

黄酮类化合物抗病毒活性的研究进展

龚金炎, 张英, 吴晓琴*

(浙江大学生物系统工程与食品科学学院, 浙江 杭州 310029)

摘要:随着国内外市场对安全、高效的天然抗病毒药物需求的增长, 黄酮类化合物的抗病毒作用日益引起人们的关注。综述黄酮类化合物的抗病毒作用、抗病毒的机制以及构效关系, 以期黄酮类化合物在抗病毒领域的研究开发提供参考。

关键词:黄酮类化合物; 抗病毒活性; 药理作用

中图分类号: R286.87

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)04-0623-05

Advances in studies on antiviral activities of flavonoids

GONG Jin-yan, ZHANG Ying, WU Xiao-qin

(College of Biosystem Engineering and Food Science, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

Key words: flavonoids; antiviral activities; pharmacological effect

病毒是一类严重危害人类生命健康的病原体, 如艾滋病、流感病毒、SARS病毒等, 一旦感染, 传播迅速, 较难控制。近年来, 人们不断从植物资源中寻找具有抗病毒活性的新结构和新作用机制的天然产物, 并且取得了很大的进展。黄酮类化合物广泛存在于自然界, 是一类具有多重药理活性的天然多酚类化合物, 其具有广泛的抑制病毒活性。本文就黄酮类化合物抗病毒活性的最新研究进展进行综述, 以期能找到结构新颖, 毒性较低的抗病毒活性天然产物, 为该药物的开发提供参考。

1 黄酮类化合物抗 HIV 的研究

HIV 感染引起的艾滋病已成为威胁人类健康的致命杀手之一。HIV 能选择性地感染 CD4 细胞从而导致机体免疫缺陷, 它通过膜蛋白与细胞膜表面的 CD4 受体结合, 病毒核心进入细胞, 并在酶作用下脱去蛋白壳, 以病毒 RNA 为模板逆转录合成单链 DNA, 经细胞的 DNA 聚合酶合成双链互补 DNA (cDNA)。cDNA 经环化后整合到细胞染色体上, 病毒核酸随细胞的分裂而传至子代细胞。

1.1 抗 HIV 活性研究: 甘草香豆素等多种甘草黄酮类化合物可抑制 HIV 诱导的巨细胞形成, 研究表明甘草查耳酮 A 在质量浓度为 20 mg/L 时, 能抑制 HIV 诱导的巨细胞形成^[1]。黄芩苷在 H9 细胞培养中能抑制 HIV-1 的复制, 口服不良反应小, 成人静脉注射黄芩苷 360 mg 时, 血浆最高浓度可达到 74 μg/mL, 此浓度对 HIV-1 复制有明显抑制作用^[2]。瑞香黄烷素 A、B、C 对正常细胞感染 HIV-1 有较好的抑制效果, 但对于已感染 HIV-1 细胞无效果, 只能阻碍 HIV-1 感染细胞中多核体的形成^[3]。

1.2 抗 HIV 作用机制探讨: 黄酮类化合物抑制 HIV 病毒的

机制目前大致分为: ①抑制逆转录酶; ②抑制整合酶; ③抑制蛋白酶; ④阻止病毒与细胞 CD4 受体结合; ⑤抑制糖基化; ⑥影响 HIV 的装配和释放^[4]。天然产物中抗 HIV 药物研究主要集中在逆转录酶、蛋白酶和整合酶。黄酮类化合物抗 HIV 主要作用于逆转录酶和整合酶, 其中逆转录酶是研究的重点, 整合酶是极具潜力的作用靶点, 许多研究人员正在关注整合酶抑制剂的研究。

1.2.1 抑制逆转录酶: 在 HIV-1 逆转录酶试验中多种多羟甲氧基黄酮表现出良好的抗 HIV 活性, 如 5,7,4'-三羟基-6-甲氧基黄酮、5,3'-二羟基-7,4',5'-三甲氧基黄酮、5,3'-二羟基-6,7,4',5'-四甲氧基黄酮等^[5]。有研究表明黄芩素和黄芩苷均有抑制 HIV 逆转录酶的活性, 且黄芩素的作用强于黄芩苷^[6]。从黄花夹竹桃 *Thevatia peruviana* (Pers.) K. Schum. 分离得到的槲皮素-3-O-[(6-O-芥子酰基)-β-D-吡喃葡萄糖基-(1→2)-β-D-吡喃半乳糖基]、槲皮素-3-O-[(6-O-阿魏酰基)-β-D-吡喃葡萄糖基-(1→2)-β-D-吡喃半乳糖基]、槲皮素-3-O-[(β-D-吡喃葡萄糖基-(1→2)-β-吡喃葡萄糖基]-山奈酚-3-O-[(β-D-吡喃葡萄糖基-(1→)-[α-L-吡喃鼠李糖基-(1→6)]-β-D-吡喃半乳糖基) 4 个黄酮类化合物对 HIV-1 逆转录酶中 RNA 依赖性的 DNA 聚合酶具有明显的抑制活性, IC₅₀ 分别为 33、20、41、38 μmol/L, 而且对 HIV-1 整合酶的抑制活性也很高, IC₅₀ 分别为 7、5、5、43 μmol/L^[7]。

