

定量构动关系及其在中药药效成分药动学研究中的应用与展望

何 凤, 朱华旭, 郭立玮*

南京中医药大学 中药复方分离工程重点实验室, 江苏 南京 210029

摘 要: 在查阅国内外相关文献的基础上, 初步讨论了定量构动关系研究与计算机辅助药物设计的相关关系, 同时对其研究内容、研究方法以及影响其模型预测的因素进行了分析总结; 着重论述了分子结构描述符的类型及其计算方法以及定量构动关系在中药活性成分药动学中的研究; 对当前中药及其复方药动学的研究思路进行了简要概述, 同时提出定量构动关系应用于中药复方药动学的研究思路, 以期有助于推动中药的研究步伐。

关键词: 定量构动关系; 分子结构描述符; 中药; 药物动力学; 计算机辅助药物设计

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)10-2139-06

Quantitative structure pharmacokinetic relationship and its application to pharmacokinetics of active components in Chinese materia medica

HE Feng, ZHU Hua-xu, GUO Li-wei

Key Laboratory of Separation Engineering for Chinese Traditional Medicine Compound, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Key words: quantitative structure pharmacokinetic relationship (QSPKR); molecule structure descriptor; Chinese materia medica; pharmacokinetics (PK); computer-assisted drug design (CADD)

计算机辅助药物设计 (computer aided drug design, CADD) 包括为建立构效关系准则而应用的所有计算机方法^[1]。近年来, 随着生命科学、计算机科学的高度发展, CADD 得到了充分发展, 被广泛应用于医药研究的各领域。CADD 以计算机为工具, 采用各种理论计算方法和分子图形模拟技术, 结合生物信息学等其他学科, 根据积累的大量结构和功能有关资料, 建立定量结构与药动、药效之间的相关模型来预测、指导新型药物分子的设计和发现^[2]。CADD 包括两大类: 一是基于结构的药物设计; 二是基于性质的药物设计 (quantitative structure property-relationship, QSPR)。基于结构的药物设计是根据已知三维结构的蛋白质设计具有所需化学结构和性质的化合物, 然后检测其活性^[3-4]。QSPR 是指在药物开发早期考虑理化性质、药动学性质和生物药效性质的药物设计方法。定量结构-药动学 (quantitative structure pharmacokinetic relationship, QSPKR) 是 QSPR 的一个重要分支^[4-5], 以计算机模拟, 分子图形学为基础, 采用分子描述符, 通过计

算机手段建立一个合适的数学模式来模拟药物的结构与其在人体内的动力学性质之间的定量相关关系, 即药动参数=f(分子描述符)^[6], 在此基础上, 根据已建立的数学模型来预测其他药物在体内的动力学性质。

药物发挥疗效是一个相当复杂的体内过程, 除了与配体的生理活性相关外, 还受到体内药动学过程的诸多因素的影响, 如果较高的药效表现为合适的药效团, 那么安全、低毒就表现为合适的药动基团 (kinetophore)。药动基团是药物参与体内吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 过程的目的基团, 本身可不具有显著的生物活性, 只决定药物的药动学性质, 当其与药效基团配合使用时, 就可能成为一个具有优良疗效的药物。药动基团的选择是药物设计极其重要的一环, 因此在新药研发早期应对药动基团进行变换或修饰, 改善药动学性质, 增强生物活性、降低毒性^[7]。在中药药动学研究中, 郝海平^[8]提出中药及其复方“多组分、多靶点”的动力学研究思路, 要想从其众多的有效成分中快速筛选出动

收稿日期: 2011-03-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30873450)

作者简介: 何 凤 (1985—), 女, 硕士研究生, 主要从事生物药剂学与药动学相关研究。E-mail: norway699@126.com

*通讯作者 郭立玮 Tel: (025)86798066 Fax: (025)86798188 E-mail: guoliwei815@yahoo.com.cn

力学性质合适的目标成分,有效节省因体内外实验而耗费的大量时间和资金,有必要运用计算机手段进行 QSPKR 研究。

1 QSPKR 研究内容

1.1 QSPKR 研究步骤

QSPKR 研究的步骤主要包括 6 步^[9-23]: ①药动数据的收集与分集; ②分子结构描述符的计算及其优选; ③参数的标准化; ④预测模型的建立; ⑤模型的评价; ⑥参数的预测。

