

黄酮类化合物药理作用的研究进展*

曹伟国^{1,2}, 刘志勤¹, 邵云¹, 陶燕铎^{*}

(1 中国科学院西北高原生物研究所, 西宁 810001 2 中国科学院研究生院, 北京 100031)

摘要 总结黄酮类化合物在药理作用方面的研究近况, 在阐述黄酮类化合物的生物活性、药理作用的同时, 结合结构分析和作用机制, 揭示与其部分活性相关的构效关系, 并对黄酮类化合物药理作用的研究提出进一步的展望。

关键词 黄酮类化合物 药理作用 构效关系

中图分类号 Q 946.8 文献标识码 A

A progress in pharmacological research of flavonoids

CAO Wei-guo^{1,2}, LIU Zhi-qin¹, SHAO Yun¹, TAO Yan-duo^{*}

(1 Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810001, China 2 Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100031, China)

Abstract This paper summarizes the recent status of flavonoid compounds in pharmacological research. Expatiating bioactivity and pharmacological functions of flavonoid compounds, the thesis posts some structure-activity relationship of flavonoid compound concerning structure analysis and mechanism of action, and brings forward prospect about its pharmacological function research.

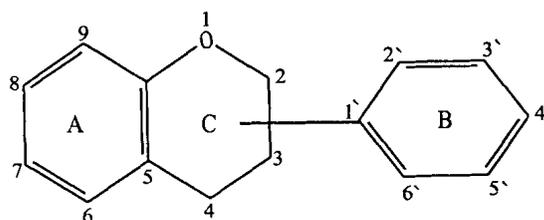
Key words flavonoids compounds pharmacological effect structure-activity relationship

黄酮类化合物(flavonoids compounds)是植物次生代谢产物, 广泛地存在于自然植物中, 以游离态或与糖结合为苷的形式存在, 不仅数量种类繁多, 而且结构类型复杂多样, 表现出多种多样的药理活性, 能防治心脑血管系统的疾病和呼吸系统的疾病, 具有抗炎抑菌, 降血糖, 抗氧化, 抗辐射, 抗癌, 抗肿瘤以及增强免疫能力等药理作用。近年来, 黄酮类化合物的研究进入了一个新的层次, 随着对其构效关系的深入研究, 发现了部分药理作用的作用机制, 为其在医药、食品领域的应用提供了理论依据, 加快了黄酮类化合物的开发利用。

1 黄酮类化合物的功能结构

黄酮类化合物是一类多酚化合物(polyphenolic

compounds), 泛指两个苯环通过中央三碳链相互连结而成的一系列 C₆-C₃-C₆ 化合物^[1], 具有以下骨架:



C₆-C₃-C₆

天然黄酮类化合物多是此基本结构的衍生物, 且多以糖苷形式存在, 常见的取代基有-OH、-OCH₃以及萜类侧链等, 目前发现的已达 8000 余种。但黄酮类化合物因结构不同, 表现出来的生物活性差异

* 收稿日期 2003-01-20 修改稿收到日期 2003-07-07
基金项目 中国科学院生命科学与生物技术局“十五”预研项目
作者简介 曹伟国(1978-), 男, 汉族, 在读硕士研究生。
* 通讯联系人. Correspondence to TAO Yan-ze

很大,研究表明:黄酮类化合物分子中心的 α β 不饱和和吡喃酮是其具有各种生物活性的关键,C-7位羟基糖苷化和C-2-C-3位双键氢化则会引起黄酮类化合物的生物活性降低,而A、B、C三环的各种取代基则决定了其特定的药理活性^[2],从而决定了其不同生物活性。

2 药理作用及构效关系

2.1 抗癌抗肿瘤

黄酮类化合物抗癌抗肿瘤作用的研究由来已久,目前已发现具有抗癌抗肿瘤作用的黄酮类化合物比较多,主要有槲皮素、水飞蓟素、芦丁、柚皮苷、杨梅黄酮和芹菜配基等。研究发现黄酮类化合物主要通过三种途径来达到抗癌、抗肿瘤作用,即抗自由基作用、直接抑制癌细胞生长和抗致癌因子等。