Lin 等^[8]从野漆树 *Rhus succedanea* L. 和多花山竹子 *Garcinia multiflora* Champ. 中提取得到了 14 种双黄酮, 其中南方贝壳杉双黄酮 (robustaflavone) 和扁柏双黄酮 (hinokiflavone) 抑制 HIV-1 逆转录酶的活性最强, IC₅₀ 分别为 65、62 μmol/L, 穗花杉双黄酮 (amentoflavone) 和贝壳杉双

收稿日期: 2007-06-12

作者简介: 龚金炎 (1982—), 男, 浙江上虞人, 博士研究生, 主要从事天然产物的研究开发。

Tel: (0571) 86971388 E-mail: gongjinyan1982@163.com

* 通讯作者 吴晓琴 Tel: (0571) 86049803 E-mail: wuxiaoqin65@vip.sina.com

黄酮(agathisflavone)等5种双黄酮的抑制活性中等,IC₅₀在100~236 μmol/L,morelloflavone 还能抑制HIV-1 感染植物血凝素诱导的外周血单核细胞。

1.2.2 抑制整合酶:5,7,4'-三羟基-3,8-二甲氧基黄酮和5,7,4'-三羟基-3,8,3'-三甲氧基黄酮等黄酮类化合物的抗HIV 作用靶点是整合酶^[6]。芹菜素-7-O-β-D-(4"-咖啡酰)-糖醛酸苷抑制HIV-1 整合酶的IC₅₀为(7.2±3.4) μg/mL,EC₅₀为(41.86±1.43) μg/mL^[9]。Rowley 等^[10]从加勒比海的海草中分离得到thalassiolins A、B、C3个7位取代了硫酸酯化的β-D-葡萄糖黄酮糖苷,它们有很强的抑制HIV 整合酶的作用;其中thalassiolin A 体外抗HIV 病毒活性的IC₅₀值为30 μmol/L,分子模型显示结合位点是在HIV-1 整合酶的催化区。从大戟地上部分得到的槲皮素-3-O-(2"-O-没食子酰)-α-L-吡喃鼠李糖苷、槲皮素-3-O-(2"-O-没食子酰)-芸香糖苷、槲皮素-3-O-(2"-O-没食子酰)-β-D-吡喃鼠李糖苷和山柰酚-3-O-(2"-O-没食子酰)-β-D-吡喃葡萄糖苷4个黄酮醇苷没食子酸酯,其对HIV-1 整合酶具有选择性抑制活性,IC₅₀分别为15.7、20.1、22.7、16.7 μmol/L,前两种黄酮在失去没食子酰基后活性明显降低^[11]。槲皮素-3-O-(2",6"-O-没食子酰)-β-D-吡喃半乳糖苷、槲皮素-3-O-(2"-没食子酰)-α-L-吡喃阿拉伯糖苷抑制整合酶的IC₅₀分别为(18.1±1.3)和(24.2±6.6) μg/mL^[12]。

1.2.3 其他作用机制:黄芩苷能抑制HIV 病毒与细胞CD4 受体的结合,主要是通过转化因子结合,削弱HIV 病毒与细胞受体的结合能力,抑制HIV-1 病毒感染人体PBMC 细胞^[13]。荜非醇^[4]、3,2'-二羟基黄酮^[14]和脱甲基梔子宁A^[14]具有抑制HIV-1 蛋白酶的活性。有人认为黄酮类化合物(如crysins, 苯并塞酚)是通过抑制酪蛋白激酶I (CK I) 的活性,干扰HIV-1 转录,进而抑制潜伏期感染细胞中HIV 的表达。

2 黄酮类化合物抗流感病毒的研究

流行性感冒是由流感病毒引起的严重危害人类健康的一种急性病毒性呼吸道传染病,具有传染性高、传播迅速、易发生流行等特点,每年冬春季节均有大规模爆发与流行。

2.1 抗流感病毒活性研究:金莲花醇提物对流感病毒感染小鼠引起的死亡有明显的保护作用,使小鼠死亡率明显降低($P<0.01$),各剂量均明显延长动物存活时间($P<0.01$)^[15]。金莲花总黄酮对A 型流感病毒和副流感病毒均有一定的抑制作用,尤其是从中分离得到的牡荆苷和荭草苷对副流感病毒有非常强的抑制作用,其IC₅₀分别为11.7 和20.8 μg/mL,治疗指数TI 分别为32.1 和16.0^[16,17]。冯煦等^[18]的研究表明:0.09 g/kg 北柴胡茎叶总黄酮可降低乙型流感病毒感染小鼠的死亡率,死亡保护率为65%($P<0.05$)。

