

基于网络药理学及实验验证探讨姜黄素治疗艾滋病的作用机制

郭文涛¹, 王湘祖^{2#}, 梁殷熹³, 何斯涵¹, 庄俊豪³, 阮永队⁴, 王丽萍⁵, 卢洪梅^{2,4*}, 赵青^{5*}

1. 广东医科大学 基础医学院, 广东 东莞 523808

2. 广东医科大学 第二临床医学院, 广东 东莞 523808

3. 广东医科大学 药学院, 广东 东莞 523808

4. 广东医科大学附属东莞第一医院, 广东 东莞 523710

5. 广东医科大学 护理学院, 广东 东莞 523808

摘要: **目的** 采用网络药理学和分子对接技术探索姜黄素在抗艾滋病病毒感染和艾滋病中的潜在作用机制, 并通过体外实验验证其抗病毒活性。**方法** 使用 PubChem、TCMSP 等数据库预测姜黄素的潜在靶点。利用 DisGeNET 等数据库确定艾滋病疾病靶点。通过交集分析确定共同靶点, 并构建蛋白质相互作用(PPI)网络, 筛选核心靶点。通过 Cytoscape 软件和 Metascape 平台进行网络拓扑学分析、基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。使用 Autodock Vina 软件评估姜黄素与关键靶点的结合潜力。通过细胞计数试剂盒-8(CCK-8)试验评估姜黄素的细胞毒性, HIV 假病毒实验检测姜黄素的抗病毒效果, qRT-PCR 和 Western blotting 分析主要基因盒蛋白表达变化。**结果** 姜黄素作用靶点与艾滋病疾病相关靶点的交集共有 307 个交集靶点。PPI 网络分析发现 53 个核心靶点。GO 富集分析结果显示, 姜黄素抗艾滋病主要涉及的生物学过程有对激素的响应、对肽的响应等。KEGG 信号通路富集分析发现关键信号通路包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路, 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路等。分子对接分析显示姜黄素与白蛋白(ALB)、表皮生长因子受体(EGFR)、Akt1 等关键靶点具有强结合能力。HIV 假病毒实验显示姜黄素能显著降低病毒感染率。qRT-PCR 和 Western blotting 结果显示姜黄素处理后 EGFR 表达降低。**结论** 姜黄素通过作用于多个与 HIV 相关的靶点显示出抗 HIV 的潜力, 其多靶点作用机制为艾滋病治疗提供了新的可能性。

关键词: 姜黄素; 艾滋病; 网络药理学; 分子对接; 假病毒; 表皮生长因子受体; 蛋白激酶 B

中图分类号: R285.5; R286.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)04-0925-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.04.007

Mechanism of curcumin in treatment of acquired immune deficiency syndrome based on network pharmacology and experimental verification

GUO Wentao¹, WANG Xiangzu², LIANG Yinxi³, HE Sihan¹, ZHUANG Junhao³, RUAN Yongdui⁴, WANG Liping⁵, LU Hongmei^{2,4}, ZHAO Qing⁵

1. School of Basic Medical Sciences, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

2. The Second School of Clinical Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

3. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

4. The First Dongguan Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Dongguan 523710, China

5. School of Nursing, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

Abstract: Objective To explore the potential mechanisms of curcumin against HIV infection and acquired immune deficiency syndrome by network pharmacology and molecular docking techniques, followed by *in vitro* experimental validation of its antiviral activity. **Methods** Potential targets of curcumin were predicted using databases such as PubChem and TCMSP. Acquired immune

收稿日期: 2026-01-05

基金项目: 广东省中医药局科研项目(20232097, 20251427); 东莞市科技计划项目(20241600403291); 广东医科大学临床+基础科技创新专项计划(4SG25302G)

作者简介: 郭文涛, 男, 硕士, 高级实验师, 研究方向为病毒学。E-mail: wentaoguo@126.com

#共同第一作者: 王湘祖, 男, 本科生。E-mail: 353187041@qq.com

*通信作者: 卢洪梅, 女, 博士, 副教授, 研究方向为中医药学。E-mail: luhongmei_004@163.com

赵青, 女, 博士, 讲师, 研究方向为护理学。E-mail: 8534836@qq.com

deficiency syndrome-related targets were identified using DisGeNET databases. Common targets were determined through intersection analysis, and a PPI network was constructed to screen core targets. GO function enrichment, and KEGG pathway enrichment were performed using Cytoscape software and the Metascape platform. Autodock Vina software was used to evaluate the binding affinity of curcumin with key targets. The cytotoxicity of curcumin was assessed using the CCK-8 assay, its antiviral effect was detected by HIV pseudovirus assay, and changes in major gene expression were analyzed by qRT-PCR and Western blotting. **Results** A total of 307 overlapping targets were identified between curcumin targets and acquired immune deficiency syndrome-related targets. PPI network analysis revealed 53 core targets. GO enrichment analysis indicated that the biological processes primarily involved in the anti-acquired immune deficiency syndrome effect of curcumin included response to hormone and response to peptide. KEGG pathway enrichment analysis identified key signaling pathways, including the MAPK and the PI3K/Akt signaling pathway. Molecular docking analysis showed strong binding affinity of curcumin with key targets such as ALB, EGFR, and Akt1. The HIV pseudovirus assay demonstrated that curcumin significantly reduced viral infection rates. qRT-PCR and Western blotting results showed decreased EGFR expression following curcumin treatment. **Conclusion** Curcumin exhibits anti-HIV potential by acting on multiple HIV-related targets, and its multi-target mechanism offers new possibilities for acquired immune deficiency syndrome treatment.

