

· 综述 ·

天然产物中的 HIV-1非核苷类逆转录酶抑制剂

王茜^{1,2}, 杨柳萌¹, 郑永唐^{1*}

(1. 中国科学院昆明动物研究所, 云南 昆明 650223; 2. 中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘要:综述了天然产物中对 HIV-1 逆转录酶具有抑制活性的化合物的来源和分类。重点介绍了几种 HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTIs) 的性质、特点、抗 HIV-1 活性及其构效关系。从天然资源和传统中草药发现具有新结构、新作用机制的天然 NNRTIs 是开发研制抗 HIV-1 药物的一条极有希望的途径。

关键词: HIV-1; 逆转录酶; 非核苷类逆转录酶抑制剂

中图分类号: R931.71; R512.99

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2003)04-0381-04

Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors of HIV-1 from natural products

WANG Qian^{1,2}, YANG Liu-meng¹, ZHENG Yong-tang¹

(1. Kunming Institute of Zoology, CAS, Kunming 650223, China; 2. Graduate School, CAS, Beijing 100039, China)

Key words HIV-1; reverse transcriptase; nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors

获得性免疫缺陷综合症 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 又称为艾滋病, 是由人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染引起的, 以全身免疫系统严重损害为特征的传染病。AIDS 的主要临床特征是发生机会性感染和肿瘤。我国 AIDS 呈加速流行的趋势, 如以目前的增长速度 (30% ~ 40%) 发展, 到 2010 年, 我国 HIV 感染者将超过 1 000 万人。但至今未有确切效果的 HIV 疫苗, 抗 HIV 药物仍是防治 HIV 感染的主要方式。

逆转录是 HIV 复制周期中十分重要的一步: 病毒 RNA 通过逆转录酶 (reverse transcriptase, RT) 催化合成能够整合进入宿主细胞基因组中的前病毒 DNA。RT 是 HIV-1 抑制剂的主要靶点之一。在现有 16 种已被 FDA 批准的抗 HIV-1 化合物中, 以 RT 为靶点就有 10 种, 其中 6 种为核苷类 RT 抑制剂 (nucleoside RT inhibitors, NRTIs), 1 种为核苷酸类 RT 抑制剂 (nucleotide RT inhibitors), 3 种为非核苷类 RT 抑制剂 (nonnucleoside RT inhibitors, NNRTIs)。核苷类 RT 抑制剂与核苷酸类 RT 抑制剂的作用机制大致相同, 它们与正常底物竞争 RT 的催化部位, 是竞争性抑制剂^[1]。与 NRTIs 相比, NNRTIs 类药物有一些特殊的优点: 半衰期长, 可以减少病人的服药量; 能被很好地吸收, 没有食物禁忌, 毒副作用小; 能够进入到脑脊液、精液和乳液中^[2]。NNRTIs 在抗 HIV-1 中发挥着独特的作用, 但是 NNRTIs 很容易使 HIV-1 RT 产生突变, 从而使病毒对药物形成抗性。从天然资源和传统中草药中寻找具有新的结构和对 HIV-1 具有新的作用机制的天然 NNRTIs 是发展 NNRTIs 类药物的途径之一。

天然产物在结构上具有多样性。现在已从植物中分离出许多具有抑制 HIV-1 RT 活性的天然产物, 它们分属于生物碱、香豆素、氧杂蒽酮、多糖、黄酮、多酚类、萜类、醌类、鞣质、磷脂、光敏剂、蛋白质和多肽等几个大类及其类似物^[3,4]。本文选取几种有 HIV-1 RT 抑制活性的天然 NNRTIs 化合物为代表, 对它们的体内外抗 HIV-1 活性和构效关系进行简要介绍。

1 天然产物中的 HIV-1 RT 抑制剂

表 1 列出了从天然资源中筛选出的具有 HIV-1 RT 抑制活性的天然化合物^[5-11]。有些化合物正在进行临床前研究和临床试验。

2 天然产物中的几种 NNRTIs

2.1 Michellamines (米歇尔胺): Michellamines 是从喀麦隆雨林中的钩枝藤属植物 *Ancistrocladus korupensis* Liana 中提取的系列化合物, 属于萘醌 (naphthoquinone) 类。这类化合物的体外抗病毒活性见表 2^[9,10]。Michellamine B 是 3 个化合物中含量最丰富的, 对其进一步的实验研究表明, michellamine B 能够抑制多种 HIV-1 病毒株在多种细胞系、人外周血淋巴细胞和单核细胞中的复制。Michellamine B 和 F 还能够抑制已对 AZT 产生抗药性的 HIV-1 病毒株 G910-6 和对 NNRTIs 类药物 pyridinone 产生抗药性的 HIV-1 病毒株 A17 的复制。值得注意的是, 一般的 NNRTIs 只抑制 HIV-1 RT, 对 HIV-2 RT 和 HIV-2 无抑制作用, 但 michellamine A 和 B 均能抑制多种 HIV-2 病毒株^[9,10]。

