

# 黄酮类化合物的药效机制及构效关系研究进展

陈永钧, 龙晓英\*, 潘素静, 安修, 陈淑琳  
(广东药学院中药学院, 广州 510006)

**[摘要]** 探讨存在于中草药中,以 2-苯基色原酮为母核,具有 C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 基本碳架结构的类化合物。对近几年研究成果和相关文献进行了整理和分析,主要从临床应用、药效机制以及构效关系等几方面来介绍,黄酮类化合物在治疗肿瘤、心血管疾病、糖尿病以及抗菌、抗氧化、抗衰老、抗 HIV 病毒等多方面具有活性。其进行的临床应用的研究、药理机制的阐明、构效关系的探索以及结构改造方面的研究或可为黄酮类的进一步合理应用以及相关新药的开发开辟出一条新的重要途径。这些研究成果表明黄酮类化合物具有广泛的生物活性和药理活性,潜在开发应用价值巨大。旨在为黄酮类化合物的进一步开发应用提供有益信息。

**[关键词]** 中草药; 黄酮类; 临床应用; 构效关系

**[中图分类号]** R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0337-08

**[doi]** 10.11653/syfj2013110337

## Advances in Pharmacodynamic Mechanisms and SAR Studies of Flavonoids

CHEN Yong-jun, LONG Xiao-ying\*, PAN Su-jing, AN Xiu, CHEN Shu-lin

(School of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** Flavonoids are widely existed in Chinese herbal medicine with 2-phenyl-chromone nucleus and C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> structure. In the past years, there are many published papers at home and abroad studying on its activity for treating tumor, cardiovascular disease, diabetes and anti-bacterial, antiviral, anti-oxidant, even anti-HIV and so on. These results demonstrate that flavonoids have a wide physiologic function and have great potential of development and application. This paper is a systematic review of the research advances of flavonoids and its derivatives in clinical application, pharmacodynamic mechanisms and SAR studies in the past years. The current review would provide some useful information for further study on flavonoids.

**[Key words]** Chinese herbal medicine; flavonoids; clinical application; structure-activity relationship

中草药中分离得到的许多活性天然产物具有比较丰富的生理功能,对其进行大力的开发应用具有广阔的发展空间。中草药是我国医药界的一块瑰宝,开展以中草药为基础的活性天然产物研究已成

为国内外天然药物开发利用的研究热点。黄酮类是具有相当代表性且广泛存在于自然界的一类化合物。黄酮类化合物(flavonoid, 又称类黄酮化合物),主要是指具有色酮环和苯环为基本结构的一类化合物的总称,具有 C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的基本碳架结构,并可根据中间吡喃环的不同氧化水平和两侧 A, B 环上连接的各种取代基分为不同的类型。近年来研究发现黄酮类化合物在治疗肿瘤、心血管疾病、糖尿病、炎症、细菌、病毒感染(抗 HIV 病毒等)等多方面具有药理作用。本文希望通过对文献的整理和总结,为该领域的研究工作者提供有益的信息。

**[收稿日期]** 20121209(006)

**[基金项目]** 广东省科技厅重点项目(2011A030100010)

**[第一作者]** 陈永钧, 硕士, 从事中药药物制剂新技术与新剂型研究, Tel: 13751757142, E-mail: cyjonmyway@qq.com

**[通讯作者]** \* 龙晓英, 教授, 硕士生导师, 从事药物制剂新技术与新剂型及中药新药研究, Tel: 020-39352559, E-mail: longxy3156@163.com

## 1 临床应用与药效机制

### 1.1 抗肿瘤

**1.1.1 抗肿瘤活性** 黄酮类化合物可以抑制人白血病 HL-60 细胞:用 20 ~ 250  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  芒果苷作用 HL-60 细胞 24, 48 h 后,能显著抑制白血病 HL-60 细胞的侵袭能力<sup>[1]</sup>;抑制乳腺癌 BCap-37 细胞:麦胚黄酮类在 1 ~ 5  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  可阻断乳腺癌细胞由  $G_2/M$  向 S 期转变,并能诱导细胞发生凋亡,显现剂量-效应关系<sup>[2]</sup>;抑制小鼠肺癌 LA759 细胞:槲皮素对其具有较好作用,  $IC_{50}$  可达 83.2  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[3]</sup>;皂角刺总黄酮对结肠癌 HCT116 细胞的抑制作用的  $IC_{50}$  为 (104.72  $\pm$  0.96)  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,而就诱导 HCT116 细胞凋亡而言,在 100  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  时其细胞凋亡率为 (35.61  $\pm$  3.76) %<sup>[4]</sup>;20  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的芒果苷作用人肝癌细胞株 BEL-7404 24 h 后,阻滞细胞周期于  $G_2/M$  期,效果明显<sup>[5]</sup>。同时,槲皮素在浓度为 40  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  以上时对人鼻咽癌 CNE2 细胞也具有显著的诱导凋亡作用<sup>[6]</sup>。

**1.1.2 抗肿瘤机制** 黄酮类化合物在抗肿瘤机制方面主要是通过:抑制肿瘤细胞的增殖、促进肿瘤细胞的分化、诱导肿瘤细胞的凋亡以及抑制肿瘤细胞的转移几个方面来实现。而以上机制的实现可能与部分黄酮类的促氧化作用而导致的细胞毒作用有关<sup>[7]</sup>。

