

中医药抗艾滋病优势的科学分析与前景展望

刘延泽¹, 许利嘉¹, 肖伟¹, 彭勇¹, 王健², 肖培根^{1*}

1. 中国医学科学院 药用植物研究所, 北京 100193

2. 中国中医科学院 中医药防治艾滋病研究中心, 北京 100700

摘要: 在对艾滋病(AIDS)的发展过程、发病机制及防治对策进行概括性回顾的基础上, 对近年通过各种筛选途径发现的抗艾滋病中药及其有效成分进行了总结, 尤其对研究相对薄弱、难度大、前景看好的领域: 蛋白质、多糖及鞣质的结构特性及可能的作用机制进行了较深入的剖析。科学地分析了中医药对 AIDS 的认识及治疗原理, 详细论述了多靶点理论与新鸡尾酒疗法用于治疗 AIDS 的原理及策略, 最后对人类战胜 AIDS 的途径进行了展望。

关键词: 中医药; 艾滋病; 多靶点原理; 新鸡尾酒疗法; 鞣质

中图分类号: R28; R286.87 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)09-1672-13

Scientific analysis and prospect outlook on advantages of traditional Chinese medicines against AIDS

LIU Yan-ze¹, XU Li-jia¹, XIAO Wei¹, PENG Yong¹, WANG Jian², XIAO Pei-gen¹

1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China

2. Traditional Chinese Medicine to Fight AIDS Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: In this paper, based on the general overview in the development of AIDS, the pathogenesis, and prevention countermeasures, the anti-AIDS herbs and their active ingredients found in recent years through a variety of screening means are briefly summarized. Particularly, for the relative weak, difficult, but promising research fields, such as tannins, polysaccharides, and protein, their structural characteristics and possible mechanism of the action are more in-depth analyzed. Scientific analysis of awareness for AIDS and treatment principles by traditional Chinese medicines have been carried out. The theory of multi-target and the new cocktail principles and strategies for the treatment of AIDS are discussed in detail. Finally, the ways of defeating AIDS are prospectively proposed.

Key words: traditional Chinese medicines (TCM); AIDS; multi-target principle; new cocktail therapy; tannins

自1981年发现第1例艾滋病(AIDS)以来至2010年, 目前全球 AIDS/HIV 人数已达3 400万, 比2001年增加17%; 年新感染人数为270万(2010年前后, 240~290万), 比2001年下降15%; 年因 AIDS 死亡人数为180万(160~190万), 比2001年的220万下降显著^[1]。虽新感染人数逐年有所下降, 但随着治疗技术的进步和感染者生命的延长, 故感染者总数逐年上升, 因此对于 AIDS 的全球防治形势仍十分严峻。

中医将 AIDS 病毒(HIV)同样称为毒邪, 由其感染所致的 AIDS 同样被认为是毒邪所致的阴阳失

衡。因此, 在中医君、臣、佐、使理论的指导下, 运用扶正祛邪、清热解毒、活血化瘀、以毒攻毒中药, 不仅临床辨证施治、对症组方治疗处于不同阶段的 AIDS 病人, 同时还结合现代药理学和分子细胞生物学及病毒学等研究成果, 按照国家新药研制标准研制出了一批治疗 AIDS 的系列中药方剂^[2]。此外, 根据对 HIV 认识的不断深入, 引进和开发出了许多筛选抗 HIV 药的分子细胞模型^[3-6], 利用这些模型筛选出了许多有价值的单味中药、复方中药及单一活性成分等, 为进一步开发防治 AIDS 药物提供了极有价值的物质基础。目前实践证明, 中医药在治疗

收稿日期: 2012-05-29

基金项目: 国家科技重大专项资助(2008ZX10005-004); 科技部国际科技合作项目资助(2007DFB31610)

作者简介: 刘延泽 Tel: (010)57833035 E-mail: yzliu@implad.ac.cn

*通讯作者 肖培根, 中国工程院院士。Tel: (010)62894462 E-mail: pgxiao@implad.ac.cn

网络出版时间: 2012-08-15 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120815.1013.002.html>

AIDS 方面显示出肯定的疗效,具有费用低、使用方便、临床症状改善明显、有利于恢复机体抵抗力、调节免疫功能等优势。

近年国内外已有不少文献对抗 HIV 天然产物^[7-9]、抗 HIV 化学药物^[10]、抗 HIV 中药有效成分^[11-16]、中药抗 HIV 有效途径与方法^[17]及中医药治疗 AIDS 的临床研究进展^[18-20]等进行综述,但距目前发展前沿尚有较大差距,且对现代化学、生药学及分子细胞生物学等与中医药的结合方面阐述不够。本文拟在生药学、化学和药理机制方面对具有抗 HIV 活性的中药、活性成分类别及单一活性成分进行概括总结的基础上,对作用突出、机制模糊、研究薄弱、前景看好的蛋白质、多糖及鞣质的结构特性及可能的作用机制进行剖析;依据传统中医的“辨证求因,标本兼治”和“以人为本,扶正祛邪”的基本思想,分析概述了中医对 AIDS 的认识及治疗原理;从传统医学和现代分子细胞学、病毒学和化学的角度对中药的多靶点作用机制与 AIDS 的新鸡尾酒疗法进行了分析和评价,认为现代中医既要以人为本、对症治疗,又要充分认识 HIV 的客观存在和杀灭 HIV 的重要性以及通过提高自身免疫力的可行性,在改善患者生活质量、延长生命的前提下,进一步发挥中医的个性化诊疗和新型鸡尾酒疗法的作用;最后,对人类最终战胜 AIDS 的途径进行了展望。

1 具有抗 HIV 活性的中药研究概况

随着一系列筛选抗 HIV 药物的细胞模型的建立,利用这些细胞模型对中药进行筛选的深度和广度都在不断进步,不少有苗头或极有价值的中药或有效成分被挖掘出来,如甘草中的甘草酸不但可以抑制 HIV 增殖、诱导机体产生干扰素阻断 HIV 与宿主细胞受体 CCR5、CX-CR4 结合以及阻断 HIV 基因的转录,还具有增强免疫的作用^[21-24],甘草酸与氨基酸叔丁酯或二肽苄酯的复合物显示出的抗 HIV 活性比甘草酸高数 10 倍,且毒性显著降低^[25];绿茶中的表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)等儿茶素类化合物可通过多途径作用于 HIV,不但可阻断 HIV 与感染和未感染宿主细胞的融合、抑制 HIV 逆转录酶和蛋白酶活性,还可抑制 LAI/IIIB 或 BalHIV 菌株在外周血淋巴细胞中的复制,直接破坏 HIV 结构,抑制 HIV mRNA 的表达^[26-28],适量绿茶的饮用也将会起到对 HIV 的抑制与破坏作用^[29];南五味子中的 gomisins 具有很强的抑制 HIV 活性,EC₅₀ 为 0.006 μg/L^[30];雷公藤 *Tripterygium wilfordii*

Hook. f. 中的雷公藤福定(tripterifordin)抑制 H9 淋巴细胞中 HIV 复制的 EC₅₀ 仅为 1 μg/L^[31];滇丹参 *Salvia yunnanensis* C. H. Wright 中的迷迭香酸(rosmaric acid)为唇形科多种药用植物中的常见活性成分,尤其是在迷迭香 *Rosmarinus officinalis* L.、药用鼠尾草 *Salvia officinalis* L. 等多种食用香料植物中普遍存在,该化合物具有低毒、多靶点作用于 HIV 的特点^[32];姜黄 *Curcuma longa* L. 中的姜黄素能够同时作用于 HIV 复制过程中的 3 种关键酶而起到抑制 HIV 的作用^[33-34]。这些中药的深入研究对于开发出有效抗 HIV 药物具有重要参考价值。

个性化医疗(personalized medicine)^[35]近年来在西方医学中较为推崇,主要思想是针对每个人的基因不同而采取不同的个性化管理和医疗方案,而这一点却恰好与数千年来中医的临床实践相吻合,即使对于同一种病,医生根据不同的临床症状和君、臣、佐、使理论对不同病例采用不同的配方。对 AIDS 来说,临床医生根据以下 5 条原则对患者进行处方:1)选补气药用于调节或增强已受损的机体免疫力,如人参、黄芪、党参、白术、甘草、西洋参、刺五加、虫草等;2)以清热解毒药用于祛除毒邪,如黄芩、黄连、黄柏、大黄、金银花、连翘、夏枯草、紫花地丁等;3)用活血化瘀药调节机体代谢,增强机体抗毒能力,如丹参、姜黄等;4)根据抗 HIV 筛选结果选择作用于病毒复制各个环节的有效单味药进行组方,如复方 SH、祛毒增宁胶囊等;5)针对 AIDS 发展过程中的不同阶段症状与各种指标的特点选择相应标本兼治的药物组方,如对急性发展期以抗病毒为主,无症状带毒期以扶正排毒兼顾为宜,机体免疫力遭到严重破坏的中晚期以补虚、扶正、免疫重建为主等。目前临床上多是以此原则进行临症加减用药,但这一灵活性同时也给标准化的有效药物的开发带来了不便。