1.2 定量构动关系结构参数

根据上述定义,要进行 QSPKR 研究,首先应选取合适的能够反映药物分子结构特征的分子描述符。分子结构表征(MSC)是药物分子设计与药动学评价中不可缺少的重要内容及关键前提,分子结构描述符能否反映药物分子与其药动学相关的结构信息,决定了 QSPKR 研究的成败。化合物的药动学特征是其与机体相互作用的结果,这些作用主要包括电性、立体性和疏水作用。不同结构的化合物,其电性、立体性和疏水作用各不相同,从而使其动力学发生变化,因此选择合适的分子描述符至关重要^[24]。

参考相关文献报道^[6-20,25-27],分子描述符可从两方面进行分类。一是从药物本身的性质表征药物结构的参数可分为: ①理化参数,如疏水性参数等; ②空间参数,包括拓扑学参数、立体参数和几何参数; ③电性参数,如 Hammett 电效应参数 σ ; ④量子化学参数。二是根据空间划分,可分为 1D、2D、3D 分子结构描述。由于分类基础的差异,上述分类具有一定的重复性。

1.2.1 理化参数 理化参数主要用于描述药物的理化性质,大致可分为超热力学常数(如 Hansch 疏水性参数 π 等)、一般的理化参数(如沸点、熔点等)以及谱图量测数据(如 NMR 谱、IR 谱等)。其中疏水性参数被广泛应用,最常用的疏水性参数是以辛醇-水分配系数的对数($\log P_o/w$)表示,其成功应用可能代表了分子大小与氢键参数的综合特性,可用于表示药物分子透过生物膜的特性。它们可以通过 HPLC、TLC 和传统的摇瓶法等测得的实验值,也可以是计算值或预测值^[28]。

1.2.2 空间参数 空间参数描述了取代基大小和形状对化合物性能的影响,主要包括拓扑参数、立体参数和几何参数 3 大类。

拓扑参数直接产生于化合物的分子结构,它是

从化合物分子结构的直观概念出发,采用分子图论的方法以数量来表征分子结构,如 Wiener 指数、Randic 指数 χ 、Kier 和 Hall 指数(分子连接性指数, molecular connectivity index, MCI)等。MCI 具有拓扑性质,由 Randic 于 1975 年首次提出, Kier 和 Hall 根据拓扑原理在 Randic 分子分支指数的基础进一步改进,其能够反映分子中的原子数目和连接状态,同时也能反映这些原子的排列等立体结构特征,其值是由分子中各原子的点价 σ 值计算得到^[29]。简言之,分子拓扑学即是在研究问题时仅考虑分子中原子间以何种形式的键相连,而不涉及具体键长、键角等参数^[30]。

立体参数主要涉及到键长、键角、二面角、分子体积、分子表面积和分子形状等的描述。Taft 立体常数(E_s)是以实验数据为基础衍生,其他参数为结构衍生,主要包括折射率(MR)、Sterimol 参数(L、B1~B5)或简单的分支指示符等。近年来,固体角 Ω_b 也可用来描述立体位阻大小^[4]。

几何参数^[16]与分子构象或形状密切相关,如回转半径(radius of gyration, ROS)、投影指数(shadow indices)等。ROS 可以表示原子在空间的分布情况,理论上 ROS 越小,分子结构越紧凑。投影指数主要用来表征分子的形状,通过把分子的表面投影到空间中相互垂直的表面得到。

1.2.3 电性参数 电性参数表达了化合物取代基的电性效应,对有机化学反应或平衡常数产生定量影响,但其早期参数如 Hammett 常数 σ 及其不同变异域和共振组成部分已被量子化学参数广泛取代。其中偶极力矩、极化率、超离域性、部分原子电荷或 HOMO-LUMO 能量等量化参数,在大量定量分析中被广泛使用。合并电子和结构域大小相关参数也能提供有用的定量参数,如电荷部分表面积、极表面积(PSA)或静电势-调整表面积^[4,31]。也可采用波谱数据作为电性参数,如某基团的红外吸收频率(ν)、吸收强度(A)和某质子氢的化学位移,它们可因其他基团的影响而发生改变,这些数据实际上反映了电性效应的影响。