许多致癌因子导致自由基在体内富集,引起脂质细胞的脂质过氧化使细胞DNA解链断裂,从而引发癌症。黄酮类化合物具有抗自由基作用和抗氧化作用,可以通过抑制脂质的过氧化引起的细胞破坏而达到抗癌的目的。在对槲皮素抗自由基作用的研究中发现,槲皮素在 mmol/L^{-1} 浓度时就具有抗癌作用,是有效的自由基捕获剂和抗氧化剂。槲皮素可通过三种形式起到抗自由基的作用,即与超氧阴离子结合减少氧自由基的产生;与 Cu^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Mn^{2+} 络合阻止羟自由基的形成;与脂质过氧化基(ROO)反应抑制脂质过氧化的反应^[3]。黄酮类化合物还可作用于肿瘤细胞的M期或S期,来干扰肿瘤细胞的细胞周期来抑制肿瘤的增殖,如查尔酮可抑制蛋白激酶C(PKC)的活性,改变细胞蛋白质的磷酸化过程来抑制肿瘤细胞的生长^[4]。黄芩苷(baicalein)能强烈抑制3种肝癌细胞株拓扑异构酶II活性,且能抑制肝癌细胞增殖。研究发现芹菜配基(apigenin)具有诱导 C_{50} 和308小鼠皮肤细胞和人类白血病HL-60细胞周期停止于 G_2/M 期的作用,从而起到抑制肿瘤细胞增殖的作用,此作用在除去芹菜配基24h后可被逆转^[5]。Brownson D M研究发现普通食物大豆中的黄豆苷和染料木黄酮也具有抑制癌细胞生长的生物活性^[6]。此外,黄酮及黄酮衍生物对一些致癌因子有抑制作用或拮抗作用,研究结果证明,槲皮素能有效诱导微粒体芳烃羟化酶、环氧化物水解酶,使多环芳烃和苯并芘等致癌物质通过羟基化,水解失去致癌活性,起到抗癌的效果。

黄酮类化合物抗癌抗肿瘤药理作用的构效关系(SAR)研究表明:黄酮抗癌抗肿瘤作用与其抗氧化

抗自由基作用有很大的关系,而黄酮类化合物抗自由基作用强弱受其结构影响,如C-2-C-3位双键,酚羟基取代模式及数目和羟基甲氧基取代以及B环上存在邻二酚羟基,都影响其抗癌效果^[7]。朱振勤等^[8]研究了12种黄酮的构效关系发现:羟基在B环上时比羟基在A环上具有更强的抗自由基能力。C-3位的羟基或配糖体也影响其清除自由基的活性。此外,一般来说,查尔酮A环C-4位羟基是对蛋白激酶C(PKC)抑制的必要基团,当其被修饰后,往往会引起黄酮类对PKC抑制活性的降低甚至完全丧失。

2.2 抗心脑血管疾病

黄酮类化合物可治疗心脑血管系统的一些疾病,有降血脂、胆固醇的作用,还具有抑制血栓和扩张冠状动脉等作用,可用于治疗高血压、动脉硬化。最早发现的降压药是芦丁,以后又陆续发现黄芩苷、海棠素、刺槐苷、木犀草素-7-葡萄糖苷都是有效的降压药,另外槲皮素、葛根素、山奈酚、黄芩素、茶多酚、芸香苷等都对心脑血管疾病起作用。

黄酮类化合物能够阻断 β 受体在亚细胞水平上对线粒体产生正性影响以及可以抑制心脏磷酸二酯酶(PDE)的活性而具有变时性调节心肌收缩的作用。“心乐片”主要成分为大豆总黄酮,可以明显增加冠脉血流量和脑血流量,并有减慢心率,使心肌收缩力减弱和降低血压等作用,有利于改善心肌耗氧和供氧的平衡^[9],可有效地防治高血压和冠心病。

黄酮类化合物具有扩张血管的作用,可以改善心肌平滑肌的收缩舒张功能,其作用机制与黄酮类化合物调节平滑肌细胞膜外 Ca^{2+} 内流和细胞内 Ca^{2+} 释放有关。甲基黄酮醇胺酸盐(MFA)前期研究表明MFA有抗实验性心率失常、实验性心肌梗塞和实验性血栓形成的作用,可以抑制钾钙引起的兔主动脉条及平滑肌收缩^[10]。此外淫羊藿苷也具有扩张血管的作用。

动物实验证明大豆黄酮有降血脂和降低胆固醇的作用,用大豆蛋白来饲养动物(家兔、大鼠、仓鼠、猪、狒狒、豚鼠)均能观察到血浆胆固醇的降低^[11]。大剂量葛根素(500mg/kg)能明显降低血清胆固醇,并可使血糖有明显地降低^[12],另外山楂中分离的槲皮素-3-葡萄糖苷、牡荆素-4-鼠李糖苷和槲皮素也具有降血清胆固醇的作用^[13]。朱向明、赵振东研究发现茶多酚(green tea polyphenols, GTPs)具有调节血脂代谢的作用, GTPs能降低血甘油三酯(TG)、胆固醇(CHO)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-

C), 提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 降低载脂蛋白 apoB₁₀₀和升高 apoA₁, 影响LDL 的氧化修饰等^[14], 另外枸杞黄酮等也有降血脂的作用。

