

## 查尔酮类衍生物活性作用的虚拟评价

刘巍<sup>1</sup>, 邢洁<sup>1,2</sup>, 徐为人<sup>1</sup>, 刘鹏<sup>1</sup>, 刘冰妮<sup>1</sup>, 李祎亮<sup>1</sup>, 汤立达<sup>3</sup>

1 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2 天津医科大学 基础医学院, 天津 300070

3 天津药物研究院 天津药代动力学与药效动力学省部共建国家重点实验室, 天津 300193

**摘要** 目的:利用理论对接方法对查尔酮类衍生物的可能活性作用进行虚拟评价。方法:选取 12 个查尔酮类衍生物, 收集现有常见靶标的晶体结构, 利用 Schrödinger 软件进行计算, 估算测试分子的非特异性对接得分, 以分级标准评价选择性。结果:查尔酮类衍生物的选择性靶标涉及癌症、糖脂代谢紊乱、心血管疾病、炎症等。结论:虚拟评价发现的查尔酮类衍生物的活性作用与文献报道相符, 该技术具有较大的实用性, 本研究为利用理论手段研究中药成分的作用机制进行了有益的尝试。

**关键词** 生物活性; 查尔酮; 分子对接; 靶标; 虚拟评价

中图分类号: R962 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2009)02-0110-08

## Virtual evaluation on biological activities of chalcones

LIU Wei<sup>1</sup>, XING Jie<sup>1,2</sup>, XU Wei-ren<sup>1</sup>, LIU Peng<sup>1</sup>, LIU Bing-ni<sup>1</sup>, LI Yi-liang<sup>1</sup>, TANG Li-da<sup>3</sup>

1 Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;

2 School of Fundamental Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;

3 Tianjin State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract Objective:** To evaluate the potential biological activities of chalcones by theoretical docking calculation. **Methods:** Twelve chalcones derivatives were selected as the ligands. Crystal structures of proteins related to common diseases were used as the receptors for calculation. The Schrödinger software package was employed to dock the molecular into the targets. The grading standard was used to analyze the docking results. **Results:** Selective targets of chalcones were related to cancer, lipid metabolic disturbance, cardiovascular disease, inflammation, and so on. **Conclusion:** The biological activities of chalcones founded through virtual evaluation are in accordance with the reports and this technique has great practicality. The study is a meaningful attempt to discover the mechanism of active component in Chinese material medica with a theoretical method.

**Key words** biological activities; chalcones; molecular docking; targets; virtual evaluation

查尔酮及其衍生物是芳香醛酮发生交叉羟酮缩合的产物, 其基本骨架为 1,3-二苯基丙烯酮(图 1), 是合成黄酮类化合物的重要中间体, 广泛存在于甘草、红花等多种天然植物中。现代药理学研究表明查尔酮类衍生物具有多种生物活性, 包括: 抗氧化, 抗肿瘤、抗寄生虫、抗菌、抗病毒、抗炎、及抑制血小板聚集、降血糖、抗溃疡、保肝等作用<sup>[1]</sup>。中药的化学成分和作用机制复杂, 给中药现代化带来了很大的障碍, 鉴于文献报道查尔酮具有广泛的药

理作用, 本课题组利用分子对接技术对经过结构修饰得到的查尔酮类衍生物潜在的生物活性进行了虚

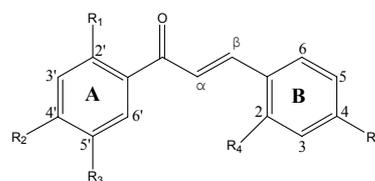


图 1 查尔酮的结构通式

Fig.1 Structure of chalcones

收稿日期: 2009-07-15

基金项目: 科技部支撑项目(项目编号: 2007BAI41B00, 课题编号: 2007BAI41B01); 天津市支撑项目(项目编号: 07ZCKFSH00300)

作者简介: 刘巍(1981—), 男, 辽宁沈阳人, 研究方向为新药设计和筛选。E-mail: liuwei\_9901@yahoo.com.cn

拟评价<sup>[2~5]</sup>，系统研究了其选择性结合的靶标及这些靶标与疾病发生发展的关系，为阐明其作用机制提供理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 配体的准备和处理

