

天然产物抗病毒药物的研究进展

付志鹏, 周忠霞, 刘新泳*, 展鹏*

(山东大学药学院药物化学研究所, 化学生物学教育部重点实验室, 山东 济南 250012)

摘要: 长期服用抗病毒药物易导致病毒的耐药性和药物不良反应, 加之某些新发病毒传染疾病仍无特异性药物。因此, 新型抗病毒药物的研究一直是医药健康领域的重大科研任务。天然产物是抗病毒药物发现的重要源泉。本综述总结了近十年来具有抗病毒活性的天然产物, 为药物开发提供有潜力的先导化合物。

关键词: 病毒; 天然产物; 抗病毒活性; 先导化合物

中图分类号: R916 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2020)04-0703-17

Advances in the study of antiviral natural products

FU Zhi-peng, ZHOU Zhong-xia, LIU Xin-yong*, ZHAN Peng*

(Department of Medicinal Chemistry, Key Laboratory of Chemical Biology (Ministry of Education),
School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract: Long-term use of approved antiviral drugs can lead to drug resistance and side effects. On the other hand, there are currently no antiviral drugs or vaccines available to treat some newly emerging virus infections. Therefore, antiviral drugs research has always been a hot research topic in the field of medicinal chemistry. Natural products are an important source of antiviral drugs. This article reviews the progress of antiviral natural products discovered in the past decade to provide potential lead compounds for drug development.

Key words: virus; natural product; antiviral activity; lead compound

病毒性传染病始终严重威胁着人类的生命健康。一些原有的病毒性疾病包括艾滋病、乙肝、流感等疾病还未彻底根除, 每年可造成数百万人死亡。而一些新暴发的病毒性疾病也开始席卷全球, 包括寨卡病毒感染、基孔肯雅热病等正从疫情高发区逐渐向其他国家及地区扩散。面对许多病毒性疾病无药治疗或者尚未根除的问题, 早日研制出小分子药物是最有效的解决手段。天然产物具有来源广泛、结构独特等特点, 而我国的天然产物自然资源丰富, 特别是对中草药的利用历史悠久, 在天然药物领域有着得天独厚的优势。本文精选了近十年的文献, 总结了国内外天然产物抗

病毒研究的新进展。

1 抗艾滋病病毒 (HIV/AIDS)

艾滋病 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 是由人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 引起的一种破坏人体免疫系统的慢性传染病。病毒是由脂层双膜、球形基质以及蛋白 p24 形成的半锥形衣壳组成。衣壳内含有病毒的 RNA 和酶, 包括逆转录酶 (reverse transcriptase, RT)、整合酶 (integrase, IN)、蛋白酶 (protease, PR) 以及核心壳蛋白 (nucleocapsid protein, NCp)。HIV-1 感染宿主细胞主要分为: 吸附与融合、逆转录、整合、转录、翻译、组装、出芽及成熟等过程 (图 1)^[1]。理论上, 阻断病毒复制周期的任何一个环节, 都可以实现抗病毒的目的。

1.1 萜类化合物 萜类化合物是分布在动植物界特别是在植物精油 (essential oil) 中的挥发性物质, 是重要的天然药物化学成分。萜类化合物主要分为单

收稿日期: 2019-11-01; 修回日期: 2019-12-24.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81420108027, 81573347); 山东省重大科技创新工程 (2019JZZY021011, 2017CXGC1401).

*通讯作者 Tel: 86-531-88380270,

E-mail: xinyongl@sdu.edu.cn; zhanpeng1982@sdu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0862

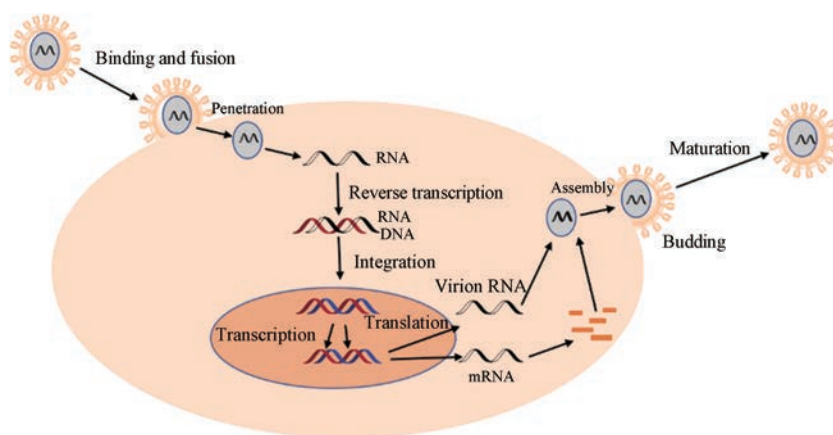


Figure 1 The life cycle of HIV-1^[1]

萜、倍半萜、二萜、三萜化合物等。

Fang 等^[2]从银线草中分离得到的乌药烷二聚倍半萜类化合物, 即银线草醇 B (shizukaol B, **1**), 其对野生型和突变型 (K103N、Y181C) HIV-1 均显示出亚微摩尔的抑制活性, EC_{50} 值分别为 0.22、0.47、0.50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 但在 C8166 细胞系中有着较强的细胞毒性 ($CC_{50} = 20 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。研究证明该类化合物可特异性抑制 HIV-1 核糖核酸酶 H (RNase H) 的活性, 从而抑制逆转录酶活性, 但对 DNA 聚合酶活性无影响, 是新结构类型的 RNase H 抑制剂^[3]。

二萜类化合物广泛分布于自然界中, 约有 120 种骨架, 常见的主要是贝壳杉烷、赤霉烷、阿替烷、乌头烷等。Nothias-Scaglia 等^[4]评估了一系列天然二萜化合物 (包括 daphnane、tigliane 和 jatrophane 二萜类化合物) 的抗 HIV 和抗基孔肯雅病毒活性, 结果表明 tigliane 型二萜酯 (**2~4**) 和 ingenane 型二萜酯 (**5、6**) 在体外以纳摩尔水平抑制 HIV 复制。研究人员通过分析抗病毒数据证实这类天然产物在抑制两种病毒之间存在着线性关系, 猜测它们是通过与富含半胱氨酸的 C1 结构域的相互作用来调节蛋白激酶 C 同工酶 (PKC) 的活性。

Pardo-Vargas 等^[5]从加勒比海的 octocoral *Eunicea laciniata* 分离出一对 dolabellane 型二萜化合物 (**7**) 的对映异构体, 具有弱抗 HIV 活性和低毒性 ($EC_{50} = 190 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $CC_{50} = 2\ 570 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 对其进行氧化, 衍生物 **8** 和 **9** 的抗 HIV 活性提高了 100 倍 ($EC_{50} = 0.73 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $0.69 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $CC_{50} = 1\ 690 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $980 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $SI = 2\ 315, 1\ 420$), 而且相较于奈韦拉平 (nevirapine), 其细胞毒性更低, 选择性更高 ($EC_{50} = 0.25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $CC_{50} = 320 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $SI = 1\ 280$)。构效关系 (SAR) 表明, dolabellane 骨架中母环的绝对构型似乎并不影响生物活性。

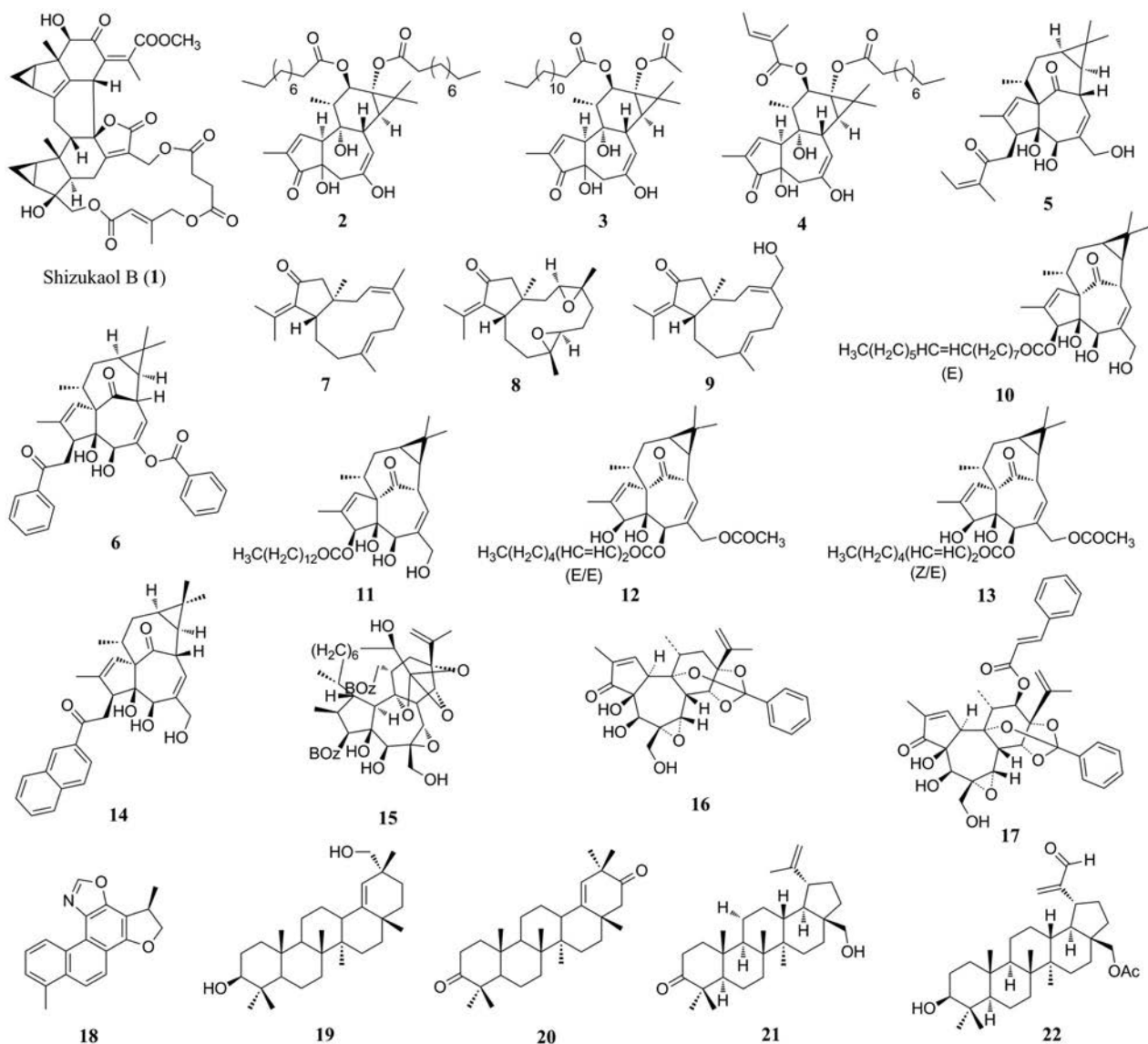
Huang 等^[6]从 *Euphorbia ebracteolata* 的根中分离

出多个 ingenane 型二萜化合物, 化合物 (**10~13**) 的 IC_{50} 值在 0.7~9.7 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间, 选择性较高 ($SI > 10\ 000$)。SAR 研究发现, 在 C-3、C-5 或者 C-20 位上有长脂肪链取代基的化合物具有较强的抗病毒活性, 在 C-20 处酯化的化合物有较低的选择性。此外, Liu 等^[7]对大戟科植物 *Euphorbia kansui* 的甲醇提取物分离得到 ingenane 型酯, 化合物 (**14**) 的抗 HIV-1 活性最强 ($EC_{50} = 1.3 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。另有研究表明, ingenane 型二萜类化合物在体外和体内均可以有效地重新激活潜伏的 HIV, 且细胞毒性较低^[8,9]。

Daphnane 型二萜化合物—gnidimacrin (**15**) 以前被报道过具有强效抗癌活性, Huang 等^[10]发现该化合物能激活病毒潜伏并以皮摩尔浓度杀死持续感染的细胞, 还以低于 10 $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的平均浓度抑制 HIV-1 R5 病毒感染外周血单核细胞 (PBMCs)。研究人员推测其抗病毒活性与病毒辅助受体 CCR5 的下调有关。Vidal 等^[11]基于 HPLC 的活性谱分析, 从 *Daphne gnidium* 的地上部分的二氯甲烷提取物中也得到 4 种 daphnane 型二萜的衍生物, 化合物 **16、17** 通过直接干扰细胞表面的两种 HIV 受体 CCR5 和 CXCR4 的表达发挥较强的抗逆转录病毒活性, 且无细胞毒性。

