

黄酮类化合物生物活性的研究进展

王 慧

(山东博士伦福瑞达制药有限公司, 山东 济南 250101)

摘 要: 黄酮类化合物是广泛存在于自然界的一类多酚化合物, 有许多潜在的药用价值。现就黄酮类化合物抗肿瘤、抗心血管疾病、抗氧化抗衰老、抗菌抗病毒、免疫调节等作用的研究进展作一综述, 以期为开发利用该类药物提供参考。

关键词: 黄酮类化合物; 生物活性; 综述文献

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 1672-979X (2010) 09-0347-04

Progress in Bioactivity of Flavonoids

WANG Hui

(Shandong Bausch & Lomb Freda Phar. Co., Ltd., Jinan 250101, China)

Abstract: Flavonoids are polyphenols widely found in nature and they have many potential medicinal values. This paper reviews the progress in anti-tumor, anti-cardiovascular disease, anti-oxidation and anti-aging, antibacterial and antiviral, immunological regulation of flavonoids, which can provide the references for the development and utilization of flavonoids.

Key Words: flavonoids; bioactivity; review

黄酮类化合物是一类低分子植物成分, 具有C6-C3-C6基本构型, 为植物体多酚类代谢物。主要分为黄酮及黄酮醇类、二氢黄酮及二氢黄酮醇类、黄烷醇类、异黄酮及二氢异黄酮类、双黄酮类, 以及查尔酮、花色苷等^[1]。黄酮类化合物独特的化学结构使其对哺乳动物和其它类型的细胞有重要的生物活性。黄酮类化合物有高度的化学活性, 例如清除生物体内的自由基; 又有抑制酶活性、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎症、抗过敏、抗衰老、抗心血管疾病糖尿病并发症等药理作用, 且无毒无害。黄酮类化合物还是茶及黄芩、银杏、沙棘等众多中草药的活性成分。因此受到广泛关注, 研究进展很快。

1 黄酮类化合物的理化性质

黄酮类化合物多为晶体且有颜色, 少数如黄酮苷类为

无定形粉末, 除二氢黄酮、二氢黄酮醇、黄烷及黄烷醇有旋光性外, 余者则无。黄酮类化合物的溶解度因结构及存在状态(苷或苷元、单糖苷、双糖苷或三糖苷)不同而有差异, 一般游离态苷元难溶于水, 易溶于甲醇、乙醇、乙酸乙酯、乙醚等有机溶剂。其中, 黄酮、黄酮醇、查儿酮等平面型分子因堆砌较紧密, 分子间引力较大, 故更难溶于水; 而二氢黄酮及二氢黄酮醇等系非平面型分子, 排列不紧密, 分子间引力较小, 有利于水分子进入, 水溶解度稍大^[2]。

2 黄酮类化合物的生物活性

2.1 抗肿瘤活性

黄酮类对多种肿瘤细胞有明显的抑制作用, 主要表现在抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、干预信号转导、影响细胞

收稿日期: 2010-05-31

作者简介: 王慧 (1974-), 女, 山东临沭人, 主管药师, 从事质量控制工作 E-mail: wanghui0602@163.com

[11] Denyer S P, Baird R M. Guide to microbiological control in pharmaceuticals and medical devices[M]. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2006: 325-326.

[12] Mao K, Masafumi U, Takeshi K, et al Evaluation of acute corneal barrier change induced by topically applied preservatives using corneal transepithelial electric resistance in vivo [J]. *Cornea*, 2010, 29(1): 80-85.

[13] Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health[J]. *Adv Ther*, 2001, 18: 205-215.

[14] Kostenbauder H B. Physical factors influencing the activity of antimicrobial agents// Block S S. Disinfection, Sterilization and Preservation[M]. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1983: 811-828.

[15] Berry H, Michaels I. The evaluation of the bactericidal activity of ethylene glycol and some of its monoalkyl ethers against *Bacterium coli*[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1950, 2: 243-249.

