

理论分析5-氟尿嘧啶分子的反应活性位点

王淇漫^{*#}, 郑博译, 秦璐, 叶子彤

牡丹江医科大学药学院, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2026年1月6日; 录用日期: 2026年1月30日; 发布日期: 2026年2月9日

摘要

为解决传统化疗药物靶向性差、毒副作用大的临床挑战, 本研究以经典化疗药物5-氟尿嘧啶(5-FU)为研究对象, 结合量子化学计算与理论分析, 系统探究了药物分子的反应活性位点特征及其与药物代谢稳定性的关联。首先, 确定了5-FU由C、H、O、N、F原子构成的稳定几何构型, 其HOMO-LUMO轨道的电子云主要富集于嘧啶环上的碳、氮和氧原子, HOMO-LUMO能隙为7.9567 eV。分析明确了8位(C)、3位(O)和5位(N)为优先的亲电反应位点, 而9位(C)、2位(O)和6位(C)为主要的亲核反应位点。通过福井函数、双描述符和局部亲电性指数等多维度定量分析, 证实8位(C) ($f = 0.1610$)和9位(C) ($f = 0.1784$)分别为最强的亲电和亲核活性位点。结合5-FU已知代谢途径分析, 8位(C)的高亲电活性是其体内磷酸化活化的关键, 保障药物转化为活性代谢产物; 3位(O)、5位(N)及2位(O)、6位(C)的适度活性则维持药物代谢平衡, 避免过快失活或蓄积中毒。该研究结果为优化5-FU靶向递送系统设计、提高抗癌药物的生物利用度和靶向治疗效果提供了理论依据, 有助于降低其副作用, 为纳米医药技术在肿瘤治疗领域的应用奠定了基础。自临床应用以来, 5-氟尿嘧啶作为一种经典的抗代谢化疗药物, 始终在恶性肿瘤治疗中占据核心地位, 其核心优势体现在四个关键维度: 精确的作用机制、广泛的癌种适用性、强大的联合治疗兼容性以及突出的性价比, 为癌症治疗提供了一种高效且可及的选择方案。

关键词

5-氟尿嘧啶分子, 反应活性位点, 量子化学计算, 密度泛函理论(DFT)

Theoretical Analysis of the Reactive Sites in the 5-Fluorouracil Molecule

Qiman Wang^{*#}, Boyi Zheng, Lu Qin, Zitong Ye

School of Pharmacy, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

Received: January 6, 2026; accepted: January 30, 2026; published: February 9, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王淇漫, 郑博译, 秦璐, 叶子彤. 理论分析 5-氟尿嘧啶分子的反应活性位点[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1857-1867. DOI: 10.12677/acm.2026.162580

Abstract

To address the clinical challenges of poor targeting and significant side effects associated with traditional chemotherapeutic agents, this study focuses on the classic chemotherapeutic drug 5-fluorouracil (5-FU) as the research subject. By combining quantum chemical calculations with theoretical analysis, we systematically investigate the characteristics of the drug molecule's reactive sites and their correlation with drug metabolic stability. Firstly, the stable geometric configuration of 5-FU, composed of C, H, O, N, and F atoms, was determined. The electron clouds of its HOMO-LUMO orbitals are primarily concentrated on the carbon, nitrogen, and oxygen atoms of the pyrimidine ring, with a HOMO-LUMO energy gap of 7.9567 eV. Analysis identified sites 8 (C), 3 (O), and 5 (N) as preferential electrophilic reaction sites, while sites 9 (C), 2 (O), and 6 (C) are core nucleophilic reaction sites. Multidimensional quantitative analyses, including Fukui functions, dual descriptors, and local electrophilicity indices, confirmed that site 8 (C) ($f^+ = 0.1610$) and site 9 (C) ($f^+ = 0.1784$) are the most potent electrophilic and nucleophilic sites, respectively. Combined with the analysis of 5-FU's known metabolic pathways, the high electrophilic activity of site 8 (C) is crucial for its phosphorylation activation in vivo, ensuring the drug is converted into active metabolites. The moderate activity of sites 3 (O), 5 (N), 2 (O), and 6 (C) maintains the balance of drug metabolism, avoiding rapid inactivation or accumulation-induced toxicity. The findings provide a theoretical basis for optimizing the design of 5-FU targeted drug delivery systems, enhancing the bioavailability and targeted therapeutic efficacy of anticancer drugs while reducing their side effects, thereby laying a foundation for the application of nanomedical technology in tumor treatment. Since its clinical introduction, 5-fluorouracil has maintained a central role in the treatment of malignant tumors as a classic antimetabolite chemotherapeutic agent. Its core advantages encompass four key dimensions: a precise mechanism of action, broad applicability across cancer types, strong compatibility with combination therapies, and outstanding cost-effectiveness, providing an efficient and accessible therapeutic option for cancer treatment.