此外, 槲皮素还有抗凝血作用。人血小板细胞骨架主要由F-肌动蛋白、肌动蛋白结合蛋白和 α -辅肌蛋白组成, 它们组成的微丝在血小板的变形、颗粒释放、伸展和收缩中起着重要作用。宋芝娟等^[15]就槲皮素对血小板的作用进行了研究, 发现槲皮素二硫酸酯二钠可强烈抑制凝血酶诱导的猪血小板肌动蛋白聚集, IC₅₀可达到30 $\mu\text{mol/L}$ 。由于血小板在血栓形成与止血等多种生理、病理过程中起重要作用, 故槲皮素对于血栓栓塞性疾病有着广泛的理论、应用价值。

医学研究发现自由基是引起心脑血管疾病的罪恶之源, 而黄酮类化合物是一种极强的自由基清除剂, 分子中心的 α β 不饱和吡喃酮是其构效关系的核心, 其中抑制磷酸二酯酶活性与此类化合物中的羰基和A环C-4羟基有关。Chan在黄酮和黄酮醇舒张大鼠离体胸主动脉的试验中研究得出C-3位的羟基取代对黄酮醇刺激内皮依赖性血管舒张是很重要的, 同时还发现A环缺少羟基时会提高黄酮对血管的舒张能力^[16]。

2.3 抗炎镇痛作用

黄酮类化合物具有抗炎镇痛作用, 在临床可用来治疗脓肿溃疡以及病原微生物引起的炎症疾病等, 目前我国开发的新药中已有此类产品。

目前已发现多种黄酮具有抗炎作用, 前苏联学者研究表明, 氨基乙酰胺香豆素(glycycomarin)有较强的消炎和抗变态作用, 比磺胺和抗生素的药效要好。杨东梅、许实波等从穿心草中分离得到的1,6-二羟基-3,5-二甲氧基酮(CX)具有直接的抗炎作用, 研究表明, CX对二甲苯所致的小鼠耳肿胀, 乙酸所致的小鼠腹腔毛细血管通透性增加, 鸡蛋清致大鼠足肿胀这三种急性炎症都有明显的抑制作用^[17]。日本学者小菅卓夫等从甘草中分离得到了有抗炎活性的黄酮类成分liquiritin^[18], 已经作为消化性溃疡药收入到日本医药品集中。药理实验证明棠茶总黄酮给药对巴豆油和角叉菜胶引起的急性炎症和纸片埋藏引起的慢性肉芽肿均有明显的抗炎作用^[19]。耿东升等实验发现雪莲注射液能明显抑制角叉菜胶所致的大鼠足跖肿胀, 可是小鼠疼痛潜伏期明显延长^[20]。Onwukaeme N D从尼日利亚的民族植物药*Baphia nitida* Lodd中用层析法得到的黄酮, 对巴豆油致小鼠耳肿胀有明显的抑制作用^[21]。另外黄芪

苷、查尔酮等也具有很强的抗炎作用。黄酮类化合物抗炎作用的机制是在于其抑制前列腺素(PG)和白三烯C₄(LTC₄)的合成。

黄酮类化合物抗炎活性的构效关系研究当中发现, 银杏双黄酮的抗炎活性随甲基数目的增加而降低。另外, Panthong等对姜科植物*B.oesenbergia Pandurata*中的14个黄酮化合物进行了抗炎活性实验发现, 黄酮和黄烷酮A环的5和7位有甲氧基时, 显示最强的抗炎活性。C环2和3位的双键对活性并不重要。5位上有羟基时活性明显降低。C环3位甲氧基对活性无影响。B环上的甲氧基可使抗炎活性有中等程度的降低。黄烷酮5和7位有羟基存在则无活性。无吡喃环可使查尔酮的活性大大降低。黄酮类化合物亲脂性可能是影响抗炎活性的主要因素, 因为亲脂性对抑制脂氧化酶是必须的^[22]。Sartor L等通过27种黄酮化合物抑制白细胞胰肽酶E和白明胶酶的试验发现, 抑制白细胞胰肽酶E活性对应的结构是由C-3位为羟基或半酰基。B环上的有3个羟基。C-4'位上有一个羟基。并且C-2, C-3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-3位的半酰基是必需的^[23]。

2.4 免疫调节作用

黄酮类化合物能增强机体的非特异免疫功能和体液免疫功能, 黄酮类化合物可以通过对巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)、LAK细胞、细胞因子以及影响胸腺来进行免疫调节作用。

