

# 植物来源抗 HIV 天然化合物研究最新进展

杨金轩<sup>1,2</sup>, 方浩<sup>1,2</sup>, 陈欢<sup>1</sup>, 郑永唐<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>云南中医药大学 中药学院, 昆明 650500; <sup>2</sup>中国科学院昆明动物研究所  
中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室, 昆明 650223

**摘要:** 艾滋病又称获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 是由人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 引起的一种传染性疾病。目前尚无彻底根除 HIV/AIDS 的药物, 也无相关疫苗研制成功。植物来源的天然产物由于种类丰富、结构多样、毒副作用小等诸多优点, 成为艾滋病防治药物或先导化合物不可或缺的一部分。本文简要综述了近 5 年来具有抗 HIV 活性的植物来源天然化合物的研究进展, 期望通过对其相关研究进展的总结, 为抗 HIV 药物开发提供有潜力的先导化合物。

**关键词:** 植物来源; 天然产物; 人免疫缺陷病毒; 抗 HIV 活性

中图分类号: R961.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2022)7-1250-12

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.7.018

## Recent progress of plant-derived anti-HIV natural compounds

YANG Jin-xuan<sup>1,2</sup>, FANG Hao<sup>1,2</sup>, CHEN Huan<sup>1</sup>, ZHENG Yong-tang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

<sup>2</sup>Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms of the Chinese Academy of Sciences, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China

**Abstract:** AIDS, also known as acquired immunodeficiency syndrome, is an infectious disease caused by human immunodeficiency virus. At present, there is no drug that can completely eradicate HIV/AIDS, and no related vaccine has been successfully developed. Plant-derived natural products have become an indispensable part of the prevention and treatment of AIDS or lead compounds due to their rich variety, diverse structures, and lower side effects. This article briefly reviews some plant-derived natural products with anti-HIV activity in recent five years, hopes provides potential lead compounds for the development of anti-HIV drugs by summarizes related research progress.

**Key words:** plant-derived; natural products; human immunodeficiency virus; anti-HIV activity

艾滋病是由人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 引起的一种传染性疾病。截至 2020 年全球约有 3 770 万感染人群, 有 150 万新增感染人群, 有 68 万人死于 HIV 相关的疾病<sup>[1]</sup>。HIV 感染宿主细胞主要分为吸附、融合、脱壳、逆转录、整合、DNA 的复制、转录、蛋白质翻译、成熟和出芽等步骤<sup>[2]</sup>。根据 HIV 的复制周期, 抗 HIV 药物分为核苷逆转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷逆转录酶抑制剂 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)、蛋

白酶抑制剂 (protease inhibitors, PIs)、整合酶抑制剂 (integrase inhibitors, INSTIs)、辅助受体抑制剂<sup>[3]</sup>。美国 FDA 已批准了 30 多种可有效抑制 HIV 复制的药物, 然而至今还没有彻底根除 HIV 的治疗方法<sup>[4]</sup>。目前高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 是治疗 HIV 感染最为有效的方法, 将其从一种致命性疾病转变为可控的慢性疾病<sup>[5]</sup>。尽管 HAART 疗法在控制艾滋病方面取得了巨大的成功, 但由于交叉耐药、不良反应和患者依从性差, 其疗效也显著降低<sup>[6,7]</sup>。因此, 研发具有更高抗病毒效果、更低毒副作用、更高耐药屏障的新型抗 HIV 药物仍然是当前防治艾滋病急需所在。

我国蕴藏着极为丰富的药用资源, 相关调查显示我国现有生药 12 807 种, 其中药用植物 11 146

收稿日期: 2021-10-18 接受日期: 2022-03-22

基金项目: 国家自然科学基金 (82060670)

\* 通信作者 Tel: 86-871-65195684; E-mail: zhengyt@mail.kiz.ac.cn

种,占 87%;药用动物 1 581 种,占 12%;矿物类药物 80 种,不足 1%<sup>[8]</sup>。天然产物在癌症、传染病、心血管疾病等多领域药物研发中起着关键作用<sup>[9]</sup>。在第 9 版《国际药典》收录的 371 种药物中,有 80 多种是天然产物或天然产物衍生物;据文献记载从 1981 年至 2014 年间批准的 1 562 种新药中,70% 是天然产物<sup>[10]</sup>。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计全世界有 65% 的人口仍将植物和草药作为疾病治疗的一部分<sup>[11]</sup>。

研究者对天然产物抗 HIV 作用进行了大量研究,发现大黄、剑叶三宝木、青梅、三角褐指藻、斑鸠菊、天竺葵、穗花等多种药用植物具有显著的抗 HIV 活性<sup>[12]</sup>。大部分天然产物的作用靶点为整合酶(integrase, IN)、逆转录酶(reverse transcriptase, RT)和蛋白酶(protease)<sup>[11]</sup>,部分天然产物还具有潜伏激活的功能<sup>[13]</sup>。具有抗 HIV 活性的天然化合物主要有香豆素类、萜烯、黄酮类、生物碱类、酚类、木脂素类、醌类、皂苷、氧杂蒽酮、多糖类、鞣质类、蛋白质和多肽类等<sup>[14,15]</sup>。本文结合笔者实验室的长期抗 HIV 药物研究,对最近 5 年植物来源抗 HIV 活性天然产物研究进行简要综述。

## 1 具有抗 HIV 活性的天然化合物

### 1.1 多酚类化合物

多酚是多羟基酚类化合物的总称,广泛存在于蔬菜、水果、茶等多种植物中,具有抗氧化、抗炎、抗癌等作用<sup>[16]</sup>。近来研究发现多种多酚类化合物具有抗 HIV 活性。

Rebensburg 等<sup>[17]</sup>证实了岩蔷薇属白瑞木的提取物在体外对 HIV-1 临床分离株和多种耐药株具有广谱的抗 HIV 活性,EC<sub>50</sub> 介于 0 ~ 25.00 μg/mL。白瑞木提取物的抗病毒成分靶向感染性 HIV 颗粒表面上的病毒膜蛋白以阻止病毒接触宿主细胞,该提取物不会使病毒产生耐药性。

表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)是从茶叶中分离得到的儿茶素类单体,具有抗菌、抗病毒、抗氧化、抗动脉硬化、抗血栓形成、抗血管增生、抗炎以及抗肿瘤作用。早期研究表明 EGCG 通过阻止 HIV-1 表面蛋白 gp120 与 CD4 分子的结合,从而抑制 HIV-1 的复制<sup>[18]</sup>。Yang 等<sup>[19]</sup>发现磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1(phosphatidylethanolamine-binding protein 1, PEBP1)是一种可以诱导 HIV 休眠的新基因,揭示 PEBP1 在核因子 κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)信号通路上游作为

