

芦丁的结构修饰及生物活性研究进展

李珂, 冯亚莉, 曹瑞梅, 陈虹, 翟广玉*

郑州工业应用技术学院药学与化学工程学院, 河南 郑州 451100

摘要: 芦丁是一个典型的类黄酮, 主要存在于日常食用的各种中草药、水果和蔬菜中。芦丁是天然的抗氧化剂, 具有广泛的药理活性, 如抗炎、抗病毒、抗肿瘤、预防和治疗心脑血管疾病等作用。由于生物利用度低、水溶性差, 限制了其在临床上的应用。通过对芦丁的羟基、羰基、槲皮素 A、B 环等优化修饰, 获得了溶解性好、生物利用度高、代谢稳定和毒副作用小的醚类、酯类、配合物等芦丁衍生物。综述了近年来对芦丁结构修饰后, 获得的性能优良、生物活性显著的芦丁衍生物。

关键词: 芦丁; 结构修饰; 衍生物; 配合物; 生物活性

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)20-6413-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.20.032

Research progress on structural modification and biological activity of rutin

LI Ke, FENG Ya-li, CAO Rui-mei, CHEN Hong, ZHAI Guang-yu

School of Pharmacy and Chemical Engineering, Zhengzhou University of Industrial Technology, Zhengzhou 451100, China

Abstract: Rutin is a typical flavonoid, which is mainly found in various Chinese herbal medicines, fruits and vegetables. Rutin is a natural antioxidant with a wide range of pharmacological activities, such as anti-inflammatory, anti-virus, antitumor, prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Due to low bioavailability and poor water solubility, clinical application of rutin is limited. The hydroxyl, carbonyl, quercetins A and B ring of rutin were optimized and modified by to obtain rutin derivatives such as ether, ester, and complex with good solubility, high bioavailability, stable metabolism and small toxic side effects. The structural modification of rutin in recent years was reviewed in this paper, and derivatives were obtained with excellent properties and significant biological activity.

Key words: rutin; structural modification; derivative; complexe; biological activity

芦丁(图 1)属于类黄酮, 广泛存在于中草药(槐米、黄芪、葛根、陈皮等)、水果(柠檬、柑橘、樱桃、葡萄、杏、李子等)、蔬菜(芦笋、番茄、黄瓜等)中, 具有抗氧化、抗炎、抗菌、抗病毒、抗糖尿病、抗癌等药理作用。芦丁归类为维生素 P, 可增加毛细血管的韧性, 调节其渗透性, 具有调血脂、预防和治疗心脑血管疾病等作用^[1-3], 也可被用作药物、多种维生素制剂、化妆品和化学工业以及动物饲料中的活性成分^[4]。随着科学技术的发展, 人们逐渐认识到, 从天然产物中获得的化合物, 应用于防病治病副作用小, 是目前人们关注的热点^[5]。目前国内经常使用的芦丁产品有芦丁片(主要用于

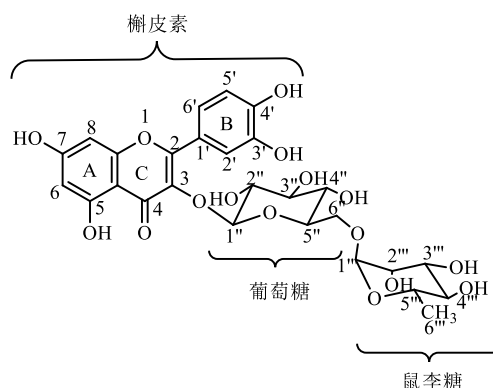


图 1 芦丁的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of rutin

收稿日期: 2020-12-23

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(21B350003); 郑州市高等学校名师技术技能工作室(郑教高[2015]70号)

作者简介: 李珂(1983—), 女, 副教授, 硕士, 研究方向为天然药物学。Tel: 13683820676 E-mail: 3238509157@qq.com

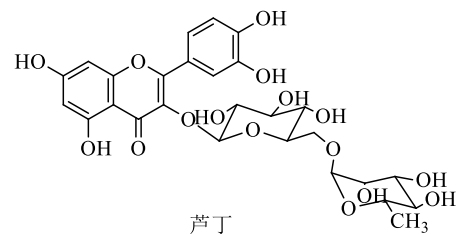
*通信作者: 翟广玉, 男。E-mail: zhaiguangyu1@sina.com

脆性增加的毛细血管出血症、紫癜、视网膜出血等)、复方芦丁片(主要成分芦丁和维生素 C, 主要用于脑出血、出血性肾炎、创伤性肺出血、产后出血等)。

尽管芦丁对许多疾病有治疗作用, 但由于其水溶性差和生物利用度低, 因此在临床上的应用受到一定限制。为了使芦丁发挥其预防和治疗疾病的作用, 人们对芦丁的结构进行优化修饰, 主要包括对羟基修饰生成醚和酯, 对羰基修饰生成羰基氧被取代的产物, 对槲皮素 A、B 环修饰等。通过优化修饰获得了溶解性能好、生物利用度高、生物活性增强的芦丁衍生物^[6-8]。本文综述了近年来对芦丁结构修饰后, 获得的性能优良、生物活性显著的芦丁衍生物^[9]。

1 羟基的修饰

由图 1 可知, 芦丁是由槲皮素、葡萄糖和鼠李糖 3 部分组成, AC 是苯并(γ)吡喃环结构, A 环是间二酚结构, B 环含有邻二酚结构, C 环上连 1 个含有 3 个羟基的葡萄糖基以及 1 个含有 3 个羟基



芦丁

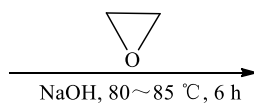
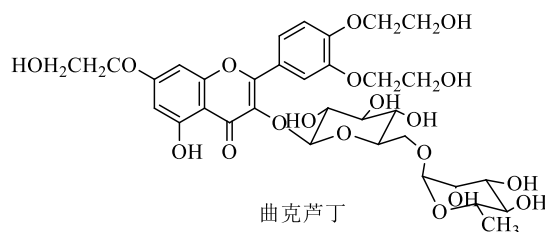


图 2 曲克芦丁的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of troxerutin



曲克芦丁

1.1.2 芦丁磺酰胺衍生物 芦丁能够增强抗菌作用, 广泛应用的抗菌磺胺类药物, 对肾脏有严重的毒副作用。Lupascu 等^[13]合成了一些抗菌作用好、毒副作用小, 水溶性好的芦丁磺酰胺衍生物, 其化学结构经元素分析和光谱分析确认, 并进行了体外和体内微生物测定。其中一些化合物显示出明显的抗菌活性, 活性最高的化合物是磺胺吡啶和磺胺氯吡啶衍生物, 其具有与复方新诺明相同或甚至更高的活性^[14-15]。

芦丁溶于甲醇, 回流加热 30 min, 加入 1,3-二氯-2-丙醇和对氨基苯磺酰乙酰胺, 加热回流 6 h, 用异丙醇沉淀, 滤过, 用 50%乙醇洗脱, 硅胶柱色谱分离得到芦丁对氨基苯磺酰乙酰胺。用相同的方法合成得到 36 个芦丁磺酰胺衍生物(1a~1J), 合成路线见图 3。

芦丁磺酰胺衍生物体外和体内抗菌实验均显示出较好的抗菌活性, 其中活性最高的化合物分别是

的鼠李糖基, 即芦丁含有 4 个酚羟基和 6 个糖苷羟基, 羟基比较活泼, 可以发生一系列反应。

1.1 酚羟基的修饰

1.1.1 曲克芦丁 曲克芦丁又名维脑路通、维生素 P4、三羟乙基芦丁, 化学名称为 7,3',4'-三羟乙基芦丁, 是芦丁经羟乙基化制成的半合成黄酮类化合物。Zyma 等^[10-11]首先通过专利报道了曲克芦丁的合成方法。将芦丁溶于 NaOH 溶液中, 缓慢通入环氧乙烷, 升温至 80~85 °C, 保温反应 6 h, 反应结束后调酸, 析晶, 用乙醇重结晶得到产品^[12]。合成路线见图 2。

