

# 阴离子多聚物类杀微生物剂的研究进展<sup>△</sup>

任茹霞<sup>1\*</sup>, 寻添荣<sup>1</sup>, 李雯娟<sup>1</sup>, 周雪峰<sup>2</sup>, 刘叔文<sup>1</sup>, 谭穗懿<sup>1#</sup>(1. 南方医科大学药学院, 广州 510515; 2. 中国科学院南海海洋研究所广东省海洋药物重点实验室, 广州 510301)

中图分类号 R969;R978 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)26-2467-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.26.26

**摘要** 目的:概括阴离子多聚物作为 I 型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)感染抑制剂的兴衰历程,为未来更合理使用此类化合物以及杀微生物剂的研发提供参考。方法:查阅国内外文献,进行全面综合、整理和归纳,对阴离子多聚物类化合物作为抗病毒药物的应用进行综述。结果:阴离子多聚物类候选杀微生物剂临床失败的原因有:受试者对药物的依从性差;阴离子多聚物抑制 R5 型的 HIV-1 效果差,而 R5 型的 HIV-1 是性传播的最主要的型别;低浓度的阴离子多聚物能增加 HIV-1 感染的几率;阴离子多聚物能破坏阴道上皮细胞和阴道黏膜的保护作用等。这些分析都集中于药物本身,但临床前试验结果与临床结果之间存在较大的差距,预示着临床前的试验还有某些方面亟待完善,其中药物的安全性、有效性、药物在体内的停留时间及浓度、精液的活动等是研究热点。研究表明,阴离子多聚物能与精液来源的病毒增强子结合,并促进淀粉样纤维的形成,这有可能是阴离子多聚物临床失败的原因之一。结论:杀微生物剂的临床前研究尚有一些亟待完善的地方,未来开发阴离子多聚物类化合物需要谨慎对待,并从中吸取经验教训。

**关键词** I 型人类免疫缺陷病毒;杀微生物剂;阴离子多聚物;性传播;病毒感染增强子

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合征(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是由 I 型人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus type I, HIV-1)引起的全身免疫系统严重损害的传染性疾病。目前,针对 AIDS 防治所采用的抗病毒治疗所带来的副作用以及治疗过程中耐药病毒的产生,使开发新的预防 HIV-1 的措施变得尤为重要。性传播是全球 AIDS 的最主要传播途径,阴道局部使用的杀微生物剂(Microbicide)是预防 HIV-1 传播的有效手段。杀微生物剂是一类含有抗 HIV-1 成分的凝胶、乳脂、栓剂、药膜或海绵,在性交前置入阴道或肛门内,以预防 AIDS 和其他性传播疾病的传播。专家曾预测,第一代杀微生物剂有望在 2010 年上市。然而,至今还没有一个成功的杀微生物剂问世。3 个候选的阴离子聚合物类杀微生物剂已完成 II/III 期临床,试验结果都令人失望。本文

旨在概括阴离子多聚物作为 HIV-1 感染抑制剂的兴衰历程,为未来更合理使用这类化合物以及杀微生物剂的研发提供参考。

## 1 具有抗 HIV-1 活性的阴离子多聚物的研究

妥拉唑林[商品名:苏拉明(Suramin)]是最早被发现具有抗 HIV-1 感染活性的阴离子多聚物<sup>[1]</sup>,并作为第 1 个此类药物在临床上用于抗 HIV-1 感染(表 1)<sup>[2]</sup>。然而进一步研究表明,妥拉唑林会与血浆蛋白(如白蛋白)结合,使其抗 HIV-1 的活性降低<sup>[3]</sup>。随后硫酸葡聚糖(Dextran sulfate)和肝素被发现具有很强的抗 HIV-1 活性<sup>[4]</sup>。然而由于这些化合物具有抗凝血作用而限制了其临床使用<sup>[5]</sup>,甚至有研究表明,HIV-1 感染者静脉注射硫酸葡聚糖,病毒的复制反而增强了<sup>[6]</sup>。接着人们发现从海藻中提取的多糖角叉菜胶(Carrageenan),具有抗腮腺炎病毒

