

## 光谱法结合分子对接的甲苯磺丁脲与乳清蛋白的相互作用研究

李婉璐<sup>1</sup>, 李蕴哲<sup>1</sup>, 杨范莉<sup>1</sup>, 李静<sup>1</sup>, 邹媛<sup>1</sup>, 史博文<sup>2\*</sup>

1. 西安交通大学药学院, 陕西 西安 710061

2. 西安国际医学中心麻醉手术中心, 陕西 西安 710075

**摘要:** **目的** 在生理条件下使用紫外光谱法、荧光光谱法以及分子对接研究甲苯磺丁脲与乳清蛋白的相互作用。**方法** 实验选取激发波长280 nm, 测定不同温度下甲苯磺丁脲与乳清蛋白的荧光猝灭光谱; 通过相关参数(结合常数、结合位点数等)的计算以及热力学参数判断猝灭机制、甲苯磺丁脲与乳清蛋白的相互作用特点以及乳清蛋白构象的变化, 并通过分子对接方法探究药物与乳清蛋白之间可能存在的作用形式。**结果** 甲苯磺丁脲可使乳清蛋白内源荧光发生作用机制为复合式静态猝灭的猝灭; 以氢键、范德华力为主要作用力类型; 甲苯磺丁脲与乳清蛋白结合过程中存在非辐射能量转移, 促使乳清蛋白的荧光猝灭; 药物与蛋白的结合对乳清蛋白的构象无明显影响; 分子对接结果表明: 甲苯磺丁脲分别与Glu113残基形成1个氢键, 与Asp116残基形成2个氢键以及与Glu121残基形成2个氢键。**结论** 甲苯磺丁脲与乳清蛋白可以发生相互作用, 因此建议甲苯磺丁脲不要和牛奶同服。

**关键词:** 甲苯磺丁脲; 乳清蛋白; 相互作用; 光谱法; 分子对接

**中图分类号:** R657.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)03-0566-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.03.014

## Study on interaction between tolbutamide and lactalbumin by spectroscopy and molecular docking

LI Wanlu<sup>1</sup>, LI Yunzhe<sup>1</sup>, YANG Fanli<sup>1</sup>, LI Jing<sup>1</sup>, ZOU Yuan<sup>1</sup>, SHI Bowen<sup>2</sup>

1. School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

2. Anesthesia Operation Center, Xi'an International Medical Center, Xi'an 710075, China

**Abstract: Objective** To study the interaction between tolbutamide and lactalbumin under physiological conditions via fluorescence spectroscopy, ultraviolet spectroscopy and molecular docking. **Methods** The excitation wavelength of 280 nm was selected to measure the fluorescence quenching spectra at different temperatures. The quenching mechanism, the interaction characteristics between drug and lactalbumin, and the changes in the conformation of lactalbumin were determined by calculating related parameters (binding constant, number of binding sites, etc.) and thermodynamic parameters. The possible forms of interaction between drug and lactalbumin were explored by molecular docking method. **Results** Tolbutamide can cause lactalbumin endogenous fluorescence to occur by quenching by composite static quenching; the main force types are hydrogen bond and van der Waals force; It was inferred that non-radiative energy transfer occurred during the binding of tolbutamide to lactalbumin, which promoted the quenching of lactalbumin. Synchronous fluorescence spectroscopy, ultraviolet absorption spectroscopy and three-dimensional fluorescence spectra showed that the binding reaction had no obvious effect on the conformation of lactalbumin. The molecular docking results showed that tolbutamide formed one hydrogen bond with Glu113 residue, two hydrogen bonds with Asp116 residue and two hydrogen bonds with Glu121 residue. **Conclusion** Tolbutamide can spontaneously interact with lactalbumin. It is suggested that tolbutamide should not be taken with milk.

