

天然产物人类免疫缺陷病毒-1 (HIV-1) 潜伏激活剂的研究进展

王修艺^{1,2}, 焦莹莹^{1,2}, 张立伟^{1*}, 李石飞^{1*}

1. 山西大学 分子科学研究所, 化学生物学与分子工程教育部重点实验室, 山西 太原 030006

2. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

摘要: 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 潜伏是艾滋病无法治愈的主要障碍。针对 HIV 潜伏的治疗策略之一 “shock and kill”, 是通过潜伏感染激活剂激活潜伏的 HIV 使之发生转录, 然后与高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 联合使用, 并结合细胞的自身免疫监视系统, 从而实现清除 HIV-1 病毒潜伏库的目的。这种策略的核心是安全高效、作用机制新颖 HIV 潜伏激活剂的发现。从结构分类、来源和作用机制对天然产物 HIV-1 潜伏激活剂的研究进展进行综述。

关键词: 人类免疫缺陷病毒; 潜伏激活剂; shock and kill; 天然产物; 蛋白激酶 C; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)14-4410-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.14.033

Research progress on natural product human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) latency reactivation agents

WANG Xiu-yi^{1,2}, JIAO Ying-ying^{1,2}, ZHANG Li-wei¹, LI Shi-fei¹

1. Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering Ministry of Education, Institute of Molecular Science, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: Human immunodeficiency virus (HIV) latency is the main obstacle that AIDS cannot be cured. “Shock and kill”, one of the treatment strategies against HIV latency, is to activate latent HIV through a latent activator to make HIV transcribe, and then combine with highly active antiretroviral therapy (HAART) and autoimmune surveillance system to eliminate the whole HIV-1 latency library. The key of this strategy is the discovery of a safe, efficient, and novel HIV latent activator. Research progress on natural product HIV-1 latency reactivation agents are systematically reviewed in this article in terms of structure classification, source and mechanism of action.

Key words: human immunodeficiency virus; latency reactivation agent; shock and kill; natural product; protein kinase C; histone deacetylase inhibitor

艾滋病是由人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 引起的感染性疾病, 迄今全球仍有近 3700 万 HIV 感染者, 占全球人口的 0.52%, 是现代历史上最严重的传染性疾病之一。目前针对艾滋病的治疗手段主要是高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART), 即采用 2 种或 3 种逆转录酶抑制剂和至少 1 种蛋白酶抑制剂进行联合作用。该疗法可以最大限度地抑

制 HIV 复制, 有效降低血浆病毒载量, 延长感染者的无症状期, 从而延长感染者寿命。然而, HAART 疗法不能彻底根除机体内的 HIV-1 病毒, 更不能使感染者的免疫功能恢复正常, 临床中也逐渐出现了许多药物毒副作用和耐药毒株^[1]。重要的是, 停止 HAART 治疗后, 病毒载量将会迅速反弹。这主要是由于有一部分 HIV-1 感染人体后会稳定持续地存在于一些静息型的 CD4⁺ T 细胞内, 形成潜伏病毒储存

收稿日期: 2020-10-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31800293); 山西科技攻关项目 (201603D3113008, 2016ZD0504)

作者简介: 王修艺 (1996—), 女, 硕士研究生, 从事天然产物化学研究。Tel: 18234498850 E-mail: wxysjxx@163.com

*通信作者: 李石飞, 男, 副教授, 从事天然药物化学生物学及中药资源学研究。E-mail: lisf@sxu.edu.cn

张立伟, 男, 教授, 从事天然药物及中药资源学研究。E-mail: lwzhang@sxu.edu.cn

库^[2-4]。在这些静息型 CD4⁺T 细胞中,病毒基因组处于低水平转录状态,几乎没有病毒的产生或仅有极少量病毒产生。而这样的潜伏细胞由于缺乏病毒蛋白,与正常细胞并无区别,所以不会被宿主免疫系统觉察,从而避免了免疫系统以及药物对它的攻击^[5]。一旦 HAART 停止后,这些静息细胞就会被一些抗原或细胞因子活化,重新参与到病毒的复制周期中^[6-8]。因此, HIV 潜伏感染是艾滋病无法治愈的根本原因。

随着人们对 HIV-1 潜伏感染的建立及维持机制的深入研究,研究人员提出了“shock and kill”的治疗策略,即通过潜伏感染激活剂(latency reactivation agent, LRA)激活潜伏的 HIV 使之发生转录,然后与 HAART 联合使用,并结合细胞的自身免疫监视系统,从而实现清除 HIV-1 病毒潜伏库的目的(图 1)^[9-11]。目前已发现报道的 LRA 主要有组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACi)、BRD(bromodomain)蛋白抑制剂、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)激活剂、正性转录延伸因子 b(positive transcription elongation factor b,

p-TEFb) 激活剂、DNA 甲基化酶抑制剂(DNA methyltransferase inhibitor, DNMTi)、细胞因子等^[11]。尽管已有少数几个明星分子进入临床试验^[12],但临床结果并不理想,其原因可能是宿主的免疫响应不足和 LRA 的体内激活活性不足等。除此之外, LRA 普遍能够引起一些毒副作用,如过度激活 CD4⁺T 细胞而引起免疫紊乱等,这也是亟待解决的问题^[13]。因此,基于“shock and kill”这种治疗策略,筛选安全高效的 LRA、发现新的激活机制和作用靶点,是目前艾滋病新药研发的基础和关键问题。

天然产物来源广泛,而且结构多样,是 LRA 的重要来源。此外,天然产物可以克服单靶点药物的局限性从而达到高效的目的。自“shock and kill”策略提出后,目前已从天然产物中发现众多的 LRA,其中不乏作用机制多样的天然结构,还有已进入临床的候选分子。因此,本文综述了目前已报道的 38 个具有激活潜伏 HIV 作用的天然产物,根据天然产物的结构进行了分类,并对来源、作用机制进行了归纳总结。

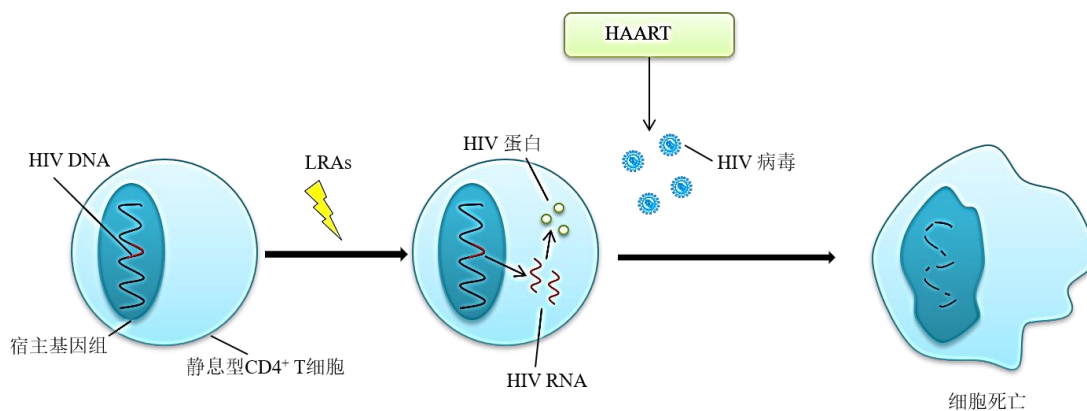


图 1 “Shock and kill” 治疗策略

Fig. 1 Treatment strategy of “shock and kill”

1 萜类化合物

1.1 二萜类化合物

1.1.1 惕各烷型二萜 1992 年美国癌症研究中心研究人员从南太平洋岛国萨摩亚群岛的马马拉 *Homalanthus nutans* (G. Forst.) Guill.树皮分离得到惕各烷型二萜成分 prostratin, 并对其进行了抗 HIV 活性研究,发现其具有显著的活性^[14]。其活性主要表现在 2 个方面:一方面, prostratin 通过下调宿主细胞 CD4 和协同受体协同受体趋化因子(C-X-C 基元)受体 4 [chemokine (C-X-C motif) receptor 4,