负调控蛋白在 HIV 潜伏的建立和维持中起着关键作用。且 EGCG 可以诱导激活 PEBP1,进而 PEBP1 再通过失活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/NF-κB 信号通路抑制 HIV 的转录促使 HIV 继续潜伏。

牛至油是一种从唇形科植物牛至中提取的挥发油,具有抗菌、抗病毒和抗真菌活性<sup>[20]</sup>。Mediouni 等<sup>[21]</sup>发现牛至油中的香芹酚及其同分异构体麝香草酚通过改变细胞膜上胆固醇含量,从而有效地抑制 HIV 病毒与靶细胞的融合,阻止病毒进入。HIV 病毒对香芹酚耐药出现的时间比临床上使用的其他药物要晚,且香芹酚与抗逆转录病毒药物联合时呈现相加作用。因此,牛至油、香芹酚和麝香草酚可能成为当前 HIV 治疗的潜在补充药物。

### 1.2 萜类化合物

萜类化合物可分为单萜、倍半萜、二萜及三萜类化合物。萜类化合物广泛存在于自然界,有许多的生理活性(如祛痰、止咳、驱风、发汗、驱虫、镇痛),萜类化合物中有许多有效的抗 HIV 成分,但作用机制尚未完全阐明。

暗罗属是番荔枝科下的一个属,为乔木或灌木植物。Yu 等<sup>[22]</sup>从一种海南暗罗的根中分离得到了一些 3,4-裂环-降碳的克罗烷型二萜化合物,测试了化合物 polylaioid A(1)、polylaioid D(4)、polylaioid F(6)、polylaioid G(7)、polylaioid I(9)和 polylaioid J(10)的抗 HIV-1 活性。研究发现这些化合物具有一定的抗 HIV-1 活性,EC<sub>50</sub> 为 12.00 ~ 36.00 μmol/L,且对 C8166 细胞无细胞毒作用,CC<sub>50</sub> > 200.00 μmol/L。

瑞香科茛菪花属大约有 70 种植物,分布于东亚、马来西亚、澳大利亚和夏威夷,约 49 种主要分布于中国大陆<sup>[23]</sup>。茛菪花属植物是 tigliane 型二萜类的重要来源,但研究报道并不多。目前从革叶茛菪花中分离到一种 tigliane 型二萜、几种 guaiane 型倍半萜,以及黄酮类和木质素。Otsuki 等<sup>[24]</sup>首次从革叶茛菪花分离得到 6 种 tigliane 型二萜类化合物(1~6),对新化合物 wikstrocin A~C(1~3)进行结构解析并确定 4~6 分别为 daphlosericin A、stelleracin E、stelleracin C。在 MT-4 细胞中评估了这 6 个化合物的抗 HIV-1 活性,发现活性与 B 环的结构有关。化合物 daphlosericin A(4)的抗 HIV 活性最强(IC<sub>50</sub> = 3.80 nmol/L),其次是化合物 stelleracin C(6)(IC<sub>50</sub> = 12.80 nmol/L),化合物 wikstrocin A(1)、wikstrocin

B(2)、wikstrocin C(3)和stelleracin E(5)的 $IC_{50}$ 均高于164.00 nmol/L。化合物daphnosericin A(4)与wikstrocin C(3)的区别仅在于C-12处苯甲酰基,表明C-12处苯甲酰基可能有利于抗HIV-1活性。

佛波醇是一种天然植物来源的tigliane型二萜,佛波酯是佛波醇的酯化衍生物。在过去20年,已分离得到248种以上的佛波酯,研究发现佛波酯具有调节蛋白激酶C、抗HIV等多种生物活性<sup>[25]</sup>。我们研究发现从大戟科云南叶轮木中分离得到一种新的佛波酯12-O-tricosanoylphorbol-20-acetate(简称Hop-8)对野生型HIV-1、HIV-2以及耐药株在C8166和PBMC细胞的复制具有广谱抑制作用且细胞毒性较低, $EC_{50}$ 介于0.10~7.99  $\mu$ mol/L。Hop-8能上调细胞中载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽样3G蛋白(apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like3G, A3G)的表达,降低子代病毒的传染性,这种新的抑制HIV复制机制可能为治疗HIV提供一种新的策略<sup>[26]</sup>。

大戟科植物三籽桐种子游离的脂肪酸较高,是一种非食用生物柴油生产植物<sup>[27]</sup>。Lu等<sup>[28]</sup>从三籽桐的正丁醇提取物中分离得到6个新的(crotignoids L~Q)和2个已知的tigliane二萜类化合物,在MT-4细胞中测试了所有化合物对HIV-1<sub>HL4-3</sub>病毒的抑制作用,发现除了crotignoid Q外,其余7种tigliane二萜表现出潜在的抗HIV活性, $IC_{50}$ 为0~4.03  $\mu$ mol/L。

Daphnane型的二萜以反式稠合5/7/6碳环系统为特征,分布于百里香科和大戟科植物中。尼地吗啉(gnidimacrin, GM)是从百里香科植物中分离的瑞香烷二萜,在皮摩尔浓度下以“激活-杀伤”的方式抑制HIV的复制及潜伏HIV的再激活<sup>[29]</sup>。尽管已证实GM具有良好的生物活性,但迄今为止从植物界中鉴定与其相关的大环瑞香素还相当有限。2020年,Otsuki等<sup>[30]</sup>从瑞香中分离得到GM(1)和3种大环瑞香素,即daphneodorins A~C(2~4),通过光谱和物理化学分析对其结构进行解析。由于化合物daphneodorins A~C(2~4)与GM(1)的结构具有高度相似性,因此测定了其抗HIV活性,发现化合物daphneodorin A(2)和daphneodorin B(3)能显著抑制HIV-1的复制, $EC_{50}$ 分别为0.16 nmol/L和0.25 nmol/L。Daphneodorins A~C是一种新型的大环瑞香素,可对其进行结构修饰进一步提高抗HIV活性。

同年,Otsuki等<sup>[31]</sup>还从瑞香中提取到5种新化合物daphneodorins D~H(1、5、10、11、12)及7种已知的瑞香烷二萜类化合物,在MT-4细胞中评价了这些化合物的抗HIV活性。结果表明,化合物1~9显示出显著的抗HIV活性, $EC_{50}$ 为1.50~7.70 nmol/L。化合物1~9比化合物10~12具有更强的抗HIV活性,表明9,13,14-正酯基序可能对抗HIV活性很重要。1~8之间的主要结构差异是邻酯化脂肪链中双键的数量和C-12酰基部分的类型,然而,这些结构差异并未显著影响化合物的抗HIV活性。化合物8和9显示出相当的抗HIV活性,因此可确定C-12和C-1'取代基的交换对抗HIV活性也几乎没有影响。