Zhang 等^[12]从丹参的细胞培养物中得到了 4 种新的含有噁唑的二萜化合物。在 HIV-1 抑制试验中, 化合物 **18** 以剂量依赖性的方式抑制 Tat 介导的 LTR 转录活性, 作为 HIV-1 的转录抑制剂, 在亚微摩尔水平上阻止病毒复制。迄今为止, 尚无靶向 HIV 转录过程的抗逆转录病毒药物。因此, 该研究可能提供了一种有希望的新先导化合物。

Bazzocchi 课题组从 *Cassine xylocarpa* 和 *Maytenus jelskii* 中分离得到多种新型齐墩果-18-烯三萜类化合物 (**19~22**), 研究证明它们是增强子依赖性转录的抑制剂。该类化合物的总氧化水平、区域取代模式和官



能团类型与抗病毒活性密切相关, 含有两个氧化位置的化合物比单氧化的化合物具有更高的抑制活性; C-3位被羟基取代是有利的, 而乙酰化是不利的^[13,14]。

1.2 苯丙素类化合物 苯丙素类是指基本母核有一个或几个C₆-C₃单元的天然有机化合物类群, 它们广泛存在于中药中, 主要包括简单苯丙素类、香豆素类、木质素类。

研究发现, 香豆素类分子可以靶向 HIV-1 RT, 抑制聚合酶活性, 而且还能抑制 HIV-1 PR 和 IN^[15]。Esposito 等^[16]以香豆素为骨架, 针对 IN 和 RNase H 的活性位点进行修饰, 从而实现病毒多靶点的抑制。大多数合成的香豆素衍生物能很好地结合到两个活性位点中, 其中活性最突出的衍生物 **23** 对 IN 和 RNase H 的抑制活性可达微摩尔水平, IC₅₀ 值分别为 6.75 ± 0.51 和 6.45 ± 0.45 μmol·L⁻¹。

Sonar 等^[17]从圣罗勒叶的二氯甲烷提取物中分离得到十四烷基阿魏酸酯 (**24**), 可以抑制 HIV-1 的 RNase H 活性, 对其进行结构修饰得到系列衍生物, *N*-油烯基咖啡酰胺衍生物 (**25**) 对 RNase H 和聚合酶均显示出极强的抑制活性, 分子模拟和 Yonetani-Theorell 分析发现它不仅结合 NNRTIs 结合口袋附近的变构位点, 也能结合 RNase H 的催化位点 (图 2)。

(+)-Calanolide A (**26**) 是第一种被发现的天然产物类 HIV-1 逆转录酶抑制剂^[18], 其可以结合两个以上的活性位点来抑制逆转录酶。这类天然产物可以抑制对核苷类和非核苷类逆转录酶抑制剂产生抗性的多种 HIV-1 突变株。在 **26** 的衍生物中, **27** 显示出对病毒野生株和突变株 Y181C 极强的抑制活性 (EC₅₀ 值分别为 7.4 和 0.46 nmol·L⁻¹) 和较高的选择性 (SI = 1 417)^[19]。

Dong 等^[20]基于 HIV-1 蛋白酶三维结构以及计算

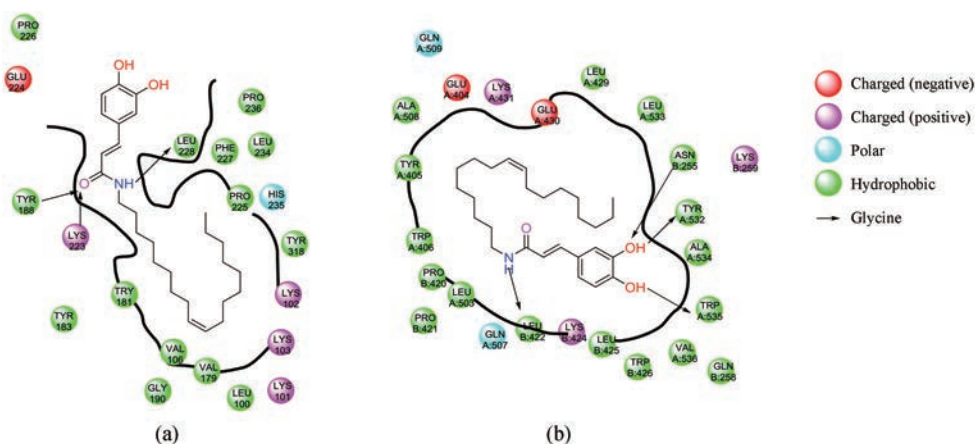


Figure 2 Putative binding mode of **25**: (a) 2D representation of **25** and binding pocket 1 interacting residues; (b) 2D representation of **25** and binding pocket 2 interacting residues

机辅助药物设计, 设计合成了一批四环双吡喃香豆素及其类似物, 化合物 **28** 能够抑制 HIV-1 逆转录酶和蛋白酶, IC_{50} 值分别为 3.56 和 $0.78 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, **28** 具有全新结构, 可作为新的先导化合物。

Zhang 等^[21]通过生物测定 *Justicia gendarussa* 的根和叶的提取物, 分离得到具有抗 HIV-1 活性的芳基萘木脂素糖苷 patentiflorin A (**29**) 和 justiprocumin B (**30**), 对化合物 **29** 进一步结构修饰时发现喹啉吡喃氧基是抗 HIV 活性所必需的结构。化合物 **30** 显示出对广谱 HIV 病毒株的有效活性, EC_{50} 值在 $15\sim 21 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 内, 并且还显示出对多种抗性突变株的强效抑制活性。这

类化合物可能是作用于 HIV-1 复制周期中的后期, 但其机制需要进一步的研究^[21,22]。

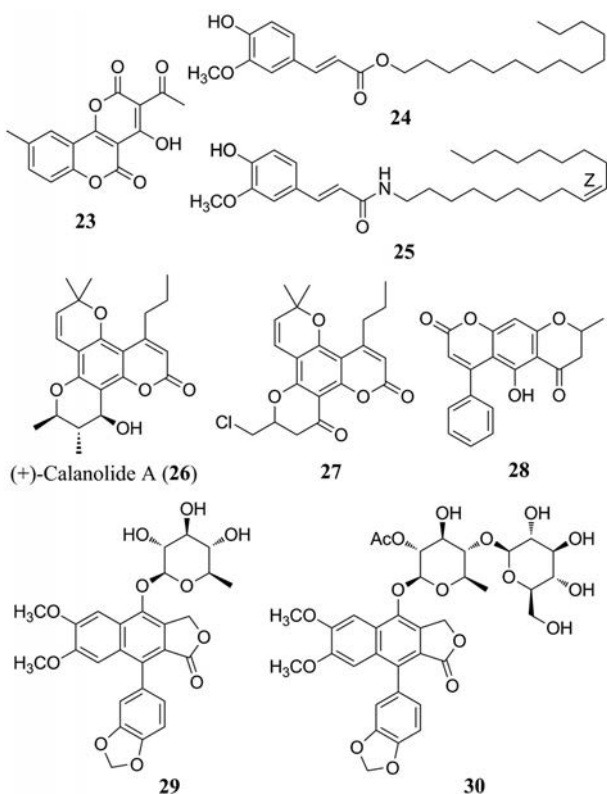
1.3 酚酸类化合物 酚酸类化合物是一类含有酚环的有机酸, 一般作为次生代谢产物广泛存在于自然界中。姜黄素 (**31**) 能选择性地抑制 HIV 长末端基因复制的表达, 从而有效地阻止 HIV 的急性和慢性感染。研究证明, 在 HIV 复制周期中, **31** 还能抑制 HIV-1 PR 和 IN 的功能, IC_{50} 值分别为 40 和 $100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[23]。

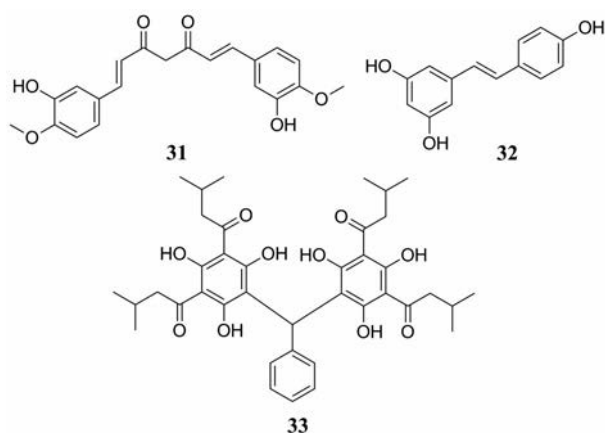
Tat 蛋白在 HIV-1 复制周期和病毒感染的发病机制中起关键作用。研究证实用 Tat 质粒转染后, 白藜芦醇 (**32**) 以浓度依赖性方式增加细胞内 NAD^+ 水平和 SIRT1 蛋白表达, 从而减弱 Tat 介导的 HIV-1 LTR 反式激活, 抑制病毒复制^[24]。

多种间苯三酚类天然产物具有抗 HIV 活性^[25], Chauthe 等^[26]基于植物来源的间苯三酚, 通过改变芳环和亚甲基桥上的取代合成了多种二聚间苯三酚。化合物 **33** 在病毒分离株感染的人 CD4^+ T 细胞系 (CEM-GFP) 中显示出比齐多夫定 (AZT, $EC_{50} = 1.05 \pm 0.07 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 更好的抑制活性, EC_{50} 值为 $0.28 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 但是, **33** 对逆转录酶的抑制非常弱, 表明它可能涉及另外的机制。

Kamng'ona 等^[27]在非洲植物 *Myrothamnus flabellifolia* 中分离得到 3,4,5-三氧没食子基奎宁酸, 与逆转录酶的结合动力学实验表明其为非竞争性抑制剂, IC_{50} 值为 $34 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

1.4 生物碱类化合物 生物碱是一类重要的碱性含氮天然有机化合物, 在动植物中的含量较丰富。来自于 *Cephaelis pecacuanha* 的 *O*-甲基吐根碱 (**34**) 可以与酶-模板-启动子-底物复合物结合来抑制 HIV RT 聚合反应的延长, 从而发挥抗 HIV 作用。近期, Chaves Valadão 等^[28]的研究发现 **34** 对 GHOST 细胞 ($EC_{50} = 0.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和外周血单核细胞 (PBMC) 中的 HIV-1



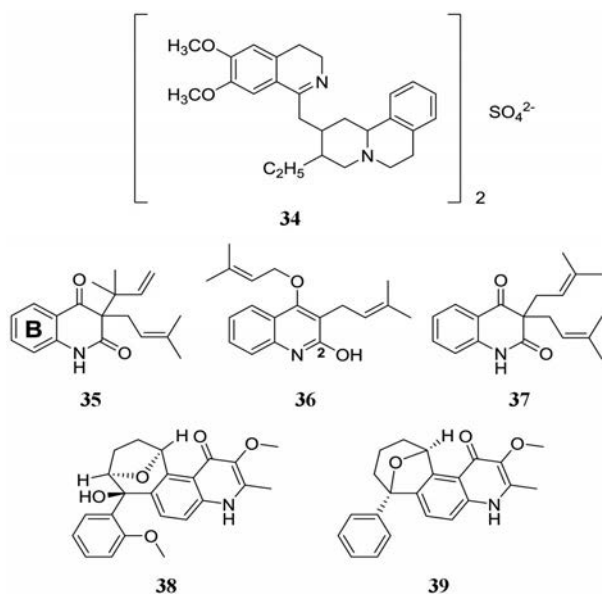


野生株和突变株 M184V 均表现出抑制作用 (EC_{50} 值在 $0.012 \sim 0.03 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间)。

喹诺酮生物碱 (35、36) 在 CEM-GFP 细胞系中表现出抗 HIV 活性 (EC_{50} 值分别为 2.99 和 $3.80 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[29], Ahmed 等^[30]以 35 为先导化合物, 设计合成了 45 种喹啉 2,4-二醇的烷基化衍生物, SAR 研究表明未取代的环 B 和游离的 2-OH 基团对于抗 HIV 活性是必需的, 并且 C-3 位上还需要异戊二烯基。其中, 化合物 37 ($EC_{50} = 2.35 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 与先导化合物相比更有效, 治疗指数 ($TI = 26.64$) 与 AZT ($TI = 23.07$) 相当。

Melochia odorata 的甲醇提取物中分离得到 3 种 4-喹诺酮类生物碱, 化合物 38、39 在体外感染的 CEM-TART 细胞中显示出对 HIV-1 的显著细胞保护作用, 但 39 的毒性要低于 38。SAR 结果表明 C-3 中的甲氧基和喹诺酮环并苯环是必不可少的结构, 而且双环系统的醚桥头从 C-10 向 C-9 的转变略微增强了抗 HIV 活性并降低了毒性^[31]。