**Key words:** tolbutamide; lactalbumin; interaction; spectrometry; molecular docking

收稿日期: 2023-10-02

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2020ZDLSF05-12、2022ZDLSF05-07)

第一作者: 李婉璐(1999—),女,硕士研究生,研究方向为药物与生物大分子的相互作用。E-mail:3121315071@stu.xjtu.edu.cn

\*通信作者: 史博文(1984—),女,主治医师,研究方向为小分子与生物大分子相互作用。E-mail:jdyfyzhang@163.com

甲苯磺丁脲是第一代磺酰脲类口服降糖药<sup>[1]</sup>,在治疗2型糖尿病中可刺激胰腺分泌胰岛素,最早应用于临床,有研究表明其低血糖发生率低于非特异性长效磺酰脲类药物格列本脲和格列美脲。由于其代谢速度快,药效维持时间较短,因此较适用于老年糖尿病患者<sup>[2-3]</sup>。

乳清蛋白是广泛存在于牛乳中的一类有着较高营养价值的优质蛋白质,主要由牛血清白蛋白、 $\alpha$ -乳白蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白以及免疫球蛋白组成<sup>[4]</sup>。乳清蛋白必备氨基酸种类齐全、数量充足且比例适当,是一类营养价值较高的优质蛋白。有研究证明乳清蛋白酶解物有着降低血糖功效:促进葡萄糖转运至细胞后并将其存储于骨骼肌中,还可以促进胰岛素分泌激素的释放等。日常生活中人们喜欢使用牛奶送服药物,减少药物的苦涩感。然而食品成分与药物相互作用不容忽视,合适的食药组合能使药物不良反应降低、药物生物利用率增大<sup>[5]</sup>。然而,尚未见关于甲苯磺丁脲与乳清蛋白之间的相互作用及机制的相关研究。

本研究选用具有选择性好、灵敏度高、操作方式简单等优点的光谱法<sup>[6-7]</sup>,探究甲苯磺丁脲与乳清蛋白的相互作用特点,为研究药物与乳清蛋白相互作用,阐明合理用药提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

RF-5301pc型荧光分光光度计、UV-2450型紫外分光光度计、AY210分析天平(日本岛津公司);1810b型超纯水机(上海摩勒生物科技有限公司);XW-80A旋混合器(上海驰唐电子有限公司);DF-101集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司)。

### 1.2 主要试剂

甲苯磺丁脲(分析纯,CAS号:64-77-7,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);甲醇(AR,CAS号:67-56-1,天津市天力化学试剂有限公司);乳清蛋白(CAS号:9013-90-5,上海麦克林生化科技有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 溶液的配制

甲苯磺丁脲用甲醇溶解配制成 $3.70 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的储备液;乳清蛋白用PBS(pH 7.4)缓冲液溶解配制成 $5.3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的储备液;所有储备液均于4 °C冰箱保存备用。

### 2.2 不同温度下甲苯磺丁脲与乳清蛋白的荧光猝灭光谱及紫外光谱检测

精密量取10 mL乳清蛋白储备液于试管中,逐次加入2  $\mu\text{L}$ 甲苯磺丁脲储备液,涡旋,恒温水浴反应5 min;另精密量取10 mL乳清蛋白储备液于试管中,于25 °C恒温水浴5 min后加入一定量的甲苯磺丁脲溶液至试管中,使得药物浓度等于乳清蛋白储备液的浓度,恒温水浴反应5 min。分别扫描上述溶液在280 nm激发波长下290~410 nm荧光光谱以及扫描200~400 nm的紫外光谱。按上述方法在25、30、37 °C测定。

本研究所涉及到的荧光强度均通过式(1)进行了内滤校正<sup>[8]</sup>:

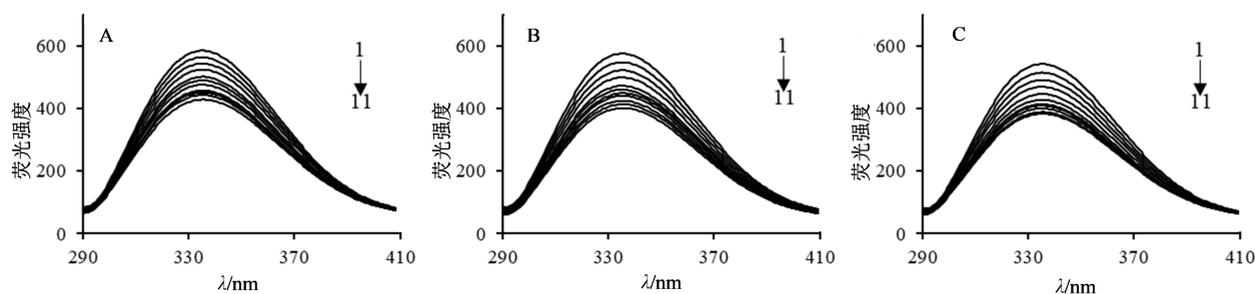
$$F_{\text{cor}} = F_{\text{obs}} \times 10^{(A_{\text{ex}} + A_{\text{em}})/2} \quad (1)$$