HIV 从感染进入人体,然后再进入宿主细胞进行复制,目前已阐明其中的很多环节,阻断任一环节都会抑制病毒的复制和 AIDS 的进展。由于各个环节的发生发展机制不同,产生阻断作用的化合物类型也差异很大。目前已发现的抗 HIV 的活性成分分别属于多糖类(polysaccharides)、蛋白质类(proteins)、生物碱类(alkaloids)、香豆素类(coumarins)、木脂素类(lignans)、蒽醌类(anthraquinones)、黄酮类(flavonoids)、酚酸类(phenolic acids)、萜类(terpenoids)、鞣质(tannins)

及脂肪酸类(fatty acids)等类型。其中脂肪酸类化合物棕榈酸(palmitic acid)近年从海洋植物羊栖菜 *Sargassum fusiforme* (Harv.) Setch. 中首次发现,其通过与 CD4 受体结合阻断 HIV 的融合作用^[36-38]。

从中药或天然产物中寻找有效单体化合物一直是各国科学家十分感兴趣的领域,其珍贵之处不仅在于所找到的化合物本身,重要的是在于由该化合物所带来的启发。化学家根据所发现的有效成分的结构特点,将其作为模板的先导化合物,结合生物学、药理学的基本要素,进行有目的的合成或结构改造,从而产生出一系列衍生物,再经过生物学的一系列筛选,选取疗效最好、毒性最低的药物进行开发。如以白桦酯酸为先导化合物开发出的 bevirimat (PA-457, 白桦酯酸 3-*O*-二甲基琥珀酸单酯, $EC_{50} < 0.35$ nmol/L; $TI > 20\ 000$, 图 1)^[39-41] 和以 sakusfordin 为先导化合物开发的 DCK 衍生物均已进入了临床研究^[42], 有望成为新的治疗 AIDS 的药物。

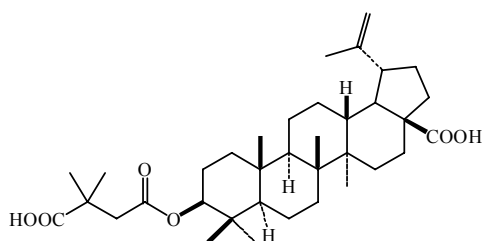


图 1 PA-457 的结构

Fig. 1 Structure of PA-457

2 蛋白质、多糖及鞣质的结构特性及可能作用机制分析

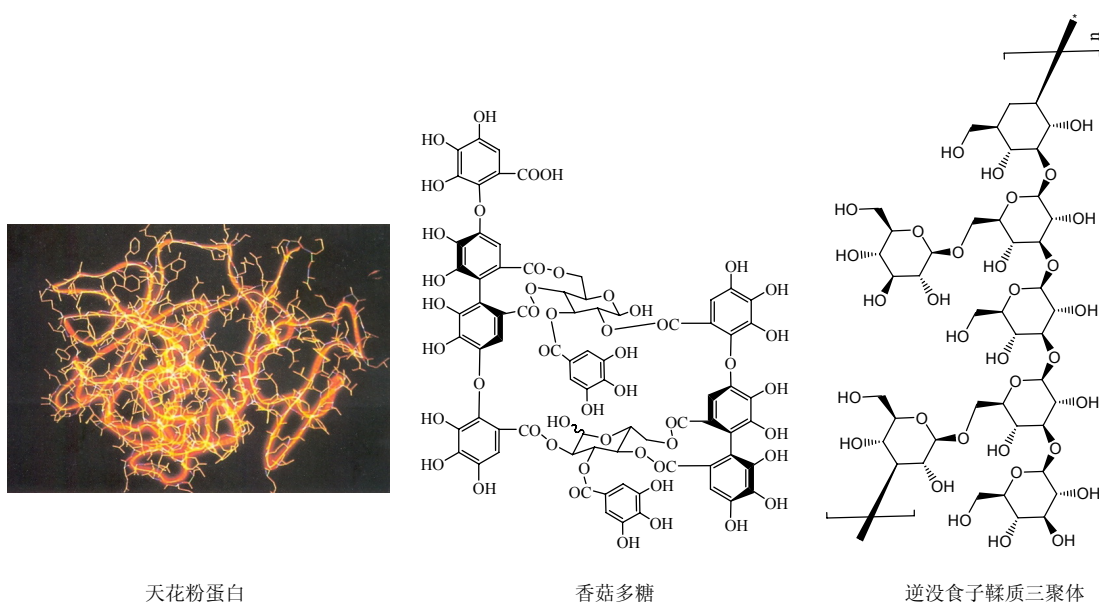
蛋白质、多糖和鞣质属于 3 类结构类型完全不同的天然化合物,但它们拥有一个共同特点就是多羟基、极性强和水溶性强。其中蛋白质和多糖的相对分子质量一般均在 1×10^4 以上,相对分子质量如此巨大的强极性化合物从理论上讲是无法穿透细胞膜双脂层的,也就是说不能口服后经胃肠道吸收,即使相对分子质量在 500~3 000 的可水解鞣质(hydrolysable tannin)和缩合鞣质(condensed tannin),因其几乎被羟基所包围,通常也难以正常地通过双脂层而被吸收。因此对该 3 类化合物的吸收原理多年来一直是争论和疑问的焦点。其中蛋白质类化合物由于被发现与应用于临床较早,因此已被人们所接受,典型例子是用于治疗糖尿病的胰岛

素和用于引产的天花粉蛋白。临床使用的少数多糖类药物也均为注射给药,其吸收问题也一直没有得到良好解决,在浩如烟海的中药多糖研究文献中几乎看不到有关吸收机制方面的研究报道。对于水溶性极强的鞣质类化合物,过去都将其作为杂质而无条件除去,随着对其研究的不断深入,科学家发现不同结构的鞣质具有不同的生物活性,尽管还没有可靠证据证明可水解鞣质的吸收机制和作用机制,但构效关系研究已经显示,不同结构类型的缩合鞣质、可水解鞣质中的没食子鞣质、逆没食子鞣质的分子之间活性存在显著差异,即使相对分子质量大小相近的大环状可水解鞣质分子(二聚体及以上)与正常的链状可水解鞣质聚合体之间,其活性也存在显著差异。近年发现的抗 HIV 天然化合物中,该 3 类化合物的活性及作用特点也备受关注,图 2 为该 3 类化合物的典型结构示例。

2.1 蛋白质

蛋白质与肽类药物的口服吸收机制主要有以下几个方面^[43]: 1) 胃肠道上皮细胞的微粒吸收。研究证实,许多大分子化合物甚至酶、病毒、微囊、微粒等可以通过上皮细胞形成的胞饮空泡的胞饮作用进入细胞达到吸收的目的。2) 通过细胞旁路吸收。虽然上皮细胞间的连接是紧密的,但这种紧密连接结构又是动态的,可以被蛋白激酶和 Ca^{2+} 进行调节而发生拆装或再组装作用,这种 Ca^{2+} 依赖蛋白能使紧密连接的细胞松弛,调节细胞旁路的渗透性而达到使蛋白或多肽类化合物穿透吸收的目的。3) 利用吸收促进剂帮助吸收。这些吸收促进剂通过调节蛋白或肽类化合物的溶解度以及抑制蛋白水解酶的降解作用等发挥作用。蛋白质与肽类药物的吸收还必须克服口服吸收的两大生理障碍:胃酸和胃蛋白酶催化的降解反应和消化道蛋白酶的水解反应,可通过物理或化学方法和技术对该类成分在到达小肠之前起到保护作用。口服胰岛素肠溶微球就是以丙烯酸树脂为载体制成,该剂型克服了上述两大生理障碍,使胰岛素能安全抵达小肠得到吸收^[44]。