Keywords

5-Fluorouracil Molecule, Reactive Site, Quantum Chemical Calculation, Density Functional Theory (DFT)

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

五氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)作为经典抗代谢类化疗药物,自20世纪50年代临床应用以来,始终在恶性肿瘤治疗中占据核心地位。其机制主要通过抑制胸苷酸合成酶,干扰DNA合成,从而发挥抗肿瘤作用。五氟尿嘧啶具有适用癌种广泛、联合治疗兼容性强及性价比突出等优势,为结直肠癌、乳腺癌等多种实体瘤提供了高效且可及的治疗方案[1][2]。然而,传统五氟尿嘧啶治疗方案存在靶向性差、毒副作用大等临床痛点,如骨髓抑制、胃肠道反应等,严重限制其临床应用效果[3]。因此,开发新型药物递送系统以提升五氟尿嘧啶的生物利用度和靶向性,成为当前肿瘤治疗研究的热点。

近年来,纳米载体技术因其可调控的药物释放特性和良好的生物相容性,在肿瘤靶向治疗中展现出巨大潜力。其中,正电吸附型纳米载体通过静电作用、范德华力及氢键等机制与药物分子结合,可实现药物的可控释放[4][5]。然而,纳米载体与五氟尿嘧啶的相互作用机制及药物分子本身的反应活性特征尚

不明确, 制约了载体设计的优化。已有研究多集中于实验层面的药效评价, 如五氟尿嘧啶的耐药机制[6]或联合用药效果[7], 但缺乏从分子水平系统分析其反应活性位点的理论支撑。

量子化学计算作为研究分子结构与反应活性的重要工具, 已广泛应用于药物分子设计。密度泛函理论(Density Functional Theory, DFT)可精确预测分子的电子结构、前线轨道及反应位点, 为药物-载体相互作用提供微观见解[8] [9]。例如, 福井函数、双描述符和局部电子附着能等多维度分析方法, 可定量表征原子的亲电/亲核活性[10] [11]。在五氟尿嘧啶的研究中, 前期工作虽涉及光谱分析[12]或分子对接[13], 但对其反应活性位点的系统理论分析仍较匮乏, 尤其是基于前沿量子化学方法的综合探究。

本研究围绕正电吸附型纳米载体在五氟尿嘧啶递送中的应用, 旨在通过量子化学计算与理论分析相结合的方法, 系统阐明五氟尿嘧啶分子的反应活性特征。首先, 基于 DFT 计算优化分子几何结构, 明确其稳定构象; 其次, 通过 HOMO-LUMO 轨道分析、福井函数、双描述符及局部电子附着能等多维度手段, 定量识别亲电和亲核反应优先位点; 最后, 结合纳米载体设计, 探讨载体-药物吸附机制及酸性肿瘤微环境中的释放规律。研究结果可为五氟尿嘧啶靶向递送系统的开发提供理论依据, 推动纳米医药技术在抗肿瘤领域的应用。

2. 方法

2.1. HOMO-LUMO 轨道表达分析

在 HOMO-LUMO 轨道的电子云空间分布中, 如图 1 所示, 绿色与蓝色区域代表轨道的相位特征, 而电子云在特定原子附近的聚集程度可直接反映该原子对轨道的贡献大小。轨道的绿色与蓝色电子云主要集中于碳原子(C)、氮原子(N)和氧原子(O)的近邻区域, 这一空间分布特征直观表明, 上述原子对该 HOMO 轨道的贡献具有显著性, 即这些原子的原子轨道在 HOMO 轨道的组成中占据了较高的权重比例。

碳原子(C): 多个碳原子贡献显著, 其中 8(C)占比 26.160%、9(C)占比 17.023%, 两者合计超过 40%, 是 HOMO 轨道的主要“电子载体”;

氮原子(N): 5(N)占比 20.181%, 贡献仅次于关键碳原子, 说明 N 原子的轨道在 HOMO 的组成中权重极高;

氧原子(O): 3(O)占比 10.379%、2(O)占比 6.633%, 两类 O 原子合计贡献近 17%, 也对 HOMO 轨道有重要支撑。

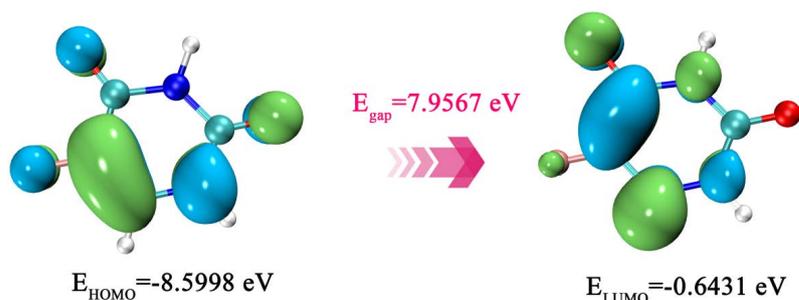


Figure 1. Partial atomic HOMO-LUMO values of the 5-fluorouracil molecule

图 1. 五氟尿嘧啶分子中部分原子的 HOMO-LUMO 值

2.2. 前线分子轨道表达分析

根据前线轨道分子理论, 最高占据分子轨道(Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO)表明亲电反应发生部位, 最低未占分子轨道(Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO)则预示亲核反应发生位点, 能隙差越小, 反应活性则越强[5]。图 2 展示五氟尿嘧啶分子的部分原子分布, 表 1 为各个原子对 HOMO-