$F_{\text{obs}}$ 、 $F_{\text{cor}}$ 分别表示校正前、后的最大发生荧光; $A_{\text{ex}}$ 、 $A_{\text{em}}$ 分别表示药物在激发波长、发射波长下的紫外吸光度值

## 3 结果

### 3.1 甲苯磺丁脲猝灭乳清蛋白荧光的机制

从25、30、37 °C下的荧光猝灭光谱(图1)可知,甲苯磺丁脲可使乳清蛋白的荧光产生猝灭,并且增



$C_{\text{乳清蛋白}} = 5.3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 1~11- $C_{\text{甲苯磺丁脲}} = 0, 0.19 \times 10^{-6}, 0.37 \times 10^{-6}, 0.56 \times 10^{-6}, 0.74 \times 10^{-6}, 0.93 \times 10^{-6}, 1.11 \times 10^{-6}, 1.30 \times 10^{-6}, 1.48 \times 10^{-6}, 1.67 \times 10^{-6}, 1.85 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 图6、7同。

$C_{\text{lactalbumin}} = 5.3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 1~11- $C_{\text{tolbutamide}} = 0, 0.19 \times 10^{-6}, 0.37 \times 10^{-6}, 0.56 \times 10^{-6}, 0.74 \times 10^{-6}, 0.93 \times 10^{-6}, 1.11 \times 10^{-6}, 1.30 \times 10^{-6}, 1.48 \times 10^{-6}, 1.67 \times 10^{-6}, 1.85 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , same as fig. 6, 7.

图1 25 °C(A)、30 °C(B)、37 °C(C)下甲苯磺丁脲-乳清蛋白的荧光猝灭光谱

Fig. 1 Fluorescence quenching spectra of tolbutamide-lactalbumin at 25 °C (A), 30 °C (B), and 37 °C (C)

加甲苯磺丁脲浓度,可降低乳清蛋白的荧光强度。由此可推测,甲苯磺丁脲与乳清蛋白间发生了相互作用。根据不同温度下甲苯磺丁脲-乳清蛋白荧光猝灭光谱中 338 nm 处的数据作 Stern-Volmer 曲线(图2)。由拟合的曲线可知甲苯磺丁脲与乳清蛋白的线性方程及相关参数,见表1。根据 Stern-Volmer 方程<sup>[9]</sup>可分析猝灭机制。

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_q \tau_0 [Q] = 1 + K_{sv} [Q] \quad (2)$$

$F_0$ 、 $F$  分别表示荧光强度(不加猝灭剂)、荧光强度(加猝灭剂); $K_q$ 、 $K_{sv}$  分别为双分子表观猝灭常数、猝灭速率常数; $\tau_0$  表示无猝灭剂条件下荧光分子的平均寿命(约为  $10^{-8}$  s); $[Q]$  为猝灭剂浓度

$K_{sv}$  随温度升高而增大,初步判断动态猝灭为其猝灭机制,但由于双分子表观猝灭常数  $K_q$  值远超过最大值  $2 \times 10^{10} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}$ ,说明其形成

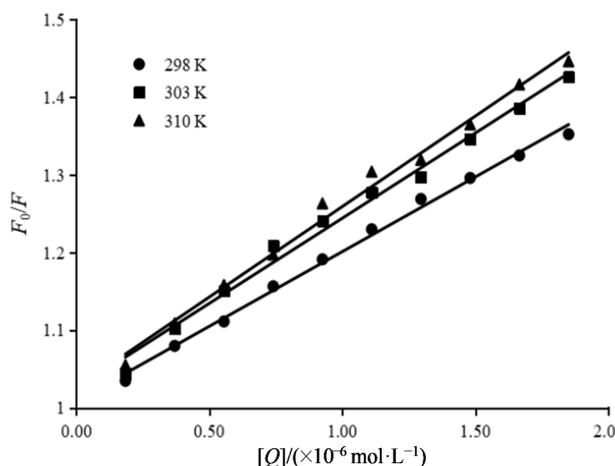


图2 不同温度下甲苯磺丁脲-乳清蛋白的Stern-Volmer曲线  
Fig. 2 Stern-Volmer plots for fluorescence quenching of tolbutamide-lactalbumin at different temperatures