Key words: curcumin; acquired immune deficiency syndrome; network pharmacology; molecular docking; pseudovirus; EGFR; Akt

艾滋病是由人类免疫缺陷病毒（HIV）引起的获得性免疫缺陷综合征，已成为全球主要的公共卫生问题之一。截至 2025 年 6 月，全国报告 HIV 感染者/艾滋病患者 138.7 万例，报告死亡 50.6 万例，艾滋病对我国的公共卫生系统有着巨大的威胁^[1]。目前，抗逆转录病毒药物是用于控制艾滋病病毒传播最常用的药物，尽管抗逆转录病毒药物可有效抑制病毒复制，但存在病毒潜伏库难以清除、长期服药所致的不良反应以及耐药株的出现等问题，临床上仍缺乏有效的治愈手段^[2]。HIV 感染的复杂性和宿主免疫系统的多维度参与，决定了单一靶点的治疗策略难以实现功能性治愈。因此，寻找能够多靶点调控宿主-病毒相互作用且成本可控的候选药物，成为艾滋病治疗研究的重要方向。中药因其多组分、多靶点的作用特点，在艾滋病的辅助治疗中受到广泛关注^[3]。姜黄素是传统中药姜黄的主要活性成分，具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性。已有研究证实姜黄素能够作为 HIV 蛋白酶和整合酶的抑制剂，同时还可以抑制 HIV-1LTR 基因组、炎症分子以及多种与 HIV 相关的激酶活化^[4]。这些研究表明，姜黄素在抑制病毒复制、防治机会性感染、保护免疫屏障等方面均表现出潜力，提示其可能通过多靶点机制发挥抗 HIV 效应。网络药理学是一门新兴的生物信息学学科，广泛用于中医药研究，符合中医“多成分、多靶点”治疗的整体理论。结合分子对接技术，分析蛋白质受体与药物小分子的结合，能够深入研究受体的特性及其与药物分子间的相互作用能力^[5]。本研究整合网络药理学、分子对接与体外实验验证^[6]，系统预测并部分验证了姜黄素抗艾滋病的潜在靶点网络及关键信号通路，

为艾滋病的临床治疗提供新的思路。

1 网络药理学方法

1.1 姜黄素靶点和疾病靶点的获取和筛选

通过 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 获取姜黄素的 SDF 分子结构，运用中药系统药理学数据库与分析平台 [TCMSP, 口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$, 类药性 (DL) ≥ 0.18]、DrugBank 数据库、BindingDB 数据库、STITCH 数据库 (置信度 ≥ 0.7)、PharmMapper 数据库 (归一化拟合得分 ≥ 0.8)、SwissTargetPrediction 数据库 (概率 ≥ 0.5)、SEA 数据库 (最大 Tanimoto 系数 ≥ 0.5) 共 7 个数据库收集姜黄素所作用的蛋白靶点，并利用通用蛋白质资源数据库 (UniProt) 标准化蛋白靶点信息。将所得靶点汇总、去重，最终确定姜黄素所作用的靶点。

利用 DisGeNET 数据库 (<https://www.disgenet.org/>)、TTD 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>)、GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库 (<https://omim.org/>)、DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>)，以“AIDS”“acquired immuno deficiency syndrome”为关键词，进行检索与筛选，后利用 Uniprot 数据库将所得到的疾病靶点标准化。将所得靶点汇总、去重，最终确定艾滋病的疾病靶点。将姜黄素所作用的靶点、疾病靶点取交集，绘制药物-疾病相关交集靶点维恩 (Venn) 图。

1.2 构建交集靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络以筛选核心靶点

利用 Cytoscape 3.10.0 构建 PPI 网络，通过插件将所得的交集靶点生成 PPI 网络，并使用 Cytoscape

软件的“analyze network”功能和 CytoNCA 插件对网络进行拓扑学特征属性值的计算和分析, 设置相互作用置信度阈值 ≥ 0.7 , 进行中心性分析, 筛选出核心靶点和关键靶点。

1.3 交集靶点基因本体 (GO) 功能与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

将交集靶点导入生物学信息注释数据库 Metascape, 对交集靶点进行生物过程 (BP)、分子功能 (MF)、细胞组分 (CC) 以及 KEGG 信号通路富集分析。将符合条件的前 10 位 GO 富集分析结果及 KEGG 信号通路纳入后续分析。运用 R 4.1.1 绘制气泡图将 GO 富集分析和 KEGG 信号通路分析的结果可视化。

1.4 构建姜黄素“功能-交集靶点-通路”网络

运用 Cytoscape 3.10.0 构建姜黄素“功能-交集靶点-通路”网络, 分析其网络拓扑学参数, 包括度 (degree) 值、介数中心性 (betweenness centrality)、接近中心性 (closeness centrality)、局部边连通性 (LAC)、平均最短路径长度等。

1.5 关键靶点与主要活性成分的分子对接分析

通过 PDB 数据库下载关键靶点的 3D 结构文件, 并使用 SWISS-MODEL 进行同源建模以补全丢失的环区 (loop)。同时, 从 PubChem 数据库中下载姜黄素的 3D 结构文件。使用 Autodock Vina 1.1.2 软件进行分子对接, 对接盒子中心设置为受体中原配体的中心坐标。结果通过分子可视化软件 PyMOL 2.4.0 与 R 4.1.1 分别绘制分子对接示意图。

