

非线性吸收药动力学等特征。吸收高变异可能导致灯盏乙素口服制剂在某些患者未起效的同时在另一些患者体内出现不良反应,这些吸收药动力学特征将会对其口服制剂的临床应用产生非常大的不利影响。以上生物药剂学研究提示灯盏乙素口服制剂的药物制剂学有待进一步研究,以解决这种“不良”吸收特征。

灯盏乙素的分析已达到 0.2 mg/mL 的最低定量限^[17],这极大地解决了灯盏乙素给药后因为血药浓度低而造成其人体内药动力学研究困难的问题。灯盏乙素的吸收差、药效好,起效时间远长于其半衰期和药物总成分排泄速率这小于原药的排泄速率等药效、药代学特点显示其体内药学尤其是其活性代谢产物仍有待进一步研究,这对于新活性成分的研发,灯盏乙素口服制剂的改进,人体内药动力学特征的研究和临床给药均有很大帮助。

References:

- [1] Hu X M, Zhou M M, Zeng F D. Neuroprotective effects of scutellarin on rat neuronal damage induced by cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26 (12): 1454-1459.
- [2] Liu H, Yang X, Tang R, et al. Effect of scutellarin on nitric oxide production in early stages of neuron damage induced by hydrogen peroxide [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51(3): 205-210.
- [3] Zhao Q. The effects of breviscapin on AT-Ⅱ activity, tPA and PAI in dogs during acute myocardial ischemia [J]. *Acta Univ Med Second Shanghai* (上海第二医科大学学报), 1996, 16(1): 26-28.
- [4] Wang Z Y. Inhibitory effects of new-breviscapine on thrombosis in vivo [J]. *J Chin Integr Med* (中西医结合学报), 1989, 9(1): 26-28.
- [5] Yang X F, He W, Lu W H, et al. Effects of scutellarin on liver function after brain ischemia/reperfusion in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 2003, 24(11): 1118-1124.
- [6] Zhou Z T, Zhang S L, Hua L, et al. Study of Resisting leukoplakia canceration and angiogenesis of Herba Erigerontis [J]. *Shanghai J Stomatol* (上海口腔医学), 2000, 9(2): 110-113.
- [7] Liu H, Yang X, Zhou L, et al. Study on effects of scutellarin on scavenging reactive oxygen [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2002, 25(7): 491-493.
- [8] Ge Q H, Zhou Z, Zhi X J, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of breviscapine in beagle dogs [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2003, 34(12): 618-621.
- [9] Ding J S, Zhang J S. Absorption of breviscapine in small intestine of rat [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2003, 34(1): 65-69.
- [10] Hao X, Cheng G, Yu J E, et al. Study on the role of hepatic first-pass elimination in the low oral bioavailability of scutellarin in rats [J]. *Pharmazie*, 2005, 60(6): 477-478.
- [11] Cai X L. Absorption, distribution and excretion of 3H-scutellarin in mice [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1981, 12(2): 26.
- [12] Lü W, Guo J, Li J, et al. Distribution of liposomal breviscapine in brain following intravenous injection in rats [J]. *Int J Pharm*, 2005, 306(1-2): 99-106.
- [13] Zhang J L, Che Q M, Li S Z, et al. Study on metabolism of scutellarin in rats by HPLC-MS and HPLC-NMR [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2003, 5(4): 249-256.
- [14] Li S, Jiang X, Yang Q, et al. Pharmacokinetics of scutellarin in rabbits [J]. *J Biomed Eng* (生物医学工程杂志), 2003, 20(4): 692-694.
- [15] Liu Y M, Lin A H, Chen H, et al. Study on pharmacokinetics of scutellarin in rabbits [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2003, 38(10): 775-778.
- [16] Jiang X H, Li S H, Lan K, et al. Study on the pharmacokinetics of scutellarin in dogs [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2003, 38(5): 371-373.
- [17] Yulan S, Fang F. Sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of scutellarin in human plasma; Application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B*, 2006, 830(1): 1-5.
- [18] Zhang G H, Wang Q, Chen J J, et al. The anti-HIV-1 effect of scutellarin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334(3): 812-816.

利用 CrossFire Beilstein 数据库检索天然产物信息

沈雪砚

(天津药物研究院,天津 300193)

CrossFire Beilstein 是世界上最大的关于有机化学数值与事实数据库,由 Beilstein Chemie Daten und Software GmbH 与 MDL Information Systems GmbH 共同推出,数据库以其优异的分子结构搜寻界面和各种资料间的超链接设计,使检索变得非常方便。为满足科研及药物创新的需要,2006 年本院图书馆购买了该数据库的使用权,通过在线联机方式使用。本文从利用 CrossFire Beilstein 数据库检索天然产物文献信息的角度,介绍了数据库的概况、主要检索方法和特点。

1 数据库概况

CrossFire Beilstein 数据来源于 1779 年至 1959 年出版的 *Beilstein Handbook*、*Beilstein Handbook of Organic Chemistry* 从正编到第四补编的全部内容和 1960 年以来的原始文献(各种国际性的科学杂志以及专利文献、重要的学