月腺大戟的提取物和纯化产物具有抗癌、抗炎、抗病毒、抗菌等药理效应<sup>[32]</sup>。Huang等<sup>[33]</sup>从月腺大戟的根中提取分离得到2个新的和14个已知的ingenane二萜,研究发现除了巨大戟醇外,其他ingenane二萜均显示出较强的抗HIV活性, $IC_{50}$ 为0.70~9.70 nmol/L且TI值介于96.00~20264.00,表明长脂肪链取代基是提高ingenane二萜抗HIV活性所必需的。

### 1.3 生物碱类化合物

生物碱一般是指存在于生物体内的一类含氮有机化合物。天然生物碱主要来源于植物界,在动物界和微生物界发现的生物碱较少。随着对生物碱化学和生物活性的深入研究,发现了一些生物碱具有抗HIV活性。

茜草属分为乌檀和东方乌檀,早期对乌檀的化学和药理学研究表明其生物碱和三萜具有抗炎、抗菌和抗肿瘤活性<sup>[34]</sup>。Liu等<sup>[35]</sup>从乌檀的茎和叶中提取分离得到2种新的单萜吡啶生物碱(nucleoaffines A和B)和6种已知的生物碱。研究发现这些化合物能显著抑制体外脂多糖诱导小鼠巨噬细胞系RAW 264.7细胞产生的一氧化氮, $IC_{50}$ 值与氢化可的松相当。此外,这些化合物还显示出显著的抗HIV-1活性, $EC_{50}$ 为0.06~2.08  $\mu$ mol/L。

番荔枝科皂帽花属植物喙果皂帽花用于治疗疟疾、风湿性骨痛等疾病<sup>[36]</sup>。Yu等<sup>[37]</sup>从喙果皂帽花的茎中分离得到3种新的阿朴芬型生物碱(dasymaroine A、3-methoxyoxoputerine N-oxide和dasymaroine B)以及9种类似物并评估了这些化合物对6种致病菌的效力,发现dasymaroine A对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有显著的抑制作用,MIC值分

别为 1.20  $\mu\text{mol/L}$  和 2.50  $\mu\text{mol/L}$ 。同时,他们还测试了 dasymaroin A 等 8 个化合物的抗 HIV 活性,  $\text{EC}_{50}$  为 1.93 ~ 9.70  $\mu\text{mol/L}$ 。

#### 1.4 木脂素类化合物

木脂素是 2 个苯丙烷骨架通过其中  $\beta, \beta'$  或 8, 8'-碳相连而形成的一类天然产物。木脂素类化合物具有抗癌、保肝、拮抗血小板活化因子和抗氧化等重要生理活性,然而木脂素的抗 HIV 活性在 1990 年才被发现。

爵床属小驳骨具有抗炎、抗氧化、止痛等药理作用<sup>[38]</sup>。Zhang 等<sup>[39]</sup>对 4 500 多种植物提取物进行筛选,最终筛选出了小驳骨中的 patentiflorin A 具有抗 HIV 活性,  $\text{IC}_{50}$  为 24.00 ~ 37.00 nmol/L。研究发现无论是天然还是合成的 patentiflorin A 对 M 型和 T 型 HIV-1 分离株的抑制效果显著,优于齐多夫定。进一步研究 HIV-1 基因组 R/U5 和 U5/gag 转录本的表达,发现 patentiflorin A 是一种潜在的 HIV-1 逆转录抑制剂。重要的是,该化合物对 HIV-1 耐药株也显示出有效的抑制作用。此外,他们也从小驳骨中提取分离得到其他 2 种抗 HIV 化合物(justiprocumins A 和 B)<sup>[40]</sup>,证实它们是芳基萘木脂素糖苷,justiprocumins B 具有广谱的抗 HIV 活性,  $\text{IC}_{50}$  为 15.00 ~ 21.00 nmol/L。

#### 1.5 黄酮类化合物

黄酮类化合物主要分为二氢黄酮(醇)类、黄酮(醇)类、异黄酮类、黄烷类、花青素类、查尔酮类等,它们具有抗氧化、抗癌、抗炎等特性<sup>[41]</sup>。

三叶苷是一种自多穗柯(甜茶)植物提取的二氢查尔酮类天然甜味剂,具有抗高血糖、抗氧化、抗炎的功效<sup>[42]</sup>。Yin 等<sup>[43]</sup>初步实验表明根皮素通过抑制六螺旋束的形成具有较弱抗 HIV 活性,但细胞毒性高和溶解度低限制了其进一步的临床应用研究。糖基化二氢查尔酮三叶苷具有与根皮素衍生物类似的化学结构,毒性低且溶解度较好。研究发现糖基化二氢查尔酮三叶苷特异性靶向跨膜蛋白 gp41 的 N-末端重复序列(N-terminal heptad repeats, NHR)而具有广谱的抗 HIV-1 活性,当与其他抗 HIV 药物联合使用时显示出协同抗 HIV-1 活性。三叶苷作为一种小分子 HIV-1 进入抑制剂可能具有良好的研发潜力。

桑酮 L(kuwanon L)是从植物黑桑中提取分离得到的天然产物,2006 年首次从蒙桑的茎皮中首次分离得到<sup>[44]</sup>。Esposito 等<sup>[45]</sup>将基于分子对接虚拟

筛选应用于小型天然配体库以识别新型变构整合酶抑制剂,从而筛选出化合物桑酮 L。研究表明桑酮 L 能抑制 HIV-1 整合酶的催化活性以及整合酶与晶状体上皮源性生长因子结合( $\text{IC}_{50} = 22.00 \mu\text{mol/L}$ ),并促进和稳定整合酶的多聚化形式。桑酮 L 在基于细胞的测定中能抑制 HIV-1<sub>NL4.3</sub> 复制( $\text{EC}_{50} = 1.90 \mu\text{mol/L}$ ),在最高测试浓度下显示无细胞毒性作用( $\text{CC}_{50} > 20.00 \mu\text{mol/L}$ )。Martini 等<sup>[46]</sup>研究发现桑酮 L 实际上可以结合 HIV-1 整合酶和逆转录酶。天然化合物的多靶标作用功能或许有助于减少患者的给药量、药物毒副作用以及耐药株的产生。