LUMO 的贡献。从表中可以看出，五氟尿嘧啶分子的 HOMO 轨道位于 8(C)、5(N)、9(C)、3(O)等原子附近，LUMO 轨道则位于羟基 9(C)等原子附近，表明它们分别是容易发生亲电反应和亲核反应的位置。

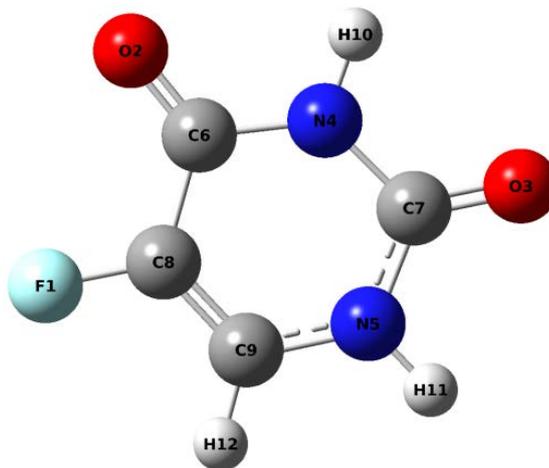


Figure 2. Partial atoms of the 5-fluorouracil molecule
图 2. 五氟尿嘧啶分子的部分原子

Table 1. Contributions of each atom to HOMO-LUMO
表 1. 各个原子对 HOMO-LUMO 的贡献

HOMO		LUMO	
Atom	Contribution	Atom	Contribution
8 (C)	26.160%	9 (C)	26.962%
5 (N)	20.181%	6 (C)	18.402%
9 (C)	1.023%	8 (C)	16.525%
3 (O)	10.379%	2 (O)	13.317%
1 (F)	8.662%	5 (N)	6.933%
2 (O)	6.633%	4 (N)	6.649%
6 (C)	3.767%	12 (H)	4.486%
7 (C)	3.735%	7 (C)	2.340%
11 (H)	1.618%	1 (F)	2.261%
12 (H)	1.236%	10 (H)	0.777%
4 (N)	0.552%	11 (H)	0.776%
10 (H)	0.053%	3 (O)	0.571%

2.3. 福井函数以及双描述符表达分析

1984 年 Parr 和 Yang 提出的福井函数是概念密度泛函理论框架中的一个重要概念，8、33、34 已被广泛地用于预测反应位点。通常认为，福井函数越大的位点，其相应的反应活性也越大。福井函数定义为：

$$f(\mathbf{r}) = \left[\frac{\partial \mu}{\partial v(\mathbf{r})} \right]_N = \left[\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right]_{v(\mathbf{r})}$$

其中 N 代表当前体系中的电子数, μ 是体系化学势。 $v(\mathbf{r})$ 代表原子核对电子产生的吸引势, 由体系的几何结构所决定。电子密度相对于 N 的偏导数在 N 为整数时是不连续的, 因而福井函数定义式无法直接计算。通过有限差分近似来计算它的左导数、右导数以及二者的平均值, 福井函数可以分别与三种类型反应联系起来, 即

$$\text{亲电反应: } f^-(\mathbf{r}) = \rho_N(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r}) \approx \rho^{\text{HOMO}}(\mathbf{r})$$

$$\text{亲核反应: } f_+(\mathbf{r}) = \rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r}) \approx \rho^{\text{LUMO}}(\mathbf{r})$$

$$\text{自由基反应: } f^0(\mathbf{r}) = [f^+(\mathbf{r}) + f^-(\mathbf{r})]/2 \approx [\rho^{\text{HOMO}}(\mathbf{r}) + \rho^{\text{LUMO}}(\mathbf{r})]/2$$

式中 ρ_N 、 ρ_{N+1} 和 ρ_{N-1} 分别代表体系在原始状态(N 电子)、结合一个电子状态($N+1$ 电子)和电离掉一个电子状态($N-1$ 电子)下的电子密度。值得注意的是, 由于要求外势不变, 因此, 采用这些表达式计算 $\rho_{N-1}(\mathbf{r})$ 、 $\rho_N(\mathbf{r})$ 和 $\rho_{N+1}(\mathbf{r})$ 时, 体系的几何结构应当都一样。

由福井函数定义式可看出, f 展现的是当体系因受到亲电试剂进攻而电子转移走时各个位置上电子密度的变化程度, 这体现出不同区域的电子参与亲电反应的能力。福井函数定义式也显示了如果忽略掉轨道的弛豫效应, 福井函数就还原到前线轨道理论。换句话说, 前线轨道理论是在轨道弛豫效应不显著的情况下对福井函数的一个合理的近似。