异性的抗炎反应还是支气管扩张作用,仍不肯定<sup>[10]</sup>。

## 参考文献

- [1] Barbu C, Iordache M, Man MG. Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2011, 52(1): 21.
- [2] Cerveri I, Brusasco V. Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD[J]. *Eur Respir Rev*, 2010, 19(116): 109.
- [3] Kummer W, Lips KS. Non-neuronal acetylcholine release and its contribution to COPD pathology[J]. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 2006, 3(1): 47.
- [4] 姚婉贞, 常春. 慢性阻塞性肺病稳定期支气管扩张剂的应用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2004, 3(2): 73.
- [5] 余茜, 闫少杰, 黄汉忠, 等. 慢性阻塞性肺病的新药研发

- 进展[J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(5): 333.
- [6] 刘春涛, 冯宇麟. 皮质激素联合长效 $\beta_2$ 受体激动剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2004, 3(2): 74.
  - [7] MacNee W. Acute exacerbation of COPD[J]. *Swiss Medical Weekly*, 2003, 133(17/18): 247.
  - [8] 汤秀珍, 陈健腾, 姚慧文.  $\beta_2$ 受体激动剂和抗胆碱药联合射流雾化治疗慢性阻塞性肺病[J]. *中国基层医药*, 2006, 13(6): 895.
  - [9] Yang L, Ma QL, Yao W, et al. Relationship between the anti-inflammatory properties of salmeterol/fluticasone and the expression of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cell in COPD[J]. *Respiratory Research*, 2011, 12(1): 142.
  - [10] Stockley RA. Does anti-inflammatory treatment have a role in the management of COPD?[J]. *The Journal of the Royal College of Physician of Edinburgh*, 2002 (Supply 10): 10.

<sup>△</sup>基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81102482)

\* 硕士研究生。研究方向:抗病毒药物药理。电话:020-61648590

<sup>#</sup>通信作者:讲师,博士。研究方向:抗病毒药物药理。电话:020-61648590。E-mail: suiyitan@smu.edu.cn

(收稿日期:2013-09-11 修回日期:2013-10-23)

表1 用作全身抗 HIV-1 治疗的阴离子聚合物

化合物	化学结构式
Suramin	
Dextran sulfate	
Heparin	

和 B 型流感病毒等的活性<sup>[7]</sup>, 进一步研究发现它也具有抗 HIV-1 的活性<sup>[8]</sup>。随着更多具有抗 HIV 活性的阴离子聚合物被发现, 硫酸化和磺化多糖逐渐成为研究热点。这些化合物包括硫酸纤维素 (Cellulose sulfate)、聚苯乙烯磺酸盐 (Polystyrene sulfonate)、萘磺酸盐 (Naphthalene sulfonate, PRO 2000)、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯 (CAP) 等。

这类化合物的结构特点是均为大分子的阴离子聚合物, 其结构中具有重复的二糖单元 (或者以苯环、萘为单元) 的长链母核, 并且在二糖单元上带有阴离子基团, 其中硫酸根和磺酸根最为常见。此类化合物抗 HIV-1 的作用机制是大分子的阴离子聚合物所携带的负电荷与病毒上的“gp120”和“gp41”相互作用, 抑制病毒吸附到宿主细胞, 从而抑制病毒与宿主细胞膜融合<sup>[9]</sup>。化合物硫酸化或磺酸化的程度对其抗病毒活性的大小有着重要意义<sup>[10]</sup>。

阴离子聚合物全身给药的缺点是: 其非特异结合的方式, 导致药物易和血浆蛋白结合, 致使其抗 HIV-1 的活性降低<sup>[9]</sup>; 副作用包括抗凝、脱发等<sup>[5-6]</sup>。另外, 此类药物还有血脑屏障通透率低、半衰期短的缺点<sup>[11]</sup>。另外由于其分子质量的多样化和硫酸化程度的不同, 使得制订这种复合物的标准非常困难。以上这些原因限制了阴离子聚合物在临床上作为全身抗病毒给药的应用。

