

黄酮金属络合物 作为潜在药物的研制与开发

辽宁省中药新药研制开发中心(沈阳 110032)
辽宁中医学院

张振学* 刘珂 王宁愚
杨松松 康廷国 沙明

摘 要 综述国内外三十余年有关黄酮金属络合物的合成、化学分析、药理研究状况,指出了存在的问题,并提出了一些解决问题的思路与试验方法。

关键词 黄酮金属络合物 黄酮配体 生物学活性

1 黄酮金属络合物的研究进展

1.1 化学研究

1.1.1 合成与络合物类型:由于黄酮结构具有较高的超离域度,完整的大 π 键共轭体系,强配位氧原子与合适的空间构型,故其可作为金属离子的良好的螯合配体^[1],表现为以金属离子作为 Lewis 酸,而黄酮核为 Lewis 碱进行的酸碱加合的螯合反应通常很容易。目前资料上报道的合成方法大多数采取先将黄酮碱化成钠盐,后将这一内络盐进行配体取代,从而获得黄酮的金属络合物^[2-4](见表)。

从不同金属离子与不同黄酮配位体形成的各种络合物中可以看出,螯合配体黄酮多采用黄芩甙,桑色素,槲皮素甙。结构上均具有 3,5 位二羟基,或 4-羧基 5-羟基。它们的金属络合物可螯合成稳定的五元环或六元环。

中心金属离子按周期表分类,非过渡金属以铝、镁使用频率最高。过渡金属以铜、铁、锌、镉使用频率最高。结构上均具有 d 电子层或 f 电子层。

1.1.2 黄酮金属络合物的表征:大多数作者采用红外光谱^[2],紫外光谱^[5]及络合物稳定常数测定来表征金属黄酮络合物。就稳定常数测定方法而言,由于络合物中配位键的强

度是以络合物的热力学稳定性为特征的,故采用不同方法得到稳定常数,即可粗略地定性或表征该络合物。遵循上述原则,中外学者在这一测定中采用了分光光度法^[6,7]、pH 电位滴定法、电导法^[3]等。也有的学者依据螯合环高的荧光效率,针对金属黄酮络合物在一定 pH 范围内具有荧光的特点,采用了荧光光度法^[8,9]。仅有极少数的学者采用 NMR、DTA、TC 法对金属黄酮络合物进行了更为精确的测定^[4]。

1.1.3 黄酮金属络合物的稳定性规律:以金属铝、铜、锌为中心离子,以黄芩甙为配体合成了 1:1 型络合物,并通过稳定性测定,得到下述实验结论。稳定性顺序:Al-黄芩甙>Cu-黄芩甙>Zn-黄芩甙,第一过渡系的铜、锌-黄芩甙络合物的稳定符合欧文-威廉森顺序^[10]。

1.2 药理学研究:国内对金属元素与黄芩甙结合形成络合物的有关活性研究是这方面的突出例证。黄芩甙与铝盐明矾反应生成的络合物兼有黄芩甙的清热解毒作用与铝的收敛止泻作用,已用于临床治疗慢性痢疾等疾病,并收到了很好的效果(已收载于 1993 年卫生部部颁中成药标准)。

蔡仙德等利用小鼠皮肤被动过敏反应

* Address: Zhang Zhenxue, Liaoning Center for New Drug Department of Research and Development, Shenyang

(PCA),研究了黄芩甙锌配合物的抗过敏反应。用伊文思蓝法的结果表明,黄芩甙组蓝斑浸出量为 $478.5 \pm 326.3 \text{ ng/ml}$ ($P > 0.05$),黄芩甙锌组蓝斑浸出量为 $228.0 \pm 274.7 \text{ ng/ml}$ ($P < 0.05$),前者抑制率为 72.1%,后者

为 86.7%。对小鼠 PCA 抑制作用研究表明,黄芩甙无明显抑制作用,而同样剂量黄芩甙锌则有显著抑制 PCA 作用。表明黄芩甙与锌络合后可增强其药效^[11]。

