

黄酮类化合物金属配合物研究进展^Δ

李海霞*, 郭芳(海南医学院药学院分析化学及无机化学教研室,海口 571199)

中图分类号 R914.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4872-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.37

摘要 目的:为研究黄酮类化合物金属配合物新药结构和性质提供理论依据。方法:以“木犀草素”“黄芩素”“芦丁”“槲皮素”“二氢杨梅素”“查尔酮”“根皮素”“染料木素”“大豆异黄酮”“配合物”“生物活性”“Luteolin”“Rutin”“Flavonoid”“Synthesis”“Complex”等为关键词,利用直接法、追溯法、综合法等文献检索方法,组合查询2012年1月—2016年3月在Sci、PubMed、SpringerLink、中国知网、维普等数据库中的相关文献,对黄酮类化合物不同结构类型金属配合物的合成、表征方法及生物活性进行综述。结果:共检索到相关文献150篇,其中有效文献53篇。合成配合物药物的金属离子主要集中在铜、锌、镍、钴及稀土元素,特别是生物体所需的微量金属元素。黄酮类化合物包括黄酮类、黄酮醇类、二氢黄酮醇类、查尔酮类、二氢查尔酮类、异黄酮类、花色素类等,其金属配合物的合成以直接加热合成法,或先拼接合成黄酮类有机衍生物,再加热合成黄酮类衍生物金属配合物为主。采用核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、质谱、紫外光谱、红外光谱、热重差热分析、元素分析等方法来表征,以推测配合物的结构。黄酮类化合物金属配合物具有抗菌、抗癌、抗氧化等生物活性,相比黄酮类配体活性增强。结论:黄酮类化合物金属配合物是一类具有广泛生物活性的分子,对其结构进行优化,研究生物活性及作用机制,有望筛选出高效、低毒的候选药物。修饰黄酮类化合物,引入活性基团如糖基、磺酸基、席夫碱等以合成新型多功能的金属配合物,对于开发黄酮新药具有重要意义。

关键词 黄酮类化合物;金属配合物;生物活性;合成;表征

1913年,阿尔弗雷德·沃纳获得了诺贝尔化学奖,他的研究成果对配位化学的发展是非常重要的,建立了一个强大的无机与有机化学之间的桥梁^[1]。配位化学近年来发展迅速,在各个研究领域发挥着越来越大的作用,与无机、有机、原子簇化学及分子生物学等都有很大重叠。通过制得中药活性成分的金属离子配合物以期获得高效、低毒创新药物是近十年药物和化学研究的热点和重点^[2-3]。黄酮类化合物是许多常用中草药的有效成分,选择活性天然黄酮类化合物为先导物,进行结构修饰,有望成为新药研究的资源^[2-4]。黄酮类化合物类型多样,包括黄酮类、黄酮醇类、二氢黄酮醇类、查尔酮类、二氢查尔酮类、异黄酮类、花色素类等。在黄酮类化合物研究中,

研究比较多的有橙皮素、槲皮素、二氢杨梅素、芦丁、桑色素等。黄酮类化合物生物活性主要表现为抗菌、抗氧化、抗癌、镇静、抗心血管疾病、降血脂等作用;但其生物活性也存在不足,如作用点较多、选择性不强、稳定性和药理效应较弱等,这些缺点限制了有关新药开发^[5-6]。笔者以“木犀草素”“黄芩素”“芦丁”“槲皮素”“二氢杨梅素”“查尔酮”“根皮素”“染料木素”“大豆异黄酮”“配合物”“生物活性”“Luteolin”“Rutin”“Flavonoid”“Synthesis”“Complex”等为关键词,利用直接法、追溯法、综合法等文献检索方法,组合查询2012年1月—2016年3月在Sci、PubMed、SpringerLink、中国知网、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献150篇,其中有效文献53

及三金片中积雪草苷的含量[J].药学学报,2000,35(8):605.

[45] 章卓,刘明华,万敬员,等.积雪草苷对LPS诱导急性肺损伤COX-2/PGE2影响研究[J].中成药,2008,30(12):1838.

[46] Qiu J, Yu L, Zhang X, et al. Asiaticoside attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via down-regulation of NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1):181.

[47] Guan S, Xiong Y, Song B, et al. Protective effects of salidroside from *Rhodiola rosea* on LPS-induced acute lung injury in mice[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2012, 34(4):667.

[48] 李莺,武蕾,赵辉,等.红景天苷对脂多糖所致急性肺损伤治疗作用的研究[J].心脏杂志,2011,23(3):322.

[49] 王海曼,张淑文.厚朴酚药理作用的研究进展[J].北京中医药,2009,28(7):562.

