黄酮类化合物的构效关系研究进展

赵雪巍，刘培玉，刘 丹，孙珊珊，李 贞，余可馨，张嫚丽*，史清文*
河北医科大学药学院 天然药物化学教研室，河北 石家庄 050017

摘 要：天然黄酮类化合物是以 C_6-C_3-C_6 为基本结构骨架，结构亚型多种多样；其在自然界中的分布极为广泛，从水果、蔬菜到中药中都有发现，生物活性具有多样性，一直是药物研发的热点领域。以天然黄酮类化合物为先导化合物或直接开发成的药物已经得到广泛应用。由于黄酮类化合物的结构具有极强的规律性，对于该类化合物的构效关系研究也很活跃，也为药物研发提供了丰富的理论依据。总结了近年来黄酮类化合物构效关系的研究进展，为分离或合成具有更强药理活性的黄酮类先导化合物提供理论参考。

关键词：黄酮类化合物；构效关系；天然产物；骨架结构；结构分类
中图分类号：R284；R285 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2015)21 - 3264 - 08
DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.21.025

Research progress in structure-activity relationship of flavoniods

ZHAO Xue-wei, LIU Pei-yu, LIU Dan, SUN Shan-shan, LI Zhen, YU Ke-xin, ZHANG Man-li, SHI Qing-wen
Department of Natural Product Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

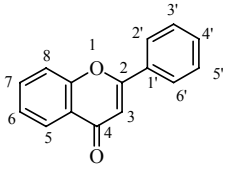
Abstract: Flavonoids are a large type of compounds in natural products, and they have varied structure subtypes, with the basic structural framework of C_6-C_3-C_6. Flavonoids are widely distributed in nature, from fruits and vegetables to Chinese materia medica, and they have also been found to have a wide variety of biological activities, so they have always been the hot spot of the drug development. Flavonoids as lead compounds or directly developed drugs have already been widely used. Lots of studies have been reported about structure-activity relationship of flavonoids. This review summarized research progress of structure-activity relationship of flavonoids in recent years.

Key words: flavonoids; structure-activity relationship; natural products; skeleton structure; structure classification

黄酮类化合物是母核结构为 2-苯基色原酮（2-phenyl-chromone）的多酚类化合物，多以糖苷形式存在，作为二级代谢产物广泛分布于各种植物中。黄酮类化合物以其分布广泛及多样的药理活性，一直是药物学家研究的热点之一。经证实的药理活性涉及抗肿瘤、治疗心血管疾病、防治糖尿病、抗炎、抗病毒、抗感染等方面。随着活性研究的深入，不同黄酮类化合物的结构差异与药理作用的相关性也必然成为研究的重点。本文对此进行着重介绍，以期为今后黄酮类化合物的研究提供构效依据，为能更直接、合理、充分地分离或合成具有更强药理作用的黄酮类先导化合物提供理论参考。

1 黄酮类化合物的结构及分类

黄酮类化合物的母核结构为 2-苯基色原酮，泛指 2 个芳香环（A 环和 B 环）通过中央 3 个碳原子（如环合则成为 C 环）相互联接而成的一系列化合物，基本骨架具有 C_6-C_3-C_6 单元（图 1）。



2-苯基色原酮

图 1 黄酮类化合物母核结构

Fig. 1 Skeleton of flavonoids

收稿日期：2015-05-06
基金项目：国家自然科学基金资助项目（81302664）；河北省自然科学基金资助项目（H2013206103）；河北医科大学国家级大学生创新性实验计划项目（USIP201422A）
作者简介：赵雪巍（1993—），女，本科在读，从事天然产物化学成分的分离纯化及结构鉴定研究。
***通信作者** 张嫚丽，女，博士，硕士生导师，主要从事天然产物活性成分研究。Tel: (0311)86265634 E-mail: zhang-manli@163.com
史清文，男，博士，博士生导师，主要从事天然产物活性成分研究。Tel: (0311)86261270 E-mail: shiqingwen@hebmu.edu.cn

根据黄酮类化合物 B 环的连接位置（C-2 或 C-3 位）、中央 3 碳链的氧化程度及 3 碳链是否环合等特点，常将黄酮类化合物分为黄酮（flavones）及黄酮醇类（flavonols），如槲皮素；二氢黄酮（flavonones）及二氢黄酮醇类（flavanonols），如甘草素、甘草苷；异黄酮类（isoflavones），如大豆素；查耳酮类（chalcones），如红花苷；黄烷醇类（flavanols），如儿茶素；花色素类（anthocyanidins），如天竺葵苷元；其他黄酮类，如银杏素等（图 2）。