**1.1.2.1 抑制肿瘤细胞增殖** 细胞周期调控紊乱是细胞恶性增殖并诱导肿瘤的发生与发展的主要原因。通过抑制细胞周期、阻断细胞恶性增殖是抗肿瘤治疗的有效方法之一。Xiao 等<sup>[8]</sup> 在研究中发现甘草查尔酮 A 能通过细胞周期抑制作用抑制胃肿瘤细胞的增殖。毛玉昌等<sup>[9]</sup> 采用 CCK-8 法证实沙棘籽渣黄酮类化合物对 BcaP-37 细胞的增殖有显著的抑制作用,并呈明显的剂量依赖效应。环氧合酶 2 可以催化花生四烯酸合成前列腺素  $E_2$  ( $PGE_2$ ),在炎症和与之相关的疾病如癌症的发生发展中起重要作用。染料木黄酮通过抑制环氧合酶 2 活性能强烈抑制 SCC-25 细胞中前列腺素  $E_2$  的表达,从而发挥抑制肿瘤增殖的作用<sup>[10]</sup>。拓扑异构酶 II 是抗肿瘤的相关活性靶点之一,可使 DNA 双链断裂,其活性在扩增性肿瘤,尤其是处于对数生长期和生长较快的肿瘤细胞中最高。黄酮类化合物可以有效抑制其活性,干扰肿瘤 DNA 复制而发挥疗效,如提取自鱼藤酮的黄酮类化合物<sup>[11]</sup>。

**1.1.2.2 促进肿瘤细胞的分化** 恶性肿瘤细胞的显著特征是无限增殖和不良分化,若在诱导分化因

子的作用下,肿瘤细胞可向成熟细胞转化。某些恶性肿瘤在体外可被某些物质诱导分化为具有与它原来生理功能完全相同或几乎相同的细胞,从而为肿瘤的治疗、研究开辟了新的方向。研究发现,HL-60 细胞在经红芪总黄酮干预后,四氮唑蓝 (NBT) 还原能力明显增强,整合素 CD11b 表达升高,提示早幼粒细胞通过红芪总黄酮诱导分化作用逐渐获得了成熟粒细胞表面标志及功能。而且,经红芪总黄酮作用后肿瘤细胞周期被阻滞,细胞增殖减慢并趋于分化。其可能原因是通过调控增殖以及相关基因的表达等抑制其生长而诱导分化<sup>[12]</sup>。

**1.1.2.3 诱导肿瘤细胞的凋亡** p53 基因是多种肿瘤中突变频率最高的抑癌基因,包括野生型 (wtp53) 和突变型 (mtp53)。前者促进细胞凋亡,可抑制肿瘤发生;后者抑制细胞凋亡从而促进肿瘤发生成为癌基因。Bcl-2 基因家族的表达产物也分为抑制细胞凋亡的蛋白和促进细胞凋亡的蛋白。Bcl-2 蛋白属于前者, Bax 蛋白属于后者。斯拉甫等在对一枝蒿总黄酮研究时发现,其作用于肝癌 ATCCQGY-7701 细胞后有大量的野生型 p53 基因表达而 Bcl-2 蛋白基因未见表达,表明其可能激活肝癌细胞凋亡基因而使细胞发生凋亡<sup>[13]</sup>。Bax 蛋白可与 Bcl-2 蛋白形成异二聚体,对 Bcl-2 蛋白的功能产生阻抑作用。同时, Bcl-2/Bax 复合物的比例对肿瘤细胞的凋亡也有重要作用。马吉祥等<sup>[14]</sup> 在研究胃癌细胞凋亡时发现,大豆异黄酮可下调 Bcl-2 的表达,上调 Bax 的表达而达到促使胃癌细胞凋亡的作用。

胱冬酶 (Caspase) 的激活是细胞凋亡发生机制中最关键的环节之一,是执行哺乳动物细胞凋亡的主要蛋白酶家族,而 Caspase-3 是介导细胞凋亡的关键执行分子,在凋亡信号传导的许多途径中发挥作用。任霞等研究发现 20  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  黄芩苷作用于 HL-60 细胞引起 Caspase-3 等 mRNA 的表达水平升高,提示黄芩苷有可能通过线粒体途径激活 Caspase-3 诱导细胞的凋亡<sup>[15]</sup>。除了激活以外,其还可以上调 Caspase-3 的活性,从而加速诱导细胞凋亡,如鼠李葡萄糖黄芩苷可以上调 HL-60 细胞中 Caspase 的活性<sup>[16]</sup>。端粒酶已成为肿瘤治疗的一个新靶点,其在大多数肿瘤细胞中高表达。有研究表明黄酮类可以降低端粒酶活性,诱导细胞凋亡。如芒果苷可能通过对细胞周期的阻滞作用而抑制白血病 K562 细胞端粒酶导致细胞凋亡<sup>[17]</sup>。另外,某些黄酮类还具有抑制拓扑异构酶的活性,如提取自鱼藤酮

Lonchocarpus 能抑制拓扑异构酶 II 的活性等<sup>[18]</sup>。

## 1.2 抗心血管疾病

**1.2.1 抗心血管疾病活性** 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是由多因素导致的一组疾病。主要包括冠心病 (缺血性心脏病)、脑血管疾病、风湿性心脏病、先天性心脏病、主动脉瘤、高血压病及动脉粥样硬化。近年来临床黄酮类药物应用日益增加,该类药物具有良好的心血管综合保护效益。对冠心病心绞痛、脑血管疾病、高血压、动脉粥样硬化、心律失常等具有良好的预防治疗作用。