曲克芦丁广泛应用于缺血性脑血管疾病的治疗, 如治疗慢性静脉供血不足引起的心脑血管疾病及慢性静脉功能不全等疾病、痔疮、微血管病变、视网膜病变等。研究发现, 曲克芦丁还对认知缺陷表现出神经保护作用, 即在阿尔茨海默症、帕金森病等疾病中表现出一定的保护作用。

1k~1o, 可与考特莫唑活性相媲美。

1.1.3 芦丁咪唑类衍生物 咪唑类药物的开发代表了医学真菌学的重大进步。目前咪唑类药物(如克霉唑、酮康唑、氟康唑等)是最受欢迎的一类抗真菌药。芦丁因其抗真菌作用而受到关注。Lupascu 等^[16]合成了一些水溶性的芦丁衍生物, 芦丁溶于甲醇, 加入 1,3-二氯-2-丙醇, 然后分别与咪唑或苯并咪唑反应, 粗品加入异丙醇沉淀, 滤过, 50%乙醇洗脱, 硅胶柱色谱分离得芦丁咪唑类衍生物(2a~2h), 合成路线见图 4。

经体外微生物测定显示 2a~2d 具有良好的抗真菌(念珠菌)活性和抗菌(革兰阳性菌)作用。

1.1.4 芦丁巴比妥酸衍生物 糖尿病是一种代谢疾病, 涉及到体内的葡萄糖、脂质和矿物质以及氧化还原反应。糖尿病的主要危险因素之一是心血管疾病及其并发症等。Albu 等^[17]合成了一种新的芦丁巴比妥酸衍生物(图 5), 通过芦丁在含有甲醇钠的甲

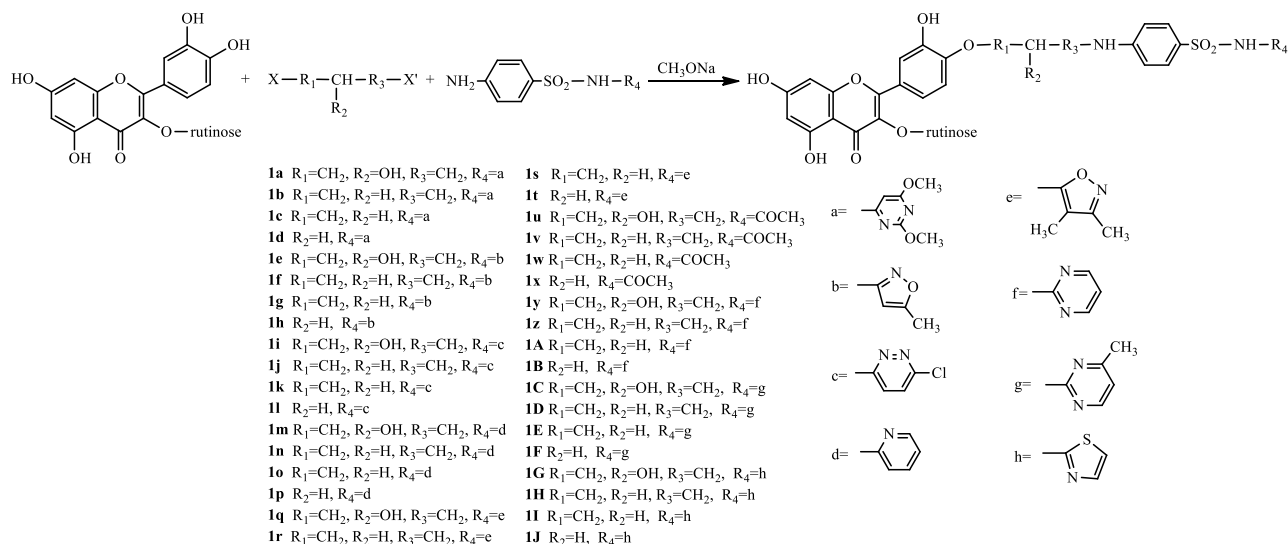


图 3 芦丁磺酰胺衍生物的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of rutin sulfonamide derivatives

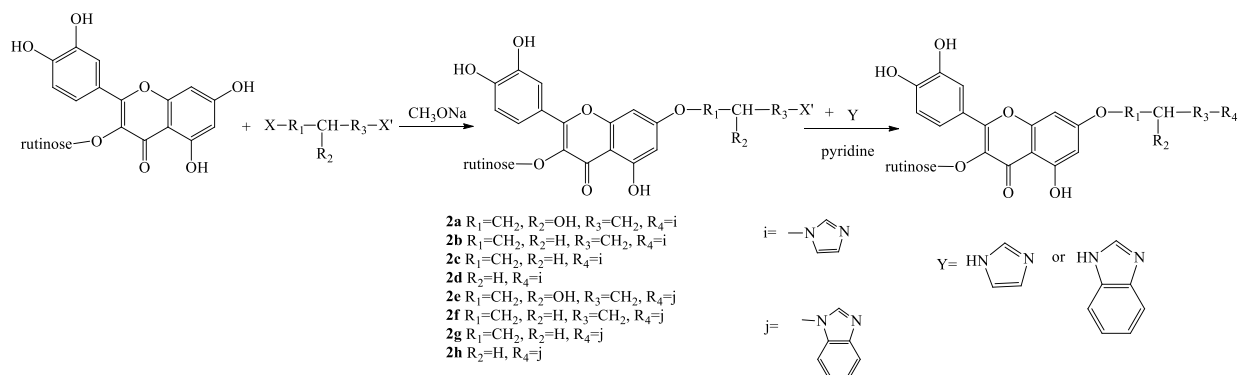


图 4 芦丁咪唑类衍生物的合成路线

Fig. 4 Synthetic route of rubumidazole derivatives

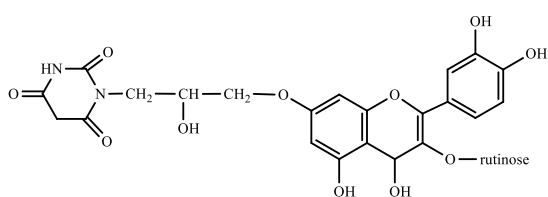


图 5 芦丁巴比妥酸衍生物的化学结构

Fig. 5 Chemical structure of rutin barbituric acid derivatives

醇溶液中与 1,3-二氯-2-丙醇反应后再与巴比妥酸反应得到。

动物实验 1 个月获得的数据表明，芦丁巴比妥酸衍生物可以降低胆固醇和血糖，对糖尿病的治疗很有意义。

1.1.5 芦丁 6-氨基青霉酸衍生物 许多研究证明芦丁具有抗菌特性，芦丁还能够增强其他化合物的抗

菌活性。另一方面，经典的青霉素有一些缺点，如水溶性低。通常，青霉素微溶于水，只有钾盐或钠盐可溶于水，但使用这些盐可能会导致不良反应。Lupaşcus 等^[18]合成了 4 个芦丁 6-氨基青霉酸的衍生物，并对其进行化学和微生物学表征，确定了这些化合物的分子式，元素分析和光谱分析证实了新化合物的结构。这些衍生物是水溶性的，对革兰阳性菌和革兰阴性菌均显示出良好的抗菌活性，类似于氨基青霉素或氯霉素。结果显示，与标准抗生素相比，特别是化合物 **3a**、**3b**，对革兰阳性菌和革兰阴性菌均具有良好的抗菌活性。

将芦丁溶解在甲醇钠中，加入 1-溴-3-氯丙烷（或 1,3-二氯-2-丙醇），与 6-氨基青霉酸搅拌 6 h，柱色谱分离纯化得到产品。芦丁 6-氨基青霉酸衍生物的合成路线见图 6。