[50] Li MH, Kothandan G, Cho SJ, et al. Magnolol inhibits LPS-induced NF- κ B/Rel activation by blocking p38 kinase in murine macrophages[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2010, 14(6):353.

[51] Fu Y, Liu B, Feng X, et al. The effect of magnolol on the toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 689(1/2/3):255.

[52] 郑世存,李晓宇,欧阳兵,等.芍药苷药理作用研究新进展[J].中国药物警戒,2012,9(2):100.

[53] 张斌,李红梅,王媛,等.芍药苷减轻小鼠LPS性急性肺损伤的作用机制研究[J].中国病理生理杂志,2011,27(10):1956.

[54] Zhou H, Bian D, Jiao X, et al. Paeoniflorin protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by alleviating inflammatory cell infiltration and microvascular permeability[J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(10):981.

[55] 周林,杨慧,艾有生,等.连翘酯苷A对脂多糖诱发的小鼠急性肺损伤的保护作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2014,30(2):151.

(收稿日期:2016-03-19 修回日期:2016-07-09)

(编辑:余庆华)

^Δ 基金项目:海南省自然科学基金资助项目(No.214032);海南省大学生创新创业训练计划项目(No.20140117);海南医学院大学生创新创业训练计划项目(No.HYCX2014034)

* 副教授。研究方向:天然药物配合物。电话:0898-66972095。E-mail:lihx0801@163.com

篇。现对黄酮类化合物不同结构类型金属配合物的合成、表征方法及生物活性进行综述,以期为研究黄酮类化合物金属配合物新药结构和性质提供理论依据。

1 黄酮类金属配合物

1.1 金属配合物

以无水乙醇为溶剂,控制pH、温度、配体与金属离子摩尔比,采用加热回流法合成木犀草素-Cr(III)配合物、木犀草素-Zn(II)配合物、木犀草素-Al(III)配合物,用紫外光谱、红外光谱、热重差热分析、元素分析确定配合物结构^[7-10]。木犀草素-Zn(II)配合物对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性高于木犀草素,抑制类型均为竞争型抑制^[7]。用高效液相色谱法和分光光度法考察木犀草素与其三价铬(Cr³⁺)配合物对1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)的清除作用,结果表明木犀草素与Cr³⁺结合后,增强了木犀草素抗DPPH的生物活性^[8]。采用Fenton法、邻苯三酚自氧化法、DPPH法测定了木犀草素-Al(III)配合物的抗氧化能力,结果表明木犀草素配合物较木犀草素单体化合物清除自由基能力更强^[10]。

郑守军等^[10]采用摩尔比法在乙醇溶剂中测定黄芩素与三价铝(Al³⁺)离子之间反应的化学计量比都为2:1。首先加热回流溶解黄芩素,再加入硝酸铝粉末,加热回流,溶液在室温下自然挥发,无水乙醇洗涤,干燥,得亮绿色黄芩素-Al(III)。同样,郑守军等^[10]、连林旺^[11]通过加热回流法分别合成了黄芩素-Cr(III)配合物、黄芩素-钌(Ru)配合物。通过元素分析、红外光谱、紫外可见光谱、扫描电镜、X射线衍射粉末法、热重分析法、等摩尔比法测定配位比、熔点、溶解性、电导率来表征配合物,结果表明结构为黄酮Cr的配位点在4位羰基和5位酚羟基^[10]。黄芩素-Al(III)、黄芩素-Ru的配合物较黄芩素单体化合物清除自由基能力更强^[10-11]。在模拟人体生理条件下,利用荧光光谱法研究了黄芩素及黄芩素-Al与血清蛋白(HSA)的相互作用,两者均能淬灭HSA的内源荧光;而且与HSA相互作用后,改变了HSA的构象,通过分子对接的方法和位点竞争实验表明,黄芩素与HSA的位点为亚域subdomain II A,而黄芩素-Al与HSA的主要位点在亚域subdomain III A^[12]。

荜苳草苷属于黄酮碳苷类化合物,具有抗菌、抗病毒、抗氧化等药理活性。蒋伟^[13]采用加热回流法,荜苳草苷与乙酸锌形成黄色固体荜苳草苷锌配合物。结果表明,荜苳草苷锌配合物对食管癌细胞EC-109和乳腺癌细胞MCF-7具有抑制作用,且呈一定量效关系;荜苳草苷锌配合物清除超氧阴离子自由基(O₂⁻·)、羟自由基(·OH)、DPPH能力高于荜苳草苷配体同等剂量组,差异有统计学意义(P<0.05)。