考察福井函数分布最直观方便的方式是观察它的等值面。被福井函数等值面涵盖程度越大的原子越可能发生相应类型的反应。所谓的简缩福井函数(CFF)³⁵是将福井函数收缩到原子上。这样, 每个原子具有一个确切数值, 便于在定量层面上比较不同位点上福井函数的大小。因此, CFF 可以基于原子电荷来计算:

$$\text{亲电反应: } f_A^- = q - 1 - q$$

$$\text{亲核反应: } f_A^+ = q - q + 1$$

$$\text{自由基反应: } f_A^0 = (q - 1 - q + 1)/2$$

值得注意的是, 基于不同种类原子电荷所得到的 CFF 往往存在较大差异, 从而影响活性位点的判断结果。哪种原子电荷最适合计算 CFF 并不明确, Mulliken、CHELPG、ADCH 等计算原子电荷的方法都曾被用来获得 CFF。本文在计算 CFF 时基于 Hirshfeld 原子电荷, 这种做法的合理性已经过检验。

2005 年由 Morell、Grand 和 Toro-Labbé 提出的双描述符(DD)也是在概念密度泛函理论框架下定义的一种实空间函数。它与福井函数有密切的关系:

$$f^{(2)}(\mathbf{r}) = \left[\frac{\partial \eta}{\partial v(\mathbf{r})} \right]_N = \left[\frac{\partial f(\mathbf{r})}{\partial N} \right]_v$$

其中 η 是体系的化学硬度。通过有限差分近似, 可以得到双描述符的具体计算公式:

$$\begin{aligned} f^{(2)}(\mathbf{r}) &= f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r}) \\ &= \rho_{N+1}(\mathbf{r}) - 2\rho_N(\mathbf{r}) + \rho_{N-1}(\mathbf{r}) \\ &\approx \rho^{\text{LUMO}}(\mathbf{r}) - \rho^{\text{HOMO}}(\mathbf{r}) \end{aligned}$$

原文指出 DD 为负值的区域易受亲电进攻, 为正值的区域易受亲核进攻。然而在我们的实际研究中发现这个结论并非总是合理, 一些易于发生亲电反应位点的 DD 也可能为正值, 但数值通常小于不易发生亲电反应的位点。我们通过 DD 讨论分子内各个位点的相对活性时遵循的规则是: DD 数值越负的区域越可能是亲电位点, 数值越正则越容易遭受亲核进攻。

双描述符与福井函数的一个明显差异是, 双描述符可以同时展现亲核与亲电反应位点而不需要分别考察 f^+ 和 f^- , 因此更为便利。即使只讨论亲电反应, 由于双描述符还引入了 $N+1$ 状态下的电子结构信息, 因此结论与 f 也会有所不同。

类似于福井函数, 双描述符的分布通常以等值面图的方式来考察, 但也可以计算简缩双描述符(CDD), 以便于定量比较每个位点上 DD 的大小:

$$f_A^{(2)} = f_A^+ - f_A^- = 2q_N^A - q_{N+1}^A - q_{N-1}^A$$

与计算 CFF 时一样, 计算 CDD 时也采用 Hirshfeld 电荷。

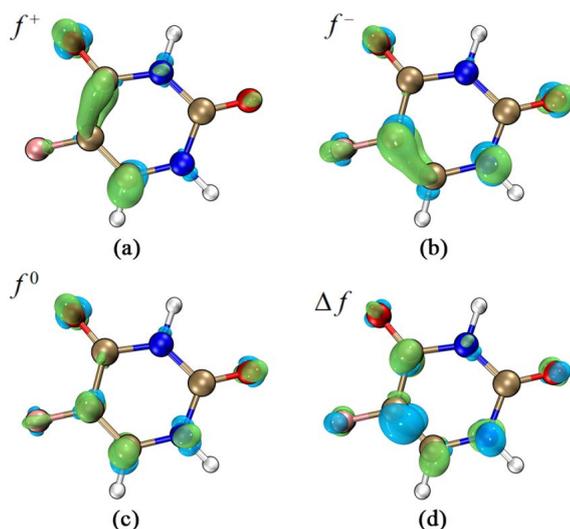


Figure 3. Fukui function, double descriptor isosurfaces
图 3. 福井函数、双描述符等值面

根据图 3 和表 2 定性分析五氟尿嘧啶:

(一) 强亲核活性原子(易接受电子)

这类原子的 f 值显著高于其他原子, 且 CDD 均为负值, 是分子中亲核反应的核心位点:

8 (C): $f = 0.1610$ (所有原子中最高), CDD = -0.0639, 是分子中最强的亲核位点, 优先接受亲电试剂(如磷酸基团)的电子, 是药物活性转化的关键锚点;

3 (O): $f = 0.1416$ (第二高), CDD = -0.0560, 亲核活性突出, 可辅助 8 (C) 参与亲电结合反应;

5 (N): $f = 0.1255$ (第三高), CDD = -0.0801 (绝对值最大), 亲核反应倾向性最显著, 在分子与靶点的非共价相互作用中起重要作用。

(二) 强亲电活性原子(易给出电子)

这类原子的 f 值位居前列, 且 CDD 均为正值, 是分子中亲电反应的主要位点:

9 (C): $f = 0.1784$ (所有原子中最高), CDD = 0.0663, 是分子中最强亲电位点, 易向亲核靶点(如胸苷酸合成酶的巯基)给出电子, 是药物抑制 DNA 合成的核心作用位点;

