

槲皮素金属螯合物的研究与应用

王海燕, 曾 秀, 张成平, 李 睿, 王永亮*

(重庆市畜牧科学院, 重庆 402460)

摘 要: 槲皮素是自然界中拥有多种生物活性的一类天然代谢产物, 具有广泛的应用价值。近年来关于槲皮素的研究不断增多, 有研究表明将槲皮素与金属离子螯合后可进一步改善槲皮素活性结构, 提高其生物活性, 这对天然活性产物槲皮素的开发具有重要意义。本文对槲皮素金属螯合物种类与结构、生物活性、应用等方面进行综述, 旨在为其进一步开发利用提供参考。

关键词: 槲皮素金属螯合物; 种类; 结构; 生物活性; 应用

Research Progress and Application of Quercetin Metal Chelates

WANG Hai-yan, ZENG Xiu, ZHANG Cheng-ping, LI Rui, WANG Yong-liang*

(Chongqing Academy of Animal Sciences, Chongqing 402460, China)

Abstract: Quercetin is a natural metabolite with a wide range of applications which has a variety of biological activities in nature. In the past years, quercetin has become a focus for intensive study and literature reported that chelating with metal ions could improve the active structure and biological activity of quercetin, which could be used in the development of more powerful quercetin products. Here we reviewed the type and structure, biological activity, application of the quercetin metal chelates comprehensively, with the purpose to provide reference for their further development and utilization.

Key words: quercetin metal chelates; types; structure; biological activity; application

中图分类号: Q946.833

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2013)13-0361-04

doi:10.7506/spkx1002-6630-201313075

槲皮素(3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone, quercetin), 化学名为3,3',4',5,7-五羟基黄酮, 属于黄酮醇类化合物, 广泛存在于植物界中。药理研究表明, 槲皮素能有效防治血小板聚集、心律失常、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、胆管堵塞、肾损伤、肝细胞纤维化等^[1-4]。大量研究显示^[1,5-9], 槲皮素药理作用与其具有抗氧化、抗菌消炎、抗肿瘤、抗细胞凋亡等多种生物活性有关。

金属元素与机体健康息息相关, 主要包括有益(铜、铁、锌、硒等)和有害(铅、镉、汞等)金属元素。有益金属元素生物利用率的提高和有害金属元素毒性的降低是目前的研究重点。金属离子与某些配体的螯合作用能起到良好效果。而目前一些金属螯合剂药物在发挥药效的同时, 也易引起耐药性和潜在的肝及骨髓毒性^[10], 因此寻求开发天然高效无毒的金属螯合剂具有重要意义。

槲皮素是一种天然活性成分, 具有超高离域共轭体系、超强配位能力氧原子和独特空间构型, 可与金属离子形成稳定的螯合物。槲皮素与金属螯合后, 生物利用率显

著提高, 具有比单体更强的生物活性, 且安全无毒^[11-14], 极具开发价值。近年来, 随着槲皮素金属螯合物研究的增多, 合成了大量新型高生物活性螯合物, 这些螯合物在食品、药品等领域具有极大应用潜力和开发前景。本文通过对槲皮素金属螯合物的种类、结构、生物活性及应用进行综述, 旨在为其进一步开发利用提供参考。

1 槲皮素金属螯合物种类与结构

由槲皮素化学结构(图1)可知, 槲皮素是由黄酮类化合物2-苯基色原酮结构衍生而来, 其C环中3-羟基-4-酮、B环中3',4'-二羟基以及5-羟基-4酮均极易与金属离子发生螯合作用形成螯合物。研究发现, 国内外已有近几十种金属可与槲皮素发生螯合, 主要包括Mg、Al、Ca、Se、Pb、Ge、Sc、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Mo、Ag、Cd、Pt、Au、Hg、La、Ce、Pr、Nd、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu等^[15-19]。

收稿日期: 2012-06-29

基金项目: 重庆市畜牧科学院应用基础研究计划项目(12613)