## 2 阴离子多聚物作为杀微生物剂的临床试验

阴离子多聚物的非特异性结合的特点, 使得这类药物不仅能抗 HIV-1 的感染, 对于其他病毒, 包括其他性传播相关病原体的感染也具有抑制作用, 比如沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*)、淋病奈瑟菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、单纯疱疹病毒 (*Herpes simplex virus*, HSV)、人类乳头状瘤病毒 (*Human papilloma virus*, HPV)<sup>[12-13]</sup>。而且这类药物也具有避孕的功能, 外用不影响阴道正常乳酸菌种类<sup>[14]</sup>。虽然阴离子聚合物不适合全身使用, 但阴离子多聚物所具有的这些优点, 使得它们作为局部使用的杀微生物剂具有良好的开发前景 (表 2)。

### 2.1 角叉菜胶 (Carrageenan, Carraguard)

角叉菜胶是第 1 个进入临床试验阶段的阴离子聚合物类杀微生物剂。不同的 I 期临床试验均证明,  $\iota$ -carrageenan,  $\kappa$ -carrageenan 或者  $\kappa$ -carrageenan 和  $\lambda$ -carrageenan 的混合物连续使用不会产生重大不良反应, 产品是易于使用、安全并可以接受的<sup>[15-18]</sup>。II 期临床试验表明 Carraguard 的使用没有影响阴道的正常菌种, 是安全的, 而且被参与者高度接受<sup>[19]</sup>。2004 年, Carraguard 进入到 III 期有效性试验, 对 6 202 名女性 HIV 阴性

表2 用于杀微生物剂的阴离子聚合物

化合物	化学结构式
Carrageenan	
Cellulose sulfate	
Polystyrene sulfonate	
Naphthalene sulfonate	
Polystyrene maleic acid	
Hydroxypropyl methylcellulose trimellitate	
Cellulose acetate phthalate	

者跟踪试验 2 年, 结果显示 HIV-1 感染率在试验组中是每 100 名妇女中有 3.3 人 (共 134 例), 安慰剂组中每 100 人有 3.8 人 (共 151 例)。虽然这些结果表明 Carraguard 具有一定抗 HIV-1 功效, 但统计分析显示两组间无显著性差异。因此, Carraguard 对预防 HIV-1 性传播是无效的<sup>[20]</sup>。

### 2.2 硫酸纤维素 (Cellulose sulfate, Ushercell)

硫酸纤维素是第 2 个进入临床试验的阴离子聚合物。硫酸纤维素进行了广泛的安全性和可接受性试验。首先在健康的女性受试者中, 阴道镜检 (包括检查阴道上皮细胞和血管是否被破坏) 中没有发现任何的异常<sup>[21]</sup>。试验也在男性受试者中开展, 结果表明硫酸纤维素没有对男性的外生殖器产生刺激, 男性受试者普遍表示接受这个产品<sup>[21]</sup>。硫酸纤维素的 I 期安全性研究在更加广泛的地区开展<sup>[22-24]</sup>, 另一个相关研究在 HIV-1 感染的妇女中开展, 受试者分为禁欲组和有性行为组, 结果表明性行为不增加使用产品后的副作用, 而且被男性受试者和女性受试者接受<sup>[25]</sup>。

随着 I、II 期试验安全性的证明, 两个独立的 Ushercell III 期有效性试验在 2005 年开展。其中一个 III 期临床试验有 1 398 名女性参与。但在试验过程中进行的数据统计分析发现大约有 35 名新增加的 HIV-1 感染者。这些感染者中, 有 24 名发生在 Ushercell 组, 有 11 名在安慰剂组, 危险率为 2.23 ( $P=0.02$ )<sup>[26]</sup>, 结果提示药物组的 HIV 感染率反而增加了, 因此试验被终止。随后对所有数据进行分析, 发现一共有 41 名 HIV-1 新感染者,

其中25名发生在Ushercell组,16名在安慰剂组。这个新的结果虽然显示Ushercell组与安慰剂组无显著性差异(风险率为1.61, $P=0.13$ )<sup>[26]</sup>,但Ushercell却有增强HIV感染的趋势。因此,基于上述结果,另一个在尼日利亚进行的Ⅲ期临床试验也提前终止。试验结果虽然没有显示使用Ushercell会增加HIV-1感染的风险,但是Ushercell对于保护HIV-1感染也是无效的<sup>[27]</sup>。