1.5 其他类化合物 Esposito 等^[32]成功地在大黄中分



离出醌类化学成分 sennoside A (40), 其在低微摩尔范围内抑制 HIV-1 逆转录酶、整合酶的功能从而抑制病毒复制, 代表了一种双结合位点抑制剂的新型骨架, 但需要进一步化学修饰以提高活性。

He 等^[33]在链霉菌属 KIB3133 中分离出 8 种新的硫桥联吡喃萘醌 (PNQ) 二聚体, naquihexcin E (41) 表现出中等的抗 HIV 活性 ($EC_{50} = 2.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。

Lee 等^[34]从刺桐属植物 *Senegalensis* 中分离提取得到 8 个异戊烯异黄酮化合物, 能够抑制 HIV-1 蛋白酶的活性, IC_{50} 值在 $0.5 \sim 30.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间, 化合物 42 对病毒的抑制活性最强。SAR 研究发现 6 和 8 位的 2 个异戊烯基与 4' 位羟基与活性相关。Omolo 等^[35]发现来自 *Pyrenacantha kaurabassana* Baill 块茎的两种新的黄酮 (43、44) 属于侵入抑制剂, 显示中等抗 HIV 活性 (EC_{50} 值分别为 21 和 $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。

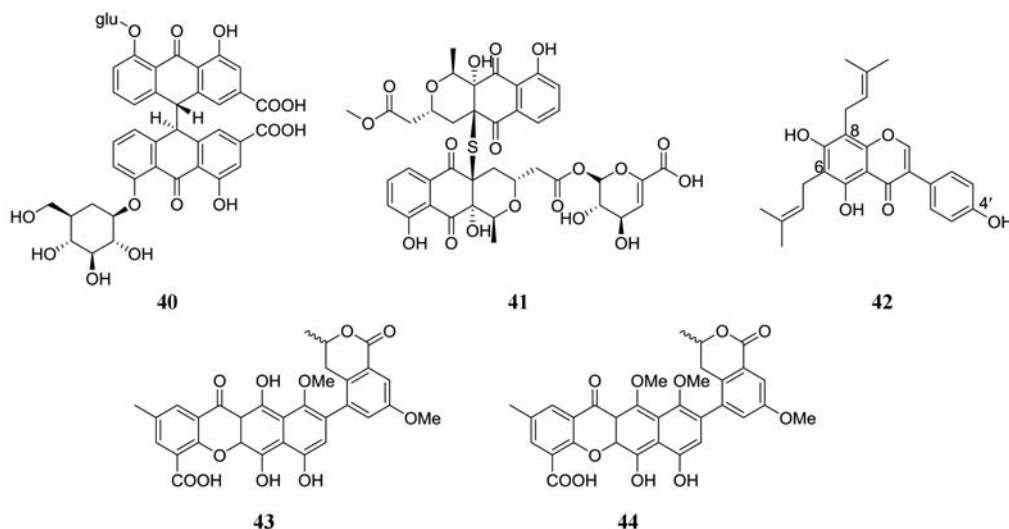
2 抗乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV)

乙肝病毒是一个大球形颗粒, 其外层是磷脂双分子层, 脂膜上镶嵌着大、中、小 3 种包膜蛋白, 即乙肝病毒表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg); 内层是一个正二十面体的核壳体, 由核心抗原 (hepatitis B core antigen, HBcAg) 聚集形成。HBV 完整的生命周期包括: 侵入、脱壳、释放遗传物质、合成 cccDNA、转录、翻译、核壳体的包装、逆转录、DNA 复制、表面蛋白包裹修饰、分泌出胞等过程。

2.1 萜类化合物 Hemslecin A (45), 一种广泛存在的葫芦烷萜类, 处于炎症疾病的临床实验中。Guo 等^[36]评估了 45 及其衍生物在 HepG2.15 细胞中的抗 HBV 活性, 发现 45 对 HBV DNA 复制具有中等抑制活性 ($EC_{50} = 11.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 同时也具有明显的毒性 ($CC_{50} = 66.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 导致 SI 值较低。SAR 研究发现 C-2/C-3 上的羟基发生单酰化或者双酰化都会增强抗病毒活性, 并且会降低细胞毒性; C-5 (6) 处的双键发生环氧化之后, 在保持抑制病毒活性 ($EC_{50} = 11.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的同时, 也可以降低细胞毒性 ($CC_{50} > 1745 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。

Ma 等^[37]从五味子 (*Schisandra wilsoniana*) 的果实中分离出 3 种胡萝卜素型倍半萜类化合物, 在浓度为 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 化合物 46 显示出抗病毒的活性, 分别以 76.5% 和 28.9% 的抑制率抑制 HBsAg 和 E 抗原 (HBeAg) 分泌。

Zhang 等^[38,39]合成了三萜类化合物泽泻醇 A (alisol A, 47) 的酯衍生物, SAR 研究显示, 乙酰化 C-25 位上的羟基是维持抗 HBV 活性所必需的, 在 C-11、C-23、C-24 位上引入体积小的酰氧取代基增加抗 HBV 活性。其中, 化合物 48 对 HBsAg 和 HBeAg 的分泌具有高抑制活性, EC_{50} 值分别为 0.0048 和 $0.011 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,



选择性指数 ($SI_{HBsAg} > 333$, $SI_{HBeAg} > 145$) 也十分突出。

2.2 生物碱类化合物 苦参碱类生物碱抗肝炎病毒, 已被广泛应用于乙型肝炎的临床治疗。Zhang 等^[40]从苦参 (*Sophora flavescens*) 的根中分离出几种苦参碱类生物碱 (**49**) 及其类似物。体外抗病毒活性研究表明, 所有的生物碱均表现出有效的抗病毒活性, 在 $0.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或者 $0.4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的非细胞毒性浓度下, 化合物 **50**~**54** 分别以 37.2%~46.0% 的抑制率抑制 HBsAg 的分泌, 具有与苦参碱相似的活性 (浓度为 $0.4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时为抑制率 34.7%)。

他们还从苦豆子 (*Sophora alopecuroides*) 的种子中分离出 4 种新的苦参碱类生物碱。化合物 **55** 具有前所未有的 6/5/6/6 环系, 而化合物 **56** 和 **57** 是一对具有不寻常骨架的苦参碱-苯乙酮生物碱立体异构体, 化合物 **58** 具有吡啶取代基, 在 $0.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或者 $0.4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的非细胞毒性浓度下, 抑制率均大于 50%, 比拉米夫定 (在浓度为 $1.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 抑制率为 31.5%) 更有效^[41,42]。

氧化苦参碱 (**53**) 作用机制与核苷不用, 其通过下调宿主热应激同源物 70 (Hsc70) 表达。由于 Hsc70 不是病毒酶, 该类抑制剂不仅抑制野生型 HBV 的复制, 而且还抑制耐药株的复制^[43]。Du 等^[44]设计并合成了 26 种新型 N-取代的苦参碱类似物, 评价其对 Hsc70 mRNA 表达的抑制作用。SAR 结果显示, C-11 位的羧基是活性所必需的; 苦参碱的 D 环可能并非活性所需; 在 D 环开环后的骨架中, 12 位氮原子上引入取代基, 尤其是取代的苄基 (**59**), 可显著改善活性。

2.3 其他类化合物 Wan 等^[45]从 *Ophioglossum pedunculatum* 中提取得到 7 种新的类黄酮葡萄糖苷, 化合物 **60**、**61** 显示出对 HBsAg 分泌具有剂量依赖性的抑制作

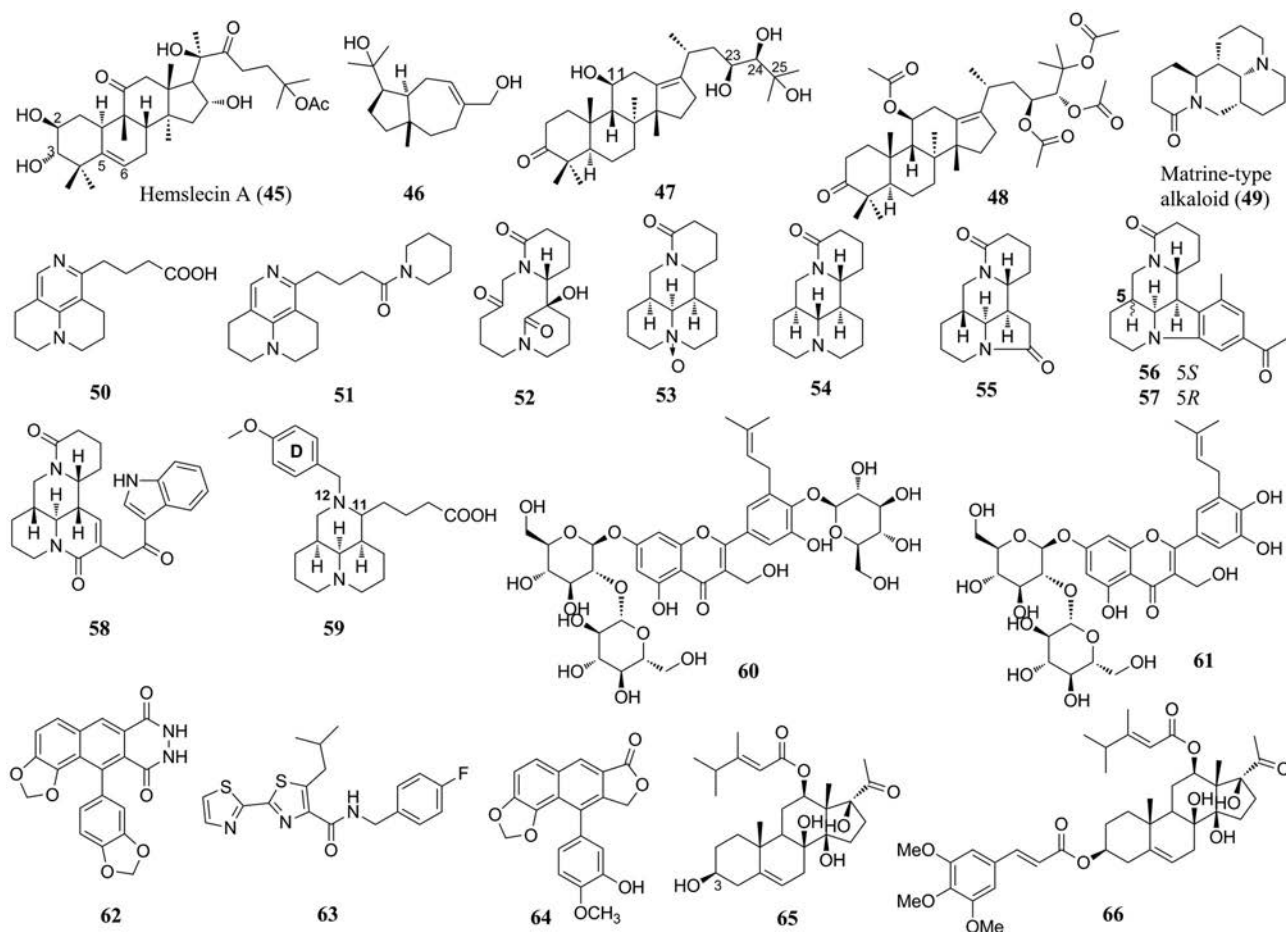
用, 但两者的活性方面存在着较大差距。结构差异主要体现在葡萄糖基的数量不同, 与抗 HBV 活性相关。

Ying 等^[46]发现 helioxanthin 的类似物 **62** 表现出有效的抗 HBV 活性 ($EC_{50} = 0.08 \pm 0.02 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 且细胞毒性较小。研究发现它在 HBV 感染细胞中, 通过降低肝细胞核因子 4 (HNF-4)、HNF-3 和胎蛋白因子与前核心/核心启动子增强子 II 区域的结合来抑制所有 HBV 启动子的活性, 从而阻断病毒基因表达和复制。

Yang 等^[47]发现来源于天然产物 leucamide A 的双杂环串联衍生物 isothiafludine (NZ-4, **63**) 能够抑制 HepG2.2.15 细胞内 HBV 复制, EC_{50} 值为 $1.33 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 并且还抑制各种耐药突变株的复制。机制研究发现 **63** 是通过干扰衣壳组装过程中 HBV 前基因组 RNA (pgRNA) 和核心抗原 (HBeAg) 之间的相互作用来抑制 HBV DNA 的复制。

Janmanchi 等^[48]合成了一系列 helioxanthin (芳基萘木酯素内酯) 类似物并评估了它们的抗 HBV 活性。化合物 **64** 显示出最有效的活性, 抑制 HepA2 细胞中 HBsAg 和 HBeAg 的分泌, EC_{50} 分别为 0.06 和 $0.14 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。机制研究发现, **64** 不仅抑制病毒 DNA 复制, 而且还抑制 mRNA、核心蛋白和病毒启动子的活性^[49]。