选取查尔酮类衍生物 12 个，见表 1。在 Schrödinger2008 软件中构建分子并采用 OPLS\_2005 力场对小分子进行优化后，用于对接计算<sup>[6,7]</sup>。在计算分子特征符的过程中，将优化好的分子以 MMF94 力场计算电荷，再计算各参数。

表 1 查尔酮类衍生物结构式  
Table1 Structures of chalcones derivatives

序号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
LHC-01					
LHC-02					H
LHC-03					H
LHC-04					H
LHC-05					
LHC-06				H	
LHC-07				H	
LHC-08					
LHC-09					H
LHC-10					H
LHC-11					
LHC-12					

### 1.2 受体的准备和处理

从 BIDD (Bioinformatics and Drug Design group) 治疗性靶标数据库 (Therapeutic Target Database) 中收集对接受体，包括现有常见药物靶标，并在 Protein Data Bank 搜索晶体结构，根据其作用机制进行分类整理，选出的大约 160 靶标共 270 个 pdb 结构，其 pdb 代码如下：

受体类：①G 蛋白偶联受体及其相关受体：1ff4、lilq、liss、lrso、2e4y、2e4z、2h1b、2rh1；

②酪氨酸激酶受体：lagw、1h9o、li44、1j91、1n8y、1oec、1pjk、1pkg、1qsz、1rw8、1syo、1xkk、2itn、2oj9、2p2h、2rfn；③离子通道受体：1jvm、1k18、1mqg、1mqh、1pb7、1vso、2br7、2f3z、2f34；④细胞因子及其相关受体：1alu、1h1b、1he7、1ilp、1ira、1rwk、1usm、2erj、3bpn；⑤细胞核受体：1ere、1m2z、1s0x、1yje、1ytl、1yy4、2aa5、2pjl、3erd。

酶类：①氧化还原酶：1blc、1dq8、1egy、1gt8、

1js3、1lrt、log5、loj9、lpq2、lqyx、lt4o、ltv5、lz11、2b6、2f9q、2hi4、2q7m、2vom、2z5y; ②激酶: 1a9u、1b38、1ckp、1e2d、1gxd、1it6、1mp8、1oi9、1pmm、1pmq、1roe、1s9i、1s9j、1tvo、2b9f、2baq、2eva、2f15、2gmx、2g01、2gtm、2h6d、2peo、2uv4、3cc6; ③转移酶: 1cju、1ezf、1iic、1rxy、1sto、1uou、1z8d、2jgy、2nzt、2oio、2yhx、3b8al; ④水解酶: 1bzc、1c25、1d4h、1dx4、1dx6、1f6w、1gfw、1gjc、1gmy、1hii、1j1a、1kn6、1mx9、1n16、1npz、1poq、1r4l、1ro6、1so2、1taz、1xom、1ym9、1zd5、1zl1、2gdd、2hbg、2hd1、2jg4、2nqd、2oc2、2oud、2oun、2qly、2qyk、2qym; ⑤合成酶: 1cqe、1cx2、1fe2、1hvy、1t4e、1w6k、1yq7、2cg5、1m9j; ⑥其它: 1a4g、1a7t、1bgj、1bmc、1cao、1cjk、1d3d、1dtq、1f8a、1gl9、1ing、1kop、1ohw、1p9d、1pko、1qz9、1s16、1tr4、1twa、1y5m、1ykd、1z5a、1zxm、2b8v、2col、2fjt、2hk2、2hu4、2o5c、2o95、2ovx、2v5w。

功能蛋白类: 1aap、1kdx、1mf8、1lowt、1qmf、1u3b、1uhn、1xox、1yf4、1z6f、2c5w、2cbz、2fk3、2i3i、2idh、2j9p、2uvl、2uwy、1bz4、1cxv、1fk6、1ijq、1jv2、1moy、1mqb、1t11、1tou、1ypu、1z11、2ast、2fcw、2fyl、2hen、2iqc、2qo9、1yf4、1yos、1z3s、2bbr、2cjs、2cjt、2dbf、2ffu、2fw3、2ioi、2j7x、2jcr、2nmn、2npa、2o63、2oci、2plt、2qa6、3bib、3bn6、3bqd、3c4c、1bfs、1dq9、1ejn、1exa、1ezq、1fos、1h2m、1i7i、1iqn、1k3z、1m7w、1mrl、1psk、1qew、1qz9、1sao、1sra、1t5z、1u7v、1upv、1xap。