表 一些黄酮金属络合物

	Mg	Cu	Fe	Al	Zn	Co	Ni	Mn	Mo	V	Ca	Su	Ge	Cr	Be	Zr	Ga	In	Sc	Ti	As	U	W	Th	La
芦丁(rutin)	+	+		+	+		+			+						+	+		+	+	+	+			
槲皮素(querceetin)			+	+	+					+	+	+		+	+	+			+	+	+	+	+		+
黄芩甙(baicalin)			+	+	+	+	+	+	+		+														
桑色素(morin)										+			+			+	+		+		+				+
3,5,7,2'-四羟基黄酮(datisceetin)			+	+												+	+	+	+						+
芹菜甙元(apigenin)				+						+						+									
杨梅黄素(myricetin)									+	+						+									+
橙皮甙(hesperidin)										+	+					+									
聚黄酮(polyflavonoid)			+																						
柚皮甙(naringenin)										+						+									
高良姜素(galangin)																+	+			+					
黄酮醇(flavonol)																								+	
鼠李素(rhamnetin)			+																			+		+	

蒋韵等观察黄芩甙-锌络合物对致敏豚鼠离体肺释放迟缓反应物质(SRS-A)作用的研究表明,黄芩甙锌络合物明显减小灌流液中 SRS-A 含量($P < 0.001$),对血清锌含量影响表明黄芩甙锌有提高血清锌含量作用。这些结果提示,黄芩甙锌有抑制肺灌流液中 SRS-A 产生的作用,可能对人类哮喘病有一定防治意义。进一步探讨提高血清中锌含量对机体的作用表明,黄芩甙锌能明显地促进腹腔巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数(二者皆 $P > 0.001$),显著提高血清中溶菌酶含量($P < 0.001$),增强红细胞 C_3b 受体石花环率($P < 0.001$)。这些结果表明黄芩甙锌对非特异性免疫系统和红细胞免疫系统有明显的增强作用,且药效强于黄芩甙^[12]。

房喻等对黄芩甙锌、黄芩甙铜对超氧自由基清除活性与对完整红细胞和红细胞膜的保护作用的研究结果也说明,黄芩甙锌与黄芩甙铜均具有清除氧自由基的活性作用,并呈现量效关系。其中以铜络合物活性最高, O_2^- 对 RBC 膜的破坏作用可因黄芩甙、黄芩甙锌的存在而受到抑制。黄芩甙铜对 O_2^- 导致的 Hb 氧化失活及 RBC 膜脂质过氧化有

明显的抑制活性。丛培月等对黄芩素铝胶囊的抗菌活性也进行了探讨^[13]。

其他黄酮的络合物也表现出各种药理活性,维脑路通是天然黄酮化合物芦丁的羟乙基衍生物,在临床上用于治疗心血管病,国内外皆有商品^[14]。房喻等人以健康人血红细胞与细胞膜为实验材料,利用核黄素、蛋氨酸光照 O_2^- 体系研究了维脑路通及其铜锌络合物对 O_2^- 的清除作用,结果表明,维脑路通及其铜锌络合物对于 O_2^- 具有显著的清除作用,并呈量效关系,其中以铜络合物活性为高^[15,16]。

曾成鸣等利用体内实验,对芦丁铜离子及其络合物的抗炎活性的机制进行了探讨,结果表明,Rutin- Cu^{2+} 产生抗炎活性的主要部分是铜离子。络合物的形成改变了铜在体内存在的状态,也引起了生物活性上的改变,具体而言,当以 Rutin- Cu^{2+} 络合物形式进入体内时改变了铜离子的某些性质,减少了一些多肽失活和导致胞溶的可能性,保持了较强的抗炎活性,同时也降低了外源铜的活性,改善了对机体的作用。另一方面改变了芦丁在体内的活性,大大提高了芦丁的抗炎能力。

屠世忠等研究了芦丁镁络盐降低胆固醇的作用,他们对正常雄性大鼠造型,筛选该类化合物的降低胆固醇作用。发现了3种芦丁镁络盐对正常大鼠血清胆固醇具有降低作用^[17]。