从白首乌中提取的 caudatin (**65**) 通过抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡去除原发性肝癌。研究人员发现 **65** 可以抑制 HBsAg 分泌和 DNA 复制, EC_{50} 值分别为 142.67 和 $40.62 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。Wang 等^[50,51]合成了一系列 caudatin 衍生物, SAR 研究表明 3-羟基是活性所必需的基团, 但也产生了细胞毒性。将肉桂酸连接到 **65** 上得到化合物 **66**, 其抑制 HBsAg 分泌、HBeAg 分泌和 HBV DNA 复制的 EC_{50} 值分别为 5.52 、 5.52 和 $2.44 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。初步机制认为 **66** 是通过干扰 HBV 启动子和增强子来



影响HBV转录而发挥抗病毒作用。

3 抗丙肝病毒 (hepatitis C virus, HCV)

HCV是由包膜为球形的RNA病毒,核心是一条RNA单链,由核衣壳包被。围绕衣壳的是糖蛋白囊膜,表面蛋白嵌插其中。其生命周期主要分为吸附与融合、翻译和RNA复制、组装、出芽和释放等。

3.1 喹类化合物 周德敏课题组及合作者一直致力于开发三喹类HCV侵入抑制剂。齐墩果酸(OA, **67**)能较弱地抑制HCV进入宿主细胞, EC_{50} 值为 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。SAR研究发现, C-16的羟基化(EA, **68**)增强了抑制作用,在28-羧基上连接二糖后(**69**) EC_{50} 值提高至 $0.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,而且还除去了溶血不良反应。通过三喹的连接体形成的三喹二聚体(**70**、**71**)也显著提高了抑制作用, EC_{50} 约为 $10 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。机制研究表明,这类三喹化合物通过与HCV包膜蛋白E2结合,中断E2与其受体CD81之间的相互作用(图3),从而阻断病毒和宿主细胞的识别^[52-54]。

3.2 生物碱类化合物 宋丹青和邓洪斌团队对三环苦参碱类化合物库进行筛选,发现具有新结构骨架的HCV抑制剂,代表化合物为*N*-苄基苦参碱($EC_{50} = 22.7 \pm 0.67 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[44]。然后以其为先导化合物对C-

11位侧链的长度进行了研究,发现该位的丁基链缩短为乙基链后,活性未有显著变化,化合物**72**显示出较好的抗HCV活性, EC_{50} 值为 $3.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SI值为96.6^[55]。**72**通过使热应激同源物70(Hsc70)mRNA失去稳定性来下调转录后宿主Hsc70表达的水平,从而阻断HCV复制^[43]。

另外,该团队还发现从苦豆子中提取的喹啉类生物碱aloperine(**73**)具有良好的抗HCV活性, EC_{50} 值为 $4.32 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SI值为54.5。进一步的结构改造得到衍生物**74**对野生株和突变株达到微摩尔的抑制活性($EC_{50} = 3.56 \pm 1.34 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),并且可与直接抗病毒药物协同作用抑制HCV复制,其主要机制可能靶向宿主组分。此外,它还具有良好的口服药代动力学和安全性,具有高度成药性^[56]。

3.3 其他类化合物 薯蓣皂苷元(**75**)是生产甾体激素类药物的重要化学原料。Wang等^[57]发现**75**在低微摩尔浓度下抑制HCV复制, EC_{50} 值为 $3.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,并未观察到细胞毒性。通过定量实时逆转录酶PCR和Western印迹分析,发现它显著降低了病毒RNA和病毒蛋白的水平。此外,它还减少了信号转导和转录激活因子的磷酸化,与干扰素-R的组合后可以产生累加效应。

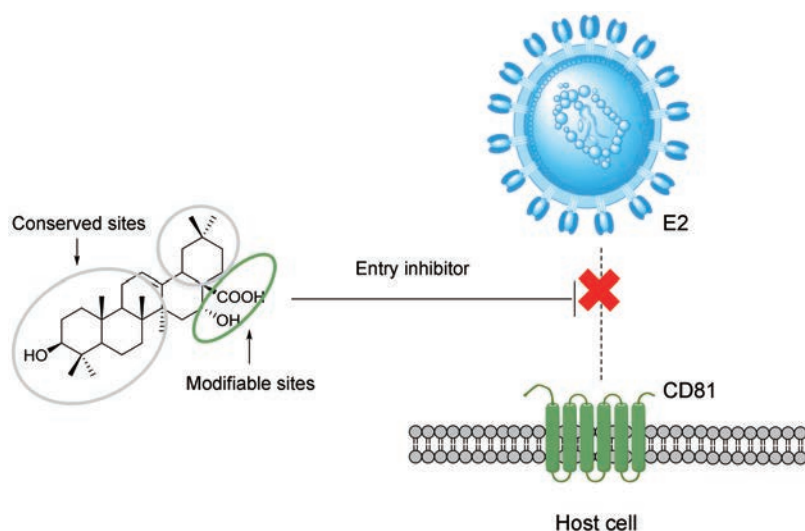


Figure 3 The mechanism of triterpenes

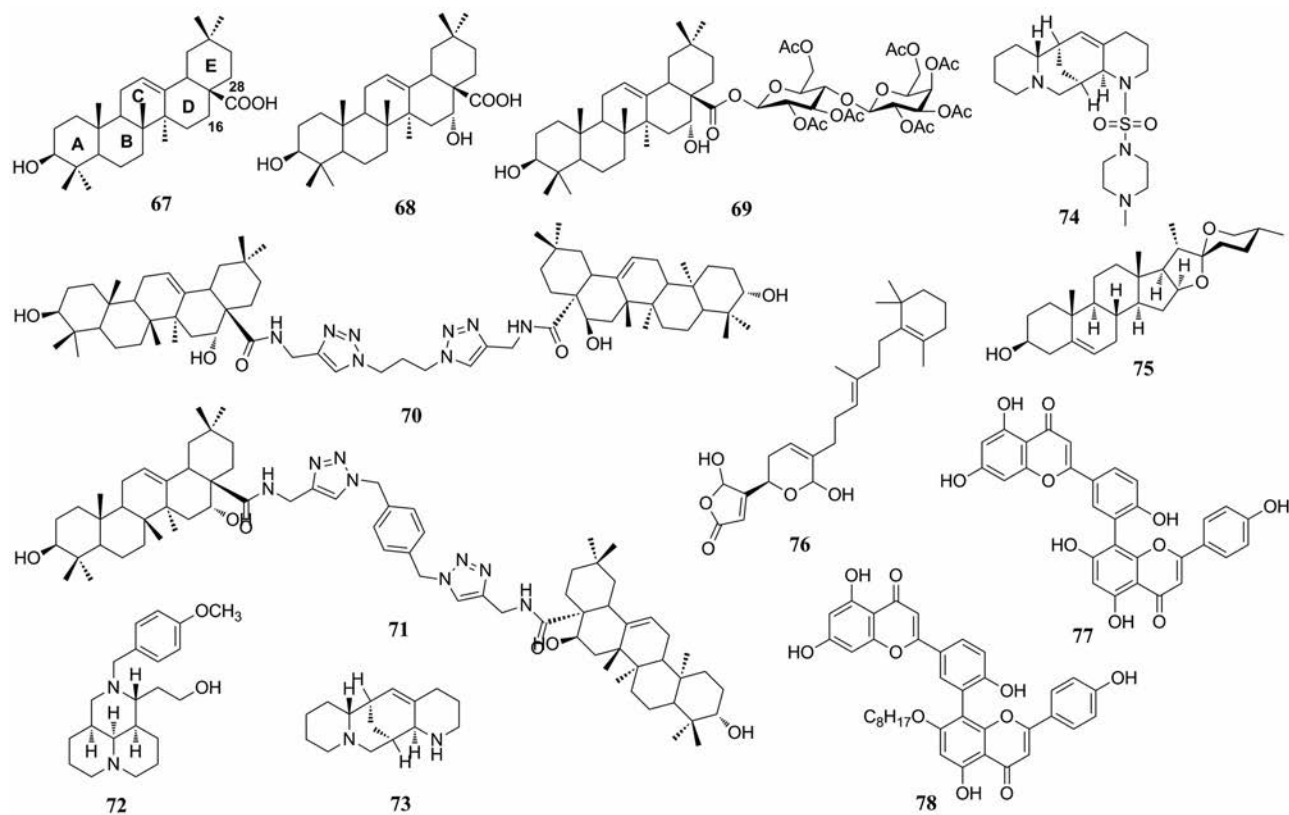
HCV的NS3蛋白因为具有核苷三磷酸酶(NTPase)和RNA解旋酶两种活性,是抗HCV药的理想靶标。Salam等^[58]利用高通量筛选光诱导电子转移(PET)系统,从海绵提取物中得到了RNA解旋酶抑制剂manoalide(76)。深入研究76发现它以剂量依赖性方式抑制NS3蛋白的RNA解旋酶和ATP酶活性,并且不影响NS3 ATP酶活性的表观 K_m 值,表现为非竞争性抑制。

Ma等^[59]利用分子建模与计算机筛选确定银杏叶中的双黄酮amentoflavone 1a(77)为JAK2的II型抑制

剂,可抑制HCV RNA的产生, EC_{50} 值大于 $50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。随后他们通过计算机辅助优化策略,在77的结构中引入一个或多个脂肪侧链使其更充分地占据疏水口袋,辛基取代的衍生物78与先导化合物相比,抗HCV活性明显增强($EC_{50} = 3.1 \pm 0.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。

4 抗流感病毒(influenza virus)

流感病毒属于RNA病毒,主要由核心(内含遗传物质及其复制所需的各种酶)、基质蛋白和包膜组成。病毒感染宿主细胞后,经过吸附、内吞、融合、复制、翻



译、装配、出芽、释放等过程复制病毒。目前小分子抗流感病毒药物主要包括M2离子通道阻滞剂、神经氨酸酶(NA)抑制剂、聚合酶PA亚基抑制剂、PB2亚基抑制剂以及一些广谱抗病毒药物。

板蓝根作为中国传统药草,已被广泛应用于治疗流感、流行性肝炎和乙型脑炎等。研究证明落叶松脂醇是板蓝根抗病毒的活性物质, Yang等^[60]确证了落叶松脂醇衍生物 clemastanin B (79), 在体外可显著抑制多种亚型的流感病毒, 其中, 抑制猪源流感病毒H1N1和禽流感病毒H7N3的 IC_{50} 值分别为0.087和0.088 mg·mL⁻¹。

Li等^[61]从 *Matteuccia struthiopteris* (L.) Todar的根茎中分离出黄酮类化合物80对H1N1流感病毒的神经氨酸酶具有显著的抑制活性, IC_{50} 值为 $6.8 \pm 1.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (阳性对照利巴韦林的 IC_{50} 值为 $19.7 \pm 1.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), SI值为34.4。通过分子对接研究80与神经氨酸酶的结合构象, 发现它可以与6个残基形成6个氢键, 能够与神经氨酸酶紧密结合。

Dao等^[62]从 *Cleistocalyx operculatus* 的芽的甲醇提取物中分离出多种C-甲基化黄酮类化合物, 通过神经氨酸酶抑制实验发现查尔酮骨架的化合物81对甲型H1N1和奥司他韦抗性突变株(H274Y)的神经氨酸酶的抑制活性最强, IC_{50} 值分别为 8.15 ± 1.05 和 $3.31 \pm 1.34 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 动力学研究发现81为非竞争性抑制剂。

在强酸性条件下存活的真菌的次级代谢产物具有多种生物活性, 朱伟明课题组从中国云南红壤中分离出耐酸真菌 *Penicillium purpurogenum* JS03-21, 发现它在pH 2的条件下发酵产生的次级代谢物要比在pH 7条件下的次级代谢产物具有更强的抗H1N1活性, 研究人员从前者的提取液中分离得到具有抗H1N1活性的化合物82~85, EC_{50} 值在58.6~85.3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 之