作者简介: 王海燕(1986—), 女, 研究实习员, 硕士, 主要从事天然活性成分、蚕桑资源综合利用及食品安全与质量控制研究。

E-mail: whydetian@163.com

*通信作者: 王永亮(1964—), 男, 硕士, 主要从事蚕桑资源综合利用研究。E-mail: 16598867@qq.com

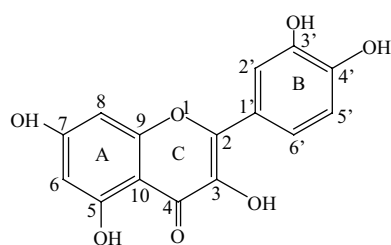


图1 槲皮素的化学结构式

Fig.1 Chemical structural formula of quercetin

根据反应条件不同, 槲皮素能与金属离子形成不同配比的螯合物, 大致可分为四类: $[M_2L(H_2O)_4]Cl_2$ 、 $ML \cdot 2H_2O$ 、 $ML_2 \cdot nH_2O$ ($n=2$ 或 3)和 $ML_3 \cdot 6H_2O$ (M 为金属元素, L 为槲皮素单体)^[20-22], 结构见图2a~d。

目前关于螯合物结构表征的方法主要有红外光谱(IR)、紫外-可见光谱(UV-Vis)、核磁共振氢谱(1H -NMR)、电喷雾质谱(ES-MS)、元素分析、热差分析等。根据各基团振动频率、吸收带、吸收峰等的变化, 分析其是否参与反应和结构变化情况。

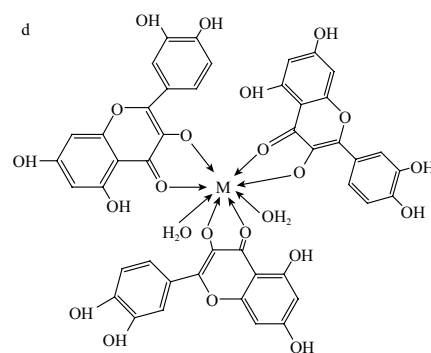
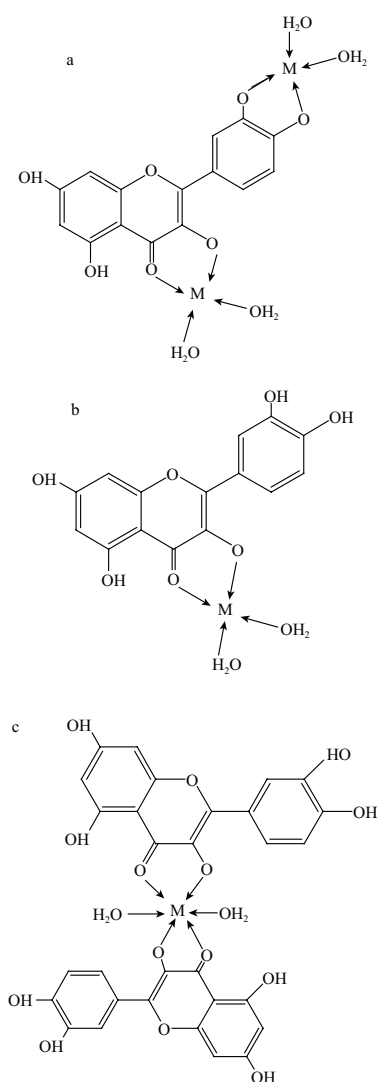
a~d. $[M_2L(H_2O)_4]Cl_2$ 、 $ML \cdot 2H_2O$ 、 $ML_2 \cdot nH_2O$ ($n=2$ 或 3)和 $ML_3 \cdot 6H_2O$ (M 为金属元素, L 为槲皮素单体)。