据研究, 沙棘总黄酮(TFH)能增加T细胞百分率、胸腺指数、脾特异玫瑰花形成细胞(SRFC), 能拮抗环磷酰胺引起的SRFC减少, 并且在低浓度时促进淋巴细胞转化(淋转), 高浓度时抑制淋转, 从而提高机体的免疫功能^[24]。淫羊藿总黄酮(TFE)对大剂量氢化可的松和羟基脲所致免疫功能低下模型小鼠巨噬细胞的吞噬功能有明显增强作用^[25]。另外, 王亚平等的红细胞粘附花环实验结果表明, 槲皮素可以促进脾淋巴细胞增殖, 槲皮素腹腔注射50、100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 能显著提高IL-2的产生和活性, 提高NK细胞的杀伤效应, 对抗强的松龙的免疫抑制作用, 并使红细胞膜表面C_{3b}受体活化^[26]。杨贤强等研究发现, 茶多酚使荷瘤小鼠的免疫器官胸腺和脾脏的相对重量和细胞数增加, 同时免疫淋巴细胞的粘瘤指数(ATI)和钻瘤指数(ETI)明显提高, 表明茶多酚促进了免疫力低下的荷瘤小鼠的免疫功能^[27]。在这

方面我们也开展了一些工作:从枸杞叶中提取的总黄酮可以显著地增加小鼠免疫器官(胸腺和脾脏)的重量,对细胞免疫和体液免疫均有一定的促进作用,我们开发的枸杞叶产品——红鼎天精茶已投放市场。

至今尚未完全阐明其作用机制。据资料报道,已提出了几种可能的机制:(1)与免疫器官(胸腺或脾脏)或免疫细胞上的雌激素受体竞争结合而影响免疫功能。目前的一些实验资料支持这一观点,尤其在抗癌作用方面,植物雌激素通过竞争结合雌激素受体,增加性激素结合蛋白的合成,抑制肿瘤细胞的增殖。有学者通过实验发现:大豆黄酮与染料木素对免疫系统(尤其是T淋巴细胞)的雌激素受体有相似的亲和力,大豆黄酮能显著促进脾淋巴细胞增殖及其白细胞介素2(IL-2)和白细胞介素3(IL-3)的产生,而相同剂量的染料木素却没有显著影响,对于这一机制还有待于进一步研究。(2)调节垂体分泌GH和PRL,降低体内的SS水平。临床和实验早有报道,在巨人症时可见胸腺和淋巴组织增生,切除大鼠垂体后胸腺生长立即停止,长成后胸腺重量不及正常的一半。GH和PRL的免疫学效应主要是通过受体实现的,已发现在人、猴、大鼠、小鼠、豚鼠、兔、绵羊、牛、鸽和蛙等淋巴组织中存在GH和PRL受体。另外GH和PRL又可促进胸腺上皮细胞合成和分泌胸腺素,通过胸腺素来间接调节免疫功能。

2.5 雌激素样作用

许多黄酮类化合物具有雌性激素样作用,能够调节内分泌,主要表现在其降血糖作用,以及治疗骨质疏松的作用等方面。

近年来,糖尿病患者呈逐年上升的趋势,已被列为威胁人类健康的三大疾病之一。其发病机理是:胰腺分泌胰岛素失调引起血糖升高而引起糖尿病;另外醛糖还原酶、自由基、脂质过氧化、低密度脂蛋白氧化性的改变等因素参与了糖尿病及其并发症的进一步发展。荻田善三郎证实黄芩的黄酮类成分中,BA I有较强的抗胰蛋白酶作用,其 IC_{50} 为 5×10^{-7} mol/L,而黄芩以外的其它6种黄酮类成分的抗胰蛋白酶作用弱,其 IC_{50} 为 10^{-5} mol/L,推测其抑制胰蛋白酶作用与其结构中黄酮骨架邻接的羟基有关^[28]。Soto等实验证明水飞蓟素清除自由基稳定生物膜对胰岛的损伤其保护性作用,从而降低血糖,主要表现在降低胰岛的血清丙二醛(MDA)水平、升高血液和胰岛的谷胱甘肽(GSH)水平,同时组织四氧嘧啶引起的血糖持续升高^[29]。

黄酮类化合物所具有的雌激素样作用,和甾类激素一样具有兴奋和抑制双重效应,通过与雌激素受体亲和或抑制其中一些酶来发挥作用。在妊娠期大豆黄酮能显著地提高泌乳前期大鼠乳腺的重量、DNA与RNA以及RNA/DNA值,同时显著地提高大鼠的泌乳量、血清GH和PRL含量及乳腺细胞浆雌二醇数目和亲和力^[30]。此外,黄酮类化合物与生长因子一样有促进生长的作用,它通过控制性激素的释放或促进性腺的作用或阻碍性激素的代谢或提高雌激素活性的途径来加快子宫的生长。