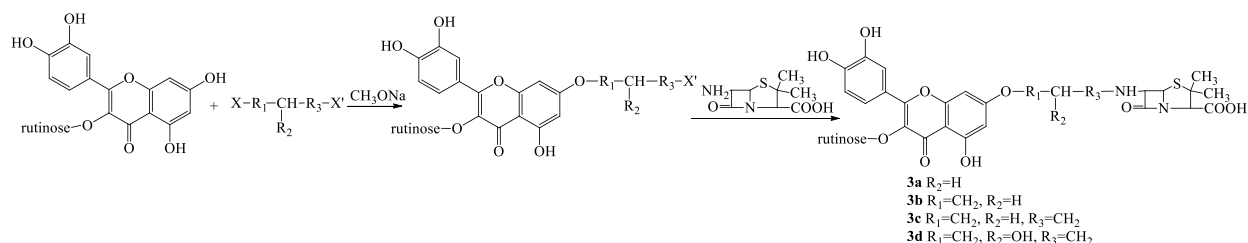


图 6 芦丁 6-氨基青霉酸衍生物的合成路线

Fig. 6 Synthetic route of rutin-6-amino penicillic acid derivatives

1.1.6 芦丁苯并嘧啶衍生物 嘧啶衍生物具有多种药理特性, 包括抗病毒、抗真菌、降血糖、利尿和抗癌作用。El Bishbishy 等^[19]合成了 4 种芦丁嘧啶衍生物, 使用不同的光谱数据 (质谱、IR 和 1H 、 ^{13}C -NMR) 阐明了它们的结构。通过 1,1-二苯-2-苦基肼评估了芦丁及其衍生物的抗氧化活性, 并将结果与天然和合成抗氧化剂进行比较, 抗氧化活性依次为芦丁>**4d**>水溶性维生素 E>**4a**>丁基羟基茴香醚>2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚>**4c**> α -生育酚>**4b**。研究表明, 芦丁苯并嘧啶衍生物在所有测试中均表现出较强的抗氧化活性。从这些结果可以看出, 化合物 **4a**、**4d** 具有清除自由基的能力, 可以用作强

自由基抑制剂或清除剂。实验显示, 化合物 **4d** 的抗病毒效果明显, 是抗病毒的候选药。

芦丁和 NaOH 在乙醇溶液中回流 4 h, 冷却后逐滴添加氯乙酸, 将获得的固体使用乙醇重结晶得到化合物 **4a**。化合物 **4a** 溶于二甲苯, 滴加邻氨基苯甲酸甲酯, 加入三氯化磷加热回流 3~4 h。粗产物用乙醇重结晶, 得到化合物 **4b**。化合物 **4b** 和水合肼溶解于正丁醇, 回流 3~5 h, 浓缩, 用乙醇重结晶得化合物 **4c**。化合物 **4c** 和茴香醛在正丁醇中回流 4 h, 反应混合物倒在冰水上, 所得固体由二噁烷重结晶得化合物 **4d**。芦丁苯并嘧啶衍生物的合成路线见图 7。

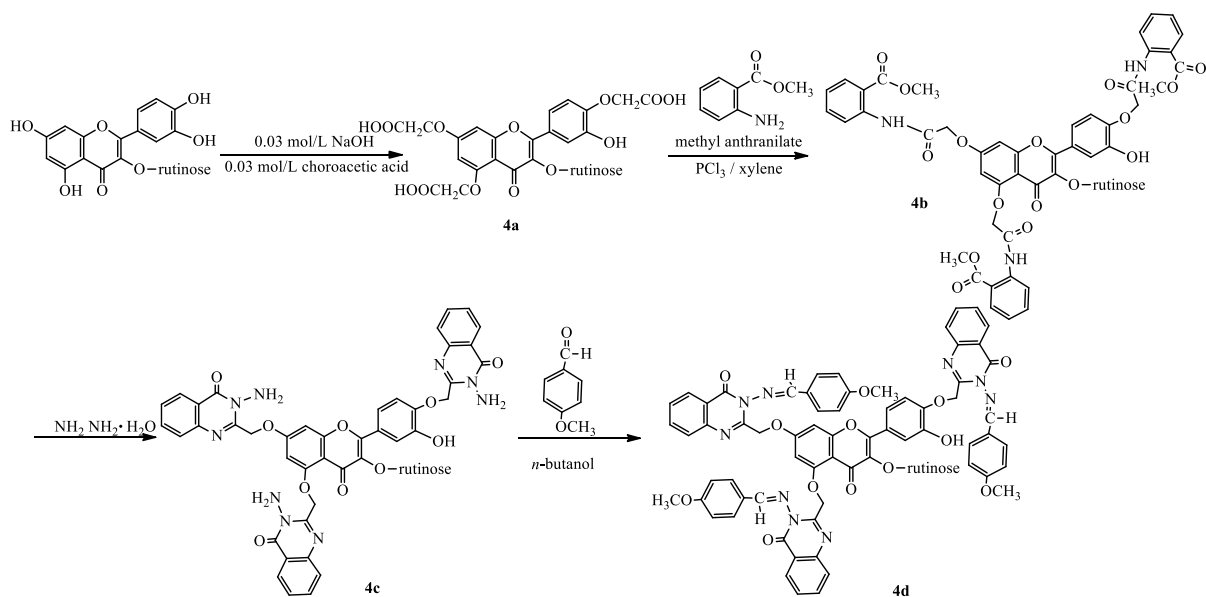


图 7 芦丁苯并嘧啶衍生物的合成路线

Fig. 7 Synthetic route of rutin benzopyrimidine derivatives

1.2 糖苷羟基的修饰

糖苷键的修饰需要控制复杂的区域选择性和立体选择性, 多采用酶促合成法。芦丁与脂肪酸的酶促酰化反应, 使用酰基供体来改善芦丁的亲脂性。这种方法增加了芦丁在亲脂体系中的溶解度和稳定

性。酰基不同可能为分子引入不同的特性, 如穿透细胞膜以及改进抗氧化性、抗菌性、抗炎性、抗增殖性、细胞遗传学和酶抑制活性。化学方法合成芦丁酯形成产物的同时, 由于反应条件苛刻, 可能会导致芦丁分解。相比之下, 脂肪酶对芦丁的生物催

化酰化作用具有优势,与这些酶的广泛应用相关,它们成本低,化学性质稳定,区域选择性强,条件处理温和等。

1.2.1 芦丁乙酸酯 Mecenas 等^[20]利用酶催化反应合成了芦丁乙酸酯,评估了产物的抗氧化、细胞毒

活性和氧化应激能力。其合成路线为首先加入芦丁、乙酸乙烯酯、异丙醇混合,5 min 后加入商用酶 Novozym 435 (947.20 U/g) 或南极假丝酵母。反应于 60 °C、200 r/min 条件下搅拌,在定轨振荡器上震荡反应 120 h 后滤过,浓缩得产品,见图 8。

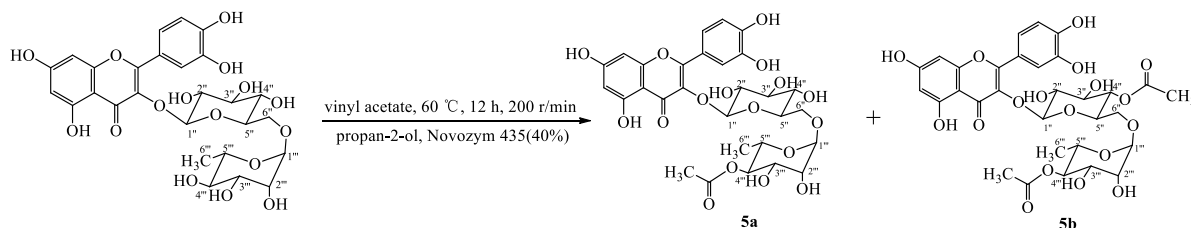


图 8 芦丁乙酸酯的合成路线

Fig. 8 Synthetic route of rutin acetate

根据 LC-MS 和 ^1H 、 ^{13}C -NMR 数据,确定目标化合物的结构。实验显示化合物 **5a**、**5b** 的抗氧化潜能大,除了有效减少鼠类巨噬细胞中的活性氧之外,对哺乳动物细胞没有毒性。由于插入酰基对芦丁结构的修饰,可以更有效地高渗透鼠巨噬细胞的细胞膜,降低氧化应激以及在亲脂性介质中具有更高稳定性的潜力^[21]。

1.2.2 芦丁六丙酸酯 Baldissarotto 等^[22]合成了芦丁六丙酸酯,评估了其抗微生物、抗增殖和促凋亡作用。通过 HPLC 法进行稳定性研究,光化学发光法和氧自由基吸收能力测定法测定其抗氧化活性。