2.2 海棠果素 (inophyllum): Inophyllum B 和 P 是从红厚壳属植物胡椒 *Calophyllum inophyllum* L. 中分离出来的, 属

* 收稿日期: 2002-06-03

基金项目: 国家自然科学基金 (39970851); 云南省自然科学基金 (1999C0087M); 云南省中青年科学与技术学术带头人基金资助 (95-12)

作者简介: 王茜 (1977-), 女, 云南昆明市人, 研究生, 主要从事病毒免疫学和抗 HIV 天然化合物的研究。Tel (0871) 5195684

E-mail zhengy@mail.kiz.ac.cn

* 通讯作者

表 1 天然产物中的 HIV-1 RT抑制剂
Table 1 HIV-1 RT inhibitors from natural products

化合物	来 源	归 类	化合物	来 源	归 类
来源于植物的 RT抑制剂			swertifrancheside	抱茎獐牙菜 <i>Swertia franchetiana</i>	黄酮
化合物 1	大叶吴茱萸 <i>Evodia roxburghiana</i>	生物碱	四没食子酰奎尼酸		鞣质
化合物 2	五味子 <i>Schisandra sp.</i>	木酚素	1,2,5,8,四羟基萘醌		萘醌
化合物 3	五味子	木酚素	胰蛋白酶—糜蛋白酶抑	蚕豆 <i>Vicia faba</i>	蛋白质
化合物 4	芸香草 <i>Haplophyllum ptilostylum</i>	木酚素	来源于动物的 RT抑制剂		
化合物 5	<i>Euphorbia myrsinites</i>	二萜	乳铁蛋白	牛乳	蛋白质
黄芩苷元	黄芩 <i>Scutellaria baicalensis</i>	黄酮	来源于微生物的 RT抑制剂		
黄芩苷	黄芩	黄酮	ambigol A	可疑飞氏藻 <i>Fischerella ambigua</i>	酚
小檗碱氯化物		生物碱	asterriquinone	<i>Aspergillus terreus</i>	醌
budapine	大叶吴茱萸 <i>Euodia roxburghiana</i>	生物碱	clavicoic acid	杯珊瑚菌 <i>Clavicornia pyxidata</i>	
calanolides A, B	胡桐 <i>Calophyllum lanigerum</i>	香豆素	吕宋肽菌素 A	<i>Actinomyces luzonensis</i>	chromodep-
coratolides	胡桐 <i>C. cordato-oblongum</i>	香豆素			sipeptide
costatolide	胡桐 <i>C. teysmannii</i> var.	香豆素	mniopeaks A-F	<i>Mniopetalum sp.</i>	倍半萜
鞣酸		鞣质	podoscyphic acid	<i>Podoscypha sp.</i>	脂肪酸
epicatechin 3-gallate		鞣质	quinoxapeptins A, B	<i>Betula papyrifera</i>	chromodep-
花椒碱氯化物		生物碱			sipeptide
没食子酸		鞣质	β-玉红霉素, γ-玉红霉素		醌
(-)-gomisin	五味子 <i>Schisandra chinensis</i>	木酚素	steptonigrin		生物碱
β-hydroxycatechol acid	<i>Maprounea africana</i>	三萜	sulfoquinovopyranosyl	伪杖藻属 <i>Scytonema sp.</i> , <i>Oscil-</i>	sulfolipid
3-hydroxybenzoate			glycerol	<i>labria trichoides</i> ,沼泽颤藻	ipid
金丝桃素		萘醌	来源于海洋生物的 RT抑		
inophyllums	海棠果 <i>Calophyllum inophyllum</i>	香豆素	制剂		
mallochromene	野梧桐 <i>Mallotus japonicus</i>	间苯三酚衍生物	化合物 6	<i>Gagarita tenella</i>	sulfolipid
mallojaponin	野梧桐	间苯三酚衍生物	avarol	<i>Dysidea avara</i>	醌
0甲基九节碱硫酸盐七水合物	吐根 <i>Cephaelis ipeacuanha</i>	生物碱	avarone E, avarol F	<i>D. cinerea</i>	醌
midellianines A-F	钩枝藤 <i>Ancistrocladus korupensis</i>	萘醌	角叉藻聚糖	<i>Schizymenia pacifica</i>	磷酸化的半乳糖
MRK29	苦瓜 <i>Momordica charantia</i>	蛋白质			二萜
杨梅黄酮		黄酮			
nigroic acid	球蕊五味子 <i>Schisandra sphaerandra</i>	三萜	homofascaplysin A	<i>Fascaplysinopsis reticulata</i>	类胡萝卜素
两面针碱氯化物		生物碱	cation/dehydroflavonol		
oenothein B		鞣质	hydroxydictyol	<i>D. patens</i>	二萜
原苔甾酸	冰岛衣 <i>Cetraria islandica</i>	acetogenin	illimaquinone	<i>Smeno-spongia sp.</i>	醌
九节碱二氯酸盐	吐根	生物碱	isodehydroflavonolide	<i>Fascaplysinopsis reticulata</i>	
punicacortin		鞣质	kelletin A	<i>Buccinum corneum</i>	
punicalin		鞣质	petroselic acid/petro-	无叶莲 <i>Petrosia sp.</i>	脂肪酸衍生物
putranjivain A	<i>Phyllanthus emblica</i>	鞣质	synol		
六羟黄酮		黄酮	peyssonol A	耳壳藻 <i>Peyssonellia sp.</i>	倍半萜
栲精		黄酮	plakinidine A	<i>Plakortis sp.</i>	生物碱
repandusinic acid A	石岩枫 <i>Mallotus repandus</i>	鞣质	taurospongin A	<i>Hippospongia sp.</i>	脂肪酸衍生物
salspermic acid	雷公藤 <i>Tripterygium wilfordii</i>	三萜	toxosol	<i>Toxicaria taxus</i>	醌
shephagenins A, B	银水牛角 <i>Shepherdia argentea</i>	鞣质	3,5,8-trihydroxy-4-	<i>Uerongia sp.</i>	生物碱
soualttolid	胡桐 <i>Calophyllum teysmannii</i>	香豆素	quinolone		