穗花杉双黄酮、贝壳杉双黄酮对流感病毒A、B 均有显著的抑制作用,野漆树二氢黄酮、木腊树黄酮和倭氏藤双黄酮对流感病毒B 也有抑制效果^[19]。2"-O-(2"-甲基丁酰)异当药素具有中等的抑制流感病毒A 活性,其IC₅₀为74.3 μg/mL^[20]。

2.2 抗流感病毒作用机制探讨:目前研究表明,黄酮类化合物抑制流感病毒机制主要是抑制流感病毒复制、直接杀死病

毒、抑制流感病毒生长和流感病毒唾液酸酶的活性,以及抑制膜融合的作用。连翘、金银花、野菊花、黄连、黄芩、大青叶、鱼腥草、柴胡、牛蒡子等单味中药多数含有大量的黄酮类化合物,这些中药都具有抑制流感病毒唾液酸酶活性及膜融合的作用^[21]。

3 黄酮类化合物抗柯萨奇病毒的研究

柯萨奇病毒属于肠道病毒,首先在人类消化道细胞内繁殖,然后释放,再通过血液循环侵犯其他器官,引起各种临床症状。

3.1 抗柯萨奇病毒活性研究:从紫草科紫珠草属植物东方紫珠草 *Alkanna orientalis* (L.) Boiss. 中分离得到6个已知的3-甲氧基黄酮:荜非醇-3,7-二甲醚(ku-matakenin)、山柰酚-3,4'-二甲醚(ermanin)、6-甲氧基荜非醇-3,7-二甲醚(penduletin)、6-甲氧基槲皮素-3,3'-二甲醚(jaceidin)、6-甲氧基荜非醇-3-甲醚和荜非醇-3-甲醚(isokaempferide),它们都有抗柯萨奇病毒B3 的能力,其IC₅₀分别为6、12、<2、<2、3.4、0.94 μg/mL^[22]。Tait 等^[23]报道了一类高异黄酮在体外对一系列肠道病毒的抑制作用,发现该类黄酮有显著的抗柯萨奇病毒B1、B3、B4、A9 的活性,其IC₅₀在4.0~200 μmol/L。木犀草素在0.30~9.75 μg/mL 内对柯萨奇病毒B3 均有显著的抑制细胞病变作用^[24]。

3.2 抗柯萨奇病毒作用机制探讨:黄酮类化合物主要通过保护细胞功能和增强机体免疫功能起到抗柯萨奇病毒的作用。如黄芩苷可增强心肌组织的SOD 活力,从而增强内源性氧自由基清除系统的功能;黄芩苷及茎叶总黄酮对细胞膜上的Na⁺-K⁺ATP 酶有稳定保护作用,对减轻细胞水肿、保护细胞功能有重要作用^[25]。Tait 等^[23]认为黄酮能够干扰柯萨奇病毒的复制和RNA 在细胞内的释放,或阻止病毒RNA 的合成。

4 黄酮类化合物抗疱疹病毒的研究

单纯疱疹病毒(HSV)是人体重要致病病毒,能引起口唇疱疹、生殖器疱疹、脑炎及内脏器官的感染,这些感染及其所引起的并发症严重威胁着人类的健康。

4.1 抗HSV 活性研究:阿福豆苷(afzelin)和槲皮素-3-O-α-D-吡喃阿拉伯糖苷具有非常强的抑制HSV-1 活性^[26]。槲皮素-3-O-β-葡萄糖苷、穗花杉双黄酮和贝壳杉双黄酮对HSV-1 则只有中度抑制作用,IC₅₀在8.6~58.3 μg/mL^[19,27]。槲皮素抑制HSV-1 具有显著的量效关系,EC₅₀为22.6 mg/L,质量浓度在60.0 mg/L 时抑制率接近100%^[28]。穗花杉双黄酮、贝壳杉双黄酮对HSV-2 也有中等抑制作用,IC₅₀分别为48.0、8.5 μg/mL,野漆树二氢黄酮对HSV-2 也有抑制效果。银杏双黄酮对HSV-1 和HSV-2 都具有很强的抑制活性,治疗指数为14.1 和13.8^[29]。Du 等从桑白皮中分离到一种异戊二烯基黄酮 moralbanone 及7种已知黄酮类成分,其中leachianone G 在体外抗HSV-1 效果显著,IC₅₀为1.6 μg/mL,CC₅₀为15.5 μg/mL;桑色苷C 显示较弱的抗HSV-1 活性,而其他几个成分的IC₅₀都大于100 μg/mL^[30]。