2 细胞实验

2.1 材料

人胚肾上皮细胞系 293T、人白血病 T 淋巴细胞 Jurkat T 购自中国典型培养物保藏中心; 胎牛血清由澳大利亚 AusGene X 公司供应; RPMI 1640 和 DMEM 培养基均购自美国 Invitrogen Gibco 公司; 姜黄素由 Sigma-Aldrich 公司提供 (质量分数 $\geq 94\%$, 批号 C7727), 以无水乙醇配制成母液, 并根据实验需求稀释。pNL4-3-Luc-R-E 和包膜质粒 Env 由本实验室保存; CCK-8 细胞增殖毒性检测试剂盒购自东仁化学科技(上海)有限公司(批号 NN699); 蛋白激酶 B1 (Akt1) 抗体 (批号 GB13427)、表皮生长因子受体 (EGFR) 抗体 (批号 GB151505)、肿瘤蛋白 p53 (TP53) 抗体 (批号 GB111740)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 抗体 (批号 GB15004) 购于武汉赛维尔生物科技有限公司; BCA 蛋白定量

试剂盒购于武汉三鹰生物科技有限公司; 引物合成及序列分析由上海生工生物工程有限公司完成; 细胞转染试剂 Lipofectamine™ 3000 由 Invitrogen 公司供应; E1960 荧光检测试剂盒由 Promega 公司供应。

2.2 CCK-8 试验

采用 CCK-8 法评估姜黄素对 Jurkat T 细胞的毒性。取 100 μL Jurkat T 细胞 (5×10^4 个/mL) 接种到 96 孔板中, 24 h 后, 向孔中加入含有不同浓度 [对照 (0)、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50 $\mu\text{mol/L}$] 的姜黄素的完全培养基, 另设不含细胞和姜黄素的培养基为空白组, 每个浓度设置 5 个重复孔。孵育 24 h 后, 每孔加入 10 μL CCK-8 溶液, 继续培养 1 h 后, 于 450 nm 处测量吸光度 (A) 值, 实验重复 3 次, 计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.3 Western blotting 实验

用含有 RIPA 的细胞裂解液裂解细胞, 收集各组细胞蛋白标本, 经 10% SDS-PAGE 电泳后将蛋白转移到聚偏氟乙烯膜 (PVDF) 上, 用 5% 脱脂奶粉封闭 1 h, 加稀释的一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。TBST 清洗 4 次, 每次 15 min。加入 HRP 标记的二抗, 室温孵育 1 h, TBST 洗涤 4 次, 每次 15 min。采用化学发光检测试剂盒检测信号。使用甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 作为内参, 以计算出蛋白相对表达量。

2.4 HIV 假病毒制备及姜黄素抗假病毒感染检测

将 HIV 支架质粒 pNL4-3-Luc-R-E 和包膜质粒 Env 按照 1:1 的比例用 Lipofectamine 3000 转染试剂共转染至 293T 细胞。收集上清液评估假病毒感染效力, 储存于 -80°C 备用。将病毒梯度稀释后感染细胞, 使用荧光素酶活性检测试剂盒检测感染效果, 选择荧光强度在 (5~40) 万的病毒浓度进行后续实验。将 Jurkat T 细胞按 1×10^5 个/mL 密度接种于 96 孔板, 加入含不同浓度药物 (0、5、10、15 $\mu\text{mol/L}$) 的培养基, 每孔加入 10 μL 假病毒稀释液, 混匀。感染 48 h 后, 每孔加入 100 μL 荧光素酶检测试剂, 测定荧光强度 (RLU)。将加入姜黄素和假病毒的组为实验组, 不加姜黄素的假病毒感染细胞为对照组, 不含姜黄素和假病毒的细胞为空白组, 计算感染率。

$$\text{感染率} = (\text{RLU}_{\text{实验}} - \text{RLU}_{\text{空白}}) / (\text{RLU}_{\text{对照}} - \text{RLU}_{\text{空白}})$$

2.5 实时荧光定量 PCR

收集用 HIV 假病毒和 (或) 姜黄素处理 24 h 后的 Jurkat T 细胞, 设不含姜黄素和假病毒的 Jurkat T

细胞为对照组,使用 ES Science RNA 快速提取试剂盒提取总 RNA。使用分光光度计检测 RNA 的纯度和浓度。使用 Thermo Scientific 逆转录试剂盒将总 RNA 逆转录为 cDNA。利用 Power Up SYBR Green Master Mix 通过 qPCR 检测主要信号通路相关基因的 mRNA 表达。以 β -actin 为内参基因,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算 mRNA 的相对表达量。在本研究中选取 degree 值排名前 5 位、分子对接结合能 < -4 kcal/mol ($1 \text{ cal} = 4.2 \text{ J}$), 选取 3 个关键靶点 (Akt1、EGFR、TP53) 进行验证, 引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 基因引物
Table 1 qRT-PCR gene primers

基因	引物序列
Akt1	正向 5'-CTGCACAAACGAGGGGAGTA-3'
	反向 5'-GCGCCACAGAGAAGTTGTTG-3'
EGFR	正向 5'-ATCTGTAAACCCGCTGTGCTC-3'
	反向 5'-GGCATTCTCCACGAAGTCTC-3'
TP53	正向 5'-CCAGGGCAGCTACGGTTTC-3'
	反向 5'-CTCCGTCATGTGCTGTGACTG-3'
β -actin	正向 5'-GGACTTCGAGCAAGAGATGG-3'
	反向 5'-AGCACTGTGTTGGCGTACAG-3'

2.6 数据分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 预测姜黄素的作用靶点

利用 TCMSP、DrugBank、BindingDB、STITCH、PharmMapper、SwissTargetPrediction、SEA 数据库预测姜黄素的作用靶点。通过 UniProt 数据库进行标准化处理, 汇总并去重后, 共得到姜黄素作用靶点 472 个。通过检索 TCMSP、DisGeNET、TTD、GeneCards、OMIM、DrugBank 数据库, 将得到的靶点导入 UniProt 数据库进行标准化。经过汇总和去重, 最终确定艾滋病靶点 4 469 个。绘制姜黄素作用靶点与艾滋病靶点的交集韦恩图, 结果显示交集靶点共 307 个, 见图 1。