芦丁溶于 CH_2Cl_2 的预冷 (0 °C) 溶液中,缓慢加入丙酰氯。室温下搅拌 14 h 后,将反应混合物用水和盐水洗涤。将有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,滤过,减压蒸发溶剂。用乙醚和石油醚重结晶,得到化合物 **6a**,白色泡沫固体。将化合物 **6a** 溶于甲醇,加入三乙胺,室温在氩气气氛下搅拌 18 h,在 0 °C 下添加甲酸进行中和。将混合物减压蒸发,得到的粗品,溶解在醋酸乙酯中并用水、盐水洗涤。无水 Na_2SO_4 干燥有机相,滤过,减压蒸发溶剂。 CH_2Cl_2 -MeOH (98:2) 洗脱,硅胶柱色谱分离纯化得到化

合物 **6b**,黄赭色泡沫固体。芦丁六丙酸酯的合成路线见图 9。

化合物 **6b** 的抗氧化活性与芦丁非常接近,而亲脂性更好,对人慢性髓原白血病 K562 细胞具有抗增殖作用,化合物 **6b** 比芦丁更有效。初步实验表明,化合物 **6b** 可以抑制核转录因子 κB 活性并促进细胞凋亡。化合物 **6b** 的抗微生物活性、抗炎特性比芦丁更好,具有在皮肤病学领域的潜在应用。

1.2.3 芦丁琥珀酸酯 Pedriali 等^[23]合成了芦丁琥珀酸酯,将芦丁和琥珀酸酐放入吡啶溶液中,在 70 °C 下搅拌 24 h。真空除去溶剂并将残余物溶解在丁醇溶液中,滤过。将该粗产物溶解在甲醇中,醋酸乙酯-丙酮-甲酸-水 (20:2:1:1) 洗脱,纸色谱分离纯化,产品为黄色粉末。芦丁琥珀酸酯的合成路线见图 10。

这项研究的目的是通过在芦丁糖苷羟基上引入羧酸酯基来合成芦丁的水溶性衍生物芦丁琥珀酸酯。芦丁琥珀酸酯在水中的溶解度增加了近 100 倍,抗自由基能力是维生素 E 的 1.5 倍。尽管芦丁琥珀酸酯在水中具有高溶解度,但仍能非常有效地抑制脑匀浆膜的脂质过氧化作用。

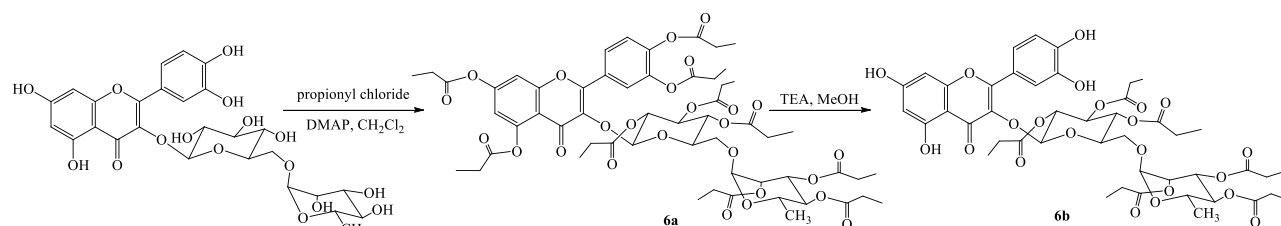


图 9 芦丁六丙酸酯的合成路线

Fig. 9 Synthetic route of rutin hexapropionate

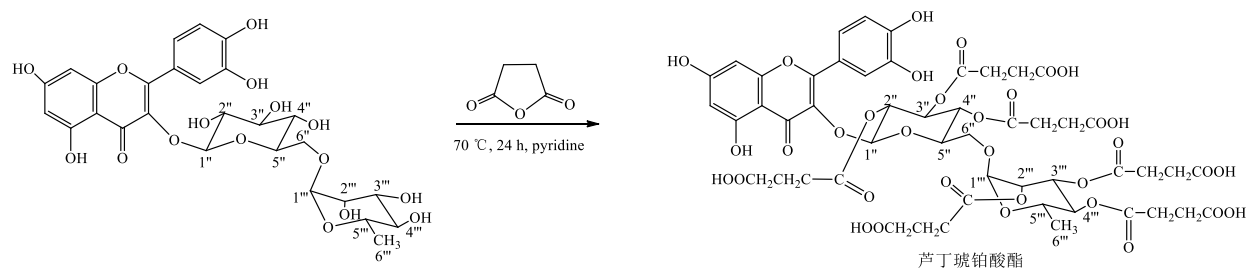


图 10 芦丁琥珀酸酯的合成路线

Fig. 10 Synthetic route of rutin succinate

1.2.4 芦丁二羧酸乙烯酯 Xiao 等^[24]通过酶催化区域选择性反应合成了 5 个芦丁二羧酸乙烯酯。芦丁溶于吡啶,加入二羧酸二乙烯酯和枯草芽孢杆菌碱性蛋白酶,在 50 °C 下以 250 r/min 的频率摇动 4 d,滤过反应酶,终止反应。滤液减压浓缩,醋酸乙酯-甲醇-水 (25:3.6:0.5) 洗脱,硅胶柱色谱分离纯化得产品。合成路线见图 11。

酶促区域选择性合成了乙烯基芦丁酯 (7a~7e)。枯草芽孢杆菌碱性蛋白酶在吡啶中得到 3''-O-取代的乙烯基芦丁酯 (7a~7c),诺维信脂肪酶 435 在叔丁醇中得到 4'''-O-取代的乙烯基芦丁酯 (7d、7e)。在不同的仲羟基上实现了可控的进行芦丁酶促酰化的方法。这些乙烯基芦丁酯可用作聚合药物的单体或功能材料的前体。乙烯基芦丁酯可作为生物感应材料,或在药物递送中发挥重要作用。

1.2.5 芦丁脂肪酸酯 Viskupicova 等^[25-27]合成了 11 个芦丁脂肪酸酯。将芦丁和脂肪酸溶解在 2-甲基-2-丁醇中,加入南极衣藻固定化脂肪酶,0.3 nm 分子筛,60 °C 温度下震荡反应 168 h。通过 TLC 和 HPLC

分析监测反应程度。滤过除去酶和分子筛终止反应。真空蒸发溶剂,醋酸乙酯-甲醇 (7:3) 洗脱,硅胶柱色谱分离,乙醇重结晶,得白色固体。芦丁脂肪酸酯的合成路线见图 12。

实验结果表明,选择性修饰芦丁分子,保持了芦丁的抗氧化能力,有效地增加了疏水性和在脂肪中的溶解度。随着脂肪碳原子数的增加 (从 C₁₂ 到 C₁₈),酯的转化率逐渐降低。芦丁脂肪酸酯的结构归因于念珠菌脂肪酶的酰基结合位点,核磁分析结果证明,在鼠李糖部分的 4'''-羟基被酯化。

体内脂质氧化在各种病理、生理中起重要作用,包括心血管疾病、神经退行性疾病、癌症和与年龄有关的疾病等,抗氧化剂可以轻松消除活性氧,或通过形成共振稳定的类黄酮自由基来降解脂质过氧化的降解产物。芦丁脂肪酸酯由于具有与脂质氧基和脂质过氧自由基反应的能力,发挥健康有益的作用并在预防和治疗脂质过氧化的疾病中起着重要作用^[26]。脂肪酸链长越长,其相应的芦丁衍生物对脂质过氧化的抑制作用越强,平均提高了 15%。实验