从动物或植物中寻找活性蛋白一直是科学家极为关注的领域,至目前已经发现多种具有抗 HIV-1 活性的单链状蛋白,如天花粉蛋白(trichosanthin, TCS)、栝楼根抗病毒蛋白 TAP29、苦瓜子抗病毒蛋白(MAP30)、异株泻根蛋白(bryodin)、 α -苦瓜子蛋白、美洲商陆抗病毒蛋白(PAP)、多花白树抗 HIV 蛋白(GAP31)以及香石竹抗 HIV 蛋白 30、



(复制于中国科学院福建物质结构研究所网站)

图2 典型蛋白质、多糖与鞣质的结构示例

Fig. 2 Structures of typical protein, polysaccharide, and tannin

32等^[45]。MAP30是发现较早研究较多的具有抗HIV活性的典型植物蛋白^[46-48]，经过20余年的研究，目前基本仍处于体外或细胞的研究水平^[49]。值得提及的是，吴强等^[50]研究发现¹²⁵I- α -苦瓜子蛋白(α -momorcharin)经小鼠腹腔内吸收较快，给药后2 h吸收82.3%，药物生物利用度达76.6%，提示 α -苦瓜子蛋白在体内易吸收；大鼠iv¹²⁵I- α -苦瓜子蛋白后，血中放射性-时间数据经拟合符合二室开放动力学模型。放射性分布结果证实，肾的放射性分布最高，其次为胚胎、卵巢、子宫、肝和脂肪等。 α -苦瓜子蛋白主要经尿排泄，给药24 h后排出总量的67.3%。用Sephadex G-75柱色谱方法证实，代谢产物仍保持原有分子大小，未被降解。该研究的重点是抗生育用药，但其吸收机制的研究对于认识MAP30抗HIV-1的作用机制及进一步研究其体内过程具有重要参考意义。

2.2 多糖

中药多糖类化合物的研究多年来一直是关注的热点领域之一，尤其是用于免疫调节剂、抗肿瘤方面已不断得到认可。多糖的相对分子质量一般都在数万至数十万，有直链多糖和支链多糖，又有均多糖和杂多糖。多糖分子是以原形吸收后再在体内发生分布、代谢和排泄的，还是在体内受酸碱和酶的作用先分解成不同程度的寡糖再吸收的，由于缺乏

简单灵敏的检测方式，故多年来一直困惑着该领域的研究者并直接影响到对中药多糖的研究和深度开发，所有研究报道几乎都停留在分离纯化、测定糖的组成和药理作用方面。郑年新等^[51]利用柱后荧光衍生化-HPLC测定了小鼠ig六味地黄多糖(CA4-3)后血浆中的质量浓度，结果表明，ig 1 h血浆中达到最高质量浓度($C_{\max}=67.1$ mg/L)，平均滞留时间为3.30 h，在十二指肠和空肠上段、空肠下段及回肠的吸收率分别为16.5%、6.32%和3.09%，在大肠部位不吸收。CA4-3为从六味地黄汤中分离出来的具免疫调节和抗肿瘤作用的酸性多糖，相对分子质量为 $1.7 \times 10^4 \sim 3 \times 10^4$ 。虽然通过以上实验结果证明了CA4-3可以原形式吸收，但由于吸收率低(35.9%)、达峰和滞留时间短，且检测结果远低于同位素标记法的78.3%，提示多数CA4-3要么是吸收后1 h内迅速分解成寡糖或单糖，要么是在从十二指肠到回肠的转运过程中边转运、边吸收、边分解。从对照组(iv)实验结果来看，0~30 min血浆质量浓度即下降80%，说明CA4-3在血浆内迅速被分解。因此，该多糖的免疫调节和抗肿瘤作用是由其原形成分产生还是由其分解后的片段产生仍旧是未知。

目前已发现有海藻、香菇、夏枯草、紫花地丁、旱莲草等中药多糖显示出抗HIV的活性。硫酸酯化后的多糖往往显示出更好的活性，如硫酸酯化后的

箬叶多糖(S-ITPS)在无细胞毒性的质量浓度下可以有效地保护病毒感染的细胞使其不产生病变($IC_{50}=10\text{ }\mu\text{g/mL}$),并能抑制病毒复制($IC_{50}=156\text{ }\mu\text{g/mL}$)。动态观察结果表明,随着培养时间的延长,S-ITPS对病毒复制的抑制作用也增强。在培养的第1、2、3、4周,对病毒复制的抑制率分别为73.17%、63.15%、87.17%和95.14%。该研究还显示S-ITPS可以抑制病毒吸附,但用药物对细胞进行预处理后并不能阻断其受病毒感染。S-ITPS对游离病毒也有灭活作用。由此可以说明,S-ITPS的抗病毒作用靶点在于阻断病毒吸附和抑制感染细胞中病毒的复制;对细胞病变的抑制作用强于对抗原合成的抑制,提示其不仅对病毒蛋白质合成有抑制作用,而且对病毒及其蛋白的病毒效应(如细胞病变)也有抑制作用^[52]。由此说明多糖类化合物不是通过调节免疫起到抑制或杀灭HIV的,而是通过同时作用于CD4细胞内外而发挥作用的,在外阻断病毒与CD4受体结合,在内抑制病毒的复制。从海藻中提取到的多糖海洋硫酸多糖911从多种机制证明了其抗HIV-1的作用^[53-54]。

2.3 鞣质

鞣质类化合物是一大类天然化合物,在中药中的分布极其普遍,通常具有涩味的中药往往含有该类成分。由于其结构的复杂性和强水溶性,多年来一直未得以深入研究。自从奥田拓男教授从仙鹤草中发现第1个逆没食子鞣质二聚体agrimonin以来,人们才开始渐对丰富多彩的鞣质类化合物进行深入研究,并彻底打破了传统上认为所有鞣质类化合物仅具有沉淀蛋白质的性质的观念。随着不同鞣质结构及其多样的生物活性的发现,构效关系研究更使人们对鞣质的认识耳目一新。1989年奥田拓男研究室曾先后从柳叶菜科植物红萼月见草*Oenothera binnis* L.和千屈菜科植物虾子花*Woodfordia fruticosa* (L.) Kurz中分离得到一种二聚体逆没食子鞣质oenothein B(图3),起初其结构曾被定为直链形结构,后经MS和NMR进一步证实,该化合物为2个逆没食子鞣质单元经头尾分别相连而成的大环状结构^[55-56],之后又发现不少其类似物或结构更大的三聚体和四聚体。药理研究发现,该化合物无论是小鼠先ip给药再移植肿瘤或先移植肿瘤再ip给药,结果均显示很强的抗肿瘤作用,这种作用是其他所有鞣质类化合物所不具备的^[57]。Oenothein B的体内抗肿瘤活性是其他非环状鞣质类化合物所不

具备的,其非口服形式的吸收也为该类化合物的进一步深入研究和应用提供了有意义的启发。

诃子酸(chebulinic acid)和诃黎勒酸(chebulagic acid)为来自使君子科植物的常用中药诃子*Terminalia chebula* Rtz.的主要活性成分,为可水解鞣质中的 1C_4 型逆没食子鞣质,其主要结构特点是葡萄糖核的C₂-C₄位连有高度氧化开环的HHDP基团(图3)。Kashiwada等^[58]筛选的57种鞣质及其类似物对PRMI-7951黑色素瘤细胞的细胞毒活性实验表明,诃黎勒酸具有中等强度活性。Berry等^[59]在寻找天然来源的拓扑异构酶I抑制剂的过程中,从牻牛儿苗科药用植物牻牛儿苗*Erodium stephanianum* Willd.中分离得到2种活性化合物corilagin和诃黎勒酸,并证实诃黎勒酸为迄今发现的拓扑异构酶I的最强天然抑制剂。Yi等^[60]研究了诃子酸对人白血病K562细胞分化的影响,结果表明诃子酸能够影响一些抗肿瘤药物引起的红细胞和巨核细胞的分化效果或造血过程。上述这些鞣质类化合物不仅表现出了不同程度的抗癌活性,在抗HIV方面也有出色表现。在美国FDA参与下北卡罗莱纳大学与耶鲁大学合作对经筛选具有强活性的鞣质类化合物的抗HIV机制进行研究^[61],结果表明,诃子酸和石榴皮鞣素(punicalin)通过阻断HIVrgp120与CD4细胞结合而起到抑制病毒复制的作用,该两种化合物被认为是开发AIDS药物中的杰出先导化合物。