3.2 构建交集靶点 PPI 网络筛选关键靶点

将交集靶点导入 Cytoscape 3.10.0 构建姜黄素作用靶点与艾滋病靶点的 PPI 网络。结果显示, 共有 307 个交集靶点, 靶点间存在 5 591 条相互关系。为进一步明确关键靶点, 基于 PPI 网络的拓扑学特征进行筛选, 最终确定核心靶点 53 个。在这些靶点

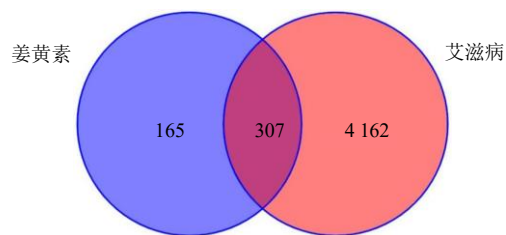


图 1 姜黄素作用靶点与艾滋病靶点的交集韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of curcumin targets and acquired immune deficiency syndrome-related targets

中, degree 值排名前 15 位的关键靶点包括半胱天冬酶 3 (CASP3)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、Akt1、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、EGFR、白蛋白 (ALB)、核因子 κ B 亚基 1 (NFKB1)、Jun 原癌基因 (JUN)、雌激素受体 1 (ESR1)、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、糖原合成酶激酶 3 β (GSK3B)、肉瘤病毒癌基因同源物 (SRC), 见图 2、表 2。

3.3 核心靶点的 GO 和 KEGG 富集分析

利用 Metascape 平台对交集靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 以探究姜黄素抗艾滋病的作用机制。取 $-\lg P$ 值排名前 10 位的条目, 并绘制成气泡图, 见图 3。GO 富集结果显示, 姜黄素抗艾滋病主要涉及对激素的响应、对肽的响应等。在 KEGG 信号通路富集分析的结果中发现磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路等起着重要作用, 见图 4。

3.4 构建“功能 - 交集靶点 - 通路”网络

利用 Cytoscape 3.10.0 绘制姜黄素抗艾滋病的“功能 - 交集靶点 - 通路”网络, 见图 5。网络中, 有 2 个交集靶点未富集于前 10 位的 GO 或 KEGG 条目中, 故未在网络图中展示。该网络图包含 281 个节点, 相互作用关系总计 1 814 条。在该网络图中, 节点的相对大小表示其涉及的生物功能数量, 节点越大, 在生物学中的重要性也越高。分析显示, 核心靶点如 EGFR (参与 8 个生物学过程)、Akt1 (参与 9 个生物学过程)、TP53 (参与 7 个生物学过程) 同时参与多个功能模块, 提示姜黄素可能通过调控这些多功能节点, 协同影响艾滋病相关的免疫应答、炎症反应和细胞凋亡过程。

3.5 姜黄素与关键靶点的分子对接分析

将 53 个核心靶点中 degree 值排名前 15 位的靶

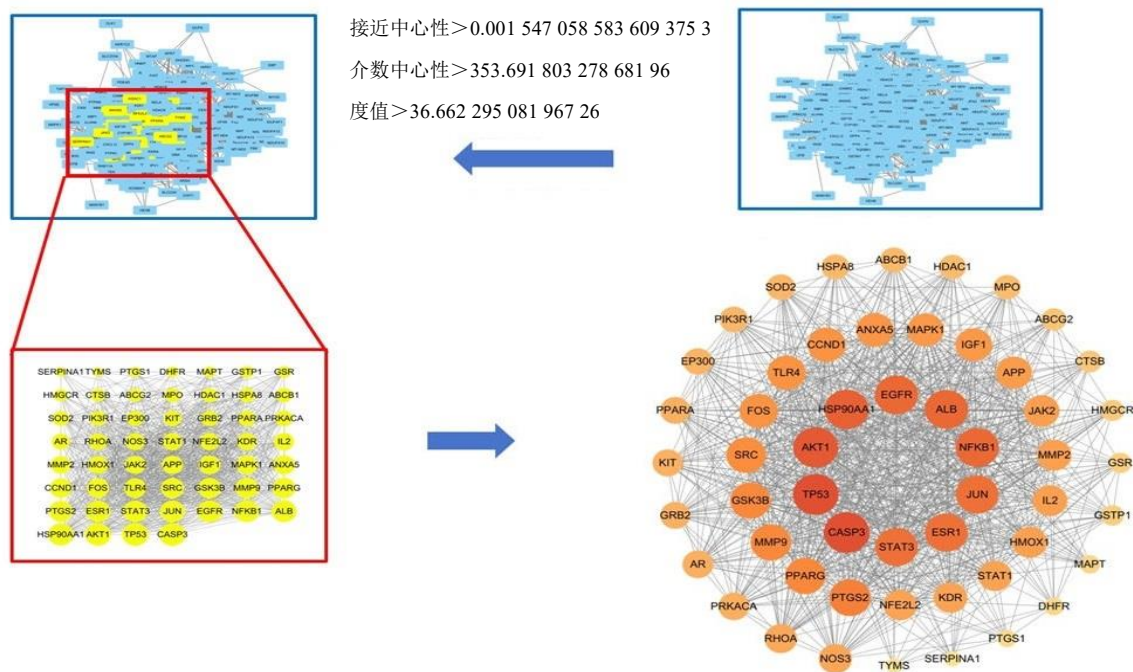


图 2 姜黄素抗艾滋病核心靶点的筛选

Fig. 2 Screening for core targets of curcumin against acquired immune deficiency syndrome