1.2.4 量子化学参数 量子化学是将量子力学原理及方法应用于化学领域,用以描述电子行为,研究分子的结构和性质,现已渗透到药物研究领域。量子化学参数主要包括能量参数和量化参数,能量参数能够反映分子电子的得失,而量化参数能够提供分子动态的特征信息。能量参数中以前沿轨道能

量最常用,其表示整个分子得失电子能力的大小,包括最高占有轨道能量(E_{HOMO})和最低空轨道能量(E_{LUMO});常用的量化参数有原子电荷、分子轨道能、前线轨道密度、超离域化度、原子-原子极化度、分子极化度、偶极矩极性指数等。化合物从本质上来说与分子结构中的电子性质、能量大小、几何特征等密切相关,因此量化参数常能较好地反映化合物的体内过程。

2 QSPKR 模型预测能力的影响因素

QSPKR 模型的预测能力受到诸多因素的影响,主要包括 4 个方面:①建模方法;②化合物结构类型;③描述符类型;④计算方法。

2.1 建模方法的影响

如何选择优异的建模方法构建分子结构特征与药动学特征之间的 QSPKR 模型,是广大科研工作者广泛关注的问题。不同的建模方法具有不同的机制,所构建的模型其预测能力也具有一定的差异性。目前常用建模方法有主成分分析法(principal component regression, PCR)、多元线性回归法(multiple linear regression, MLR)、偏最小二乘法(partial least square regression, PLS)、神经网络法(artificial neural networks, ANN)、支持向量机法(support vector machine, SVM)、逐步线性回归法(stepwise linear regression, SLR)、k-最邻近法(k-nearest neighbor, KNN)、总体回归神经网络法(general regression neural network, GRNN)等。PCR 是先从结构参数中筛选几个相互独立且包含绝大部分结构信息的变量组成新变量集,然后建立结构参数与药动学特征之间的相关模型。PLS 方法是通过使结构参数与动力学特征的协方差最大化,筛选出与动力学关系最密切的结构参数建立模型。SVM 的基本思想是在样本空间构造出最优分类超平面,使得超平面与不同类样本集之间的距离最大,从而达到最大的泛化能力^[32]。所谓最优分类超平面就是要求分类面不但能将两类正确分开(训练错误率为 0),而且使分类间隔最大。前者保证经验风险最小,而后者实际上就是使推广性的界中的置信范围最小,从而使得真实风险最小。距离最优分类超平面最近的向量称为支持向量^[33]。SVM 现已被广泛应用于药物研究、石油探索等领域^[32-35]。Yap^[10]考察了 GRNN、SVR、KNN 3 种统计方法能否用于建立并预测不同结构类型化合物的结构性质与药物总清除率之间的相关关系,同时与 PLS 法建立的预测模型进行了比较。

研究结果显示,在同等条件下依据 GRNN、SVR、KNN 较 PLS 建立的模型具有更好的预测能力。

2.2 化合物类型的影响

不同结构类型的化合物,采用同一类描述符作为输入变量所得模型的预测能力不同。Chandrasekar 等^[6]收集了 68 个化合物在晶状体内的半衰期,其中涉及到酸性、碱性、中性及两性化合物。采用多个输入变量,以及 MLR 对整个数据集和各个类型的化合物分别进行构动关系建模。结果显示,不同化合物类型的数据集 Q^2 值不同。提示不同结构的化合物,采用同一种建模方式,最终模型的预测能力与化合物的结构相关。

2.3 描述符类型及其计算方法的影响

描述分子结构特征的描述符类型很多,在众多的描述符中并不是所有的描述符都适合,需要对其进行优选或组合。周鲁^[36]指出仅选一种结构参数进行构动关系模拟,其结果可能不理想,于是联合选择量化参数、理化参数和拓扑学参数,一并作为构动关系模拟的输入层,采用 ANN 建立血浆蛋白结合率预测模型,结果显示,所建立的神经网络模型能够有效地预测药物的血浆蛋白结合率。在研究药物清除率的定量构动关系中,分别以 3 个独立结构参数(由 18 个结构参数优化而来)和 18 个结构参数作为输入值,采用 ANN 建模并进行预测,结果显示采用 3 个独立结构参数作为输入值的神经网络的预测能力明显优于采用 18 个结构参数建立的模型的预测能力^[37]。

