

# 黄酮类化合物抗 HIV 活性研究进展

来国防, 陈纪军, 王易芬, 曹建新, 罗士德

(中国科学院昆明植物研究所, 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南昆明 650204)

**摘要:**综述了黄酮、二氢黄酮等化合物抗 HIV 活性研究进展, 并对化合物的结构与抗 HIV 活性之间的构效关系进行了讨论, 为该类化合物的进一步研究或开发提供参考。

**关键词:**黄酮类; 艾滋病; 抗 HIV 活性; 构效关系

**中图分类号:** O625.14

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1008-2662(2002)05-0083-05

## Advance in studies of flavonoids against HIV

LAI Guo-fang, CHEN Ji-jun, WANG Yi-fen, CAO Jian-xin, LUO Shi-de

(State Key laboratory of phytochemistry and Plant Resource in West China,

Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China)

**Abstract:** The review studied the advance of flavonoids and dihydroflavonoids against HIV/AIDS, discussed the relations of the structures and the activities against HIV, and provided the references for the further studies and development.

**Key words:** flavonoids, AIDS, anti-HIV activity, structure relations

艾滋病或称获得性免疫缺陷综合症 (Acquired Immunodeficiency syndrome, AIDS) 是 20 世纪 80 年代初发现的一种病毒性传染疾病, 因其患死亡率高, 目前又无有效的治疗方法, 故人们又把它称之为“超级癌症或现代瘟疫”。自 1981 年在美国发现首例艾滋病病人以来, 艾滋病在世界各地迅速蔓延, 其感染和发展人数剧增, 涉及范围日益扩大, 现已成为全球性的公共卫生及社会问题。各国政府、医药界、化学界都投入了大量的人力、物力、财力进行研究, 试图从各方面寻找到有效的抗 HIV 成分。虽然美国食品与药品管理局 (Food and Drug Administration FDA) 已注册批准了 14 种人工合成的抗 HIV 药物用于临床, 但这些药物都只是抑制 HIV 病毒而不能从根本上杀灭 HIV 病毒, 并同时带来种种毒副作用和产生耐药性等缺点。崇尚自然, 反璞归真已成为全球人们的强烈呼声, 因此从天然产物中寻找有效的抗 HIV 活性化合物或先导物是目前国内外研究的重要方面和非常活跃的领域。迄今为止, 共发现 100 多种天然化合物具有抗 HIV 活性, 它们分属于黄酮、萜类、甾体、香豆素、肽类、生物碱等。笔者主要针对近几年国内外学者分离到的黄酮类化合物抗 HIV 活性研究结果作一综述, 以便为其进一步研究或开发提供参考。

目前抗 HIV 药物研究的靶点主要集中在逆转录酶、蛋白酶、整合酶上, 其中逆转录酶是研究的重点, 同时它也是最有效的靶点之一, 至今 FDA 批准的 14 种临床药物, 有 7 种是这类抑制剂, 整合酶是极具潜力的抗 HIV 药物作用靶点, 许多科研人员和药厂开始注意该类抑制剂的研究。黄酮类化合物抗 HIV 作用的靶点主要是逆转录酶和整合酶。

## 1 黄酮类化合物抗 HIV 活

日本学者 Ono K 等<sup>[1,2]</sup>人在对各种黄酮类化合物进行抗 HIV 活性筛选过程中, 首次发现黄芩素 (Baicalein) 在浓度为 2 $\mu$ g/ml 时, 对 HIV 逆转录酶有 70% 的抑制率, 为了找到该类化合物抗 HIV 的活性部位, 他们又筛选到了槲皮素 (Quercetin), 槲草亭

**收稿日期:** 2002-04-27

**基金项目:** 云南省科技攻关计划项目

**作者简介:** 来国防 (1973-), 男, 河南柘城人, 中科院昆明植物研究所博士生, 主要从事天然药物的提取、分离、结构鉴定和活性筛选的研究。

(Quercetagenin), 杨梅黄酮(myricetin)<sup>[2]</sup>, 发现该类化合物抗 HIV 活性与 B-环 C-2 和 C-3 之间有无不饱和双键及 A-环 C-5 和 C-7 有无羟基取代有一定的关系. 黄酮类化合物的构效与活性关系列表 1