近年来发现黄酮类化合物可以通过调节内分泌来治疗骨质疏松症,用摘除卵巢法结合低钙饲料建立大鼠骨质疏松模型。淫羊藿总黄酮在75~300 mg/kg剂量范围内连续给药3个月,与模型组大鼠比较,能明显提高大鼠股骨表面密度(W/LD)和骨密度(BMD)而不升高子宫系数及血清雌二醇(s-E2)水平,并有提高骨Ca、骨P的趋势。高剂量组大鼠血清碱性磷酸酶(s-ALP)降低,股骨骨密度升高。骨形态计量学结果表明,高剂量组大鼠骨小梁吸收表面百分率(TRS%)和形成表面百分率(TFS%)等参数明显降低,骨小梁体积百分率(TBV%)明显提高^[31]。黄酮类化合物对骨质疏松症的作用机理在于:其一,它既可抑制前列腺素 E_2 (PGE₂)的胶原蛋白合成增加,又能抑制PGE₂的胶原蛋白合成减少,即抑制^[3H]-脯氨酸进入可消化的胶原蛋白和非胶原蛋白中,并在低浓度PGE₂时主要作用于非胶原蛋白的合成,高浓度PGE₂时主要作用于胶原蛋白合成,因此可以用于治疗骨病;其二,它能提高甲状腺对雌激素的敏感性,使甲状腺C细胞分泌降钙素的作用加强,最终抑制骨再吸收而治疗骨质疏松;其三,它能抑制饮食中缺钙和维生素D引起的骨密度和骨钙含量的降低^[32]。

关于黄酮类化合物调节内分泌作用的构效关系研究目前尚不十分明确,但可以肯定的是其抗氧化作用与抑制酶活性是调节内分泌的关键。在研究其抗糖尿病作用时,结构分析,黄酮类化合物B环C-2、C-3位上-OH,C-2、C-3位双键及糖基取代基上-OH发挥主要作用,查尔酮还与C环开环有关^[33]。而黄酮类化合物作为醛糖还原酶抑制剂(ARI),发挥作用的构效功能基团是苯并 γ 吡喃酮,其中C-7位羟基和C-4位羟基可以提高黄酮类化合物的抑制活性。

2.6 抑菌抗病毒

黄酮类化合物抗菌抗病毒作用已经得到医药界

的肯定,这方面进行的研究较多,如银杏黄酮、槲皮素、桑色素(morin)、山奈酚、木犀草素和杨梅黄酮等均有抗病原微生物和抗病毒的作用。

Xu H X 验证了 7 种结构类型的 38 种黄酮对具有抵制抗生素作用细菌的抑制活性,试验发现杨梅酮(Luteolin)和毛地黄黄酮(myricetin)抑菌作用明显,杨梅酮可以显著地抑制 *Burkholderia cepacia* 生长繁殖^[34]。甘草黄酮化合物 licochalcone A、licochalcone B、glabridin、glabrene 等对革兰氏阳性菌中的金葡球菌和枯草杆菌的抑制作用相当于链霉素,对酵母菌和真菌的抑制作用高于链霉菌,对大肠杆菌和绿脓杆菌的抑制作用远低于链霉素^[35]。我们在对白刺研究过程中发现,从白刺中提取的总黄酮对革兰氏阳性菌、葡萄球菌、大肠杆菌有明显的抑制作用,现正在进一步地研究中。

石钺、石任兵等在对银翘散抗流感病毒作用的物质基础进行研究时,从银翘散抗流感病毒有效部位群中分离得到 6 种黄酮类成分,分别是醉鱼草苷、金合欢素、橙皮苷、异甘草素、异甘草苷和金丝桃苷,证明黄酮类化合物是银翘散抗流感病毒的主要物质基础^[36]。黄芩素(baicalein,BA I)是黄芩中抗菌的有效成分,研究表明,BA I 对多种革兰染色阳性菌、革兰染色阴性菌及螺旋体等均有抑制作用。黄芩也具有抗真菌活性,对多种致病性真菌,如白色念珠菌,许兰毛癣菌等有一定抑制作用。近来研究显示,BA I 还具有抗艾滋病病毒(HIV)的作用,能诱导感染 HIV 的细胞发生凋亡^[37]。有学者通过细胞培养发现 BA I 可抑制艾滋病病毒(HIV-1),并抑制逆转录酶(HIV-1 RT)。但是,如果 BA I 的 C-6 位羟基被遮蔽,则丧失抑制 HIV-1 RT 的活性,说明 6 羟基为抑制 HIV-1 RT 活性所必需。另外 Gastrillo 等报道了甲基槲皮素能选择性地抑制脊髓灰质炎病毒的 RNA 合成,有效阻止脊髓灰质炎病毒的复制^[38]。