在众多分子描述符的计算方法中,并非任何情况下都通用。Hou 等^[13]总结了药物的血脑渗透系数与其理化参数之间的相关性,比较研究了 SLOGP、CLOGP、ALOGP、ALOGP98、HINT 和 Wildman 6 种方式计算油水分配系数($\log P$),结果显示采用 SLOGP 法计算得到的 $\log P$ 值建立的构动关系模型能够更好地预测药物的血脑渗透性。

3 QSPKR 在中药药动学研究中的应用

3.1 对药物渗透性的预测

口服药物要发挥药效,首先需经过胃肠道吸收,这就涉及到药物吸收动力学问题。不同药物的吸收途径有所不同,且是一个动态过程,这给药物渗透吸收的 QSPKR 研究带来一定难度。目前研究集中于渗透吸收与化合物结构之间的定量关系上,根据量子化学理论等计算分子结构描述符,通过计算机软件建立预测模型。徐适等^[38]采用 Sybyl 7.3 软件包

中的 Combi Lib Maker 模块构建基于黄酮 (flavone) 骨架的虚拟组合化学库,以 Volsurf 模块建立化合物结构-细胞渗透性关系模型,预测黄酮苷元的 Caco-2 细胞渗透性。Tian 等^[39]研究了 36 个黄酮类化合物在单层 Caco-2 细胞中的渗透性与其结构之间的相关关系,结果发现,不同结构的黄酮类化合物,影响其渗透性的因素不同。对于异黄酮、黄酮醇和二氢黄酮类化合物,油水分配系数决定化合物的渗透性能;而对于黄酮醇类化合物其渗透性的影响因素更为复杂,有待进一步研究。Liu 等^[40]研究了三七提取物口服给药及其有效成分单体注射给药后的血药浓度及组织分布情况,探讨了 Caco-2 细胞对各单体的吸收机制,采用 Pallas 等计算机软件计算人参皂苷及其苷元的结构描述符,即固有溶解度、油水分配系数、总的氢键数、拓扑极性表面积、可旋转键数量、分子极性表面特征,并对上述结果进行 QSPKR 分析。结果显示,人参皂苷低渗透性是阻止其肠吸收的主要原因,而低渗透性主要与人参皂苷所连接的糖基相关,糖基数量多,使得总的氢键数、拓扑极性表面积、可旋转键数量等结构参数值增高,不利于化合物透过细胞膜。

3.2 对药物生物利用度的预测

在中药的研究过程中发现,许多成分由于生物利用度低等原因难以在体内达到有效浓度,基于此有必要在药物研究早期对其生物利用度进行预测。然而影响生物利用度的因素较多,如药物剂型、胃肠道环境、肝脏首关效应等。于是研究者把目光投向药物分子自身结构与药物生物利用度之间相关关系的研究工作上。周鲁等^[41]采用 ANN 建立了阿司匹林等 39 个化合物的结构描述符与其生物利用度之间的关系模型;Tian 等^[39]研究提示可以通过结构-渗透性关系模型来预测黄酮类化合物的生物利用度。

3.3 对药物血浆蛋白结合率的预测

血浆蛋白结合率影响药物在体内的分布、代谢与排泄,从而影响其作用强度和时间,往往与药物的相互作用及作用机制等密切相关^[42],因此药物血浆蛋白结合率的研究无论对于新药研究还是指导临床合理用药都具有重要意义。目前血浆蛋白结合率测定方法主要有 96 孔平衡透析法、超滤法、微透析法等,但这些均是通过实验手段得到的药物血浆蛋白结合率,耗时、耗力。随着计算机化学的发展,出现了血浆蛋白结合率预测的新方法。Kratochwil