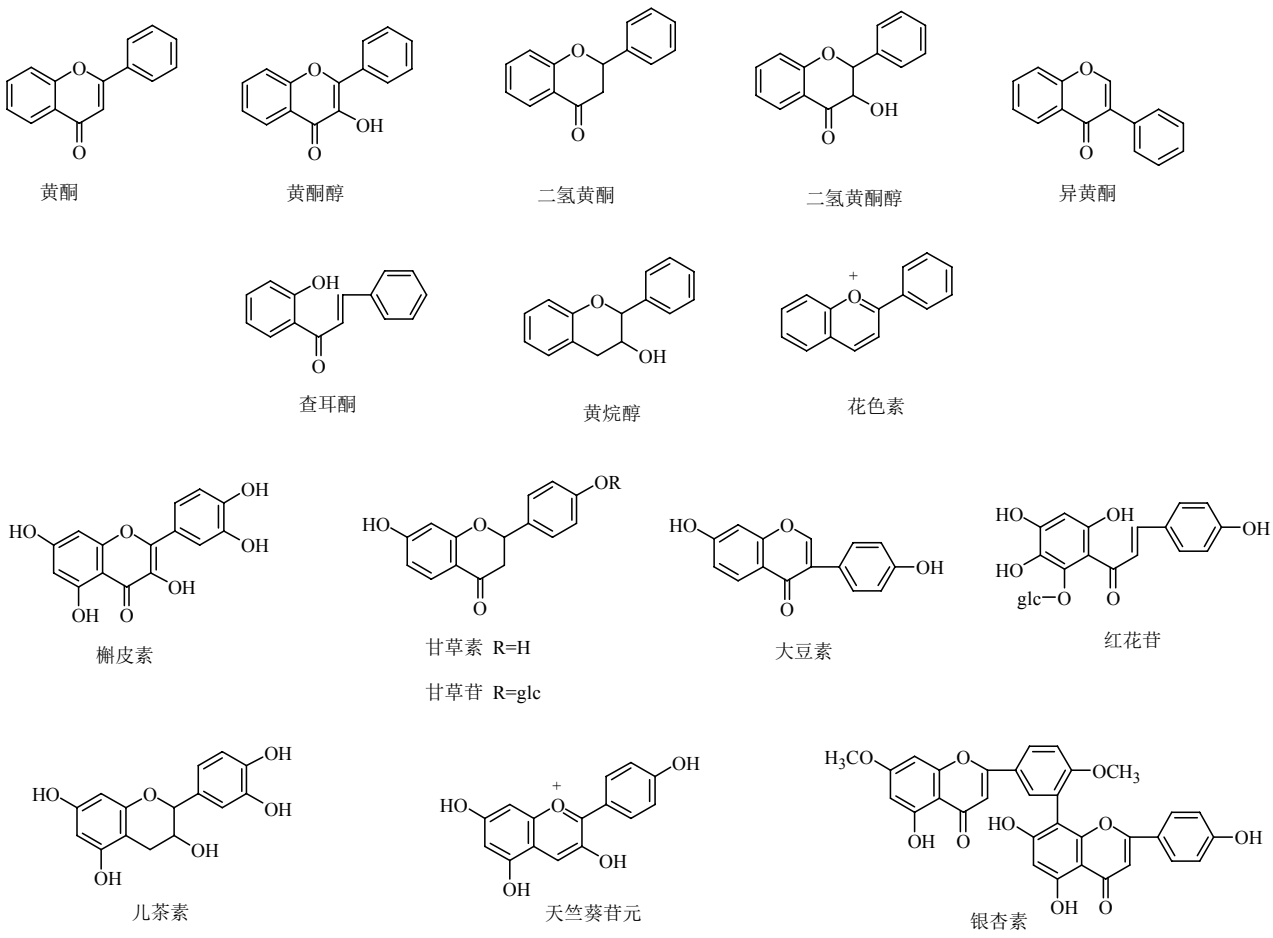


图 2 黄酮类化合物的分类结构

Fig. 2 Classification structures of flavonoids

2 黄酮类化合物的药理作用及构效关系

2.1 抗肿瘤活性（anticarcinogenic activity）

2.1.1 作用机制 黄酮类化合物的抗肿瘤作用机制主要表现在以下几个方面：（1）抑制肿瘤细胞增殖[1]；（2）诱导肿瘤细胞凋亡[2]；（3）促进肿瘤细胞分化[3]；（4）促进抑癌基因表达[4]；（5）抑制细胞信号转导过程中酪氨酸蛋白激酶、蛋白激酶及磷脂酰肌醇 3-激酶活性[5]。

2.1.2 构效关系 天然黄酮类化合物抗肿瘤活性程度与其化学结构有密切的关系，如各类黄酮母核结构的差异、C-2，3 位是否存在双键、羟基化模式及程度、羟基是否被取代等都影响其抗癌效果。

（1）各类黄酮母核结构的差异：程亚涛等[6]比较了黄酮类化合物对 3 种肿瘤细胞增殖抑制作用的半数抑制浓度（IC_{50}）值，结果显示柚皮素（二氢黄酮）＞染料木素（异黄酮）＞芹菜素（黄酮），推测黄酮类化合物的母核结构对肿瘤细胞增殖的抑制作用影响顺序为黄酮＞异黄酮＞二氢黄酮；李建康等[7]研究还发现异黄酮对于细胞色素药物代谢酶亚型 CYP1A2 的抑制能力远小于黄酮。