在国外,Ravina研究了镁黄酮螯合物对衰老期结膜的影响^[18]。1961年,Rabin在他的研究中提出了镁黄酮络合物对恶性肿瘤具有抑制作用^[19]。还有一些作者对黄酮络合物的抗氧化活性及降低胆固醇作用^[20]进行了探讨,很具有启发性。

2 黄酮金属络合物研制中的问题

作为一类新药的研制与开发,化学工作是其最重要的基础。而化学研究的关键在于准确地确定金属黄酮络合物的分子结构与空间构型。目前一些研究尚缺乏系统性,工作显粗糙,表征不严谨,缺乏强有力的结构测定手段,同时还存在着络合物合成不系统,未寻找出稳定性及药理活性规律等问题。

2.1 表征络合物的红外光谱与紫外光谱:采用红外光谱来测定黄酮络合物必须明确高频区的谱带不是金属敏感性的,而是由配体黄酮芳环产生的,M-L键的振动一般在 $100\sim 500\text{cm}^{-1}$ 的低频区^[21,22]。仅仅依据高频区的分析是远远不够的。对于过渡金属黄酮络合物的电子光谱而言,电子谱带中包括配体黄酮的内配位跃迁,d-d跃迁及具有成键特征的电荷迁移^[23,24]。简单地通过络合后谱带迁移来断定黄酮络合物的形成过于轻率。

2.2 磁化率与顺磁光谱:磁化率与顺磁光谱法是配位化合物常用的表征手段。因为测定黄酮金属络合物的磁化率,可判断其络合物的顺磁行为,从而得到中心离子与配体之间M-L键的化学键性质。而通过络合物的顺磁光谱可得到中心离子的价态与所处的晶体场对称性。在其光谱中产生超精细结构,是配体成键的实验证明。

2.3 旋光性与X射线结构分析:这两项测定方法可确定络合物的微观对称性,是最强有力的金属与配体成键的依据^[25]。

2.4 黄酮金属络合物的系统性问题:目前已

合成的金属黄酮络合物数量较多,但系统性较差。从化学工作来讲,固定黄酮配体而考察金属d电子数增多引起的中心离子Lewis酸性变化对黄酮金属络合物的影响,以及固定中心金属离子而考察不同黄酮配体的Lewis碱性以及空间位阻对黄酮金属络合物的影响,这两大方面的规律性研究仍处于空白。从生物活性方面来讲,大多数作者着眼于个别生命元素的黄酮体络合物的生物活性,未全面系统地建立一套较好的活性筛选体系。因而尚无法考察黄酮金属络合物的结构与生物活性乃至药理活性之间的关系。

3 借鉴国外经验,系统地研制与开发黄酮金属络合物药物

化学研究应以植物化学、配位化学与生物无机化学的结合为指导。从络合物角度来讲,有机分子是金属离子的载体,金属离子又是有机分子的导向。从生物化学角度来说,每一种元素均有其特定的生物学性质,这些生物学特性很大程度上取决于这些元素所处的分子环境^[26],配位化学与生物无机化学的特点要求进行有机分子药物研制时必不可少地要考虑金属离子的作用。从这一层次上讲,一方面利用化学分离得到的大量有机分子特别是黄酮作为配体来源,另一方面借鉴国外多年金属元素生物学活性的研究成果^[27~30],有针对性地筛选金属元素(其中由于前者的因素而有别于后者),将二者有机地结合到一起。进行配位合成时,还应注意金属的电子层结构,配位特点,晶体场的稳定性作用,黄酮配体的螯合能力,空间立体构型以及黄酮体螯合物的稳定性、脂溶性、水溶性规律等,以便为以后的分析工作、药理学、制剂学、质量标准工作打好基础。

药学研究应考虑到酶化学的特点,并注意黄酮成分与金属之间产生的协同与拮抗作用。由于一种化学物质和一个生物体系的相互作用,就是分子水平上化学物质的相互作用,药物在体内的代谢属于酶系统的催化反应。因而药物的活性必然与酶有密切的关系,