### 1.2.2 抗心血管疾病机制

**1.2.2.1 抗心律失常** 抗心律失常的药物按其作用机制不同可分为 4 类: I 钠通道阻滞剂; II  $\beta$  肾上腺素能受体阻滞剂; III 延长动作电位时程剂; IV 钙通道阻滞剂。何晓山等研究显示滇黄芩总黄酮在治疗心律失常过程中其机制与可逆性钠通道阻滞作用等有关<sup>[19]</sup>。而对葛根素抗心律失常的机制研究表明葛根素抑制了外向整流性  $K^+$  电流,延长心室肌细胞动作电位复极 50% 时程和复极 90% 时程,从而使心室肌细胞有效不应期时程延长,达到抗心律失常的作用<sup>[20]</sup>。同时葛根素在抗心肌缺血和心律失常方面还可以发挥 L 型钙通道阻滞剂的作用<sup>[21]</sup>。

**1.2.2.2 对血管的作用** 黄酮类化合物对血管的作用主要体现在以下几个方面。首先,黄酮类可以舒张血管平滑肌。血管紧张素在肾素的作用下转变成血管紧张素 iv (Ang iv),其在血管紧张素 iv 转换酶的作用下合成血管紧张素引起血管收缩。茶叶中的黄烷-3-醇类化合物可以抑制血管紧张素 iv 转换酶的活性,而沙苑子总黄酮可以抑制肾素的活性从而发挥舒血管降血压的作用;同时还具有拮抗肾上腺素受体特别是  $\alpha_1$  阻断钙通道以及抑制蛋白激酶 C 等作用<sup>[22]</sup>。此外,有报道表明黄酮类化合物荜草素可通过影响 NO-cGMP 途径发挥舒张血管作用<sup>[23]</sup>。其次,具有保护血管内皮功能的作用。葛根素可以抑制肿瘤坏死因子和白细胞介素诱导的黏附分子表达,防止血管病变,同时对内皮损伤具有一定的保护作用,还可以调节血管活性物质分泌,重建内皮细胞所释放的血管收缩与舒张物质的平衡<sup>[24]</sup>。除以上两点外,其还具有抑制血管平滑肌细胞增生的作用。研究发现槲皮素和异鼠李素对血管平滑肌细胞的增殖、DNA 合成尤其是对去甲肾上腺素刺激的血管平滑肌细胞增生、DNA 合成有很强的抑制作用<sup>[25]</sup>。

**1.2.2.3 对血液的作用** 黄酮类化合物还具有抗血小板聚集以及调节血脂的作用,从而影响血栓的形成、血管硬化的发生等。它的抗血小板聚集主要体现在可通过抑制血小板磷酸二酯酶的活性来抑制血小板凝结。1978 年 Beretz 便发现黄酮类化合物能抑制 cAMP 磷酸二酯酶。黄酮类化合物还可降低血管内皮细胞羟脯酸代谢,使内壁的胶原或胶原纤维含量相对减少,利于防止血小板黏附凝集和血栓形成,有利于防治动脉粥样硬化<sup>[26]</sup>。在调节血脂方面,多数黄酮能降低动物的甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白水平。其调脂功效可能与影响低密度脂蛋白受体基因的表达有关<sup>[27]</sup>。还与抑制一些相关酶及蛋白类活性有关,如 HMG-CoA 还原酶、胆固醇酯转移蛋白、二酰基甘油酰基转移酶、微粒三酰甘油转移蛋白等<sup>[28]</sup>,以及与抗低密度脂蛋白 (LDL) 过氧化有关<sup>[29]</sup>。

**1.2.2.4 保护心肌** 黄酮类保护心肌的作用主要体现在清除自由基、改善能量代谢、减轻钙超载等方面。

天山花楸叶总黄酮在离体大鼠心脏再灌注损伤中可以减轻心肌缺血再灌注损伤组织的氧化胁迫状态,在体外实验中可以清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (DPPH) 自由基、羟自由基、超氧阴离子等,提示其心脏保护作用与其抗氧化活性有关<sup>[30]</sup>。进一步研究表明黄酮类除可以提高心肌细胞中超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽酶 (GSH-Px) 等的活性外,还可以通过抗氧化机制减少内皮细胞损伤,增加内皮细胞 NO 表达,从而引起可溶性鸟苷酸环化酶活化提高胞内 cGMP 水平,使平滑肌舒张,促进冠脉血流恢复<sup>[31]</sup>。正常条件下心肌细胞依赖于 ATP 供能,固线粒体中 ATP 酶对于维持心肌细胞钙稳态起重要作用。若心肌细胞钙含量过高,影响氧化磷酸化过程,使 ATP 生成减少,则影响心肌供能。柿叶总黄酮可以显著提高  $Ca^{2+}$ - $Mg^{2+}$ -ATP 酶和  $Na^+$ - $K^+$  ATP 酶活性,从而改善因钙超载和能量代谢障碍所致心肌损伤<sup>[32]</sup>,玉郎伞黄酮<sup>[33]</sup>亦显示具有类似作用。此外,黄酮类化合物还可有效减少心肌梗死面积,减轻梗死后心室重构。可能机制与凋亡信号通路中的信号分子相互作用,调节凋亡和抗凋亡基因表达有关<sup>[34]</sup>。