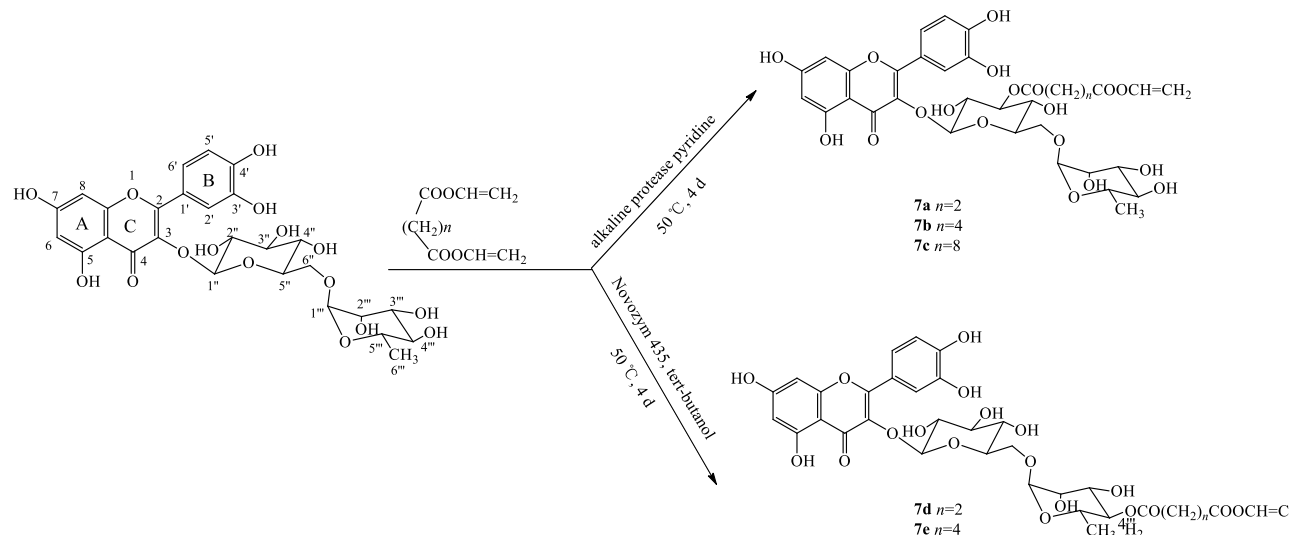


图 11 芦丁二羧酸乙烯酯的合成路线

Fig. 11 Synthetic route of vinyl rutin dicarboxylate

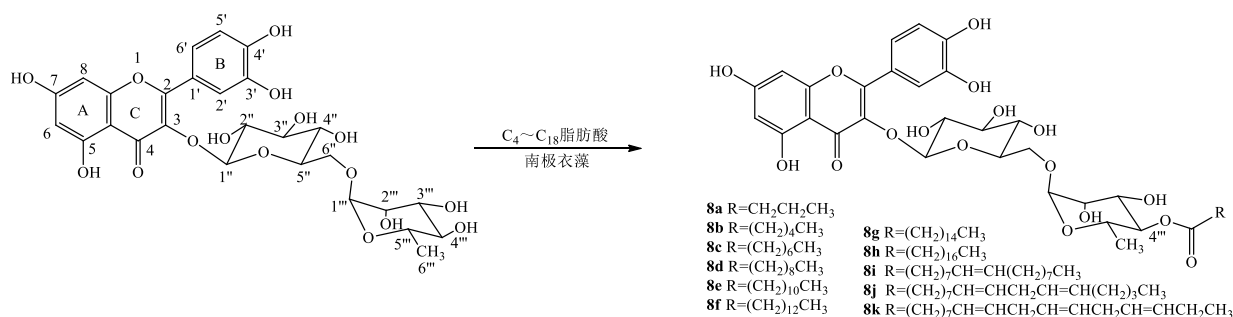


图 12 芦丁脂肪酸酯的合成路线

Fig. 12 Synthetic route of rutin fatty acid ester

显示, 化合物 **8k** 的抗氧化活性最强, 可在氧化应激相关疾病如心脑血管疾病等中发挥重要作用。

1.2.6 芦丁花生四烯酸酯 肌/内质网 Ca^{2+} -ATPase 通过将 Ca^{2+} 从细胞质泵入内腔, 从而维持细胞中钙离子的浓度。Rodríguez 等^[28]合成了芦丁花生四烯酸酯 (图 13), 试图阐明新型抑制剂的分子机制。与芦丁相比, 选择性酰化发挥了有效的抗氧化性和抗自由基特性, 并在脂质/油基质中得到增强。酶抑制活性随酰化作用而增加, 这可能是渗透细胞膜、疏水性增强的作用。芦丁花生四烯酸酯可通过 Ca^{2+} -ATPase 活性调节, 作为钙信号通路的调节剂。通过脂肪酸的亲脂作用, 芦丁花生四烯酸酯成为丝氨酸蛋白酶抑制剂, 特别是对凝血酶。芦丁花生四烯酸

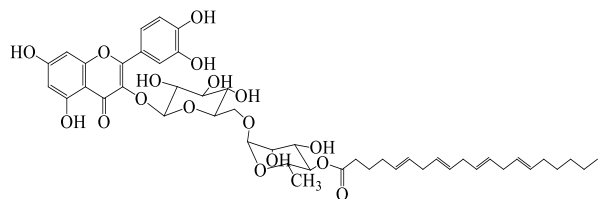


图 13 芦丁花生四烯酸酯的化学结构

Fig. 13 Chemical structure of rutin arachidonic acid ester

酯针对各种癌细胞系具有强大的细胞毒性和抗增殖作用, 可能会在治疗上潜在地应用于诱导细胞凋亡或坏死, 在抗肿瘤治疗相关疾病发挥作用。

2 羰基的修饰

黄嘌呤氧化酶是嘌呤代谢的重要酶, 可以直接引起痛风, 还会引起癌症、糖尿病和代谢综合症等。抑制黄嘌呤氧化酶是治疗痛风、糖尿病等代谢综合症的重要方法。Malik 等^[29]设计并合成了芦丁席夫碱衍生物, 评价了其抗氧化性和黄嘌呤氧化酶的抑制潜能。

芦丁溶于乙醇, 将不同的水合肼或苯胺类添加到烧瓶中, 在 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下回流 $5\sim 6\text{ h}$ 。通过醋酸乙酯-丙酮-水 (7:2:1) 为展开剂, TLC 监测反应完成。产物滤过, 浓缩, 重结晶得产品。芦丁席夫碱衍生物的合成路线见图 14。

酶动力学研究显示, 芦丁席夫碱衍生物对黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 的抑制作用, IC_{50} 值为 $4.708\sim 19.377\text{ }\mu\text{mol/L}$, 化合物 **9b** ($4.708\text{ }\mu\text{mol/L}$) 的活性最高。分子模拟显示, 芦丁席夫碱衍生物与氨基酸残基 PHE798 相互作用, GLN1194、

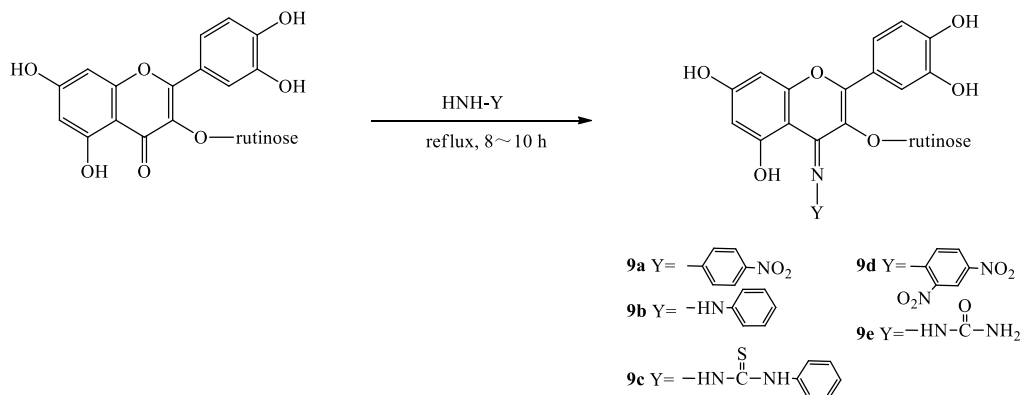


图 14 芦丁席夫碱衍生物的合成路线

Fig. 14 Synthetic route of rutin Schiff base derivatives

ARG912、GLN767、ALA1078 和 MET1038 位于 XO 的结合位点内。抗氧化活性表明,所有衍生物均显示出非常好的抗氧化能力。芦丁席夫碱衍生物是黄嘌呤氧化酶抑制剂,化合物 **9b** 可能是治疗痛风、糖尿病等代谢综合症的候选药。