黄芪黄酮治疗HSV-1 感染的豚鼠效果与阿昔洛韦相近^[31]。黄蜀葵花总黄酮对HSV-1 和HSV-2 均有一定的抑制

作用, IC_{50} 分别为 (1.01 ± 0.39) 和 (1.21 ± 0.42) mg/L, 对 HSV-1 和 HSV-2 的抑制作用没有差别^[32]。Chiang 等^[28]用金凤花 *Caesalpinia pulcherrima* (L.) Swartz 不同部位的水提物以及从中提取的槲皮素研究其抗疱疹病毒 (HSV-1、HSV-2) 的能力, 研究发现花的提取物拥有最强的抗 HSV 活性 ($P < 0.05$), 槲皮素也显示出极强的抗病毒作用, 但对 HSV-2 作用稍差 ($P < 0.05$)。

4.2 抗 HSV 作用机制探讨: 黄酮类化合物抑制疱疹病毒作用的机制主要集中在 3 方面: 1) 直接杀灭病毒^[33], 如表儿茶素 (EC)、表儿茶素没食子酸酯 (ECG)、高良姜素和山柰酚; 2) 阻断病毒感染^[33, 34], 如儿茶素、表没食子儿茶素 (EGC)、表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG)、柚皮素、白杨素、黄芩苷、非瑟酮、杨梅酮和 samarangenin B 等, 其中 EGCG 和 samarangenin B 抑制 HSV-1 复制的效果优于阳性对照阿昔洛韦; 3) 抑制病毒细胞诱导的细胞病变^[33], 如 EC、ECG、染料木素、柚皮素和槲皮素。

5 黄酮类化合物抗呼吸道合胞病毒 (RSV) 的研究

金莲花总黄酮对 RSV 有一定的抑制作用^[16, 17]。槲皮素体外具有很强抗 RSV 的活性, 其 IC_{50} 仅为 $2.5 \mu\text{g/mL}$ ^[35]。穗花杉双黄酮也有很强的抑制 RSV 的活性, 其 IC_{50} 为 $5.5 \mu\text{g/mL}$ ^[36]。而汉黄芩素、木蝴蝶素、黄芩素、高黄芩素、甘黄芩素和黄芩苷等黄酮类化合物抑制 RSV 活性相对较弱, IC_{50} 在 $7.4 \sim 83.3 \mu\text{g/mL}$ ^[37]。

瑶药野葛花乙醇提取物有一定的抗病毒和抑菌活性, 通过活性追踪分离结果显示其活性成分是黄酮, 并从中分离得到 3 种黄酮化合物: 染料木素、鸢尾苷元和鸢尾苷, 其中染料木素和鸢尾苷元对 RSV 有较好的抑制作用, 两者的 IC_{50} 分别为 $12.5, 30 \mu\text{g/mL}$ ^[38]。Wei 等^[39]从七叶树 *Aesculus chinensis* Bunge 的种子中分离得到了两个具有抗 RSV 的黄酮, 它们对 RSV 的 IC_{50} 分别为 $4.5, 6.7 \mu\text{g/mL}$ 。

6 黄酮类化合物抗肝炎病毒的研究

南方贝壳杉双黄酮 (robustaflavone) 对肝炎 B 型病毒有强的抑制作用, 其 EC_{50} 为 $0.25 \mu\text{mol/L}$, 选择性指数 SI 为 153, 其作用机制可能是抑制了肝炎 B 型病毒的聚合酶活性^[40]。汉黄芩素能通过抑制肝炎病毒表面抗原的产生抑制肝炎病毒 DNA 聚合酶的活性^[41]。

7 黄酮类化合物抗登革热病毒的研究

Sanchez 等^[42]从墨西哥植物 *Tephrosia madrensis*、*T. viridiflora* 和 *T. crassifolia* 中分离得到黄酮光甘草宁 (glabranin) 和 7-O-甲基-光甘草宁, 在 $25 \mu\text{mol/L}$ 下能抑制 70% 的登革热病毒, 研究还发现抗病毒效果与药物浓度的平方成正比。有报道从凹唇姜 *Boesenbergia rotunda* (L.) Mansf. 中得到的查耳酮环己烯衍生物能竞争性抑制登革热-2 病毒 NS3 蛋白酶活性, 黄酮化合物球松素 (Pinostrobin) 和豆蔻明 (cardamonin) 能非竞争性的抑制登革热-2 病毒 NS3 蛋白酶活性, 从而起到抑制病毒的作用^[43]。

8 黄酮类化合物其他抗病毒的研究

Chiang 等^[28]研究了金凤花不同部位的水提物和从中提

取的槲皮素对腺病毒 (ADV-3、ADV-8、ADV-11) 的抑制活性, 结果发现果实和种子的水提物表现出最强的抗 ADV-8 活性, 其 EC_{50} 为 41.2 mg/L , SI 为 83.2; 槲皮素拥有很强的抗 ADV-3 的活性, 其 EC_{50} 为 24.3 mg/L , SI 为 20.4, 不同部位水提物的抗病毒作用不同可能与槲皮素有关。