表1 甲苯磺丁脲猝灭乳清蛋白的Stern-Volmer方程及其参数

Table 1 Stern-Volmer equation and parameters for tolbutamide-lactalbumin

T/K	Stern-Volmer方程	$K_{sv}/(\times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1})$	$K_q/(\times 10^{14} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s})$	相关系数
298	$y=0.1925x+1.0088$	0.1925	0.1925	0.9951
303	$y=0.2196x+1.0248$	0.2196	0.2196	0.9901
310	$y=0.2332x+1.0262$	0.2332	0.2332	0.9916

了复合物从而引起乳清蛋白荧光猝灭,即说明其机制为复合式静态猝灭。

### 3.2 甲苯磺丁脲与乳清蛋白的结合常数与结合位点

甲苯磺丁脲与乳清蛋白结合以静态猝灭为主,其结合常数  $K$  和结合位点数  $n$  可根据方程式(3)计算<sup>[10]</sup>:

$$\lg\left(\frac{F_0-F}{F}\right) = \lg K + n \lg [Q] \quad (3)$$

$K$ 、 $n$  分别表示T温度下的结合常数以及结合位点数

作甲苯磺丁脲对乳清蛋白作用的双对数曲线图(图3),相关计算结果见表2。甲苯磺丁脲的结合位点数  $n$  在不同温度下均约等于1,说明甲苯磺丁脲与乳清蛋白结合时只存在1个高亲和力的结合位点,即二者间形成了1:1的复合物。同时随着温度的升高,甲苯磺丁脲的结合常数和结合位点数均减小,说明温度升高可能对药物与乳清蛋白形成配合物稳定性有一定影响。

### 3.3 甲苯磺丁脲与乳清蛋白的相互作用力类型

通过 Van't Hoff 方程<sup>[11]</sup>可分析甲苯磺丁脲与乳清蛋白之间的作用力类型:

$$\ln K = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} \quad (4)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = -RT \ln K \quad (5)$$

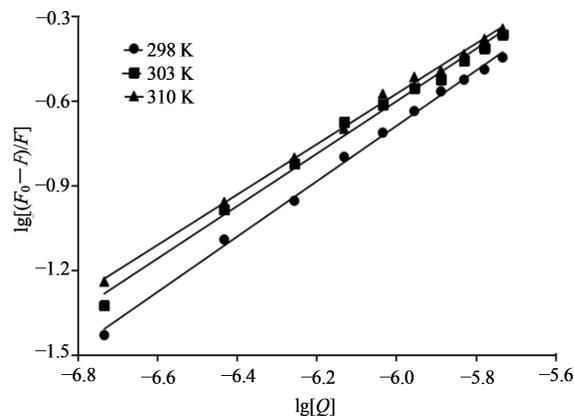


图3 甲苯磺丁脲-乳清蛋白的双对数曲线

Fig. 3 Plots of  $\lg[(F_0-F)/F]$  against  $\lg[Q]$  for tolbutamide-lactalbumin

表2 甲苯磺丁脲猝灭乳清蛋白的结合常数及结合位点数

Table 2 Binding constants and binding sites for tolbutamide binding to lactalbumin

T/K	线性方程	$K/(\times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1})$	$n$	相关系数
298	$y=0.8937x+4.7871$	158.45	0.98	0.9973
303	$y=0.9297x+4.9768$	94.80	0.93	0.9919
310	$y=0.9814x+5.1999$	61.25	0.89	0.9966

$K$ 表示 $T$ 温度时的结合常数; $T$ 为绝对温度; $R$ 表示普适气体常量; $\Delta G$ 、 $\Delta H$ 、 $\Delta S$ 分别表示反应的标准摩尔吉布斯自由能变、反应焓变、反应熵变