CXCR4]、CCR5 的表达来抑制 HIV 病毒侵染,同时促进 T 细胞分泌 HIV 病毒抗体,降低感染率;另一方面, prostratin 可通过 PKC 介导的途径活化转录活性核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B),使其进入细胞核内激活 HIV 前病毒 DNA 的表达,从而可以与 HAART 疗法联用,从根源上消除 HIV 潜伏病毒库^[15-17]。自 prostratin 在抗 HIV 方面显示出双重作用后,惕各烷型二萜以及佛波醇类结构抗 HIV 活性研究受到了广泛关注^[18-20]。更为重要的是,在功能性免疫缺陷的鼠模型研究中显示,与其他佛波醇

类化合物不同的是, prostratin 不仅能激活胸腺和外周淋巴组织中潜伏病毒的表达, 同时还诱导细胞增殖, 不会促进肿瘤形成^[14,19]。2008 年, Wender 等^[21]采用半合成方法成功实现从佛波醇 5 步合成了 prostratin, 从而在 2010 年由美国艾滋病研究联盟批准进入 I 期临床研究。

12-deoxyphorbol-13-phenylacetate(DPP)是一种分离自贝信麒麟 *Euphorbia poissonii* Pax^[22]和白角麒麟 *E. resinifera* O. Berg^[23]的佛波酯。DPP 在潜伏感染的 T 细胞中诱导 HIV-1 的表达, 并使它们对病毒包膜糖蛋白的免疫毒素的杀伤敏感。DPP 的激活作用比 prostratin 高出 20~40 倍, 这可能与亲脂的侧链结构相关^[19]。

phorbol 12-myristate 13-acetate(PMA)是来源于青霉菌属 *Penicillium* 的佛波酯衍生物, phorbol-12,13-dibutyrate(PDBu)是来源于巴豆油的佛波酯衍生物。研究表明, 在 HIV 潜伏的急性 T 淋巴细胞白血病 Molt-4 和 Jurkat 细胞模型中, PMA 和 PDBu 都能显著诱导 HIV-1 激活。在 Molt-4 细胞模型中, PDBu 激活 HIV-1 的作用是 PMA 的 2 倍左右。研究发现 PMA 可以通过诱导与 HIV-1 长末端重复序列(HIV-1 LTR)增强子区域结合的 NF- κ B 的激活来实现 T 细胞中 HIV-1 的表达。而 PDBu 作用更强的原因可能是其亲水性和低相对分子质量。此外, PDBu 在细胞质中可直接作为钙离子的调节剂, 参与了多种细胞信号的转导, 包括 PKC 系统的激活^[24-25]。

4 β -deoxyphorbol 12-tiglate-13-isobutyrate(4 β -dPEA)是从 *E. amygdaloides* ssp. *semiperfoliata* (Viv.) Radcl. -Sm. 的叶子中分离得到的一种 4-脱氧佛波酯衍生物。研究显示, 4 β -dPEA 与其他二萜类的 PKC 激活剂作用类似, 它在 HIV 复制周期中具有双重作用。在人淋巴瘤 MT-2 细胞中, 10 nmol/L 4 β -dPEA 可以激活 HIV 的转录, 在白细胞介素(interleukin, IL)-2 激活的外周血单核细胞 PBMCs 中, 半数最大效应浓度(median effect concentration, EC₅₀)为 2.9 nmol/L, 而且半数细胞毒性浓度(median cytotoxic concentration, CC₅₀)均大于 10 μ mol/L, 该转录活性需要依靠丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinase, PKC θ /MEK)激活。同时, 4 β -dPEA 还显示出了下调 CD4、CXCR4 和 CCR5 受体的作用, 但该作用却与 PKC/MEK 无关。此外研究还发现, 4 β -dPEA 与 prostratin 联用时, 表现为拮抗效果;

而与伏立诺他(一种 HDACi)联合时, 表现为协同作用, 4 β -dPEA 激活潜伏 HIV 的 EC₅₀ 明显降低^[26]。

1.1.2 巨大戟烷型二萜 ingenol-3-angelate(IngB), 是从南欧大戟 *E. peplus* L. 和绿玉树 *E. tirucalli* L. 中分离得到的一种具有抗癌作用的巨大戟二萜衍生物^[27]。在急性 T 淋巴细胞白血病 J-Lat A1 细胞株中, IngB 显示出了对 HIV 的高效激活作用, 并且表现出低细胞毒性。同时, 在经过 HAART 治疗的 HIV 阳性个体中分离纯化的 CD4⁺ T 细胞中, IngB 也能够显示出激活潜伏 HIV 的效果。进一步研究表明, IngB 的这种激活作用可能是通过激活 B 细胞的 PKC δ -NF- κ B 途径和直接诱导 NF- κ B 蛋白表达实现的。此外, IngB 与溴域及其外域抑制剂 JQ1 在潜伏的 HIV 激活作用中表现出了协同激活作用, 并且使用 IngB 后 CD4 受体和 CXCR4 共受体均下调, 起到了实现在激活潜伏 HIV-1 的同时还能抑制新一轮的 HIV 感染^[28-29]。

EK-16A 是从甘遂 *E. kansui* S. L. Liou ex S. B. Ho 的干燥根中分离出来的一种巨大戟二萜醇衍生物。在激活潜伏 HIV-1 方面显示出巨大的潜力, 且活性比 prostratin 强 200 倍。研究表明, EK-16A 在能稳定表达 HIV-1 的人肾上皮 C11 细胞系模型上激活 HIV 的 EC₅₀ 值为 3.53 nmol/L, CC₅₀ 值为 68.51 μ mol/L, 选择指数为 19 408; 在急性 T 淋巴细胞白血病 J-Lat 10.6 细胞上激活 HIV 的 EC₅₀ 为 4.06 nmol/L, CC₅₀ 值 94.17 μ mol/L, 选择指数为 23 195; EK-16A 均表现出较好的选择性。EK-16A 激活作用机制的研究表明 EK-16A 是一种 PKC γ 激活剂, PKC γ 的激活既能促进 NF- κ B 的转录启动, 又能促进 p-TEFb 信号通路的延长实现潜伏 HIV 的激活^[30]。

1.1.3 瑞香烷型二萜 gnidimacrin 最初是从近心格尼迪木 *Gnidia subcordata* Meisn. 中分离得到的一种 PKC 激活剂。它在 HIV 感染的人 T 细胞 ACH-2 和 HIV 感染的人组织细胞淋巴瘤 U1 细胞 2 种模型中激活潜伏 HIV 的作用至少是 prostratin 的 2000 倍, 同时还能在浓度低至 10 pmol/L 上抑制 PBMCs 细胞中 HIV R5 病毒的感染, 这与其作用于 PKC β 从而下调 HIV-1 协同受体 CCR5 的作用相关。在患者 PBMCs 细胞离体模型中, gnidimacrin 抗 R5 活性会被一种 PKC β 的抑制剂消除, 这是因为 gnidimacrin 能够通过选择性激活 PKC β I 和 PKC β II 进而激活潜伏 HIV-1, 并特异地杀伤 HIV-1 持续感染的细胞^[31-33]。

1.1.4 麻风树烷型二萜 Appendino 等^[34]从冬大戟 *E. hyberna* L. 的地上部分中分离出来的麻风树烷型

二萜 SJ23B, 属于 PKC α 和 PKC δ 激活剂。在急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat-Lat-GFP 细胞株中, SJ23B 激活 HIV-1 基因表达比 prostratin 至少强 10 倍。另外, SJ23B 可以诱导 HIV-1 受体 CD4、CXCR4 和 CCR5 的表达下降, 并在纳摩尔范围内阻止 R5 和 X4 病毒在人原代 T 细胞中的感染^[34-35]。