A Icaraz L E 选用了 18 种天然及人工合成的黄酮,进行抑制抗甲氧苄青霉素的细菌试验,发现查尔酮 C-2 位和黄烷酮 C-5 位上存在羟基时会加强其抑菌活性,当羟基被甲基取代时,就会降低其抗菌活性^[39]。Hu C Q 等在研究黄酮类化合物抗 HIV 病毒的构效关系时,选用了 35 种黄酮,其中 8 种从菊科植物中分离得到,通过验证其抑制 HIV 病毒在 H9 细胞中的复制,结果发现 5,7-二羟黄酮(chrysin)具有最强的抗 HIV 病毒的活性。构效关系研究表明:黄酮类化合物在 C-5 和 C-7 位存在羟基,同时 C-2 和 C-3 通过双键连接时,就具有抑制 HIV 病毒的活

性;如果 B 环上有羟基或卤素取代时,就会增加此黄酮的毒性,并且会引起活性的降低^[40]。

2.7 抗氧化抗衰老

黄酮类化合物还有抗衰老的作用,作用机制主要与抗氧化作用有关。关于衰老机理的自由基学说认为,机体内的自由基可在细胞代谢过程中产生,也可由环境因素促成。随年龄增长,体内自由基增多。自由基在体内可直接或间接地发挥强氧化剂作用而与机体内核酸、核蛋白和脂肪酸相结合,转变成氧化物或过氧化物^[41],使之丧失活性或变性,细胞功能发生障碍,引起机体逐渐衰老或病变。而黄酮类化合物有很强的抗氧化作用,可以通过抑制和清除自由基和活性氧来避免氧化损伤,已有实验证明多种黄酮类化合物具有抗衰老的作用,如茶多酚、槲皮素、芹黄素、木犀草素、儿茶素、芦丁等。

研究其构效关系时发现,一般情况下,多羟基的黄酮类化合物清除自由基的能力比较强,并且 C-5、C-7 位酚羟基是其保持活性所必需的,这两处的酚羟基与过渡金属络合有关系,并发现 C-7 位羟基有较强的酸性时有利于提高清除自由基的能力。

2.8 抗辐射

电辐射作用于生物体引起产生的自由基容易使细胞结构和功能的损坏,黄酮类化合物因为具有抗自由基的作用因而具有抗辐射的能力。赵雪英等在槲皮素抗辐射损伤作用实验中观测⁶⁰Co γ 射线照射人外周血淋巴细胞增殖以及小鼠骨髓 DNA 和脾 LPO 含量,结果表明,槲皮素可提高人外周血淋巴细胞的辐射抗性,增加受照小鼠骨髓 DNA 的含量,降低脾脏 LPO 的含量^[42],证明槲皮素具有一定的抗辐射作用。

3 展望

近年来,世界上掀起了植物药开发的热潮,植物药以其天然低毒的特点倍受青睐,而黄酮类化合物更是以其广谱的药理作用引人注目。随着人们对黄酮类化合物研究的加深,逐渐开发出了一大批黄酮类药物。但是由于其结构复杂,并且作用位点较多,因而对一些病症缺乏针对性和选择性,加上药效缓慢等因素,限制了黄酮类药物的进一步开发和利用。另外由于部分黄酮类化合物的作用机理尚不清楚,要进一步开发黄酮类药物,需要加强深层次的研究,特别应加强关于其构效关系的研究。在弄清构效关系的基础上就能够以黄酮类化合物为先导化合物来进行结构改造和结构优化,使其具有针对性和高效

性,这样必将会开发出新一代的药物,对新药的发展 产生重大的影响 .

参考文献 :