（2）C-2，3 位是否存在双键：程亚涛等[6]通过比较芹菜素（黄酮）与柚皮素（二氢黄酮）对 3 种肿瘤细胞增殖抑制作用的 IC_{50} 值，发现芹菜素对 3 种肿瘤细胞增殖的抑制作用均小于柚皮素，说明

C-2，3 位双键有利于抑制肿瘤细胞增殖。李建康等[7]也发现，如果 C-2，3 位双键被饱和，即破坏了黄酮的共轭体系，会大大降低其抑制肿瘤细胞增殖的活性；同时，研究表明，C-2，3 位双键的存在有助于抑制血管内皮生长因子（VEGF）表达及促进黄酮类化合物与乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的相互作用[8]。

（3）羟基化模式及程度：1）3-OH，Habtemariam 等[9]发现紫杉叶素（有 3-OH）对细胞保护效应只为圣草酚（无 3-OH）的 1/50。同时，程亚涛等[6]在比较不同黄酮类化合物对 3 种肿瘤细胞人肝癌细胞 Bel-7402、人宫颈癌细胞 HeLa、人结肠癌细胞 HT-29 抑制作用的 IC_{50} 值时，发现木犀草素（无 3-OH）对肿瘤细胞的 IC_{50} 值均小于槲皮素（有 3-OH），说明 3-OH 的存在降低了抗肿瘤活性。2）5-OH，程亚涛等[6]对漆黄素（无 5-OH）与槲皮素（有 5-OH）进行了比较，发现漆黄素对 3 种肿瘤细胞（Bel-7402、HeLa、HT-29）的增殖抑制作用 IC_{50} 值均小于槲皮素，表明 5-OH 的存在降低了抗肿瘤活性。3）6-OH，黄芩素（有 6-OH）与白杨素（无 6-OH）比较，黄芩素对 3 种肿瘤细胞（Bel-7402、HeLa、HT-29）增殖抑制作用 IC_{50} 值均小于白杨素，表明 6-OH 的存在对抑制肿瘤细胞增殖有利。4）3′,4′-OH，Chen 等[10]研究了 12 种黄酮类化合物的构效关系，发现羟基在 B 环上时比羟基在 A 环上具有更强的抗肿瘤作用；木犀草素（有 3′,4′-OH）与白杨素（无 3′,4′-OH）比较，木犀草素对肿瘤细胞（Bel-7402、HeLa、HT-29）抑制作用的 IC_{50} 值小于白杨素，表明 3′,4′-OH 的存在可增强黄酮类化合物对肿瘤细胞增殖的抑制作用。Habtemariam 等[9]通过研究 17 种黄酮类化合物对肿瘤细胞坏死因子-α（TNF-α）介导的细胞坏死的调节作用，发现具有 3′,4′-OH 的圣草酚显示最强的保护作用，橙皮素（有 3′-OH 无 4′-OH）无保护效应。

（4）取代基种类：Takasawa 等[11]对黄酮类化合物的构效关系研究表明，C 环 3 位、A 环 7 位羟基被糖基化或 A 环 6 位羟基甲基化会降低其抗肿瘤活。López-Posadas 等[12]发现 C 环 3 位糖基化会使某些黄酮类化合物抗肿瘤活性几乎完全丧失。Plochmann 等[13]进一步得出黄酮类化合物 A 环各位点的甲氧基取代和葡萄糖苷化可显著提高化合物的细胞毒性。在该实验所测的 23 种黄酮类化合物中，A 环 6 位上连有异戊二烯取代基的黄腐酚（xanthohumol）（图 3）细胞毒性最强，推测该取代

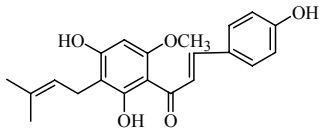


图 3 黄腐酚的化学结构

Fig. 3 Chemical structure of xanthohumol

基的存在提高了化合物的亲脂性，使其更易透过生物膜，从而增强了细胞毒性。

Cárdenas 等[14]发现一系列黄酮类化合物均可以选择性作用于肿瘤细胞而对正常细胞不表现增殖抑制作用。通过进一步分析构效关系发现，对于人工合成的黄酮类化合物，A 环 6 位的 Br 或 Cl 原子取代使化合物具有中等强度抗肿瘤活性，同时 B 环 2′位引入 F 原子可使其抗肿瘤活性增强，并且改变其对不同肿瘤细胞系的选择性；而 B 环 2′或 4′位的硝基取代可以大大提高活性。

2.2 抗氧化活性（anti-oxidant activity）

2.2.1 作用机制 天然黄酮类化合物有很强的抗氧化、抗衰老作用，通过抑制和清除自由基和活性氧来避免氧化损伤，其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类化合物结合成二聚体，防止逆向结合从而清除自由基[15]。