对于鞣质类化合物的吸收机制研究至今尚无足够的证据,但是从oenothein B体内对移植肿瘤具有显著活性而其他不具大环结构的鞣质类化合物未显示这种活性的事实可以提示,尽管鞣质类化合物分子本身的电性和极性都极强,但是通过胞饮作用以原形直接被吸收还是有可能的,近20年来在该领域的研究几乎是停滞不前的。究其原因,研究队伍的变迁使该研究未能延续,结构本身的不稳定性和分离检测的难度,药物代谢与制剂及药物输送技术发展的滞后等应为其主要原因。

由上述分析可以看到,蛋白质与肽类、多糖与寡糖、鞣质与关联多元酚三大类天然活性成分的作用已得到证实,且前景非常看好,其作用机制研究尤其是体内吸收代谢途径的阐明是影响其进一步向药物发展的关键,针对该3类成分的具体特点,发展快速灵敏的生物体内检测方法、开发出新型的分子载体以满足iv及po不同位段的缓释制剂,将会

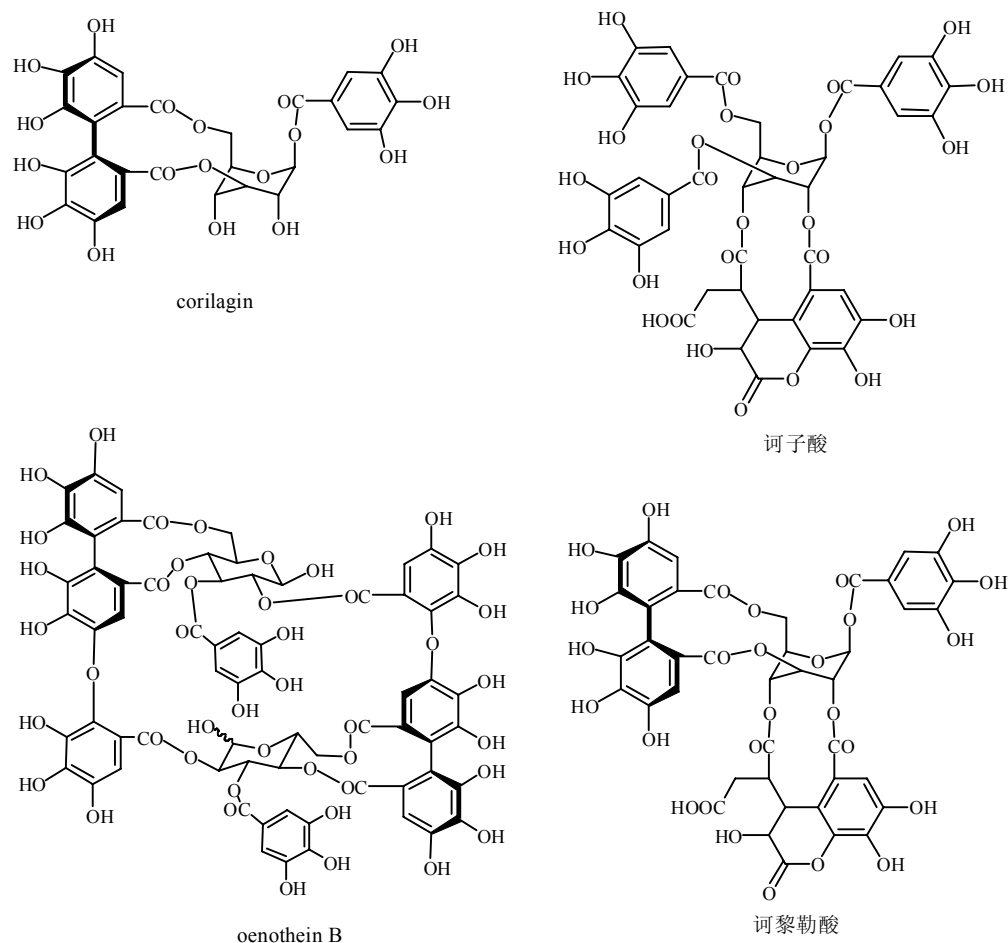


图3 具抗 HIV-1 活性的鞣质结构

Fig. 3 Structures of tannin with anti-HIV-1 activity

为新型抗 HIV 药物的研究带来新的蓬勃发展。

3 中医对 AIDS 的认识及治疗原理概述

自世界上 1981 年（我国自 1985 年）出现第 1 例 AIDS 病人以来，截至 2011 年底，我国累计报告 HIV 感染者和病人约 78 万人，约占世界上 3 400 万感染者的 2.3%。其中病人约 15.4 万人，死亡 8.8 万人；2011 年新发现感染者约 4.8 万人，因 AIDS 相关死亡约 2.8 万人^[62]。面对这一世纪超级瘟疫，不仅当今医学毫无准备，在我国数千年的中医发展史上也无类似记载。但是科学家们并没有放弃，尤其是中国医学的精髓是坚持“以人为本，整体观念”、“自然万物处在一个动态的平衡之中，且这种平衡不断在打破、又不断在获得新的平衡”、“正气存内、邪不可干”。中医把一切破坏人体正常平衡的因素都称之为“邪”，把人体抵御任何外来破坏平衡的因素称之为“正”或“正气”，“邪不压正”不仅是道德上的理念，也是人类社会反复实践证明的真理，现代医学中的各种致病因素

如细菌、真菌、病毒、原虫、环境有害物、致癌物等都是“邪”的范畴，而人体本身的抵抗力及任何能直接或间接增强抵抗力的因素都属“正”的体现。有学者曾讲“只有一种能包治百病的药方，就是人体自身的免疫力”。AIDS 的可怕之处在于 HIV 直接攻击人体的免疫细胞、破坏人体的免疫力，从而引发各种因缺乏抵抗力（免疫力、正气）而产生的各种机会性感染。AIDS 本身不是一种单一的病，而是一种因免疫能力缺失程度不同而带来的因人而异、程度复杂的症候群，也可以说是因 HIV 所导致的各种各样的疾病组合。所以从“免疫力和症候群”这两方面来说，均是中医治疗疾病的特长所在。一是补充正气（增强免疫力或重建免疫系统），二是对症治疗（辨证施治）。现代科学对 HIV 的精确认识，无疑是对中医充分发挥“治病求本、标本兼治”的本色起到积极的协助作用。中医药对 AIDS 的探索治疗始于 1987 年国家中医药管理局组织中国中医研究院医疗队赴坦桑尼

亚进行中医药试治 AIDS 工作,通过对上万例次的 HIV/AIDS 试治,初步积累了对 HIV/AIDS 的临床认识和治疗经验,随后在国内陆续开展了临床研究。经过 20 余年的探索,中医对 AIDS 的认识经过了“模糊-明白-主动”的过程,人们和社会对 AIDS 的看法也渡过了“恐惧-理解-包容”的过程,尽管新生病例还在不断增加,尽管还不能准确预期何时能完全控制或根治 AIDS,但随着现代科学对 AIDS 研究的深入和中医对 AIDS 认识 and 理解的进步,人们已经看到了曙光,联合国艾滋病规划署(UNAIDS)制定的“零目标”(零新发感染、零歧视、零相关死亡)一定能实现。

在中医对 AIDS 认识的过程中,药物无疑是必然的手段。在近 20 多年的药物研究方面主要从以下几个方面入手:1)根据中医药理论和经验,从临床症状和对症治疗入手,采用古方或经验方对病人辨证施治;2)吸取现代科学对 HIV 的认识和抗 HIV 西药研发的经验,采用现代病毒学和免疫学技术,从抗癌、抗病毒、清热解毒、活血化瘀、增强免疫等方面筛选中药单方、复方或民间验方;3)从初筛的具抗 HIV 的中药中分离有效成分,并以该成分作为先导化合物进行结构改造,最后筛选出活性强、毒性低的新抗 HIV 化合物,继而成为药物;4)以中医理论为指导选取扶正祛邪、肯定有效的抗 HIV 中药或有效成分或有效部位进行组方,开发新的抗 HIV 中药或天然药物。为了能在体现中医药特色与优势的前提下,既能客观反映中医药治疗 HIV/AIDS 的效果,又能为现代医学所认同,2007 年由国家中医药管理局组织专家对 2004 年形成的《中医药治疗艾滋病临床技术方案》(简称方案)进行了修订,制定了《中医药治疗 HIV/AIDS 疗效评价指标体系》。该评价体系从 HIV/AIDS 疗效评价分期标准、基于 HIV/AIDS 病人报告的临床结局评价、HIV/AIDS 生存质量评价、终点指标的评价、相关病症及体征指标评价及生物学指标评价 6 个方面对中医药治疗 HIV/AIDS 临床疗效进行评价,得到了初步的认可。对于 HIV 感染者和 AIDS 病人,在辨证和治疗方面都有所不同^[63-64];前者一般分为 3 种证型,即气血两亏型、肝郁气滞火旺型和痰热内扰型;后者一般分为 7 个证型,分别为:1)热毒内蕴、痰热壅肺;2)气阴两虚、肺肾不足;3)气虚血瘀、邪毒壅滞;4)肝经风火、湿毒蕴结;5)气郁痰阻、瘀血内停;6)脾肾亏虚、湿邪阻滞;7)元气虚衰、