- [1] 谭仁祥. 植物成分分析[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 486- 502
- [2] HU CH(胡 春). Antioxidative property of flavonoid[J]. *China Oils and Fats*(中国油脂), 1996, **21**(4): 18- 21(in Chinese).
- [3] KUO SM, LEAVITT P S, LINC P. Dietary flavonoids interact with trace metals and affect metallothionein level in human intestinal cells[J]. *Biol Trace Elem. Res*, 1998, **6**, **62**(3): 135- 153
- [4] ZHANG YW(张彦文). The pharmacology and the structure-activity relationship of the chalcones[J]. *Foreign Medical Sciences Section on Pharmacy*(国外医学药学分册), 1996, **8**(23): 218- 223(in Chinese).
- [5] HUANG H Y(黄华艺), CHA XL(查锡良). Development in research of antitumor effect of flavones compounds[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*(中国新药与临床杂志), 2002, **21**(7): 428- 433(in Chinese).
- [6] BROWNSON D M, AZDIN S G, FUQUA B K, et al. Flavonoid effects relevant to cancer[J]. *J. Nutr*, 2002, **11**, 132(11 Suppl): 3482S- 3489S
- [7] JOYEUX M, LOBATEN A, ANTON R. Comparative antiperoxidant, antinecrotic and scavenging properties of terpenes and biflavones from Ginkgo and some flavonoids [J]. *Planta Med*, 1994, **61**(2): 66- 69.
- [8] CHEN J W, ZHU Z Q, HU T X, ZHU D Y. Structure-activity relationship of natural flavonoids in hydroxyl radical-scavenging effects [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, **7**, **23**(7): 667- 72
- [9] 陈新谦, 金有豫主编. 新编药理学(第14版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 271- 276
- [10] HUA H(华 辉), GUO Y(郭 勇). Development in pharmacological research of flavonoids[J]. *Guangdong Pharmaceutical Journal*(广东药学), 1999, **9**(4): 10- 14(in Chinese).
- [11] BALM R F. An extract of soy flour influences serum cholesterol and thyroid hormones in rats and hamsters [J]. *J. Nutr*, 1996, **126**: 3046- 3053
- [12] ZHU Q L(朱庆磊), LU X R(吕欣然). Development in pharmacological and clinical apply research of puerarin[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*(中草药), 1997, **28**(11): 693- 696(in Chinese).
- [13] DUAN CH G(段重高), LI H W(李宏伟), XU L N(徐理纳). The Affection of brain tiny surroundings of syrian hamster[J]. *Chinese Medical Journal*(中华医学杂志), 1991, **71**(9): 516- 517(in Chinese).
- [14] ZHU X M(朱向明), ZHAO ZH D(赵振东). The progress of prevention and cure atherosclerosis research by green tea polyphenols from tea extracts[J]. *Clinical Focus*(临床荟萃), 1996, **11**(9): 416- 418(in Chinese).
- [15] SONG ZH J(宋芝娟), LIU W(刘文), LIANG N C(梁念慈), YU J(余 戟), MO L E(莫丽儿). Effect of disodium quercetin disulfate on the formation of f-actin pig platelet induced by thrombin[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*(中草药), 1997, **28**(8): 477- 479(in Chinese).
- [16] CHAN E C, PANNANGPETCH P, WOODMAN O L. Relaxation to flavones and flavonols in rat isolated thoracic aorta: mechanism of action and structure-activity relationships[J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2000, **2**, **35**(2): 326- 33
- [17] YANG D M(杨东梅), XU SH B(许实波). The preliminary research of anti-inflammation and toxicity of cansora Lucidissima Hand Mazz [J]. *Academic Journal of Guangdong College Of Pharmacy*(广东药学院学报), 2001, **17**(1): 33- 35(in Chinese).
- [18] JIA GH(贾国惠), JIA SH SH(贾世山). Development in pharmacological research of flavones of liquorice[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*(中国药学杂志), 1998, **9**, **33**(9): 513- 516(in Chinese).
- [19] WEI J(魏 捷), XIE ZH J(谢振家). The preliminary research of effective compounds and bacteriostasis and anti-inflammation of tangcha[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*(海峡药学), 1995, **7**(2): 10- 12(in Chinese).
- [20] GENG D SH(耿东升), LIU F(刘 发). Preliminary studies on effects and mechanism of injection of sanssorea involucrata[J]. *China Pharmacy*(中国药房), 1997, **8**(5): 205- 206(in Chinese).
- [21] ONWU KAEME N D. Anti-inflammatory activities of flavonoids of *Baphia nitida* Lodd. (Leguminosae) on mice and rats[J]. *J. Ethnopharmacol*, 1995, **5**, **46**(2): 121- 124
- [22] ZHANG A L(张鞍灵), LIU G Q(刘国强), MA Q(马 琼), GAO J M(高锦明). Structure-activity relationship of flavonoids[J]. *Journal of Northwest Forestry University*(西北林学院学报), 2001, **16**(2): 75- 79(in Chinese).
- [23] SARTOR L, PEZZATO E, DELL'ACCA I, CANIATO R, BIGGIN S, GARBISA S. Inhibition of matrix-proteases by polyphenols: chemical insights for anti-inflammatory and anti-invasion drug design[J]. *Biochem. Pharmacol*, 2002, **7**, **64**(2): 229- 237.
- [24] ZHONG F(钟 飞), JIANG Y(蒋 韵), WU F F(吴芬芬), SHU R H(舒荣华), CAIX D(蔡仙德), TAN J P(谭剑萍). Effect of total flavonoids of *Hippophae rhamnoides* on immune function in mice[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*(中草药), 1989, **20**(7): 43- 45(in Chinese).