表 2 核心靶点分析

Table 2 Core target analysis

靶点名称	紧密中心性	介数中心性	度值
ALB	0.529 77	0.050 59	156
Akt1	0.524 57	0.038 26	155
TP53	0.518 02	0.046 96	149
STAT3	0.518 58	0.025 09	139
EGFR	0.476 16	0.016 01	134
HSP90AA1	0.499 13	0.015 85	131
JUN	0.498 00	0.009 99	130
CASP3	0.485 49	0.011 35	129
NFKB1	0.489 48	0.008 25	126
SRC	0.489 44	0.009 35	123
ESR1	0.485 24	0.007 08	122
MMP9	0.473 95	0.010 22	110
PTGS2	0.472 89	0.007 58	108
PPARG	0.474 11	0.008 99	105

点与姜黄素进行分子对接,见表 3。姜黄素与 ALB、EGFR、TP53 等靶点的亲和力均较好,见图 6。

3.6 姜黄素的细胞毒性实验以及对 HIV 假病毒感染的抑制作用

细胞毒性实验结果显示, Jurkat T 细胞活力与姜黄素浓度呈明显的剂量相关性,随着药物浓度的增加细胞存活率显著降低。姜黄素对细胞的半数抑

制浓度 (IC_{50}) 为 $(36.27 \pm 4.10) \mu\text{mol/L}$ 。当浓度达到 $20 \mu\text{mol/L}$ 时,细胞活性降至 80% 以下,因此后续实验选择了低毒性的 5、10、15 $\mu\text{mol/L}$ 进行。将姜黄素与 HIV 假病毒共培养细胞 48 h 后,检测荧光强度计算病毒感染率,发现病毒感染率随着药物浓度的增加而降低,见图 7。

3.7 qRT-PCR 结果

通过 qRT-PCR 检测结果显示,与对照组相比, HIV 假病毒组 *Akt1*、*EGFR* mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.01$); 与 HIV 假病毒相比,姜黄素 (10、15 $\mu\text{mol/L}$) 组的 *EGFR* mRNA 表达降低 ($P < 0.05$),见图 8。

3.8 Western blotting 结果

Western blotting 检测结果显示,与对照组相比, HIV 假病毒组 *Akt1*、*EGFR* 蛋白相对表达量显著升高 ($P < 0.05$); 与 HIV 假病毒相比,姜黄素 (10、15 $\mu\text{mol/L}$) 组的 *EGFR* 蛋白相对表达量显著降低 ($P < 0.05$),见图 9。

4 讨论

姜黄素作为一种多功能的天然化合物在艾滋病治疗中显示出巨大的潜力^[4]。Tat 蛋白是 HIV-1 复制的关键因素, Ali 等^[7]的研究发现,姜黄素可以增加其降解速度,从而有效地抑制病毒的复制。有研究发现,姜黄素可以作为光敏剂,用于治疗艾滋病