### 2.3 萘磺酸盐(PRO 2000)

在1997年,PRO 2000进入临床试验。试验结果表明,0.5%和4.0%的PRO 2000进行阴道反复给药是安全的<sup>[28]</sup>,因为4.0%的PRO 2000给药会产生轻微的毒性,此浓度被认为是阴道给药的最大耐受浓度。另一临床试验表明,虽然2%和4%的PRO 2000被认为是安全的,但是副作用的趋势表明,PRO 2000给药浓度需要限制在2%以下<sup>[29]</sup>。生物利用度试验表明,2%和4% PRO 2000连续阴道给药后,受试者的血液中检测不到PRO 2000,然而在宫颈阴道灌洗液中药物浓度大大高于需要治疗的浓度,而且灌洗液仍具备抗HIV-1、HSV的作用,且不诱导炎症因子的释放<sup>[30-32]</sup>。

在已证明安全性的前提下,PRO 2000进入Ⅱ期和Ⅲ期临床试验。其中一个命名为HPTN035的试验,一共有3 099人参与。结果显示0.5%的PRO 2000组中出现36例新感染者,安慰剂组中出现51例新感染者,0.5%的PRO 2000具有30%的保护率<sup>[33]</sup>。虽然PRO 2000和安慰剂组的差异性无达到统计学意义,但是结果仍然具有鼓励性:有效的杀微生物剂将会出现。

另外一个被称为MPD 313的Ⅲ期临床试验比较了0.5%或2% PRO 2000和安慰剂的作用,共有9 385名女性参与。在试验过程中,通过对数据的反复审查,发现在2% PRO 2000给药组中出现86例新的HIV-1感染者,0.5% PRO 2000给药组中有70例,安慰剂组中有77例。因此2% PRO 2000给药组被终止了试验,但是0.5% PRO 2000还是存在有效的可能性。但在试验最后,145名的新增感染者出现在0.5% PRO 2000给药组中,143名新增感染者出现在安慰剂组中,这表明0.5%的PRO 2000和安慰剂无统计学差异。此结果标志着用阴离子聚合物作为杀微生物剂来预防HIV-1传播研究的结束。

## 3 阴离子多聚物类杀微生物剂临床试验失败的原因

对阴离子多聚物类候选杀微生物剂临床失败的原因分析如下:(1)受试者对药物的依从性差<sup>[20]</sup>;(2)阴离子多聚物抑制R5型的HIV-1效果差,而R5型的HIV-1是性传播的最主要的型别<sup>[9]</sup>;(3)低浓度的阴离子多聚物能增加HIV-1感染的几率<sup>[34]</sup>;(4)阴离子多聚物能破坏阴道上皮细胞和阴道黏膜的保护作用<sup>[35]</sup>等。这些分析都集中于药物本身,但临床前试验结果与临床结果之间存在较大的差距,预示着临床前的试验还有某些方面亟待完善,其中药物的安全性、有效性、药物在体内的停留时间及浓度、精液的活动等是研究热点。精液中存在一种物质叫精液来源的病毒增强子(Semen-derived enhancer of viral infection,SEVI)<sup>[36]</sup>,它是一类能促进病毒感染的淀粉样纤维。我们的研究表明,阴离子多聚物能与这类物质结合,并促进淀粉样纤维的形成,这有可能是阴离子多聚物临床失败的原因之一<sup>[37]</sup>。

## 4 结语

为了更好地预测候选杀微生物剂在临床试验中的功效,临床前的研究应更与实际性传播的情况相符。研究人员现在

将临床样本,如精液和阴道分泌物运用到候选杀微生物剂的体外试验中,能更好地模拟杀微生物剂在实际情况中可能发挥作用的环境,加强了临床前研究和临床试验结果之间的必然联系,成为评价抗病毒药物功效的手段。

阴离子聚合物类候选杀微生物剂临床试验的失败使得科学家将注意力转移到特异性抗HIV-1的药物上。虽然阴离子多聚物作为抗HIV-1的药物不再是可行的选择,但其中一些化合物仍然具有局部使用的价值。例如,角叉菜胶作为人类乳头瘤病毒(HPV)感染抑制剂即将进入临床试验阶段,有关试验结果显示角叉菜胶在体外和体内均被证明可有效抑制HPV<sup>[38]</sup>。含有阴离子聚合物的杀微生物剂临床试验的失败,提示人们继续开发这类新化合物时,需要谨慎对待,并从中吸取经验教训。