周期、影响血管生成、克服肿瘤细胞多药耐药性等方面。

体内外实验研究表明, 黄酮类能抑制前列腺癌细胞、结肠癌细胞、骨髓样非白血性白血病细胞、胃癌细胞和肝癌细胞增殖^[3]。大豆异黄酮具有抑制乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌、白血病及某些肝癌和胃癌细胞系生长、增殖的作用^[4]。染料木黄酮 (*genistein*) 能强烈抑制前列腺癌细胞PC-3中的Akt活性, 也可取消表皮生长因子诱导的NF- κ B的活性, 这可能是因它能抑制Akt信号通路所致^[3]。

研究发现黄酮类能诱导HCT2116结肠癌细胞凋亡, 其机制包括激活caspase-2, 3, 8, 9, 10和减少抗凋亡因子Bcl-2蛋白的表达。其中caspase-10是通过caspase-1诱导激活的。黄酮类还能诱导释放线粒体凋亡诱导因子(AIF)而触发caspase非依赖的细胞凋亡途径, 引起细胞凋亡^[5]。研究证实, 黄酮类无论在体外或体内都能诱导结肠直肠癌HT29、COLO205、COLO3202HSR细胞凋亡, 其中涉及胞内ROS(活性氧簇)产生, caspase-3激活及p21蛋白表达增加, 而抗氧化酶CAT(过氧化氢酶)、SOD(超氧化物歧化酶)能够抑制黄酮诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[6]。

此外, 黄酮类如儿茶素(*catechin*)、毛地黄黄酮(*luteolin*)在细胞内有促氧化作用, 造成氧化压力, 损伤生物膜、DNA和其它生物大分子并诱导细胞凋亡。黄芩苷元(*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。从银杏叶提取的槲皮素(*quercetin*)、另一种四羟基黄酮(*kaempferol*)、紫杉双黄酮(*sciadopitysin*)、银杏黄素(*ginkgetin*)、异银杏黄素(*isoginkgetin*)除能抑制正常皮肤成纤维细胞生长外, 还能提高胶原和细胞外基质纤连蛋白含量^[7]。

2.2 抗心血管疾病

黄酮类有调血脂以及抑制血栓和扩张冠状动脉等作用, 主要是通过抑制凝血酶和血小板活化因子诱导的血小板聚集, 抑制凝血噁烷释放。研究表明, 黄酮类化合物能降低甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)水平, 升高高密度脂蛋白(HDL)水平。黄芩茎叶总黄酮调血脂作用研究显示总黄酮组TG、TC、LDL明显低于对照组, HDL明显高于对照组, 呈剂量依赖性, 表明总黄酮对大鼠实验性高血脂症有一定的调脂作用^[1]。草药毛冬青根在临床已广泛应用, 黄酮苷类是其有效成分, 能扩张冠状动脉, 增加血流量, 改善心肌营养, 降低心肌耗氧量, 并直接作用于外周血管平滑肌, 使血管扩张, 血压下降^[4]。

2.3 抗氧化、抗衰老

黄酮类化合物为酚酸类, 某些金属离子存在的条件

下其结构易被氧化, 所以具有很强的抗氧化活性, 能保护细胞膜上的不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acid, UFA)免于氧化。玉米须总黄酮有较好的清除二苯代苦味酰肼基(diphenyl picryl hydrazyl, DPPH)自由基的作用。甘草的乙醇提取物也有清除DPPH·和HO·自由基作用。研究发现^[8], 甘草的甲醇提取物具有抗氧化能力, 能保护正常细胞免受氧化损害。金银花黄酮类可去除猪油中的过氧化物, 且在一定浓度范围内, 用量越大纯度越高, 其抗氧化效果越好^[9]。抗氧化是目前研究黄酮类最多的领域, 而且许多黄酮类的抗氧化活性远高于维生素C, 且毒性低。

荷叶黄酮通过提高抗氧化酶活性, 清除或减少氧自由基和脂质过氧化物而实现抗衰老作用^[10]。山核桃叶中总黄酮能使衰老小鼠血清中SOD活性明显升高, 丙二醛(MDA)含量显著降低, 脑组织中单胺氧化酶(MAO)活性降低, 表明山核桃叶总黄酮具有延缓D-半乳糖致小鼠衰老的作用^[11]。研究表明, 鸡冠花具有拮抗D-半乳糖致小鼠衰老, 全面增强机体抗氧化能力的作用^[12]。

2.4 抗菌、抗病毒

木犀草素、黄芩苷、黄芩素等均有一定的抗菌作用, 近来还有报道槲皮素、桑色素、二氢槲皮素及山奈酚等有抗病毒作用。周锡钦等^[13]研究发现, 从黄芩提取的黄酮类化合物显著抑制白色念珠菌。用麻鸭作为疾病动物模型的实验结果显示, 荔枝总黄酮(TFL)有抑制乙肝病毒的作用, 以及明显的抗炎、保肝作用。