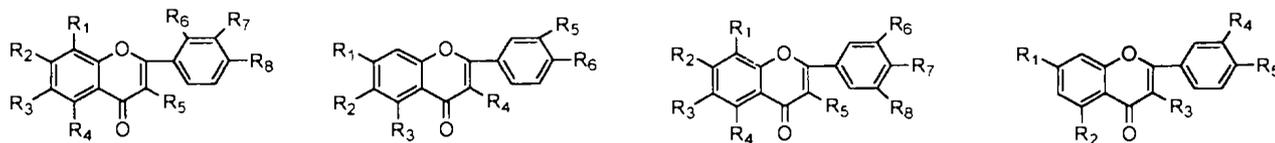


表 1 黄酮类化合物的构效与活性关系

Table 1 structure and activity relationship of flavones

Compounds	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	SI	Reference
Flavone(1)	H	H	H	H	H	H	H	H	50	68	1.4	3
3-Hydroxyflavone(2)	H	H	H	H	OH	H	H	H	13	17	1.3	3
7,8-Dihydroxyflavone(3)	OH	OH	H	H	H	H	H	H	10	14	1.4	3
Chrysin(4)	H	OH	H	OH	H	H	H	H	5	14	2.8	3
2'-Chloro-5,7-dihydroxy flavone(5)	H	OH	H	OH	H	Cl	H	H	5	17	3.6	3
3'-Chloro-5,7-dihydroxy flavone(6)	H	OH	H	OH	H	H	Cl	H	4	14	3.5	3
4'-Chloro-5,7-dihydroxy flavone(7)	H	OH	H	OH	H	H	H	Cl	4	16	4	3
4'-Fluoro-5,7-dihydroxy flavone(8)	H	OH	H	OH	H	H	H	F	4	13	3.3	3
4'-Bromo-5,7-dihydroxy flavone(9)	H	OH	H	OH	H	H	H	Br	5	21	4.2	3
8-Nitro-5,7-dihydroxy flavone(10)	NO <sub>2</sub>	OH	H	OH	H	H	H	H	12	12	1	3
6,8-Dinitro-5,7-dihydroxy flavone(11)	NO <sub>2</sub>	OH	NO <sub>2</sub>	OH	H	H	H	H	372	372	1	3
8-Amino-5,7-dihydroxy flavone(12)	NH <sub>2</sub>	OH	H	OH	H	H	H	H	11	34	3.3	3

注: EC<sub>50</sub> CC<sub>50</sub>的单位 μM

从表 1 可以看出, 黄酮骨架上有没有羟基, 将影响化合物的活性和毒性, 化合物 1 与 2-9 比较, 化合物 1 的活性低且毒性小; 羟基的多少对活性也有关系, 化合物 2 与 3-9 比较, 化合物 2 在 3 位有一个羟基, 活性较低; 化合物 3-4, 黄酮骨架相同, 只是羟基取代位置不同, 其活性和毒性相差很大, 化合物 4 活性高且毒性低, 治疗指数约为 9, 说明羟基在 A 环 C-5, C-7 位抗 HIV 效果较为理想. 化合物 5-7, A 环 C-5, C-7 位有羟基取代, C 环有氯原子取代时, 活性变化不大, 维持在 4-5 左右; 化合物 7-9, C 环有不同卤原子取代时, 活性变化不大而毒性有所变化, 毒性大小顺序是氟 > 氯 > 溴; 再比较化合物 4 和 5-9, 黄酮骨架 C 环上的氢被卤原子取代后, 虽然活性变化不大, 但毒性明显升高; 化合物 10-12 与 4-9 比较, A 环上的氢被硝基或氨基取代时, 活性下降, 且取代越多则下降越明显.