**1.3 治疗糖尿病** 近年来,随着人们对糖尿病血管并发症发病机制认识的不断深入,中药防治方面有了新的发展。中医药的临床应用,大大降低了糖尿病的致残率和死亡率,为糖尿病血管并发症的治疗

带来新的希望,具有较好的临床推广价值<sup>[35]</sup>。而黄酮类化合物在预防、治疗糖尿病方面具有一定效果,对 1 型和 2 型糖尿病都具有一定的疗效。其主要机制与保护胰岛  $\beta$  细胞、抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性、提高机体对胰岛素的敏感性、激活过氧化物酶等有关。

### 1.3.1 治疗糖尿病机制

**1.3.1.1 保护胰岛  $\beta$  细胞** 胰岛  $\beta$  细胞分泌的胰岛素是体内惟一降血糖激素,在体内其他激素的配合下可调节人体内糖、蛋白质和脂肪的合成与分解。一定数量的胰岛  $\beta$  细胞对于维持正常胰岛素和血糖水平尤为重要。研究表明,黄酮类可通过保护胰岛  $\beta$  细胞免受损伤和使破坏的胰岛  $\beta$  细胞再生而促进胰岛素的分泌。而以上目的的达成主要与抗氧化与抗炎,特别是抗氧化作用密切相关。水飞蓟素可增加四氧嘧啶 (ALX) 诱导糖尿病大鼠胰脏和血中谷胱甘肽含量,对 ALX 引起的糖尿病大鼠的胰脏损害具有保护作用<sup>[36]</sup>。对链脲佐菌素糖尿病大鼠注射槲皮素发现动物模型胰脏的 SOD 等抗氧化相关酶和丙二醛 (MDA)、NO 水平等明显下降,提示槲皮素可有效地保护胰岛  $\beta$  细胞<sup>[37]</sup>。糖尿病患者随着病情的恶化胰岛  $\beta$  细胞会严重受损。因此,促进  $\beta$  细胞的再生对病情好转具有积极意义。对 ALX 诱导的糖尿病大鼠注射槲皮素有良好的降糖作用,其胰岛素水平显著增加,提示其具有的抗氧化作用可能促进了胰岛细胞的再生<sup>[38]</sup>。

**1.3.1.2 对相关酶的影响**  $\alpha$ -葡萄糖苷酶是消化道分泌的一种消化酶,它能将人体摄入的碳水化合物中的双糖及多糖分解成单糖而被肠黏膜吸收至血液中。许多黄酮如大豆异黄酮<sup>[39]</sup>、雪菊中性黄酮<sup>[40]</sup>等可以作为  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,能够减少  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的作用,使碳水化合物的消化过程延长在整个小肠进行。消化时间的延长,单糖被肠黏膜的吸收缓慢,使餐后的血糖升高幅度降低而达降低血糖的目的。除此而外,黄酮类还可以抑制  $\alpha$ -淀粉酶、糖原磷酸化酶、葡萄糖-6-磷酸化酶等来共同达到降血糖的目的。

**1.3.1.3 对胰岛素的影响** 胰岛素属于内分泌激素,是体内合成代谢与贮存能量的重要激素,具有加速血糖氧化、促进糖原合成、使糖转变为脂肪等生理功能。在体内其他激素的配合下,可调节人体内糖、蛋白质和脂肪的合成与分解。黄酮具有拟胰岛素的作用,如杨梅素等。另一方面可以成为胰岛素的增敏剂,如黄芩叶总黄酮<sup>[41]</sup>、黄芪黄酮<sup>[42]</sup>等。进一步探索发现,它的这一作用可能与过氧化物酶体增殖

物激活受体 (PPARs) 有关。部分黄酮类可以起到 PPARs 配体的作用而激活 PPARs。有研究表明 PPAR $\gamma$  不但能减轻肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 诱发的胰岛素抵抗,且能增强胰岛素的信号转导来增加机体对胰岛素的敏感性,如大豆异黄酮<sup>[43]</sup>。此外,黄酮类还具有促胰岛素分泌的作用。对染料木素的研究证实了这一点,发现它在  $10 \sim 5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  能显著增加胰岛素分泌细胞系 (INS-1, MIN-6) 和小鼠胰岛的葡萄糖刺激的胰岛素分泌<sup>[44]</sup>。

**1.4 抗炎** 黄酮类抗炎机制报道很多,除黄酮类化合物对花生四烯酸代谢酶及其代谢产物的抑制作用被广泛认为是其抗炎活性的作用机制外;还有如抑制炎症反应时前列腺素合成和释放、抑制 NO 合酶的活性<sup>[45]</sup>;抑制补体-PMN-ROS 正反馈活化环控制炎症应答<sup>[46]</sup>,还可能与黄酮类本身具有的抗氧化作用有关。其可以清除自由基以及代谢产物 MDA,同时提高 SOD, GSH-Px 等相关酶的活性来减轻炎症反应对生物膜以及 DNA 的损伤<sup>[47]</sup>。此外,尚有抑制基质金属蛋白酶对细胞外基质的过度分解<sup>[48]</sup>,影响核转录因子 kappa $\beta$  的活化等机制。还有研究表明黄酮类抗炎及抗肿瘤作用还与丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号转导通路和蛋白激酶 C (PKC) 有关,如水飞蓟素<sup>[49]</sup>和芹菜素<sup>[50]</sup>。