黄酮类对金黄色葡萄球菌、大肠埃希杆菌和枯草杆菌等的抑制作用较明显。其抗菌机制主要有: (1)破坏微生物细胞壁及细胞膜的完整性, 导致胞内成分释放而引起膜的电子传递、营养吸收、核苷酸合成及ATP活性等功能障碍, 从而微生物抑制生长; (2)黄酮呈弱酸性, 能使部分蛋白质凝固或变性, 有杀菌和抑菌作用; (3)使微生物菌体扭曲变形, 进而细胞壁破裂, 内容物外漏, 直至成为空壳或分解为颗粒状残渣^[14]。

黄酮类有广泛的抗病毒活性, 甘草香豆素等多种甘草黄酮类可抑制人免疫缺陷病毒(HIV)诱导的巨细胞形成; 金莲花醇提取物明显降低流感病毒感染小鼠的死亡率; 从紫草科紫草属植物东方紫珠草中分离所得的3-甲氧基黄酮类有明显的抗科萨奇病毒B3的能力; 阿福豆苷和槲皮素3-O- α -D-吡喃阿拉伯糖苷有非常强的抑制单纯疱疹病毒(HSV-1)的活性; 金莲花总黄酮对呼吸道合胞体病毒有一定的抑制作用; 槲皮素体外具有很强的抗呼吸道合胞体病毒(respiratory syncytial virus, RSV)活性; 穗花杉双黄酮也有很强的抑制RSV活性; 南方贝壳杉双黄酮对肝炎B

型病毒有强抑制作用^[15]。

2.5 免疫调节

黄酮类能增强机体的非特异性免疫功能和体液免疫功能。蕨菜黄酮提取物能显著增强小鼠的细胞免疫功能；促进小鼠血清溶血素形成；增强体液免疫功能；明显增强小鼠巨噬细胞吞噬功能^[16]。

陈浩等^[17]研究白花蛇舌草中多糖成分及总黄酮成分对小鼠机体免疫活性的作用，发现黄酮类成分仅略微增强机体的免疫功能，而多糖类成分增强机体免疫功能的效果显著。

黄酮类提高免疫功能的机制有：（1）直接作用于免疫器官（胸腺、脾脏）或细胞（各种免疫细胞）上的雌激素受体；（2）调节垂体生长激素或催乳素分泌，通过生长激素和催乳素间接发挥作用；（3）降低体内生长抑素水平，解除其对免疫系统的抑制作用，促进垂体生长激素分泌，明显提高免疫机能^[18]。

2.6 抗炎镇痛

高良姜总黄酮对大鼠角叉菜胶足趾肿胀、二甲苯所致小鼠耳廓肿胀以及乙酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高急性炎症模型有明显抑制作用，对乙酸、热刺激所致小鼠疼痛有抑制作用，提示高良姜总黄酮有一定的抗炎镇痛作用^[19]。

芦丁及其衍生物羟乙基芦丁（hydroxyethylrutin）、二氢槲皮素（taxifolin）以及橙皮苷-甲基查耳酮（HMC）等对角叉菜胶等诱发的大鼠足水肿、甲醛引起的关节炎及棉球肉芽肿等均有明显的抑制作用。

2.7 抗糖尿病

近年分子水平研究胰岛素受体，发现黄酮醇有抗高血糖和胰岛素抵抗作用，激活胰岛素受体，刺激糖原合成，发挥拟胰岛素作用^[20]。

卫矛的乙酸乙酯提取物（主要成分为黄酮）的降糖机制可能与刺激胰岛素分泌，改善葡萄糖摄取和氧化应激有关。韩国民间用杜仲叶来治疗糖尿病，从杜仲叶分离到的槲皮素-3-O- α -L-吡喃阿拉伯糖基-(1 \rightarrow 2)- α -D-吡喃葡萄糖苷、黄芪苷、异槲皮苷等3种黄酮苷均有抑制糖基化的作用。国内文献报道，葛根素可降低血液黏度，改善微循环，有改善糖尿病视网膜病变的作用；槲皮素对糖尿病大鼠肾脏基底膜和基质膜增生有很好的改善作用^[21]。

2.8 抗辐射

电辐射作用于生物体产生自由基从而损坏细胞结构和功能。黄酮类化合物通过抗自由基从而抗辐射。房岩等研究表明，大豆异黄酮可不同程度地加速小白鼠恢复外周血红细胞、白细胞和血小板数量，表明具有抗辐射作用。大豆