1.2 磺化金属配合物

磺化反应是药物合成中的常用方法,反应通常是磺酸基取代芳环上的一个或多个质子,并不影响原分子结构中的其他基团,在增强其溶解性的同时还增加了生物活性。

张宇等^[14]将木犀草素、浓硫酸与饱和氯化钠溶液常温搅拌得到木犀草素磺酸钠盐,配成木犀草素盐水溶液,逐滴加入到醋酸盐[二价铜(Cu²⁺)、二价钴(Co²⁺)、二价锰(Mn²⁺)]溶液中,得到磺化木犀草素金属配合物。结果表明,木犀草素磺酸铜配合物、木犀草素磺酸锰配合物对乳腺癌细胞MCF-7抑制作用强,而木犀草素对乳腺癌细胞MCF-7抑制作用弱。

1.3 席夫碱金属配合物

席夫碱及其配合物在医药、催化、生物活性及功能材料等领域都有广泛的应用。由于席夫碱C=N键对抗菌、抑菌、抗氧化、抗癌、利尿等生物活性的重要性,故被称为“幸运的配体”。柚皮素(10.0 mmol)和邻羟基苯甲酰肼(9.0 nmol)溶解在40 ml无水乙醇中,乙酸调节pH,加热回流24 h,析出黄色沉淀

物,洗涤、干燥得到配体。配体与硝酸铜按摩尔比为1:1加入丙酮溶液中,加入三乙胺调pH,得绿色产物。通过元素分析、摩尔电导率、红外光谱、核磁共振光谱、紫外可见光谱、热重分析推测配合物结构。柚皮素(2'-羟基苯甲酰)肼与Cu²⁺、二价镍(Ni²⁺)、二价锌(Zn²⁺)形成的金属配合物对自由基的清除能力优于维生素C和甘露醇标准品,其中Cu(II)配合物对O₂⁻·的清除作用极为突出^[15]。

本课题组采用分步合成法合成了芹菜素-对甲基苯胺席夫碱铜金属配合物[C₂₄H₂₀O₈N₂Cu],通过红外光谱、紫外光谱、质谱、核磁共振氢谱(H-NMR)、热重差热分析表征配合物。紫外光谱测得芹菜素形成席夫碱铜配合物后,主吸收峰从波长334 nm红移到339.5 nm,说明配体参与配位,使C=N键吸收峰强度发生了改变,使相应的吸收峰位置移动。红外光谱IR波数的改变,说明配体有O、N两个配位原子参与配位。质谱推测分子质量和目标产物一致。差热-热重及热力学分析知,配合物分解时先失掉分子外结晶水,再进行苯环的分解,最后残留物为氧化铜(CuO),质量分数为10.78%,与理论值9.91%相当,推测结构式为图1。通过体外试验,采用水杨酸法,考察芹菜素及芹菜素席夫碱金属配合物对·OH的清除率;采用邻苯三酚-NBT法,考察芹菜素及芹菜素席夫碱金属配合物对O₂⁻·的清除率。结果芹菜素-对甲基苯胺席夫碱铜金属配合物对·OH的半数抑制浓度(IC₅₀)为80.1 μg/ml,对O₂⁻·的IC₅₀为6.5 μg/ml,均强于芹菜素清除自由基的能力^[16]。

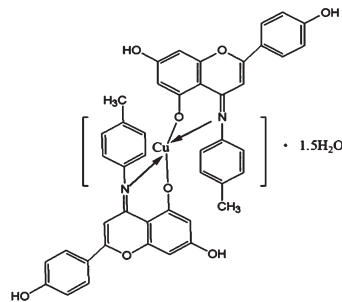


图1 芹菜素-对甲基苯胺席夫碱铜金属配合物结构式

2 黄酮醇类金属配合物

2.1 金属配合物

黄酮醇即3-羟基黄酮,具有许多重要的生物活性和药理作用。通过加热回流法合成芦丁-Al(II)^[2]、槲皮素-硒(Se)配合物^[17]、芦丁-Cu(II)及芦丁稀土配合物^[18],采用紫外光谱、红外光谱、元素分析和H-NMR表征,对比研究了芦丁-Al与芦丁的抗氧化、抗癌、细胞毒性的生物活性。结果表明,芦丁-Al对正常细胞(成纤维细胞和内皮细胞)或BALB/c小鼠毒性效应没有显著性的影响,但是具有体外抗氧化活性和体外杀伤白血病、多发性骨髓瘤和黑色素瘤等癌细胞的生物活性。通过埃利希氏腹水癌模型研究细胞周期及凋亡时发现,芦丁-Al影响细胞周期、血管生成和细胞凋亡的线粒体膜电位和基因表达^[3]。芦丁-Cu对金黄色葡萄球菌的抑菌活性好,一方面,与抑制溶酶体释放炎症物质有关;另一方面,形成配合物后,脂溶性增强,对细胞膜的穿透或破坏能力增强,导致生物体不能完成正常的运转^[18-20]。芦丁稀土配合物也具有抗菌、抗氧化活性。