肾阴亏涸^[65-67]。AIDS 病人的治疗原则主要是减轻患者的症状、提高生存质量、延长生命、减少死亡率。通过 20 多年的探索,对 AIDS 的中医病因病机有了一定的认识,形成了治疗 AIDS 的一些基本方药^[68-69],但主要目标仍是提高免疫功能、控制机会性感染、改善生存质量、使患者带毒生存。

值得思考的是目前在治疗 AIDS 的领域有一种所谓的共识,即西医化学药面对的对象是病毒,治疗 AIDS 是治疗病毒,这是西医的原理;而中医中药面对的对象是人,治疗 AIDS 是治疗人,体现了“以人为本”的理念。因此把人们带进了一个认识的误区,突出了一点“标”,忘记了根基“本”。目前中医在诊治过程中仍突出传统认识中的“邪”字,把 AIDS 的病因归于“邪毒”,而不愿或刻意回避往更深层面“病毒”认识。300 多年前(17 世纪虎克发明显微镜并首次观察到肉眼看不到的微生物时代算起)漫长的中医药发展历史中没有显微镜,几乎没有化学、生物学的方法与手段,所以只能把不知道真正原因的致病因素都归于一个“邪”字,而把所有抵御疾病的内在与外来因素都归于“正”,因此就有了“正气存内、邪不可干,邪之所凑、其气必虚”及“扶正祛邪”等关于“邪”的理论,在此理论指导下进行临床实践。由于现代科学的发展,在 AIDS 发生的很短时间内,科学家就已发现了 HIV,并经过 20 多年的实践已经取得了实际经验和成就,这对中医药发挥自己的优势起到了巨大的基础作用,病因已不再模糊,真正标本兼治的中医药有了更具具体、确切的用武之地。中药中去毒邪的药很多,但能真正去 HIV 之“邪”的药物就相对专一了。“治病求因”求的就不是简单笼统的“毒邪”,而是具体单一的 HIV 或由 HIV 引起的“平衡”的破坏;“辨证论治”治的就不是单纯的症,而是因 HIV 对免疫功能的破坏所产生的系列表现。因此,中医不会把自己治疗 AIDS 限定在“改善生活质量,延长生命时间”上,而是有了更高的目标,即通过“标”(症状或症候群)“本”(病毒或由其他破坏所产生的其他“失衡”因素)兼治,最终彻底战胜 AIDS。

4 多靶点理论与新鸡尾酒疗法的设想

多靶点理论的提出已有较长时间,现在已几乎被中医药领域有关的科学家所认同。因为其完全体现了中医处方中“君、臣、佐、使”的理念。与之相应的“散弹学说”、“协同作用”、“蛛网原理”、“系

统医学”等理论随着现代科学尤其是分子细胞生物学的飞速发展,正在趋向成熟。20世纪90年代初美籍华裔科学家何大一提出AIDS的鸡尾酒疗法突出强调了针对几种受体和防止单一药物快速耐受性的联合用药,即将几种作用于不同靶点的药物同时使用,让其在不同层面上发挥不同作用,从而起到防止病毒进入免疫细胞CD4、抑制病毒RNA转录和阻断病毒蛋白质合成的综合作用,其实这一思想从微观层面完全迎合了中医药治病的“君、臣、佐、使”原理。尽管当时对AIDS发生发展的机制尤其是药物靶点方面尚不十分清楚,可供做鸡尾酒的原料非常有限,但这一思想确实在临床治疗效果尤其是延长生命和降低死亡率方面取得了极大的进步。目前,HIV-1引起AIDS发生发展的过程及防治机制已相当清楚,其基本靶点可初步解释为:HIV-1表面的gp120蛋白与CD4受体的结合阶段(靶点1)、病毒侵入CD4细胞后的逆转录酶(靶点2)、整合酶(靶点3)、蛋白酶(靶点4)、直接杀死病毒(靶点5及次靶点)、增强CD4的再生复制能力(靶点6及次靶点)及增强人体吞噬细胞对病毒的吞噬功能(靶点7及次靶点)等。有效药物可针对这些靶点单独起作用,也可在各个阶段及多个环节同时发挥作用。中药是一个极其庞大的活性天然化合物库,在中国已有数千年的人体实践经验,化学药物中的60%是直接或通过结构改造来源于中药和天然产物的。近年来通过对增强免疫、清热解毒、活血化痰、抗癌及抗菌、抗病毒等中药进行筛选,从中发现了不少活性强、毒性低、作用于不同靶点的具有良好开发前景的活性成分。因此,结合中医原理、重新制订新的鸡尾酒疗法^[70]方案和调配出针对性强的鸡尾酒已成为目前战胜AIDS的大趋势。正像前述的中医对AIDS的认识,现代中医药治疗AIDS应突出3个方面:1)强调扶正祛邪、增强自身免疫功能和抵抗能力;2)充分发挥不同中药对HIV不同阶段的杀灭或抑制作用;3)根据中医辨证原理和不同发生发展阶段的症候群,对症状实施不同方案疗法。明确了这3个方面,在选药和调配新的鸡尾酒的时候就有据可依,君、臣、佐、使也一目了然,同时也减少了因医生经验的不同所造成的误差。为此,在选药配方方面,以下几类可供参考。

4.1 扶正类(增强免疫)药物

该类药物有人参、西洋参、党参、黄芪、白术、黄精、山药、甘草、大枣等。

4.2 阻断病毒与CD4结合的药物

羊栖菜中发现的脂肪酸表现出了非常有效地阻止HIV-1对CD4的融合,并在分子细胞水平由STD-NMR法得到证实^[36]。

4.3 HIV-1逆转录酶(HIV-1 RT)抑制剂

目前发现的HIV-1RT抑制剂较多,由日本五针松*Pinus parviflora* Sieb. et Zucc.中分离获得的松塔多糖、黄芩苷、黄芩苷元等具有抑制HIV-1RT的活性;香菇菌丝的水溶性木脂素有较强的抑制HIV导致的细胞病变,对HIV-1RT抑制率达90%,且有免疫促进活性和加强骨髓细胞增殖作用,为非常有希望的抗HIV药物;球蕊五味子*Schisandra sphaerandra* Stapf茎中分离得到的三萜类化合物nigranoic acid,体外对HIV-1RT的抑制率达99.4%,IC₅₀为74.1 μg/mL^[71];Yoshida等^[72]从胡颓子科植物银水牛果*Shepherdia argentea* Nutt.叶中提取到的鞣质类化合物水牛果素A和B(shephagenin A、B)具有显著的抑制HIV-1RT活性,IC₅₀分别为49和74 nmol/L;余甘子*Phyllanthus emblica* L.甲醇提取物中的鞣质类化合物假黄杨素A(putranjivain A)显示出强抗HIV-1RT活性,其IC₅₀为3.9 μmol/L^[73];大戟科植物锡兰叶下珠*P. myrtifolius* (Wight) Muell. Arg.中的木脂素phyllamycin B和retrojusticin B对HIV-1RT具有强烈抑制作用,IC₅₀分别为3.5和5.5 μmol/L^[74];诃子*Terminalia chebula* Rtz.中的主要鞣质类成分诃子酸能够有效阻止HIV gp120蛋白与CD4结合,被誉为药物开发中的卓越先导化合物^[75]。此外,龙芽草*Agrimonia pilosa* Ldb.、日本四照花*Cornus kousa* Hance.、野梧桐*Mallotus japonicus* (L. f.) Müll. Arg.的甲醇提取物也显示出显著的抑制HIV-1RT的作用。值得注意的是,在显示HIV-1RT抑制作用的化合物中虽有三萜类、木脂素类及黄酮类等,但多数为鞣质类化合物。具有抗HIV-1RT活性的化合物结构见图4。

