

抗艾滋病海洋天然产物的研究进展

王晓华¹, 王 巍², 程明和³, 尹江峰² (1. 中国人民解放军第 202 医院药剂科, 辽宁 沈阳 110003; 2. 中国人民解放军第 455 医院药剂科, 上海 200052; 3. 第二军医大学药学院药理教研室, 上海 200433)

摘要 本文综述了具有抗艾滋病活性的海洋天然产物及其作用机制, 对海洋抗艾滋病物质今后的发展作了展望, 为进一步研究提供了较为详细的参考资料。

关键词 海洋天然产物; 抗艾滋病; 进展

中图分类号: R282. 77 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2008)05-0334-03

艾滋病又称为获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome), 简称 AIDS。艾滋病对世人的威胁, 被看作是“超级癌症”和“二十世纪瘟疫”。据联合国艾滋病规划署和世界卫生组织 2005 年度全球艾滋病疫情报告, 艾滋病病毒感染者总数已达 4 030 万, 因感染艾滋病而死亡的总人数达到 2 500 万。我国自 1985 年发现首例艾滋病感染病例至 2005 年底的 20 年间, 累计报告的发病人数和死亡人数急剧上升。2006 年 1 月 25 日, 卫生部、联合国艾滋病规划署和世界卫生组织联合宣布, 根据最新评估结果, 中国现有艾滋病病毒感染者约 70 万, 其中艾滋病病人约 7.5 万, 防控形势十分严峻。

由于艾滋病对人类生存和社会的安定构成了巨大威胁, 全世界医学和药学工作者正努力从各个方面寻找有效的抗艾滋病病毒的方法。在二十多年防治艾滋病的医疗实践中, 各国的研究人员从陆生植物和传统医药中筛选出许多抗 HIV 药物和方剂^[1], 总结了一系列的综合防治措施。包括抗 HIV 药物应用, 控制感染, 以及特异性疫苗和免疫增强剂的应用等。然而, 近年来对海洋天然产物抗 HIV 研究表明, 海洋是发现抗 HIV 药物的丰富来源, 许多科学家预言, 疗效确切而低毒的抗 HIV 药物一定来源于海洋。现将目前已经发现的具有抗 HIV 活性的海洋天然产物综述如下。

1 核苷类

1987 年, 齐多夫定 (AZT) 是全球第 1 个被批准应用于临床的抗艾滋病药物, 并取得令人瞩目的疗效。生产 AZT 的重要原料胸腺嘧啶脱氧核苷就是从鲐鱼精液中提炼而成的海洋药物。该药在 HIV

感染的细胞内, 通过胸苷激酶、胸苷酸激酶的磷酸化作用, 形成活化型三磷酸体 (aztpp), aztpp 可竞争性地抑制病毒逆转录酶和终止 DNA 链增长, 从而阻碍病毒繁殖。有研究表明 AZT 仅能改善临床症状却无法根治艾滋病, 加上价格昂贵, 且在临床应用中发现 HIV 对其的耐药性及严重的毒副作用, 例如肝、肾和骨髓毒性^[2], 使得众多的医药专家重新把寻找目标投向海洋生物。

2 萜类和甾体

Avarol 是从贪婪偈海绵 (*Dysidea avara*) 提取物中分离出来的倍半萜类化合物, Avarone 是其氧化衍生物^[3]。国外研究表明, 当未感染 HIV 时, H₉ 细胞中逆转录酶的活性为零; 当感染 HIV 时, 测得酶的活性增强达到 41×10^3 cpm/mL 培养基。当 Avarone 浓度为 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 时, 酶的活性抑制率 85%; Avarol 浓度为 5 $\mu\text{g/mL}$ 时, 酶抑制率为 82%。由此可见 Avarol 类化合物可明显抑制 HIV 的复制。作为潜在的抗 HIV 药物, Avarol 类化合物与 AZT 相比还具有疗效高, 可透过血脑屏障和毒性低等优点。这为开发治疗中枢神经病变的抗艾滋病药物提供了一个先导化合物。

Pereira 等^[4]从巴西海藻 (*ictyota menstrualis*) 的二氯甲烷/甲醇提取物中分离出两个二萜类化合物 Da-1 和 AcDa-1。试验中将两个化合物加在被 HIV 病毒感染的 PM 细胞上, 结果表明 Da-1 和 AcDa-1 都抑制了 HIV-1 转录, 从而影响了病毒的复制。