山柰酚分别在酸性(pH=4)和碱性(pH=8)的条件下,与三价铁(Fe³⁺)形成摩尔比为1:1的配合物,相对稳定常数分别是3.35、4.10。通过滴定曲线、质谱、构象分析、模拟电子光谱,确定形成了C3-OH-4-羰基配合物。通过M05-2X泛函计算,得到配合物配位键最大吸收对应于HOMO→LUMO跃迁,其最大吸收波长为382 nm^[4]。山柰酚的结构,特别是·OH的数目,决定了它的还原能力,·OH的数目越少,山柰酚的氧化能力和

金属的还原能力越弱。

2.2 磺化金属配合物

采用加热回流法合成磺化槲皮素金属配合物。研究其抗癌活性时发现,槲皮素磺酸铜配合物对乳腺癌细胞MCF-7抑制作用强,而槲皮素对乳腺癌细胞MCF-7抑制作用弱^[14]。

3 二氢黄酮醇类金属配合物

将0.02 mol/L二氢杨梅素分别与0.01 mol/L乙酸盐(Ni^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Co^{2+})溶解在无水乙醇中,以无水醋酸钠作催化剂,pH为7.5,加热搅拌回流,得到二氢杨梅素的金属配合物,重结晶后分别得到土黄色粉末、棕黑色粉末、黑色粉末。通过红外光谱、紫外光谱、热重差热分析来表征配合物^[21-23]。采用体外试管二倍稀释法,对合成的二氢杨梅素-Ni(II)和二氢杨梅素-Co(II)配合物及二氢杨梅素进行抗菌活性研究,结果表明配合物相比二氢杨梅素具有更强的抗菌活性,特别是对白假丝酵母菌表现出较强的抑菌和杀菌作用。二氢杨梅素-Co(II)对白假丝酵母菌的最低抑菌浓度(MIC)为12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ 、最低杀菌浓度(MBC)为25~50 $\mu\text{g/ml}$ ^[22];二氢杨梅素-Ni(II)对白假丝酵母菌的MIC为6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、MBC为6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ ^[24]。通过模拟小鼠白假丝酵母菌阴道炎模型,分组给予二氢杨梅素-Ni(II)药物,结果在有效时间内,小鼠阴道内白假丝酵母菌菌落数均明显下降,阴道局部病变肉眼观察逐渐好转,且高剂量组的治疗效果最佳^[25]。

有研究合成出二氢杨梅素金属配合物以及二氢杨梅素-Zn、二氢杨梅素-Cu、二氢杨梅素-Fe等。二氢杨梅素-Zn配合物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、沙门氏菌的抑制能力较二氢杨梅素有较大的提高,并且清除自由基的能力比二氢杨梅素更强^[26]。

4 查尔酮类金属配合物

查尔酮化学结构为1,3-二苯基丙烯酮,是一类重要的天然产物。查尔酮类化合物及其衍生物是重要的有机合成中间体,是植物体内合成黄酮的前体。取查尔酮衍生物(0.30 mmol)和氨基硫脲盐酸盐(0.30 mmol),以醋酸钠作催化剂(0.30 mmol),在无水乙醇(1.00 ml)中超声辐射1.5~2 h,温度控制在28~35 $^{\circ}\text{C}$ 范围内,采用薄层色谱跟踪检测,合成查尔酮缩氨基硫脲 Schiff碱。与常规回流法比较,此微波辐射法反应时间短。产物经H-NMR、核磁共振碳谱(C-NMR)、红外光谱和质谱表征确定。将席夫碱配体与六氯铂酸钾按摩尔比为2:1混于少量无水乙醇中,置于40 $^{\circ}\text{C}$ 的水浴中搅拌,析出沉淀,洗涤干燥,所得产物经元素分析、红外光谱和紫外光谱鉴定。使用MTT法,研究了查尔酮衍生物席夫碱四价铂(Pt^{4+})金属配合物对肺癌细胞A549与宫颈癌细胞HeLa增殖的抑制作用。结果对肺癌细胞A549而言,配合物的 IC_{50} 均小于100 $\mu\text{mol/L}$,而配体的 IC_{50} 均大于100 $\mu\text{mol/L}$;对宫颈癌细胞HeLa而言,所有配体和个别配合物的抑制作用不明显,其他配合物对细胞的增殖表现出一定的抑制作用($\text{IC}_{50} < 100 \mu\text{mol/L}$)。与配体比较,配合物对肺癌细胞A549与宫颈癌细胞HeLa增殖的抑制作用明显增强^[27-28]。