黄芩苷能抑制 SARS 冠状病毒 (SARS-CoV) 在 fRhK-4 细胞株的复制, 其 48 和 72 h 的 EC_{50} 分别为 $12.5 \sim 25$ 和 $25 \sim 50 \mu\text{g/mL}$; 黄芩苷也能抑制 SARS-CoV 在 Vero-E6 细胞株中的复制, EC_{50} 为 $100 \mu\text{g/mL}$ ^[44]。

Semple 等^[45]从一种澳大利亚土著人治疗感冒的草药桔梗茎菊 *Pterocaulon sphacelatum* 中分离得到抗病毒黄酮 chryso-splenol C (3, 7, 3'-三甲氧基-5, 6, 4'-三羟基黄酮), 其对脊髓灰质炎病毒有很强的抑制效果, EC_{50} 为 $0.27 \mu\text{g/mL}$ 。

9 黄酮类化合物抗病毒的其他作用机制

Nair^[46]认为黄酮类化合物 (如槲皮素) 对干扰素 Th-1 和 Th-2 的调节作用也有利于加强正常细胞的抗病毒能力。Lee 等^[47]发现黄酮类化合物 (如儿茶素、表儿茶素、EGCG、槲皮素、非瑟酮和杨梅酮) 通过抑制 DNA 转甲基酶活性来抑制病毒 DNA 的复制, 从而起到抑制病毒的作用。Evers^[48]认为黄酮类化合物可能通过抑制病毒复制过程信号传递物质 (如酪氨酸激酶、磷脂酰肌醇-3 激酶、AKT、丝裂素活化蛋白激酶) 的活性, 阻断病毒复制所需的信号传递, 进而抑制病毒的复制。

10 黄酮类化合物抗病毒的构效关系

不同的黄酮化合物种类及连接方式、母核上羟基位置及数目、甲氧基位置及数目和黄酮类化合物不同衍生基团及位置都会影响黄酮类化合物抗病毒的活性, 黄酮母核见图 1。

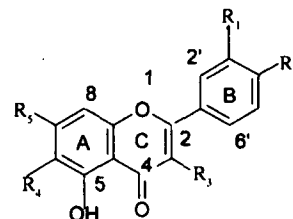


图 1 黄酮母核

Fig. 1 Stem-nucleus of flavone

10.1 不同的黄酮化合物的种类及连接方式对抗病毒活性的影响: 黄酮类化合物有抗病毒作用主要集中在以下几类: 黄酮、黄酮醇、黄烷醇、黄烷酮醇、双黄酮。

黄酮醇类化合物槲皮素拥有最广谱的抗病毒活性, 并且其抑制作用也相当强^[32]。黄烷醇和黄酮醇比黄酮有更强的抑制 HSV 病毒的作用^[33]; 黄酮是黄酮类化合物中对巨细胞病毒 (HCMV) 抑制作用最强的一类, 柚皮素 (黄烷酮) 对 HCMV 没有抑制活性, 这可能与芳环不是共价结合在同一个平面有关^[48]。

芹菜素 (黄酮) 具有中等强度的抑制 HIV-1 逆转录酶活性, 柚皮素活性微弱, 但是通过连接成双黄酮活性大大增强^[36]。由黄酮连接而成的双黄酮无论是 C-C 或者 C-O-C 键都具有很强的抑制 HIV-1 逆转录酶活性; 由黄烷酮和黄酮连接而成的双黄酮则活性中等或较弱, 提示双黄酮要具有抗

HIV-1 逆转录酶活性,至少需要一个黄酮结构^[8]。

双黄酮不同的连接方式影响其抗病毒活性,南方贝壳杉双黄酮、扁柏双黄酮、穗花杉双黄酮都是贝壳杉双黄酮通过两个芹菜素连接而成,扁柏双黄酮是 1-6-1'-4' 连接,南方贝壳杉双黄酮是 1-6-1'-3' 连接,贝壳杉双黄酮为 1-6-1'-8' 连接,穗花杉双黄酮为 1-8-1'-3' 连接,但其抗 HIV-1 逆转录酶活性却依次降低^[8]。黄烷酮和黄酮通过 1-3-1'-8 连接而成的双黄酮具有中等的抑制活性,如 morelloflavone 是通过柚皮素和木犀草素(黄酮)连接;由两个柚皮素或者柚皮素和北美圣草素连接的双黄酮也有中等活性,但是通过两个柚皮素 1-6-1'-8 连接的双黄酮就完全没有活性^[8]。