2 (O): $f = 0.1567$ (第二高), CDD = 0.0385, 亲电活性强, 可作为次级亲电结合位点, 增强分子与靶点的结合稳定性;

6 (C): $f = 0.1237$ (第三高), CDD = 0.0915 (绝对值最大), 亲电反应倾向性最显著, 在分子识别与结合过程中发挥辅助作用。

(三) 低活性原子(无明显反应倾向)

这类原子的 f 、 f^+ 及 f^0 值均较低, CDD 绝对值接近 0, 对分子整体反应性贡献极小:

4 (N): $f = 0.0206$ 、 $f^+ = 0.0468$ 、 $f^0 = 0.0337$ (最低), CDD = 0.0262, 几乎无反应活性;

7 (C): $f = 0.0380$ 、 $f^+ = 0.0358$, CDD = -0.0023 (接近 0), 属于分子中的“惰性原子”, 不参与核心反应;

10(H)、11(H)、12(H): f^0 分别为 0.0391、0.0482、0.0692, 均低于 0.07, CDD 绝对值 ≤ 0.0466 , 氢原子的低活性特征使其对分子反应性无显著影响。

2.4. 简缩福井函数表达分析

简缩福井函数(f^- , f^+ , f^0)是定量分析分子中原子亲电、亲核反应活性的重要手段, 其中, f^- 数值越大, 原子的亲电反应活性越强; f^+ 数值越大, 原子的亲核反应活性越强; f^0 则对应自由基反应活性。

亲电反应活性位点: 8(C) ($f^- = 0.1610$)、3(O) ($f^- = 0.1416$)、5号氮原子($f^- = 0.1255$)及 2(O) ($f^- = 0.1182$)的 f^- 数值显著高于其他原子, 表明这些位点对亲电试剂的静电吸引能力更强, 是亲电反应的优先活性区域。

亲核反应活性位点: 9(O) ($f^+ = 0.1784$)、2(O) ($f^+ = 0.1567$)、6(O) ($f^+ = 0.1237$)的 f^+ 数值处于较高水平, 反映出这些原子更易与亲核试剂发生作用, 为亲核反应的优势位点。

表 2 显示, 五氟尿嘧啶分子中, 8(C)、3(O)、5(N)、2(O)原子的 f^- 值均较大, 说明这四处亲电反应活性强。反之, 分子中 9(C)、2(O)、6(C)原子的 f^+ 值均较大, 说明这几个地方易发生亲核反应。

Table 2. Numerical values of the simplified Fukui function for some atoms of the 5-fluorouracil molecule

表 2. 五氟尿嘧啶分子中部分原子的简缩福井函数数值

Atom	f^-	f^+	f^0	CDD
1 (F)	0.1088	0.0594	0.0841	-0.0494
2 (O)	0.1182	0.1567	0.1374	0.0385
3 (O)	0.1416	0.0856	0.1136	-0.056
4 (N)	0.0206	0.0468	0.0337	0.0262
5 (N)	0.1255	0.0455	0.0855	-0.0801
6 (C)	0.0322	0.1237	0.0779	0.0915
7 (C)	0.0380	0.0358	0.0369	-0.0023
8 (C)	0.1610	0.0972	0.1291	-0.0639
9 (C)	0.1120	0.1784	0.1452	0.0663
10 (H)	0.0339	0.0443	0.0391	0.0104
11 (H)	0.0551	0.0414	0.0482	-0.0138
12 (H)	0.0530	0.0854	0.0692	0.0324

2.5. 简缩轨道福井函数表达分析

简缩轨道福井函数是用于预测分子中原子亲电、亲核及自由基反应活性位点的重要理论工具。在分子反应活性研究中, 该函数通过 f^- (亲电反应活性指标, 值越大则原子亲电反应活性越强)、 f^+ (亲核反应活性指标, 值越大则原子亲核反应活性越强)、 f^0 (自由基反应活性指标, 值越大则原子自由基反应活性越强)三个关键参数, 定量表征原子对不同类型反应的贡献程度。

为了定量分析五氟尿嘧啶分子中原子的亲电/亲核反应活性位点, 对简缩轨道福井函数(f^+ , f^- , f^0)与减缩双描述符(Δf)展开研究。

轨道福井函数是表征分子亲电反应和亲核反应活性的关键手段: 其中, f^- 越大, 原子亲电反应活性越强; f^+ 越大, 原子亲核反应活性越强; f^0 越大, 原子自由基反应活性越强。从轨道权重福井函数等值面(图 4)可见, 绿色和蓝色等值面在碳原子、氮原子及氧原子区域呈现明显聚集特征。

结合定量数据表格(表中“OWf”列)进一步分析: 8(C)的 f^- 绝对值(0.20132)显著高于其他原子, 3(O)

(0.14158)、5 (N) (0.15218)的 f 值亦处于较高水平。这表明 8 (C)、3 (O)、5 (N)是五氟尿嘧啶分子中亲电反应的优先活性位点—— f 的高贡献度直接反映了这些原子对亲电试剂的静电吸引能力更强,更易发生亲电进攻。