5 二氢查尔酮类金属配合物

根皮素是一种具有广泛生物活性的二氢查尔酮类化合物,是存在于苹果、梨等水果及多种蔬菜中的天然活性物质。根皮素与稀土金属的硝酸盐按摩尔比为1:1溶解在无水乙醇中,加入三乙胺调pH 7~8,加热回流,合成了根皮素三价镧(La^{3+})、三价钕(Nd^{3+})、三价镨(Pr^{3+})、三价钐(Sm^{3+})稀土配合物。取根皮素20 mmol及异烟肼21 mmol,用少量无水乙醇溶解,加入甲苯50 ml、对甲苯磺酸0.5 g,回流分水48 h,反应液经硅胶柱层析分离,蒸除溶剂后真空干燥至恒质量,得到根皮素

异烟酰基脲。采用紫外光谱、红外光谱、元素分析、H-NMR、C-NMR表征。以酰脲为配体,加热回流与 La^{3+} 、 Nd^{3+} 、 Pr^{3+} 、 Sm^{3+} 合成了4种酰脲配合物。采用元素分析、H-NMR、C-NMR、红外光谱和热重分析等表征配合物。根皮素异烟酰基脲系稀土配合物能与牛血清白蛋白(BSA)相互作用,作用方式以氢键和范德华力为主,且对BSA的荧光淬灭均是由于形成复合物的静态淬灭^[29]。

从上述报道可见,通过金属离子和配体之间的协同效应可以获得药理活性更强的新药物。对于黄酮类化合物的研究,既可以黄酮类化合物为配体,也可对黄酮类化合物结构进行改造,引进活性基团,还可以黄酮类化合物的衍生物为配体,进行配合物的合成。黄酮类化合物金属配合物的研究结果归纳见表1^[2-3,5,7-53]。

表1 黄酮类化合物金属配合物分类及生物活性

黄酮结构类型	编号	黄酮类化合物(配体)	金属离子(中心离子)	生物活性	参考文献
黄酮类	1	木犀草素	Zn^{2+} 、 Cr^{3+} 、 Al^{3+} 、 Sn^{2+} 、 Fe^{3+}	α -葡萄糖苷酶活性的抑制作用、抗氧化	[7-10], [14], [30-33]
			磺化 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Co^{2+} 、 Mn^{2+}	抗氧化、抗菌	
			缩胺甲噻唑席夫碱 Zn^{2+} 、 Cu^{2+}	抗菌	
			缩苯胺席夫碱 Zn^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Ag^{+}	抗菌	
2	黄芩素	Al^{3+} 、 Ru^{2+}	抗氧化,与HSA作用	[10-12]	
			3	荜苳甘	Zn^{2+}
4	柚皮素	Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ce^{4+}	抑制脉络膜新生血管,抗氧化	[15], [34-35]	
			(2'-羟基苯甲酰)脲与 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Zn^{2+}	抗氧化	
5	芹菜素	La^{3+} 、 Eu^{3+} 、 Cu^{2+}	抗氧化,抗癌,与ct-DNA作用	[15-16], [36-38]	
			缩对甲苯胺席夫碱Cu(II)	抗氧化	
黄酮醇类	6	芦丁	Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Cr^{3+} 、稀土元素	抗癌、抗菌、抗氧化、防紫外能力	[2-3], [18-20], [39]
			7	槲皮素	Al^{3+} 、 Zn^{2+} 、 Cr^{3+} 、 Co^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Mg^{2+} 、稀土元素
8	山奈酚	Fe^{3+} 、 Mn^{2+}	磺化 Cu^{2+} 、 Co^{2+} 、 Mn^{2+}	抗癌	
			缩三乙基三胺席夫碱 La^{3+}	抗氧化	[21], [43-44]
9	桑色素	Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Co^{2+} 、 Fe^{3+} 、 La^{3+}	与DNA作用,抗菌,与HSA作用	[45-48]	
			磺化 Zn^{2+}	抗癌、抗氧化	
10	白杨素	Cu^{2+}	抗癌	[38]	
二氢黄酮醇类	11	二氢杨梅素	Co^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Mn^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+}	抗氧化、抗菌,与BSA作用	[21-26], [49]
查尔酮类	12	查尔酮	缩氨基硫脲类Schiff碱 Zn^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Ni^{2+}	抗癌,与DNA作用,抗菌	[5], [27-28]
			缩苯胺席夫碱 Zn^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Ag^{+}	抗菌	
二氢查尔酮类	13	根皮素	La^{3+} 、 Nd^{3+} 、 Pr^{3+} 、 Sm^{3+} 、根皮素异烟酰基脲系稀土配合物	与BSA相互作用	[29]
异黄酮类	14	染料木素	Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Cr^{3+}	抗菌、抗氧化、抗癌,与DNA作用	[38], [50-51]
			15	大豆异黄酮	Ce^{4+}
花色素类	16	葛根素	Ce^{4+}	抗炎	[52]
			17	原花青素	Zn^{2+} 、 Fe^{3+}