使用 Schrödinger 软件的 Protein Preparation Wizard 模块对蛋白质进行去水, 去掉某些共结晶的小分子、与活性中心不相关的金属离子以及相同亚单位等, 并采用 OPLS\_2005 力场进行优化及加氢处理<sup>[8]</sup>。

### 1.3 对接计算

利用 Schrödinger 软件中的 Glide 对接模块进行计算, 分子对接的过程就是寻找配体与受体结合在受体活性位点处的低能构象的过程<sup>[6,9]</sup>, 以 G-score 作为对接结果的评价得分, 以 Glide 的默认的标准方法进行对接。

### 1.4 虚拟评价方法

配体非特异性得分的估算: 将配体分子以 MMF94 力场计算电荷, 优化, 然后计算  $chi1v\_C$ 、

PEOE\_VSA-5、SlogP\_VSA3、SlogP\_VSA5 等分子特征描述符, 再以方程计算非特异性基础得分:  $G_{-ns} = -6.323 + 0.260 \times chi1v\_C - 0.013 \times PEOE\_VSA-5 - 0.009 \times SlogP\_VSA3 + 0.007 \times SlogP\_VSA-5$ 。

分级评价方法: 测试配体与各受体对接后的得分 (Glide score, GS), 减去非特异对接得分预测值 ( $G_{-ns}$ ) 后的差值, 根据前面的研究标准, 设定分级为: +++: 差值  $< -4.5$ , 表示可能存在强选择性作用; ++:  $-4.5 \leq$  差值  $< -3.0$ , 表示可能存在选择性的作用; +:  $-3.0 \leq$  差值  $< -1.5$ , 表示可能存在非选择性的作用。

## 2 结果

对查尔酮类衍生物与所有的靶标的对接结果分级进行总结, 排除了非选择性作用的 158 个 pdb 靶点 (分级为“+”), 根据差值得到的选择性分级在 ++, +++ 上的判断结果见表 2。可以发现: 分级在 ++, +++ 上的靶点主要集中在过氧化物酶体增生物激活受体、磷酸二酯酶、促分裂原活化蛋白激酶、细胞核受体、视黄酸受体、 $\beta$ -2 肾上腺素受体、细胞核受体共活化物、B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶、人氧鲨烯环化酶、醛糖还原酶 10 个靶点上, 对这些靶点进行分类总结, 可能相关的疾病见表 3。

## 3 讨论

疾病的发生发展存在多个病因和多种发病机制, 而中药具有“多成分、多途径、多环节、多靶点”的特点, 所以从天然植物中获取大量有效成分以及基于这些有效成分的结构改造, 是新药发现的有效途径之一。

本研究利用分子对接技术系统的研究了查尔酮类衍生物与常见疾病相关靶标的理论结合能力, 以去除非特异性得分后的选择性分级判断标准, 虚拟评价了其于靶标晶体结构作用的选择性。研究发现, 查尔酮类衍生物具有多靶点效应, 而且对于同一个靶标来说, 其与多种疾病的发生发展密切相关。经过结构修饰后的化合物主要选择性的作用在三大类靶标, 涉及癌症、糖脂代谢紊乱、心血管、炎症等方面, 与文献报道的药理作用具有较好的一致性。提示虚拟评价具有较大的实用性, 一方面可以根据中药的有效成分推测其可能的治疗作用, 另一方面也为利用理论手段研究中药的作用机制进行了有效的尝试<sup>[10,11]</sup>。

现代中药化学成分研究和药理研究手段的发展推动了中药作用物质基础的阐明, 随着越来越多植

物成分及靶标结构的确定、计算机计算能力的提高，以分子对接法进行作用机制的研究具有很强的可行性，不仅可以弥补动物药理实验方法的缺陷，也减

少了人力和物力的投入，更重要的是在中药新药研究领域，建立了全新的理念和先进的研究手段，对于新药的研发具有重要的意义<sup>[12,13]</sup>。

表2 查尔酮类衍生物与靶标选择作用分级的结果

Table 2 Grading results of selective effect between chalcones derivatives and targets