4.4 HIV-1整合酶(HIV-1 IN)抑制剂

苦瓜中的MAP30是具较好前景的蛋白质类HIV-1整合酶抑制剂^[46];樟科植物鼎湖山胡椒*Lindera chunii* Merr.根中的生物碱莲叶桐宁(hernandonine)、新木姜子碱(laurolistine)、7-oxohernangerine和lindechunine A具有显著抗HIV-1 IN活性,IC₅₀分别为16.3、7.7、18.2和21.1 μmol/L^[76];菊花*Dendranthema morifolium* (Ramat.) Tzvel.中的芹菜苷元-7-O-β-D-(4'-咖啡酰)-葡萄糖醛

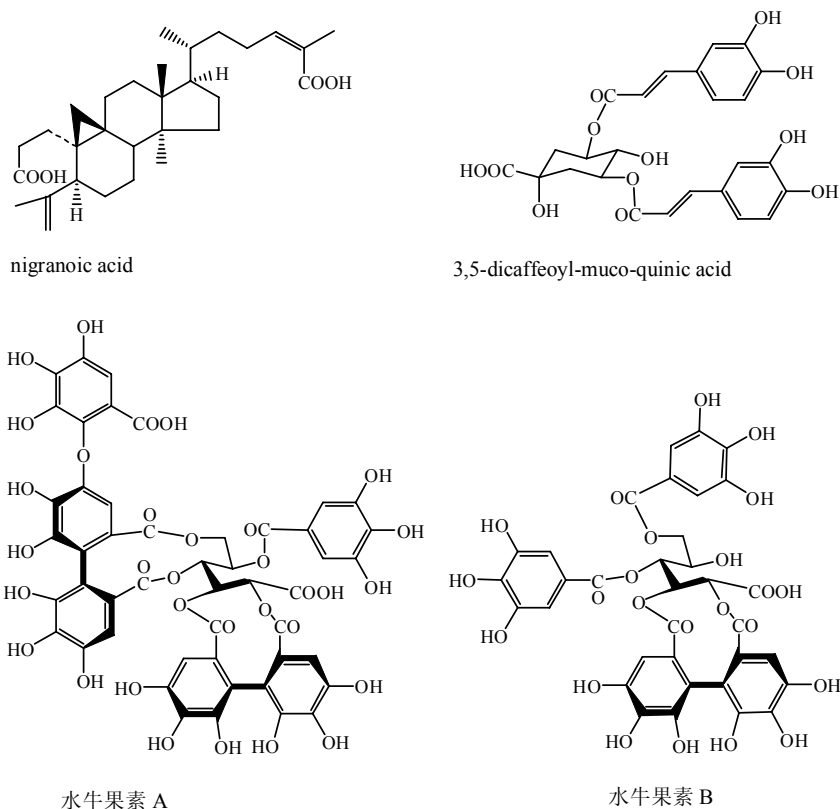


图4 具抗 HIV-1RT 活性的化合物结构

Fig. 4 Structures of components with HIV-1RT activity

酸苷抑制 HIV-1 IN 的 IC_{50} 为 $(7.2 \pm 3.4) \mu\text{g/mL}$ ^[77]; 大戟科植物京大戟 *Euphorbia pekinensis* Rupr. 中的没食子鞣质 1, 2, 6-三-*O*-没食子酰- β -*D*-葡萄糖苷、1, 2, 3, 4, 6-五-*O*-没食子酰- β -*D*-葡萄糖苷对 HIV-1 IN 有明显的抑制作用, IC_{50} 分别为 (13.7 ± 4.3) 和 $(19.7 \pm 2.8) \mu\text{mol/L}$ ^[78]; 唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 中的 lithospermic acid A、B 具有抑制 HIV-1 IN 和链转移的活性^[79]; 菊科植物东风菜 *Aster scaber* Thunb. 中的 3, 5-二咖啡酰奎尼酸对 HIV-1 IN 具有较强的抑制作用, IC_{50} 为 $(7.0 \pm 1.3) \mu\text{g/mL}$ ^[80]。

4.5 HIV-1 蛋白酶 (HIV-1 PR) 抑制剂

从蒙药锁阳 *Cynomorium songaricum* Rupr. 中得到的熊果酸、熊果酸丙二酸单酯、齐墩果酸丙二酸单酯及乙酰熊果酸等具有很强的抑制 HIV-1 PR 作用, 其中熊果酸、熊果酸丙二酸单酯抑制 HIV-1 PR 的 IC_{50} 分别为 8 和 $6 \mu\text{mol/L}$ ^[81]; 此外, 对华东水杨梅 *Geum japonicum* Thunb.^[82]、山楂叶 *Crataegus pinnatifida* Bunge^[83] 及文冠果 *Xanthoceras sorbifolia* Bunge^[84] 抗 HIV-1 活性成分筛选结果发现, 其共有成分中的三萜类化合物熊果酸对 HIV-1 PR 具有强

烈的抑制作用, 由此再次证明了殊途同归的客观事实。以其作为先导化合物进行活性及其机制的深入研究, 有望找到针对性更强的活性成分用作鸡尾酒的配方。

4.6 HIV-1 直接杀灭剂

对已感染 HIV-1 的宿主来说, 直接杀死病毒主要发生在 2 个环节: 一是在病毒侵入人体免疫细胞 CD4 前直接将病毒杀死; 二是在病毒侵入 CD4 后复制前在细胞内将病毒杀死。就目前来说, 尚未有能发挥较好作用的中药和化学药。但对于体外实验或用于预防来说, 已有不少中药或单体化合物在筛选中显示具有较强活性^[85-87]。故可将一些中药制成体外消毒卫生用品, 能有效地彻底杀死 HIV-1。科学家也仍在寻找 HIV-1 侵入 CD4 细胞后的生存和发展空间, 将感染 HIV-1 的 CD4 细胞一起杀死。

除了上述已知机制外, 随着现代细胞分子生物学的发展, 科学家们还在不断发现新的抗 HIV 机制, 对 HIV 的感染、细胞入侵、细胞内复制过程及新病毒出现的整个过程的认知还在不断细化, 任何一个细化后环节的阻断都会影响到 HIV 的复制及 AIDS 的发展。以上分析中不同类型的化合物作用

于 HIV 同一种酶及多种抗 HIV 机制的存在,为发现新的抗 AIDS 药物提供了更多的机会。就目前科学发展阶段而言,将扶正(增强免疫)药物、入侵阻断药物、逆转录酶抑制剂、整合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂及直接杀死尚未侵入 CD4 细胞的病毒药物合理搭配作为基本方,这一基本方适用于艾滋病感染后的几乎所有阶段,其目的是治“本”。在此基础上,结合中医临床辨证,如急性感染期 I-风热型、急性感染期 II-风寒型、无症状带毒期 I-气血两亏型、无症状带毒期 II-肝郁气滞火旺型、无症状带毒期 III-痰热内扰型、发病期热毒内蕴型及痰热壅肺型等,针对性地治疗因免疫力低下造成的各种机会性感染症状,如乏力、发热、咳嗽、恶心呕吐、胃痛腹胀、泄泻、头痛、口腔溃疡、痴呆、痿症、肢体麻木或疼痛、疱疹等,此过程是治“标”。依据这一基本原则,一个好的处方需要有 6~10 种功能性组分组成,这些组分可以是单味中药,也可以是单一有效成分,还可以是疗效确切独特的小复方,甚至还可以使用疗效确切可靠且无配伍禁忌的化学药。这样形成的一个搭配合理、作用协调互补、全面、有轻重缓急的复方药,应该是值得推荐的系列新型鸡尾酒疗法。当然,每一类药物具体选用哪一种尚需要更多的科学数据及专家论证,因而所有处方的公开和合理保护是必需的。

5 人类战胜 AIDS 的途径展望

尽管目前 AIDS 还不能完全治愈,但必须清醒地认识到,AIDS 不是常见病、多发病,也不是不能控制的流行病;其既有对个人和社会恐怖和危害的一面,又有唤醒人性道德、约束不良行为及与社会共存的一面。因此在制定方针政策、科学与人性化管理、强化预防和治疗及终极杜绝方面需与其他疾病有显著不同。笔者提出以下思考与管理、研究、防治有关人员及患者共同讨论,其中几方面已是当前正在或将要实施的措施。