于香豆素类化合物。它们抑制 HIV-1 RT的 IC₅₀分别为 38 和 130 nmol/L。这 2 个化合物抑制 MOLT-4 细胞中 HIV-1 复制的 EC₅₀分别为 1.4 和 1.6 μmol/L,治疗指数 (TI, therapeutic index)值分别为 39 和 16^[12]。

2.3 绵毛胡桐内酯 (calanolide): Calanolide A 和 B 是从红厚壳属植物 *Calophyllum lanigerum* 中分离出来香豆素类化合物。这 2 个化合物的抗病毒活性见表 3,它们对不同细胞系细胞的 IC₅₀为 10~ 20 μmol/L,因此不同细胞 病毒系统测定所获得的 TI 大约在 100~ 200 之间^[13,14]。Calanolide A 体

外抑制重组 HIV-1 RT 酶活性的 EC₅₀为 0.07 μmol/L,但是 calanolide A 和 B 均不能抑制 HIV-2 RT 重组酶活性和 HIV-2 及猴免疫缺陷病毒 (SIV)。Calanolide A 能抑制抗 AZT 病毒株 G-9106 和抗 pyridinone 病毒株 A17;但能使 HIV-1 RT 产生 T139I 突变 (在 RT 上具有 T139 或 V108I 突变的 HIV-1 会对 calanolide A 产生抗性,而对 AZT 和 NNRTIs 类化合物 nevirapine 仍具有敏感性)。Calanolide A 能够抑制对包括 nevirapine 在内的大多数 NNRTIs 产生抗性的 Y181C 突变株的复制,其 EC₅₀ < 0.01 μmol/L,而 nevi-

rapine 的 $EC_{50} > 38 \mu\text{mol/L}$ 这说明 calanolide 有着与传统的 NNRTIs 不同的作用机制,它有协同 (synergy) AZT, ddI 等 NRTIs 类化合物的抗 HIV 作用^[13, 14]。临床实验结果表明,有 5% 的健康受试志愿者对口服 calanolide A 出现轻微和短暂的眩晕。在 800 mg 的剂量下,药物半衰期约为 20 h。Calanolide A 在体内能被很快地吸收,血浆中维持最大药物浓度的时间根据给药量在 2.4~5.2 h。总的说来,calanolide A 显示出安全的药物动力学结果^[15]。