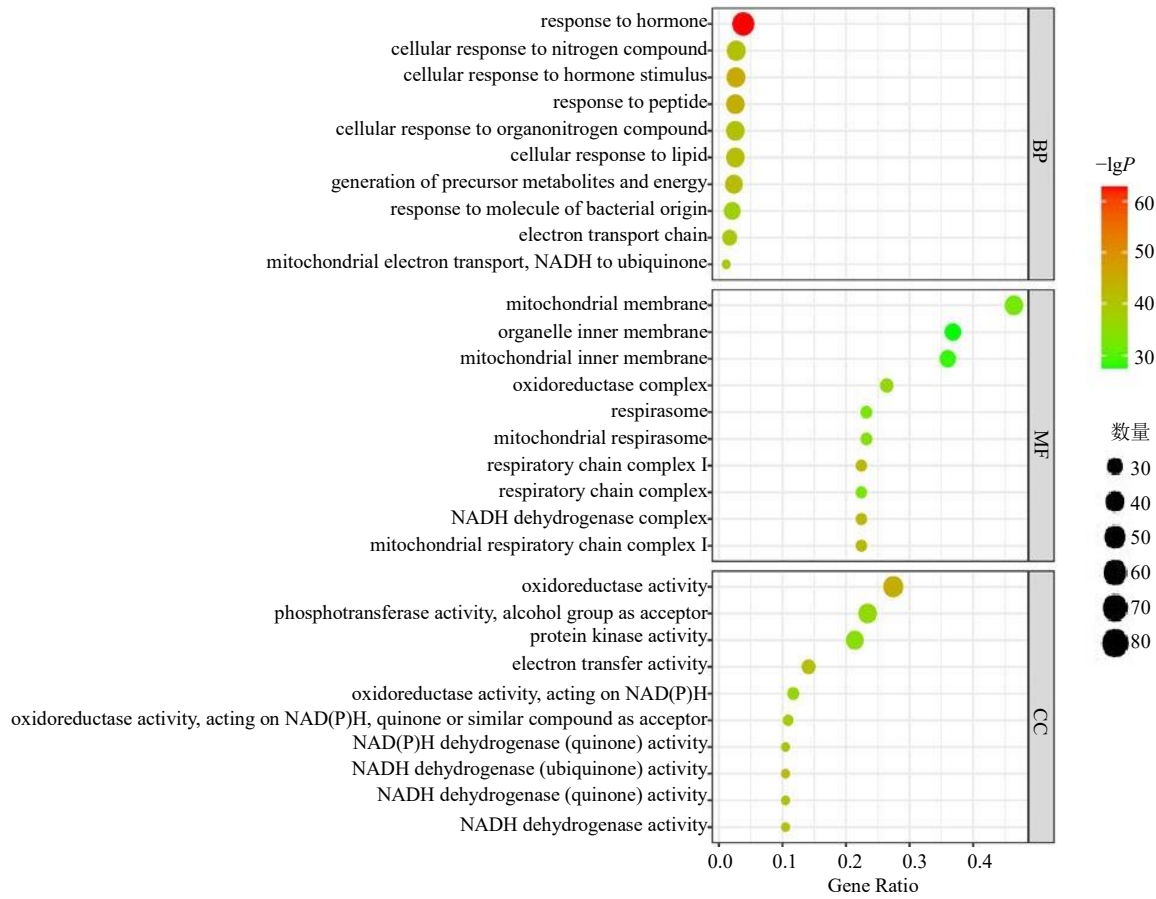


图 3 GO 分析气泡图

Fig. 3 Bubble plots of GO enrichment analysis

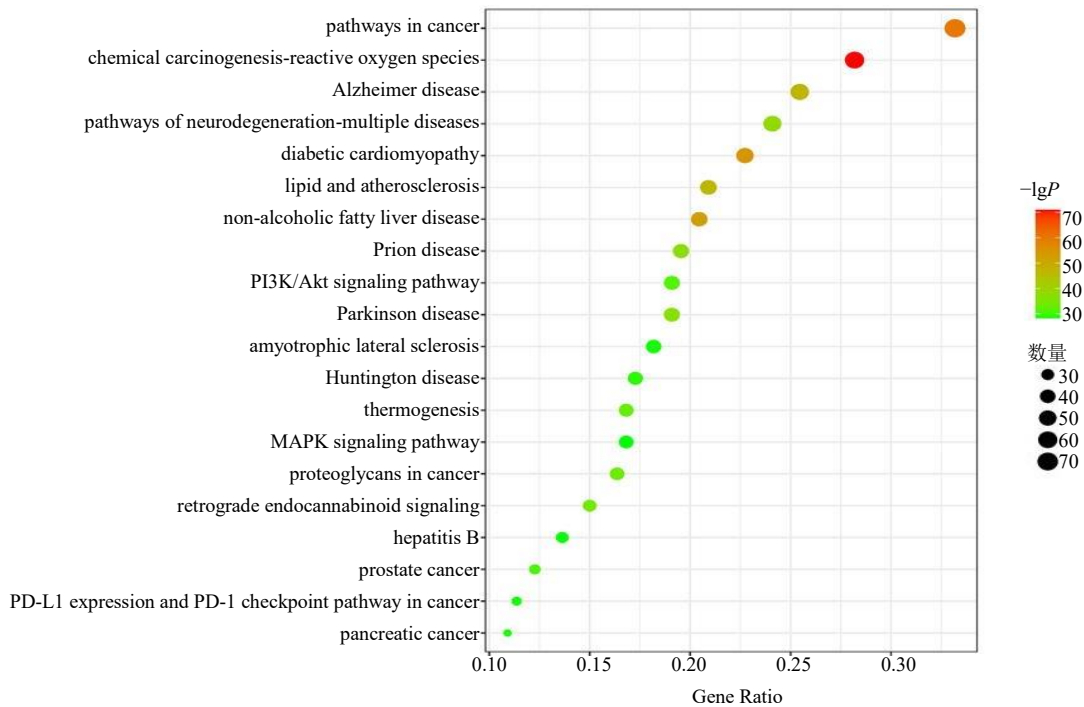


图 4 KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 4 Bubble plots of KEGG pathway enrichment analysis

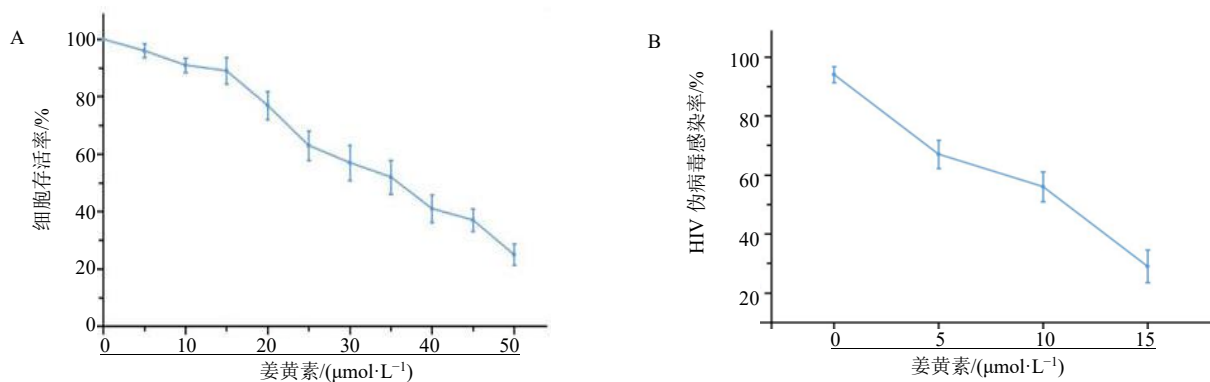
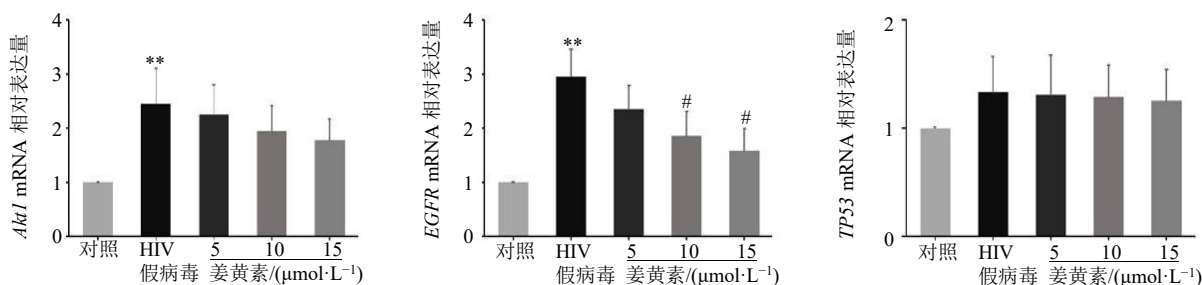