配体	++级	+++级
LHC-01	1yos, 2npa, 1i7i:过氧化物酶体增生物激活受体; 1taz, 2hd1, 1so2, 2oun, 2qyk:磷酸二酯酶; 1e2d:胸苷酸激酶; 1s0x:细胞核受体 ROR- $\alpha$ ; 2gtm:促分裂原活化蛋白激酶; 2p1t:视黄酸受体; 1ijq:低密度脂蛋白受体; 1w6k:人氧鲨烯环化酶; 1oj9:单胺氧化酶 A 和 B	3bqd:糖皮质激素受体
LHC-02	2hd1, 1xom, 1taz, 1so2, 2oun:磷酸二酯酶; 2npa, 1yos, 1i7i:过氧化物酶体增生物激活受体; 1xkk:表皮生长因子受体 1 型和 2 型; 1rw8:转移生长因子受体; 1s0x:细胞核受体 ROR- $\alpha$ ; 2gtm:促分裂原活化蛋白激酶; 2rh1: $\beta$ -2 肾上腺素受体; 3bqd:糖皮质激素受体; 1ezf:法呢酰基转移酶; 1uw: B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶; 1y5m: 92 千道尔顿IV型胶原酶; 1oj9:单胺氧化酶 A 和 B	2p1t :视黄酸受体 1w6k:人氧鲨烯环化酶
LHC-03	2oj9:胰岛素样生长因子受体; 2npa:过氧化物酶体增生物激活受体; 1xom, 2hd1, 1so2, 2qyk:磷酸二酯酶; 1rw8:转移生长因子受体; 1dx4:乙酰胆碱酯酶; 2br7:烟碱乙酰胆碱受体; 2gtm:促分裂原活化蛋白激酶; 2p1t:视黄酸受体; 1uw: B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶; 1w6k:人氧鲨烯环化酶; 1t40:醛糖还原酶; 1jvm:电压依赖式钾通道;	3bqd:糖皮质激素受体 1xap:视黄酸受体
LHC-04	2hd1, 1xom, 1taz, 2oun, 2qyk:磷酸二酯酶; 1rw8:转移生长因子受体; 1fk6:非特异性脂质转移蛋白(植物);	1xap:视黄酸受体

(续表 2)

配体	++级	+++级
	2gtm:促分裂原活化蛋白激酶; 2p1t:视黄酸受体; 1uwH: B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶; 1w6k:人氧鲨烯环化酶; 1dx6:乙酰胆碱酯酶; 1t40:醛糖还原酶; 2gmX:C-Jun-N 末端激酶 1 和 3; 1jvm:电压依赖式钾通道; 1egy:细胞色素 P450 氧化酶; 1hov:细胞周期蛋白依赖性激酶	
LHC-05	2hd1, 2qyk:磷酸二酯酶; 1e2d:胸苷酸激酶; 1s0x:细胞核受体 ROR- $\alpha$ ; 1xap, 2p1t:视黄酸受体; 1w6k:人氧鲨烯环化酶	1oj9:单胺氧化酶 A 和 B
LHC-06	2hd1, 1z11, xom, 1taz, 2oun, 1so2, 2qyk:磷酸二酯酶; 1yos, 1i7i:过氧化物酶体增生物激活受体; 1fk6:非特异性脂质转移蛋白(植物); 1oi9:细胞周期蛋白依赖激酶; 2p1t:视黄酸受体; 2rh1: $\beta$ -2 肾上腺素受体; 1w6k:人氧鲨烯环化酶; 1y5m:92 千道尔顿 IV 型胶原酶; 1oj9:单胺氧化酶 A 和 B	1xap, 1exa:视黄酸受体
LHC-07	2npa, 1yos, 1i7i:过氧化物酶体增生物激活受体; 2hd1, 1z11, 1xom, 1so2:磷酸二酯酶; 1e2d, 2oun, 2qyk:胸苷酸激酶; 2gtm:促分裂原活化蛋白激酶; 2p1t:视黄酸受体; 2rh1: $\beta$ -2 肾上腺素受体; 1iqn:人凝血因子 Xa	1w6k:人氧鲨烯环化酶
LHC-08	2hd1, 1so2, 2qyk:磷酸二酯酶; 1i7i:过氧化物酶体增生物激活受体; 1s0x:细胞核受体 ROR- $\alpha$ ; 2gtm:促分裂原活化蛋白激酶; 2p1t:视黄酸受体; 2rh1: $\beta$ -2 肾上腺素受体; 1uwH: B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶; 1w6k:人氧鲨烯环化酶; 1oj9:单胺氧化酶 A 和 B	
LHC-09	2hd1, 1z11, 1xom, 1taz, 1so2, 2qyk:磷酸二酯酶; 1yos:过氧化物酶体增生物激活受体; 1fk6:非特异性脂质转移蛋白(植物); 1e2d:胸苷酸激酶; 1cjk:腺苷酸环化酶; 1dx4:乙酰胆碱酯酶;	1i7i:过氧化物酶体增生物 激活受体; 3bqd:糖皮质激素受体; 1t11:长链脂肪酸转移体