根据计算结果可作  $\ln K-1/T$  的线性回归图(图4),由直线的斜率和截距计算得甲苯磺丁脲与乳清蛋白结合过程的热力学参数,结果见表3。

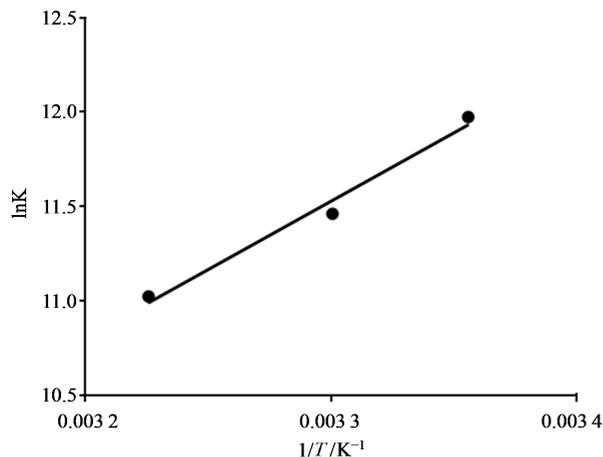


图4 甲苯磺丁脲-乳清蛋白的 Van't Hoff 图  
Fig. 4 Van't Hoff plot for interaction of tolbutamide with lactalbumin

表3 甲苯磺丁脲-乳清蛋白体系的热力学参数

Table 3 Thermodynamic parameters of tolbutamide binding to lactalbumin

$T/K$	$\Delta G/(kJ \cdot mol^{-1})$	$\Delta H/(kJ \cdot mol^{-1})$	$\Delta S/(J \cdot K^{-1} \cdot mol)$	相关系数
298	-29.56	-60.16	-102.67	0.982 8
303	-29.05			
310	-28.33			

结果表明, $\Delta G$ 为负值,说明其相互作用过程是自发进行的; $\Delta H$ 和 $\Delta S$ 均为负值,说明氢键和范德力为两者间的主要作用力。

### 3.4 甲苯磺丁脲与乳清蛋白相互作用的结合距离

通过 Förster 非辐射能量转移理论<sup>[12]</sup>可得乳清蛋白与甲苯磺丁脲的能量转移效率( $E$ )和结合距离( $r$ ):

$$E = 1 - \frac{F}{F_0} = \frac{R_0^6}{R_0^6 + r^6} \quad (6)$$

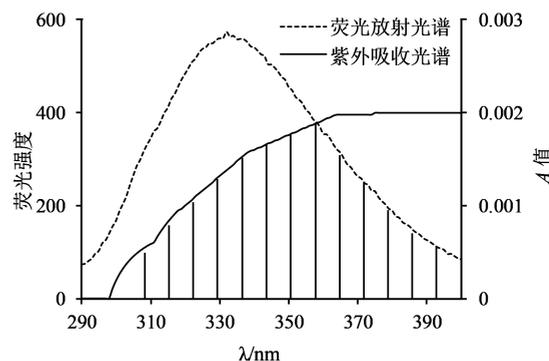
$$R_0^6 = 8.8 \times 10^{-25} K^2 N^4 \Phi J \quad (7)$$

$$J = \frac{\sum F(\lambda) \varepsilon(\lambda) \lambda^4 d\lambda}{\sum F(\lambda) d\lambda} \quad (8)$$

$R_0$ 表示转移效率为50%时的临界距离; $K^2$ 、 $N$ 、 $\Phi$ 分别表示偶极空间取向因子、介质折射指数以及供能体的荧光量子产率; $J$ 表示供能体的荧光发射光谱和受能体的紫外吸收光谱的重叠积分; $F(\lambda)$ 、 $\varepsilon(\lambda)$ 分别表示供能体在波长 $\lambda$ 处的荧光强

度、受能体在波长 $\lambda$ 处的摩尔吸光系数

通过查阅文献报道<sup>[13-15]</sup>得 $K^2$ 值为2/3,乳清蛋白的折射指数为1.336,荧光量子产率为0.118。计算得乳清蛋白荧光发射光谱与甲苯磺丁脲溶液的紫外吸收光谱之间重叠积分(图5)。苯磺丁脲-乳清蛋白体系的能量转移参数分别为 $J 2.42 \times 10^{-16} cm^3 \cdot L \cdot mol^{-1}$ ;  $R_0 1.32 nm$ ;  $E 0.42$ ;  $r 1.39 nm$ 。 $r$ 均小于7 nm,说明药物与蛋白间发生了非辐射能量转移。



$$C_{\text{甲苯磺丁脲}} = C_{\text{乳清蛋白}} = 5.3 \times 10^{-6} mol \cdot L^{-1}$$

$$C_{\text{lactalbumin}} = C_{\text{tolbutamide}} = 5.3 \times 10^{-6} mol \cdot L^{-1}$$

图5 甲苯磺丁脲的紫外吸收光谱与乳清蛋白荧光发射光谱的重叠图

Fig. 5 Overlap of fluorescence spectrum of lactalbumin and absorption spectrum of tolbutamide