2.2.2 构效关系 黄酮类化合物的抗氧化活性强弱主要与其以下结构特征有关：酚羟基的取代位置及数目；C-2，3 位双键；羟基成苷；化合物空间结构等。

（1）羟基的位置：黄酮类化合物抗氧化活性主要取决于羟基的取代位置和羟基化程度。1）B 环上的羟基取代：B 环上的羟基是黄酮类化合物清除自由基的主要活性部位。具有强抗氧化活性的黄酮类化合物一般都具有 3′,4′-邻二酚羟基结构。当 B 环酚羟基取代数目相同时，邻二酚羟基取代的黄酮抗氧化活性明显高于 B 环间二酚羟基取代的黄酮[16]。大量研究表明，邻位酚羟基黄酮能与自由基反应形成较稳定的共轭半醌式自由基，进而中断游离自由基链式反应，故具有较强的抗氧化性。赵静等[17]研究发现具有 3′,4′-邻二酚结构的槲皮素和杨梅素在所研究的 6 种化合物中抗氧化活性较强，且槲皮素抗氧化活性远大于杨梅素（有 5′-OH），故而推测 B 环 5′-OH 不利于抗氧化活性的发挥。2）A 环上的羟基取代：

天然黄酮类化合物 A 环上的羟基取代大多在 C-5 和 C-7 位。以往的研究认为，A 环不易被氧化，故而不直接参与抗氧化反应，然而近年来的研究表明，A 环结构也参与抗氧化作用，同时 A 环上的 C-5，7 位羟基取代及 A 环的邻二酚羟基均有利于抗氧化活性[16]。赵静等[17]研究表明，葛根素只有 C-7 位羟基，没有 C-5 位羟基，其抗氧化活性弱于同时具有 C-5，7 位羟基取代的槲皮素和杨梅素。研究表明，C-7 位羟基、B 环 C-4′位羟基同时存在时可以提高抗氧化活性，甚至均强于维生素 C[16,18]。3）C 环上的羟基取代：黄酮化合物 C 环的 C-3 位羟基是抗氧化活性很重要的结构，因 C-3 位上的羟基与 C-2，3 位双键可异构化成二酮式，产生具有较高活性的-CH-基团，使不饱和 C 环延长了 A 环和 B 环的共轭体系，促使苯氧自由基更加稳定，增强其抗氧化活性。赵静等[17]研究表明，槲皮素、杨梅素具有此结构，因此二者具有很强的抗氧化活性。

（2）羟基的数目：Husain 等[19]通过对不同黄酮类化合物清除自由基活性进行比较发现，所测化合物的抗氧化能力依次为杨梅素＞槲皮素＞鼠李素＞桑色素＞洋羌荽黄素＞柚皮素＞芹菜素＞儿茶素＞5,7-二羟基-3′,4′,5′-三甲氧基黄酮＞刺槐素＞山柰酚。表明黄酮类化合物抗氧化活性随着 B 环上羟基数目的增多而增强，C-3′位羟基显得非常重要。但当 B 环上羟基数目增加到一定程度时，其抗氧化活性不再随着羟基数目的增加而增强。Seyoum 等[20]研究了 52 种天然及半合成的黄酮类化合物的清除自由基活性，推测黄酮母核 A 环和 B 环的相邻位点有 2 个或者 3 个羟基取代比单羟基取代或间位羟基取代抗氧化活性大大增强。

黄酮类化合物中酚羟基数目增加使抗氧化活性增强的原因可能为：（1）酚羟基数目越多能与活性自由基结合的 H 原子也越多；（2）羟基氧原子的 p-π 共轭效应有强烈的斥电子作用，使与活性自由基反应生成的黄酮自由基更加稳定，生成的自由基越稳定，该化合物的抗氧化活性则越强；（3）由于羟基的数目增加，形成氢键的数量增多，抗氧化活性也明显增强。羟基化是黄酮类化合物抗氧化活性不可或缺的，如果黄酮类化合物没有羟基，则无明显的抗氧化活性。

（3）C-2，3 位双键：C-2，3 位双键与抗氧化活性的关系说法不一。Husain 等[19]研究表明，黄酮类化合物抗氧化活性与 C-2，3 双键无明显相关。但 Cai 等[21]通过测定 91 种天然黄酮类化合物及其衍生物的清除氧自由基活性发现，苯基色原酮（C_6-C_3-C_6）是基本活性骨架，骨架中心的吡喃环氧化状态影响活性，C 环上的 C-2，3 双键和 C-4 位羰基共轭，可以起到电子离域作用，有利于骨架结构稳定；同时 Mora 等[22]研究指出，芹菜素 C-2，3 双键发生氢化反应生成柑桔素后，抗氧化活性明显下降，说明 C-2，3 双键对抗氧化活性影响较大。从理论上分析，C-2，3 双键的存在延长了共轭体系，利于 B 环失电子后发生自旋而形成更加稳定的自由基，进而中断链式反应。然而，一旦 C-2，3 双键被氢化，则缩短了共轭体系，改变分子的平面结构，从而降低了羟基的作用，对黄酮类化合物的抗氧化活性产生不利影响。