(续表2)

配体	++级	+++级
	2gtm:促分裂原活化蛋白激酶; 1xap, 2plt:视黄酸受体; 1j91:酪蛋白激酶II α 链; 1uwH:B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶; 1w6k:人氧鲨烯环化酶; 1jvm:电压依赖式钾通道	
LHC-10	1sao:磷蛋白样区域复合物; 1rw8:转移生长因子受体; 1ro6, 2oun, 2qyk:磷酸二酯酶; 1oec:成纤维细胞生长因子受体1和2型; 1e2d:胸苷酸激酶; 1cjk:腺苷酸环化酶; 1ckp:细胞周期蛋白依赖激酶; 1dx4:乙酰胆碱酯酶; 1ezq, 1iqn, 1fos:人凝血因子Xa; 1s9j, 1tvo, 2gtm, 3fme:促分裂原活化蛋白激酶; 1s0x:细胞核受体ROR-α; 1ezf:法呢酰基转移酶; 2fw3:肉毒碱邻位棕榈酰转移酶II; 1dx6:乙酰胆碱酯酶; 1og5, 2c19:细胞色素P450氧化酶; 1poq:伪结核病菌属耶尔森菌超抗原; 1t40:醛糖还原酶; 1y5m:92千道尔顿IV型胶原酶; 2gmX:C-Jun-N末端激酶1和3	2oj9:胰岛素样生长因子受体; 2npa, 1yos, 1i7i:过氧化物酶体增生物激活受体; 2hd1, 1z11, 1xom, 1so2:磷酸二酯酶; 2rh1:β-2肾上腺素受体; 1jvm:电压依赖式钾通道;
LHC-11	2hd1, 1xom, 1taz, 2oun, 2qyk:磷酸二酯酶; 1yos, 1i7i:PPARS; 1sao:磷蛋白样区域复合物; 1rw8:转移生长因子受体; 1n8y:表皮生长因子受体1型和2型; 1fos:人凝血因子Xa; 2c5w:青霉素结合蛋白; 2gtm, 3fme:促分裂原活化蛋白激酶; 2rh1:β-2肾上腺素受体; 1ezf:法呢酰基转移酶; 1pkg:酪氨酸激酶; 1pjk:酪蛋白激酶II α 链; 1s9i:双特异性促分裂原活化蛋白激酶激酶; 1dx6:乙酰胆碱酯酶; 1og5, 2c19, 2ovm:细胞色素P450氧化酶; 1pmq, 2gmX:C-Jun-N末端激酶1和3; 1poq:伪结核病菌属耶尔森菌超抗原; 1t40:醛糖还原酶; 2rfn:肝细胞生长因子受体;	2npa:过氧化物酶体增生物激活受体; 1z11, 1so2:磷酸二酯酶; 1hvy:胸苷酸合酶; 1e2d:胸苷酸激酶; 2e1:细胞色素P450氧化酶; 2fb8:B-Raf原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶;
LHC-12	2oj9:胰岛素样生长因子受体; 1oec:成纤维细胞生长因子受体1型和2型; 1n8y:表皮生长因子受体1型和2型; 1i7i:过氧化物酶体增生物激活受体;	2npa, 1yos:过氧化物酶体增生物激活受体; 1t40:醛糖还原酶