### 3.5 甲苯磺丁脲对乳清蛋白构象的影响

在室温条件下,甲苯磺丁脲与乳清蛋白在 $\Delta\lambda = 15 nm$ (酪氨酸残基)和 $\Delta\lambda = 60 nm$ (色氨酸残基)时相互作用的同步荧光光谱见图6。

酪氨酸残基和色氨酸残基的荧光强度随着甲苯磺丁脲浓度的增加而降低,在 $\Delta\lambda = 15 nm$ 和 $\Delta\lambda = 60 nm$ 时峰位未发生明显改变,药物对酪氨酸和色氨酸残基所处的微环境没有显著作用<sup>[16]</sup>。

### 3.6 甲苯磺丁脲对乳清蛋白酪氨酸和色氨酸残基微环境的影响

紫外吸收光谱结果见图7。乳清蛋白在210 nm附近有最大吸收,且 $A$ 值随着药物浓度的增大而降低,说明甲苯磺丁脲与乳清蛋白间发生了相互作用并形成了基态复合物,在280 nm附近甲苯磺丁脲对乳清蛋白的紫外吸收光谱峰位没有明显影响,表明其对乳清蛋白的构象影响不显著。

### 3.7 甲苯磺丁脲对乳清蛋白肽链骨架的影响

通过在激发波长220~500 nm处扫描乳清蛋白储备液以及乳清蛋白-甲苯磺丁脲体系的三维荧光光谱(图8)可知,荧光特征峰峰a和b的峰强没有产生明显变化,最大发射波长也没有明显的红蓝移,这也说明了药物与乳清蛋白产生相互作用,但药物

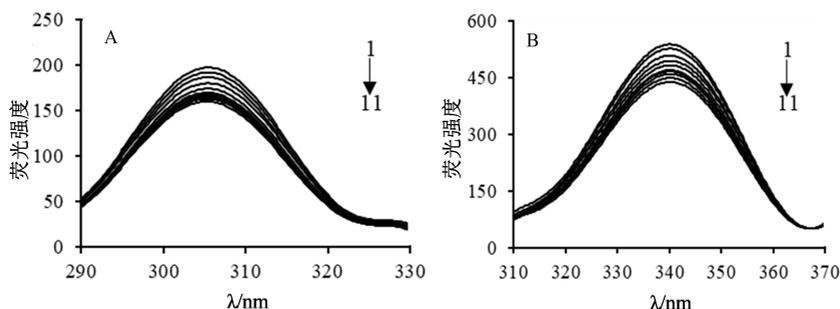


图 6  $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$  (A)、 $\Delta\lambda = 60 \text{ nm}$  (B) 时甲苯磺丁脲-乳清蛋白的同步荧光光谱

Fig. 6 Effect of tolbutamide on synchronous fluorescence spectra of lactalbumin at  $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$  (A) and  $\Delta\lambda = 60 \text{ nm}$  (B)

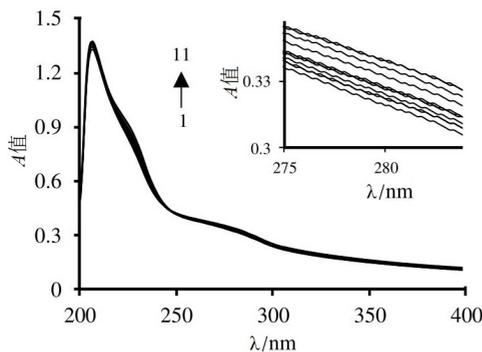


图 7 甲苯磺丁脲-乳清蛋白的紫外光谱

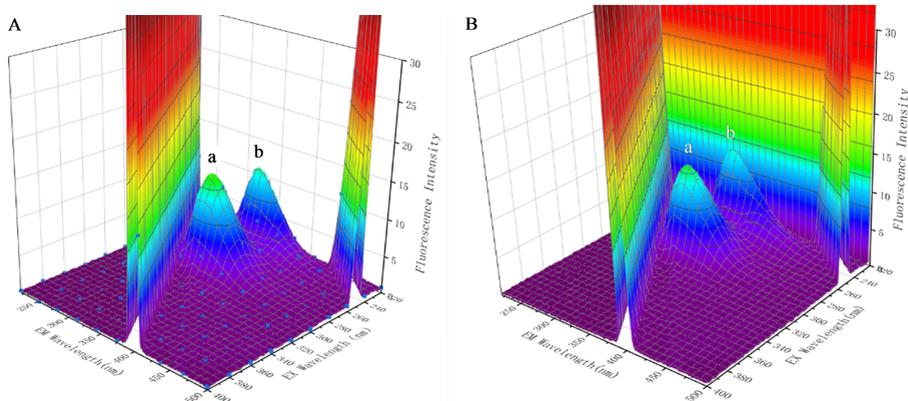
Fig. 7 Effect of tolbutamide on ultraviolet spectra of lactalbumin