图2 槲皮素金属螯合物4种类型的化学结构式

Fig.2 Chemical structural formula of quercetin chelated with metals

在不同酸碱条件下因各主要活性基团配位能力不同, 合成的螯合物结构就存在差异。在碱性条件下, 各基团配位能力大小为: 3',4'-二羟基>3-羟基-4-酮>5-羟基-4-酮, 螯合物主要以图2a构型存在^[23], 此时3',4'-二羟基易解离2个 H^+ , 所以更易形成螯合物, 而3-羟基上质子酸性比5-羟基质子酸性强, 且当3-羟基-4-酮参与配位后形成空间位阻使5-羟基难于配位。在中性和酸性条件下, 各基团配位能力大小为: 3-羟基-4-酮>3',4'-二羟基>5-羟基-4-酮, 螯合物主要以图2b、c、d构型存在^[20-24], 此时5-羟基上质子酸性较弱不易配位, 3',4'-二羟基与金属形成的螯合物很不稳定, 故主要是3-羟基-4-酮参与配位作用^[25]。

2 槲皮素金属螯合物生物活性研究

2.1 抗氧化清除自由基作用

从结构上看, 槲皮素分子B环上的3',4'-邻二羟基结构, B、C环稳定的共轭体系和3-羟基结构均有助于清除自由基。当槲皮素与金属离子发生螯合后, 其氧化电位降低, 更易与超氧阴离子发生氧化作用, 且金属离子的存在也使其抗氧化活性增强^[23,26-27]。有研究表明^[28-29], 槲皮素铬(III)螯合物具有比槲皮素更强的自由基清除能力和抗氧化活性。孙少芳^[28]在研究螯合物抗氧化机理时发现, 抗氧化作用与其具有较强H原子转移和电子伴随质子转移能力有关。蒋柳云^[30]将槲皮素与Zn、Cu、Ni 3种金属离子按照2:1和1:2比例分别合成6种槲皮素金属螯合物, 并进行清除超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)实验, 结果表明各金属螯合物对 $O_2^{\cdot-}$ 均有抑制作用, 且与其浓度存在一定关系; 其中螯合物抑制率大于槲皮素, 双核螯合物抑制率大于单核螯合物。王俊杰等^[31]研究表明槲皮素铬配合物清除羟自由基($\cdot OH$)的活性优于槲皮素, 其抑制率与质量浓度呈一定量效关系。

2.2 抗肿瘤作用

槲皮素是目前医药领域广泛使用的一种抗癌抗肿瘤药物,而槲皮素金属螯合物具有比槲皮素更强的抗癌抗肿瘤作用,具有巨大开发价值^[32]。陈慧娟^[33]研究发现槲皮素-钼螯合物对SMMC.7721肝癌细胞和荷瘤小鼠体内的肿瘤均具有显著抑制作用,且抑制作用随着浓度的增大而增加。胡雅琼等^[34]研究表明槲皮素-钒金属螯合物对HepG2肝癌细胞具有显著抗肿瘤活性,且抗肿瘤活性强于单体。范小娜等^[35]研究发现槲皮素、钼-槲皮素和钨-槲皮素剂量依赖性地抑制HepG2细胞的增殖,且螯合物对HepG2肝癌细胞的抗肿瘤活性强于配体。翟广玉等^[36]研究得出槲皮素钼配合物对肝癌HepG2、宫颈癌HeLa和喉癌Hep2等肿瘤细胞增殖具有明显的抑制作用。

槲皮素金属螯合物具有抗肿瘤作用可能原因包括:1)螯合物具有较强清除自由基能力,能有效保护DNA免受自由基损伤^[11];2)螯合物能与DNA发生键合作用,影响DNA分子构型,从而抑制DNA分子的遗传与复制^[32,37];3)螯合物能显著提高T淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞的活性^[33];4)螯合物能有效抑制体内亚硝酸胺合成,防止亚硝酸胺对机体损害^[38]。

2.3 抗菌作用

研究^[32,39]表明,槲皮素与稀土金属元素发生螯合作用,既可增大其生物吸收度,还可与稀土金属元素产生协同作用增强其抗菌活性。Bravo等^[12]发现槲皮素与Mn、Co、Cd、Hg形成的螯合物对大肠杆菌、肺炎菌、铜绿杆菌均具有较强抑制作用。沙靖全等^[40]进行了槲皮素席夫碱金属螯合物合成、表征及性质研究,结果表明,与槲皮素配体比较,各金属螯合物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、变形杆菌、枯草杆菌等菌株的抑菌作用均大大增强。