**1.5 抗病毒和抗菌** 黄酮类化合物具有广泛的抗菌活性,对大多数细菌具有抗菌抑菌活性,如伤寒沙门氏菌、志贺氏菌、魏氏梭菌、肉毒梭菌、蜡样芽孢杆菌、小肠结肠炎耶尔森氏菌、金黄色葡萄球菌等。其抗菌抑菌机制可能与抑制胞浆膜功能、抑制核酸合成以及影响能量代谢作用有关。

抗病毒方面,黄酮类对包括 HIV 病毒、单纯疱疹病毒 (HSV)、柯萨奇病毒、呼吸道合胞病毒 (RSV)、轮状病毒 (RV) 等具有效果。就其机制而言,①阻断病毒对宿主细胞的吸附、穿入、复制等环节而发挥抗病毒作用,如 HSV、流感病毒等;②影响与之相关的酶类,如植物黄酮类化合物可以抑制 HIV 的逆转录酶和整合酶;③保护细胞功能和增强机体免疫功能,如抗柯萨奇病毒等。

## 2 构效关系研究

**2.1 抗肿瘤构效关系** 黄酮类化合物苯环上取代基的不同其活性差别也很大。黄酮类化合物抗肿瘤活性是其众多药理活性中的一个研究热点,而对其构效关系的研究也尤为受到重视。黄酮的抗肿瘤活性结构主要集中在黄酮分子中的 B 环和 C 环以及羟基的位置和 C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> 位的双键。适当的羟基、C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>

位呈双键、B环定位于2,3,6位的羟基、B环邻位羟基等对于植物黄酮发挥抗肿瘤效应可能是至关重要的。以上特征与黄酮类的抗氧化构效关系具有某些相似之处,这也从构效上证实黄酮类的抗氧化作用与抗肿瘤有关。进一步研究发现,B环和C环对黄酮的抗肿瘤活性影响较大,B环负电性越高,C环正电性越高,活性越强<sup>[51]</sup>。B环4'位羟基是活性必需基团,C环4位羰基和2,3位间的双键是诱导肿瘤细胞毒性的活性结构。在对肿瘤细胞坏死因子、CYP1A2、环氧化酶2、诱生型一氧化氮合酶等的研究中也证实B,C环结构的变化对其活性有重要影响。对于肿瘤细胞坏死因子、环氧化酶2、诱生型一氧化氮合酶等而言,C环2,3位间双键、B环3',4'位、C环3位和A环5位的羟基可以增强活性;而C环3位糖基化使活性几乎完全丧失<sup>[52]</sup>。对于CYP1A2,C环上2,3位之间的碳碳双键变成单键,会破坏了黄酮的共轭体系,大大降低了其抑制活性;异黄酮(B环接在3位)对于CYP1A2的抑制能力远小于黄酮(B环接在2位)<sup>[53]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)与肿瘤细胞血管生成有关。黄酮类对VEGF的构效关系研究表明,B环4'位羟基是活性必需基团;B环3'位羟基取代虽不能抑制VEGF的表达,但能增加肿瘤细胞毒性;而C环2,3位间的双键对于活性也非常重要<sup>[54]</sup>。

**2.2 抗氧化构效关系** 黄酮化合物基本骨架上羟基取代基是清除自由基的活性基团,羟基的取代位置和取代形式对活性具有重要影响。羟基取代基清除自由基机制主要是通过电离出氢原子中和氧自由基并且与已经电离的黄酮化合物结合成二聚体,防止逆向结合从而稳定的清除自由基。研究发现,B环上的羟基是黄酮类抗氧化、清除自由基的主要活性部位,清除自由基活性与B环上羟基数目直接相关,抗氧化活性随B环上羟基数目的增加而增加,但当B环酚羟基数目增加到一定量时,抗氧化活性不再随酚羟基数目的增加而增大。此时相邻位的羟基取代基数目越多活性则越强。A,B环上的邻苯二羟基,特别是B环3',4'邻位二羟基取代对其活性影响较大。原因在于邻苯二羟基与自由基可形成分子内氢键得以稳定,而且它还可共振形成邻苯醌使自由基更加稳定<sup>[55]</sup>。

此外,虽C<sub>2</sub>,C<sub>3</sub>位双键对抗氧化活性是否产生影响存在一定的争议。文献报道显示,C<sub>2</sub>,C<sub>3</sub>位双键对于维护骨架结构的稳定性,利于与自由基结合后使其更加稳定,从这一点出发其还是对抗氧化活

性具有一定影响。如C环上的2,3位间的双键和4位羰基共轭可以起到电子离域作用,利于骨架结构稳定;C环2,3位双键有利于已形成自由基的共振稳定性等<sup>[56-57]</sup>。

**2.3 抗菌抗病毒构效关系** 耐药性的出现对抗菌药物提出了新的挑战,尤其是多重耐药性的出现。以金黄色葡萄球菌为例,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的出现成为临床治疗的一大难题。但有报道表明以黄酮类衍生物为基础合成抗菌新药有望解决这一问题。又黑色素是人体和植物感染致病性真菌的重要致病因子,而黑色素生物合成酶则成为杀菌剂和选择性抗真菌剂的热门靶标。在对部分黄酮类的研究发现A环5位和7位的羟基是重要的抑制活性基团,但具体机制有待进一步说明。