## 参考文献

- [1] De Clercq E. Suramin in the treatment of AIDS: mechanism of action[J]. *Antiviral Res*, 1987, 7(1): 1.
- [2] Levine AM, Gill PS, Cohen J, et al. Suramin antiviral therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical, immunological, and virologic results[J]. *Ann Intern Med*, 1986, 105(1): 32.
- [3] Bos OJ, Vansterkenburg EL, Boon JP, et al. Location and characterization of the suramin binding sites of human serum albumin[J]. *Biochem Pharmacol*, 1990, 40(7): 1 595.
- [4] Ito M, Baba M, Sato A, et al. Inhibitory effect of dextran sulfate and heparin on the replication of human immunodeficiency virus (HIV) in vitro[J]. *Antiviral Res*, 1987, 7(6): 361.
- [5] Astrup A, Galsmar IB. On the anticoagulant activity of heparin and synthetic polysaccharide sulfuric acids[J]. *Acta Physiol*, 1944, 8(4): 361.
- [6] Flexner C, Barditch-Crovo PA, Kornhauser DM, et al. Pharmacokinetics toxicity, and activity of intravenous dextran sulfate in human immunodeficiency virus infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35(12): 2 544.
- [7] Gerber P, Dutcher JD, Adams EV, et al. Protective effect of seaweed extracts for chicken embryos infected with influenza B or mumps virus[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1958, 99(3): 590.
- [8] Nakashima H, Kido Y, Kobayashi N, et al. Antiretroviral activity in a marine red alga: reverse transcriptase inhibition by an aqueous extract of *Schizymenia pacifica*[J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 1987, 113(5): 413.
- [9] Moulard M, Lortat-Jacob H, Mondor I, et al. Selective interactions of polyanions with basic surfaces on human immunodeficiency virus type 1 gp120[J]. *Virology*, 2000, 74(4): 1 948.
- [10] Ghosh T, Chattopadhyay K, Marschall M, et al. Focus on antivirally active sulfated polysaccharides: from structure-activity analysis to clinical evaluation[J]. *Glycobiology*, 2009, 19(1): 2.
- [11] Lorentsen KJ, Hendrix CW, Collins JM, et al. Dextran sulfate is poorly absorbed after oral administration[J]. *Ann In-*

tern Med, 1989, 111(7): 561.