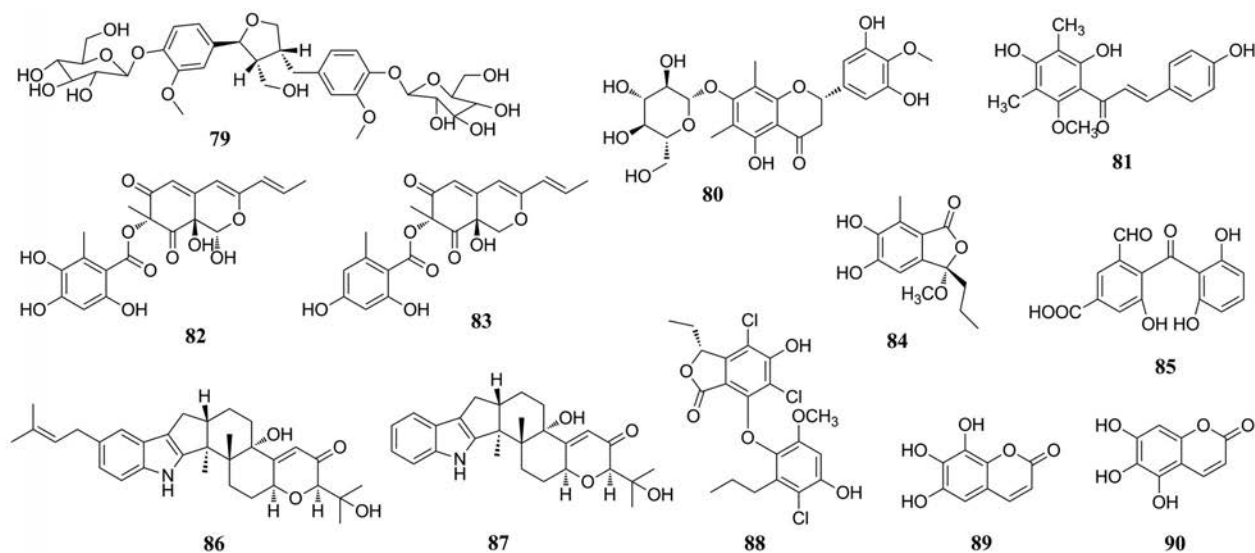
间^[63]。该课题组又从红树林土壤分离出耐酸性真菌 *Penicillium camemberti* OUCMDZ-1492, 在其发酵液中分离得到吡啶-二萜类化合物86、87, 它们表现出更强的抗H1N1的活性, EC_{50} 值分别为6.6和17.7 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。SAR研究表明, 3-氧代、4b-羟基和9-异戊烯基取代会增加化合物的抗病毒活性^[64]。

Niu等^[65]从深海真菌 *Spiromastix* sp中分离出一系列新型酚内酯, 大多数化合物对WSN流感病毒具有抑制活性, 且细胞毒性较低, 化合物88对A型和B型流感病毒的抗病毒活性最强, EC_{50} 值为 $6.0 \pm 0.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。研究发现其作用机制可能是化合物与血凝素蛋白(HA)结合, 并破坏HA-唾液酸受体相互作用, 阻断病毒的附着和侵入。

Botta等^[66]报道了儿茶酚衍生物对DNA和RNA病毒具有抑制活性, 发现生育酚氢醌衍生物是通过调节细胞的内部氧化还原电位抑制病毒复制^[67]。为评价香豆素氧化物在抗病毒中的作用, 他们合成了儿茶酚和邻苯三酚衍生物, 通过血细胞凝集试验测定抗病毒活性, 发现具有邻苯三酚结构的香豆素衍生物(89、90)的抗病毒活性最强, EC_{50} 值分别为8.7和2.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[68]。

Mair等^[69]在体外细胞病变效应抑制试验(CPE)中, 发现 *Burkea africana* 的树皮提取物具有抗流感病毒活性, EC_{50} 值为5.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 随后分离出多种新的三萜皂苷, 齐墩果烷型三萜皂苷91(线性三糖)和92(支链四糖)的抗流感病毒活性较强, EC_{50} 值在0.05~0.27 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间。

Wang等^[70]从海洋真菌 *Cochliobolus lunatus* SCSIO41401中分离出一种新的螺环 γ -内酰胺93, 其对多种流感病毒株均有明显的抑制活性, EC_{50} 值在1.2~5.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间。研究人员通过均相时间分辨荧光



技术、表面等离子共振技术以及分子对接确定了 **93** 是通过结合聚合酶 PB2 蛋白的“帽”结构的高度保守区域来抑制蛋白活性, 从而抑制甲型流感病毒的复制。

5 抗疱疹病毒 (herpes virus)

尽管疱疹病毒家族的病毒之间存在形态和宿主的差异, 但核心部分都是双链 DNA; 核心外包裹有衣壳蛋白, 外层还有糖蛋白镶嵌的脂质双层。疱疹病毒家族主要分为单纯疱疹病毒 (HSV)、水痘-带状疱疹病毒 (VZV)、人类疱疹病毒第四型 (EBV)、巨细胞病毒 (HCMV) 等。

高昊课题组及合作者前期从鱼腥草中分离得到 6 种新型黄酮类化合物, 化合物 houttuynoid A (**94**)、houttuynoid M (**95**) 表现出有效的抗单疱疹病毒 (HSV) 活性, EC_{50} 值分别为 12.42 和 17.72 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 阳性对照药阿昔洛韦的 EC_{50} 值为 0.15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ [71,72]。机制研究发现, **94** 是通过阻断病毒膜融合来抑制 HSV-1 感染 [73,74]。

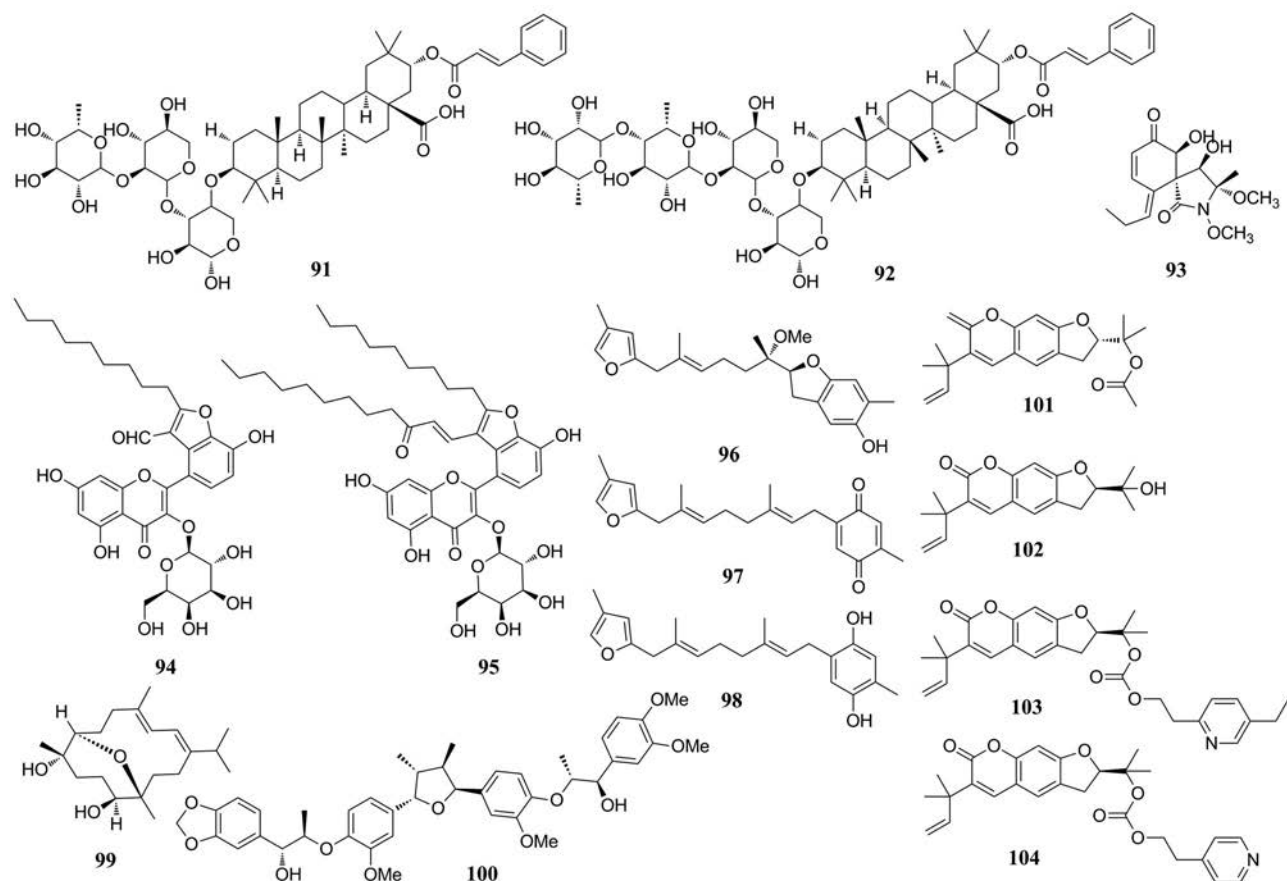
Cheng 等 [75] 从软珊瑚 *S. capillosa* 的代谢产物中分离出多种呋喃糖萜类以及二萜类化合物, 通过体外的抗人巨细胞病毒测定发现呋喃糖萜类 **96** 和二萜化合物 **97**、**98** 表现出较强的抗病毒活性。他们还从海洋生物 Octocoral *Sarcophyton ehrenbergi* 中分离出西松烷化

合物 **99**, 在体外实验中表现出抗 HCMV 的活性, EC_{50} 值为 4.7 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ [76]。

Cui 等 [77] 从草本植物 *Saururus chinensis* 中提取分离得到 28 种木脂素, 并使用 EBV 裂解复制测定法进行活性测定, 发现多种化合物对 EBV 病毒具有抑制活性。化合物 **100** 表现出最强的抑制活性, EC_{50} 值为 1.72 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 且细胞毒性低 ($CC_{50} > 200 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), SI 值大于 116.4, 这也是首次发现木脂素类化合物具有抑制 EBV 裂解复制的活性。

从芸香科植物 *Ruta graveolens* L 中分离出的香豆素 (+)-rutamarin (**101**) 具有抑制 EBV 裂解复制的作用, EC_{50} 值为 7.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ [78]。Lin 等 [79] 从 *Ruta graveolens* 中分离出 **101** 的衍生物 (-)-chalepin (**102**), 其 EC_{50} 值为 69.9 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。随后他们以 **102** 为起始原料合成了 28 种 (-)-rutamarin 衍生物, 多个衍生物的抗 EBV 活性要比 **101** 更强。其中, 化合物 **103**、**104** 的 EC_{50} 值分别为 1.5 和 0.32 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SI 值分别为 801 和 211。

Ray 等 [80] 发现从水稻 (*Oryza sativa*) 分离出的硫酸化葡聚糖具有强抗病毒活性, 其 EC_{50} 值在 2.44~6.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间。与一般的葡聚糖 ($EC_{50} = 12.48 \pm 0.60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 相比, 硫酸化葡聚糖的抗 HCMV 病毒活性得到增强, 对疱疹病毒科的其他成员具有中等活性,



但对不相关的病毒没有活性。

6 抗肠病毒 (enterovirus)

肠病毒是一群病毒的总称, 最为常见的是EV71型, 俗称手足口病, 好发于五岁以下的儿童。此文主要介绍抗EV71和抗柯萨奇病毒 (CVB) 的天然产物研究进展。

庾石山课题组从八角茴香的根中分离出多种倍半萜、二萜化合物, 并评价了化合物在体外的抗柯萨奇病毒 (CVB) 活性。二萜化合物 **105**~**108** 对多种柯萨奇病毒均表现出较好的抗病毒活性。SAR 研究表明, 苯环上连有异丙烯基或乙酰基对活性或细胞毒性没有影响, 而在 C-7 或 17 位引入羟基或者在 C-19 位引入羧基可使抗病毒活性增加, 细胞毒性降低^[81,82]。

该课题组又分离得到具有二氧嘧啶骨架的螺旋藻酮化合物 **109** 和 **110**, 它们对 CVB3 均有明显的抑制活性, EC_{50} 值分别为 11.11 和 3.70 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[83]。深入研究其构型对生物活性的影响, 发现当 C-4 位的构型为 R 时, 大多数衍生物对 CVB 表现出有效的抑制活性, EC_{50} 值在 1.88~4.29 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间^[84]。

Zhang 等^[85]发现两种灵芝三萜类化合物 GLTA (**111**)、GLTB (**112**) 在人横纹肌肉瘤 (RD) 细胞中表现出较强的抗 EV71 病毒活性, 但无细胞毒性。研究人员发现 **111** 和 **112** 通过与病毒颗粒相互作用来阻止病毒对细胞的吸附, 还通过阻断 EV71 脱壳抑制病毒 RNA 复制从而阻止病毒感染。

Chen 等^[86]发现荆芥 (*Schizonepeta tenuifolia* Briq) (STE) 的水提取物具有抗 EV71 病毒活性。机制研究发现, STE 可以干扰病毒与宿主细胞的附着; 抑制真核翻译起始因子 (eIF4G) 的切割, 并阻碍异质型核糖核蛋白 A1 (hnRNP A1) 的细胞质转位。还可以清除活性氧 (ROS) 和抑制 p38 激酶磷酸化, 具有强大的抗 EV71 活性。