1) 加大宣传力度,尤其是对高危地区和高危人群,对艾滋病的危害和不可逆转的事实真正做到人人皆知,个个自律。

2) 加大预防性投入,建立高危人群和场所的国家和地方的联合监控系统,完善免费安全措施;逐步普及国家统管的免费 HIV 筛查系统,早发现、早监管、早治疗。

3) 统一实施全国性抗 HIV 药物研究计划,在药物和处方方面实施公开透明。在治疗上突出强调

对症治疗,不要只将缓解症状、改善生活质量的作为终极目标。经历了 20 余年,在 AIDS 治疗原则方面所形成的共识就是补益气血(增强免疫)、清热解毒、燥湿化痰、疏肝解郁等。由于中医用药的特点是辩证施治,不同性别、不同年龄、不同发展时期、不同体质条件及不同并发症等病人有不同症状,不同医生对同一种情况又会给出不同的诊治结论,同一类药物又有以个人经验和喜好的不同选择,君、臣、佐、使间又有不同的搭配,因此治疗效果难免不一致。如果每位医生或研究者都按自己的经验和意志保密进行,结果将会造成巨大的浪费,因此医疗工作者和药物研究者应密切配合,制定系列配方原则非常重要。

4) 在知识产权方面实施国家研究管理部门、专利受理部门、药品审评部门相结合的管理模式,杜绝无显著创新性的同类药物之间不同组合的低水平重复现象。

5) 充分吸取现代科技对病毒分子细胞水平的认识,充分发挥中医药标本兼治(既治病毒或毒邪,又治症状)的专长,打破“缓解症状、改善生活质量”的束缚,站在辩证施治和 HAAT 的肩膀上,以崭新的创造性思维方式创造出新鸡尾酒疗法,相信人类实现最终彻底战胜 AIDS 的目标不会太遥远。

参考文献

- [1] Joint United Nations Program on HIV/AIDS [R]. New York: UNAIDS, 2011.
- [2] 黄艳平,邢爱华,王媛,等. 抗人免疫缺陷病毒中药复方研究进展 [J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(3): 285-287.
- [3] 相子春,蒋岩,郭顺星. 天然产物中抗 HIV 药物筛选方法的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(7): 539-541.
- [4] 刘叔文,吴曙光,姜世勃. 新型抗艾滋病药物—HIV 进入抑制剂的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(9): 1034-1040.
- [5] 王晓艳,刘兆梅,王小利,等. 中草药中 HIV-1 三大酶类抑制剂研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(12): 96-99.
- [6] 王霞,马洪涛,温瑞兴. 抗 HIV 药物及其靶点的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(11): 1454-1459.
- [7] Singh I P, Bharate S B, Bhutani K K. Anti-HIV natural products [J]. *Curr Sci*, 2005, 89(2): 269-290.
- [8] 吴久鸿,李国雄. 抗癌及抗艾滋病天然药物在美国的研发现状 [J]. 中草药, 2002, 33(11): 1045-1049.

- [9] 刘战, 全星. 抗艾滋病天然药物的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2006, 3(33): 21-23.
- [10] 王鹏, 徐浩, 黄文龙. 抗HIV药物研究进展及发展趋势 [J]. 海峡药学, 2008, 20(1): 1-5.
- [11] 刘兆梅, 杨怡妹, 王小利, 等. 抗HIV的中药及其有效成分研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(21): 1753-1758.
- [12] 王媛, 黄艳平, 许晶, 等. 中药抗HIV的有效活性成分的研究进展 [J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(12): 1145-1148.
- [13] 田瑛, 董俊兴. 天然产物中抗艾滋病病毒活性成分的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2002, 37(6): 401-405.
- [14] 杨劲松. 抗HIV活性香豆素类化合物的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2001, 16(4): 285-288.
- [15] 年进兴, 董俊兴. 抗HIV活性天然黄酮类化合物研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(8): 571-573.
- [16] 杨洁, 孙魏, 刘叔文. 天然来源HIV进入抑制剂的进展 [J]. 中草药, 2009, 40(11): 1837-1840.
- [17] 陈鸿珊. 中药抗艾滋病病毒的研究途径与方法 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(10): 725-727.
- [18] 刘颖, 邹雯, 王健. 中医药艾滋病临床研究概况 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(3): 350-353.
- [19] 曹廷智, 聂广. 中医药治疗艾滋病的研究进展 [J]. 湖北中医杂志, 2009, 31(7): 61-63.
- [20] 郭晓辉, 谢世平, 彭勃, 等. 艾滋病中医药治疗的研究进展 [J]. 光明中医, 2010, 25(3): 534-535.
- [21] Ito M, Sato A, Hirabayashi K, *et al.* Mechanism of inhibitory effect of glycyrrhizin on replication of human immunodeficiency virus (HIV) [J]. *Antiviral Res*, 1988, 10(6): 289-298.
- [22] Pliasunova O A, Egoricheva I N, Fediuk N V, *et al.* The anti-HIV activity of beta-glycyrrhizic acid [J]. *Vopr Virusol*, 1992, 37(5/6): 235-238.
- [23] Pliasunova O A, Il'ina T V, Kiseleva I, *et al.* The anti-HIV activity of glycyrrhizic acid penta-O-nicotinate [J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2004, 11: 42-46.
- [24] Sasaki H, Takei M, Kobayashi M, *et al.* Effect of glycyrrhizin, an active component of licorice roots, on HIV replication in cultures of peripheral blood mononuclear cells from HIV-seropositive patients [J]. *Pathobiology*, 2003, 70: 229-236.
- [25] Baltina L A, Kondratenko R M, Baltina L A, *et al.* Synthesis and biological activity of new glycyrrhizic acid conjugates with amino acids and dipeptides [J]. *Bioorg Khim*, 2009, 35(4): 563-571.
- [26] Yamaguchi K, Honda M, Ikigai H, *et al.* Inhibitory effects of (–)-epigallocatechin gallate on the life cycle of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) [J]. *Antiviral Res*, 2002, 53(1): 19-34.
- [27] Shimamura T, Zhao W H, Hu Z Q. Mechanism of action and potential for use of tea catechin as an anti-infective agent [J]. *Anti-Infect Agents Med Chem*, 2007, 6: 57-62.
- [28] Kawai K, Tsuno N H, Kitayama J, *et al.* Epigallocatechin gallate, the main component of tea polyphenol, binds to CD4 and interferes with gp 120 binding [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112: 951-957.
- [29] Nance C L, Shearer W T. Is green tea good for HIV-1 infection? [J]. *Editorial J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112: 851-853.
- [30] Chen D F, Zhang S X, Xie L, *et al.* Anti-AIDS agents XXVI. Structure-activity correlations of gomisins G related anti-HIV lignans from *Kadsura interior* and of related synthetic analogues [J]. *Bioorg Med Chem*, 1997, 5: 1715-1723.
- [31] Chen K, Shi Q A, Fujioka T, *et al.* Anti-AIDS agents, 4. Tripterifordin, a novel anti-HIV principle from *Tripterium wilfordii*: isolation and structural elucidation [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55(1): 88-92.
- [32] 张正付. 滇丹参抗HIV有效部位化学成分及质量控制的研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2007.
- [33] Mazumder A, Raghavan K, Weinstein J N, *et al.* Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 integrase by curcumin [J]. *Biochem Pharmacol*, 1995, 49: 1165-1170.
- [34] 叶翩, 张淑玲. 姜黄素抗HIV的分子机制研究进展 [J]. 国际中医中药杂志, 2006, 28(4): 199-202.
- [35] Greenberg T. Conference scene: personalized medicine comes to Harvard [J]. *Personalized Med*, 2012, 9(1): 17-18.
- [36] Lee D Y W, Lin X D, Paskaleva E E, *et al.* Palmitic acid is a novel CD4 fusion inhibitor that blocks HIV entry and infection [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2009, 25(12): 1231-1241.
- [37] Paskaleva E E, Lin X D, Duus K, *et al.* *Sargassum fusiforme* fraction is a potent and specific inhibitor of HIV-1 fusion and reverse transcriptase [J]. *Virol J*, 2008, 5: 8.
- [38] Paskaleva E E, Lin X D, Li W, *et al.* Inhibition of highly productive HIV-1 infection in T cells, primary human macrophages, microglia, and astrocytes by *Sargassum fusiforme* [J]. *AIDS Res Ther*, 2006, 3: 15.
- [39] Aiken C, Chen C H. Betulinic acid derivatives as HIV-1 antivirals [J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11(1): 31-36.
- [40] Kanamoto T, Kashiwada Y, Kanbara K, *et al.* Anti-human immunodeficiency virus activity of YK-FH312 (a betulinic acid derivative), a novel compound blocking