3 芦丁金属配合物

3.1 芦丁-锌(II)配合物

Ikeda 等^[30]合成了芦丁-锌(II)配合物。在芦丁甲醇溶液中缓慢滴加醋酸锌水溶液,在 37~40 °C 搅拌 24 h。滤过,用甲醇洗涤、室温干燥。通过紫外-可见光谱、红外光谱、元素分析和 ¹H-NMR 对目标化合物进行结构表征。研究表明,锌(II)在苯并吡喃环(4、5 位)及芳香环(3'、4'位)与芦丁配位。芦丁-锌(II)配合物生物活性的提高可能与锌(II)

在这些位置的配位有关,芦丁-锌(II)配合物的合成路线见图 15。实验结果显示,芦丁-锌(II)配合物对正常细胞(成纤维细胞和人脐静脉内皮细胞 HUVEC)或 BALB/c 小鼠没有任何细胞毒性,但对白血病 KG1、K562 和 Jurkat 细胞、多发性骨髓瘤 RPMI8226 细胞和黑色素瘤 B16F10 和 SK-Mel-28 细胞具有体外抗氧化活性和抗细胞毒性。在 Ehrlich 腹水癌模型中,芦丁-锌(II)配合物调节线粒体膜电位和细胞周期进程、血管生成和凋亡相关基因的表达。结果表明,芦丁-锌(II)配合物比游离芦丁具有更高的抗氧化活性。此外,芦丁-锌(II)配合物对正常细胞没有任何细胞毒性,但对肿瘤细胞系具有体外抗氧化活性和抗细胞毒性,协同抗肿瘤活性,可预防化疗的不良不良反应^[30]。

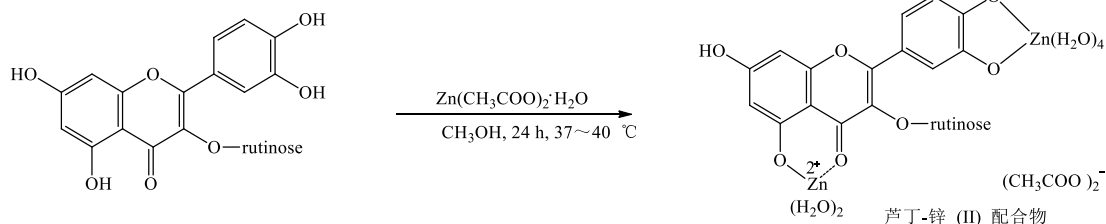


图 15 芦丁-锌(II)配合物的合成路线

Fig. 15 Synthetic route of rutin-zinc(II) complex

3.2 芦丁-铜(II)配合物

类黄酮被广泛用作抗氧化剂、抗癌剂并具有金属离子螯合性能^[31-33]。Roy 等^[34]合成了芦丁-铜(II)配合物(图 16),将芦丁溶于甲醇中,加入醋酸铜,搅拌回流 3 h,冷却。甲醇钠调整溶液的 pH 值为 7。将获得的棕色沉淀物用水洗涤,并用甲醇洗去未反应的醋酸铜和芦丁,真空干燥,备用。采用常规 MTT 法测定芦丁-铜(II)配合物对人宫颈癌腺癌 HeLa 细胞的潜在抗增殖作用。芦丁-铜(II)配合物明显抑制 HeLa 细胞的生长和增殖,并具有时间和剂量相关性。芦丁-铜(II)配合物的 IC₅₀ 值是 84、76、35 mmol/L,处理时间分别为 24、48、72 h。而芦丁对 HeLa 细胞的生长无明显抑制作用,作用 48、72 h 的 IC₅₀ 值都 >150 mmol/L。

3.3 芦丁钒配合物

Goitia 等^[35]合成了芦丁钒配合物(图 17)。将芦丁溶于 NaOH 溶液中,调整 pH 值为 10。加入 VOCl₂ 水溶液,搅拌,溶液的 pH 值降至 8.0。加入 HCl 溶液 pH 值调节到 7.0。在室温下搅拌 1 h,逐滴加入异丙醇直到绿色固体沉淀出来,滤过,用异丙醇洗

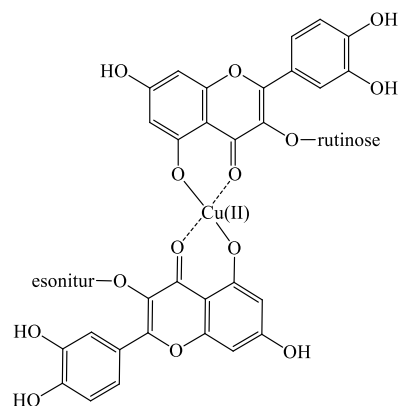


图 16 芦丁铜配合物的化学结构

Fig. 16 Chemical structure of rutin copper complex

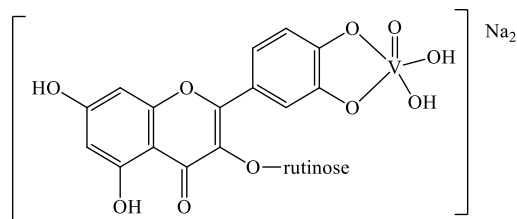


图 17 芦丁钒配合物的化学结构

Fig. 17 Chemical structure of rutin vanadium complex

涤几次并风干备用。实验显示, 芦丁钒配合物提高了配体对超氧化物和羟基自由基的抗氧化活性。芦丁和 V (IV) O 均未表现出对肺癌 A549 细胞的细胞毒活性, 但芦丁钒配合物具有抗癌作用 (IC_{50} 为 95 mmol/L), 促进细胞活性氧、氧化型谷胱甘肽 (producing oxidized glutathione, GSSG) 的产生和非酶性抗氧化剂谷胱甘肽 (non-enzymatic antioxidant glutathione, GSH) 的枯竭, 并且不影响正常胚胎肺 MRC-5 细胞系的生存能力。芦丁钒配合物可以自发结合牛血清白蛋白, 可以被蛋白质储存和运输。更多证据表明, 芦丁钒配合物改善了抗癌性配体在 A549 细胞株中的作用。与芦丁相比, 芦丁钒配合物显示出更强的抗癌活性和细胞活性氧生成。它抑制了细胞生长, 并导致活性氧大量增加形成并降低 GSH/GSSG 值。这些结果证明芦丁钒配合物通过氧化应激机制诱导细胞死亡, 起到抗癌作用。

3.4 芦丁碱金属配合物

Samsonowicz 等^[36]合成了芦丁锂、钠、钾、铷和铯等碱金属配合物 (图 18)。将芦丁溶于甲醇中, 加入碱金属氢氧化物溶液, 搅拌 4 h, 在水浴上蒸发溶剂, 将固体物使用甲醇冲洗 3 次, 除去未反应的芦丁和氢氧化物, 室温干燥备用。在光谱学基础上讨论了它们的分子结构。评价了芦丁碱金属配合物和芦丁的抗氧化和抗菌 (大肠杆菌、金黄色葡萄球

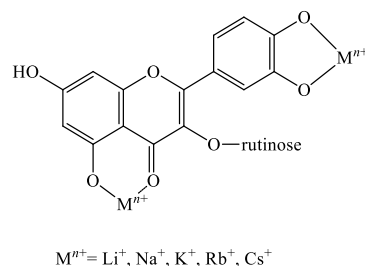


图 18 芦丁碱金属配合物的化学结构

Fig. 18 Chemical structure of rutin alkali metal complex

菌、粪肠球菌、寻常变形杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、白色念珠菌和酿酒酵母) 活性。

抗氧化实验显示, 芦丁钒配合物表现出最高的清除效率和最强的还原能力。在测试的微生物中, 芦丁钠配合物在孵育 48 h 后对铜绿假单胞菌和枯草芽孢杆菌具有最高的活性^[37]。

4 放射性标记

Choi 等^[38]合成了放射性标记的芦丁, 用于生物分布研究和芦丁的 SPECT/CT 图像。在二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 溶液中, 加入 NaI 溶液、氯胺 T 溶液和芦丁。室温下搅拌反应 30 min, 并通过加入焦亚硫酸钠水溶液淬灭反应。粗产物用 HPLC 纯化, 得白色固体 10a。使用 $Na^{125}I$ 溶液同样方法可得 ^{125}I 标记的产物 10b, 见图 19。