病毒严重危害到人类生命健康,特别是一些无特效的治疗方法和药物控制的病毒对人类的危害更大,如爱滋病病毒(HIV)等。近年人们从中药资源中寻找具有活性的新结构和新作用机制的天然产物取得了很大的进展。其中以黄酮类为先导合成抗HIV药物有望取得新的进展。如从植物*Genus desmos*中提取得到的一种强效抗HIV黄酮类化合物,作用机制为抑制HIV复制,并可以其先导化合物用于进一步开发研究<sup>[58]</sup>。另,黄酮类化合物的抗HIV活性与其分子的疏水性、电负性以及关键原子所带电荷数均有一定关系,具体机制还有待进一步研究。神经氨酸酶(NA)属于一个糖基水解酶家族,可以释放末端N-乙酰神经氨酸。病毒性NA,它具有抗原性,可以催化唾液酸水解,协助成熟流感病毒脱离宿主细胞感染新的细胞,在流感病毒的生活周期中扮演了重要的角色,是预防流行性感冒病毒传播的最受关注的有效靶标之一。在对黄酮类的研究后发现A环7位羟基、B环4'位羟基、C环4位羰基和2,3位双键是抑制其活性必需基团。

**2.4 抗炎构效关系** Sartor L等通过27种黄酮化合物抑制白细胞胰肽酶E和白明胶酶的实验发现,抑制白细胞胰肽酶E活性对应的结构是由C<sub>3</sub>位为羟基或半酰基、B环上的3个羟基、C-4'位上1个羟基,并且C<sub>2</sub>,C<sub>3</sub>位是双键结合的;抑制白明胶酶的作用是由A环或B环的3个羟基决定的,并且C<sub>3</sub>位的半酰基是必需的<sup>[59]</sup>。Pao letti等以芹菜素为先导化合物,得到了4个8-位引入异戊烯基的黄酮类衍生物,其中化合物8-preny Inaringenin(8-PN)和8-prenylapigenin(8-PA)均可通过抑制核因子-κB活化和活性氧自由基的累积而达到对脂多糖诱导的基因

表达的强效抑制作用<sup>[60]</sup>。黄酮类化合物主要通过影响细胞的分泌过程、有丝分裂及细胞间的相互作用起到抗炎免疫作用,具体的构效关系仍待深入研究。

### 3 结语

黄酮类的作用广泛,近年来很多黄酮类成分制剂已应用于临床。黄酮类还被视为保健品而大量使用,但有研究表明其仍具有潜在的隐患,如诱变剂、促氧化剂以及抑制激素代谢中的一些关键酶等,这些问题的解决都需要对黄酮类在诸多方面的机制做进一步研究而阐明。

目前已有大量文献报道了黄酮类的许多复杂的信号通路机制,对黄酮类部分药效机制的阐明为寻找药物新的靶点以及在黄酮的基础上开发新药提供了大量的基础研究资料,但仍显纷乱繁杂,仍需深入、系统的进一步探索。

就其构效关系而言,已有众多构效关系研究的报道。在弄清构效关系的基础上对黄酮类化合物进行结构改造和结构优化,以提高其针对性、高效性和合理性。这将对黄酮类的进一步开发利用以及对以黄酮类为先导的新药开发研究产生重大而积极的影响。

总之,黄酮类化合物的研究报道很多,证明该类化合物存在着广泛的药效作用。对其进行临床应用的研究、药理机制的阐明、构效关系的探索以及结构改造方面的研究或可为黄酮类的进一步合理应用以及相关新药的开发开辟出一条新的重要途径。

### [参考文献]

[1] 唐涌连,彭志刚,杨杰,等. 芒果苷对白血病 HL-60 细胞侵袭能力的影响[J]. 中药药理与临床, 2010(3):15.

[2] 徐贵发,赵秀兰,赵丽. 麦胚黄酮类提取物诱导乳腺癌细胞株凋亡的作用[J]. 营养学报, 2000, 22(1):43.

[3] 刘海军,刘可越,吴家忠,等. 款冬花中抑制肺癌细胞 LA795 增殖的活性成分研究[J]. 复旦学报:自然科学版, 2009, 48(1):125.

[4] 李荣,刘明华,任美萍,等. 皂角刺总黄酮对 HCT116 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中药药理与临床, 2010(4):23.

[5] 黄华艺,农朝赞,郭凌霄,等. 芒果苷对肝癌细胞增殖的抑制和凋亡的诱导[J]. 中华消化杂志, 2002, 22(6):341.

[6] 顾生玖,杨娜,朱开梅. 槲皮素抑制人鼻咽癌 CNE2 细胞生长并诱导其凋亡的研究[J]. 中国实验方剂学

杂志, 2011, 17(13):152.

[7] 龚金炎,洪辉,吴晓琴,等. 黄酮类化合物的促氧化作用及其细胞毒性研究进展[J]. 中草药, 2008, 39(12):1905.

[8] Xiao X Y, Hao M, Yang X Y, et al. Licochalcone A inhibits growth of gastric cancer cells by arresting cell cycle progression and inducing apoptosis [J]. Cancer Lett, 2011, 302(1):69.

[9] 毛玉昌,章平,徐洪钧,等. 沙棘黄酮类化合物对人乳腺癌细胞生长抑制和凋亡诱导的研究[J]. 现代免疫学, 2005, 25(2):98.

[10] Ye F, Wu J, Dunn T, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 activity in head and neck cancer cells by genistein[J]. Cancer Lett, 2004, 211(1):39.