波罗蜜素可用于治疗疔疮痈疔脓肿、跌打损伤、食欲不振、肺热咳嗽、十二指肠溃疡等<sup>[47]</sup>。Fu 等<sup>[48]</sup>首次从波罗蜜中分离纯化得到 5 种新的(artocarheterones A ~ E)和 7 种已知的色原酮,体外研究发现这些化合物具有显著的抗 HIV 活性,  $\text{EC}_{50}$  为 0.09 ~ 9.72  $\mu\text{mol/L}$ , TI 值介于 184.00 ~ 23 740.00 之间。

#### 1.6 香豆素类化合物

香豆素类化合物是邻羟基桂皮酸内酯类成分的总称。香豆素类衍生物具有较好的药理活性,如抗癌、抗菌、抗氧化、抗病毒及其他活性。天然抗 HIV 活性香豆素类化合物主要作用于 HIV 逆转录酶、蛋白酶及整合酶,具有较好的开发价值。

Tao 等<sup>[49]</sup>首次从桑科波罗蜜属植物波罗蜜中分离得到 1 种新的戊烯基香豆素(arthoheteronin)以及 6 种已知类似物并阐明了新化合物的结构,体外研究发现这 7 个化合物有明显的抗炎作用,同时也表现出显著的抗 HIV-1 逆转录酶活性,  $\text{EC}_{50}$  值为 0.18 ~ 9.12  $\mu\text{mol/L}$ 。

铁钱子属人心果具有抗氧化、抗菌、抗肿瘤、抗糖尿病、止泻、消炎、利尿、降血脂、降血糖、降胆固醇等生物活性。Liu 等<sup>[50]</sup>首次从人心果中分离得到 3 种新的(manizapotins A ~ C)和 7 种已知的戊烯基香豆素。这些化合物除了对脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 产生一氧化氮有明显的抑制作用外,也具有明显的抗 HIV-1 逆转录酶活性,  $\text{EC}_{50}$  值为 0.12 ~ 8.69  $\mu\text{mol/L}$ 。

黄皮属的几种植物因其果实而闻名,其叶、茎、籽和根用于治疗感冒、疟疾、皮肤病、腹部疼痛及被蛇咬伤。Liu 等<sup>[51]</sup>对黄皮茎进行植物化学研究,分离出 3 种新的(clauseleins A ~ C)以及 9 种已知的戊烯基香豆素。对这些化合物进行体外抗炎及抗 HIV 活性研究,发现其抗炎活性与氢化可的松相当

并且对 HIV-1 逆转录酶具有较强的抑制作用,  $EC_{50}$  值为  $0.17 \sim 9.08 \mu\text{mol/L}$ 。

除以上几类植物来源的天然化合物具有潜在的抗 HIV 活性外, 研究发现一些其他类别的化合物

(如肽类、醚类、苯丙素、多糖、木质素-多糖等) 在体外对 HIV-1 的复制也具有抑制作用。现将近 5 年植物来源的具有抗 HIV 活性的天然化合物进行总结, 详见表 1。

表 1 植物来源的代表性抗 HIV 天然化合物

Table 1 Representative natural anti-HIV compounds from plants

化合物 Compound	来源 Source	分类 Classification	$EC_{50}/IC_{50}$	$CC_{50}$	治疗指数/选择指数 Therapeutic index/Selection index	作用机制 Mechanism of action	参考文献 Ref.
Cistus incanus extract	灰白岩蔷薇	多酚	$0 \sim 25.00^a$	-	-	靶向 HIV 膜蛋白	17
表没食子儿茶素没食子酸酯 Epigallocatechin-3-gallate	茶叶	多酚	-	-	-	抑制 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路促使 HIV 继续潜伏	19
香芹酚 Carvacrol	牛至	酚类	$16.00 \pm 2.90^b$	$277.80 \pm 9.30^b$	17.36	抑制 HIV-1 融合	21
儿茶素 Catechin	非洲乌木	酚类	$0.49/2.30^b$	$3\ 089.00^b$	$6\ 304.00/1\ 343.00$	抑制 HIV-1 RT	52
Polylaurioid A	暗罗	萜类	$12.20^b$	$>200.00^b$	$>16.40$	-	22
Polylaurioid D	暗罗	萜类	$16.80^b$	$>200.00^b$	$>11.90$	-	22
Polylaurioid J	暗罗	萜类	$19.80^b$	$>200.00^b$	$>16.40$	-	22
Daphlosericin A	革叶茛花	萜类	$3.80 \pm 1.22^c$	$>164.00^c$	$>43.16$	-	24
Stelleracin C	革叶茛花	萜类	$12.80 \pm 4.26^c$	$>164.00^c$	$>12.81$	-	24
Hop-8	云南叶轮木	萜类	$0.10 \sim 7.99^b$	-	-	上调 A3G 的表达	26
Crotignoid M	三籽桐	萜类	$38.00^c$	$>1.70^b$	$>45.50$	-	28
Crotignoid P	三籽桐	萜类	$100.00^c$	$>1.60^b$	$>16.10$	-	28
12-Deoxyphorbol-13-hexadecanoate	三籽桐	萜类	$2.30^c$	$>1.70^b$	$>714.00$	-	28
12-Deoxyphorbol-13-myristate	三籽桐	萜类	$22.00^c$	$>1.80^b$	$>83.30$	-	28
尼地吗啉 Gnidimacrin	瑞香	萜类	$0.06 \pm 0.02^c$	$>25.00^c$	$>409.84$	激活-杀伤	30
Daphneodorin A	瑞香	萜类	$0.16 \pm 0.06^c$	$>25.00^c$	$>156.25$	-	30
Daphneodorin B	瑞香	萜类	$0.25 \pm 0.06^c$	$>25.00^c$	$>100.00$	-	30
Acutilobin D	瑞香	萜类	$1.50 \pm 0.43^c$	$>34.00^c$	$>22.67$	-	31
芫花酯甲 Gnidilatin	瑞香	萜类	$1.90 \pm 0.40^c$	$>34.00^c$	$>17.89$	-	31
Daphneodorin H	瑞香	萜类	$1.60 \pm 0.54^c$	$>34.00^c$	$>21.25$	-	31
芫花酯己 Yuanhuajine	瑞香	萜类	$1.90 \pm 0.45^c$	$>34.00^c$	$>17.89$	-	31

续表 1 (Continued Tab. 1)