（4）羟基成苷：众多实验表明[16,22]，C-7 位氧糖苷及 C-6，8 位碳糖苷对黄酮类化合物的抗氧化活性不利。Cholbi 等[23]研究发现，C-6，8 位碳糖苷物异荭草素（isooreientin）和荭草素（orientin）清除自由基的能力远远小于无糖取代的木犀草素，这表明羟基被大体积的糖取代，导致空间位阻明显增大，使得这些羟基活性显著下降。然而 C-3 位羟基的甲基化和糖基化对抗氧化活性影响不大，芦丁和槲皮素抗氧化能力接近，这可能因为 C-3 位是醇羟基，它比酚羟基稳定，不易丢失电子，可以增加化合物的水溶性但对抗氧化活性意义不大，从另一方面表明 B 环上的邻二酚羟基对清除自由基产生重要影响。

（5）空间结构：赵静等[17]通过对比多以聚合物形式存在的原花青素与其他 5 种黄酮类化合物的抗氧化活性，发现其空间结构也对抗氧化活性有一定影响。

2.3 抗炎活性（anti-inflammation activity）

2.3.1 作用机制 黄酮类化合物抗炎活性机制的报道很多，其中最被认可的是对花生四烯酸代谢酶及其代谢产物具有抑制作用。其他机制还包括抑制前列腺素的合成及释放、抑制一氧化氮合酶的活性、抑制补体-PMN-ROS 的正反馈活化环来控制炎症反应应答、抑制基质金属蛋白酶对细胞外基质的过度分解、影响核转录因子-κB 的活化，以及与黄酮类化合物的抗氧化作用、蛋白激酶 C（PKC）及丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）的信号转导通路有关等[24-26]。

2.3.2 构效关系

（1）羟基、甲氧基取代：朱晓薇[27]对姜科凹唇属植物 *Boesenbergia pandurata* (Roxb) Schltr 的 14

个黄酮类化合物进行抗炎活性实验，发现 C-5 位羟基取代时抗炎活性明显降低；黄烷酮 C-5，7 位同时存在羟基时则无活性；而 B 环的羟基取代抗炎效果很好。而张春凤等[28]研究结果却不相同，发现天然黄酮类化合物的 A 环的 C-5，7 位同时有羟基时，会对细胞的分泌过程、有丝分裂以及细胞的相互作用产生影响，进而产生强烈的抗炎作用。朱晓薇[27]研究表明，黄酮和黄烷酮 A 环的 C-5，7 位有甲氧基取代时，会显著增强其抗炎活性；C-3 位甲氧基对活性无影响；而 B 环上的甲氧基，会使黄酮抗炎活性降低。除了甲氧基的取代位置，其数目对黄酮类化合物抗炎活性也有影响，如双黄酮抗炎活性随甲氧基数目增加而降低。

（2）C 环 C-2，3 位双键：早期研究一致认为黄酮类化合物 C 环的 C-2，3 位双键对其抗炎活性并不重要[27]；而近期却有研究发现 C 环的 C-2，3 位平面双键结构是黄酮类化合物作为环氧合酶-2（COX-2）抑制剂的有效结构[29]，此研究结果还有待进一步确定。

（3）糖基取代：糖基能够显著影响黄酮碳苷类化合物的抗炎活性，其对抗炎活性贡献远远大于酚羟基；而且随着糖基数目的增加，化合物的抗炎活性也增强；糖的取代基团极性越小，则化合物的抗炎活性越低。黄酮碳苷的抗炎活性强于黄酮氧苷，进一步显示了糖基和酚羟基对抗炎作用的构效影响[30]。

另外，化合物的亲脂性在抑制脂氧化酶方面是必需的，故而黄酮类化合物的亲脂性也可能影响其抗炎活性。

2.4 降血糖活性（hypoglycemic activity）

2.4.1 作用机制 WHO 于 2013 年公布的数据显示，糖尿病发病率逐年上升，全球目前约有 3.74 亿人在经受糖尿病的困扰，因此国内外正通过各种途径寻求能够治疗糖尿病的有效药物。研究发现中药降低血糖及减少并发症的机制主要包括抑制 α-葡萄糖苷酶、清除自由基、调节物质代谢、增加胰岛素分泌、增加胰岛素的敏感性以及调节相关基因蛋白的表达[31]。

2.4.2 构效关系 A 环 C-6 位羟基是黄酮类化合物降血糖活性的必需基团，C-5，6，7 位缺少任何一个羟基，降血糖活性消失，而 C-8 位引入任何基团都会对降血糖活性有影响；B 环虽不是活性必需基团，但 B 环氢原子被羟基取代对降血糖活性的发挥有利，C-4′位羟基可增强降血糖活性，但与羟基数目无关，而甲氧基取代不利于降血糖活性；C 环不是活性必需基团。另外，2,3,4-三羟基苯甲酰结构对黄酮类化合物降血糖活性很重要，6-氨基-5,7-二羟基黄酮对 α-葡萄糖苷酶抑制活性也显示一定作用，表明 2-氨基间苯二酚结构是重要的降血糖活性片段[32]。实验表明 80%以上黄酮类小分子与受体间形成氢键，氢键的形成有 60%发生在残基与 C-3，4，7 位羟基之间，推测残基和羟基可能是参与降血糖活性的主要功能基团[33]。