[11] Cassidy C E, Setzer W N. Cancer-relevant biochemical targets of cytotoxic *Lonchocarpus flavonoids*: a molecular docking analysis[J]. J Mol Model, 2010, 16(2):311.

[12] 李广远,陈彻,楚惠媛. 红芪总黄酮对白血病细胞诱导分化的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(7):39.

[13] 斯拉甫,艾斯卡尔,伊力哈木江,等. 一枝蒿总黄酮类调节人肝癌细胞凋亡基因 p53、Fas 和 bcl-2 的表达[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2001, 17(2):226.

[14] 苏军英,马吉祥,李会庆,等. 大豆异黄酮诱导胃癌原代细胞凋亡的分子机制[J]. 齐鲁医学检验, 2002, 13(3):17.

[15] 任霞,李翠玲,王恒孝,等. 黄芩苷诱导 HL-60 细胞凋亡的分子机制研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2012(4):847.

[16] Chen Y C, Shen S C, Lin H Y, et al. Rutinoside at C7 attenuates the apoptosis-including activity of flavonoids [J]. Bio Pharm, 2003, 66:1139.

[17] 宋善俊,彭志刚,罗军,等. 芒果苷对 K562 细胞端粒酶活性和细胞周期的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(1):13.

[18] Cassidy C E, Setzer W N. Cancer-relevant biochemical targets of cytotoxic *Lonchocarpus flavonoids*: a molecular docking analysis[J]. J Mol Model, 2010, 16(2):311.

[19] 何晓山,代蓉,陈秀红,等. 滇黄芩总黄酮急性毒性及抗实验性心律失常作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 17(10):150.

[20] 苗维纳,沈映君,曾晓荣,等. 葛根素对豚鼠心肌细胞动作电位及有效不应期的影响[J]. 中国药理学通报, 2001(5):565.

[21] 郭晓纲,陈君柱,张雄,等. 葛根素对大鼠心肌细胞 L 型钙离子通道的影响[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(3):60.

- [22] 竺晓鸣, 杜冠华. 天然舒张血管活性物质研究进展[J]. 中国天然药物, 2006, 4(2):81.
- [23] Fu X C, Wang M W, Li S P, et al. Vasodilatation produced by Ori-entin and its mechanism study[J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(1):37.
- [24] 郑炜, 史道华. 葛根素心血管作用机制的研究进展[J]. 中国药师, 2008, 11(2):171.
- [25] 陈维, 章茂顺, 王家良, 等. 槲皮素及异鼠李素对去甲肾上腺素促人血管平滑肌细胞增殖的抑制作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(6):749.
- [26] 裴凌鹏, 惠伯棣, 金宗濂, 等. 黄酮类化合物的生理活性及其制备技术研究进展[J]. 食品科学, 2004(2):203.
- [27] 林秋实, 陈吉棣. 山楂及山楂黄酮预防大鼠脂质代谢紊乱的分子机制研究[J]. 营养学报, 2000, 22(2):131.
- [28] 尤翠兰, 苏佩清. 黄酮类化合物调血脂作用及其机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(12):93.
- [29] 张海燕, 邬伟魁, 杨军宣, 等. 槲子对心脑血管系统的作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 18(14):294.
- [30] 付伟, 刘婷, 杨彩玉, 等. 天山花楸叶总黄酮对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(2):251.
- [31] Ajay M, Francis I A, Ali M M, et al. Quercetin, a flavonoid antioxidant, modulates endothelium-derived nitric oxide bioavailability in diabetic rat aortas[J]. Nitric Oxide, 2007, 16(4):442.
- [32] 谭宏棣, 孙懿, 覃斐章, 等. 柿叶总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(1):27.
- [33] 吕纪华, 贺敏, 黄建春, 等. 玉郎伞黄酮对心肌缺血再灌注损伤心肌组织 ATP 酶和凋亡蛋白的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13):162.
- [34] 李红月, 陈超. 黄酮类化合物对心肌缺血再灌注损伤的作用研究进展[J]. 山东医药, 2010, 50(23):115.
- [35] 邬伟魁, 张海燕, 宋伟, 等. 糖尿病血管并发症的中药防治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19):292.
- [36] Soto C, Recoba R, Barron H, et al. Silymarin increases antioxidant enzymes in alloxan-induced diabetes in rat pancreas[J]. Comp Bio Phy C Tox Pharm, 2003, 136(3):205.
- [37] Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, et al. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas[J]. Pharm Res, 2005, 51(2):117.
- [38] Vessal M, Hanmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats[J]. Canp Bio Phy C Tox Pharm, 2003, 135C(3):357.
- [39] 全吉淑, 尹学哲, 柳明珠, 等. 大豆异黄酮对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用的研究[J]. 中草药, 2005, 36(9):101.
- [40] 张燕, 李琳琳, 木合布力·阿布力孜, 等. 新疆昆仑雪菊 5 种提取物对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7):166.
- [41] 刘智, 周晓霞, 苏佩清, 等. 黄芩茎叶总黄酮治疗 2 型糖尿病性高脂血症大鼠的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(1):5.
- [42] 李楠, 范颖, 贾旭鸣, 等. 黄芪不同有效部位对糖尿病模型大鼠血清胰岛素、脂联素的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5):44.
- [43] 贺敏, 李雅萍, 黄仁彬. 抗糖尿病黄酮类活性成分的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2009(17):1481.
- [44] Liu D, Zhen W, Yang Z, et al. Genistein acutely stimulates in-sulin secretion in pancreatic beta-cells through a cAMP-dependent protein kinase pathway[J]. Diabetes, 2006, 55(4):1043.
- [45] 刘金霞, 邓淑华, 杨贺松, 等. 黄芩茎叶总黄酮的抗炎作用机制的研究[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(6):713.
- [46] 石新兰, 凌允礼, 侯健存. 亚硒酸钠及抗氧化剂抑制小鼠肺泡 Arthus 血管炎发生的机制[J]. 中国医学科学院学报, 1999, 21(4):256.
- [47] 陈季武, 朱振勤, 杭凯, 等. 八种天然黄酮类化合物的抗氧化构效关系[J]. 华东师范大学学报:自然科学版, 2002, 13(1):90.
- [48] 冯正权, 倪克锋, 何煜, 等. 三叶青黄酮诱导 SGC-7901 胃癌细胞凋亡的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(6):669.
- [49] 李文海, 梁军, 王春梅, 等. 水飞蓟素可通过 MAPK 信号转导通路促进肺腺癌 A549 细胞凋亡[J]. 第四军医大学学报, 2008, 11(5):461.
- [50] 吴华涛, 马涛, 孟勇. 芹菜素对肿瘤抑制作用研究进展[J]. 中国现代医生, 2009, 47(6):41.
- [51] 蒋柳云, 刘玉明. 黄酮类化合物抗肿瘤活性的构效关系研究[J]. 计算机与应用化学, 2005(4):21.
- [52] López-Posadas R, Ballester I, Abadía-Molina A C, et al. Effect of flavonoids on rat splenocytes, a structure-activity relationship study[J]. Bio Pharm, 2008, 76:495.
- [53] 李建康, 和凡, 毕惠嫦, 等. 黄酮类化合物对细胞色素 P450 CYP1A2 的抑制作用及其构效关系研究[J]. 药学学报, 2008, 43(12):1198.