6 结论

具有生物活性的黄酮类有机配体与金属离子形成配合物后,能够通过配体与金属离子之间的协同作用从而增强药效。金属配合物作为一组新的药物具有潜在的治疗应用。合成配合物药物的金属离子主要集中在铜、锌、镍、钴及稀土元素,特

别是生物体所需的微量元素。合成配合物方法主要是加热回流法, 衍生物配合物主要有磺酸类及席夫碱类两种类型。生物活性以抗菌、抗氧化较多见, 也有文章研究药物小分子与蛋白质的相互作用, 底物通常选择BSA和HSA, 建立了活性分子-血清白蛋白结合的体外模型。这有助于了解分子间的结合部位、结合数、结合程度及其结合力等问题, 有利于对药物进行化学修饰。黄酮类衍生物金属配合物新颖结构的合成与生物活性的研究是近年来研究的热点, 但关于配合物生物活性的作用机制研究较少。修饰黄酮类化合物, 引入活性基团如糖基、磺酸基、席夫碱等以合成新型多功能的金属配合物, 深入研究黄酮类化合物金属配合物的生物活性及作用机制, 对于开发黄酮新药具有重要意义。

参考文献

[1] Turel I. Special issue: practical applications of metal complexes[J]. *Molecules*, 2015, 20(5):7 951.

[2] Ikeda NE, Novak EM, Maria DA, *et al.* Synthesis, characterization and biological evaluation of rutin-zinc (II) flavonoid-metal complex[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 239(9):184.

[3] 周发阳, 徐翊雯, 孙宇, 等. 中药配位化学研究进展[J]. *中国现代中药*, 2015, 17(5):502.

[4] Dimitrić Marković JM, Amić D, Lučić B, *et al.* Oxidation of kaempferol and its iron (III) complex by DPPH radicals: spectroscopic and theoretical study[J]. *Monatsh Chem*, 2014, 145(4):557.

[5] 陈建忠. 查尔酮类化合物的抗肿瘤活性及其构效关系研究进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(5):467.

[6] Mei QG, Yuan WC, Wang C. Progress in the synthesis of 3-hydroxyflavones[J]. *Chinese J Org Chem*, 2015, 35(1):70.

[7] 滕杨, 罗时旋, 侯丽然, 等. 木犀草素-锌(II)配合物的合成及对 α -葡萄糖苷酶活性的抑制作用研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(16):2 172.

[8] 高立国, 宋小利, 曹炜, 等. 木犀草素和铬离子配合物抗氧化性能及与过氧化氢自由基反应的机理[J]. *无机化学学报*, 2015, 31(11):2 229.

[9] 赵稷, 高金波, 侯丽然, 等. 木犀草素-Cr(III)配合物对 α -葡萄糖苷酶抑制作用的研究[J]. *微量元素与健康研究*, 2013, 30(6):5.

[10] 郑守军, 孙锦玉, 吴悠, 等. Al(III)-木犀草素和黄芩素配合物的合成、表征及抗氧化活性[J]. *四川大学学报: 工程科学版*, 2016, 48(1):215.

[11] 连林旺. 黄芩素-钇(III)配合物的合成、表征及体外生物活性研究[D]. 临汾: 山西师范大学, 2015:32-33.

[12] Wang J, Wang Q, Wu D, *et al.* Comparative studies on the interactions of baicalein and Al(III)-baicalein complex with human serum albumin[J]. *Luminescence*, 2016, 31(1):54.

[13] 蒋伟. 金莲花中荜苳昔锌配合物合成、表征及其生物活性初步研究[D]. 张家口: 河北北方学院, 2013:35-36.

[14] 张宇, 王朝兴, 沙靖全, 等. 磺化木犀草素金属配合物的合成及抗氧化、抗菌活性研究[J]. *分子科学学报*, 2012, 28(6):490.

[15] 李天荣. 芳酰胺类配体及其金属配合物的合成、表征及性能研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2010:59-71.

[16] Li HX, Wen LJ, Zhong X, *et al.* Synthesis, characterization and antioxidant activity of the Cu(II) metal complex

with 2-p-hydroxy benzoic-4- p-tolyl imino-5, 7-two hydroxy benzopyran as a ligand derived from apigenin[J]. *Lat Am J Pharm*, 2016, 35(2):330.

[17] 陈翔, 童育鹏, 仇佩虹. 两种黄酮与硒配合物的合成及其结构分析[J]. *温州医学院学报*, 2009, 39(1):63.

[18] Bratu M, Birghila S, Miresan H, *et al.* Biological activities of Zn(II) and Cu(II) complexes with quercetin and rutin: antioxidant properties and UV-protection capacity[J]. *Revista De Chimie*, 2014, 65(5):544.