异黄酮抗辐射损伤的机制有抗氧化，抑制膜的脂质过氧化，抑制细胞凋亡发生，调节细胞基因表达等几个方面^[22]。

2.9 酶抑制剂

黄酮类可以抑制多种酶的活性，如水解酶、氧化还原酶、DNA合成酶、RNA聚合酶、磷酸酶、蛋白磷酸激酶、加氧酶以及氨基酸氧化酶等，多数都是变构抑制（变构的分子不是直接与酶的活性位点结合，而是结合于其他位点并引起酶结构改变而抑制酶活性），还有一些是竞争抑制。

黄酮类作为 α -葡萄糖苷酶抑制剂用于治疗糖尿病是一种新的研究思路与手段，在预防和治疗糖尿病的研究领域有良好的发展前景^[23]。金花葵总黄酮对酪氨酸酶活性有一定的抑制作用，故有美白功效，有潜在的美容价值^[24]。

2.10 影响中枢神经系统

黄酮类还能影响中枢神经系统^[4]。包丽芹等^[25]研究表明，芹菜黄酮具有良好的中枢神经保护作用，芹菜素的抗氧化、抗炎、镇静、抗惊厥、抗抑郁、保护神经元及认知的作用使其具有保护神经系统的作用。溴化四唑蓝（MTT）法检测表明，蒿属植物中的5,4'-二羟基-6,7,3'-三甲氧基黄酮能阻碍 α -淀粉样蛋白（A β ）诱导的PC12细胞氧化反应，从而浓度依赖性地抑制PC12细胞的氧化应激损伤^[26]。

2.11 激素样作用

染料木素（genistein）、金雀花异素（5,7-二羟基4'-甲氧基异黄酮）、大豆素（daidzein）等异黄酮类化合物均有雌激素样作用，可能是因其结构与己烯雌酚相似^[4]。用放射分析等方法研究菟丝子的黄酮类提取物对下丘脑-垂体-性腺轴的影响，结果表明它具有雌激素样活性；可增加成年大鼠腺垂体、卵巢、子宫重量；增强卵巢人绒毛膜促性腺激素/黄体生成素受体功能及垂体对促性腺激素释放激素的反应性；促进离体培养的人早孕绒毛组织促性腺激素分泌^[27]。

3 结语

随着生活水平的提高，人们对健康、长寿有了更新的需求，特别是由于近年对人工合成化学品安全性的担忧，天然性、食效性等生理功能物质在世界范围成为研究的目标。黄酮类化合物对人体有多种生理功能且不良反应少，有较大的开发和应用前景。随着提取分离技术的发展，发现了一些新的黄酮类化合物，成为新的研究热点。人体不能直接合成黄酮类化合物，只能从食品中获得。因此近年人们积极关注从植物体中提取纯度高、活性强的天然黄酮成分，并进一步加工成有特异功能的保健食品和药品等。