1.1.5 续随子烷型二萜 从 *E. officinarum* Linn. 中分离得到的续随子烷型二萜 8-methoxyingol 7,12-diacetate 3-phenylacetate 是一种通过影响有丝分裂进而激活潜伏 HIV-1 的天然产物。在向急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞株中转染了由 HIV-LTR 启动子驱动的含有绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 基因的重组病毒的细胞模型 Jurkat-

LTR-GFP 中, 用 8-methoxyingol 7,12-diacetate 3-phenylacetate 处理后可以导致细胞周期阻滞, 表现为 G₀/G₁ 期的百分比增加。进一步研究发现该化合物浓度相关性地激活 HIV-1-LTR 启动子, 表现出激活潜伏 HIV 作用^[36]。

3,12-di-O-acetyl-8-O-tigloylingol 是从帝锦 *E. lactea* Haw. 中分离得到的又一个具有激活 HIV 潜伏作用的续随子烷型二萜。该化合物在 5 $\mu\text{g/mL}$ 时能够诱导 Jurkat-LTR-GFP 的表达高达 84.3%。但是这一激活作用, 在使用了 PKC 抑制剂后其激活作用就消失了, 这表明该化合物也是通过 PKC 途径起到的激活作用^[37-38]。

二萜类 HIV-1 潜伏激活剂的化学结构见图 2。

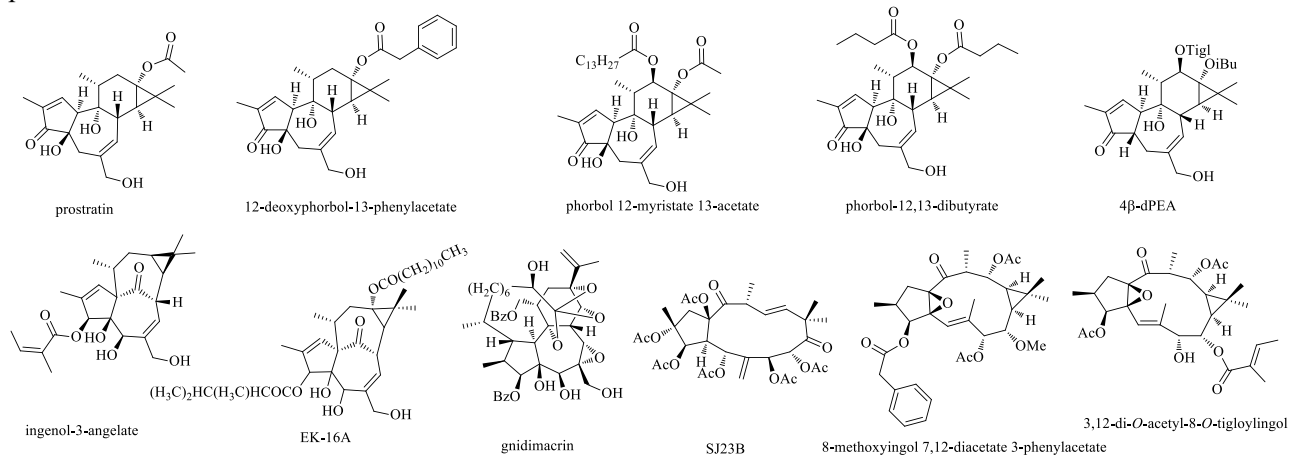


图 2 二萜类 HIV-1 潜伏激活剂的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of diterpenoid HIV-1 latency reactivation agents

1.2 二倍半萜类化合物

alotaketol C、ansellone A、alotaketol D 和 anvilone A 是从一种海绵 *Phorbas* sp. 中分离得到的二倍半萜类结构。其中 alotaketol C 在 30 $\mu\text{mol/L}$ 时会诱导急性 T 淋巴细胞白血病 J-Lat 9.2 细胞模型中 GFP 的表达为 (13.8 $\pm$ 2.2)%, 激活作用最强, 是相同浓度下 prostratin 的 2.1 倍, 但毒性更强[CC₅₀ 为 (11.0 $\pm$ 7.8) $\mu\text{mol/L}$]。此外, 加入 PKC 抑制剂后, alotaketol C 的激活作用会被消减 85% 以上, 说明这类二倍半萜的激活潜伏 HIV 的途径是经过激活 PKC 所实现的^[39]。二倍半萜 HIV-1 潜伏激活剂的化学结构见图 3。

1.3 三萜类化合物

HHODC 是从 *Ocimum labiatum* (N. E. Br.) A. J. Paton 的新鲜叶片中分离得到的一种乌苏烷型三萜类化合物。通过采集 HIV-1 感染 U1 潜伏期细胞模

型中的 HIV-1 p24 抗原发现, HHODC 质量浓度分别为 2、4、6、8 $\mu\text{g/mL}$ 时, 诱导患者外周血单核细胞中 HIV-1 p24 的招募能增加 1.3、2.7、4.8、7.3 倍。进一步研究发现该化合物的激活作用可能是通过上调 IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血清 γ 干扰素 (interferon- γ , INF- γ) 等细胞因子的生成进而实现的, 但是该化合物不显著抑制 HDAC, 也不激活 PKC^[40]。三萜类 HIV-1 潜伏激活剂的化学结构见图 3。

2 生物碱类化合物

morphine 是 1806 年德国化学家从罂粟 *Papaver somniferum* L. 的蒴果中分离得到的生物碱, heroin 是以吗啡碱为原料合成的化合物。二者浓度高于 1 mmol/L 时, 在 ACH-2 细胞模型中均显示出了浓度相关的 HIV 潜伏激活活性。但是它们的激活作用却

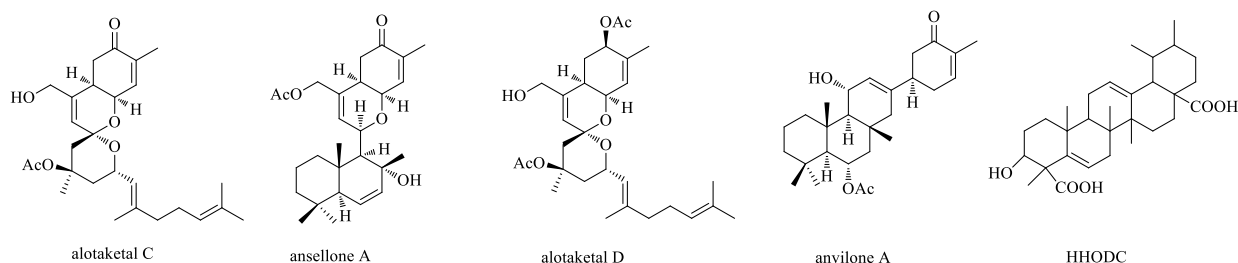


图 3 二倍半萜和三萜类 HIV-1 潜伏激活剂的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of sesterterpenoid and triterpenoid HIV-1 latency reactivation agents

不是通过阿片受体起作用的, 而是由于此类药物的浓度高于 1 mmol/L 时造成了细胞毒性, 从而引起细胞坏死的附带效应, 如活性氧的激活和 NF- κ B 信号通路的激活相关^[41]。

de Souza Araújo 等^[42]从柄果林猿木 *Unonopsis stipitata* Diels 的叶中分离得到的氧海罂粟碱是一种苄基异喹啉类生物碱。研究表明, 该化合物不仅在 HIV 感染的急性 T 淋巴细胞白血病 J89GFP 细胞株、U1 和 ACH-2 这 3 种细胞模型中具有激活潜伏 HIV-1 的作用; 同时用它处理的来自 4 个 HIV-1 患者的 CD8⁺缺失的外周血单个核细胞时, 有 3 个个体表现出了病毒的激活。而且, 该化合物在激活病毒的同时不会诱导周身 T 细胞的激活。进一步研究发现, 该化合物是磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K) 的激动剂, 能够特异性地作用于 p110 α 亚型, 但是对 p110 β 、 δ 或 γ 亚型没有特异性, 所以该化合物可能是通过 PI3K/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 信号通路激活潜伏 HIV-1 的^[43]。

mitomycin C 是从头状链霉菌 *Streptomyces caespitosus* 的代谢物中分离得到的一种天然广谱抗癌药物。研究表明, 在大鼠 RFB HIV-1 和人 SVTG