表 2 Michellamines 的体外抗 HIV-1 活性

Table 2 Anti HIV-1 activity of michellamines *in vitro*

化合物	细胞	病毒株	EC_{50} ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	IC_{50} ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
michellamine A	CEM-SS	HIV-I _{RF}	10	ND
michellamine B	CEM-SS	HIV-I _{RF}	6	120
	174XCEM	HIV-I _{IIIB}	23	> 125
	CEM-SS	HIV-I _{NIH-DZ}	1	42
	C8166	HIV-I _{RF}	88	> 240
	MT-2	HIV-I _{NIH-DZ}	6	100
	CEM-SS	HIV-I _{CB1-20}	2	
	PBL _S	HIV-I _{WEJO}	5	> 240
	MT-2	HIV-I _{A17}	9	
	MT-2	HIV-I _{G9106}	5	
michellamine C	CEM-SS	HIV-I _{RF}	13	
michellamine D	CEM-SS	HIV-I _{RF}	3	17
michellamine E	CEM-SS	HIV-I _{RF}	4	23
michellamine F	CEM-SS	HIV-I _{RF}	2	188

ND: 未检测 ND: not detected

表 3 Calanolide A 和 B 的体外抗 HIV-1 活性

Table 3 Anti HIV-1 activity of calanolide A and B *in vitro*

化合物	细胞	病毒株	EC_{50} ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	IC_{50} ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
calanolide A	CEM-SS	HIV-I _{RF}	0.1	20
	CEM-SS	HIV-I _{IIIB}	0.08	
	CEM-SS	HIV-2 _{ROD}	> 10	
	174XCEM	SIV _{DeltaB670}	> 10	
	U937	HIV-I _{IIIB}	0.2	
	MM	HIV-I _{Bal}	0.05	
	PBMC	HIV-I _{WEJO}	0.03	
	CEM-SS	HIV-I _{RF}	0.4	15

2.4 黄芩苷 (baicalin): Baicalin 在体外能够抑制 HIV-1 感染正常人新鲜外周血单核细胞 (PBMC), 也能抑制 HIV-1 感染者外周血单核细胞中 HIV-1 复制, EC_{50} 分别为 0.5 和 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 。当浓度为 2 $\mu\text{g/mL}$ 时, 对 HIV-1 感染正常人新鲜 PBMC 中的前病毒 DNA 拷贝数比对照的减少 50 倍。Baicalin 体外对重组 HIV-1 RT 酶活性抑制的 IC_{50} 为 2 $\mu\text{g/mL}$; 对人 α -DNA 聚合酶无抑制作用, 而对 β -DNA 聚合酶有轻微的抑制作用。药代动力学实验结果表明, 小鼠的口服急性毒性 LD_{50} 超过 2 000 mg/kg (每天口服 2 000 mg/kg 2 周, 未发现异常变化), 20 mg/kg 用药, 5 h 后血浆中药物浓度达到最高 (874.8 ng/mL), 半衰期为 11 h^[11]。有趣的是, baicalin 不能有效地抑制细胞系中 HIV-1 的复制, 对 H9 细胞系中 HIV-1_{IIIB} 抑制的 EC_{50} 高达 112 $\mu\text{mol/L}$ (49.95 $\mu\text{g/mL}$),

$TI < 1$ ^[16]。

3 天然产物的结构与其抗 HIV-1 活性的关系

从植物资源中分离得到的天然产物往往是一系列立体异构体。同系异构体的抗 HIV-1 活性差异较大。Michellamines 共有 6 个异构体即 A, B, C, D, E, F, 但只有 A, B, F 显示出较强的抗 HIV-1 活性^[9, 10]。Inophyllums 中也只有 2 个化合物 (B, P) 具有抗 HIV-1 活性^[12]。这说明化合物的结构决定了其是否具有抗 HIV-1 活性, 以及活性的大小。以 calanolide A 为例, 天然产物 (+)-calanolide A 具有抗 HIV-1 活性; 人工合成 (+)-calanolide A, ($\pm$)-calanolide A 和 (-)-calanolide A 3 个化合物的抗 HIV-1 实验结果显示 (+)-calanolide A 和 ($\pm$)-calanolide A 均具有抗 HIV-1 活性, 其中 (+)-calanolide A 的活性与天然产物的相似, (-)-calanolide A 不具有抗 HIV-1 活性^[17]。Calanolide A 中的 C_{10} , C_{11} 和 C_{12} 是化合物具有抗 HIV-1 活性的关键。当 C_{10} 和 C_{11} 的甲基具有反式构象时, 化合物具有抗 HIV-1 活性, 当构象变为顺式时, 化合物即失去抗 HIV-1 活性。 C_{12} 的羟基变为酮基时, 化合物的抗 HIV-1 活性会降低^[18]。