化合物 Compound	来源 Source	分类 Classification	EC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	治疗指数/选择指数 Therapeutic index/Selection index	作用机制 Mechanism of action	参考文献 Ref.
Gniditrin	瑞香	萜类	2.30 ± 0.50 <sup>c</sup>	> 34.00 <sup>c</sup>	> 14.78	-	31
3- <i>O</i> -(9' <i>Z</i> -Hexadecenoyl)ingenol	月腺大戟	萜类	2.70 ± 1.30 <sup>c</sup>	> 1.70 <sup>b</sup>	> 625.00	-	33
3- <i>O</i> -(9' <i>E</i> -Hexadecenoyl)ingenol	月腺大戟	萜类	1.10 ± 0.30 <sup>c</sup>	13.90 <sup>b</sup>	13 064.50	-	33
Ingenol-3-myristate	月腺大戟	萜类	2.30 ± 0.90 <sup>c</sup>	26.30 <sup>b</sup>	11 307.70	-	33
Ingenol-3-palmitate	月腺大戟	萜类	4.10 ± 1.30 <sup>c</sup>	26.30 <sup>b</sup>	6 416.70	-	33
Ingenol-5-myristate	月腺大戟	萜类	3.90 ± 1.10 <sup>c</sup>	> 1.80 <sup>b</sup>	> 454.50	-	33
Ingenol-5-palmitate	月腺大戟	萜类	4.40 ± 1.50 <sup>c</sup>	> 1.70 <sup>b</sup>	> 384.60	-	33
Ingenol-20-decanoate	月腺大戟	萜类	8.20 ± 3.80 <sup>c</sup>	48.80 <sup>b</sup>	5 975.60	-	33
Ingenol-20-myristate	月腺大戟	萜类	8.60 ± 3.20 <sup>c</sup>	32.40 <sup>b</sup>	3 770.80	-	33
Ingenol-20-palmitate	月腺大戟	萜类	1.10 ± 0.40 <sup>c</sup>	> 1.70 <sup>b</sup>	> 1 538.50	-	33
3- <i>O</i> -(2' <i>E</i> , 4' <i>E</i> -Decadienoyl)-20- <i>O</i> -acetylingenol	月腺大戟	萜类	5.00 ± 1.60 <sup>c</sup>	> 0.90 <sup>b</sup>	> 185.20	-	33
3- <i>O</i> -(2' <i>E</i> , 4' <i>Z</i> -Decadienoyl)-20- <i>O</i> -acetylingenol	月腺大戟	萜类	1.80 ± 0.60 <sup>c</sup>	> 0.90 <sup>b</sup>	> 526.30	-	33
5- <i>O</i> -(2' <i>E</i> , 4' <i>E</i> -Decadienoyl)-20- <i>O</i> -acetylingenol	月腺大戟	萜类	1.20 ± 0.40 <sup>c</sup>	15.20 <sup>b</sup>	13 015.90	-	33
5- <i>O</i> -(2' <i>E</i> , 4' <i>Z</i> -Decadienoyl)-20- <i>O</i> -acetylingenol	月腺大戟	萜类	0.70 ± 0.30 <sup>c</sup>	14.30 <sup>b</sup>	20 263.20	-	33
3- <i>O</i> -(2' <i>E</i> , 4' <i>Z</i> , 6' <i>Z</i> -Undecatrienoyl)-20- <i>O</i> -acetylingenol	月腺大戟	萜类	9.70 ± 2.60 <sup>c</sup>	> 0.90 <sup>b</sup>	> 96.20	-	33
<i>O</i> -(2' <i>E</i> , 4' <i>E</i> , 6' <i>Z</i> -Undecatrienoyl)-20- <i>O</i> -acetylingenol	月腺大戟	萜类	8.40 ± 2.70 <sup>c</sup>	> 0.90 <sup>b</sup>	> 111.10	-	33
Eupneria J	金刚纂	萜类	0.31 ± 0.08 <sup>a</sup>	> 5.00 <sup>a</sup>	> 16.13	-	53
三宝木内酯 B Trigonolactone B	孟仑三宝木	萜类	1.06 <sup>d</sup>	16.47 <sup>a</sup>	15 537.74	抑制 HIV-1 进入	60
三宝木内酯 D Trigonolactone D	孟仑三宝木	萜类	1.90 <sup>d</sup>	8.49 <sup>a</sup>	4 468.42	抑制 HIV-1 进入	60
三宝木内酯 E Trigonolactone E	孟仑三宝木	萜类	0.59 <sup>d</sup>	17.47 <sup>a</sup>	29 610.17	抑制 HIV-1 进入	60
Trigocheriolide B	孟仑三宝木	萜类	8.22 <sup>d</sup>	14.89 <sup>a</sup>	1 811.44	抑制 HIV-1 进入	60
Trigocheriolide A	孟仑三宝木	萜类	2.87 <sup>d</sup>	15.52 <sup>a</sup>	5 407.67	抑制 HIV-1 进入	60
Trigocheriolide E	孟仑三宝木	萜类	1.50 <sup>d</sup>	18.29 <sup>a</sup>	12 193.33	抑制 HIV-1 进入	60

续表 1 (Continued Tab. 1)