2.5 心血管系统保护作用（cadiovascular protection）

2.5.1 作用机制 黄酮类化合物由于本身具有显著的清除自由基及抗氧化作用，可以改善脂质代谢，从而通过降低血三酰甘油及总胆固醇的量来延缓或部分逆转动脉粥样硬化斑块的形成，预防斑块的破裂及改善内皮功能，以降低心血管疾病的发病率以及死亡率[34]；另外，天然黄酮类化合物具有扩张血管的作用，能够有效改善心血管平滑肌的收缩、舒张能力；还具有抗血小板聚集及调血脂作用，从而影响血栓形成、血管硬化的发生。

2.5.2 构效关系 Xu 等[35]研究了 17 种天然黄酮化合物对血管舒张效应的构效关系，发现黄酮母核与生物活性的关系为黄酮＞黄酮醇＞异黄酮＞二氢黄酮（醇）＞查耳酮＞花色素＞黄烷（醇）。众多学者的构效关系研究还显示，黄酮类化合物的 A 环 C-5，7 位的羟基、B 环 C-3′，4′位的羟基、C 环 C-2，3 位双键和 C-4 位的羰基与其心血管保护作用有极大关系，不同取代基对活性的促进顺序为-OCH_3＞-OH＞-H。甲氧基取代显著提高心血管保护作用的原因可能是其引入使得黄酮类化合物的亲脂性增加，从而增加生物膜透过率；A、B 环上邻位羟基取代使化合物活性明显增强；糖基化基团取代会大大降低扩血管活性，根据现有的研究推测，无论糖基的取代位置和结构如何，都极少能提高黄酮苷元的扩血管活性。具有接近色原酮骨架的亚甲基、亚甲二氧基或者烯丙基取代的黄酮衍生物常常具有较高的药理活性[36]。

2.6 抗菌、抗病毒活性（antisepsis and antiviral activities）

2.6.1 抗菌作用 黑色素可以保护真菌不受各种极端环境压力（如紫外线、极端温度、水解酶、毒素、自由基、X 射线和 γ 射线等）的伤害，所以黑色素是真菌的保护剂，从而使人体和植物感染致病性真菌。因此，黑色素生物合成酶（trihydroxynaphthalene

reductase）成为抗真菌剂及杀菌剂的热门靶标。黄酮类化合物通过抑制黑色素生物合成酶来发挥抗菌作用。

构效关系：①A 环 C-5，7 位的羟基是重要的活性基团；②C 环 C-3 位、A 环 C-6 位、B 环 C-3′位羟基取代会使活性降低。另外，Abdel 等[37]采用微波辅助的方法在 2 个黄酮结构中 C-2 位均引入了 1 个环己基，这 2 个衍生物均表现出显著的抗菌活性。

2.6.2 抗病毒作用 天然黄酮类化合物具有较强的抗病毒作用[38]。Liu 等[39]对不同结构类型的 29 个黄酮类化合物进行了构效关系研究，提出黄酮类化合物抑制流感病毒神经氨酸苷酶（NAs）潜能排序为橙酮＞黄酮（醇）＞异黄酮＞二氢黄酮（醇）、黄烷（醇），黄酮类化合物 A 环上 C-2，3 位之间的双键以及 C-4 位上的 C=O 是保持强抗病毒活性的关键基团。抗病毒活性也与黄酮类化合物骨架羟基的取代数目和位置有关。4′-OH、7-OH 是其活性关键基团，C-7 位无羟基取代的黄酮类化合物抗病毒活性较低；4′-OH、7-OH 不仅能提高黄酮和橙酮的活性，还能提高查耳酮的活性。查尔酮 C-3 位和二氢黄酮 C-6 位的甲基取代可能对其抗病毒活性有利，但是羟基取代会降低其活性[40]；Liu 等[39]还发现木犀草素-7-*O*-葡萄糖苷的 NA 抑制活性明显低于苷元木犀草素，芹菜素- 8-*C*-β-葡萄糖苷的 NA 抑制活性低于苷元芹菜素，说明黄酮类化合物被糖基取代后 NA 抑制活性会显著降低，这可能是因为糖基的存在大大增加了 NA 活性位点同化合物分子之间的空间位阻，而糖取代基被乙酰化后 NA 抑制活性降低[41]。

另外，Gao 等[40]对黄酮类化合物被杂环取代后形成的衍生物进行了构效关系研究，提出疏水基团和吸电子基团也影响其抗病毒活性，如 A 环 C-6 位羟基、C-8 位吗啉环以及 C-8 位哌嗪环上的氮甲基（均为吸电子基团）均降低化合物的抗病毒活性，而氮杂环处的苯基（疏水取代基团）则增强化合物的抗病毒活性；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[42]。