- viral maturation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(4): 1225-1230.
- [41] Qian K. *Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Betulinic Acid Derivatives as Potent Anti-HIV-1 Agents* [D]. Chapel Hill: the University of North Carolina, 2008.
- [42] Lee K H, Morris-Natschke S L. Recent advances in the discovery and development of plant-derived natural products and their analogs as anti-HIV agents [J]. *Pure Appl Chem*, 1999, 71(6): 1045-1051.
- [43] 纪海英, 李振志, 孙晋瑞. 蛋白质和肽类药物的口服胃肠道吸收机理 [J]. 山东医药工业, 2003, 22(6): 31-32.
- [44] 刘敏, 杨继虞. 胰岛素肠溶微球口服的实验研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2000, 21(5): 227-230.
- [45] 王建华, 郑永唐. 天然来源具有抗 HIV 活性的多肽和蛋白类化合物 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(6): 321-327.
- [46] Lee H S, Huang P L, Nara P L, *et al.* MAP 30: a new inhibitor of HIV-1 infection and replication [J]. *FEBS Lett*, 1990, 272: 1-2.
- [47] 王临旭, 孙永涛, 杨为松. 新一代抗 HIV 植物蛋白——MAP30 [J]. 传染病信息, 2002, 15(1): 13-15.
- [48] 李 曝, 温博贵, 王 云. 苦瓜蛋白的药用价值 [J]. 中草药, 2004, 35(9): 1068-1070.
- [49] 张黎黎. 苦瓜蛋白 MAP30 的克隆、表达及其抗病毒作用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2010.
- [50] 吴 强, 刘福阳, 金蕊颖, 等. ^{125}I - α -苦瓜子蛋白的大鼠药代动力学研究 [J]. 生殖与避孕, 1993, 13(4): 258-263.
- [51] 郑年新, 阮金秀, 张永祥, 等. 六味地黄多糖在小鼠体内的吸收 [J]. 中国药理学通报, 2000, 16(4): 403-405.
- [52] 蒋 岩, 陈春英, 裴丽健, 等. 硫酸酯化箬叶多糖抗 HIV-1 机制的初步研究 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2000, 14(1): 56-59.
- [53] 李 静, 耿美玉, 梁平方, 等. 海洋硫酸多糖 911 抗氧化性及其作用机理的初步探讨——911 的抗氧化与抗艾滋病的关系 [J]. 中国海洋药物, 2001, 31(1): 17-19.
- [54] 辛现良, 耿美玉, 管华诗, 等. 海洋硫酸多糖 911 抗 AIDs 作用机制的初步探讨 [J]. 中国海洋药物, 2000, 30(4): 15-18.
- [55] Hatano T, Yasuhara T, Matsuda M, *et al.* Oenothin B, a dimeric hydrolyzable tannin of cyclic structure [J]. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37: 2269-2271.
- [56] Hatano T, Yasuhara T, Matsuda M, *et al.* Oenothin B, a dimeric, hydrolysable tannin with macrocyclic structure, and accompanying tannins from *Oenothera erythrosepala* [J]. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1990: 2735-2743.
- [57] Miyamoto K, Nomura M, Sasakura M, *et al.* Antitumor activity of oenothin B, a unique macrocyclic ellagitannin [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1993, 84: 99-103.
- [58] Kashiwada Y, Nonaka G I, Nishioka I, *et al.* Antitumor agents, 129. Tannins and related compounds as selective cytotoxic agents [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55(8): 1033-1043.
- [59] Berry D E, MacKenzie L, Shultis E A, *et al.* Naturally occurring inhibitors of topoisomerase I mediated DNA relaxation [J]. *J Org Chem*, 1992, 57: 420-422.
- [60] Yi Z C, Wang Z, Li H X, *et al.* Effects of chebulinic acid on differentiation of human leukemia K562 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(2): 231-238.
- [61] Weaver J L, Pine P S, Dutschman G, *et al.* Prevention of binding of rgp120 by anti-HIV active tannins [J]. *Biochem Pharmacol*, 1992, 43: 2479-2480.
- [62] UNAIDS Report on the global AIDS epidemic [R]. New York: UNAIDS, 2010.
- [63] 彭 勃, 王丹妮. 对艾滋病无症状 HIV 感染期的认识 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(11): 663-665.
- [64] 王丹妮, 彭 勃, 郭会军, 等. 艾滋病无症状 HIV 感染期称谓的探讨与建议 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(4): 520-523.
- [65] 谢世平, 刘爱华, 潘万旗, 等. 艾滋病中医药诊疗标准化研究的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(5): 259-261.
- [66] 李发枝, 徐立然, 等. 河南省中医药治疗艾滋病常见病症辨证治疗要点 [J]. 中医学报, 2010, 25(1): 1-5.
- [67] 王玉贤, 危剑安, 宋春鑫. 我国艾滋病中医药诊疗标准化研究概况 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(3): 263-265.
- [68] 王文川, 杨志云, 毛 羽, 等. 中医药治疗艾滋病的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3258-3259.
- [69] 李光明, 金 杨, 王 燕, 等. 我国中药防治艾滋病研究现状 [J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(10): 69-70.
- [70] 罗士德, 鞠 鹏. 中式鸡尾酒疗法防治艾滋病 [J]. 医学研究杂志, 2007, 36(1): 3-7.
- [71] Sun H D, Qiu S X, Lin L Z, *et al.* Nigranoic acid, a triterpenoid from *Schisandra sphaerandra* that inhibits HIV-1 reverse transcriptase [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59: 525-527.
- [72] Yoshida T, Hatano T, Ito H. Chemistry and function of vegetable polyphenols with high molecular weights [J]. *Biofactors*, 2000, 13: 121-125.
- [73] 孙晓芳, 王 巍, 杜贵友, 等. 埃及药用植物中抗人类免疫缺陷病毒药物的研究 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(9): 649-653.
- [74] Chang C W, Lin J W, Lee S S, *et al.* Differential inhibition of reverse transcriptase and cellular DNA polymerase- α activities by lignans isolated from Chinese herbs, *Phyllanthus myrtifolius* Moon, and tannins from *Lonicera japonica* Thunb and *Castanopsis hystrix*

- [J]. *Antiviral Res*, 1995, 27: 367-374.
- [75] Weaver J L, Pine P S, Dutschman G, *et al.* Prevention of binding of rgp120 by anti-HIV active tannins [J]. *Biochem Pharmacol*, 1992, 43(11): 2479-2480.
- [76] Zhang C F, Nakamura N, Tewtrakul S, *et al.* Sesquiterpenes and alkaloids from *Lindera chunii* and their inhibitory activities against HIV-1 integrase [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(9): 1195-1200.
- [77] Lee J S, Kim H J, Lee Y S. A new anti-HIV flavonoid glucuronide from *Chrysanthemum morifolium* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(9): 859-861.
- [78] Ahn M J, Kim C Y, Lee J S, *et al.* Inhibition of HIV-1 integrase by galloyl glucoses from *Terminalia chebula* and flavonol glycoside gallates from *Euphorbia pekinensis* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(5): 457-459.
- [79] Abd-Elazem I S, Chen H S, Bates R B, *et al.* Isolation of two highly potent and non-toxic inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integrase from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Antiviral Res*, 2002, 55(1): 91-106.
- [80] Kwon H C, Jung C M, Shin C G, *et al.* A new caffeoyl quinic acid from aster scaber and its inhibitory activity against human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) integrase [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(11): 1796-1798.
- [81] Ma C, Nakamura N, Miyashiro H, *et al.* Inhibitory effects of constituents from *Cynomorium songaricum* and related triterpene derivatives on HIV-1 protease [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(2): 141-145.
- [82] Xu H X, Ming D S, Dong H, *et al.* A new anti-HIV triterpene from *Geum japonicum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(9): 1367-1369.
- [83] Min B S, Jung H J, Lee J S, *et al.* Inhibitory effect of triterpenes from *Crataegus pinatifida* on HIV-I protease [J]. *Planta Med*, 1999, 65(4): 374-375.
- [84] Ma C, Nakamura N, Hattori M, *et al.* Inhibitory effects on HIV-1 protease of constituents from the wood of *Xanthoceras sorbifolia* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(2): 238-242.
- [85] 戴喜东. 一种杀灭艾滋病毒及流感病毒的复方中药原料及制备方法 [P]. 中国专利: CN200510045636.9, 2005-10-12.
- [86] 姜海鸥. 三类杀微生物剂候选物及中药复方三黄散体外抗 HIV-1 活性的初步评价 [D]. 昆明: 云南师范大学, 2005.
- [87] Lin X, Paskaleva E E, Chang W, *et al.* Inhibition of HIV-1 infection in *ex vivo* cervical tissue model of human vagina by palmitic acid; implications for a microbicide development [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24803.