Leng 等^[5]从海绵 (*hylospongia lamellosa*) 中分得 5 种带内酯环的三萜类化合物 phyllolactones A-E, 它们在不显示细胞毒的情况下可抑制 HIV-1, 其 IC₅₀ 约为 2 $\mu\text{g/mL}$ 。

另外, 从加勒比海深水海绵 (*opsentia sp.*) 中分离出一种新的磺酸甾醇能抑制 HIV-1 复制^[6]。

作者简介: 王晓华 (1976-), 女, 硕士研究生, 主管药师。Tel: (021) 55063135, E-mail: wangxiaohua737@sina.com.

通讯作者: 王巍。Tel: (021) 51741091, E-mail: krick1998@yahoo.com.cn.

3 多糖及糖酯

3.1 多糖 多糖是由几百乃至数千个单糖以糖苷键相连的天然高聚物。多糖是目前抗艾滋病病毒活性研究中最活跃、最有前景的领域之一,也是最有前景的领域之一,其作用机制的研究也较为透彻。

SAE^[7] (sea algal extract) 是自太平洋裂腊藻 (*Schizyenia pacifica*) 中提取的一种硫酸多糖,其分子量大于 100 000 道尔顿。研究表明,SAE 是 RT (reverse transcriptase 逆转录酶) 的特异性抑制剂,可控制 HIV 的 RT,而且对其它病毒的此种酶也有抑制作用。当 SAE 的浓度为 2×10^3 IU/mL 时可抑制 92% 以上的病毒逆转录酶的活性,而对正常细胞的生长无影响。

硫酸多糖能干扰 HIV 病毒吸附和渗入细胞,并可与 HIV 形成无感染能力的多糖-病毒复合物,激活和改善机体的免疫系统,抑制 HIV 的复制而发挥抗 HIV 作用。研究证实,海藻硫酸多糖在体外抑制 HIV 复制的时期不尽相同,有些在复制早期起作用。如 Haslin 等从地中海红藻 (*Asparagopsis armata*) 中分离出硫酸化的胞壁多糖,试验证明该多糖能抑制 HIV 感染的早期阶段。有些在 HIV 复制的后期起作用(如角叉菜胶)。辛理良等在 1987 年从海藻中分离出海洋硫酸多糖类化合物“911”,它为低分子量海洋硫酸多糖类化合物,避免了其它多糖类药物生物利用度低、抗凝活性强的缺点。系统研究表明“911”可明显抑制 HIV 逆转录酶活性,干扰 HIV-1 与细胞的吸附,且具有抗氧化性和增强机体免疫力的作用^[8-11],是一类作用于多环节的新型抗艾滋病海洋药物。目前此药已经通过了临床试验,即将上市,相信会给很多艾滋病患者带来福音。另外从海参中分离得到的硫酸多糖对 HIV 也有灭杀作用。

3.2 糖酯 Gustafson^[12] 从蓝藻门的鞘丝藻 (*Lyngbya lalerhermu*) 和纤细席藻 (*Phormidium tenue*) 的细胞提取物中分离出含磺酸的糖脂,此种糖酯可抑制 HIV 的复制。研究发现此类糖酯是叶绿体膜的构成成分,业已证实,叶绿体膜广泛存在于高等植物、藻类和光合作用的微生物中,因此开发利用的前景极为可观。

4 生物碱

从靠近印度的阿拉伯海的一种海鞘中分离到一种含有磺酸基的生物碱,具有抗 HIV-1 的活性。从一种叫 *Batzella* 的海绵中用溶剂浸提的生物碱和其衍生物都能抑制 HIV^[13]。近年来,Gunawardana 从

深水海绵 (*Dercitus sp.*) 中分离出一种五环芳香生物碱 Dercitin^[14],体外研究发现,浓度为 5 $\mu\text{g/mL}$ 时, Dercitin 具有抗 HIV 作用。