等^[43]采用 PLS 建立化合物的结构特征描述符与血浆蛋白结合率之间的相关关系模型。司宏宗等^[44]应用启发式法和 SVM 建立了 70 种药物与血浆蛋白结合率的定量关系模型,研究了分子结构对药物与血浆蛋白结合率的影响,两种方法均得到了较好的结果,交互检验的 R^2 值分别为 0.80 和 0.82。通过对模型的稳定性和预测能力比较,SVM 建立模型能够更好地预测药物与血浆蛋白结合率。傅旭春等^[45]采用 MLR 建立了头孢菌素类药物的相对分子质量、分子极性表面积与其血浆蛋白结合率之间的相关关系。这些研究成果表明,采用计算机手段描述分子的结构,建立分子结构描述符与血浆蛋白结合率之间的预测模型是可行的。

药动力学过程涉及到吸收、分布、代谢、排泄,其相关的动力学参数包括生物利用度、表观分布容积、半衰期、血药浓度、消除率等。由于中药成分及其作用机制的复杂性、中药药动力学研究的复杂性使得 QSPKR 在中药药动力学研究中的应用几乎未见报道。

4 展望

近年来,由于科学技术的不断创新、发展及各学科间的相互融合,中药药动力学研究不再局限于传统的单一成分的 ADME 的定性研究。而今基于中药复方给药特征,出现了诸多新理论、新思路,其研究主要涉及到以下几个方面^[46-51]:①基于中医“病-证-方”的“证治动力学”、“方证对应”研究;②基于药物代谢和内源性物质代谢的代谢物组学研究;③基于药物体内作用过程的药物体外模拟吸收动力学与酶代谢动力学研究、中药胃肠道动力学研究、组织分布研究、中药及其复方制剂的复杂靶标性与非靶标性成分的定性、定量研究;药物进入体内各有效成分间相互影响的动力学研究;④基于分子生物学的药物基因组学研究;⑤基于性质相关性研究的中药化学成分组指纹图谱与代谢物组体内指纹图谱相关性研究、PK-PD 研究。

然而由于中药组分十分复杂,且经口服后,其吸收、分布、代谢、排泄过程均涉及到机体与药物、药物与药物间的相互影响,是一个复杂的动力学过程,其相关动力学参数呈现复杂的多元化现象,同时由于目前药动力学数学模型多建立在单成分的基础上,不能代表中药多成分体系中各个成分药动力学参数而整合的中药及复方总体药动力学参数体系。随着计算机技术的高度发展,使得由于计算资源不足而

无法实现的中药整体动力学参数模型的建立得以实现。鉴于此,若采用计算机技术挖掘中药单一活性成分分子结构描述符与其动力学特征之间的相关信息,同时引入自定义权重系数、修正因子等拟合多成分(有效部位及复方)的QSPKR模型,建立中药复杂体系的QSPKR专家系统,并以此揭示各类有效成分尤其是结构相似/相关成分的体内ADME共性规律,这对于现代组分中药的研发将具有重要意义。