HIV-1 这 2 种细胞系模型中, 10 μ g/mL mitomycin C 可以使它们中的 HIV LTR 的乙酰转移酶活性表达分别提高 77、3.1 倍。其机制可能是该化合物通过内源性 NF- κ B 产生超氧自由基介导产生 HIV-1 LTR 转录激活作用的^[44]。

psammaplin A 是来源于双海绵体系 *Poecillastra* sp. 和 *Jaspis* sp. 的一种 HDACi。研究显示它与 prostratin 联合治疗可协同增强 HIV-1 表达, 而与帕比司他 (一种 HDACi) 联合治疗时相反, 说明 psammaplin A 是作为 HDACi 类的潜伏激活剂起作用的, 但是 psammaplin A 是一种比 panobinostat 激活效果弱的潜伏激活剂^[45-46]。

chaetocin 是从毛壳菌属 *Chaetomium* 的代谢物中分离到的一种组蛋白甲基转移酶抑制剂。研究显示, 在 J-Lat 15.4 细胞系模型中, 该化合物以剂量相关的方式激活 HIV-1, 而且它能够诱导从患者体内分离得到的 CD8⁺缺失的外周血单个核细胞中 50% HIV-1 表达, 对 86% HIV-1 感染的静息 CD4⁺T 细胞中的病毒具有激活作用, 最适宜的潜伏激活浓度为 90 nmol/L^[47-48]。

生物碱类 HIV-1 潜伏激活剂的化学结构见图 4。

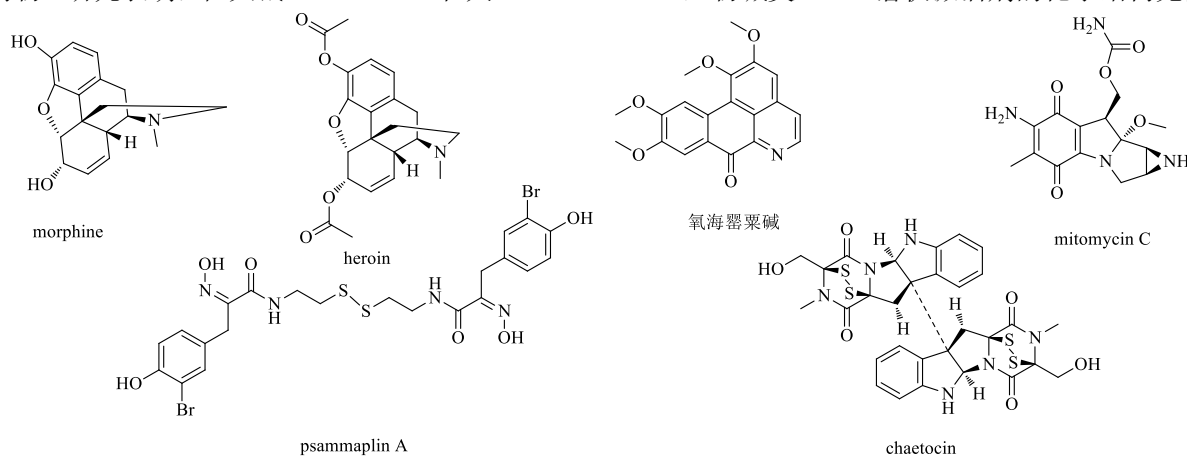


图 4 生物碱类 HIV-1 潜伏激活剂的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of alkaloid HIV-1 latency reactivation agents

3 酚类化合物

3.1 香豆素类化合物

研究表明有些香豆素类化合物可作为有效的非核苷逆转录酶抑制剂, 另一些可作为艾滋病毒整合酶或艾滋病毒蛋白酶抑制剂。scoparone 是从传统中药滨蒿 *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. 中分离得到的香豆素类化合物, 它对 HIV-1 的激活与 NF- κ B 信号通路相关。hymecromone 也是香豆素类化合物。研究显示, 在 C11 细胞模型中, scoparone 和 hymecromone 的剂量分别从 300 μ mol/L 增加到 600 μ mol/L, 可以观察到 HIV-1 的表达分别从 17.11% 上升到 30.51% 和从 5.96% 上升到 12.94%; 在 J-Lat A10.6 细胞中分别显示从 13.29% 上升到 25.32% 和从 5.44% 上升到 10.38%。它们是浓度相关性地激活潜伏病毒的, 且这种激活不会引起周身 T 细胞活化^[49]。

3.2 多酚类化合物

nordihydroguaiaretic acid、curcumin 和 1-cinnamoyl-3,11-dihydroxymeliacarpin 分别是三齿拉雷亚灌木 *Larrea tridentate* (Sessé & Moc. ex DC.) Coville 叶、姜黄 *Curcuma longa* L. 根茎和楝 *Melia azedarach* L. 叶片中分离得到的多酚类化合物。研究显示它们三者的共同特点是具有免疫调节作用, 其中 nordihydroguaiaretic acid 在 U1 潜伏期细胞模型中通过上调细胞中的 p24 抗原来增加活性氧的产生实现潜伏期 HIV-1 的激活。curcumin 能与 HIV 蛋白酶和整合酶相结合, 在 μ mol/L 级别就可以抑制 HIV 整合酶, 抑制反式转录激活因子 (trans activator of

transcription, TAT) 蛋白活化, 抑制 TAT-1 蛋白的乙酰化和 HIV 的复制, 增强 HIV-1 持续感染细胞的抗逆转录病毒活性, 可以调节许多转录因子、细胞因子、蛋白激酶、黏附分子、氧化还原状态和与炎症有关的酶, 在治疗感染 HIV 患者时有双重作用。1-cinnamoyl-3,11-dihydroxymeliacarpin 通过调节细胞因子 (IL-6、TNF- α) 实现潜伏期 HIV-1 的激活^[50-53]。

3.3 黄酮类化合物

REJ-C1G3 是从虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et 根茎中分离出来的原花青素三聚体化合物。实验显示, REJ-C1G3 在 Jurkat T A2 细胞中对 HIV-LTR GFP 的表达呈现时间和浓度相关性, 但激活效果远不如 prostratin。进一步研究发现 REJ-C1G3 对病毒的激活是和 Tat 蛋白的激活相关的。在 Jurkat T 细胞中, REJ-C1G3 能诱导细胞 7SK 小核核糖核蛋白 (small nuclear ribonucleoproteins, snRNP) 释放 p-TEFb, 进而激活 Tat 来增强潜伏 HIV-1 的转录活性^[54]。

原花青素 C1 是从可可 *Theobroma cacao* L. 中分离出的一种原花青素三聚体结构。实验显示, 该化合物同样能够在 Jurkat T A2 显示激活潜伏 HIV 的作用, 具有浓度相关性, 但激活效果远不如 PMA。进一步研究发现, 原花青素 C1 的激活作用是依赖于 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的激活实现的。但是该化合物的激活作用并不会被 PKC 抑制剂所拮抗, 说明该化合物的激活不是依赖于蛋白激酶 C^[55]。