二者之间必有一系列复杂的配位平衡与配位动力学。对于黄酮金属配合物而言,就是一种外源配合物与酶这种复杂的内源配合物之相互作用直至达到配位平衡。又考虑到生物体内大多种酶的活性中心多是由一种被配合的金属离子构成,因而似乎黄酮金属络合物作为药物的活性就是本身进入体内与酶活性中心离子作用总结果的体现。

从某种意义上讲,药物与体内失活酶之间的作用,即相当于以适当的形式,适当的量及适当的配体化学反应,外源性地补充酶所需要的金属。总之要明确地进行黄酮络合物药物药效学活性的筛选,必须对体内酶化学特点进行较深入的研究,只有这样才能探索出药物活性的机理,并用以判断黄酮金属络合物中有机成分与无机成分药理学活性的协同与拮抗作用,寻找出更为合适的金属元素与有机黄酮配体,从而反馈指导化学工作。

当然,所有药物活性的研究必须结合无机毒理学,好在这方面国内外已有许多成熟的理论^[31,32]可以借鉴。

4 结束语

鉴于国外系统地研究金属黄酮络合物药物的状况,以及国内中药的优势,采取较多学科的协同攻关,相信会在这一较新的学科交叉点上开发出一些新型高效的金属黄酮络合物药物,并为植物领域的其他有机分子药物的研制找到一个突破口。

参考文献

- 1 邵子原,等.分子科学与化学研究,1985,2:177
- 2 张素俊,等.南京中医学院学报,1991,7(4):235
- 3 冯今明,等.中草药,1988,19(11):9
- 4 王 军,等.应用化学,1989,6(4):65
- 5 何海音,等.分析化学,1985,13(11):836
- 6 Tanaka T. Bunseki Kagaku, 1963, 12(10):914
- 7 Garg B S. J India Chem Soc, 1968, 45(11):1047

- 8 Golovina A P. Vestn Mosk Univ Ser II Khim, 1962, 17(6):64
- 9 Fleck L L. Univ Microfilmis Disserta Taion Abstr, 1961, 22:1810
- 10 曹治权,等.微量元素与中医药.北京:中国中医药出版社,1993. 381
- 11 蔡仙德,等.铁道医学,1987,15(4):193
- 12 蒋 韵,等.铁道医学,1987,15(5):290
- 13 从培月.中国医院药学杂志,1984,4(3):43
- 14 Index Nominum 1978, 786
- 15 房 喻,等.生物化学杂志,1991,7(6):753
- 16 房 喻,等.陕西师大学报,1990,8(2):51
- 17 屠世忠,等.中草药,1981,12(2):11
- 18 Ravina A. Press Med, 1964, 72(53):3185
- 19 Rabin A. Therapie, 1961, 16:70
- 20 Ger Offen 1972, 2 201 123
- 21 中本一雄.无机与配位化合物的红外与拉曼光谱.北京:化学工业出版社,1986. 217, 239
- 22 Ferraro J R. Low frequency vibrations of Inorganic and Coordination compounds. New York: Plenum Press, 1971. 71, 126
- 23 Robinson S D. J Chem Soc, 1973, 1912
- 24 杨开海,等.生物无机化学.长春:吉林大学出版社,1988. 90
- 25 Z·霍耳兹贝林,等.无机分析中的有机试剂手册.北京:高等教育出版社,1983. 22
- 26 Specialist A. Periodical Report of Inorganic Biochemistry Volume 3. London: The Royal Society of Chemistry, 1982. 372
- 27 Brown D A. Bioinorg Chem, 1978, 9:255
- 28 Gibson D W. Biochemistry, 1971, 10:366
- 29 Prestakyo A W, et al. CISPLATIN Current Status and New Development. New York: Academic Press, 1980. 183
- 30 Frek A. Proc Soc Exp Med, 1974, 145:1278
- 31 唐任寰,等.化学通报,1988, (6):1
- 32 Freberg L, et al. Handbook on the Toxicology of Metals. Amsterdam: North Holland Biomedical Press, 1979. 1

(1995-05-04 收稿)

1995-11-14 修回)