参考文献

- [1] Hopfinger A J. 计算机辅助药物设计 [J]. 国外药学: 合成药、生化药、制剂分册, 1986, 7(4): 202-206.
- [2] 陈 玮, 黄象南. 计算机辅助药物设计研究 [J]. 三峡职业技术学院学报, 2002, 2(1): 74-76.
- [3] 杨 洁, 储 平, 熊玉徽, 等. 计算机辅助药物设计在中药现代化中的应用 [J]. 世界临床药物, 2009, 30(10): 615-619.
- [4] 徐 娟. 计算机辅助药物设计中的 QSPR, QSAR 和 QSMR 研究 [J]. 国外医学: 药学分册, 2003, 30(3): 135-137.
- [5] 李 刚, 周 鲁. 磺酰胺嘧啶类内皮素受体拮抗剂的构效/构动关系及分子设计 [D]. 成都: 四川大学, 2005.
- [6] Chandrasekar D, Jaymin C, Shah S S, *et al.* Prediction of vitreal half-life based on drug physicochemical properties: quantitative structure pharmacokinetic-relationships (QSPKR) [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(5): 1236-1260.
- [7] 苏 怡, 周 鲁. 基于神经网络的抗菌药物血浆蛋白结合率的定量构动关系研究 [D]. 成都: 四川大学, 2009.
- [8] 郝海平, 郑超涵, 王广基. 多组分、多靶点中药整体药代动力学研究的思考与探索 [J]. 药学报, 2009, 44(3): 270-275.
- [9] Susanne W, Fredrik A, Hans L, *et al.* Hydrogen bonding descriptors in the prediction of human *in vivo* intestinal permeability [J]. *J Mole Graph Model*, 2003, 21: 273-287.
- [10] Yap C W, Li Z R, Chen Y Z. Quantitative structure pharmacokinetic-relationships for drug clearance by using statistical learning methods [J]. *J Mole Graph Model*, 2006, 24: 383-395.
- [11] Kiyoshi H, Hidetoshi S, Yasuhiko S, *et al.* Cassete dosing approach and quantitative structure-pharmacokinetic relationship study of *N*-myristoyltransferase inhibitors [J]. *J Chem Inf Comput Sci*, 2002, 42: 968-975.
- [12] Cheng D, Xu W R, Liu C X. Relationship of quantitative structure and pharmacokinetics in fluoroquinolone antibacterials [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(17): 2496-2503.
- [13] Hou T J, Xu X J. ADME evaluation in drug discovery 3. Modeling blood-brain barrier partitioning using simple molecular descriptors [J]. *J Chem Inf Comput Sci*, 2003, 43: 2137-2152.
- [14] 宋云龙, 张万年, 季海涛, 等. 喜树碱类抗肿瘤药物的量子化学与定量构效关系研究 [J]. 计算机与应用化学, 2002, 19(1): 4-9.
- [15] 李玲娟, 翟双灿, 郭立玮, 等. 用支持向量机预测中药水提液膜分离过程 [J]. 计算机与应用化学, 2010, 27(2): 149-154.
- [16] 董 洁, 郭立玮. 基于模拟体系定量构效 (QSAR) 与传质模和动力学分析的黄连解毒汤超滤机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [17] Yang X N, Yash A G, David B, *et al.* Prediction of biliary excretion in rats and humans using molecular weight and quantitative structure pharmacokinetic relationships [J]. *AAPS J*, 2009, 11(3): 511-525.
- [18] Nq C, Xiao Y, Putnam W, *et al.* Quantitative structure-pharmacokinetic parameters relationships (QSPKR) analysis of antimicrobial agents in humans using simulated annealing k-nearest-neighbor and partial least-square analysis methods [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93(10): 2535-2544.
- [19] Yap C W, Chen Y Z. Quantitative structure- pharmacokinetic relationships for drug distribution properties by using general regression neural network [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(1): 153-168.
- [20] Pieter H, Vander G, Jonas N, *et al.* Multivariate quantitative structure pharmacokinetic relationships (QSPKR) analysis of adenosine-A1 receptor agonists in rat [J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(3): 306-312.
- [21] 梁桂兆, 梅 虎, 周 原, 等. 计算机辅助药物设计中的多维定量构效关系模型化方法 [J]. 化学进展, 2006, 18(1): 120-127.
- [22] 陈安进, 石 杰. 计算机辅助药物设计中用于建模的计算方法研究进展 [J]. 中国海洋大学学报, 2005, 35(3): 407-411.
- [23] 陈 艳, 堵锡华. 紫杉醇类似物抗癌活性与分子结构的定量构效关系 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 318-323.
- [24] 周 原, 李志良. 药物取代基参数的构建与应用 [D]. 重庆: 重庆大学, 2006.
- [25] Mati K, Victor S L. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies [J]. *Chem Rev*, 1996, 96(3): 1027-1043.
- [26] 张燕玲, 艾 路, 王 耘, 等. 黄酮化合物色谱保留时