没有显著改变蛋白质所处的微环境和肽链骨架结构。

### 3.8 甲苯磺丁脲与乳清蛋白结合分子对接

通过 AutoDock Vina 将甲苯磺丁脲和优化后的乳清蛋白晶体结构进行分子对接, 获得最可能的结合构象, 最后使用 PyMOL 进行绘图(图 9)。

甲苯磺丁脲的分子对接结果为: 在 Glu113、Asp116、Glu121 残基周围甲苯磺丁脲与乳清蛋白通过氢键进行相互作用, 分别与 Glu113、Asp116、Glu121 残基形成 1、2、2 个氢键。



$C_{\text{甲苯磺丁脲}} = C_{\text{乳清蛋白}} = 5.3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 峰 a、b-特征峰  
 $C_{\text{lactalbumin}} = C_{\text{tolbutamide}} = 5.3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; Peaks a and b-characteristic peaks

图 8 乳清蛋白(A)、甲苯磺丁脲-乳清蛋白(B)的三维荧光光谱

Fig. 8 3D fluorescence spectra of lactalbumin in absence (A) and presence (B) of tolbutamide

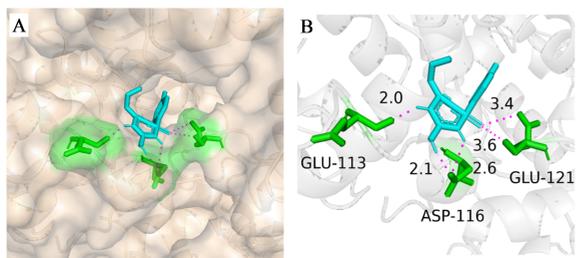


图 9 甲苯磺丁脲与乳清蛋白分子对接的结合构象(A)及氢键(B)

Fig. 9 Binding conformation (A) and hydrogen bonding (B) of toluenesulfonylurea docking with lactalbumin molecules

### 3 讨论

本研究探讨了甲苯磺丁脲与乳清蛋白间的相互作用。荧光猝灭实验说明: 甲苯磺丁脲与乳清蛋白产生复合式静态猝灭, 以 1:1 形成了相应复合物, 以氢键和范德华力为主要作用力; 甲苯磺丁脲与乳清蛋白之间产生了能量转移。通过紫外光谱、同步荧光光谱以及三维荧光光谱可知: 两者的结合对乳清蛋白的构象没有显著影响。分子对接结果说明: 甲苯磺丁脲分别与 Glu113、Asp116、Glu121 残基形成 1、2、2 个氢键。

由于药物以游离态在肠道吸收,因此药物与乳清蛋白需要解离,来保证药物的吸收。日常生活中常见的果汁中的大量植物化学物质已被证实能与一些药物进行相互作用,且在临床上出现显著不良反应<sup>[17]</sup>。牛奶作为餐桌上常见的一种高蛋白含量食物组分,其与药物间相互作用也会降低药物的生物利用率<sup>[18]</sup>,尤其是其存在的离子与药物之间的螯合作用会影响药物在体内的吸收。因此建议甲苯磺丁脲不要和牛奶同服。为进一步验证本研究结果,可结合体内外实验如肠吸收、药效学、药动学等,进一步验证研究结论。