酚类 HIV-1 潜伏激活剂的化学结构见图 5。

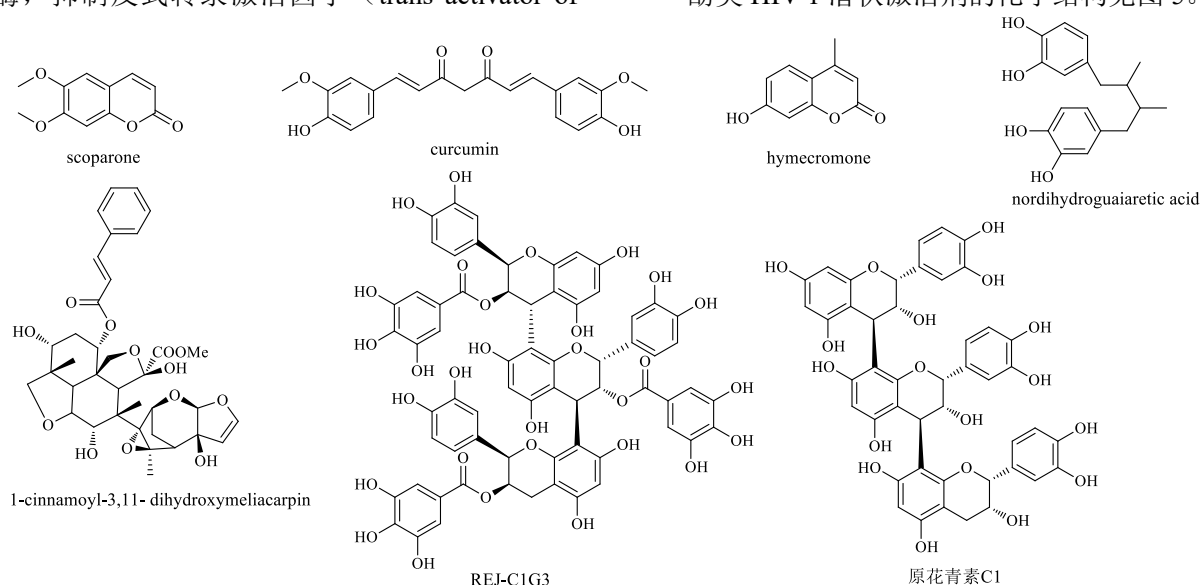


图 5 酚类 HIV-1 潜伏激活剂的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of phenolic HIV-1 latency reactivation agents

4 其他

其他类化合物主要包括肽类、大环内酯类、固

醇类、多不饱和脂肪酸类和羧酸衍生物类化合物，化学结构见图 6。

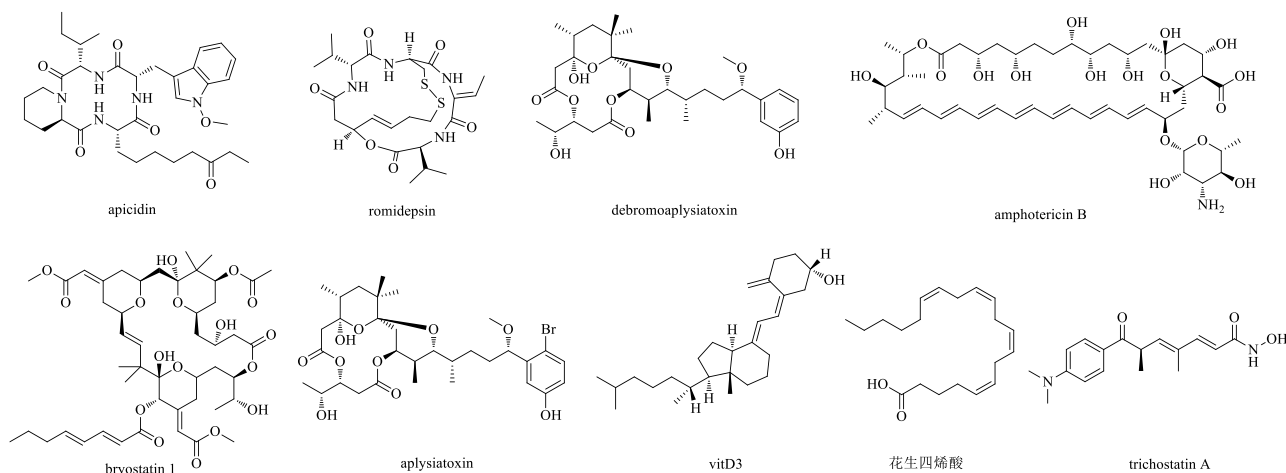


图 6 其他类 HIV-1 潜伏激活剂的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of other HIV-1 latency reactivation agents

4.1 肽类化合物

apicidin 是从镰刀菌 *Fusarium pallidoroseum* (Cooke) Sacc. 的代谢物中分离得到的一种新型类环状四肽，是一种寄生虫和抗原生物活性的抗生素类物质，属于 HDACi。在 J-Lat 10.6 细胞中，apicidin 的浓度 $0.25 \sim 1 \mu\text{mol/L}$ ，GFP 表达的细胞百分比 $7.5\% \sim 24.9\%$ ，表现为浓度相关性，且 apicidin 在 $1 \mu\text{mol/L}$ 时表现出最高的病毒再激活活性。此外，该化合物与 prostratin 联用能够起到协同激活潜伏 HIV-1 的效果。研究显示 apicidin 可能是通过增加 J-Lat 10.6 细胞中 HIV-1 LTR 中单一核小体 (nuc-1) 的 H3 和 H4 的乙酰化水平来诱导 HIV-1 再激活的^[56-58]。

romidepsin 是从紫色色杆菌 *Chromobacterium violaceum* Bergonzini 代谢物中分离得到的环肽类结构，属于 HDACi。研究表明，对 6 名已接受抗逆转录病毒治疗的成年人患者 iv romidepsin 5 mg/m^2 ，1 次/周。持续 3 周后，6 名患者中 HIV-1 转录和血浆的 HIV-1 RNA 明显增加（从 $<20 \text{ copy/mL}$ 增加到 $46 \sim 103 \text{ copy/mL}$ ）。但也有研究表明，该化合物对外周血单个核细胞和 CD4^+ T 细胞中 HIV 的感染具有显著的抑制作用，会显著地削弱静息 CD4^+ T 细胞的增殖和活力，预示该化合物不太可能激活潜伏的 T 细胞库^[59-60]。

4.2 大环内酯类化合物

Oura 等^[61]从结节链霉菌 *Streptomyces nodosus* Trejo 中发现了大环内酯结构 amphotericin B，它是

一种抗真菌药物。研究显示在 HIV 潜伏感染的单核细胞/巨噬细胞系 THP89GFP 模型中，amphotericin B 能起到激活潜伏感染 HIV-1 的效果。amphotericin B 不能直接刺激 J89GFP 等 T 细胞表现出激活活性，但是当 T 细胞与 THP89GFP 细胞共培养时，该化合物表现出对这些细胞中 HIV-1 的反式激活诱导活性^[62-63]。

bryostatin 1 最初是从海洋生物草苔虫 *Bugula neritina* L. 中分离出来的大环内酯结构，后来发现细菌共生生物 *Candidatus Endobugula sertula* 也能产生。研究显示，在 Jurkat-LAT-GFP 细胞模型中，该化合物通过激活 PKC 途径，激活 MAPKs 和 NF- κ B 通路，并与 HDACi 协同作用来激活潜伏 HIV-1。同时，bryostatin 1 还可以通过下调 HIV-1 共受体 CD4 和 CXCR4 的表达来阻止易感细胞中 HIV-1 的从头感染起到双重作用。更重要的是，该化合物可以下调外周血 T 细胞中 CD4 表达但不诱导 T 细胞增殖。该化合物的激活效果可以达到 prostratin 的 $25 \sim 1000$ 倍，已经批准进入治疗 HIV 的药物临床研究^[63-67]。

debromoaplysiatoxin 和 aplysiatoxin 是从 2 种海绵 *Poecillastra* sp. 和 *Jaspis* sp. 中分离得到的大环内酯类结构，属于 PKC 激活剂。研究显示，在 J-Lat 8.4 细胞模型中，aplysiatoxin 在比 prostratin 浓度低 900 倍时可以达到与 prostratin 相似的激活效果， EC_{50} 为 $(0.011 \pm 0.003) \mu\text{mol/L}$ ；debromoaplysiatoxin 的活性比 prostratin 强 19.2 倍， EC_{50} 为 $(0.52 \pm 0.02) \mu\text{mol/L}$ ，这 2 种化合物在 HIV-1 激活活性浓度范围

内对细胞没有实质性的毒性作用。此外，二者与 panobinostat 联用激活潜伏 HIV-1 时表现出协同作用，与 prostratin 联用时表现为拮抗作用^[45-46]。