(续表 2)

配体	++级	+++级
	1e2d: 胸苷酸激酶;	
	1d3d: 凝血酶;	
	1dx4: 乙酰胆碱酯酶;	
	1s0x: 细胞核受体 ROR- $\alpha$ ;	
	2gtm, 3fme: 促分裂原活化蛋白激酶;	
	2oun, 2qyk: 磷酸二酯酶;	
	2p1t: 视黄酸受体;	
	1s9i: 双特异性促分裂原活化蛋白激酶;	
	1uwH: B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶;	
	1w6k: 人氧鲨烯环化酶;	
	2fw3: 肉毒碱邻位棕榈酰转移酶 II;	
	1pmq: C-Jun-N 末端激酶 1 和 3;	
	1jvm: 电压依赖式钾通道;	

表 3 靶标和相关疾病的对应表  
Table 3 Targets and relative diseases

靶点分类	靶标中文名称	靶标英文名称	相关疾病
核受体	过氧化物酶体增生物激活受体 PPAR $\alpha$ (2npa), $\gamma$ (1i7i), $\delta$ (1yos)	peroxisome proliferator-activated receptor	$\alpha$ : 2 型糖尿病, 脂代谢异常 $\gamma$ : 糖尿病, 肥胖症, 代谢综合征, 心血管疾病, 血脂障碍, 癌症 $\delta$ : 血脂障碍, 心血管疾病, 糖尿病, 肥胖症, 厌食症和易饿病
	孤儿核受体 ROR- $\alpha$ (1s0x)	retinoic acid receptor-related orphan receptor-alpha	胆固醇相关疾病, 慢性炎症性疾病
	视黄酸受体 RAR $\alpha$ (2p1t), RAR $\beta$ (1xap)	retinoic acid receptor	急性早幼粒细胞性白血病, 胰腺癌, 乳腺癌, 呼吸系统疾病
	$\beta$ -2 肾上腺素受体 (2rh1)	$\beta$ -2 adrenergic receptor	心律失常, 高血压, 心绞痛
激酶	糖皮质激素受体 (3bqd)	glucocorticoid receptor	内分泌、炎症、应激
	B-Raf 原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶; (1uwH) (2fb8)	B-Raf proto-oncogene serine/threonine protein kinase	癌症
其它	丝裂原活化蛋白激酶-14 (2gtm)	mitogen-activated protein kinase 14	炎症, 癌症
	磷酸二酯酶 PDE9 (2hd1), 4D (1xom), 4A (2qyk), 1B (1taz), 2A (1z11), 3B (1so2), 10A2 (2oun)	phosphodiesterase	炎症, 哮喘, 心血管疾病
	人氧鲨烯环化酶 (1w6k)	human OSC (oxidosqualene cyclase)	高胆固醇血症
	人醛糖还原酶 (1t40)	human aldose reductase	糖尿病

(下转第 149 页)