Kuo 等^[87]报道了甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) 的水提取物对 EV71 感染具有很强的抗病毒活性, EC_{50} 值为 0.056 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Wang 等^[88]证明了甘草酸 (GA, **113**)

是甘草水提取物中的抗病毒成分, 但其抗病毒机制仍不清楚。

7 抗基孔肯雅病毒 (CHIKV)

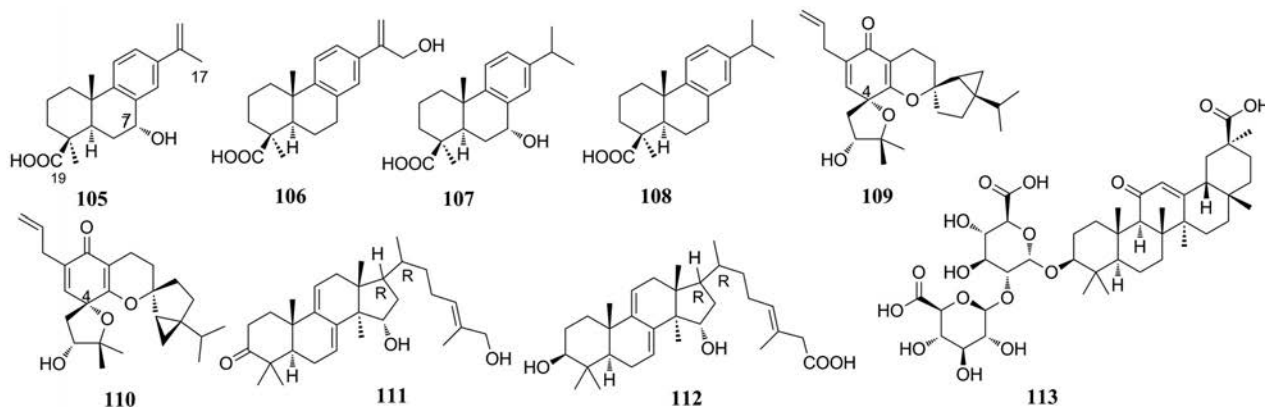
基孔肯雅病毒 (CHIKV) 是一种主要由伊蚊传播的球形包膜单股正链 RNA 病毒, 含有多种非结构蛋白和结构蛋白。CHIKV 感染可引起基孔肯雅热 (Chikungunya fever), 主要表现为突发高热 (39 °C~40 °C)、斑丘疹和持续性关节疼痛, 并伴有高病毒血症和抗原血症。

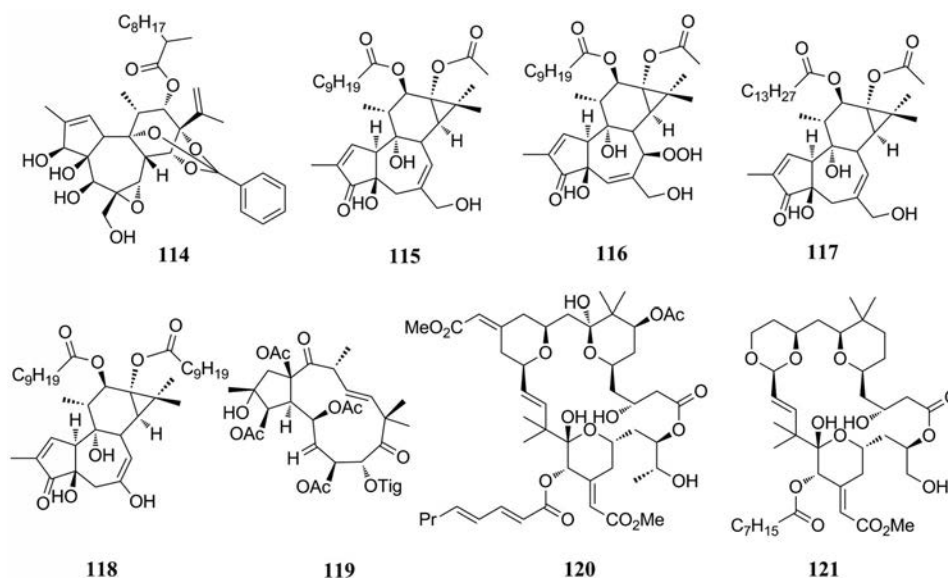
Marc Litaudon 课题组通过生物测定所指导的纯化方法研究了多种大戟科植物, 得到了多种 CHIKV 抑制剂。从 *Trigonostemon cherrieri* 的树皮中分离出高度氧化的 daphnane 型二萜原酸酯 (DDO, **114**) 表现出最强的抗 CHIKV 活性 ($EC_{50}=0.6\pm 0.1\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $SI=71.7$)^[89,90]。从 *Croton mauritianus* Lam 的叶子的提取物中分离得到了 tigliane 二萜类化合物 **115**、**116**, EC_{50} 值分别为 2.4 ± 0.3 和 $4.0\pm 0.8\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 机制研究发现它们是通过抑制 HIV 颗粒进入 T4 淋巴细胞而表现出强烈的抗 HIV 活性^[91]。与此同时他们也多种类似于 tigliane 型二萜的化合物进行了生物活性测定, 化合物 **117** 被证明是一种非常有效的抑制剂, EC_{50} 值约为 3 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, SI 值接近 2 000^[92]。

该课题组更进一步地研究二萜类化合物, 评估了一系列市售天然二萜类化合物的抗病毒活性。其中, phorbol-12,13-didecanoate (**118**) 最有效, EC_{50} 值为 $6.0\pm 0.9\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, SI 值为 686, 其靶标可能是蛋白激酶 C (PKC)^[94]。

该课题组还从 *Euphorbia amygdaloides* 的乙酸乙酯提取物中分离得到多种 jatrophane 型酯类, 化合物 **119** 被证明是 CHIKV、HIV-1 和 HIV-2 病毒复制的高效选择性抑制剂 (EC_{50} 值为 $0.76\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, IC_{50} 值分别为 0.34 和 $0.043\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。初步的 SAR 表明, 化合物的抑制作用和选择性对 jatrophane 骨架上的取代基非常敏感, 可能涉及 PKC 依赖性机制^[93]。

苔藓抑素 1 (**120**) 本身是一种有效的泛蛋白激酶





C (PKC) 调节剂, Staveness 等^[94,95]报道 **120** 对 CHIKV 病毒无抑制活性, 这说明之前此类化合物的抗 CHIKV 活性不仅仅是由 PKC 调节介导的, 可能有尚未确定的靶点。但其水杨酸盐衍生的苔藓抑素类似物 (**121**) 却具有比母体化合物更强的活性, 也为 PKC 非依赖性途径的参与提供了证据。

8 抗登革病毒 (dengue virus, DENV)

登革病毒属于黄病毒科, 基因组全长约 11 kb, 为单链正链 RNA 病毒。病毒颗粒由内而外分为膜蛋白 M、包膜、包膜蛋白 E、脂蛋白包膜。DENV 的发病机制尚不明确, 迄今尚无特效药物。

Bourjot 等^[96]对 *Flacourtia ramontchi* 的乙酸乙酯提取物使用生物测定的分离方法获得 6 种新的酚类糖苷以及梓木酸 3β -咖啡酸 (**122**)。基于 DENV NS5 聚合酶的测试, 通过监测标记的放射性鸟苷掺入聚胞嘧啶 RNA 模板来测定聚合酶活性, 大部分酚类糖苷并不显示活性, 而化合物 **122** 表现出显著的活性, IC_{50} 值为 $0.85 \pm 0.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

从鳄梨 (*Persea americana*) 果实中提取的天然产物 (2*R*,4*R*)-1,2,4-三羟基十七烷-16-炔 (THHY, **123**) 能够以浓度依赖性的方式抑制 DENV-2 复制。Wu 等^[97]已经证实 **123** 是通过上调 NF- κ B 介导的 IFN 反应来抑制 DENV 复制, 并且它还能增加感染 DENV 的哺乳小鼠存活率, 使鳄梨果实成为治疗 DENV 感染和 DENV 相关疾病的潜在膳食资源。

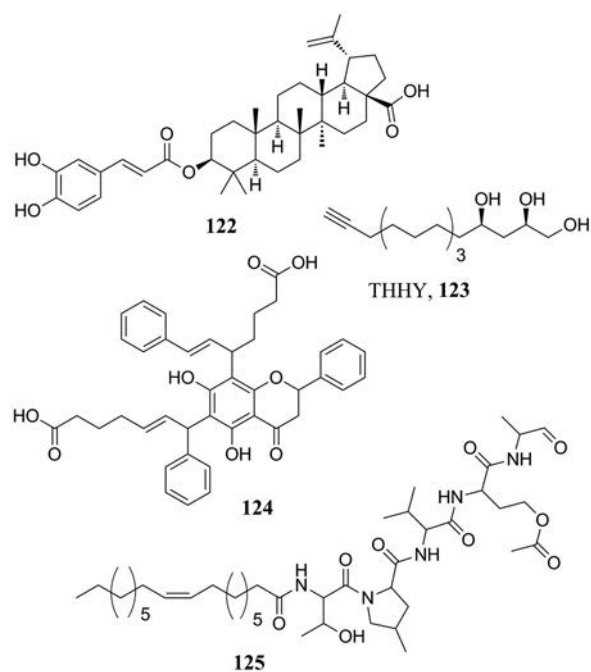
Allard 等^[98]从苜蓿科植物 *Cryptocarya chartacea* 的树皮中分离出多种次生代谢物, 多个化合物在 DENV 聚合酶测定中表现出明显的抗病毒活性, EC_{50} 在 $1.8 \pm 1.2 \sim 4.2 \pm 0.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间, 而且它们在 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的

KB 细胞系中没有细胞毒性。其中, chartaceone D (**124**) 的抗病毒活性最强, 此类结构代表了一类新的 DENV 聚合酶的非核苷类抑制剂。

Estoppey 等^[99]在真菌中发现了 cavinafungin (**125**), 它靶向向内质网定位的信号肽酶, 可切割宿主和病毒蛋白的信号基序。**125** 能够对抗寨卡病毒和所有 4 种登革热病毒血清型, 但对其他类型的病毒却是无效。SAR 研究表明, **125** 的醛结构的丧失将导致抗病毒活性降低和治疗指数急剧下滑。

9 抗其他病毒

呼吸道合胞病毒 (RSV) 是婴儿和儿童中严重的病毒性下呼吸道疾病的最常见的病原体。王长云课题组及



合作者从柳珊瑚上的真菌 *Aspergillus* sp. 培养液中分离出异戊二烯二氢喹诺酮的衍生物 **126** 表现出较强的抗 RSV 活性, EC_{50} 值为 $42 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 比阳性对照利巴韦林强 ($EC_{50} = 20 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 强约 500 倍, 并且显示出较高的选择性指数 ($SI = 520$)^[100]。又从柳珊瑚 *Echinogorgia rebekka* 的乙酸乙酯提取物中分离得到一对差向异构体 (**127**、**128**), 显示出相等的抗 RSV 活性, EC_{50} 值为 $0.19 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。有趣的是, C-25 的构型可能与毒性有某种关系, 所以它们对 Hep-2 细胞表现出不同的毒性, CC_{50} 值分别为 0.38 和 $24.4 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 因此, **128** 表现出更高的治疗指数^[101]。

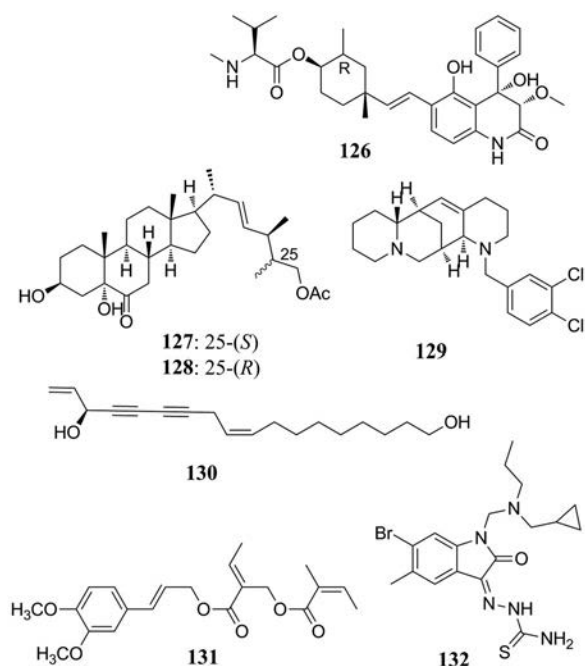
埃博拉病毒是一种能引起人类和灵长类动物产生埃博拉出血热的烈性传染病毒, 有很高的死亡率。Zhang 等^[102]以含有内环骨架的苦豆碱作为先导化合物, 合成了 23 种新的苦豆碱衍生物, 并使用假型病毒模型评估了它们的抗病毒活性, 包括埃博拉病毒 (EBOV) 和马尔堡病毒 (MARV)。化合物 **129** 在体外和体内均表现出最有效的抗 EBOV 和抗 MARV 活性 (EC_{50} 值分别为 4.8 和 $7.1 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 被认为具有广谱抗丝状病毒活性。机制研究表明, **129** 主要是通过抑制宿主细胞的半胱氨酸组织蛋白酶 B 的活性来阻止病毒进入细胞。