4.3 固醇类化合物

1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 (vitD3) 是所熟知的一类广泛存在于鱼类、动物肝脏类、果蔬、谷物等食品中的维生素。453 HIV-luc 绿色荧光报告基因对宫颈癌 HeLa 细胞进行瞬时转染后，75 nmol/L vitD3 处理后能产生 50% GFP 诱导，并且呈现剂量相关性，其作用机制依赖于维生素 D 受体^[68]。

4.4 多不饱和脂肪酸类化合物

花生四烯酸是一种从鱼油中提取的多不饱和的必需脂肪酸，广泛存在于自然界。花生四烯酸处理后人原核细胞中氯霉素酰基转移酶报告基因在 HIV-1 LTR 的控制下被强烈诱导表达，表现出激活潜伏 HIV 作用。但是，花生四烯酸却没有直接激活潜伏 HIV-1，原因是通过脂氧合酶和环氧合酶途径

的抑制剂抑制了花生四烯酸对 HIV-1 LTR 的激活，表明这一激活效果应该是它的代谢物起到了激活作用。此外，鱼油中其他 *n*-3 脂肪酸如二十碳五烯酸在对氯霉素酰基转移酶报告基因激活中却没有表现出激活作用。以上数据表明，花生四烯酸激活潜伏 HIV 的机制可能存在其他方式^[69]。

4.5 羧酸衍生物类化合物

trichostatin A 是从吸水链霉菌 *Streptomyces hygroscopicus* 的代谢物中分离得到的一个羧酸衍生物，具有抗菌作用。1 μ mol/L 和 300 nmol/L trichostatin A 分别处理 THP89GFP 和 J89GFP 细胞系模型后，HIV-1 的潜伏激活效果分别为 82%、34%^[70-71]。

5 结语

迄今为止已报道具有激活潜伏 HIV 作用的天然产物主要有 38 个，结构类型涉及到萜类、黄酮类、生物碱类等，其分类、来源以及机制见表 1。许

表 1 天然产物 HIV-1 潜伏激活剂的分类、来源以及机制

Table 1 Classification, origin and mechanism of natural product HIV-1 latency reactivation agents

化合物名称	来源	部位	类别	机制
prostratin	马马拉	树皮	惕各烷型二萜	PKC 激活剂
12-deoxyphorbol-13-phenylacetate	贝信麒麟、白角麒麟	胶乳	惕各烷型二萜	PKC 激活剂
phorbol 12-myristate 13-acetate	青霉菌属		惕各烷型二萜	PKC 激活剂
phorbol-12,13-dibutyrate	巴豆	种子	惕各烷型二萜	PKC 激活剂
4 β -dPEA	<i>E. amygdaloides</i> ssp. <i>semiperfoliata</i>	叶	惕各烷型二萜	PKC/MEK 激活剂
ingenol-3-angelate	南欧大戟、绿玉树	汁液	巨大戟烷型二萜	PKC 激活剂
EK-16A	甘遂	干燥根	巨大戟烷型二萜	PKC 激活剂
gnidimacrin	近心格尼迪木		瑞香烷型二萜	PKC 激活剂
SJ23B	冬大戟	地上部分	麻风树烷型二萜	PKC 激活剂 δ, α
8-methoxyingol 7,12-diacetate 3-phenylacetate	<i>E. officinarum</i>	胶乳	续随子烷型二萜	影响有丝分裂进而激活 HIV
3,12-di- <i>O</i> -acetyl-8- <i>O</i> -tigloylingol	帝锦	茎	续随子烷型二萜	PKC 激活剂
alotaketol C	<i>Phorbas</i> sp.		二倍半萜类	PKC 和 PKA 激活剂
ansellone A	<i>Phorbas</i> sp.		二倍半萜类	PKC 激活剂
alotaketol D	<i>Phorbas</i> sp.		二倍半萜类	PKC 激活剂
anvilone A	<i>Phorbas</i> sp.		二倍半萜类	PKC 激活剂
HHODC	<i>O. labiatum</i>	叶子	三萜类	上调细胞相关因子 (IL-2、IL-6 及肿瘤相关)
morphine	罂粟	蒴果	吗啡类生物碱	细胞死亡的介导的 HIV 激活
heroin	吗啡的加工品		吗啡类生物碱	细胞死亡的介导的 HIV 激活
氧海罂粟碱	柄果林辘木	叶	阿朴菲类生物碱	PI3K/Akt 通路相关

续表 1

化合物名称	来源	部位	类别	机制
mitomycin C	头状链霉菌	代谢物	生物碱	内源性 NF- κ B 产生超氧自由基介导的 HIV 激活
psammaphin A	<i>Poecillastra</i> sp.、 <i>Jaspis</i> sp.		生物碱	HDACi 抑制剂
chaetocin	毛壳菌属	代谢物	生物碱	组蛋白甲基转移酶抑制剂
scoparone	滨蒿		香豆素类	
hymecromone	scoparone 的衍生物		香豆素类	
nordihydroguaiaretic acid	三齿拉雷亚灌木		多酚类	HIV-1 p24 抗原
curcumin	姜黄	根茎	多酚类	抑制 LTR 复制, 抑制相关酶活性
1-cinnamoyl-3,11-dihydroxymeliacarpin	楝	叶	多酚类	细胞因子调节
REJ-C1G3	虎杖	根茎	黄酮类	p-TEFb 激活剂
原花青素 C1	可可		黄酮类	NF- κ B 和 MAPK 途径但不是 PKC 激活剂
apicidin	镰刀菌	代谢物	类环状四肽	HDACi 抑制剂
romidepsin	紫色色杆菌	代谢物	环肽类	HDACi 抑制剂
amphotericin B	结节链霉菌		大环内酯	重新激活受感染 THP89GFP 细胞中的 HIV-1
bryostatin 1	<i>Candidatus Endobugula sertula</i> 、草苔虫	虫体	大环内酯	PKC 激活剂、激活 MAPKs 和 NF- κ B 通路
debromoaplysiatoxin	<i>Poecillastra</i> sp.、 <i>Jaspis</i> sp.		大环内酯	PKC 激活剂
aplysiatoxin	<i>Poecillastra</i> sp.、 <i>Jaspis</i> sp.		大环内酯	PKC 激活剂
vitD3	鱼、动物肝脏、肉蛋奶等		胆固醇	维生素 D 受体
花生四烯酸的代谢物	鱼油		多不饱和脂肪酸	没有直接作用于激活 HIV, 是花生四烯酸的代谢物
trichostatin A	吸水链霉菌	代谢物	羧酸衍生物	HDACi 抑制剂

多化合物均表现出了高效低毒的激活作用, 其中化合物 prostratin 和 bryostatin 1 均已进入临床研究。这不仅预示着“shock and kill”策略的可行性, 更是彰显了天然产物能作为 HIV 潜伏激活剂来源的重要证据。天然产物结构多样, 来源丰富, 不同母核结构的化合物作用机制不同, 母核相同的也会因为取代基不同而表现出不同的激活活性。有些天然产物, 如 prostratin、gnidimacrin 等表现出了在激活潜伏病毒的同时还表现出抑制周围靶细胞再感染的活性, 为实现艾滋病的功能性治愈提供了有效方法, 也为后续寻找治疗艾滋病的药物提供了科学依据。可见, 天然产物应该成为艾滋病潜伏激活剂发现的重要源泉, 为艾滋病药物的研发提供重要的思路和途径。

当然, 不可否认的是研究中仍然面临着巨大的问题与挑战。时至今日报道的诸多天然产物来源的 HIV-1 潜伏激活剂仍无法做到完全激活患者体内的

病毒储库。而且这些激活作用的发现主要停留在细胞层面, 动物层面的研究难度相对较大, 有关报道也较少, 需要更多的动物模型和临床科学数据。此外, 天然产物激活潜伏 HIV 的作用机制研究不够深入, 尽管已报道了众多天然产物 HIV 潜伏激活剂, 但是从表 1 中可以发现, 其作用机制主要围绕 PKC 激活等经典途径。众所周知, PKCs 是一类重要的激酶, 有 16 种亚型, 分为经典型、新型和非经典型。研究表明不同的 PKC 亚型在细胞中存在不同功能, 甚至同一 PKC 亚型在不同生物种属中可以表现出不同甚至相反的作用^[72]。这或许就是作为 PKC 激活剂的 prostratin 和 bryostatin 1, 虽然已进入临床研究多年, 但目前仍无任何报道的原因。