图 7 姜黄素对 Jurkat T 细胞的毒性实验 (A) 及对 HIV 假病毒感染抑制作用 (B)

Fig. 7 Cytotoxicity of curcumin on Jurkat T cells (A) and its inhibitory effect on HIV pseudovirus infection (B)

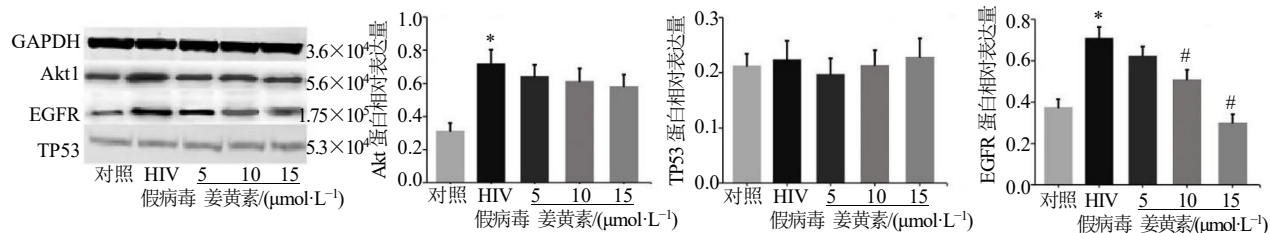


与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与 HIV 假病毒组比较: # $P < 0.05$ 。

** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ vs HIV pseudovirus group.

图 8 qRT-PCR 检测基因的相对表达量 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 8 Relative expression of genes detected by qRT-PCR ($\bar{x} \pm s, n = 6$)



与对照组比较: * $P < 0.05$; 与 HIV 假病毒组比较: # $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs HIV pseudovirus group.

图 9 Western blotting 检测蛋白的相对表达量 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 9 Relative expression of protein detected by Western blotting ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

患者的口腔问题,减少葡萄球菌、肠细菌等微生物总数,这为姜黄素在艾滋病治疗中的应用开辟了新的可能^[8]。姜黄素可显著抑制艾滋病患者来源的念珠菌的附着^[9],提示其作为抗真菌药物的潜力,这对易感真菌的艾滋病患者尤为重要。更重要的是,姜黄素还被发现可以保护黏膜上皮屏障,阻止 Toll 样受体介导的 HIV 在慢性感染 T 细胞中的复制,防止病毒的进一步传播^[10]。一项研究表明,姜黄素

可能与传统的高效抗逆转录病毒治疗药物结合,成为治疗艾滋病的新的治疗方案,这为姜黄素在治疗艾滋病中的应用提供了新的思路^[11]。总之,姜黄素在抑制病毒复制、治疗相关症状以及保护黏膜屏障等方面都有显著的效果,随着研究的深入,姜黄素可能会成为治疗艾滋病的重要手段。

PPI 网络分析表明,姜黄素通过与多个靶点相互作用,展示其对艾滋病的潜在治疗效果。研究中

识别的核心靶点包括 CASP3、TP53、Akt1、EGFR 等 15 个核心靶点。分子对接结果显示,姜黄素与 ALB、EGFR 等多个关键靶点结合能低于 -5 kcal/mol,表现出良好的结合能力,这进一步支持了姜黄素在分子水平上对艾滋病相关靶点的有效作用。这种较强的分子亲和力进一步支持姜黄素作为抗艾滋病候选药物的潜力。本研究进一步采用假病毒技术验证姜黄素对部分核心靶点的表达和功能的影响。假病毒是一种模拟真实病毒入侵过程但缺乏自我复制能力的工具,广泛应用于病原学研究和疫苗开发^[12]。本研究采用 HIV 假病毒模型评估姜黄素的抗病毒效果,结果显示姜黄素可降低病毒感染率。qRT-PCR 及 Western blotting 结果显示, HIV 假病毒感染后 Akt1、EGFR mRNA 和蛋白相对表达均显著上调,而姜黄素处理可显著降低其表达,提示姜黄素可能通过下调 EGFR 抑制病毒感染。EGFR 不仅是多种癌症的驱动因子,在 HIV-1 感染周期中也扮演着重要角色。研究表明,EGFR 的激活可以促进 HIV-1 进入靶细胞,其下游的 PI3K/Akt 信号通路更是病毒完成内吞、脱壳及早期复制事件所利用的关键宿主通路^[13-14]。因此推测姜黄素诱导的 EGFR 下调,可能通过减弱 PI3K/Akt 通路的异常激活,从而阻碍病毒利用该通路完成早期感染步骤。

通过 KEGG 基因富集分析显示,姜黄素通过多种通路发挥治疗艾滋病作用,包括 MAPK、PI3K/Akt 信号通路等。MAPK 信号通路通过调节病毒的复制及其在宿主细胞机制内的传播,在 HIV 感染和艾滋病中发挥着重要作用^[15]。研究表明,HIV 感染时 MAPK 信号通路可被激活,并与 JAK2/STAT5、PI3K/Akt 等通路交互作用,共同影响 HIV 感染及艾滋病进展^[16-17]。PI3K/Akt 信号通路在细胞生理及病理过程中发挥关键作用。研究表明,该通路不仅参与 HIV-1 对单核巨噬细胞、胶质细胞、淋巴细胞等靶细胞感染,还影响病毒潜伏库建立、HIV 相关神经认知障碍及炎症损伤等病理过程^[18-19]。在 HIV-1 感染的巨噬细胞中,该通路的激活与细胞自噬、凋亡及寿命延长密切相关。激活的 Akt 通过磷酸化多种底物蛋白,调控细胞的生存和死亡^[20]。此外,PI3K/Akt 信号通路还参与了 HIV-1 在 CD4⁺T 细胞中的整合、潜伏病毒库的形成及病毒逆转过程^[14]。在 HIV-1 相关的神经毒性中,该通路通过调节星形胶质细胞和小胶质细胞的反应,影响神经炎症和神经元损伤^[21]。因此,PI3K/Akt 信号通