2.7 其他

除以上介绍的药理作用以外，天然黄酮类化合物还对急慢性肝炎、脂肪肝以及中毒性肝损伤有一定疗效，黄酮 B 环有 2 个羟基及 C-4 位羰基、C 环 C-2，3 位双键对其保肝作用发挥作用，C-3 位羟基也有一定作用[43]。另外，由于黄酮类化合物具有类似雌二醇（图 4）的羟基结构，所以有一定雌激素样作用[44]；Sheng 等[45]研究发现黄酮类化合物具有防治阿尔茨海默病活性，并初步总结了其构效关系：（1）异黄酮衍生物比其他黄酮类化合物的乙酰胆碱酯酶（AchE）抑制活性强；（2）B 环对位氨甲基取代较间位取代的化合物活性高；（3）B 环氨甲基种类也对 AchE 抑制活性有影响，吡咯烷和哌啶基对此活性贡献最大。

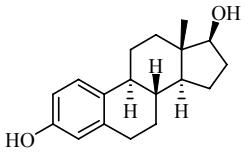


图 4 雌二醇的化学结构

Fig. 4 Chemical structure of estradiol

3 结语

黄酮类化合物的生理活性与其化学结构特征密切相关，黄酮母核、取代基、取代模式及数目都可能会对其药理活性产生影响。目前，对黄酮类化合物的结构修饰大多集中在其 C 环 C-2，3 位，A 环 C-6，7，8 位及 B 环 C-2′，3′，4′位，通过引入各种不同取代基如羟基、烷基或烷氧基、卤素、芳基、氨基等来改善其活性。实验表明，天然黄酮类分子中的 α、β 不饱和吡喃酮是发挥各种生物活性的关键，C 环 C-2，3 位双键氢化及糖苷化均易导致其活性降低，绝大多数黄酮苷的活性低于其苷元；一般情况下母核上的羟基取代程度越大，活性越强（尤其是清除氧自由基活性），邻位羟基取代往往对活性有利，如苯环上的邻二酚是重要的活性基团。

黄酮类化合物一直以其广谱的药理活性著称。广大研究者们对黄酮类化合物的提取分离和合成修饰从未停止，随着对黄酮类化合物更深入的研究，一大批黄酮类药物被发现和应用。但因其结构复杂，作用位点较多，缺乏针对性和选择性，阻碍了黄酮类药物更广泛和深入的开发和利用，因此对黄酮类化合物的构效关系研究显得尤为重要。本文对黄酮类化合物的构效关系进行了总结，以期为寻找更具针对性和高效性的黄酮类先导化合物以及对其进行结构改造和优化提供思路。

参考文献

[1] 朱荣鑫, 张赛龙, 金永生. 黄酮类化合物抗肿瘤作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(1): 5-10.

[2] Rusak G, Piantanida I, Masic L, *et al*. Spectrophotometric analysis of flavonoid-DNA interactions and DNA

damaging/protecting and cytotoxic potential of flavonoids in human peripheral blood lymphocytes [J]. *Chemico-Biol Interact*, 2010, 188(1): 181-189.

[3] 李广远, 陈 彻, 楚惠媛. 红芪总黄酮对人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): 39-40.

[4] Ranellbtti F O, Maggiano N, Serra F G, *et al*. Quercetin inhibits p21-RAS expression in human colon cancer cell lines and in primary colorectal tumors [J]. *Int J Cancer*, 2000, 85(3): 438-440.

[5] 李 荣, 李 俊. 黄酮类化合物药理活性及其构效关系研究进展 [J]. 安徽医药, 2005, 9(7): 481-483.

[6] 程亚涛, 徐 昕, 王鹏龙, 等. 9 种黄酮类化合物对肿瘤细胞的抑制活性及构效关系研究 [J]. 西北药学杂志, 2014, 29(2): 187-190.

[7] 李建康, 和 凡, 毕惠嫦, 等. 黄酮类化合物对细胞色素 P_{450} CYP1A2 的抑制作用及其构效关系研究 [J]. 药学学报, 2008, 43(12): 1198-1204.

[8] Anso E, Zuazo A, Irigoyen M, *et al*. Flavonoids inhibit hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression by a HIF-1 independent mechanism [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(11): 1600-1609.

[9] Habtemariam S. Flavonoids as inhibitors or enhances of the cytotoxicity of tumor necrosis factor-α in L-929 tumor cells [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60(8): 775-778.

[10] Chen J W, Zhu Z Q, Hu T X, *et al*. Structure-activity relation ship of natural flavonoids in hydroxyl radical-scavenging effects [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(7): 667-672.

[11] Takasawa R, Takahashi S, Saeki K, *et al*. Structure-activity relationship of human GLO I inhibitory natural flavonoids and their growth inhibitory effects [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(7): 3969-3975.

[12] López-Posadas R, Ballester I, Abadía-Molina A C, *et al*. Effect of flavonoids on rat splenocytes, a structure-activity relationship study [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(4): 495-506.