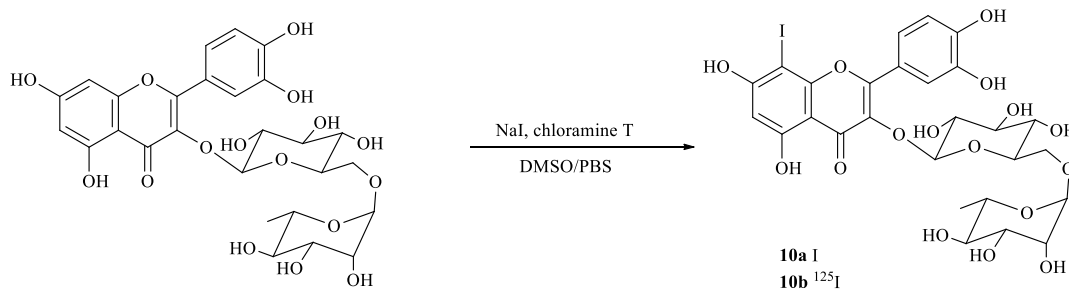


图 19 芦丁碘衍生物的合成路线

Fig. 19 Synthetic route of rutin iodine derivatives

在本研究中, 通过快速有效的放射化学方法成功合成了化合物 10b。使用化合物 10b 获得的生物分布结果和 SPECT/CT 图像提供了有关口服和静脉注射芦丁的体内行为的定量信息。*po* 化合物 10b 最初大部分发现于胃和小肠, 一部分分布在内脏器官中。*iv* 化合物 10b 在肝脏中积累, 然后大部分转移到小肠。因此, 该结果将有助于理解芦丁的生物活

性并将其用作显像剂诊断肠道疾病。

5 其他

天然类黄酮和天然多糖之间的相互作用正在引起研究人员的兴趣, 尤其是在药物化学领域。两者之间的协同关联, 可以作为制剂中的独立实体使用^[38]。将芦丁 (低相对分子质量植物化学物质) 和岩藻依聚糖 (大相对分子质量硫酸化多糖) 的结构和功能

特征整合在一起,形成相互作用的复合物。芦丁与岩藻依聚糖通过非共价复合获得治疗性复合物,从而克服了芦丁生物利用度的局限性。可开发稳定、功能有效、生物相容且安全的抗癌复合物。

5.1 芦丁-岩藻依聚糖配合物

Deepika 等^[39]合成了芦丁-岩藻依聚糖配合物(图 20)。将芦丁溶于甲醇中,加入岩藻依聚糖,超声 15~20 min, 37 °C, 搅拌 24 h。溶液减压蒸馏去除溶剂,干燥器中过夜,将其冻干并在-20 °C 储存,备用。通过细胞凋亡实验和流式细胞术分析了芦丁-岩藻依聚糖配合物对 HeLa 细胞的化学预防潜力。结果表明,芦丁-岩藻依聚糖配合物能够破坏细胞周

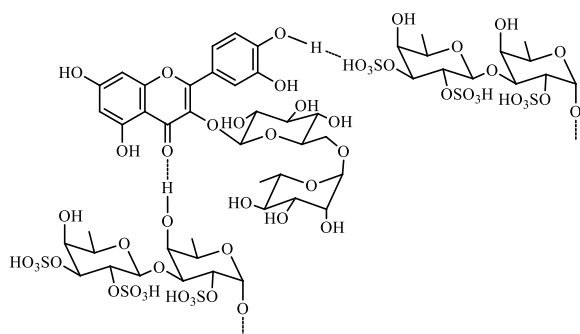


图 20 芦丁-岩藻依聚糖配合物的化学结构

Fig. 20 Chemical structure of rutin fucoidan complex

期调控,并具有通过核碎裂,活性氧生成和线粒体电位损失诱导细胞凋亡的能力。芦丁-岩藻依聚糖配合物的体外细胞活力测定表明其在正常细胞上具有生物相容性。

实验证实,与芦丁和岩藻依聚糖相比,芦丁-岩藻依聚糖配合物针对 HeLa 细胞的杀伤力和凋亡作用增强。因此,该研究将打开抗宫颈癌和其他癌症制剂的前景。

5.2 芦丁聚合物

Sahiner 等^[40]通过简单的微乳液聚合/交联方法,使用 *L*- α 卵磷脂作为表面活性剂,环己烷作为有机相,缩水甘油醚作为交联剂,首次制备了聚芦丁颗粒。实验显示,聚芦丁颗粒可在 pH 7.4 的 PBS 中降解,如可以在 1 d 之内降解 11%,完全降解不超过 9 d。聚芦丁颗粒对普通细菌如大肠杆菌 ATCC8739、金黄色葡萄球菌 ATCC6538 和枯草芽孢杆菌 ATCC6633 表现出较好的抗菌特性。聚芦丁颗粒即使在低浓度下也显示出明显的抗菌特性,聚芦丁颗粒可作为抗菌剂使用^[41]。芦丁聚合物的化学结构见图 21。