路不仅是理解 HIV-1 感染和艾滋病发病机制的重要环节,也为开发新的治疗策略提供了潜在靶点。本研究初步勾勒出姜黄素的可能作用轴,即通过靶向 EGFR 等关键蛋白,扰动 PI3K/Akt 等宿主细胞信号网络,进而干扰 HIV-1 早期感染。Akt1 作为 PI3K/Akt 通路核心枢纽,假病毒感染后表达上调,抑制该通路可抑制 HIV-1 复制与潜伏库维持^[18, 20]。因此,姜黄素可能通过直接或间接干预 PI3K/Akt 信号轴的活化,改变宿主细胞微环境,发挥抗艾滋病作用。

综上,本研究揭示了姜黄素可能通过靶向 EGFR、Akt1,调控 PI3K/Akt、MAPK 信号通路,从而抑制 HIV 感染的潜在多靶点作用机制,为姜黄素作为艾滋病辅助治疗候选药物提供了新的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 2025 年 6 月全国艾滋病性病疫情 [J]. 中国艾滋病性病, 2025, 31(9): 927.
- [2] Rashid A, Li K, Feng Y, *et al.* HIV-1 genetic diversity: A challenge for AIDS vaccine development: A retrospective bibliometric analysis [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(1): 2014733.
- [3] 杨欣怡, 苏琛, 刘晶晶, 等. 中医药治疗艾滋病的进展 [J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(4): 4-8.
- [4] Prasad S, Tyagi A K. Curcumin and its analogues: A potential natural compound against HIV infection and AIDS [J]. *Food Funct*, 2015, 6(11): 3412-3419.
- [5] Luo T T, Lu Y, Yan S K, *et al.* Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: Methodology, application and prospective [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 72-80.
- [6] 赵江峰, 徐江林, 何佳乐, 等. 基于数据挖掘、网络药理学及实验验证探究清毒稳心方治疗扩张型心肌病的用药规律及作用机制 [J]. *中草药*, 2025, 56(19): 7118-7129.
- [7] Ali A, Banerjee A C. Curcumin inhibits HIV-1 by promoting Tat protein degradation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 27539.
- [8] Cristina da Silva F, Rosa L P, Santos G P D O, *et al.* Total mouth photodynamic therapy mediated by blue LED and curcumin in individuals with AIDS [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020, 18(7): 689-696.
- [9] Martins C V B, da Silva D L, Neres A T M, *et al.* Curcumin

- as a promising antifungal of clinical interest [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(2): 337-339.
- [10] Ferreira V H, Nazli A, Dizzell S E, *et al.* The anti-inflammatory activity of curcumin protects the genital mucosal epithelial barrier from disruption and blocks replication of HIV-1 and HSV-2 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124903.
- [11] Tang H M, Lu D X, Pan R, *et al.* Curcumin improves spatial memory impairment induced by human immunodeficiency virus type 1 glycoprotein 120 V3 loop peptide in rats [J]. *Life Sci*, 2009, 85(1-2): 1-10.
- [12] 张新禹, 黄维金, 赵晨燕, 等. HIV 假病毒研究与应用进展 [J]. *中国艾滋病性病*, 2021, 27(11): 1310-1313.
- [13] Barclay R A, Mensah G A, Cowen M, *et al.* Extracellular vesicle activation of latent HIV-1 is driven by EV-associated c-Src and cellular SRC-1 via the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Viruses*, 2020, 12(6): 665.
- [14] Hamada K, Maeda Y, Mizutani A, *et al.* The phosphatidylinositol 3-kinase p110 α /PTEN signaling pathway is crucial for HIV-1 entry [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(1): 130-138.
- [15] [14] Toschi E, Bacigalupo I, Strippoli R, *et al.* HIV-1 Tat regulates endothelial cell cycle progression via activation of the Ras/ERK MAPK signaling pathway [J]. *Mol Bio Cell*, 2006, 17(4): 1985-1994.
- [16] Gong J, Shen X H, Chen C, *et al.* Down-regulation of HIV-1 infection by inhibition of the MAPK signaling pathway [J]. *Virol Sin*, 2011, 26(2): 114-122.
- [17] Tóthová Z, Šemeláková M, Solárová Z, *et al.* The role of PI3K/AKT and MAPK signaling pathways in erythropoietin signalization [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7682.
- [18] Chandra P K, Gerlach S L, Wu C X, *et al.* Mesenchymal stem cells are attracted to latent HIV-1-infected cells and enable virus reactivation via a non-canonical PI3K-NF κ B signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14702.
- [19] Ayasolla K R, Rai P, Rahimpour S, *et al.* Tubular cell phenotype in HIV-associated nephropathy: Role of phospholipid lysophosphatidic acid [J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 99(1): 109-115.
- [20] Jeong J J, Kim D H. 5,7-Dihydroxy-6-methoxy-flavonoids eliminate HIV-1 D3-transfected cytoprotective macrophages by inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(9): 1355-1365.
- [21] Zhou F, Liu X M, Gao L, *et al.* HIV-1 Tat enhances purinergic P2Y4 receptor signaling to mediate inflammatory cytokine production and neuronal damage via PI3K/Akt and ERK MAPK pathways [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 71.

[责任编辑 高源]