此外,减缩双描述符(Δf)的数值分布(图 4、表 3)可与 f^+ 、 f^- 的结果相互佐证: Δf 的正负性及绝对值大小进一步明确了原子在亲电反应和亲核反应与轨道福井函数的分析结论一致,共同构建了五氟尿嘧啶分子反应活性位点。

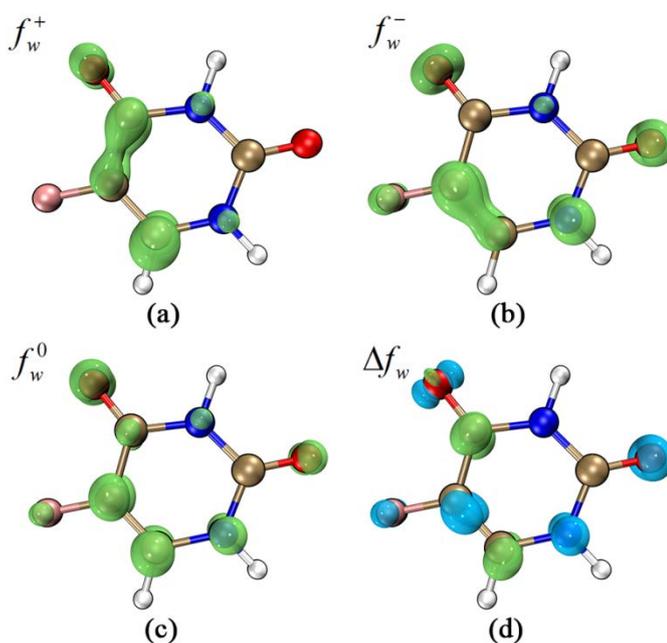


Figure 4. Orbital of some atoms in the molecule of 5-fluorouracil
图 4. 五氟尿嘧啶分子中部分原子的轨道

Table 3. Shrunken orbitals of partial atoms of 5-fluorouracil molecule Fukui function atomic index and charge distribution table
表 3. 五氟尿嘧啶分子中部分原子的简缩轨道福井函数原子索引与电荷分布表

Atom Index	OWf ⁺	OWf ⁻	OWf ⁰	OWDD
1 (F)	0.02160	0.06547	0.04354	-0.04387
2 (O)	0.11229	0.14412	0.12820	-0.03183
3 (O)	0.02570	0.14158	0.08364	-0.11588
4 (N)	0.06370	0.05215	0.05793	0.01154
5 (N)	0.07630	0.15318	0.11474	-0.07688
6 (C)	0.15762	0.04619	0.10191	0.11143
7 (C)	0.05207	0.04065	0.04636	0.01141
8 (C)	0.14099	0.20132	0.17116	-0.06034
9 (C)	0.22754	0.12849	0.17801	0.09904
10 (H)	0.01706	0.00427	0.01066	0.01279
11 (H)	0.04850	0.01258	0.03054	0.03593
12 (H)	0.05656	0.00994	0.03325	0.04

2.5.1. 定性分析：分子轨道等值面特征

从 HOMO 和 LUMO 轨道等值面(绿色、蓝色等势面)可见, 电子云呈现显著的区域聚集特征: 绿色和蓝色等值面主要集中于嘧啶环上的碳原子、氮原子及氧原子周边, 而氟原子区域的等值面密度较低。这种分布直观反映出碳、氮、氧原子是分子电子密度的主要富集区, 具备潜在的反应活性。

2.5.2. 定量分析：反应活性的数值表征

(一) 简缩福井函数定量结果

简缩福井函数通过 f^+ (亲电反应指标)、 f^- (亲核反应指标)、 f^0 (自由基反应指标) 的数值大小量化原子活性:

1) 亲电反应位点: f^+ 数值显示, 8 (C) ($f^+ = 0.1610$) 的贡献显著最高, 其次为 3 (O) ($f^+ = 0.1416$) 与 5 (N) ($f^+ = 0.1255$)。该结果表明, 上述原子因电子密度较高, 更易与带正电的亲电试剂发生静电作用, 是亲电进攻的优先位点。

2) 亲核反应位点: f^- 数值显示, 9 (C) ($f^- = 0.1784$)、2 (O) ($f^- = 0.1567$) 的数值居前, 反映其电子密度相对较低, 具备较强的接受电子能力, 为亲核试剂的优势作用区域。

3) 自由基反应位点: f^0 数值在各原子间分布较均匀, 未出现显著富集, 提示五氟尿嘧啶的自由基反应活性较弱, 与临床中其主要通过酶抑制而非自由基损伤发挥作用的机制一致。

(二) 减缩双描述符的交叉验证

如图 5 所示, 减缩双描述符(CDD)通过 f^+ 与 f^- 的运算推导得出, 其数值正负性直接对应反应类型: 8 (C)、3 (O)、5 (N) 的 CDD 值呈显著负值, 进一步佐证其亲电反应倾向性; 9 (C)、2 (O) 的 CDD 值呈正值, 与 f^- 分析结果完全吻合。这种“双重验证”显著提升了活性位点预测的可靠性。