- [25] YANG J Y(杨静玉), YU Q H(于庆海), LI SH(李 爽), XU J H(徐静华). Immunopotential of total Epimedium on immunodepressed mice[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University* (沈阳药科大学学报), 1998, **15**(2) 94- 97(in Chinese).
- [26] WANG Y P(王亚平), DING X Y(丁献义), PENG H(彭慧敏), GUO Z ZH(郭臧珍), ZUO J L(左吉亮), MA K Q(马克强). Quercetin regulation on cellular immunology[J]. *Journal of Hebei Medical University* (河北医科大学学报), 1998, **19**(3) :143- 145(in Chinese).
- [27] CAO M F(曹明富), LIN ZH H(林植华), YU Y Y(虞研原), YANG X Q(杨贤强). Effect of tea polyphenol on cellular immune function and antitumor activity[J]. *Modern Applied Pharmacy* (现在应用药理学), 1994, **8**, **11**(4) 53- 59(in Chinese).
- [28] ZHANG X P(张西平), LI ZH F(李宗芳), LIU X G(刘效恭). Review in pharmacological study of baicalin[J]. *Chinese Pharmaceutical Bulletin* (中国药理学通报), 2001, **17**(6) :711- 713(in Chinese).
- [29] YU L CH(于乐成), GU CH H(顾长海). Development in pharmacological response research of silymarin[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy* (中国医院药学杂志), 2001, **8**(21) :493- 494(in Chinese).
- [30] ZHANG R Q(张荣庆), HAN ZH K(韩正康), CHEN J(陈 杰), ZHANG CH L(张崇理). Daidzein diet promotes mammary gland development and lactation in pregnant rat[J]. *Acta Zoologica Sinica* (动物学报), 1995, **4**(41) :414- 419(in Chinese).
- [31] JI H(季 晖), LIU K(刘 康), GONG X J(龚晓健), LI SH P(李绍平), ZHANG M F(章明放). Effect of epimedium koreanum flavonoids on osteoporosis in ovariectomized rats[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis* (中国骨质疏松杂志), 2001, **7**(1) :4- 8(in Chinese).
- [32] LI J(李 洁), PAN X H(潘喜华), ZHONG W J(仲伟鉴), MI M(宓 铭). Development in research of prevention and cure osteoporosis by daidzein[J]. *Shanghai Journal of Preventive Medicine* (上海预防医学杂志), 2002, **12**(4) :191- 192(in Chinese).
- [33] ZHANG D Q(张德权), TAI J X(台建祥), FU Q(付 勤). Survey research and application on bioflavonoids[J]. *Food and Fermentation Industries* (食品与发酵工业), 1999, **25**(6) 52- 57(in Chinese).
- [34] XU H X, LEE S F. Activity of plant flavonoids against antibiotic-resistant bacteria[J]. *Phytother. Res.*, 2001, **15**(1) 39- 43
- [35] ODAKA K, TAMURA Y, YAMAMOTO M. Identification of antimicrobial and antioxidant constituents from licorice of Russian and Xinjing origin[J]. *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, **37**(9) :2 528- 2 531.
- [36] SHI Y(石 钺), SHI R B(石任兵), LIU B(刘 斌), LU Y R(陆蕴如). Studies on antiviral flavonoids in yinqiao san powder[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica* (中国中药杂志), 2001, **5**, **26**(5) 320- 323(in Chinese).
- [37] WU J A, AATTELE A S, ZHANG L, et al. Anti-HIV activity of medicinal herbs usage and potential development[J]. *Am. J. Chin. Med.*, 2001, **29**(1) 69-81.
- [38] GASTRILLO J L. Action of 3-methylquercetin on poliovirus RNA replication[J]. *J. Virol.*, 1987, **61**(10) :3 319- 3 321.
- [39] ALCARAZ L E, BLANCO S E, PUIGON, TOMAS F, FERRETTI F H. Antibacterial activity of flavonoids against methicillin-resistant staphylococcus aureus strains[J]. *J. Theor. Biol.*, 2000, **21** 205(2) 231- 240
- [40] HU C Q, CHEN K, SHI Q, KLIKUSKIER E, CHENG Y C, LEE K H. Anti-ADs agents, 10-Acacetin-7-O-beta-D-galactopyranoside, an anti-HIV principle from *Chrysanthemum morifolium* and a structure-activity correlation with some related flavonoids[J]. *J. Nat. Prod.*, 1994, **7**, **57**(1) 42- 51.
- [41] WU G ZH(吴国忠), YANG Q J(杨其绎), WANG T M(王同明). Development in research of the mechanism of lipofusein (senile plaques) shaped and Chinese traditional medicine dispel lipofusein[J]. *Research of Traditional Chinese Medicine* (中医药研究), 1997, **2**, **13**(1) 60- 62(in Chinese).
- [42] ZHAO X Y(赵雪英), GU ZH L(顾振伦), SU L Y(苏燎原). Preliminary research of anti-radiation effect of quercetin[J]. *Acta Academiae Medicae Suzhou* (苏州医学院学报), 1998, **18**(12) :1 233- 1 234(in Chinese).