人鼻病毒 (HRV) 是导致轻度上呼吸道疾病的主要病原体, 被认为是人类中最常见的感染因子。Fois 等^[103]发现柴胡叶子的二氯甲烷提取物抑制人鼻病毒 (HRV) 血清型 14 和 39 的复制, 分离纯化提取物得到化合物 **130** 和 **131**, 两者表现出对 HRV 病毒复制的选择性抑制, EC_{50} 值分别为 1.8 ± 0.02 和 $2.4 \pm 0.04 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。机制研究表明, 该类化合物不仅是衣壳结合剂, 干扰病毒复制的早期阶段, 而且也是晚期复制抑制剂。分子模拟研究也证明了这些化合物能够结合到 HRV VP1 蛋白的疏水口袋中。

天花 (痘病毒) 被视为大规模杀伤性武器的几种病毒之一, 目前虽然通过免疫接种等已基本消灭, 但出于新型防御战略的需要, 仍须研制出抗痘病毒的药物。Pirrung 等^[104]通过对缩胺基硫脲类化合物库进行高通量筛选得到化合物 **132**, EC_{50} 值为 $6.0 \pm 2.9 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, CC_{50} 值为 $181 \pm 67 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 研究人员猜测该类化合物通过增强病毒复制后转录的伸长, 导致形成比正常转录更长的转录本。

10 总结与展望

综上所述, 天然产物是发现抗病毒药物先导化合物与候选药物的重要源泉。尽管如此, 不容否认的是, 目前天然产物的研究及发展仍面临着瓶颈, 首先是难以应用筛选技术得到先导化合物, 其次是复杂天然产物进行全合成较为困难, 最重要的是大多数有活性的



天然产物局限于体外细胞实验, 鲜有动物体内及临床试验。通过利用天然产物化合物库以及计算机虚拟筛选等技术, 快速得到活性良好的先导化合物; 通过将人工智能技术与天然产物全合成相融合探索复杂产物的合成路线; 最后要推进高活性低毒性天然产物的活性评价, 进行动物实验。

需要指出的是, 人体在感染病毒后, 体内形成病毒潜伏库, 现有的绝大多数抗病毒药物不能完全清除病毒。为了根治病毒性传染病, 潜伏激活 (shock and kill) 是彻底清除病毒的重要途径, 也是极具潜力的抗病毒前沿方向。在此文中, 笔者注意到许多天然产物在体外细胞模型中表现出较强的潜伏激活活性, 相信随着研究的深入, 天然产物将在病毒潜伏激活剂研究领域大放异彩。

中药在疾病治疗中具有独特的优势, 但也面临着发掘不够、传承不足等问题。2019年10月26日, 国务院发布了《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》, 在国家大力支持开发特色原创药物、大力弘扬中药的有利背景下, 需要结合现代药理学、药效学、分子生物学、化学生物学等新技术, 应用高通量筛选、虚拟筛选等新理论, 对我国特有天然产物及具有“清瘟解毒”等疗效的传统中药进行多角度、多层次组合研究, 早日研制出新型低毒高效的抗病毒药物。

References

- [1] Siegel L, Gulick RM. New antiretroviral agents [J]. *Curr Infect Dis Rep*. 2007, 9: 243-251.

- [2] Fang PL, Cao YL, Yan H, et al. Lindenane disesquiterpenoids with anti-HIV-1 activity from *Chloranthus japonicus* [J]. J Nat Prod, 2011, 74: 1408-1413.
- [3] Yang Y, Cao YL, Liu HY, et al. Shizukaol F: a new structural type inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase RNase H [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2012, 47: 1011-1016.
- [4] Nothias-Scaglia LF, Pannecouque C, Renucci F, et al. Antiviral activity of diterpene of esters on Chikungunya virus and HIV replication [J]. J Nat Prod, 2015, 78: 1277-1283.
- [5] Pardo-Vargas A, Ramos FA, Cirne-Santos CC, et al. Semi-synthesis of oxygenated dolabellane diterpenes with highly *in vitro* anti-HIV-1 activity [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24: 4381-4383.
- [6] Huang YS, Lu Y, Chen CH, et al. Potent anti-HIV ingenane diterpenoids from *Euphorbia ebracteolata* [J]. J Nat Prod, 2019, 82: 1587-1592.
- [7] Liu Q, Li W, Huang L, et al. Identification, structural modification, and dichotomous effects on human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication of ingenane esters from *Euphorbia kansui* [J]. Eur J Med Chem, 2018, 156: 618-627.
- [8] Jiang G, Mendes EA, Kaiser P, et al. Synergistic reactivation of latent HIV expression by ingenol-3-angelate, PEP005, targeted NF- κ B signaling in combination with JQ1 induced p-TEFb activation [J]. PLoS Pathog, 2015, 11: e1005066.
- [9] Pandeló José D, Bartholomeeusen K, da Cunha RD, et al. Reactivation of latent HIV-1 by new semi-synthetic ingenol esters [J]. Virology, 2014, 462-463: 328-339.
- [10] Huang L, Ho P, Yu J, et al. Picomolar dichotomous activity of gnidimacrin against HIV-1 [J]. PLoS One, 2011, 6: e26677.
- [11] Vidal V, Potterat O, Louvel S, et al. Library-based discovery and characterization of daphnane diterpenes as potent and selective HIV inhibitors in *Daphne gnidium* [J]. J Nat Prod, 2012, 75: 414-419.
- [12] Zhang D, Guo J, Zhang M, et al. Oxazole-containing diterpenoids from cell cultures of *Salvia miltiorrhiza* and their anti-HIV1 activities [J]. J Nat Prod, 2017, 80: 3241-3246.
- [13] Osorio AA, Muñoz A, Torres-Romero D, et al. Olean-18-ene triterpenoids from Celastraceae species inhibit HIV replication targeting NF- κ B and Sp1 dependent transcription [J]. Eur J Med Chem, 2012, 52: 295-303.
- [14] Callies O, Bedoya LM, Beltrán M, et al. Isolation, structural modification, and HIV inhibition of pentacyclic lupane-type triterpenoids from *Cassine xylocarpa* and *Maytenus cuzcoina* [J]. J Nat Prod, 2015, 78: 1045-1055.
- [15] Zhang SY, Meng L, Gao WY, et al. Advances on biological activities of coumarins [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2005, 30: 410-414.
- [16] Esposito F, Ambrosio FA, Maleddu R, et al. Chromenone derivatives as a versatile scaffold with dual mode of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase-associated Ribonuclease H function and integrase activity [J]. Eur J Med Chem, 2019, 182: 111617.
- [17] Sonar VP, Corona A, Distinto S, et al. Natural product-inspired esters and amides of ferulic and caffeic acid as dual inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase [J]. Eur J Med Chem, 2017, 130: 248-260.
- [18] Kashman Y, Gustafson KR, Fuller RW, et al. The calanolides, a novel HIV-inhibitory class of coumarin derivatives from the tropical rainforest tree, *Calophyllum lanigerum* [J]. J Med Chem, 1992, 35: 2735-2743.
- [19] Xue H, Lu X, Zheng P, et al. Highly suppressing wild-type HIV-1 and Y181C mutant HIV-1 strains by 10-chloromethyl-11-demethyl-12-oxo-calanolide A with druggable profile [J]. J Med Chem, 2010, 53: 1397-1401.
- [20] Dong B, Ma T, Zhang T, et al. Anti-HIV-1 activity and structure-activity relationship of pyranocoumarin analogs [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2011, 46: 35-38.
- [21] Zhang HJ, Rumschlag-Booms E, Guan YF, et al. Potent inhibitor of drug-resistant HIV1 strains identified from the medicinal plant *Justicia gendarussa* [J]. J Nat Prod, 2017, 80: 1798-1807.
- [22] Zhang HJ, Rumschlag-Booms E, Guan YF, et al. Anti-HIV diphyllin glycosides from *Justicia gendarussa* [J]. Phytochemistry, 2017, 136: 94-100.
- [23] Prasad S, Tyagi AK. Curcumin and its analogues: a potential natural compound against HIV infection and AIDS [J]. Food Funct, 2015, 6: 3412-3419.
- [24] Zhang HS, Zhou Y, Wu MR, et al. Resveratrol inhibited Tat-induced HIV-1 LTR transactivation *via* NAD⁺-dependent SIRT1 activity [J]. Life Sci, 2009, 85: 484-489.
- [25] Pal Singh I, Bharate SB. Phloroglucinol compounds of natural origin [J]. Nat Prod Rep, 2006, 23: 558-591.
- [26] Chauthe SK, Bharate SB, Sabde S, et al. Biomimetic synthesis and anti-HIV activity of dimeric phloroglucinols [J]. Bioorg Med Chem, 2010, 18: 2029-2036.
- [27] Kamng'ona A, Moore JP, Lindsey G, et al. Inhibition of HIV-1 and M-MLV reverse transcriptases by a major polyphenol (3,4,5 tri-*O*-galloylquinic acid) present in the leaves of the South African resurrection plant, *Myrothamnus flabellifolia* [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2011, 26: 843-853.
- [28] Chaves Valadão AL, Abreu CM, Dias JZ, et al. Natural plant alkaloid (emetine) inhibits HIV-1 replication by interfering with reverse transcriptase activity [J]. Molecules, 2015, 20: 11474-11489.
- [29] McCormick JL, McKee TC, Cardellina JH, et al. HIV inhibitory natural products. 26. Quinoline alkaloids from *Euodia roxburghiana* [J]. J Nat Prod, 1996, 59: 469-471.
- [30] Ahmed N, Brahmabhatt KG, Sabde S, et al. Synthesis and anti-HIV activity of alkylated quinoline 2,4-diols [J]. Bioorg Med Chem, 2010, 18: 2872-2879.
- [31] Jadulco RC, Pond CD, Van Wagoner RM, et al. 4-Quinolone alkaloids from *Melochia odorata* [J]. J Nat Prod, 2014, 77:

- 183-187.
- [32] Esposito F, Carli I, Del Vecchio C, et al. Sennoside A, derived from the traditional chinese medicine plant *Rheum L.*, is a new dual HIV-1 inhibitor effective on HIV-1 replication [J]. *Phyto-medicine*, 2016, 23: 1383-1391.
- [33] He X, Wang Y, Luo RH, et al. Dimeric pyranonaphthoquinone glycosides with anti-HIV and cytotoxic activities from a soil-derived streptomyces [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82: 1813-1819.
- [34] Lee J, Oh WK, Ahn JS, et al. Prenylisoflavonoids from *Erythrina senegalensis* as novel HIV-1 protease inhibitors [J]. *Planta Med*, 2009, 75: 268-270.
- [35] Omolo JJ, Maharaj V, Naidoo D, et al. Bioassay-guided investigation of the Tanzanian plant *Pyrenacantha kaurabassana* for potential anti-HIV-active compounds [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75: 1712-1716.
- [36] Guo RH, Geng CA, Huang XY, et al. Synthesis of hemslecin A derivatives: a new class of hepatitis B virus inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 1201-1205.
- [37] Ma WH, Huang H, Zhou P, et al. Schisanwilsonenes A-C, anti-HBV carotane sesquiterpenoids from the fruits of *Schisandra wilsoniana* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72: 676-678.
- [38] Zhang Q, Jiang ZY, Luo J, et al. Anti-HBV agents. Part 2: Synthesis and *in vitro* anti-hepatitis B virus activities of alisol A derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 2148-2153.
- [39] Zhang Q, Jiang ZY, Luo J, et al. Anti-HBV agents. Part 3: Preliminary structure-activity relationships of tetra-acylalisol A derivatives as potent hepatitis B virus inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 6659-6665.
- [40] Zhang YB, Luo D, Yang L, et al. Matrine-type alkaloids from the roots of *Sophora flavescens* and their antiviral activities against the hepatitis B virus [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81: 2259-2265.
- [41] Zhang YB, Zhang XL, Chen NH, et al. Four matrine-based alkaloids with antiviral activities against HBV from the seeds of *Sophora alopecuroides* [J]. *Org Lett*, 2017, 19: 424-427.
- [42] Zhang YB, Yang L, Luo D, et al. Sophalines E-I, five quinolizidine-based alkaloids with antiviral activities against the hepatitis B virus from the seeds of *Sophora alopecuroides* [J]. *Org Lett*, 2018, 20: 5942-5946.
- [43] Peng ZG, Fan B, Du NN, et al. Small molecular compounds that inhibit hepatitis C virus replication through destabilizing heat shock cognate 70 messenger RNA [J]. *Hepatology*, 2010, 52: 845-853.
- [44] Du NN, Li X, Wang YP, et al. Synthesis, structure-activity relationship and biological evaluation of novel N-substituted matrinic acid derivatives as host heat-stress cognate 70 (Hsc70) down-regulators [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 4732-4735.
- [45] Wan CX, Zhang PH, Luo JG, et al. Homoflavonoid glucosides from *Ophioglossum pedunculatum* and their anti-HBV activity [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74: 683-689.
- [46] Ying C, Li Y, Leung CH, et al. Unique antiviral mechanism discovered in anti-hepatitis B virus research with a natural product analogue [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104: 8526-8531.
- [47] Yang L, Shi LP, Chen HJ, et al. Isothiafludine, a novel non-nucleoside compound, inhibits hepatitis B virus replication through blocking pregenomic RNA encapsidation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35: 410-418.
- [48] Janmanchi D, Tseng YP, Wang KC, et al. Synthesis and the biological evaluation of aryl-naphthalene lignans as anti-hepatitis B virus agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18: 1213-1226.
- [49] Zhang F, Wang G. A review of non-nucleoside anti-hepatitis B virus agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 75: 267-281.
- [50] Wang LJ, Geng CA, Ma YB, et al. Synthesis, structure-activity relationships and biological evaluation of caudatin derivatives as novel anti-hepatitis B virus agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20: 2877-2888.
- [51] Wang LJ, Geng CA, Ma YB, et al. Design, synthesis, and molecular hybrids of caudatin and cinnamic acids as novel anti-hepatitis B virus agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 54: 352-365.
- [52] Yu F, Wang Q, Zhang Z, et al. Development of oleanane-type triterpenes as a new class of HCV Entry Inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2013, 56: 4300-4319.
- [53] Wang H, Wang Q, Xiao SL, et al. Elucidation of the pharmacophore of echinocystic acid, a new lead for blocking HCV entry [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 64: 160-168.
- [54] Yu F, Peng Y, Wang Q, et al. Development of bivalent oleanane-type triterpenes as potent HCV entry inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 77: 258-268.
- [55] Li YH, Wu ZY, Tang S, et al. Evolution of matrinic ethanol derivatives as anti-HCV agents from matrine skeleton [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27: 1962-1966.
- [56] Zhang X, Lv XQ, Tang S, et al. Discovery and evolution of aloperine derivatives as a new family of HCV inhibitors with novel mechanism [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 143: 1053-1065.
- [57] Wang YJ, Pan KL, Hsieh TC, et al. Diosgenin, a plant-derived sapogenin, exhibits antiviral activity *in vitro* against hepatitis C virus [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74: 580-584.
- [58] Salam KA, Furuta A, Noda N, et al. Inhibition of hepatitis C virus NS3 helicase by manoalide [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75: 650-654.
- [59] Ma DL, Chan DS, Wei G, et al. Virtual screening and optimization of Type II inhibitors of JAK2 from a natural product library [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2014, 50: 13885-13888.
- [60] Yang Z, Wang Y, Zheng Z, et al. Antiviral activity of Isatis indigotica root-derived clemastanin B against human and avian influenza A and B viruses *in vitro* [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31: 867-873.
- [61] Li B, Ni Y, Zhu LJ, et al. Flavonoids from *Matteuccia struthiopteris* and their anti-influenza virus (H1N1) activity [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78: 987-995.
- [62] Dao TT, Tung BT, Nguyen PH, et al. C-Methylated flavonoids from *Cleistocalyx operculatus* and their inhibitory effects on

- novel influenza A (H1N1) neuraminidase [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73: 1636-1642.
- [63] Wang H, Wang Y, Wang W, et al. Anti-influenza virus polyketides from the acid-tolerant fungus *Penicillium purpurogenum* JS03-21 [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74: 2014-2018.
- [64] Fan Y, Wang Y, Liu P, et al. Indole-diterpenoids with anti-H1N1 activity from the aciduric fungus *Penicillium camemberti* OUC-MDZ-1492 [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76: 1328-1336.
- [65] Niu S, Si L, Liu D, et al. Spiromastilactones: a new class of influenza virus inhibitors from deep-sea fungus [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 108: 229-244.
- [66] Botta G, Bizzarri BM, Garozzo A, et al. Carbon nanotubes supported tyrosinase in the synthesis of lipophilic hydroxytyrosol and dihydrocaffeoyl catechols with antiviral activity against DNA and RNA viruses [J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23: 5345-5351.
- [67] Saladino R, Barontini M, Crucianelli M, et al. Current advances in anti-influenza therapy [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17: 2101-2140.
- [68] Bizzarri BM, Botta L, Capocchi E, et al. Regioselective IBX-mediated synthesis of coumarin derivatives with antioxidant and anti-influenza activities [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80: 3247-3254.
- [69] Mair CE, Grienke U, Wilhelm A, et al. Anti-influenza triterpene saponins from the bark of *Burkea africana* [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81: 515-523.
- [70] Wang J, Chen F, Liu Y, et al. Spirostaphylotrichin X from a marine-derived fungus as an antiinfluenza agent targeting RNA polymerase PB2 [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81: 2722-2730.
- [71] Chen SD, Gao H, Zhu QC, et al. Houttuynoids A-E, anti-herpes simplex virus active flavonoids with novel skeletons from *Houttuynia cordata* [J]. *Org Lett*, 2012, 14: 1772-1775.
- [72] Li JJ, Chen GD, Fan HX, et al. Houttuynoid M, an anti-HSV active houttuynoid from *Houttuynia cordata* featuring a bis-houttuynin chain tethered to a flavonoid core [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80: 3010-3013.
- [73] Jian J, Fan J, Yang H, et al. Total synthesis of the flavonoid natural product houttuynoid A [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81: 371-377.
- [74] Li T, Liu L, Wu H, et al. Anti-herpes simplex virus type 1 activity of houttuynoid A, a new flavonoid from *Houttuynia cordata* Thunb [J]. *Antiviral Res*, 2017, 144: 273-280.
- [75] Cheng SY, Huang KJ, Wang SK, et al. Antiviral and anti-inflammatory metabolites from the soft coral *Sinularia capillosa* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73: 771-775.
- [76] Cheng SY, Wang SK, Chiou SF, et al. Cembranoids from the Octocoral *Sarcophyton ehrenbergi* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73: 197-203.
- [77] Cui H, Xu B, Wu T, et al. Potential antiviral lignans from the roots of *Saururus chinensis* with activity against Epstein-Barr virus lytic replication [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77: 100-110.
- [78] Wu T, Wang Y, Yuan Y, et al. Antiviral activity of topoisomerase II catalytic inhibitors against Epstein-Barr virus [J]. *Antiviral Res*, 2014, 107: 95-101.
- [79] Lin Y, Wang Q, Gu Q, et al. Semisynthesis of (-)-rutamarin derivatives and their inhibitory activity on Epstein-Barr virus lytic replication [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80: 53-60.
- [80] Ray B, Hutterer C, Bandyopadhyay SS, et al. Chemically engineered sulfated glucans from rice bran exert strong antiviral activity at the stage of viral entry [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76: 2180-2188.
- [81] Zhang GJ, Li YH, J DJ, et al. Anti-coxsackie virus B diterpenes from the roots of *Illicium jiadifengpi* [J]. *Tetrahedron*, 2013, 69: 1017-1023.
- [82] Wang YD, Zhang GJ, Qu J, et al. Diterpenoids and sesquiterpenoids from the roots of *Illicium majus* [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76: 1976-1983.
- [83] Ma SG, Gao RM, Li YH, et al. Antiviral spirooliganones A and B with unprecedented skeletons from the roots of *Illicium oligandrum* [J]. *Org Lett*, 2013, 15: 4450-4453.
- [84] Zhao N, Ren X, Ren J, et al. Total syntheses of (-)-spirooliganones A and B and their diastereoisomers: absolute stereochemistry and inhibitory activity against coxsackie virus B3 [J]. *Org Lett*, 2015, 17: 3118-3121.
- [85] Zhang W, Tao J, Yang X, et al. Antiviral effects of two *Ganoderma lucidum* triterpenoids against enterovirus 71 infection [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449: 307-312.
- [86] Chen SG, Cheng ML, Chen KH, et al. Antiviral activities of *Schizonepeta tenuifolia* Briq. against enterovirus 71 *in vitro* and *in vivo* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 935.
- [87] Kuo KK, Chang JS, Wang KC, et al. Water extract of *Glycyrrhiza uralensis* inhibited enterovirus 71 in a human foreskin fibroblast cell line [J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37: 383-394.
- [88] Wang J, Chen X, Wang W, et al. Glycyrrhizic acid as the antiviral component of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. against coxsackievirus A16 and enterovirus 71 of hand foot and mouth disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147: 114-121.
- [89] Allard PM, Leyssen P, Martin MT, et al. Antiviral chlorinated daphnane diterpenoid orthoesters from the bark and wood of *Trigonostemon cherrieri* [J]. *Phytochemistry*, 2012, 84: 160-168.
- [90] Bourjot M, Leyssen P, Neyts J, et al. Trigocherrierin A, a potent inhibitor of Chikungunya virus replication [J]. *Molecules*, 2014, 19: 3617-3627.
- [91] Corlay N, Delang L, Girard-Valenciennes E, et al. Tiglane diterpenes from *Croton mauritanus* as inhibitors of Chikungunya virus replication [J]. *Fitoterapia*, 2014, 97: 87-91.
- [92] Bourjot M, Delang L, Nguyen VH, et al. Prostratin and 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate are potent and selective inhibitors of Chikungunya virus replication [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75: 2183-2187.
- [93] Nothias-Scaglia LF, Retailleau P, Paolini J, et al. Jatrophone diterpenes as inhibitors of Chikungunya virus replication: struc-

- ture-activity relationship and discovery of a potent lead [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77: 1505-1512.
- [94] Staveness D, Abdelnabi R, Schrier AJ, et al. Simplified bryostatin analogues protect cells from Chikungunya virus-induced cell death [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79: 675-679.
- [95] Staveness D, Abdelnabi R, Near KE, et al. Inhibition of Chikungunya virus-induced cell death by salicylate-derived bryostatin analogues provides additional evidence for a PKC-independent pathway [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79: 680-684.
- [96] Bourjot M, Leyssen P, Eydoux C, et al. Flacourtosides A-F, phenolic glycosides isolated from *Flacourtia ramontchi* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75: 752-758.
- [97] Wu YH, Tseng CK, Wu HC, et al. Avocado (*Persea americana*) fruit extract (2*R*, 4*R*)-1, 2, 4-trihydroxyheptadec-16-yne inhibits dengue virus replication via upregulation of NF- κ B-dependent induction of antiviral interferon responses [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 423.
- [98] Allard PM, Dau ET, Eydoux C, et al. Alkylated flavanones from the bark of *Cryptocarya chartacea* as Dengue virus NS5 polymerase inhibitors [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74: 2446-2453.
- [99] Estoppey D, Lee CM, Janoschke M, et al. The natural product cavinafungin selectively interferes with Zika and Dengue virus replication by inhibition of the host signal peptidase [J]. *Cell Rep*, 2017, 19: 451-460.
- [100] Chen M, Shao CL, Meng H, et al. Anti-respiratory syncytial virus prenylated dihydroquinolone derivatives from the gorgonian-derived fungus *Aspergillus* sp. XS-20090B15 [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77: 2720-2724.
- [101] Cao F, Shao CL, Chen M, et al. Antiviral C25 epimers of 26-acetoxy steroids from the South China Sea Gorgonian *Echinogorgia rebekka* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77: 1488-1493.
- [102] Zhang X, Liu Q, Zhang N, et al. Discovery and evolution of aloperine derivatives as novel anti-filovirus agents through targeting entry stage [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 149: 45-55.
- [103] Fois B, Bianco G, Sonar VP, et al. Phenylpropenoids from *Bupleurum fruticosum* as anti-human rhinovirus species a selective capsid binders [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80: 2799-2806.
- [104] Pirrung MC, Pansare SV, Sarma KD, et al. Combinatorial optimization of isatin- β -thiosemicarbazones as anti-poxvirus agents [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 3045-3450.