3 槲皮素金属螯合物的应用

3.1 在食品领域中的应用

大量研究表明,槲皮素金属螯合具有比单体更强的抗氧化和抑菌作用,这使其有望成为一种新型高效保健食品或天然食品添加剂。槲皮素金属螯合物可有效清除自由基,防止脂质过氧化,有效降低机体衰老和疾病产生,可作为提高免疫力、降血脂、降血压、金属解毒等多种保健食品;在食品中使用金属螯合物还可延长食品保质期,提高食品安全与品质^[41-42]。研究中也发现,槲皮素与金属的螯合作用对金属灌装食品营养和安全起到重要作用^[43]。

3.2 在医药领域中的应用

在医药方面,槲皮素金属螯合物可作为预防心血管疾病药物、抗癌和抗肿瘤药物、抗菌抗病毒药物。研究

发现^[44-45],槲皮素与铁、铜螯合一方面能有效抑制金属离子引起的自由基聚集,另一方面螯合物能迅速地跨过细胞膜进入细胞质,生物利用率提高,生物活性显著增强。除此之外,槲皮素与某些金属类抗癌抗肿瘤药物(如铂)螯合,还可显著降低金属离子毒性,提高药物安全性^[22]。

3.3 在其他领域中的应用

槲皮素金属螯合物在其他领域中的应用也十分广泛。它可作为天然饲料添加剂,延长饲料保质期、保障饲料安全和品质;可作为天然化妆品添加剂,起到抗氧化、抗自由基、预防衰老等作用;可作为分子印迹聚合物等新型高分子材料,用于槲皮素分离和检测^[46-47];可作为光谱测量反应剂,用于测量某些痕量有害金属元素(如铅、铬等),以提高金属元素检测方法的选择性和敏感性^[48]。

4 结 语

国内外学者对槲皮素金属螯合物的合成、结构、生物活性等方面做了大量的研究工作,槲皮素金属螯合物具有比单体更高的生物利用率和更高的生物活性,也可降低某些金属的毒性,在食品、药品等领域具有广阔的应用前景。目前在槲皮素金属螯合应用研究方面,对其脂溶性变化、在细胞中转运过程、对靶细胞和受体的选择性、在体内代谢动力学和稳定性等方面了解较少,仍有待进一步深入研究。

参考文献:

- [1] BOOTS A W, HAENEN G R, BAST A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2008, 585(2/3): 325-337.
- [2] LIU Chanmin, ZHENG Yuanlin, LU Jun, et al. Quercetin protects rat liver against lead-induced oxidative stress and apoptosis[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2010, 29(2): 158-166.
- [3] GHOSH A, MANDAL A K, SARKAR S, et al. Nanoencapsulation of quercetin enhances its dietary efficacy in combating arsenic-induced oxidative damage in liver and brain of rats[J]. *Life Sciences*, 2009, 84(3/4): 75-80.
- [4] LIU Chanmin, MA Jieqiong, SUN Yunzhi. Quercetin protects the rat kidney against oxidative stress-mediated DNA damage and apoptosis induced by lead[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2010, 30(3): 264-271.
- [5] MISHRA D, FLORA S J. Quercetin administration during chelation therapy protects arsenic-induced oxidative stress in mice[J]. *Biological Trace Element Research*, 2008, 122(2): 137-147.
- [6] MORALES A I, VICENTE-SÁNCHEZ C, SANDOVAL J M, et al. Protective effect of quercetin on experimental chronic cadmium nephrotoxicity in rats is based on its antioxidant properties[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44(12): 2092-2100.
- [7] BEHLING E B, SENDAO M C, FRANCESCATO H D, et al. Comparative study of multiple dosage of quercetin against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rat kidneys[J]. *Pharmacological Reports*, 2006, 58: 526-532.