- [12] Christensen ND, Reed CA, Culp TD, *et al.* Papillomavirus microbicidal activities of high-molecular-weight cellulose sulfate, dextran sulfate, and polystyrene sulfonate[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(12): 3 427.
- [13] Simoes JA, Citron DM, Aroutcheva A, *et al.* Two novel vaginal microbicides (polystyrene sulfonate and cellulose sulfate) inhibit *Gardnerella vaginalis* and anaerobes commonly associated with bacteriavaginosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(8): 2 692.
- [14] Zaneveld LJ, Waller DP, Anderson RA, *et al.* Efficacy and safety of a new vaginal contraceptive antimicrobial formulation containing high molecular weight poly (sodium 4-styrenesulfonate)[J]. *Biol Reprod*, 2002, 66(4): 886.
- [15] Elias CJ, Coggins C, Alvarez F, *et al.* Colposcopic evaluation of a vaginal gel formulation of iota-carrageenan[J]. *Contraception*, 1997, 56(6): 387.
- [16] Coggins C, Blanchard K, Alvarez F, *et al.* Preliminary safety and acceptability of a carrageenan gel for possible use as a vaginal microbicide[J]. *Sex Transm Infect*, 2000, 76(6): 480.
- [17] Kilmarx PH, Blanchard K, Chaikummao S, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial to assess the safety and acceptability of use of carraguard vaginal gel by heterosexual couples in Thailand[J]. *Sex Transm Dis*, 2008, 35(3): 226.
- [18] Whitehead SJ, Kilmarx PH, Blanchard K, *et al.* Acceptability of carraguard vaginal gel use among Thai couples [J]. *AIDS*, 2006, 20(17): 2 141.
- [19] Kilmarx PH, Van de Wijgert JH, Chaikummao S, *et al.* Safety and acceptability of the candidate microbicide Carraguard in Thai women: findings from a phase II clinical trial[J]. *Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43(3): 327.
- [20] Skoler-Karpoff S, Ramjee G, Ahmed K, *et al.* Efficacy of carraguard for prevention of HIV infection in women in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9 564): 1 977.
- [21] Mauck C, Freziers R, Walsh T, *et al.* Cellulose sulfate: tolerance and acceptability of penile application[J]. *Contraception*, 2001, 64(6): 377.
- [22] Malonza IM, Mirembe F, Nakabiito C, *et al.* Expanded Phase I safety and acceptability study of 6% cellulose sulfate vaginal gel[J]. *AIDS*, 2005, 19(18): 2 157.
- [23] Schwartz JL, Mauck C, Lai JJ, *et al.* Fourteen-day safety and acceptability study of 6% cellulose sulfate gel: a randomized double-blind phase I safety study[J]. *Contraception*, 2006, 74(2): 133.
- [24] Van der Straten A, Napierala S, Cheng H, *et al.* A randomized controlled safety trial of the diaphragm and cellulose sulfate microbicide gel in sexually active women in Zimbabwe[J]. *Contraception*, 2007, 76(5): 389.
- [25] EL-Sadr WM, Mayer KH, Maslankowski L, *et al.* Safety and acceptability of cellulose sulfate as a vaginal microbicide in HIV-infected women[J]. *AIDS*, 2006, 20(8): 1 109.
- [26] Van Damme L, Govinden R, Mirembe FM, *et al.* Lack of effectiveness of cellulose sulfate gel for the prevention of vaginal HIV transmission[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5): 463.
- [27] Halpern V, Oqunsola F, Obunge O, *et al.* Effectiveness of cellulose sulfate vaginal gel for the prevention of HIV infection: results of a phase III trial in Nigeria[J]. *PLoS One*, 2008, 3(11): e3 784.
- [28] Van Damme L, Wright A, Depraetere K, *et al.* A phase I study of a novel potential intravaginal microbicide, PRO 2000, in healthy sexually inactive women[J]. *Sex Transm Infect*, 2000, 76(2): 126.
- [29] Mayer KH, Karim SA, Kelly C, *et al.* Safety and tolerability of vaginal PRO 2000 gel in sexually active HIV-uninfected and abstinent HIV-infected women[J]. *AIDS*, 2003, 17(3): 321.
- [30] Lacey CJ, Wright A, Weber JN, *et al.* Direct measurement of in-vivo vaginal microbicide levels of PRO 2000 achieved in a human safety study[J]. *AIDS*, 2006, 20(7): 1 027.
- [31] Keller MJ, Zerhouni-Layachi B, Cheshenko N, *et al.* PRO 2000 gel inhibits HIV and herpes simplex virus infection following vaginal application: a double-blind placebo-controlled trial[J]. *J Infect Dis*, 2006, 193(1): 27.
- [32] Keller MJ, Guzman E, Hazrati E, *et al.* PRO 2000 elicits a decline in genital tract immune mediators without compromising intrinsic antimicrobial activity[J]. *AIDS*, 2007, 21(4): 467.
- [33] Abdool Karim S, Baxter C. PRO 2000: next steps for microbicide development[J]. *Future Virol*, 2009, 4(4): 317.
- [34] Tao W, Richards C, Hamer D, Enhancement of HIV infection by cellulose sulfate[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2008, 24(7): 925.
- [35] Mesquita PM, Cheshenko N, Wilson SS, *et al.* Disruption of tight Junctions by cellulose sulfate facilitates HIV infection: model of microbicide safety[J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(4): 599.
- [36] Münch J, Rucker E, Standker L, *et al.* Semen-derived amyloid fibrils drastically enhance HIV infection[J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1 059.
- [37] Tau S, Lu L, Lin L, *et al.* Polyanionic candidate microbicides accelerate the formation of semen-derived amyloid fibrils to enhance HIV-1 infection[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59 777.
- [38] Roberts JN, Buck CB, Thompson CD, *et al.* Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by non-oxynol-9 and inhibited by carrageenan[J]. *Nat Med*, 2007, 13(7): 857.

(收稿日期:2014-03-28 修回日期:2014-04-11)