5 海洋微生物

美国 NCI 的科学家从一种海洋蓝细菌 (*Nostoc ellipsosporum*) 中分离到一个由 101 个氨基酸组成的抗 HIV 蛋白 cyanovirin-N (CV-N),它能与 HIV 表面的 gp120 结合,从而阻断病毒对宿主细胞的粘附和入侵;CV-N 对不同株 HIV 均有显著的抑制活性,如对 HIV-1 (IIB) (以 MT-2 为攻击细胞) 的 EC_{50} 为 0.16 mmol/L,对 HIV-1 (MN) 的 EC_{50} 为 2.3 mmol/L,对 HIV-1 (89.6) (以 PBL 为攻击细胞) 的 EC_{50} 为 7.3 mmol/L。CV-N 亦已进入临床研究。

日前,国家海洋局第三海洋研究所的海洋生物遗传资源重点实验室科研人员,从近 200 株海洋微生物中筛选得到 3 株具有一定抗艾滋病毒活性菌株。经中国医学科学院医药生物技术研究所体外抗 HIV-1 型病毒的测试确定:从它们的发酵液中分离得到的粗提物,能抑制 HIV-1 病毒引起的 CEM 细胞融合特征性病变和病毒在 CEM 细胞内的复制。科研人员此次发现的海洋微生物有望加速开发具有我国自主知识产权的抗艾滋病新药进程。

6 其他

从海绵 *Hippospongia* 属中分离出的炔化脂肪酸衍生物 tautospongin A,具有抗 HIV RT 的活性。从新几内亚的海绵 *Theonella mirabilis* 和 *T. swinhoei* 中分得环肽类化合物 papuamides A ~ D。这些肽的结构中除含有甘氨酸、丙氨酸、苏氨酸等常见的氨基酸外,还含有罕见的氨基酸;如 3,4-二甲基谷氨酸、 β -甲氧基酪氨酸、3-甲氧基丙氨酸等。papuamides A 和 B 对 HIV-1 的体外 EC_{50} 为 4 ng/mL。

我国研制的“克艾特胶囊”最近通过国家药品审评中心审评,成为首次获得国家食品药品监督管理局批准进入 II 期临床试验的抗艾滋病中药。该药采用特殊工艺从海洋生物和高山植物中提取多种活性成分制成。从 2001 年 7 月起进入临床 I 期,观察结果显示,服用“克艾特胶囊”后患者机会性感染及并发症完全消失,免疫指标明显上升,艾滋病病毒载量大幅度下降。

另外,在长期的医药研究中也发现了许多具有增强免疫调节功能的海洋药物,如海洋粘多糖和鱼油脂肪酸等。

从玉足海参、刺参等多种海参中都提取到酸性

粘多糖,它是一种活性较强的免疫促进剂^[15,16]。粘多糖中的甘露聚糖等物质对机体淋巴细胞转化功能和巨噬细胞的增殖物有促进作用,可明显提高机体的免疫功能。陶氏太阳海星酸性粘多糖^[17]对增强机体的非特异免疫和特异性免疫都有一定的作用,故其在 AIDS 治疗领域有着广阔的研究应用价值。

研究发现,艾滋病病毒通过降低人体内必需脂肪酸(EFAs)的储存而抑制干扰素的活性。干扰素活性降低将增加艾滋病的感染机会并缩短其发病时间。临床治疗中,在综合治疗的基础上给艾滋病患者加用必需脂肪酸可刺激机体增强免疫力,临床疗效更为显著。挪威的 Johan Martens 公司研制出的 Ecomer 鱼油软胶囊,含有烷氧基甘油,对治疗包括 AIDS 在内的许多恶性疾病具有很好疗效。

21 世纪被誉为海洋世纪,海洋世界中蕴藏着极其丰富的生物多样性,是人类所需各种资源的巨大宝藏。目前抗艾滋病病毒的海洋天然产物研究虽然已经取得了长足的发展,但现在还未找到能彻底治愈艾滋病的药物。从海洋药物中寻找活性成分直接应用以及采用中药配方综合治疗 AIDS 的研究正方兴未艾,如“克艾特”。未来 20 年我国还将在海洋生物材料、海洋生物酶的研究与应用方面取得重大突破,并形成新的产业,在抗艾滋病、卫生保健方面发挥重要作用。随着生物医药科技的飞速发展,从如此丰富的海洋生物中筛选、分离、提取和开发具有高效低毒的抗艾滋病药物,前景广阔,意义深远。

参考文献:

- [1] 危剑安,孙利民,吕维柏,等. 中药系列组方治疗艾滋病生存 10 年以上病例[J]. 河南中医学院学报,2005,20(3):1.
- [2] 鲁朝晖. HIV/AIDS 抗病毒治疗中耐药机制的研究进展[J]. 热带病与寄生虫学,2004,2(3):185.
- [3] Sarin PS, Sun D, Thornton A, et al. Inhibition of replication of the etiologic agent of acquired immune deficiency syndrome (human T-lymphotropic retrovirus/lymphadenopathy-associated virus) by avarol and avarone[J]. J Natl Cancer Inst. 1987, 78(4): 663.
- [4] Pereira HS, Le-ao-Ferreiran LR, et al. Antiviral activity of diterpenes isolated from the Brazilian marine alga *Dictyota menstrualis* against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)[J]. Antiviral Research, 2004, 64: 69.
- [5] Leng CC, Sarah OQ, Gillian M. Phylloactones A-E: new bis-homocyclohexane sesterterpenes from the marine sponge *Phyllospongia lamellose*[J]. Tetrahedron Letters, 2001, 57: 5731.
- [6] Tawnya C, McKee, John H, et al. Ibisterol sulfate, a novel HIV-inhibitory sulfated sterol from the deep water sponge *Topsentia* sp. [J]. Tetrahedron Letters, 1993, 3: 382.
- [7] Osamu Y, Hideki N, Takashi Y, et al. Sulfation of the immunomodulating polysaccharide lentinan: A novel strategy for antivirals to human immunodeficiency virus (HIV)[J]. Biochemical Pharmacology, 1988, 15(37): 2887.
- [8] 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,2000,19(4): 15.
- [9] 辛现良,耿美玉,李桂玲,等. 海洋硫酸多糖 911 体外对 HIV-1 作用的研究[J]. 中国海洋药物,2000,19(3): 8.
- [10] 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 的抗氧化性与抗艾滋病的关系[J]. 中国海洋药物,2001,20(1): 17.
- [11] 苗本春,耿美玉,李 静,等. 海洋硫酸多糖 911 免疫增强作用的探讨[J]. 中国海洋药物,2002, 21(5): 1.
- [12] Gustafson KR, Cardellina JH, Fuller RW, et al. AIDS-antiviral sulfolipids from cyanobacteria (blue-green algae) [J]. J Natl Cancer Inst, 1989, 81(16): 1254.
- [13] Ondeyka J, Hensens OD, Zink D, et al. L-696,474, a novel cytochalasin as an inhibitor of HIV-1 protease. II. Isolation and structure[J]. J Antibiot (Tokyo), 1992, 45(5): 679.
- [14] Gunawardana GP, Kolumoto S, Gunasekera SP, et al. Dercitin, a new biologically active acridine alkaloid from a deep water marine sponge, *Dercitina* sp.[J]. J Am Chem Soc, 1988, 110(14): 4856.
- [15] 王强基,李春艳. 玉足海参酸性粘多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国海洋药物,1984, (1):12.
- [16] 孙 玲,徐迎辉,许华临. 刺参酸性粘多糖对免疫细胞的增强作用[J]. 生物化学与生物物理进展,1991, 18(5): 394.
- [17] 张新江,郑德舰. 陶氏太阳海星酸性粘多糖药物研究[J]. 中国海洋药物,1983, 3(1): 23.

收稿日期:2007-11-13

(上接第 333 页)

- [28] Furstner A, Domostoj MM, Scheiper B. Total syntheses of the telomerase inhibitors dictyodendrin B, C, and E[J]. J Am Chem Soc, 2006, 128(24): 8087.
- [29] Yamaguchi T, Fukuda T, Ishibashi F, et al. The first total synthesis of lamellarin α 20-sulfate, a selective inhibitor of HIV-1 integrase[J]. Tetrahedron Lett, 2006, 47(22), 3755.

- [30] Fujikawa N, Ohta T, Yamaguchi T, et al. Total synthesis of lamellarins D, L, and N[J]. Tetrahedron, 2006, 62(4~5): 594.
- [31] Peschko C, Winkhofer C, Terpin A, et al. Biomimetic Syntheses of Lamellarin and Lukianol-Type Alkaloids[J]. Synthesis, 2006: 3048.

收稿日期:2008-05-19