[19] Roy S, Majumdar S, Singh AK, *et al.* Synthesis, characterization, antioxidant status, and toxicity study of vanadium-rutin complex in balb/c mice[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2015, 166(2):183.

[20] 林建原, 陆兴. 芦丁稀土钐配合物的自由基清除及抑菌作用[J]. *天然产物研究与开发*, 2013, 25(10):133.

[21] Li HX, Yang W, Zhai RR, *et al.* Synthesis and antibacterial activity of dihydromyricetin-Co(II) [J]. *Asian J Chem*, 2014, 26(19):6 309.

[22] 李海霞, 陈丽珍, 翟锐锐, 等. 薄层色谱法在二氢杨梅素螯合锰合成工艺中的应用[J]. *海南医学院学报*, 2011, 17(4):445.

[23] 李海霞. 二氢杨梅素-镍配合物的制备及其羟自由基的清除作用[J]. *中国酿造*, 2013, 32(5):72.

[24] 杨文, 李海霞, 陈丽珍, 等. 二氢杨梅素-镍配合物的合成及抗菌活性的研究[J]. *食品工业科技*, 2013, 34(14):122.

[25] 杨文, 麦明晓, 李海霞, 等. 二氢杨梅素-镍配合物体内抗白假丝酵母菌作用研究[J]. *海南医学*, 2015, 26(16):2 341.

[26] 曾金华. 二氢杨梅素-锌(II)配合物的制备及其生物活性的研究[D]. 广州: 广东工业大学, 2014:45-46.

[27] 段洁. 查尔酮衍生物及其Pt(IV)配合物的合成和抗肿瘤活性研究[D]. 保定: 河北大学, 2010:30-33.

[28] Da Silva JG, Recio Despaigne AA, Louro SRW, *et al.* Cytotoxic activity, albumin and DNA binding of new copper(II) complexes with-chalcone-derived thiosemicarbazones[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 65(4):415.

[29] 李静. 根皮素及其异烟酰胺基稀土配合物的合成、表征及活性研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2011:15-20.

[30] 夏小明, 张杰, 刘绣华. 木犀草素-锡(II)配合物的合成、表征及抗氧化活性研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2013, 25(10):656.

[31] 郭玉华, 郁有祝, 牛永生. 木犀草素-Fe³⁺配合物及其自由基清除活性的研究[J]. *安阳工学院学报*, 2013, 12(4):28.

[32] 沙靖全, 李敬芬, 闫红. 木犀草素缩磺胺甲噁唑席夫碱及金属配合物的研究[J]. *黑龙江医药科学*, 2005, 28(4):8.

[33] 沙靖全, 李敬芬, 闫红. 木犀草素缩苯胺席夫碱配合物的合成及抑菌活性[J]. *黑龙江医药科学*, 2004, 27(6):11.

[34] 徐新荣, 于海涛, 杭丽, 等. 柚皮素铜、锌配合物的制备及其对大鼠实验性脉络膜新生血管的抑制作用[J]. *南京中医药大学学报*, 2013, 29(6):544.

[35] Jabbari M, Gharib F. Solvent dependence on antioxidant activity of some water-insoluble flavonoids and their cerium(IV) complexes[J]. *J Mol Liq*, 2012, 168(4):36.

[36] 杨云裳, 陶莲春, 张应鹏, 等. 芹菜素镧配合物的结构表征及生物活性研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(9):1 402.

[37] 马亚梅, 张运良, 龚心怡, 等. 紫外可见光谱法研究芹菜

蛇六谷的基原考证、抗肿瘤作用及临床应用研究进展

杨柳*,倪艳,姚静,季海霞,郝旭亮*(山西省中医药研究院,太原 030012)

中图分类号 R281.3;R282.71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4876-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.38

摘要 目的:为进一步规范蛇六谷的基原和临床使用,开展蛇六谷抗肿瘤作用研究提供参考。方法:以“蛇六谷”“魔芋”“疏毛魔芋”“抗肿瘤”“活性成分”“*Amorphophallus konjac*”“*Amorphophallus sinensis* Belval”等为关键词,组合查询1959年8月—2016年3月在PubMed、ScienceDirect、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,并查阅中医古籍、现代书籍和各地方标准60余部,从蛇六谷的基原考察、主要化学成分、抗肿瘤作用研究、临床应用及毒性研究等5个方面对其进行综述。结果与结论:共检索到相关文献160余篇,其中有效文献44篇。蛇六谷具有清热解毒、行瘀消肿、软坚散结、抗癌的功效,在临床用于治疗肝癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤等恶性肿瘤,疗效显著。但是其药用原植物混乱,有效化学成分、抗肿瘤作用机制以及有效作用靶点不明确,对其毒性成分及其机制的研究也很少。因此,亟需确定蛇六谷药用基原并建立可控的质量标准。蛇六谷在临床应用的复方中一般以君或臣药出现,疗效显著,而且在复方中应用剂量较大,临床使用时一定要注意其毒性,严格控制煎煮时间。蛇六谷在用最大剂量一段时间后,需要适时回调剂量,以防止药物对胃黏膜产生损伤及其他毒副作用。今后应开展蛇六谷抗肿瘤作用有效成分筛选研究,开展其诱导肿瘤细胞发生凋亡的途径、抗肿瘤的作用机制及作用靶点等分子生物层面的研究。