本研究探究甲苯磺丁脲与乳清蛋白之间的相互作用,有助于说明甲苯磺丁脲与乳清蛋白相互作用机制,为合理用药提供理论依据,甲苯磺丁脲与乳清蛋白可发生相互作用,建议不要与牛奶同服。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中国药典[S]. 二部. 2020. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume II. 2020.
- [2] Douros A, Yin H, Yu O H Y, et al. Pharmacologic differences of sulfonyleureas and the risk of adverse cardiovascular and hypoglycemic events [J]. Diabetes Care, 2017, 40(11): 1506-1513.
- [3] 张益民, 孙健, 李建炜. 糖尿病药物治疗的现状 [J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 2004(1): 79-81. Zhang Y M, Sun J, Li J W. Actuality of medicine treatment to Diabetes mellitus [J]. J Handan Med Coll, 2004(1): 79-81.
- [4] 刘永峰, 张薇, 刘婷婷, 等. 乳蛋白中乳清蛋白与酪蛋白组成、特性及应用的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2020, 41(23): 354-358. Liu Y F, Zhang W, Liu T T, et al. Research progress on composition, characteristics and applications of whey protein and casein in milk protein [J]. Sci Technol Food Ind, 2020, 41(23): 354-358.
- [5] 徐天豪. 牛奶对羟氯喹生物活性的影响及其分子互作研究 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2022. Xu T H. Effects of milk on hydroxychloroquine bioactivity and molecular interactions [D]. Hangzhou: Zhejiang Gongshang University, 2022.
- [6] Abdelhameed A S, Alanazi A M, Bakheit A H, et al. Fluorescence spectroscopic and molecular docking studies of the binding interaction between the new anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib and bovine serum albumin [J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2017, 171: 174-182.
- [7] 王军, 王周利, 程晶晶. 多光谱法结合分子对接研究柠檬黄与牛血清白蛋白的相互作用 [J]. 光谱学与光谱分析, 2022, 42(3): 904-909. Wang J, Wang Z L, Cheng J J. Interaction between tartrazine and bovine serum albumin using multispectral method and molecular docking [J]. Spectrosc Spectr Anal, 2022, 42(3): 904-909.
- [8] 李娜, 周伟杰, 张丹, 等. 17 $\alpha$ -乙炔基雌二醇与人血清白蛋白的作用机制研究 [J]. 分析实验室, 2022, 41(3): 255-261. Li N, Zhou W J, Zhang D, et al. Interaction mechanism between 17  $\alpha$ -ethinyl estradiol and human serum albumin [J]. Chin J Anal Lab, 2022, 41(3): 255-261.
- [9] Chai W M, Ou-Yang C, Huang Q, et al. Antityrosinase and antioxidant properties of mung bean seed proanthocyanidins: Novel insights into the inhibitory mechanism [J]. Food Chem, 2018, 260: 27-36.
- [10] Moradi S, Ahmadi P, Karami C, et al. Evaluation of the effects of isoniazid and rifampin on the structure and activity of pepsin enzyme by multi spectroscopy and molecular modeling methods [J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2021, 253: 119523.
- [11] Wang R, Hu X, Pan J H, et al. Interaction between quinoline yellow and human serum albumin: Spectroscopic, chemometric and molecular docking studies [J]. J Sci Food Agric, 2019, 99(1): 73-82.
- [12] 李旭. 多光谱法和分子对接技术研究几种抗微生物兽药与蛋白及DNA的相互作用机制 [D]. 长春: 长春师范大学, 2022. Li X. Multi spectral and molecular docking techniques were used to study the interaction mechanisms between several antimicrobial veterinary drugs and proteins and DNA [D]. Changchun: Changchun Normal University, 2022.
- [13] Mohammadi F, Moeeni M. Study on the interactions of trans-resveratrol and curcumin with bovine  $\alpha$ -lactalbumin

- by spectroscopic analysis and molecular docking [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, 50: 358-366.
- [14] Song H, Chen C Y, Zhao S L, et al. Interaction of Gallic acid with trypsin analyzed by spectroscopy [J]. *J Food Drug Anal*, 2015, 23(2): 234-242.
- [15] Zhu S J, Bai X X, Zhu J, et al. Multi-spectral techniques and molecular docking to investigation of the interaction between ferulic acid and pepsin [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2021, 251: 119442.
- [16] Liang G W, Chen Y C, Wang Y, et al. Interaction between saikosaponin D, paeoniflorin, and human serum albumin [J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 249.
- [17] Petric Z, Žuntar I, Putnik P, et al. Food-drug interactions with fruit juices [J]. *Foods*, 2020, 10(1): 33.
- [18] 王海林. 硫酸羟氯喹与食物组分的相互作用 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2022.
- Wang H L. The interaction of hydroxychloroquine sulfate with food components [D]. Hangzhou: Zhejiang Gongshang University, 2022.

[责任编辑 兰新新]