## 鳞毛蕨属植物化学成分研究进展

张橡楠<sup>1\*</sup>, 周大鹏<sup>2</sup>

(1. 河南医药技师学院, 河南 开封 475008;

2. 河南大学中药研究所, 河南 开封 475004)

**[摘要]** 总结有关鳞毛蕨属植物化学成分研究的文献 57 篇, 对鳞毛蕨属植物化学成分的种类、结构进行综述。至今已从鳞毛蕨属植物中分离鉴定出间苯三酚类化合物 81 个, 萜类化合物 18 个, 黄酮类化合物 4 个, 其他类型化合物 2 个, 该属植物的化学成分多样, 而且大部分具有生物活性。我国鳞毛蕨属植物资源丰富, 植物化学的研究工作应与生物活性的研究工作相结合, 对鳞毛蕨属植物的研究虽有很大进展, 但对该属植物的药理活性研究还不够深入, 大多都集中在提取物的活性研究上, 如能把化合物的筛选和其药理活性研究很好地结合起来, 将能很好地促进鳞毛蕨属药用植物资源的开发利用。

**[关键词]** 鳞毛蕨属; 化学成分; 种类; 结构

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0344-04

**[doi]** 10.11653/syjf2013110344

### Progress in Chemical Constituents of Genus *Dryopteris*

ZHANG Xiang-nan<sup>1\*</sup>, ZHOU Da-peng<sup>2</sup>

(1. Henan Pharmaceutical Technician College, Kaifeng 475008, China;

2. Institute of Natural Products, Henan Province, Kaifeng 475004, China)

**[Abstract]** To review the chemical constituents of genus *Dryopteris*. To review the types of compounds, and their structures from the reference. Eighty-one Phloroglucinol derivatives, 18 terpenoids, 4 flavonoids and 2 other type of compound were isolated and identified from plants of genus *Dryopteris*. The resources of genus *Dryopteris* are very abundant in China. To make better use of this resource, the chemical studies should be

**[收稿日期]** 20121226(004)

**[通讯作者]** \* 张橡楠, 高级讲师, Tel:13937800978, E-mail: zhangxiangnan11@163.com

[54] Anso E, Zuazo A, Irigoyen M, et al. Flavonoids inhibit hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression by a HIF-1 independent mechanism[J]. Bio Pharm, 2010, 79:1600.

[55] 张红雨. 黄酮类抗氧化剂结构活性关系的理论解释[J]. 中国科学: B 辑, 1999, 29(1):91.

[56] Modak B, Contreras M L, González-Nilo F, et al. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids isolated from the resinous exudate of *Heliotropium sinuatum*[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15:309.

[57] Cai Y Z, Sun M, Xing J, et al. Structure-radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants [J]. Life Sci,

2006, 78:2872.

[58] WU Jiu hong, WANG Xihong, YI Yanghua, et al. Anti-AIDS agents 54. A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from *Genus desmos* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13(10):1813.

[59] Sartor L, Pezzato E, Dellaica I, et al. Inhibition of matrix-proteases by polyphenols: chemical insights for anti-inflammatory and anti-invasion drug design[J]. Bio Pharm, 2002, 64(2):229.

[60] Paoletti T, Fallarini S, Gugliesi F, et al. Anti-inflammatory and vascular protective properties of 8-prenylapigenin[J]. Eur J Pharm, 2009, 620(1/3):120.

[责任编辑 邹晓翠]