10.2 羟基数量及其位置对抗病毒活性的影响:绝大多数的研究表明,黄酮类化合物含有的羟基基团与其活性关系密切。芳香环上的多羟基被认为是抑制 HIV 整合酶的必要条件,5、6、7 位或者 3、3'、4' 位的羟基是抑制 HIV-1 逆转录酶的先决条件,如芹菜素活性中等,柚皮素活性微弱^[10]。多种黄酮具有抗病毒活性与其 3 位上是否具有羟基或 3'、4' 或 2'、4' 位上同时存在羟基密切相关,槲皮素和金丝桃苷在 3、3'、4' 上均有羟基,因此才具有抗病毒活性^[21]。

一般而言,黄酮类化合物只有具有相邻的羟基才会有抑制病毒的活性^[10]。黄酮类化合物抗 HIV 的作用与其 2 和 3 位之间有无双键,5 和 7 位有无羟基有一定的关系。若 5、7 位上有羟基取代且 6 位上也有羟基取代,则化合物的抗 HIV 的活性明显升高^[49]。黄酮和黄酮醇的衍生物在 6 位上的羟基大大增强了其抗 HCMV 的活性^[48]。

但是也有研究表明,羟基的增加不但不会增强黄酮类化合物抗病毒活性反而会降低,如黄酮类化合物在抗爱波斯坦-巴尔病毒(EBV-EA)活性中,羟基的存在会降低其活性^[49];2''-O-(2''-甲基丁酰)异当药黄素具有中等强度的抗流感病毒 A 活性,3' 位和 7 位的羟基对其抑制活性具有消极的作用^[20]。

10.3 甲氧基个数以及位置对抗病毒活性的影响:大量研究结果显示,苯环上羟基的甲基化对黄酮类化合物抗病毒活性是不利的,而且随着甲氧基数目的增多,活性呈下降的趋势^[8]。但也有例外,Iwase 等评价 13 种含有甲氧基的黄酮对 EBV-EA 的活性时发现,随着甲氧基个数的增加,活性明显增加。3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮(HPT)显示出最强的抗病毒活性,其活性高于川陈皮素(5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮和桔皮黄酮 5,6,7,8,4'-五甲氧基黄酮);同样拥有 6 个甲氧基的川陈皮比拥有 5 个甲氧基的桔皮黄酮抗病毒活性强^[47]。甲氧基的位置并未显著影响黄酮类化合物抗病毒活性,但是 3 位上的甲氧基却能增强抗病毒活性^[47]。

10.4 黄酮类化合物不同衍生基团及位置对抗病毒活性的影响:黄酮类化合物羟基的糖基化往往会导致抗病毒活性的降低甚至完全丧失。如槲皮素在 3 位上连接一个鼠李糖、芸香糖、葡萄糖抗病毒活性都会降低甚至完全丧失,在 8 位上连接葡萄糖也会使活性降低^[10];山柰酚在 3 位上连接葡萄糖后抗病毒活性也会降低^[28]。黄芩素抑制 HSV-1 作用最强,但在 7 位上连接一个葡萄糖醛酸(黄芩苷)后其抑制作用降低

了 10%^[28]。

槲皮素在质量浓度大于 20 $\mu\text{g/mL}$ 时,就能对 HSV-1 的早期复制起到强有力的抑制作用,3 位上不同糖基的衍生化对其抗病毒的能力影响不同,芦丁是槲皮素的芸香糖苷,其抗 HSV-1 作用较弱;槲皮苷是槲皮素的鼠李糖苷,其抑制 HSV-1 作用与槲皮素相似^[28]。但也有例外,槲皮素在 3 位连接一个或者两个没食子酸酯后再连接半乳糖后,抗 HIV 活性增强^[10]。而 thalassiolins A 是目前唯一报道糖苷的抗病毒活性强于苷元的物质,可能是由于硫酸盐的形成大大增强了其抗病毒活性^[10]。

11 展望

从天然植物中寻找安全、高效的抗病毒药物,是开发抗病毒药物的重要途径,中药蕴藏着极为丰富的宝藏,对发掘新的抗病毒有效药物有着非常宝贵的提示作用。目前,研究者们在全球内已成功地找到了多种类型的天然抗病毒化合物,黄酮类化合物是其中具有重要的典型代表,其在抗病毒领域的研究和开发具有十分重要的理论价值和现实意义。如能全面了解病毒与宿主细胞及机体之间的关系,确立更多关键环节作为抗病毒靶位点来进行研究,那么将会极大地促进黄酮类化合物抗病毒的研究。

参考文献:

- [1] 邢国秀,李楠,王童,等.甘草中黄酮类化学成分的研究进展[J].中国中药杂志,2003,28(7):593-597.
- [2] 邓杨梅,张水娟,陈季强,等.可用于 SARS 治疗的抗病毒药物[J].世界临床药物,2005,26(1):11-15.
- [3] 张薇,柳润辉,张川,等.瑞香属植物化学成分及其药理与临床作用的研究[J].药学进展,2005,1:22-27.
- [4] 田瑛,董俊兴.天然产物中抗艾滋病活性成分的研究进展[J].中国药理学杂志,2002,37(6):401-406.
- [5] Reutrakul V, Krachanchaenn C, Tuchinda P. Cytotoxic and anti-HIV-1 constituents from leaves and twigs of *Gardenia tubifera* [J]. *Tetrahedron*, 2004, 60(7): 1517-1523.
- [6] 梁英,韩鲁佳.黄芩中黄酮类化合物药理学作用研究进展[J].中国农业大学学报,2003,8(6):9-14.
- [7] Tewtrakul S, Nakamura N, Hattori M, et al. Flavanone and flavonol glycosides from the leaves of *Thevetia peruviana* and their HIV-1 reverse transcriptase and HIV-1 integrase inhibitory activities [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(5): 630-635.
- [8] Lin Y M, Anderson H, Flavin M T, et al. In vitro and-HIV activity of biflavonoids isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora* [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60(9): 884-888.
- [9] Lee J S, Kim H J, Lee Y S. A new anti-HIV flavonoid from glucuronide from *Chrysanthemum morifolium* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(9): 859-861.
- [10] Rowley D C, Hansen M S T, Rhodes D, et al. Thalassiolins A-C; new marine-derived inhibitors of HIV cDNA integrase [J]. *Bioorg Med Chem*, 2002, 10: 3619-3625.
- [11] 杜旭.抗 HIV 天然药物活性成分及构效关系的研究[J].国外医学中医中药分册,2005,27(4):216-218.
- [12] Kim H J, Woo E R, Shin C G, et al. A new flavonol glycoside gallate ester from *Acer okamotoanum* and its inhibitory activity against human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) integrase [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(1): 145-148.
- [13] Li B Q, Fu T, Yan Y D, et al. Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 276(2): 534-538.
- [14] Cushnie T P T, Lamb A J. Antimicrobial activity of flavonoids [J]. *Int J Antimicrob AG*, 2005, 26(5): 343-356.
- [15] 苏连杰,田鹤,马英丽.金莲花醇提取物体内抗病毒作用的实验研究[J].中草药,2007,38(7):1062-1064.
- [16] 林秋凤,冯顺卿,李药兰,等.金莲花抑菌抗病毒活性成分