即便如此, 我们仍然相信在艾滋病药物的研发上, 尤其是在 HIV 潜伏激活剂的发现上, 天然产物具有独特的优势和成功的可能。其一, 天然产物结

构多样, 来源丰富, 这些丰富的结构在治疗艾滋病药物的发现上具有天然的优势; 其二, 多样的天然产物结构带来多样的药效作用, 这些药效作用往往会起到多样的作用机制和特殊的作用靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Beyrer C, Pozniak A. HIV drug resistance-an emerging threat to epidemic control [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1605-1607.
- [2] Chun T W, Moir S, Fauci A S. HIV reservoirs as obstacles and opportunities for an HIV cure [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(6): 584-589.
- [3] Abbas W, Herbein G. Molecular understanding of HIV-1 latency [J]. *Adv Virol*, 2012, 2012: 574967.
- [4] Cary D C, Fujinaga K, Peterlin B M. Molecular mechanisms of HIV latency [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 448-454.
- [5] Coiras M, López-Huertas M R, Pérez-Olmeda M, et al. Understanding HIV-1 latency provides clues for the eradication of long-term reservoirs [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(11): 798-812.
- [6] Archin N M, Sung J M, Garrido C, et al. Eradicating HIV-1 infection: Seeking to clear a persistent pathogen [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(11): 750-764.
- [7] Kok Y L, Ciuffi A, Metzner K J. Unravelling HIV-1 latency, one cell at a time [J]. *Trends Microbiol*, 2017, 25(11): 932-941.
- [8] Mohammadi P, di Iulio J, Muñoz M, et al. Dynamics of HIV latency and reactivation in a primary CD4⁺ T cell model [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(5): e1004156.
- [9] Dahabieh M S, Battivelli E, Verdin E. Understanding HIV latency: The road to an HIV cure [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 407-421.
- [10] Darcis G, Van Driessche B, Van Lint C. HIV latency: Should we shock or lock? [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(3): 217-228.
- [11] Kim Y, Anderson J L, Lewin S R. Getting the “kill” into “shock and kill”: Strategies to eliminate latent HIV [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(1): 14-26.
- [12] Xing S F, Siliciano R F. Targeting HIV latency: Pharmacologic strategies toward eradication [J]. *Drug Discov Today*, 2013, 18(11/12): 541-551.
- [13] Shang H T, Ding J W, Yu S Y, et al. Progress and challenges in the use of latent HIV-1 reactivating agents [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(8): 908-916.
- [14] Gustafson K R, Cardellina J H, McMahon J B, et al. A nonpromoting phorbol from the samoan medicinal plant *Homalanthus nutans* inhibits cell killing by HIV-1 [J]. *J Med Chem*, 1992, 35(11): 1978-1986.
- [15] Kulkosky J, Culnan D M, Roman J, et al. Prostratin: Activation of latent HIV-1 expression suggests a potential inductive adjuvant therapy for HAART [J]. *Blood*, 2001, 98(10): 3006-3015.
- [16] Williams S A, Chen L F, Kwon H, et al. Prostratin antagonizes HIV latency by activating NF- κ B [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(40): 42008-42017.
- [17] Korin Y D, Brooks D G, Brown S, et al. Effects of prostratin on T-cell activation and human immunodeficiency virus latency [J]. *J Virol*, 2002, 76(16): 8118-8123.
- [18] Márquez N, Calzado M A, Sánchez-Duffhues G, et al. Differential effects of phorbol-13-monoesters on human immunodeficiency virus reactivation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(6): 1370-1380.
- [19] Bocklandt S, Blumberg P M, Hamer D H. Activation of latent HIV-1 expression by the potent anti-tumor promoter 12-deoxyphorbol 13-phenylacetate [J]. *Antiviral Res*, 2003, 59(2): 89-98.
- [20] Trushin S A, Bren G D, Asin S, et al. Human immunodeficiency virus reactivation by phorbol esters or T-cell receptor ligation requires both PKC α and PKC δ [J]. *J Virol*, 2005, 79(15): 9821-9830.
- [21] Wender P A, Kee J M, Warrington J M. Practical synthesis of prostratin, DPP, and their analogs, adjuvant leads against latent HIV [J]. *Science*, 2008, 320(5876): 649-652.
- [22] Evans F J, Schmidt R J. The succulent euphorbias of Nigeria. III. Structure and potency of the aromatic ester diterpenes of *Euphorbia poissonii* Pax [J]. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1979, 45(3): 181-191.
- [23] Hergenbahn M, Kusumoto S, Hecker E. On the active principles of the spurge family (Euphorbiaceae) [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1984, 108(1): 98-109.
- [24] Gaynor R. Cellular transcription factors involved in the regulation of HIV-1 gene expression [J]. *AIDS*, 1992, 6(4): 347-363.
- [25] Kalvatchev Z, Walder R, Garzaro D. Different effects of phorbol ester derivatives on human immunodeficiency virus 1 replication in lymphocytic and monocytic human cells [J]. *Acta Virol*, 1997, 41(5): 289-292.
- [26] De la Torre-Tarazona H E, Jiménez R, Bueno P, et al. 4-Deoxyphorbol inhibits HIV-1 infection in synergism with antiretroviral drugs and reactivates viral reservoirs through PKC/MEK activation synergizing with vorinostat [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 113937.
- [27] Siller G, Gebauer K, Welburn P, et al. PEP005 (ingenol mebutate) gel, a novel agent for the treatment of actinic keratosis: Results of a randomized, double-blind, vehicle-