6 结语

利用具有生物活性的植物化学物质预防和治疗包括癌症在内的慢性疾病、心血管疾病等优于化学

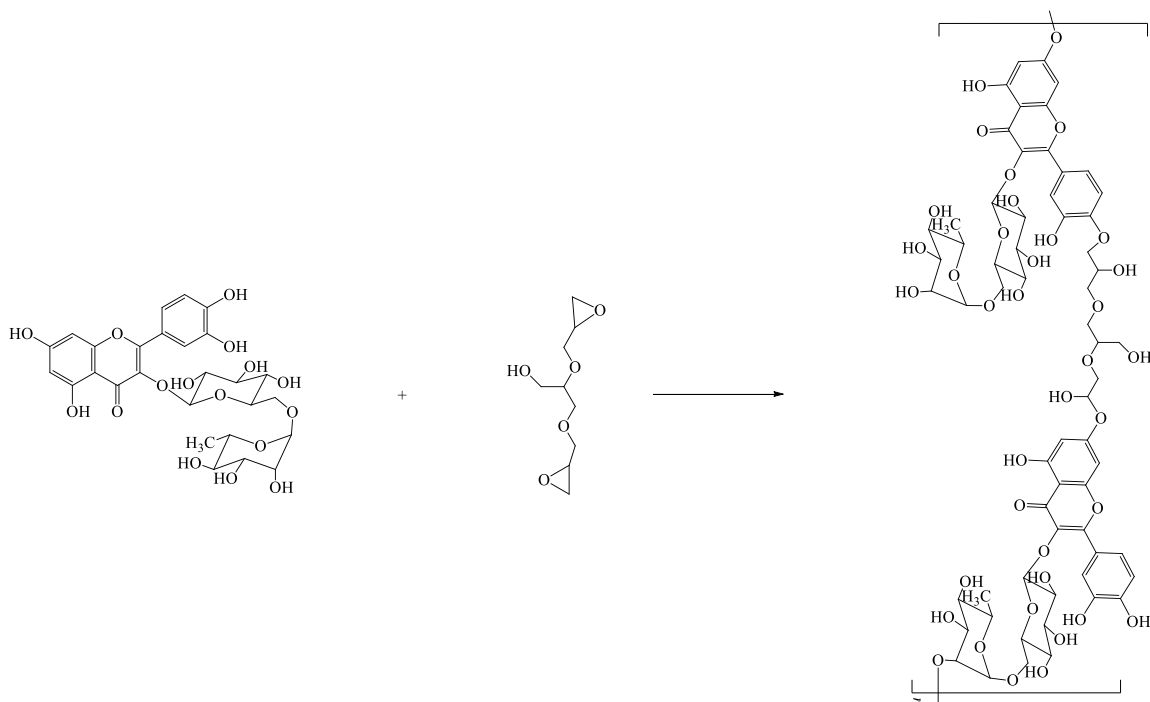


图 21 芦丁聚合物的化学结构

Fig. 21 Chemical structure of rutin polymer

合成药物。作为潜在的治疗剂,多酚化合物是目前正在研究的生物活性植物化学物质之一。芦丁是一种具有生物活性的多酚类黄酮醇,存在于多种食物中,可调节众多疾病与进展有关的细胞内、外信号通路。对芦丁进行结构修饰,已经合成了许多溶解性能好、生物利用度高的芦丁衍生物,是具有广泛应用前景的药物,如抗癌、抗增殖、抗氧化、抗衰老、抗病毒、抗炎、心脏保护等。优化修饰后的芦丁衍生物有望作为药物在不远的将来进入临床,发挥天然药物的作用,为人类健康服务。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sharma S, Ali A, Ali J, *et al.* Rutin: Therapeutic potential and recent advances in drug delivery [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(8): 1063-1079.
- [2] Gullón B, Lú-Chau T A, Moreira M T, *et al.* Rutin: A review on extraction, identification and purification methods, biological activities and approaches to enhance its bioavailability [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2017, 67: 220-235.
- [3] Ghorbani A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 305-312.
- [4] Rauf A, Imran M, Patel S, *et al.* Rutin: Exploitation of the flavonol for health and homeostasis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 1559-1561.
- [5] Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Review of the protective effects of rutin on the metabolic function as an important dietary flavonoid [J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(9): 783-788.
- [6] Enogieru A B, Haylett W, Hiss D C, *et al.* Rutin as a potent antioxidant: Implications for neurodegenerative disorders [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 6241017.
- [7] Habtemariam S, Belai A. Natural therapies of the inflammatory bowel disease: The case of rutin and its aglycone, quercetin [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2018, 18(3): 234-243.
- [8] Jeong G H, Kim T H. Hydroxymethylation of rutin induced by radiolysis as novel α -glucosidase inhibitors [J]. *Chem Pharm Bull*, 2017, 65(7): 678-682.
- [9] Latos-Brozio M, Masek A. Structure-activity relationships analysis of monomeric and polymeric polyphenols (quercetin, rutin and catechin) obtained by various polymerization methods [J]. *Chem Biodivers*, 2019, 16(12): e1900426.
- [10] Zyma S A. Process of preparation of a tri-(hydroxyethyl) ether of rutin, US: 2975168 [P]. 1961-03-14.
- [11] Zyma S A. Quercetin and quercetin glycoside, US: 3420815 [P]. 1969-01-07.
- [12] 李星. 高品质曲克芦丁合成工艺研究 [D]. 新乡: 河南师范大学, 2018.
- [13] Lupascu D, Tuchilus C, Lupusoru C E, *et al.* Synthesis and biological evaluation of some new rutin semisynthetic derivatives as antibacterial agents [J]. *Farmacia*, 2012, 60(4): 556-564.
- [14] Lupascu D, Tuchilus C, Lupascu F G, *et al.* Rutin semisynthetic derivatives with antifungal properties [J]. *Farmacia*, 2017, 65(2): 184-188.
- [15] Lupaşcu D, Tuchiluş C, Profire L. Research concerning rutin semisynthetic derivatives. Synthesis, physico-chemical and microbiological characterisation of some new rutin-isoniazid derivatives [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2008, 112(1): 249-252.
- [16] Lupascu D, Tuchilus C, Profire L. Physico-chemical and antimicrobial properties of novel rutin derivatives with 6-aminopenicillanic acid [J]. *Farmacia*, 2008, 56: 501-506.
- [17] Albu E, Lupascu D, Filip C, *et al.* The influence of a new rutin derivative on homocysteine, cholesterol and total antioxidative status in experimental diabetes in rat [J]. *Farmacia*, 2013, 61(6): 1167-1177.
- [18] Lupaşcu D, Lupuşoru C E, Dănilă G, *et al.* Research concerning rutin semisynthetic derivatives, synthesis and pharmaco-toxicological properties of some new morpholine and piperidine derivatives [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2003, 107(1): 192-196.
- [19] El Bishbishy M H, Hussein M A. Synthesis and characterization of novel rutin derivatives with potential antioxidant properties [J]. *Int Res J Pharm*, 2018, 9(11): 31-36.
- [20] Mecenas A S, Adão Malafaia C R, Sengenito L S, *et al.* Rutin derivatives obtained by transesterification reactions catalyzed by Novozym 435: Antioxidant properties and absence of toxicity in mammalian cells [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203159.
- [21] Abualhasan M, Assali M, Jaradat N, *et al.* Synthesis, formulation and analytical method validation of rutin derivative [J]. *Lett Drug Des Discov*, 2019, 16(6): 685-695.
- [22] Baldisserotto A, Vertuani S, Bino A, *et al.* Design, synthesis and biological activity of a novel rutin analogue with improved lipid soluble properties [J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(1): 264-271.
- [23] Pedriali C A, Fernandes A U, de Cássia Bernusso L, *et al.* The synthesis of a water-soluble derivative of rutin as an antiradical agent [J]. *Quim Nova*, 2008, 31(8): 2147-2151.

- [24] Xiao Y M, Wu Q, Wu W B, *et al.* Controllable regioselective acylation of rutin catalyzed by enzymes in non-aqueous solvents [J]. *Biotechnol Lett*, 2005, 27(20): 1591-1595.
- [25] Viskupicova J, Danihelova M, Ondrejovic M, *et al.* Lipophilic rutin derivatives for antioxidant protection of oil-based foods [J]. *Food Chem*, 2010, 123(1): 45-50.
- [26] Viskupicova J, Majekova M, Horakova L. Inhibition of the sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA1) by rutin derivatives [J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 2015, 36(2): 183-194.
- [27] Viskupicova J, Maliar T, Rutin fatty acid esters: From synthesis to biological health effects and application [J]. *J Food Nutr Res*, 2017, 56(3): 232-243.
- [28] Rodríguez Y, Májeková M. Structural changes of sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase induced by rutin arachidonate: A molecular dynamics study [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): E214.
- [29] Malik N, Dhiman P, Khatkar A. In silico design and synthesis of targeted rutin derivatives as xanthine oxidase inhibitors [J]. *BMC Chem*, 2019, 13(1): 71.
- [30] Ikeda N E, Novak E M, Maria D A, *et al.* Synthesis, characterization and biological evaluation of rutin-zinc(II) flavonoid-metal complex [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 239: 184-191.
- [31] da Silva H C, de Souza L A, dos Santos H F, *et al.* Determination of anticancer Zn(II)-rutin complex structures in solution through density functional theory calculations of ^1H -NMR and UV-VIS spectra [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(6): 3030-3042.
- [32] Selvaraj S, Krishnaswamy S, Devashya V, *et al.* Synthesis, characterization and DNA binding properties of rutin-iron complex [J]. *RSC Adv*, 2012, 2(7): 2797.
- [33] Raza A, Bano S, Xu X Q, *et al.* Rutin-nickel complex: Synthesis, characterization, antioxidant, DNA binding, and DNA cleavage activities [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 178(1): 160-169.
- [34] Roy A S, Tripathy D R, Samanta S, *et al.* DNA damaging, cell cytotoxicity and serum albumin binding efficacy of the rutin-Cu(II) complex [J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(5): 1687-1701.
- [35] Goitia H, Quispe P, Naso L G, *et al.* Interactions of rutin with the oxidovanadium (IV) cation. Anticancer improvement effects of glycosylated flavonoids [J]. *New J Chem*, 2019, 43(45): 17636-17646.
- [36] Samsonowicz M, Kamińska I, Kalinowska M, *et al.* Alkali metal salts of rutin-Synthesis, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, UV-VIS), antioxidant and antimicrobial studies [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2015, 151: 926-938.
- [37] Cai W L, Zheng K K, Li Z M, *et al.* ESI-TOF MS analysis and DNA cleavage activity of rutin-metal complexes in aqueous extracts of medicinal plants [J]. *Inorg Chem Front*, 2019, 6(11): 3184-3195.
- [38] Choi M H, Rho J K, Kang J A, *et al.* Efficient radiolabeling of rutin with ^{125}I and biodistribution study of radiolabeled rutin [J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2016, 308(2): 477-483.
- [39] Deepika M S, Thangam R, Sheena T S, *et al.* A novel rutin-fucoidan complex based phytotherapy for cervical cancer through achieving enhanced bioavailability and cancer cell apoptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1181-1195.
- [40] Sahiner N. One step poly(rutin) particle preparation as biocolloid and its characterization [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014, 44: 9-16.
- [41] Kurisawa M, Chung J E, Uyama H, *et al.* Enzymatic synthesis and antioxidant properties of poly(rutin) [J]. *Biomacromolecules*, 2003, 4(5): 1394-1399.

[责任编辑 崔艳丽]