a = ara b = glua c = gal d = glu f = rha g = api h = rha-glu

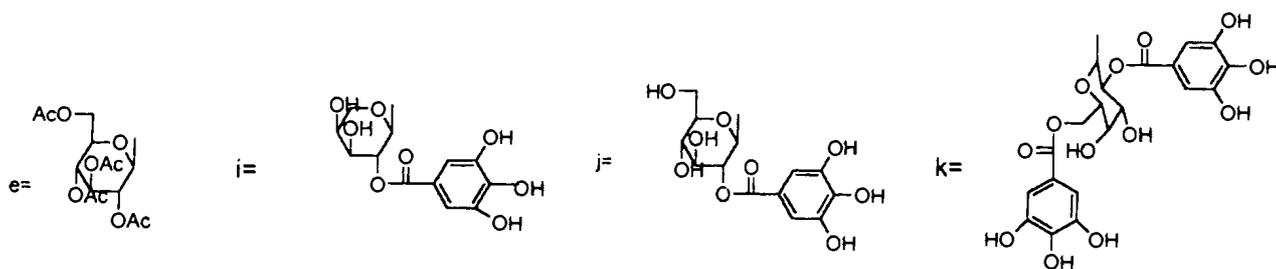


表 2 化合物 12-25 的构效与活性关系

Table 2 structure and activity relationship of compounds 12-25

Compounds	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	Reference
Apigenin(13)	OH	H	OH	H	H	OH	9	35	3
Baicalin(14)	OH	OH	OH	H	H	H	5.6	-	1,2
Fisetin(15)	H	OH	H	OH	H	OH	122	157	3,8
Kaempferol-3-O-α-L-Arabinopyranoside(16)	OH	H	OH	O-a	H	OH	>100	-	4,5
Quercetin-3-O-(2"-galloyl)-α-L-arabinopyranoside(17)	OH	H	OH	O-i	H	OH	18.1	-	4,6
Kaempferol-3-α-L-	OH	H	OH	O-f	H	OH	>100	-	4,7

续表 2

Compounds	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	Reference
rhamnopyranoside(18)									
Kaempferol(19)	OH	H	OH	OH	H	OH	64.7	-	8,9
Quteolin(20)	OH	H	OH	H	OH	OH	10	16	3
Avicularin(21)	OH	H	OH	O-g	OH	OH	25.1	-	8
Quercetin-3-O-(2'',6''-Digalloyl)- -β-D-galactopyranoside(22)	OH	H	OH	O-k	OH	OH	24.2	-	4
Quercetin-3-O-β-D- galactopyranoside(23)	OH	H	OH	O-c	OH	OH	64.6	-	4
Quercetin-3-α-L- rhamnopyranoside(24)	OH	H	OH	O-f	OH	OH	75.2	-	4
Quercetin-3-O-(2''-galloyl)- β-D-galactopyranoside(25)	OH	H	OH	O-j	H	OH	27.9	-	4

注:EC<sub>50</sub> CC<sub>50</sub>的单位为 μM

从表 2 可以看出,化合物 13-15,虽然黄酮骨架上羟基取代数目相同,但取代位置不同,活性相差很大,化合物 13-14, A 环 C-5, C-7 位有羟基取代活性较高,尤其是化合物 14, A 环 C-6 位有羟基时,化合物的活性明显增加;再结合表 1 化合物 3-12 可以得出,当 A 环 C-5, C-7 位有羟基取代时,活性较高;因此可以推测黄酮类化合物活性部位可能在 A 环的 C-5, C-7 位. 化合物 16-19 与 13 比较,当 B 环上的氢被糖基或羟基取代时,活性均明显下降,化合物 20-24,唯一的差别是 B 环取代基不同,活性为:氢 > 双糖 > 单糖;这再次说明 B 环上的氢若被其它基因取代,则活性下降.

表 3 化合物 26-37 的构效与活性关系

Table 3 structure and activity relationship of compounds 26-37

Compounds	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	Reference
Luteolin-7-O-β-D glucopyranoside(26)	H	O-d	H	OH	H	OH	H	H	112	72	10
Acetate of 26(26a)	H	O-e	OAc	H	H	OAc	OAc	H	8	37	3
Baicalin(27)	H	O-b	OH	OH	H	H	H	H	6	6	3,10
Apigenin-7-O-β-D- galactopyranoside(28)	H	O-c	H	OH	H	H	OMe	H	61	115	3
Acacetin-7-O(6''rhamnopyranosyl)- β-D-glucopyranoside(29)	H	O-h	H	OH	H	H	OMe	H	>231	>231	3
Quercetin(30)	H	OH	H	OH	OH	OH	OH	H	132	-132	3
Quercetrin(31)	H	OH	H	OH	O-f	OH	OH	H	38.5	-	3
Rhamnetin(32)	H	OMe	H	OH	OH	OH	OH	H	28.7	-	3
Robinetin(33)	H	OH	H	H	OH	OH	OH	OH	1.6	-	8
Morin(34)	OH	OH	H	OH	OH	OH	OH	OH	>331	>331	3
Myricetin(35)	H	OH	H	OH	OH	OH	OH	OH	35	-69	3
Myricetrin(36)	H	OH	H	OH	O-f	OH	OH	OH	10.3	-	8
Quercetagenin(37)	H	OH	0.1	-	8						