- controlled, multicentre, phase IIa study [J]. *Australas J Dermatol*, 2009, 50(1): 16-22.
- [28] Jiang G, Mendes E A, Kaiser P, *et al.* Reactivation of HIV latency by a newly modified Ingenol derivative via protein kinase C δ -NF- κ B signaling [J]. *AIDS*, 2014, 28(11): 1555-1566.
- [29] Warrilow D, Gardner J, Darnell G A, *et al.* HIV type 1 inhibition by protein kinase C modulatory compounds [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2006, 22(9): 854-864.
- [30] Wang P F, Lu P P, Qu X Y, *et al.* Reactivation of HIV-1 from latency by an ingenol derivative from *Euphorbia kansui* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9451.
- [31] Kupchan S M, Shizuri Y, Murae T, *et al.* Letter: Gnidimacrin and gnidimacrin 20-palmitate, novel macrocyclic antileukemic diterpenoid esters from *Gnidia subcordata* 1, 2 [J]. *J Am Chem Soc*, 1976, 98(18): 5719-5720.
- [32] Lai W H, Huang L, Zhu L, *et al.* Gnidimacrin, a potent anti-HIV diterpene, can eliminate latent HIV-1 *ex vivo* by activation of protein kinase C β [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(21): 8638-8646.
- [33] Huang L, Ho P, Yu J, *et al.* Picomolar dichotomous activity of gnidimacrin against HIV-1 [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26677.
- [34] Appendino G, Spaghiardi P, Ballero M, *et al.* Macrocyclic diterpenoids from *Euphorbia hyberna* L. subsp. *insularis* and their reaction with oxyphilic reagents [J]. *Fitoterapia*, 2002, 73(7/8): 576-582.
- [35] Bedoya L M, Márquez N, Martínez N, *et al.* SJ23B, a jatrophone diterpene activates classical PKCs and displays strong activity against HIV *in vitro* [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(6): 965-978.
- [36] Daoubi M, Marquez N, Mazoir N, *et al.* Isolation of new phenylacetylating derivatives that reactivate HIV-1 latency and a novel spirotriterpenoid from *Euphorbia officinarum* latex [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(13): 4577-4584.
- [37] Upadhyay R R, Hecker E. Diterpene esters of the irritant and cocarcinogenic latex of *Euphorbia lactea* [J]. *Phytochemistry*, 1975, 14(11): 2514-2516.
- [38] Avila L, Perez M, Sanchez-Duffhues G, *et al.* Effects of diterpenes from latex of *Euphorbia lactea* and *Euphorbia laurifolia* on human immunodeficiency virus type 1 reactivation [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(2/3): 243-248.
- [39] Wang M, Tietjen I, Chen M, *et al.* Sesterterpenoids isolated from the sponge *Phorbas* sp. activate latent HIV-1 provirus expression [J]. *J Org Chem*, 2016, 81(22): 11324-11334.
- [40] Kapewangolo P, Omolo J J, Fonteh P, *et al.* Triterpenoids from *Ocimum labiatum* activates latent HIV-1 expression *in vitro*: Potential for use in adjuvant therapy [J]. *Molecules*, 2017, 22(10): E1703.
- [41] Prottengeier J, Koutsilieri E, Scheller C. The effects of opioids on HIV reactivation in latently-infected T-lymphoblasts [J]. *AIDS Res Ther*, 2014, 11: 17.
- [42] de Souza Araújo M, Araújo da Silva F M, Ferreira Koolen H H, *et al.* Isoquinoline-derived alkaloids from the bark of *Guatteria olivacea* (Annonaceae) [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2020, 92: 104105.
- [43] Doyon G, Sobolewski M D, Huber K, *et al.* Discovery of a small molecule agonist of phosphatidylinositol 3-kinase p110 α that reactivates latent HIV-1 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84964.
- [44] Zoumpourlis V, Spandidos D A. Mitomycin C stimulates the expression of human immunodeficiency virus long terminal repeat sequences in rat and human fibroblasts [J]. *Biochem Pharmacol*, 1993, 46(1): 178-181.
- [45] Jung J H, Sim C J, Lee C O. Cytotoxic compounds from a two-sponge association [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(11): 1722-1726.
- [46] Richard K, Williams D E, de Silva E D, *et al.* Identification of novel HIV-1 latency-reversing agents from a library of marine natural products [J]. *Viruses*, 2018, 10(7): E348.
- [47] Hauser D, Weber H P, Sigg H P. Isolation and configuration of chaetocin [J]. *Helv Chim Acta*, 1970, 53(5): 1061-1073.
- [48] Bouchat S, Gatot J S, Kabeya K, *et al.* Histone methyltransferase inhibitors induce HIV-1 recovery in resting CD4⁺ T cells from HIV-1-infected HAART-treated patients [J]. *AIDS*, 2012, 26(12): 1473-1482.
- [49] Li X, Zeng H, Wang P, *et al.* Reactivation of latent HIV-1 in latently infected cells by coumarin compounds: hymecromone and scoparone [J]. *Curr HIV Res*, 2016, 14(6): 484-490.
- [50] Lü J M, Nurko J, Weakley S M, *et al.* Molecular mechanisms and clinical applications of nordihydroguaiaretic acid (NDGA) and its derivatives: An update [J]. *Med Sci Monit*, 2010, 16(5): RA93-RA100.
- [51] Alché L E, Ferek G A, Meo M, *et al.* An antiviral meliacarpin from leaves of *Melia azedarach* L [J]. *Z Naturforsch C J Biosci*, 2003, 58(3/4): 215-219.
- [52] Aggarwal B B, Harikumar K B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(1): 40-59.
- [53] Barquero A A, Dávola M E, Riva D A, *et al.* Naturally occurring compounds elicit HIV-1 replication in chronically infected promonocytic cells [J]. *Biomed Res*

- Int*, 2014, 2014: 989101.
- [54] Wang C, Yang S Y, Lu H S, *et al*. A natural product from *Polygonum cuspidatum* sieb. et zucc. promotes tat-dependent HIV latency reversal through triggering P-TEFb's release from 7SK snRNP [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142739.
- [55] Hori T, Barnor J, Nguyen Huu T, *et al*. Procyanidin trimer C1 derived from *Theobroma cacao* reactivates latent human immunodeficiency virus type 1 provirus [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459(2): 288-293.
- [56] Singh S B, Zink D L, Polishook J D, *et al*. Apicidins: Novel cyclic tetrapeptides as coccidiostats and antimalarial agents from *Fusarium pallidoroseum* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37(45): 8077-8080.
- [57] Reuse S, Calao M, Kabeya K, *et al*. Synergistic activation of HIV-1 expression by deacetylase inhibitors and prostratin: Implications for treatment of latent infection [J]. *PLoS One*, 2009, 4(6): e6093.
- [58] Lin S G, Zhang Y H, Ying H, *et al*. HIV-1 reactivation induced by apicidin involves histone modification in latently infected cells [J]. *Curr HIV Res*, 2011, 9(4): 202-208.
- [59] Søgaard O S, Graversen M E, Leth S, *et al*. The depsipeptide romidepsin reverses HIV-1 latency *in vivo* [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(9): e1005142.
- [60] Jønsson K L, Tolstrup M, Vad-Nielsen J, *et al*. Histone deacetylase inhibitor romidepsin inhibits de novo HIV-1 infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(7): 3984-3994.
- [61] Oura M, Sternberg T H, Wright E T. A new antifungal antibiotic, amphotericin B [J]. *Antibiot Annu*, 1956, 3: 566-573.
- [62] Jones J, Kosloff B R, Benveniste E N, *et al*. Amphotericin-B-mediated reactivation of latent HIV-1 infection [J]. *Virology*, 2005, 331(1): 106-116.
- [63] Pettit G R, Herald C L, Doubek D L, *et al*. Isolation and structure of bryostatin 1 [J]. *J Am Chem Soc*, 1982, 104(24): 6846-6848.
- [64] Kinter A L, Poli G, Maury W, *et al*. Direct and cytokine-mediated activation of protein kinase C induces human immunodeficiency virus expression in chronically infected promonocytic cells [J]. *J Virol*, 1990, 64(9): 4306-4312.
- [65] Boto W M, Brown L, Chrest J, *et al*. Distinct modulatory effects of bryostatin 1 and staurosporine on the biosynthesis and expression of the HIV receptor protein (CD4) by T cells [J]. *Cell Regul*, 1991, 2(2): 95-103.
- [66] Hess A D, Silanskis M K, Esa A H, *et al*. Activation of human T lymphocytes by bryostatin [J]. *J Immunol*, 1988, 141(10): 3263-3269.
- [67] Pérez M, de Vinuesa A G, Sanchez-Duffhues G, *et al*. Bryostatin-1 synergizes with histone deacetylase inhibitors to reactivate HIV-1 from latency [J]. *Curr HIV Res*, 2010, 8(6): 418-429.
- [68] Julian N, Stephan P T, Ana I C, *et al*. Activation of the human immunodeficiency virus type I long terminal repeat by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 [J]. *J Mol Endocrinol*, 2007, 38: 587-601.
- [69] Carini R, Leonarduzzi G, Camandola S, *et al*. Activation of human immunodeficiency virus long terminal repeat by arachidonic acid [J]. *Free Radic Biol Med*, 1997, 22(1/2): 195-199.
- [70] Klichko V, Archin N, Kaur R, *et al*. Hexamethylbisacetamide remodels the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) promoter and induces Tat-independent HIV-1 expression but blunts cell activation [J]. *J Virol*, 2006, 80(9): 4570-4579.
- [71] Kutsch O, Benveniste E N, Shaw G M, *et al*. Direct and quantitative single-cell analysis of human immunodeficiency virus type 1 reactivation from latency [J]. *J Virol*, 2002, 76(17): 8776-8786.
- [72] Mochly-Rosen D, Das K, Grimes K V. Protein kinase C, an elusive therapeutic target? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(12): 937-957.

[责任编辑 崔艳丽]