化合物 Compound	来源 Source	分类 Classification	EC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	治疗指数/选择指数 Therapeutic index/Selection index	作用机制 Mechanism of action	参考文献 Ref.
Naucleoaffine A	乌檀	生物碱	0.06 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>3 333.33	-	35
Naucleoaffine B	乌檀	生物碱	0.23 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>869.57	-	35
Naucleactonin A	乌檀	生物碱	0.48 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>416.67	-	35
Nauclefidine	乌檀	生物碱	0.39 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>512.82	-	35
3,14-Dihydroangustine	乌檀	生物碱	0.28 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>714.29	-	35
3, 14, 18, 19-Tetra- hydroangustine	乌檀	生物碱	0.72 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>277.78	-	35
狭花马钱碱 Angustine	乌檀	生物碱	0.89 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>224.72	-	35
Naucleatine	乌檀	生物碱	2.08 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>96.15	-	35
Dasymaroine A	喙果皂帽花	生物碱	1.93 <sup>b</sup>	28.70 <sup>b</sup>	14.90	-	37
3-Methoxyxoputerine N-oxide	喙果皂帽花	生物碱	2.18 <sup>b</sup>	56.60 <sup>b</sup>	25.90	-	37
O-methoxyduguevanine	喙果皂帽花	生物碱	2.48 <sup>b</sup>	64.70 <sup>b</sup>	26.20	-	37
六驳碱 Laurotetanine	喙果皂帽花	生物碱	6.30 <sup>b</sup>	78.20 <sup>b</sup>	12.40	-	37
莲碱 Roemerine	喙果皂帽花	生物碱	8.10 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>24.70	-	37
Patentiflorin A	小驳骨	木脂素	24.00 ~ 37.00 <sup>c</sup>	-	-	抑制 HIV-1 RT	39
Justiprocumin B	小驳骨	木脂素	15.00 ~ 21.00 <sup>c</sup>	-	-	-	40
三叶苷 Trilobatin	甜茶	黄酮	2.00 ~ 28.00 <sup>b</sup>	-	65.46 ~ 636.57	靶向 gp41 NHR 区域	43
桑酮 L Kuwanon L	黑桑	黄酮	1.90 <sup>b</sup>	>20.00 <sup>b</sup>	>10.53	抑制 HIV-1 IN 和 RT	45,46
Artocarheterone A	波罗蜜	色原酮	0.09 <sup>b</sup>	2 136.56 <sup>b</sup>	23 739.56	-	48
Artocarheterone B	波罗蜜	色原酮	0.67 <sup>b</sup>	1 658.42 <sup>b</sup>	2 475.25	-	48
Artocarheterone C	波罗蜜	色原酮	0.96 <sup>b</sup>	3 025.18 <sup>b</sup>	3 151.23	-	48
Artocarheterone D	波罗蜜	色原酮	1.32 <sup>b</sup>	1 093.21 <sup>b</sup>	828.19	-	48
Artocarheterone E	波罗蜜	色原酮	9.72 <sup>b</sup>	4 042.85 <sup>b</sup>	415.93	-	48
前胡色原酮 Peucenin	波罗蜜	色原酮	3.37 <sup>b</sup>	982.18 <sup>b</sup>	291.45	-	48
Peucenin-7-methyl ether	波罗蜜	色原酮	4.28 <sup>b</sup>	789.37 <sup>b</sup>	184.43	-	48
Cnidimol A	波罗蜜	色原酮	2.57 <sup>b</sup>	2 039.58 <sup>b</sup>	793.61	-	48

续表 1 (Continued Tab. 1)

化合物 Compound	来源 Source	分类 Classification	EC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	治疗指数/选择指数 Therapeutic index/Selection index	作用机制 Mechanism of action	参考文献 Ref.
Cnidimol D	波罗蜜	色原酮	0.26 <sup>b</sup>	1 278.93 <sup>b</sup>	4 918.96	-	48
Melanochromone	波罗蜜	色原酮	6.39 <sup>b</sup>	1 698.29 <sup>b</sup>	265.77	-	48
Greveichromenol	波罗蜜	色原酮	8.63 <sup>b</sup>	1 925.63 <sup>b</sup>	223.13	-	48
Ficuformdiol B	波罗蜜	色原酮	7.02 <sup>b</sup>	4 209.78 <sup>b</sup>	599.68	-	48
Manizapotin A	人心果	香豆素	0.12 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>1 666.67	抑制 HIV-1 RT	50
Manizapotin B	人心果	香豆素	0.33 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>606.06	抑制 HIV-1 RT	50
Manizapotin C	人心果	香豆素	0.42 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>467.19	抑制 HIV-1 RT	50
芸香酚内酯 Gravelliferone	人心果	香豆素	2.28 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>87.72	抑制 HIV-1 RT	50
芸香酚内酯甲醚 Gravelliferone methyl e- ther	人心果	香豆素	3.49 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>57.31	抑制 HIV-1 RT	50
Tanizin	人心果	香豆素	4.26 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>46.95	抑制 HIV-1 RT	50
Anisocoumarin A	人心果	香豆素	0.97 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>206.16	抑制 HIV-1 RT	50
(+)-Trachyleuranin A	人心果	香豆素	5.26 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>38.02	抑制 HIV-1 RT	50
(+)-7-Methoxy-6-(2' Rmethoxy-3'-hydroxy- 3'-methyl butyl) couma- rin	人心果	香豆素	6.73 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>29.72	抑制 HIV-1 RT	50
7-Methoxy-6 [2'-oxo-3'- methyl butyl] coumarin	人心果	香豆素	8.69 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>23.01	抑制 HIV-1 RT	50
Clauselenin A	黄皮	香豆素	0.29 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>689.66	抑制 HIV-1 RT	51
Clauselenin B	黄皮	香豆素	0.68 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>294.12	抑制 HIV-1 RT	51
Clauselenin C	黄皮	香豆素	0.17 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>1 176.47	抑制 HIV-1 RT	51
6, 8-Diprenylumbellifer- one	黄皮	香豆素	1.59 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>125.79	抑制 HIV-1 RT	51
7-Methoxy-6-(2' R- methoxy-3'-hydroxy-3'- methylbutyl) coumarin	黄皮	香豆素	6.28 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>31.85	抑制 HIV-1 RT	51
Peucedanone	黄皮	香豆素	5.62 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>35.59	抑制 HIV-1 RT	51
(+)-Isoangenomalin	黄皮	香豆素	4.33 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>46.19	抑制 HIV-1 RT	51
(+)-Scataccanol	黄皮	香豆素	9.08 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>22.03	抑制 HIV-1 RT	51
(+)-Elisin	黄皮	香豆素	7.26 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>27.55	抑制 HIV-1 RT	51
3-Hydroxyxanthyletin	黄皮	香豆素	1.87 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>106.95	抑制 HIV-1 RT	51



续表 1 (Continued Tab. 1)