注:EC<sub>50</sub> CC<sub>50</sub>的单位为 μM

从表 3 可以看出,化合物 26 上的羟基乙酰化后生成 26a 活性有所升高而毒性升高更快;化合物 27 与表 2 化合物 14 比较, A 环 C-7 位上的氢被羟基取代活性较高而被糖基取代活性较低;化合物 28-29, A 环 C-7 位取代基不同,活性变化很大,尤其是化合物 29,当有一个并联的糖基取代时,化合物几乎没有活性;比较化合物 30-31, 35-36 可以看出,当 B 环上的氢被糖基取代时活性较高而被羟基取代时活性较低;比较化合物 34, 37 可以看出,当羟基在 A 环 C-6 位时,可使化合物的活性明显升高,而当羟基在 A 环 C-8 位时,化合物几乎没有活性.

## 2 二氢黄酮类化合物抗 HIV 活性

表 4 化合物 38-42 的构效与活性关系

Table 4 structure and activity relationship of compounds 38-42

Compounds	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	SI	Reference
Flavonone(38)	H	H	H	H	H	58	45	0.8	3
Galangin(39)	OH	OH	OH	H	H	28	44	1.6	3

续表 4

Compounds	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	SI	Reference
4',5,7-Trihydroxy-flavonone(40)	OH	OH	H	H	OH	92	294	3.2	3
(+)-catechin(41)	OH	OH	OH	OH	OH	>345	>345	<1	3
Hesperidin(42)	O-h	OH	H	OH	OMe	>164	>164	<1	3

注:EC<sub>50</sub> CC<sub>50</sub>的单位为 μM

从表 4 可以看出,化合物 38-42 属于二氢黄酮类,化合物 38 与表 1 化合物 1,化合物 40 与表 2 化合物 13 比较,它们的差别都在于 B 环有无不饱和双键,化合物的 B 环 C-2,C-3 之间有碳碳双键,则活性较高,反之较低,这说明黄酮类化合物的活性部位可能在 B 环 C-2,C-3 之间有碳碳双键.