[13] Plochmann K, Korte G, Koutsilieri E, *et al*. Structure-activity relationships of flavonoid-induced cytotoxicity on human leukemia cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 460(1): 1-9.

[14] Cárdenas M, Marder M, Blank V C, *et al*. Antitumor activity of some natural flavonoids and synthetic derivatives on various human and murine cancer cell lines [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(9): 2966-2971.

[15] 陈永钧, 龙晓英, 潘素静, 等. 黄酮类化合物的药效机制及构效关系研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 337-343.

[16] 张 英, 吴小琴, 丁霄霖. 黄酮类化合物结构与清除活性氧自由基效能关系的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 1998, 10(4): 26-33.

[17] 赵 静, 李玉琴, 王芳乔, 等. 6 种黄酮类化合物清除超氧阴离子自由基能力及其构效关系 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(29): 7-10.

[18] 张 琳, 陆维敏. 黄酮类化合物抗氧化性能与其结构的关系 [J]. 浙江大学学报, 2006, 33(2): 187-191.

[19] Husain S R, Ciliard J, Cillard P. Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(9): 2487-2491.

[20] Seyoum A, Asres K, El-Fiky F K. Structure-radical scavenging activity relationships of flavonoids [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(18): 2058-2070.

[21] 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(25): 2872-2888.

[22] Mora A, Payá M, Ríos J L, *et al*. Structure-activity relationship of polymethoxyflavones and other flavonoids as inhibitors of non-enzymic lipid peroxidation [J]. *Biochem Pharmacol*, 1990, 40(4): 793-797.

[23] Cholbi M R, Paya M, Alcaraz M J. Inhibitory effect of phenolic compounds on tetrachloride-induced microsomal lipid peroxidation [J]. *Experientia*, 1991, 47(2): 195-199.

[24] 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): 669-672.

[25] 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): 461-464.

[26] 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): 41-44.

[27] 朱晓薇. 国外抗炎植物药研究进展 [J]. 国外医药: 植物药分册, 1998, 13(2): 51-59.

[28] 张春凤. 植物药黄酮苷类化合物的分离及其构效关系研究进展 [J]. 生命科学, 2012, 18(14): 145.

[29] 向 阳, 孙 敏, 王和勇. COX-2 及其抑制剂在肿瘤防治中的作用 [J]. 生命科学, 2008, 20(1): 81-85.

[30] 吴新安, 秦 峰, 都模琴. 黄酮碳苷化合物抗炎活性的 QSAR 初步探讨 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(3): 632-633.

[31] 李 丹, 彭 成, 谢晓芳. 黄酮类化合物治疗糖尿病及其并发症的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(11): 239-242.

[32] Gao H, Kawabata J. α-Glucosidase inhibition of 6-hydroxyflavones. Part 3: Synthesis and evaluation of 2, 3, 4-trihydroxybenzoyl-containing flavonoid analogs and

6-aminoflavones as α-glucosidase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(5): 1661-1671.

[33] 王 勇, 赵海燕. 植物黄酮类治疗糖尿病药理机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2010, 16(4): 612-615.

[34] 马洁桃, 张 玲, 王 茵. 黄酮类化合物的降脂活性及其作用机制的研究进展 [J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(4): 370-372.

[35] Xu Y C, Leung S W S, Yeung D K Y, *et al*. Structure-activity relationships of flavonoids for vascular relaxation in porcine coronary artery [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(8): 1179-1188.

[36] Jiang W W, Kou J P, Zhang Z, *et al*. The effects of twelve representative flavonoids on tissue factor expression in human monocytes: structure-activity relationships [J]. *Thromb Res*, 2009, 124(6): 714-720.

[37] Abdel G S B, Weaver L, Zidan Z H, *et al*. Microwave assisted synthesis and antimicrobial activities of flavonoid derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(2): 518-522.

[38] 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, 39(4): 623-628.

[39] Liu A, Wang H, Lee S M, *et al*. Structure-activity relations hip of flavonoids as influenza virus neuraminidase inhibitors and their *in vitro* anti-viral activities [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(15): 7141-7147.

[40] Gao L, Zu M, Wu S, *et al*. 3D-QSAR and docking study of flavone derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 virus neuraminidase [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(19): 5964-5970.

[41] Chen L, Li J, Luo C, *et al*. Binding interaction of quercetin-3-β-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CL (pro): structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(24): 8295-8306.

[42] Wu J H, Wang X, Yi Y H, *et al*. Anti-AIDS agents 54. A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from genus desmos [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(10): 1813-1815.

[43] Celik H, Kosar M. Inhibitory effects of dietary flavonoids on purified hepatic NADH-cytochrome b5 reductase: Structureactivity relationships [J]. *Chemico-Biol Interact*, 2012, 197(2/3): 103-109.

[44] Dixon R A. Phytoestrogens [J]. *Annual Rev Plant Biol*, 2004, 55(1): 225-261.

[45] Sheng R, Lin X, Zhang J, *et al*. Design, synthesis and evaluation of flavonoid derivatives as potent AchE inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(18): 6692-6698.