关键词 蛇六谷;基原;化学成分;抗肿瘤;作用机制;临床应用;毒性

蛇六谷作为抗肿瘤中药,具有清热解毒、行瘀消肿、软坚散结、抗癌的功效,目前在临床上常用来治疗肝癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤等恶性肿瘤,尤其在江浙沪一带,疗效显著^[1-4]。但蛇六谷药用基原混乱,各家说法不一,饮片质量参差不齐,严重影响其临床疗效。而且围绕其抗肿瘤的成份、机

制及作用靶点的研究还不够,关于其毒性研究虽然被高度重视,但对其毒性成份及机制的研究却很少。笔者以“蛇六谷”“魔芋”“疏毛魔芋”“抗肿瘤”“活性成分”“*Amorphophallus konjac*”“*Amorphophallus sinensis* Belval”等为关键词,组合查询1959年8月—2016年3月在PubMed、ScienceDirect、中国知网、

素-铜配合物与ct-DNA的相互作用[J].广东化工,2013,40(18):134.

[38] Spoerlein C, Mahal K, Schmidt H, et al. Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper(II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells[J]. *J Inorg Biochem*, 2013, 127(10): 107.

[39] Panhwar QK, Memon S. Synthesis, characterisation, and antioxidant study of Cr(III)-rutin complex[J]. *Chemical Papers*, 2014, 68(5): 614.

[40] 李婷,胡晓荣,郝阳.槲皮素金属配合物的研究进展[J].化学与生物工程,2012,29(12):19.

[41] Imessaoudene A, Merzouk H, Berroukeche F, et al. Beneficial effects of quercetin-iron complexes on serum and tissue lipids and redox status in obese rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 29(3): 107.

[42] Ghosh N, Chakraborty T, Mallick S, et al. Synthesis, characterization and study of antioxidant activity of quercetin-magnesium complex[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2015, 151(12): 807.

[43] 徐芳芳,齐学洁,张毅,等.山柰酚-锰配合物的化学合成[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(7):226.

[44] Wang Q, Huang Y, Zhang JS, et al. Synthesis, characterization, DNA interaction, and antitumor activities of La(III) complex with schiff base ligand derived from kaempferol and diethylenetriamine[J]. *Bioinorg Chem Appl*, 2014, doi:10.1155/2014/354138.

[45] 吴明亮.桑色素锌(II)、镉(II)、钴(II)配合物与DNA的作用机理及DNA电化学传感器的研究[D].青岛:青岛科技大学,2009:66-69.

[46] 卢俊,余希成,温彩莲.桑色素-铁配合物的配位测定及其抗菌性研究[J].食品科技,2009,34(2):247.

[47] Pieniazek E, Kalemkiewicz J, Dranka M, et al. Syntheses, crystal structures and antioxidant study of Zn(II) complexes with morin-5'-sulfonic acid (MSA) [J]. *J Inorg Biochem*, 2014, doi:10.1016/j.jinorgbio.2014.09.005.

[48] Panhwar QK, Memon S. Synthesis of Cr(III)-morin complex: characterization and antioxidant study[J]. *Sci World J*, 2014, doi:10.1155/2014/845208.

[49] Guo QQ, Yuan J, Zeng JH. Binding of dihydromyricetin and its metal ion complexes with bovine serum albumin [J]. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 2014, 28(2): 333.

[50] 刘潇,刘宁,张永忠.染料木黄酮钙配合物的合成、表征及清除自由基和抑菌活性[J].化工学报,2010,61(11):3006.

[51] 万小兵,王芊,陈亮.染料木素金属配合物的抗氧化活性研究[J].广州化工,2012,40(9):75.

[52] 王钰宁,张扩,姜琦,等.葛根素-锗配合物的合成及其抗炎活性研究[J].哈尔滨商业大学学报:自然科学版,2015,31(2):149.

[53] 郑洪亮.红皮云杉球果原花青素分离纯化、配合物及体外抗氧化研究[D].哈尔滨:东北林业大学,2014:40-56.

(收稿日期:2016-04-03 修回日期:2016-05-18)
(编辑:余庆华)