- 的初步研究[J]. 浙江大学学报:理学版, 2004, 31(4): 412-415.
- [17] Li Y L, Ma S C, Yang Y T, et al. Antiviral activities of flavonoids and organic acid from *Trollius chinensis* Bunge [J]. *J Ethnopharm*, 2002, 79(3): 365-368.
- [18] 冯 煦, 王 鸣, 赵友谊, 等. 北柴胡茎叶总黄酮抗流感病毒的作用[J]. 植物资源与环境学报, 2002, 11(4): 15-18.
- [19] Lin Y M, Flavin M T, Schure R, et al. Antiviral activities of biflavonoids [J]. *Planta Med*, 1999, 65(2): 120-125.
- [20] Cai S Q, Wang R F, Yang X W, et al. Antiviral flavonoid-type C-glycosides from the flowers of *Trollius chinensis* [J]. *Chem Biodivers*, 2006, 3(3): 343-348.
- [21] 杨殿福, 徐泊文, 郝 钰. 中药抗流感病毒机制研究进展[J]. 中国中医急症, 2007, 16(8): 988-990.
- [22] ElSohly H N, ElFerali F S, Joshi A S. Antiviral flavonoids from *Alkanna orientalis* [J]. *Planta Med*, 1997, 63(4): 384.
- [23] Tait S, Salvati A L, Desideri N. Antiviral activity of substituted homoisoflavonoids on enteroviruses 3 [J]. *Antivir Res*, 2006, 72: 252-255.
- [24] 何丽娜, 何素冰, 杨 军. 木犀草素体外抗柯萨奇B3病毒的作用[J]. 中国现代应用医学杂志, 2000, 17(5): 362-365.
- [25] 申志英, 朱东辉. 抗柯萨奇病毒B3的单味中药及主要作用原理[J]. 中药材, 2007, 30(9): 1184-1187.
- [26] de Almeida A R, Miranda M M F S, Simoni I C, et al. Flavonol monoglycosides isolated from the antiviral fractions of *Persea Americana* (Lauraceae) leaf infusion [J]. *Phytother Res*, 1998, 12(8): 562-567.
- [27] Amaral A C F, Kuster R M, Gongalves J L S. Antiviral investigation of the flavonoids of *Chamaesyce thymifolia* [J]. *Fitoterapia*, 1999, 70: 293-295.
- [28] Chiang L C, Chiang W, Liu M C, et al. In vitro antiviral activities of *Caesalpinia pulcherrima* and its related flavonoids [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(2): 194-198.
- [29] 徐 智, 束俊辉. 双黄酮类化合物研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(7): 88-91.
- [30] Du J, He Z D, Jiang R W, et al. Antiviral flavonoids from the root bark of *Morus alba* L. [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62(8): 1235-1238.
- [31] 王志杰, 黄铁牛. 黄芩多种成分对豚鼠皮肤I型人疱疹病毒感染的治疗作用[J]. 中国现代应用药学杂志, 2003, 20(6): 452-455.
- [32] 江 勤, 董六一, 方 明, 等. 黄芩茎花总黄酮体外抗单纯疱疹病毒作用[J]. 安徽医药, 2006, 10(2): 93-94.
- [33] Lyu S Y, Rhim J Y, Park W B. Antiherpetic activities of flavonoids against herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) in vitro [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(11): 1293-1301.
- [34] Lin L C, Kuo Y C, Chou C J. Anti-herpes simplex virus type-1 flavonoids and a new flavanone from the root of *Limonium sinense* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(4): 333-336.
- [35] 李药兰, 李克明, 苏妙贤, 等. 猴耳环抗病毒有效成分研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(5): 397-400.
- [36] Ma S C, But P P H, Ooi V E C, et al. Antiviral amentoflavone from *Selaginella sinensis* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(3): 311-312.
- [37] Ma S C, Du J, But P P H, et al. Antiviral Chinese medicinal herbs against respiratory syncytial virus [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 79(2): 205-211.
- [38] 苏妙贤, 李药兰, 周艳晖, 等. 瑶药“野葛花”的抗病毒和抑菌活性[J]. 暨南大学学报(医学版), 2006, 7(2): 204-208.
- [39] Wei F, Ma S C, Ma L Y, et al. Antiviral flavonoids from the seeds of *Aesculus chinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(4): 650-653.
- [40] Lin Y M, Zembower D E, Flavin M T. Robustflavone, a naturally occurring biflavanoid, is a potent non-nucleoside inhibitor of hepatitis B virus replication in vitro [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1997, 7(17): 2325-2328.
- [41] Huang R L, Chen C C, Huang H L, et al. Anti-hepatitis B virus effects of wogonin isolated from *Scutellaria baicalensis* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(8): 694-698.
- [42] Sanchez I, Gomez-Garibay F, Taboada J, et al. Antiviral effect of flavonoids on the dengue virus [J]. *Phytother Res*, 2000, 14(2): 89-92.
- [43] Kiat T S, Pippen R, Yusof R, et al. Inhibitory activity of cyclohexenyl chalcone derivatives and flavonoids of finger-root, *Boesenbergia rotunda* (L.) towards dengue-2 virus NS3 protease [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(12): 3337-3340.
- [44] Peiris J S, Chu C M, Cheng V C, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1767-1772.
- [45] Semple, S, Nobbs S F, Pyke S M, et al. Antiviral flavonoid from *Pterocaulon sphacelatum*, an Australian aboriginal medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 1999, 68(1-3): 283-288.
- [46] Naira M P N, Kandaswami C, Mahajana S, et al. The flavonoid, quercetin, differentially regulates Th-1 (INF γ) and Th-2 (IL-4) cytokine gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells [J]. *Bba-Mol Cell Res*, 2002, 1593(1): 29-36.
- [47] Lee W J, Shim J Y, Zhu B T. Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 68(4): 1018-1030.
- [48] Evers D L, Chao C F, Wang X, et al. Human cytomegalovirus-inhibitory flavonoids: Studies on antiviral activity and mechanism of action [J]. *Antivir Res*, 2005, 68: 124-134.
- [49] 张甘良, 汪 钊, 鄢洪德. 生物类黄酮化合物的结构与生物活性的关系[J]. 生物学杂志, 2005, 22(1): 4-7.

敬告读者

《中草药》杂志编辑部尚存部分过刊合订本, 包括: 1974-1975年、1976年、1979年、1985-1994年(80元/年)、1995-1997年(110元/年)、1998年(120元/年)、1999年(135元/年)、2000年(180元/年)、2001-2003年(200元/年)、2004年(220元/年)、2005年(260元/年)、2006年(280元/年)、2007年(280元/年)。1996年增刊(50元)、1997年增刊(45元)、1998年增刊(55元)、1999年增刊(70元)、2000年增刊(70元)、2001年增刊(70元)、2002年增刊(65元)、2003年增刊(65元)、2004年增刊(65元)、2005年增刊(65元)、2006年增刊(65元)、2007年增刊(65元)。欢迎订购。订购者请直接与《中草药》杂志编辑部联系。

电话: (022) 27474913 23006821

传真: (022) 23006821

E-mail: zcyzzbjb@tjipr.com