- 间与其三维结构的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2006, 6(2): 9-12.
- [27] 梁桂兆, 牛维环, 李志良. 一种新颖碱基和核苷及其衍生物的 NMR 氢谱化学位移预测方法 [P]. 中国: 200810070172, 2009-01-14.
- [28] 王远强, 李志远. 中药活性成分定量结构药效相关研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2005.
- [29] Singh S K, Sangita S, Bharat V, *et al.* Quantitative structure pharmacokinetic relationship using artificial neural network: a review [J]. *Int J Pharm Sci Drug Res*, 2009, 1(3): 144-153.
- [30] 任碧野. 一个新的拓扑指数用于有机化合物的研究 [J]. 化学学报, 1999, 57: 563-571.
- [31] Clark D E. Rapid calculation of polar molecular surface area and its application to the prediction of transport Phenomena. 1. prediction of intestinal absorption [J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(8): 807-814.
- [32] 乐友喜, 袁全社. 支持向量机方法在储层预测中的应用 [J]. 石油物探, 2005, 44(4): 388-493.
- [33] 唐 斌, 杜 曦, 胡 昕. 基于血常规支持向量机应用于肾病模型的预测 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(52): 10309-10312.
- [34] 徐明玲, 陈 光, 喻长远. 支持向量机法对活血化瘀类药物的分类研究 [J]. 北京化工大学学报: 自然科学版, 2009, 36(6): 82-85.
- [35] 袁哲明, 熊洁仪, 张永生. 基于 SVR 和 k-近邻群的组合预测在 QSAR 中的应用 [J]. 分子科学学报, 2007, 23(3): 163-169.
- [36] 周 鲁, 苏 怡, 左之利, 等. 抗生素药物血浆蛋白结合率的定量构动关系 [J]. 华西药理学杂志, 2003, 18(1): 1-5.
- [37] 周 鲁, 赵蔡斌. 药物清除率的定量构动关系研究 [J]. 华西药理学杂志, 2005, 20(1): 4-6.
- [38] 徐 适, 陈 雕, 兰 轲, 等. 黄酮苷元的三维构动关系研究 I: Caco-2 细胞渗透性的预测 [J]. 中草药, 2009, 40(9): 1452-1455.
- [39] Tian X J, Yang X W, Yang X D, *et al.* Studies of intestinal permeability of 36 flavonoids using Caco-2 cell monolayer model [J]. *Int J Pharm*, 2009, 367: 58-64.
- [40] Liu H F, Yang J L, Du F F, *et al.* Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of panax notoginseng extract to rats [J]. *Drug Metab Disp*, 2009, 37: 2290-2298.
- [41] 周 鲁, 左之利, 苏 怡, 等. 药物生物利用度的定量构动关系研究 [J]. 华西药理学杂志, 2003, 18(2): 81-84.
- [42] 刘 睿, 谢跃生, 潘桂湘, 等. 药物血浆蛋白结合率测定方法的研究进展 [J]. 天津中医药, 2007, 24(6): 526-528.
- [43] Kratochwil N A, Huber W, Muller F, *et al.* Predicting plasma protein binding of drugs: a new approach [J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64: 1355-1374.
- [44] 司宏宗, 姚小军, 刘焕香, 等. 基于启发式方法和支持向量机方法预测药物与人血浆蛋白结合率 [J]. 化学学报, 2006, 64(5): 415-422.
- [45] 傅旭春, 柯 芳, 詹淑玉. 从分子极性表面积预测头孢菌素类药物的血浆蛋白结合率 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2007, 36 (4): 386-390.
- [46] 刘昌孝. 我国药代动力学研究发展的回顾 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(2): 81-89.
- [47] 齐炼文, 周建良, 郝海平, 等. 基于中医药特点的中药体内外药效物质组生物/化学集成表征新方法 [J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(3): 195-202.
- [48] 张秀娟, 蒋琳兰. 中药复方药动力学研究思路及方法探讨 [J]. 解放军药理学学报, 2008, 24(4) 341-344.
- [49] 刘昌孝. 我国药物动力学研究50年发展概述 [J]. 天津中医药大学学报, 2008, 27(3): 127-133.
- [50] 王战国, 胡慧玲, 兰 轲, 等. 试论基于代谢组学与方证理论的药效学-药动力学方法研究中复方配伍规律 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 169-172.
- [51] 王广基, 郝海平. 代谢组学在中药方剂整体药效作用及机制研究中的应用与展望 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(2): 82-89.