天然产物可作先导化合物, 通过对其结构进行修饰得到一系列结构相似的化合物, 可望获得毒性更小而活性更高的化合物。Calanolide A 的 2 种异构体 (-)-calanolide B (costatolide) 和 (-)-dihydrocalanolide B (dihydrocostatolide) 就具有与 calanolide A 相似的抗 HIV-1 活性^[13]。从植物 *Syzgium daviflorum* 叶中分离纯化的 betulinic acid (桦木醇酸) 及其衍生物 dihydrobetulinic acid (二氢桦木醇酸) 是 HIV 与细胞膜的融合抑制剂, 也是具有抗 HIV-1 活性的天然产物, 在 H9/HIV-1_{IIIB} 体系中测定抗 HIV-1 活性, TI 值分别为 9.3 和 14^[19]。将 betulinic acid 和 dihydrobetulinic acid 作为先导化合物, 经修饰后得到了 2 种化合物: 3-O-(3'-3'-dimethylsuccinyl)-betulinic acid (3-O-(3'-3'-二甲基琥珀酰)-桦木醇酸) 和 dihydrobetulinic acid (二氢桦木醇酸)。这 2 种化合物的 TI 值分别为 > 20 000 和 > 14 000, 抗 HIV-1 活性分别比其先导化合物高了约 2 000 倍和 1 000 倍^[20]。

4 结语

从丰富的自然资源中获取的天然产物具有广泛的结构多样性, 特定的结构也许会使天然产物抗 HIV-1 机制不止一种。如 baicalin 不仅能够抑制 HIV-1 RT^[11], 还能够抑制表达 HIV-1 囊膜蛋白 Env 与表达 CD4/CXCR4 或 CD4/CCR5 细胞间的融合。由于 baicalin 并不抑制 CD4 与 gp120 的结合, 因此 baicalin 很可能是干扰了 Env 与辅助受体 (coreceptor) CXCR4 或 CCR5 的作用, 从而阻止了 HIV-1 进入细胞^[21]。研究天然产物的结构与其抗 HIV-1 活性之间的关系有助于人工合成出更有潜力的包括 NNRTIs 在内的抗 HIV-1 创新药物。多年来我们一直从事抗 HIV 天然化合物的筛选和研究, 从动植物资源中发现了多种新的具有抗 HIV 活性的天然化合物, 申请了多项专利。有些天然化合物的抗 HIV 作用机制和构效关系正在进一步研究中。