- [8] ISHIKAWA Y, KITAMURA M. Anti-apoptotic effect of quercetin: Intervention in the JNK- and ERK-mediated apoptotic pathways[J]. *Kidney International*, 2000, 58: 1078-1087.
- [9] LUGLI E, FERRARESI R, ROAT E, et al. Quercetin inhibits lymphocyte activation and proliferation without inducing apoptosis in peripheral mononuclear cells[J]. *Leukemia Research*, 2009, 33(1): 140-150.
- [10] PORTER J B. Optimizing iron chelation strategies in beta-thalassaemia major[J]. *Blood Reviews*, 2009, 23(Suppl 1): 3-7.
- [11] ZHOU Jing, WANG Liufang, WANG Jinyi, et al. Antioxidative and antitumour activities of solid quercetin metal (II) complexes[J]. *Transition Metal chemistry*, 2001, 26(1/2): 57-63.
- [12] BRAVO A, ANACONA J R. Metal complexes of the flavonoid quercetin: antibacterial properties[J]. *Transition Metal chemistry*, 2001, 26(1/2): 20-23.
- [13] 于志军, 何丽娅, 陈勇, 等. 槲皮素对胃癌MGC-803细胞VEGF-C及VEGFR-3表达水平的影响[J]. *细胞与免疫学杂志*, 2009, 25(8): 678-680.
- [14] VLACHODIMITROPOULOU E, SHARP P A, NAFTALIN R J. Quercetin-iron chelates are transported via glucose transporters[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2010, 50(8): 934-944.
- [15] 阎素清, 柴保臣, 贾小燕. 槲皮素-钼配合物的化学合成[J]. *郑州大学学报*, 2008, 43(4): 782-784.
- [16] 郁有祝, 郭玉华, 候红敏. 分光光度法研究钴(II)-槲皮素配合物[J]. *光谱实验室*, 2012, 29(1): 191-194.
- [17] AHMADI S M, DEGHAN G, HOSSEINPOURFEIZI M A, et al. Preparation, characterisation and DNA binding studies of water soluble quercetin-molybdenum (VI) complex[J]. *DNA and Cell Biology*, 2011, 30(7): 517-523.
- [18] SUN Shaofang, CHEN Weijun, CAO Wei, et al. Research on the chelation between quercetin and Cr(III) ion by density functional theory (DFT) method[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2008, 860(1/3): 40-44.
- [19] DEGHAN G, EZZATI N D J, JOUYBAN A, et al. Spectroscopic studies on the interaction of quercetin-Tb(III) complex with calf thymus DNA[J]. *DNA and Cell Biology*, 2011, 30: 195-201.
- [20] 林天乐, 严宝珍, 胡高飞. Al(III)-槲皮素配合物的光谱分析[J]. *分析化学*, 2006, 34(8): 1125-1128.
- [21] 姚胜昆. 赫春香锆(IV)-槲皮素配合物的分光光度法研究[J]. *光谱实验室*, 2008, 25(4): 541-544.
- [22] 谭君, 王伯初, 祝连彩. 槲皮素金属配合物的药理作用研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2006, 41(22): 1688-1691.
- [23] RUBENS F V S, WAGNER F G. Antioxidant properties of complexes of flavonoids with metal ions[J]. *Redox Report*, 2004, 9(2): 97-104.
- [24] NEST G L, CAILLE O, WOUDESTRA M, et al. Zn-polyphenol chelation: complexes with quercetin, (+)-catechin and derivatives: I optical and NMR studies[J]. *Inorganica Chimica Acta*, 2004, 357(3): 775-784.
- [25] 姚新生, 吴立君, 吴继洲. 天然药物化学[M]. 北京: 人民医药出版社, 2004: 177-180.
- [26] CHEN Weijun, SUN Shaofang, CAO Wei, et al. Antioxidant property of quercetin-Cr (III) complex: the role of Cr (III) ion[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2009, 918(1/3): 194-197.