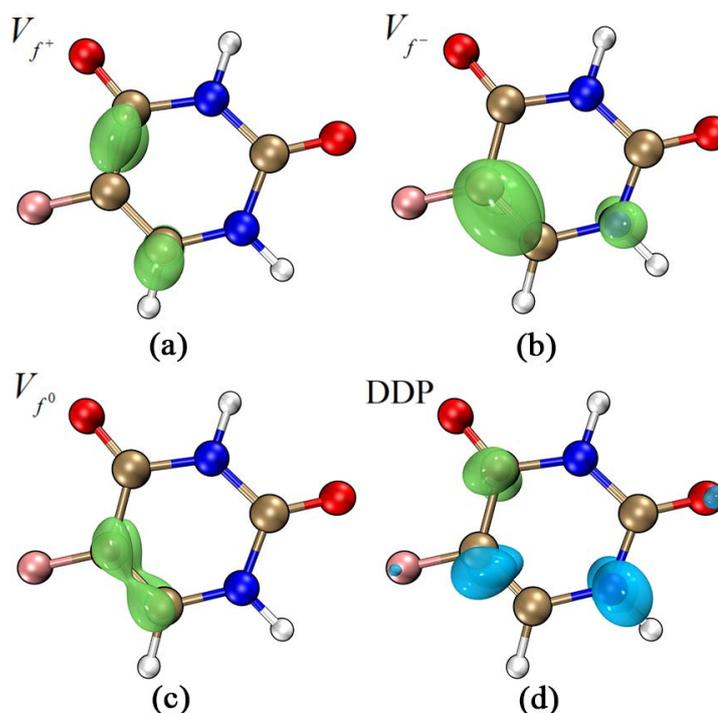


Figure 5. Fukui function potential, dual descriptor potential
图 5. 福井函数势、双描述符势

2.6. 局部电子附着能表达分析

如表 4 所示, 9 (C) (LEAE = -0.31120) 的局部电子附着能数值最负, 其次为 8 (C) (LEAE = -0.21028)、

6 (C) (LEAE = -0.27400)。这一结果表明, 9 (C)是五氟尿嘧啶分子中亲核反应的优先活性位点, 8 (C)、6 (C)为次级亲核位点。结合分子结构(嘧啶环的共轭体系)分析: 9 (C)等碳原子的电子云因环上氮、氧原子的吸电子效应被显著吸引, 导致电子缺失; LEAE 的负数值直接反映了这种电子缺失程度——数值越负, 电子缺失越严重, 对亲核试剂(带负电的反应物种)的吸引力越强, 发生亲核反应的可能性越大。局部电子附着能的定量计算明确了五氟尿嘧啶的亲核反应活性位点优先级 9 (C) > 8 (C) > 6 (C), 为阐释其与生物靶标(如酶活性中心)的亲核作用机制提供依据。

Table 4. Local electronic attachment energy

表 4. 局部电子附着能

Atom	局部电子附着能	Atom	局部电子附着能	Atom	局部电子附着能
1 (F)	-0.01830	5 (N)	-0.05444	9 (C)	-0.31120
2 (O)	-0.04669	6 (C)	-0.27400	10 (H)	-0.03043
3 (O)	-0.00394	7 (C)	-0.03280	11 (H)	-0.02757
4 (N)	-0.03201	8 (C)	-0.21028	12 (H)	-0.19858

本研究通过量子化学计算系统分析了五氟尿嘧啶分子的反应活性。关键结论如下: 亲电反应优先发生于 8 (C)、3 (O)、5 (N), 而亲核反应以 9 (C)、2 (O)、6 (C)为主, 与多种理论方法结果一致。HOMO-LUMO 轨道分析显示电子云富集于嘧啶环上的碳、氮和氧原子, 直接指示活性位点。福井函数和双描述符定量验证了活性优先级, 如 8 (C) $f = 0.1610$ (亲电最强)、9 (C) 的 $f = 0.1784$ (亲核最强)。局部电子附着能进一步支持了 9 (C)为亲核的核心位点。分子活性位点 Selectivity 高, 为药物设计提供理论依据。

3. 结论

本研究通过量子化学计算与理论分析, 系统阐明了 5-氟尿嘧啶(5-FU)分子的反应活性位点特征及其与正电吸附型纳米载体的相互作用机制, 为肿瘤靶向药物递送系统的优化提供了关键理论依据。研究结果不仅验证了 5-FU 分子中嘧啶环上碳、氮和氧原子的电子云富集区域作为反应活性核心, 还通过多维度分析方法预测了亲电和亲核反应的优先位点, 与已有研究一致[5][6]。以下从反应活性位点、载体设计及释放机制三个方面总结本研究的贡献。

首先, 5-FU 分子的反应活性位点表现出高度选择性, 这通过 HOMO-LUMO 轨道分析、福井函数和双描述符等多重手段得到验证。HOMO-LUMO 轨道能隙为 7.9567 eV, 电子云主要富集于嘧啶环上的原子, 如 8 (C)、5 (N)和 3 (O), 这些区域对亲电反应贡献显著; 而 LUMO 轨道则指示 9 (C)、2 (O)和 6 (C)为亲核反应优势位点。福井函数定量分析进一步证实, 8 (C)的 f 值高达 0.1610, 为最强亲电位点, 而 9 (C)的 f 值为 0.1784, 为最优亲核位点, 这与前线轨道理论预测相符。这种活性位点的明确性为药物-载体结合提供了精准靶点, 类似于其他生物分子活性位点研究中的方法[1][12]。