References

- [1] De Clerq E. Strategies in the design of antiviral drugs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1: 13-25.
- [2] Drake S M. NNRTIs— a new class of drugs for HIV [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45: 417-420.
- [3] Ng T B, Huang B, Fong W P, *et al*. Anti-human immunodeficiency virus (anti-HIV) natural products with special emphasis on HIV reverse transcriptase inhibitors [J]. *Life Sci*, 1997, 61(10): 933-949.
- [4] Vlietinck A J, De Bruyne T, Apers S, *et al*. Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection [J]. *Planta Med*, 1998, 64: 97-109.
- [5] Matthee G, Wright A D, Koning G M. HIV reverse transcriptase inhibitors of natural origin [J]. *Planta Med*, 1999, 65: 493-506.
- [6] Jiratchariyakul W, Wiwat C, Vongsakul M, *et al*. HIV inhibitor from Thai bitter gourd [J]. *Planta Med*, 2001, 67(4): 350-353.
- [7] Ye X Y, Ng T B, Rao P F. A Bowman-Birk-type trypsin-chymotrypsin inhibitor from broad beans [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 289(1): 91-96.
- [8] Ng T B, Lam T L, Au T K, *et al*. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase, protease and integrase by bovine milk proteins [J]. *Life Sci*, 2001, 69(19): 2217-2223.
- [9] Boyd M R, Hallock Y F, Cardellina II J H, *et al*. Anti-HIV michellamines from *Ancistrocladus korupensis* [J]. *J Med Chem*, 1994, 37: 1740-1745.
- [10] Hallock Y F, Manfredi K P, Dai J R, *et al*. Michellamines D⁺ F, new HIV inhibitory dimeric naphthylisoquinoline alkaloids, and korupensamine E, a new antimalarial monomer from *Ancistrocladus korupensis* [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60: 677-683.
- [11] Kitamura K, Honda M, Yoshizaki H, *et al*. Baicalin, an inhibitor of HIV-1 production *in vitro* [J]. *Antivir Res*, 1998, 37: 131-140.
- [12] Patil A D, Freyer A J, Eggleston D S, *et al*. The inophyllums, novel inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase isolated from the Malaysian tree, *Calophyllum inophyllum* L. [J]. *J Med Chem*, 1993, 36(26): 4131-4138.
- [13] Kashman Y, Gustafson K R, Fuller R W, *et al*. The calanolides, a novel HIV-inhibitory class of coumarin derivative from the tropical rainforest tree, *Calophyllum lanigerum* [J]. *J Med Chem*, 1992, 35: 2735-2743.
- [14] Buckheit R W Jr, White E L, Fliakas-Boltz V, *et al*. Unique anti-human immunodeficiency virus activity of the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors calanolide A, costatolide and dihydrocostatolide [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(8): 1827-1834.
- [15] Creagh T, Ruckle L, Tolbert D T, *et al*. Safety and pharmacokinetics of single dose of (+)-calanolide A, a novel, naturally occurring nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, in healthy, human immunodeficiency virus-negative human subjects [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(5): 1379-1386.
- [16] Hu C Q, Chen K, Shi Q, *et al*. Anti-AIDS agents, 10. acacetin-7-O- β -D-galactopyranoside, an anti-HIV principle from *Chrysanthemum morifolium* and a structure activity correlation with some related flavonoids [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(1): 42-51.
- [17] Flavin M T, Rizzo J D, Khilevich A, *et al*. Synthesis, chromatographic resolution, and anti-human immunodeficiency virus activity of (+)-calanolide A and its enantiomers [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 1303-1313.
- [18] Zembower D E, Liao S, Flavin M T, *et al*. Structural analogues of the calanolide anti-HIV agents. Modification of the trans-10, 11-dimethyldihydropyran-12-ol ring (ring C) [J]. *J Med Chem*, 1997, 40(6): 1005-1017.
- [19] Fujioka T, Kashiwada Y, Kilkuskie R E, *et al*. Anti-AIDS agents, 11. betulinic acid and platanic acid as anti-HIV principles from *Syzygium claviflorum*, and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(2): 243-247.
- [20] Kashiwada Y, Hashimoto F, Cosentino L M, *et al*. Betulinic acid and dihydrobetulinic acid derivatives as potent anti-HIV agents [J]. *J Med Chem*, 1996, 39: 1016-1017.
- [21] Li B Q, Fu T, Yao D Y, *et al*. Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 276: 534-538.

血清化学的研究现状与展望

季宇彬¹, 彭海生¹, 蓝苑元²

(1. 哈尔滨商业大学 制药工程系, 黑龙江 哈尔滨 150076; 2. 天津中新药业集团股份有限公司, 天津 300122)

摘要: 阐述了有关血清化学的由来, 国内外研究状况及其前景展望。长期以来, 中药的体外试验不能准确的反应药物的体内活性, 体内的药物成分性质与体外试验对照存在诸多不一致现象。忽视中药特点的体外实验方法不能完成药物体内的作用成分的有效检测, 经过国内外专家不懈的努力, 一种全新可行的方法——血清化学逐渐被认可, 尽管值得探讨和操作的问题还很多, 但它已展现了在中药研究试验运用中的光明前景。若紧密配合中药化学、血清药理学、药代动力学、免疫学、分子生物学及微生物学的研究, 其必将为加速中药现代化进程, 可望在中药质控、药物作用靶位、开发新药和中药现代化方面做出独特贡献。

关键词: 血清化学; 血药浓度; 体内监测

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2003)04-附 2-03

* 收稿日期: 2002-09-13

作者简介: 季宇彬 (1956-) , 男, 博士, 教授, 博士生导师, 多年来一直致力于中药药理、肿瘤药理、分子药理学研究; 1999年进入哈尔滨医科大学博士后流动站工作。