- [27] DEGHAN G, KHOSHKAM Z. Tin (II) -quercetin complex: synthesis, spectral characterisation and antioxidant activity[J]. *Food Chemistry*, 2012, 131: 422-426.
- [28] 孙少芳. 槲皮素-铬(III)离子络合物结构及抗氧化性研究[D]. 西安: 西北大学, 2008.
- [29] 俞梅兰. 槲皮素铬(III)配合物的合成、表征及生物活性研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2006.
- [30] 蒋柳云. 槲皮素金属配合物的合成、生物活性及其量子化学研究[D]. 成都: 四川大学, 2005.
- [31] 王俊杰, 赫春香. 槲皮素-锆配合物的合成及清除氧自由基活性的研究[J]. *高师理科学刊*, 2010, 30(1): 71-73.
- [32] ZHOU Jing, WANG Liufang, WANG Jinyi, et al. Synthesis, characterization, antioxidative and antitumor activities of solid quercetin rare earth (III) complexes[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2001, 83(1): 41-48.
- [33] 陈慧娟. 槲皮素-钼配合物的结构表征及生物活性研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2010.
- [34] 胡雅琼, 徐仙, 斌贝, 等. 槲皮素稀土Gd(III)配合物的光谱分析与抗肿瘤活性[J]. *光谱实验室*, 2011, 28(6): 3079-3081.
- [35] 范小娜, 李小花, 丁冶春. 槲皮素稀土钨、钨配合物的合成光谱分析与抗肿瘤活性[J]. *赣南医学院学报*, 2011, 31(4): 525-527.
- [36] 翟广玉, 王鹏, 王涛, 等. 槲皮素钼的合成: 中国, CN101353339A[P]. 2008-09-16 [2012-06-19].
- [37] 周晶, 王进义, 龚国权, 等. 槲皮素合铜(II)与DNA相互作用的研究[J]. *兰州大学学报*, 2000, 36(6): 131-133.
- [38] 吴春, 黄梅桂. 槲皮素-锌(II)配合物体内抑制亚硝胺合成的研究[J]. *食品科学*, 2007, 28(9): 35-38.
- [39] 王君, 宋玉林, 段井林, 等. 稀土与栲精的配合物及其抗炎性[J]. *中国稀土学报*, 1990, 8(4): 366-367.
- [40] 沙靖全, 闫红, 李敬芬. 槲皮素席夫碱金属配合物的合成、表征及性质研究[J]. *佳木斯大学学报*, 2006, 24(1): 105-107.
- [41] 尹文萱, 王兴涌, 王建怀. 芦丁和槲皮素及其金属配合物的FTIR研究[J]. *中国矿业大学学报*, 2009, 38(6): 884-886.
- [42] 李慧峰, 李萍, 李迎. 槲皮素-铝配合物合成过程中紫外-可见时间分辨吸收光谱[J]. *光谱学与光谱分析*, 2008, 28(2): 352-355.
- [43] JURASEKOVA Z, TORREGGIANI A, TAMBA M S et al. Raman and surface-enhanced Raman scattering (SERS) investigation of the quercetin interaction with metals: evidence of structural changing processes in aqueous solution and on metal nanoparticles[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2009, 918(1/3): 129-137.
- [44] CUNINGHAM P, AFZAL-AHMED I, NAFTALIN R J. Docking studies show that d-glucose and quercetin slide through the transporter GLUT1[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(41): 5797-5803.
- [45] STROBEL P, ALLARD C, PEREZ-ACLE T, et al. Myricetin, quercetin and catechin-gallate inhibit glucose uptake in isolated rat adipocytes[J]. *Biochemical Journal*, 2005, 386(3): 471-478.
- [46] 单娟娟, 王兵. 槲皮素-铜(II)配位分子印迹聚合物的制备及其结合特性研究[J]. *高分子学报*, 2011(1): 100-103.
- [47] 范培民, 王兵. 槲皮素金属配位印迹聚合物膜的制备及性能研究[J]. *化学学报*, 2010, 68(24): 2543-2550.
- [48] HOSSEINI M S, HOSSEINI-BANDEGHARAEI A, RAISSI H, et al. Sorption of Cr (VI) by Amberlite XAD-7 resin impregnated with brilliant green and its determination by quercetin as a selective spectrophotometric reagent[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2009, 169(1/3): 52-57.