- [40] 毛淑杰, 程立平, 吴连英, 等. 天南星(虎掌南星)抗惊厥作用探讨 [J]. 中药材, 2001, 24 (11): 813-814.
- [41] 秦彩玲, 胡世林, 刘君英, 等. 有毒中药天南星的安全性和药理活性的研究[J]. 中草药, 1994, 25 (10): 527-530.
- [42] 赫炎, 吴连英, 王孝涛. 胆南星不同炮制品的药效和毒性实验研究 [J]. 中药材, 1997, 20 (9): 459-461.
- [43] 刘纯, 石莉萍, 焦淑萍. 天南星及炮制品镇痛作用与毒性相关性的实验观察[J]. 北华大学学报, 2001, 2 (6): 495-497.
- [44] 邢蜀林, 李谷霞, 丁建新, 等. 复方三生针的药理研究 [J]. 中药通报, 1987, 12 (9): 47-49.
- [45] 王义雄, 苗小春. L-缬氨酸-L-缬氨酸酐对血液灌流犬离体窦房结和乳头状肌的作用 [J]. 中国药理学报, 1986, 7 (5): 435-438.
- [46] 王关林, 蒋丹, 方宏筠. 天南星的抑菌作用及其机理研究 [J]. 畜牧兽医学报, 2004, 35 (3): 280-285.
- [47] 蒋丹, 岳静. 天南星对人工诱发鸡大肠杆菌病的药效试验 [J]. 鞍山师范学院学报, 2003, 5 (6): 74-76.
- [48] 柯文山, 杨金莲, 熊治廷. 天南星 (*Arisaema erubescens* Schott)对钉螺(*Oncomelania hupensis*)的毒杀作用 [J]. 生态毒理学报, 2006, 1 (3): 283-288.
- [49] 柯文山, 杨金莲, 杨建明, 等. 天南星 (*Arisaema erubescens* Schott)及其与链霉菌配伍灭螺效果 [J]. 环境科学与技术, 2006, 29 (2): 38-39.
- [50] 柯文山, 陈世俭, 杨金莲. 5种天南星植物水浸液的杀螺效果研究 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2007, 19 (1): 69-70.
- [51] 柯文山, 杨金莲, 孟珍, 等. 天南星有效成分的杀螺活性分析 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2008, 19 (2): 130-131.
- [52] 刘春梅, 陈文为. 天南星生物碱对鼠肝线粒体膜的作用 [J]. 生物化学杂志, 1989, 5 (5): 451-455.
- [53] 张企兰, 郑英, 张如松, 等. 虎掌南星、白附片抗氧化作用的实验研究 [J]. 中草药, 1996, 27 (9): 544-546.
- [54] 吴连英, 程丽萍, 毛淑杰, 等. 天南星(虎掌南星)生、制品毒性比较研究 [J]. 中国中药杂志, 1997, 22 (2): 90-92.

(上接第116页)

参考文献:

- [1] 郑洪伟, 牛新文, 朱君, 等. 查尔酮类化合物生物活性研究进展[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(18): 1445-1449.
- [2] 陈正隆, 徐为人, 汤立达. 分子模拟的理论与实践[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [3] 符海霞, 刘鹏, 王玉丽, 等. 梔子环烯醚萜类成分活性作用的虚拟评价[J]. 中草药, 2009, 40(5): 767-771.
- [4] 邢洁, 徐为人, 刘鹏, 等. 梔子和地黄环烯醚萜类成分抗炎作用的虚拟评价[J]. 中草药, 2009, 40 (6): 930-935.
- [5] 刘鹏, 王晶晶, 徐为人, 等. 黄酮苷元类与表皮生长因子受体结合模式的理论研究[J]. 药物评价研究, 2009, 32(1): 48-53.
- [6] Friesner R A, Banks J L, Murphy R B, *et al.* Glide: A new method for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy[J]. *Med Chem*, 2004, 479(7): 1739-1749.
- [7] Sherman W, Day T, Jacobson M P, *et al.* Novel procedure for modeling ligand/receptor induced fit effect[J]. *Med Chem*, 2006, 49(2): 534-553.
- [8] Wang R, Fang X, Lu Y, *et al.* The PDB bind database: Collection of binding affinities for protein-ligand complexes with known three-dimensional structures[J]. *Med Chem*, 2004, 47(12): 2977-2980.
- [9] Repasky M P, Shelley M, Friesner R A. Flexible ligand docking with glide[J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2007, (34)8: 8-12.
- [10] Leroux V, Maigret B. Should structure-based virtual screening techniques be used more extensively in modern drug discovery [J]. *Comput Appl Chem*, 2007, 24(1): 11-20.
- [11] 朱伟, 陈可冀, 徐筱杰. 计算机药物虚拟筛选技术在中医药领域中的应用前景[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(3): 263-266.
- [12] Krovat E M, Steindl T, Langer T. Recent advances in docking and scoring[J]. *Bentham Curr Comput-Aided Drug Design*, 2005, 35(1): 93-102.
- [13] Tuccinardi T. Docking-based virtual screening: recent developments[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2009, 12(3): 303-315.