参考文献

- [1] 杨波. 黄酮类化合物对心血管系统的作用[J]. 岭南心血管病杂

- 志, 2004, 10 (2): 144-145.
- [2] 张纪宁, 杨洁. 黄酮类化合物的生物活性研究进展[J]. 伊犁师范学院学报(自然科学版), 2009, (2): 29-31.
- [3] 杜崇民, 刘春宇. 黄酮类化合物抗肿瘤研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2007, 3 (26): 4-7.
- [4] 周新, 李宏杰. 黄酮类化合物的生物活性及临床应用进展[J]. 中国新药杂志, 2007, 5 (16): 350-355.
- [5] 杨博, 李志裕, 尤启冬. 黄酮类化合物的抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 药学进展, 2008, 9 (32): 391-397.
- [6] 常徽. 植物黄酮抗肿瘤研究进展[J]. 国外医学卫生学分册, 2006, 5 (33): 296-300.
- [7] 黄华艺, 查锡良. 黄酮类化合物抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 7 (21): 428-433.
- [8] 邵玉蓝, 曹岗, 熊耀康. 甘草生物活性研究的某些新进展[J]. 中国实用医药, 2009, 13 (4): 228-230.
- [9] 刘昌平. 金银花黄酮的抗氧化活性分析[J]. 安徽农业科学, 2009, 37 (20): 9483-9484.
- [10] 宗灿华, 马山, 于国萍. 荷叶黄酮抗衰老作用研究[J]. 中国食物与营养, 2008, (10): 52-53.
- [11] 陈红红, 李助乐, 章健, 等. 山核桃叶总黄酮抗衰老作用的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20: 892-895.
- [12] 徐守霞. 鸡冠花中黄酮类化合物的研究进展[J]. 宁波职业技术学院学报, 2009, 5 (13): 104-107.
- [13] 周锡钦, 梁鸿, 路新华, 等. 中药黄芩主要黄酮类成分及其生物活性研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2009, 41 (5): 578-584.
- [14] 李叶, 唐浩国, 刘建学. 黄酮类化合物抑菌作用的研究进展[J]. 农产品加工学刊, 2008, (12): 53-55.
- [15] 龚金炎, 张英, 吴晓琴. 黄酮类化合物抗病毒活性的研究进展[J]. 中草药, 2008, 4 (39): 623-627.
- [16] 张莉, 陈乃富, 谷仿丽, 等. 蕨菜黄酮提取物免疫调节作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2009, 1 (16): 30-31.
- [17] 陈浩, 许军, 严明, 等. 白花蛇舌草中多糖与总黄酮的免疫调节作用[J]. 中兽医学杂志, 2008, 2: 4-6.
- [18] 罗柏荣, 高凤仙, 肖兵南. 大豆黄酮对动物免疫功能的影响研究进展[J]. 兽药与饲料添加剂, 2008, 5 (13): 29-31.
- [19] 陈艳芬, 江涛, 唐春萍, 等. 高良姜总黄酮抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 广东药学院学报, 2009, 25 (2): 188-191.
- [20] 陈晓慧, 徐雅琴. 黄酮类化合物生物活性及在食品中的应用研究[J]. 食品工程, 2006, (3): 12-14.
- [21] 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 (29): 1481-1483.
- [22] 雷筱芬, 陈木森. 黄酮类化合物抗辐射研究进展[J]. 江西农业大学学报, 2007, 6 (29): 1039-1042.
- [23] 周达, 罗成, 鲁晓翔. 黄酮作为酶抑制剂研究进展[J]. 食品科技, 2009, 6 (34): 174-178.
- [24] 雷波. 金花葵总黄酮抑制酪氨酸酶活性的研究[J]. 宜春学院学报, 2009, 4 (31): 101-102.
- [25] 包丽萍, 韩德权. 芹菜及芹菜黄酮的药用价值[J]. 黑龙江医药, 2007, 20 (4): 317-340.
- [26] 张婉, 唐丽, 谢坤, 等. 蒿属植物黄酮类化学成分及药理活性研究概况[J]. 中央民族大学学报, 2009, 18 (1): 73-77.
- [27] 陈国有, 齐鹤, 徐东花. 黄酮类化合物的生物活性研究进展[J]. 黑龙江医药, 2008, 21 (3): 81-83.

本刊参考文献格式

专著 主要作者. 文献题名[M]. 出版地: 出版者, 出版年: 起止页码. 例: 凌沛学. 透明质酸[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2000: 3-12.

专著(或论文集) 中析出文献 析出文献主要作者. 析出文献题名[M或C]/专著主要责任者. 专著题名. 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献的页码. 例: Ling P X, Guo X P, Zhang T M, *et al.* Efficacy promoting effect of hyaluronan on pilocarpine nitrate eye drops[C]/Kennedy J F. *Hyaluronan* (vol 2). Cambridge: Woodhead, 2002: 257-260.

期刊 主要作者. 文献题名[J]. 刊名, 年, 卷(期): 起止页. 例: Kaur L P, Garg A, Singla A K, *et al.* Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview[J]. *Int J Pharm*, 2004, 269(1): 1-14.

学位论文 例: 魏太明. 垂盆草化学成分及质量研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2003-01 (答辩日期).

专利 专利申请者或所有者. 专利题名: 专利国别, 专利号[P]. 公告日期或公开日期. 例: 格德昂·理查德化工厂股份公司. 含透明质酸配合物的药物组合物的制备方法: CN, 1086422[P]. 1994-05-11.

报纸 主要作者. 文献题名[N]. 报纸名, 日期(版次). 例: 杜冠华. “科学”的恐慌[N]. 山东商报, 2005-04-15 (13).

标准 标准编号, 标准名称[S]. 年: 起止页. 例: GB/T16886.12-2000, 医疗器械生物学评价-第12部分: 样品制备与参照样品[S]. 2000: 10-11. 又: 中国药典2005年版二部, 阿昔洛伟胶囊[S]. 2005: 288-289.

3 译文 以编译为主, 并附原文。