化合物 Compound	来源 Source	分类 Classification	EC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	治疗指数/选择指数 Therapeutic index/Selection index	作用机制 Mechanism of action	参考文献 Ref.
3-Methoxy xanthyletin	黄皮	香豆素	3.19 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>62.70	抑制 HIV-1 RT	51
(+)- <i>trans</i> -Decursidinol	黄皮	香豆素	2.46 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>81.30	抑制 HIV-1 RT	51
AIHILI	栎树	肽类	274.00 ± 5.10 <sup>c</sup>	-	-	抑制 HIV-1 RT	54
LIAVSTNIIFIVV	栎树	肽类	236.40 ± 7.07 <sup>c</sup>	-	-	抑制 HIV-1 RT	54
Trigonohowine	长序三宝木	醚类	0.08 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>2 500.00	-	55
Turranin G	长序三宝木	醚类	0.18 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>1 111.11	-	55
Allo-pertusaric acid	长序三宝木	醚类	0.23 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>869.57	-	55
Dihydropertusaric acid	长序三宝木	醚类	0.66 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>303.03	-	55
Nephromopsinic acid	长序三宝木	醚类	0.12 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>1 666.67	-	55
Mucorinic acid A	长序三宝木	醚类	1.03 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>194.17	-	55
Dasymaroacid A	喙果皂帽花	苯丙素	18.73 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>12.51	-	56
Dasymaroacid C	喙果皂帽花	苯丙素	17.25 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>11.59	-	56
罗汉松酸 Podocarpic acid	喙果皂帽花	苯丙素	16.44 <sup>b</sup>	>200.00 <sup>b</sup>	>12.17	-	56
松塔提取物 C	云南松松塔	多糖	232.59 <sup>a</sup>	>5 000.00 <sup>a</sup>	>21.49	-	57
松塔提取物 D	云南松松塔	多糖	56.46 <sup>a</sup>	>5 000.00 <sup>a</sup>	>88.56	-	57
松塔提取物 F	云南松松塔	多糖	47.44 <sup>a</sup>	>5 000.00 <sup>a</sup>	>105.40	-	57
SMS-E	思茅松松塔	木质素-多糖	2.31 ± 0.24 <sup>a</sup>	1 811.31 ± 158.66 <sup>a</sup>	784.12	-	58
SMS-F	思茅松松塔	木质素-多糖	1.69 ± 0.07 <sup>a</sup>	2 145.08 ± 55.44 <sup>a</sup>	1 269.28	抑制 HIV-1 进入	58
0504	核桃壳	-	0.57 ± 0.16 <sup>a</sup>	>2 500.00 <sup>a</sup>	>4 385.96	抑制 HIV-1 进入	59
1215	核桃壳	-	2.68 ± 0.06 <sup>a</sup>	1 301.29 ± 83.74 <sup>a</sup>	488.64	-	59
0822	青龙衣	-	1.90 ± 0.07 <sup>a</sup>	864.07 ± 43.43 <sup>a</sup>	454.77	-	59
0823	青龙衣	-	5.70 ± 2.29 <sup>a</sup>	774.59 ± 25.58 <sup>a</sup>	135.89	-	59
0824	青龙衣	-	5.11 ± 2.22 <sup>a</sup>	977.97 ± 27.00 <sup>a</sup>	191.26	-	59

注:<sup>a</sup> 单位 μg/mL; <sup>b</sup> 单位 μmol/L; <sup>c</sup> 单位 nmol/L; <sup>d</sup> 单位 ng/mL; EC<sub>50</sub> 半数有效浓度; IC<sub>50</sub> 半数抑制浓度; CC<sub>50</sub> 半数细胞毒性浓度。

Note: <sup>a</sup> Unit is μg/mL; <sup>b</sup> Unit is μmol/L; <sup>c</sup> Unit is nmol/L; <sup>d</sup> Unit is ng/mL; EC<sub>50</sub>: The 50% effective concentration; IC<sub>50</sub>: The 50% inhibitory concentration; CC<sub>50</sub>: The 50% cytotoxicity concentration.

## 2 总结与展望

从药用植物等自然资源中提取的药物发现先导

化合物仍然是治疗各种传染病和非传染病的选择之一。在经历了 1950—1960 年的黄金时期后,天然产

物药物研发受制于生物活性测试、组合化学等技术,几乎停滞。随着近年来合成生物学的迅猛发展,给天然产物药物研发带来了新的机遇,推动了天然产物药物开发进程。自 2012 年 FDA 首个批准的口服植物药 crofelemer 上市以来,为天然产物来源的药物开发带来了巨大的动力。

近年来,科学家们从植物中提取分离得到许多新的化合物,但其中相当部分化合物对 HIV 病毒仅具有微弱的抑制作用并且治疗指数不高,这给开发天然产物来源的抗 HIV 药物带来了一定的挑战。植物来源的药物具有多靶点、多环节、多途径等作用特点,使其作用机制较为复杂。直至目前为止,仍有很多植物提取物的作用靶点尚未完全阐明。我们应该客观地认识天然产物来源的化合物在 HIV/AIDS 治疗中的潜力,充分发挥其优势。结合现代科学技术,在有效化合物的结构基础上,对其进行结构修饰,以便获得疗效更佳的化合物。尽管在实现 HIV 功能性治愈还有很长的一段路要走,但是我们仍应该充分利用天然产物的优势,探索研发安全有效的治疗药物。

#### 参考文献

- 1 The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global HIV & AIDS statistics—Fact sheet. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS [EB/OL]. UNAIDS, 2021. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
- 2 Zheng YT. *In vitro* screening and assays for anti-HIV agents [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2002, 11: 596-600.
- 3 Xiao TS, et al. HIV-1 fusion inhibitors targeting the membrane-proximal external region of Env spikes [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16: 529-537.
- 4 Wang YL, et al. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15: 813-829.
- 5 Gu SX, et al. Recent discoveries in HIV-1 reverse transcriptase inhibitors [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 54: 166-172.
- 6 Zhan P, et al. Anti-HIV drug discovery and development: current innovations and future trends [J]. *J Med Chem*, 2016, 59: 2849-2878.
- 7 Bandera A, et al. Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 48: 24-32.
- 8 Li ZY, et al. Strategies for efficacy and function positioning of

new resources of Chinese materia medica [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2021, 46: 3455-3464.

- 9 Atanasov AG, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 200-216.
- 10 Zhang L, et al. The strategies and techniques of drug discovery from natural products [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107686.
- 11 Mohan S, et al. Bioactive natural antivirals: an updated review of the available plants and isolated molecules [J]. *Molecules*, 2020, 25(21): 4878.
- 12 Laila U, et al. Role of medicinal plants in HIV/AIDS therapy [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46: 1063-1073.
- 13 Cary DC, et al. Natural products and HIV/AIDS [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2018, 34(1): 31-38.
- 14 Kurapati KR, et al. Natural products as anti-HIV agents and role in HIV-associated neurocognitive disorders (HAND): a brief overview [J]. *Front Microbiol*, 2016, 6: 1444.
- 15 Zhang X, et al. Advances in the study of anti-HIV natural compounds derived from traditional Chinese medicines [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2010, 45: 141-153.
- 16 Flemming J, et al. Preventive applications of polyphenols in dentistry—a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4892.
- 17 Rehensburg S, et al. Potent *in vitro* antiviral activity of *Cistus incanus* extract against HIV and filoviruses targets viral envelope proteins [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20394.
- 18 Nance CL, et al. Preclinical development of the green tea catechin, epigallocatechin gallate, as an HIV-1 therapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123: 459-465.
- 19 Yang XY, et al. PEBP1 suppresses HIV transcription and induces latency by inactivating MAPK/NF- $\kappa$ B signaling [J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(11): e49305.
- 20 Leyva-Lopez N, et al. Essential oils of oregano: biological activity beyond their antimicrobial properties [J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 989.
- 21 Mediouni S, et al. Oregano oil and its principal component, carvacrol, inhibit HIV-1 fusion into target cells [J]. *J Virol*, 2020, 94(15): e00147-20.
- 22 Yu ZX, et al. 3,4-seco-norclerodane diterpenoids from the roots of *Polyalthia laui* [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(1): 27-34.
- 23 Zhang YZ, et al. Character of epidermis and their systematic significance of *Daphne* and *Wikstroemia* (Thymelaeaceae) [J]. *Plant Divers Resour* (植物分类与资源学报), 2015, 37: 493-512.
- 24 Otsuki K, et al. Anti-HIV tigliane diterpenoids from *Wikstroemia scytophylla* [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83: 3584-3590.
- 25 Li QR, et al. New phorbol ester derivatives as potent anti-HIV

- agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2021,50:128319.
- 26 Chen H, et al. Anti-HIV activities and mechanism of 12-*O*-tricosanoylphorbol-20-acetate, a novel phorbol ester from *Ostodes katharinae*[J]. *Molecules*,2017,22(9):1498.
- 27 Hamim H, et al. Morpho-physiological changes of biodiesel producer plants *Reutealis trisperma* (Blanco) in response to gold-mining wastewater [J]. *Pak J Biol Sci*,2017,20:423-435.
- 28 Lu Y, et al. Anti-HIV tiglane diterpenoids from *Reutealis trisperma*[J]. *Phytochemistry*,2020,174:112360.
- 29 Liu QB, et al. Synthesis and structure-activity relationship correlations of gnidimacrin derivatives as potent HIV-1 inhibitors and HIV latency reversing agents [J]. *J Med Chem*,2019,62:6958-6971.
- 30 Otsuki K, et al. Daphneodorins A-C, anti-HIV gnidimacrin related macrocyclic daphnane orthoesters from *Daphne odora* [J]. *Org Lett*,2020,22(1):11-15.
- 31 Otsuki K, et al. Isolation, structural elucidation, and anti-HIV activity of daphnane diterpenoids from *Daphne odora* [J]. *J Nat Prod*,2020,83:3270-3277.
- 32 Yang T, et al. *Euphorbia ebracteolata* Hayata (Euphorbiaceae): a systematic review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, toxicology, and quality control [J]. *Phytochemistry*,2021,186:112736.
- 33 Huang YS, et al. Potent anti-HIV ingenane diterpenoids from *Euphorbia ebracteolata* [J]. *J Nat Prod*,2019,82:1587-1592.
- 34 Liu QL, et al. A new indole alkaloid with anti-inflammatory activity from *Nauclea officinalis*[J]. *Nat Prod Res*,2017,31:2107-2112.
- 35 Liu YP, et al. Bioactive monoterpene indole alkaloids from *Nauclea officinalis*[J]. *Bioorg Chem*,2018,83:1-5.
- 36 Song XM, et al. Studies on the chemical constituents from *Dasymaschalon rostratum*[J]. *Guangdong Chem Ind*(广东化工),2017,44(8):15-16.
- 37 Yu ZX, et al. Bioactive aporphine alkaloids from the stems of *Dasymaschalon rostratum* [J]. *Bioorg Chem*,2019,90:103069.
- 38 Zhang HX, et al. Study on chemical constituents from ethyl acetate fraction of *Justicia gendarussa* Burm. f. [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发),2020,32:1148-1155.
- 39 Zhang HJ, et al. Potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 strains identified from the medicinal plant *Justicia gendarussa* [J]. *J Nat Prod*,2017,80:1798-1807.
- 40 Zhang HJ, et al. Anti-HIV diphyllin glycosides from *Justicia gendarussa*[J]. *Phytochemistry*,2017,136:94-100.
- 41 Fan XL, et al. Trilobatin attenuates the LPS-mediated inflammatory response by suppressing the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Food Chem*,2015,166:609-615.
- 42 Wang L, et al. Trilobatin induces apoptosis and attenuates stemness phenotype of acquired gefitinib resistant lung cancer cells via suppression of NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Nutr Cancer*,2022,74:735-746.
- 43 Yin SW, et al. Trilobatin as an HIV-1 entry inhibitor targeting the HIV-1 gp41 envelope [J]. *FEBS Lett*,2018,592:2361-2377.
- 44 Kang J, et al. Diels-Alder type adducts in stem bark of *Morus mongolica* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药),2006,37:976-979.
- 45 Esposito F, et al. Kuwanon-L as a new allosteric HIV-1 integrase inhibitor; molecular modeling and biological evaluation [J]. *ChemBioChem*,2015,16:2507-2512.
- 46 Martini R, et al. Natural product kuwanon-L inhibits HIV-1 replication through multiple target binding [J]. *ChemBioChem*,2017,18:374-377.
- 47 Zhu LZ, et al. Phenolic constituents of isopentene group from the roots of *Artocarpus heterophyllus* [J]. *J Chin Med Mater*(中药材),2019,42:790-793.
- 48 Fu YH, et al. Prenylated chromones from the fruits of *Artocarpus heterophyllus* and their potential anti-HIV-1 activities [J]. *J Agr Food Chem*,2020,68:2024-2030.
- 49 Tao L, et al. Prenylated coumarins from the fruits of *Artocarpus heterophyllus* with their potential anti-inflammatory and anti-HIV activities [J]. *Nat Prod Res*,2022,36:2526-2533.
- 50 Liu YP, et al. Prenylated coumarins from the fruits of *Mangifera zapota* with potential anti-inflammatory effects and anti-HIV activities [J]. *J Agr Food Chem*,2019,67:11942-11947.
- 51 Liu YP, et al. Bioactive prenylated coumarins as potential anti-inflammatory and anti-HIV agents from *Clausena lenis*[J]. *Bioorg Chem*,2020,97:103699.
- 52 Mavhandu LG, et al. Development of a pseudovirus assay and evaluation to screen natural products for inhibition of HIV-1 subtype C reverse transcriptase [J]. *J Ethnopharmacol*,2020,258:112931.
- 53 Li JC, et al. Bioactive ent-isopimarane diterpenoids from *Euphorbia nerifolia*[J]. *Phytochemistry*,2020,175:112373.
- 54 Seetaha S, et al. Novel peptides with HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity derived from the fruits of *Quercus infectoria*[J]. *Chem Biol Drug Des*,2021,97(1):157-166.
- 55 Liu YP, et al. Novel tetrahydrofuran derivatives from *Trigonostemon howii* with their potential anti-HIV-1 activities [J]. *Bioorg Chem*,2018,79:111-114.