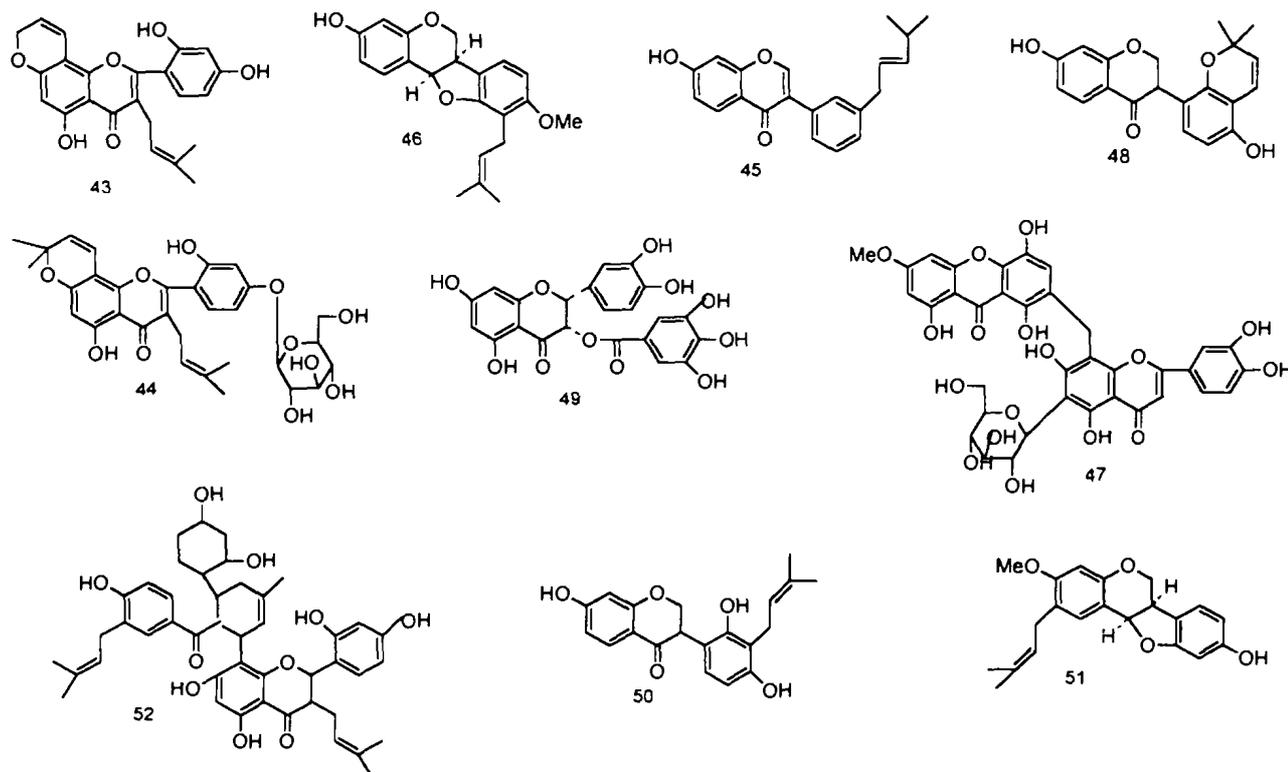


表 5 化合物 43-52 的构效与活性关系

Table 5 structure and activity relationship of compounds 43-52

Compounds	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	Reference	Compounds	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	Reference
Morusin(43)	2.9	-	10	5-Deoxyglyxperin(48)	11.5	-	11
Morusin-4'-glucoside(44)	7.47	-	10	(-)-Epicatechin-3-O-gallate(49)	1	-	13
5-hydroxyneobavaisoflavone(45)	7.6	-	11	2'-hydroxyneobavaisoflavone(50)	22.3	40.8	11
Sandwicensin(46)	2	7	11	3-O-Methylcalopocarpin(51)	0.2	3	11
Sweritifraneheside(47)	30.9	-	12	Kuwanon H(52)	1.95	-	10

注:EC<sub>50</sub> CC<sub>50</sub>的单位为 μM

从表 5 可以看出,化合物 43-44 属于黄酮类且骨架相同,C 环 4' 位上的氢被羟基取代较糖基取代活性高;化合物 46,50 属于黄烷酮类且骨架相同,C 环 4' 位上的氢被羟基取代较甲氧基取代活性高.

综上所述,黄酮类化合物活性部位可能在 A 环的 C-5,C-7 及 B 环 C-2,C-3 之间有不饱和双键.若 A 环 C-5,C-7 有羟基取代且 C-6 上也有羟基取代时,则化合物的活性明显升高,黄酮骨架上的氢若被甲氧基,硝基,氨基取代或 B 环 C-3 位有取代基时,则化合物的活性明显下降;从表 1 还可以看出,黄酮类化合物的活性较黄烷酮类的高.

### 3 结 语

由国内最新研究可见,从天然植物中寻找有效的防治 AIDS 药物已在全球广泛开展.研究者们已成功地找到了多种类型的天然抗 HIV 化合物,尤其一些先导化合物的发现为抗 HIV 的化学合成药物的遴选与开发提供了新的途径和有益启示.我

国中草药的运用有着悠久的历史和丰富的经验,且有品种繁多的植物资源可供开发利用.医药研究者应当充分利用这一天然优势结合国际植物药化学研究的最新成果,探索新的活性物质,按国家现行的新药研究标准开发新药,为人类早日攻克 AIDS 做出应有的贡献.