其次, 正电吸附型纳米载体的设计基于密度泛函理论(DFT)优化, 通过掺杂碱土金属调控表面电荷分布, 增强了与 5-FU 活性位点的静电吸附、范德华力和氢键作用。载体如纳米颗粒和纳米笼的结构设计, 借鉴了肿瘤微环境响应型纳米递送系统的原理。这种载体-药物相互作用机制的理论阐释, 与金线莲苷和千金藤素等分子的 DFT 研究具有可比性[3][4], 突出了物理吸附主导的策略在减少药物活性干扰方面的优势。

最后, 肿瘤微环境中的药物释放机制通过分子间原子拓扑(AIM)和相互作用区域指示(IRI)分析得到阐明。酸性条件下, 载体与 5-FU 的吸附能变化促进了药物的可控解吸, 局部电子附着能分析显示 9 (C)的

LEAE 值为-0.31120, 为核心亲核锚点, 支持了酸性微环境中亲核反应驱动的释放规律。这一发现与肿瘤微环境刺激响应型纳米系统的研究相呼应[9] [14], 为实现药物靶向释放提供了动力学依据。此外, 本研究构建的“载体设计 - 作用机制 - 释放规律”理论体系, 减少了化学修饰的依赖性, 与 Blanco 等提出的纳米载体设计原则一致[15], 有望提升 5-FU 的生物利用度并降低毒副作用。

综上, 本研究通过理论计算明确了 5-FU 的反应活性特征和纳米载体相互作用, 为抗肿瘤药物递送系统开发奠定了科学基础。未来工作可结合实验验证载体的生物相容性及体内疗效, 如参考维生素 B2 对 5-FU 活性的影响研究[7]或耐药机制分析[11], 以推动纳米医药的临床转化。

基金项目

牡丹江医科大学第十五届大学生科研项目(2025156)。

参考文献

- [1] 陆利敏. 儿茶酚胺类分子的光谱及活性位点的理论研究[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州大学, 2022.
- [2] 于建成. 绿茶中生化活性分子结构及光谱的计算[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州大学, 2019.
- [3] 唐海飞. 金线莲苷分子结构及反应活性位点的密度泛函和分子对接研究[J]. 原子与分子物理学报, 2026, 43(2): 14-24.
- [4] 唐海飞, 吴梅青, 陈思. 千金藤素分子结构分析及反应活性位点预测[J]. 原子与分子物理学报, 2026, 43(1): 19-26.
- [5] 曹静思, 任庆, 陈飞武, 等. 预测亲核反应位点方法的比较[J]. 中国科学: 化学, 2015, 45(12): 1281-1290.
- [6] 付蓉, 卢天, 陈飞武. 亲电取代反应中活性位点预测方法的比较[J]. 物理化学学报, 2014, 30(4): 628-639.
- [7] 陈茜. 维生素 B2 对五氟尿嘧啶抗结肠肿瘤活性的影响[D]: [硕士学位论文]. 无锡: 江南大学, 2019.
- [8] 成兴真. 白蛋白紫杉醇、五氟尿嘧啶、洛铂通过自噬信号通路介导胃癌细胞株 AGS 在抗肿瘤作用中的研究[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州医科大学, 2022.
- [9] 袁玉伟, 韩海浩. 基于肿瘤微环境刺激响应型纳米递送系统在肿瘤治疗中的应用[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2025, 46(10): 624-633.
- [10] 李振礼, 张瑞文, 沈嘉佳, 等. 基于福井函数计算方法的Fries重排反应机理研究[J]. 中国药物化学杂志, 2024, 34(1): 1-6.
- [11] 骆定海, 金嵘, 吴建胜. 消化道肿瘤细胞对5-氟尿嘧啶耐药机制研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2009, 29(5): 355-358.
- [12] 李琳, 杨宝华, 张爱华. 基于福井函数方法的芳杂环化合物亲电取代反应位点预测及图形可视化教学应用[J]. 安徽师范大学学报(自然科学版), 2024, 47(2): 129-135.
- [13] 卢天. Multiwfn: 多功能波函数分析程序[C]//中国化学会. 中国化学会第 28 届学术年会第 13 分会场摘要集. 北京: 化学与生物工程学院化学系北京科技大学, 2012: 99.
- [14] Zhang, Y., Huang, P., Long, M., Liu, S., Yang, H., Yuan, S., *et al.* (2018) Intercalated Kaolinite as an Emerging Platform for Cancer Therapy. *Science China Chemistry*, **62**, 58-61. <https://doi.org/10.1007/s11426-018-9364-8>
- [15] Blanco, E., Shen, H. and Ferrari, M. (2015) Principles of Nanoparticle Design for Overcoming Biological Barriers to Drug Delivery. *Nature Biotechnology*, **33**, 941-951. <https://doi.org/10.1038/nbt.3330>