### 参考文献:

- [1] One K et al. Inhibition of reverse transcriptase activity by a flavonoid compound 5, 6, 7-trihydroxyflavone[J]. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, 160(3):982.
- [2] Ono. K et al. Differential inhibitory effects of various flavonoids on the activities of reverse transcriptase and cellular DNA and RNA polymerases[J]. Eur. J. Biochem., 1990, 190:469.
- [3] Chang Q H et al. Anti-AIDS agents, 10 acacetin-7-O- $\beta$ -D-galactopyranoside, an anti-HIV principle from *Chrysanthemum morifolium* and a structure-activity correlation with some related flavonoids[J]. J. Nat. Prod., 1994, 57(1):42.
- [4] Kim H J 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, 61:145.
- [5] Pachaly P et al. Inhaltsstoffe von *Andromeda polifolia*[J]. Planta Med., 1987, 53(5):442.
- [6] Iwagawa J et al. An acylated flavonol glycoside from *Casiobema japonica*[J]. Phytochemistry, 1990, 29(3):1013.
- [7] Mattes H W D et al. Cytotoxic components of *Zingiber zerumbet*, *Curcuma zedoaria* and *C. domestica*[J]. Phytochemistry, 1980, 19(12):2643.
- [8] Raghavan K et al. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship(QSAR) of HIV integrase inhibitors: a comparative molecular field analysis(CoMFA)[J]. J. Med. Chem., 1995, 38(6):890.
- [9] 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册[Z], 1986.
- [10] 罗士德,等. 桑白皮抗人艾滋病病毒(HIV)成分研究[J]. 云南植物研究, 1995, 17(1):890.
- [11] Mckee T C et al. Isolation and characterization of new anti-HIV and cytotoxic leads from plants, marine, microbial organisms[J]. J. Nat. Prod., 1997, 60(5):431.
- [12] Wang J et al. Swertifrancheside, an HIV-reverse transcriptase inhibitor and the first flavone-xanthone dimer, from *Swertia franchetiana*[J]. J Nat. Prod., 1994, 57(2):211.
- [13] Pengwuparp T et al. Mechanistic evaluation of new plant-derived compounds that inhibit HIV-1 reverse transcriptase[J]. J. Nat. Prod., 1995, 58(7):1024.

(上接第 64 页)

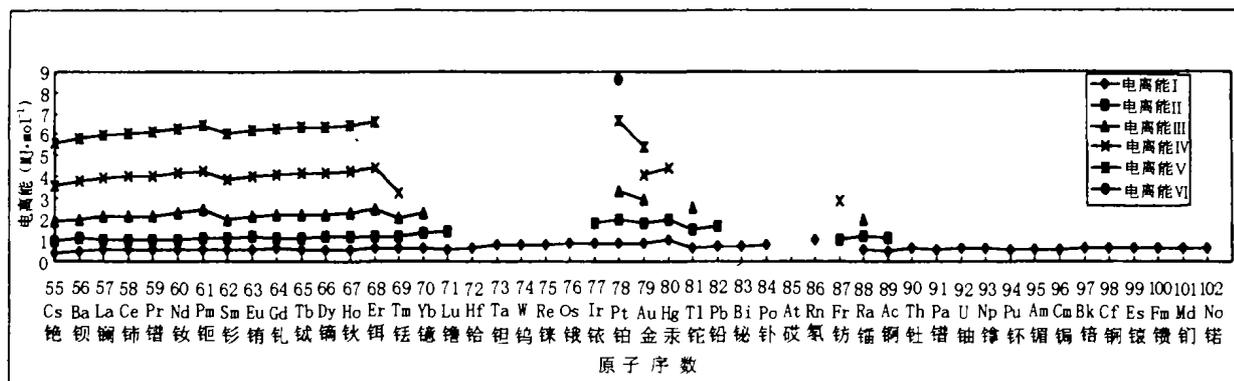


图 4 电离能与原子序数的关系

总之,等电子原子的电离能随原子序数(核电荷数)的增加而增加的这一变化规律很好地满足函数  $y = ax^2 + bx + c$ . 同时可以利用表 1 所列的方程更准确地估算出相关元素或离子的电离能.为了便于教学和其它方面的使用,现将电离能随原子序数变化的规律也绘成曲线(见图 4),以供参考.

### 参考文献:

- [1] 金安定,刘淑薇,吴勇. 高等无机化学简明教程[M]. 南京:南京大学出版社,1999. 608-612.