位论文和会议报告等)中报道的所有有机化合物的性质及其制备方法^[1]。数据可追溯到 1771 年,来源于 180 种期刊,其主要原始数据的索引分为 3 部分内容:化学物质部分(substances)已收录约 921 万个有机化合物的结构式信息,每年新增 55 万余个新化合物,60 万余个生物活性数据,14 万余条药理学、生态学信息;反应部分(reactions)已收录约 1 000 万条有机反应式,详细记载了化合物的制备,包括反应物及中间产物的合成路线、反应条件,用户通过反应式检索选择和研究特定的反应路径,并提供化学物质制备的详细资料;文献部分(citations)包括近 200 万篇引文、题录及文摘^[2]。这 3 部分数据信息之间实现了超链接,可在不同的数据类型间进行全面的搜索。

数据库中还包含大量天然产物(来源于动物、植物、微生物

物)方面的信息,专门列有从天然产物分离的物质(isolation from natural product)定义字段,收录了 14 万余篇天然产物文献,其中具有药理活性的结构 3 万余篇,提供了天然产物的成分结构、植物拉丁名、化学名、生物活性、反应物、药理实验模型、毒理、代谢、核磁、质谱和红外等方面数据。

2 检索平台

检索以 MDL CrossFire Commander V. 7 SP2 (Build 46)为平台,采用客户/服务器方式,检索速度较快,具有方便、灵活的查询功能,可以将多种检索运算符和数据类型进行组配,以检索相关的结构、反应及文本数据。结构绘制和显示需要用到内嵌结构绘制和显示软件 ISIS Draw 2.5,与检索界面实现了无缝链接。

3 检索途径

3.1 结构式检索(Structure Search):是 CrossFire Beilstein 数据库特有的检索方法,通过内嵌的绘制结构软件,绘制出化合物结构或反应结构式进行检索。结构编辑功能强大,不但可以绘制化合物结构或反应结构式,还可以标明原子的属性,如化合价、质量、电荷、键的立体属性等,可以进行结构、亚结构(substructures)、Markush 结构和立体结构的检索。例如,将已知的天然产物苦参碱的结构在结构编辑窗口(structure editor)画出,点击“start search”按键,即可检索到苦参碱及其衍生物的 48 条结构信息,44 条化学反应信息。该方法能帮助研究人员形成新思路,设计合成路径,是中草药天然产物提取分离,结构鉴定和改造,优化母体结构寻找先导化合物的有效工具。

在该检索平台中,内嵌了一个 AutoNom (automatic nomenclature),是应用计算机系统全自动生成 IUPAC (国际理论和应用化学联合会系统)命名的系统,由 MDL Information Systems 推出,系统根据用户绘制的化合物结构图无条件地自动命名。

3.2 关键字检索(Text Search):是一种简便易行的全文本数据检索,包括 Author、Title、Abstract、Journal Title、Patent Number、Publication Year 等字段,适用于检索策略较为简单的查询。在文本检索框中(Search All Text Area),输入一个或多个关键词,检索词之间可进行 and、not、or、proximity 等布尔逻辑组配,并定义查询的索引以及查询结构的显示方式。例如:在文本检索框中输入关键词 matrine (苦参碱),分别检索到 12 条化学物质、19 条反应和 24 条引文信息;还可以进一步限定,检索植物四翅槐 *Sophora tonkinensis*

中苦参碱类成分,可以将 3 个词直接输入进行检索,得到 2 条信息,其中 1 条为 *Chem Pharm Bull* (1999, 47(3): 448-450)报道了从四翅槐叶中得到两个苦参碱类新化合物。

3.3 事实检索(Fact Search):是一个高级检索,能实现快速数据检索。有两种界面:一是 Advanced Search 方式,专家检索式,可直接在该检索窗口提问,并可任意组配提问,这种方式要求检索人员熟悉数据库的各字段的代码,掌握检索规则。例如:检索有关紫杉醇(taxol)的抗癌方面的信息,输入检索表达式:ab="taxol" and pharm.e="anticancer",检索结果为 13 条 substances,9 条 citations,80 条 reactions 信息。其中,pharm.e 为 Effect 的代码。若想进一步了解纯化方面的研究信息,还可增加 Purification 字段的代码 pur,表达式为 ab="taxol" and pharm.e="anticancer" and pur,检索结果为 2 条 substances,4 条 reactions,21 条 citations 信息。二是 Guided Search 方式,表格检索式,是在预定义的检索表格(Predefined Search Forms)提问编辑器中检索,可从 300 多个字段代码列表中和在字段检索词的索引字典中选择。这种方式是一种方便灵活而又直观的检索方式,可以将不同的数据类型用多种逻辑运算符进行组合,可以简化检索条件的表达过程,确保了检索字段代码及检索词输入的准确性。预定义表格中有 Bibliographic Data、Ecotoxicological Data、Molecular Formula Search、Pharmacological Data、Physical Data、Reaction Data、Substance Identification Data、Solubility Data 9 个数据类型,便于用户通过预先的设定对特别事实进行可控检索。例如:寻找一种溶剂,要求它在 760 mmHg 下的沸点小于 120 °C,不能含氯元素,而且需要了解它的密度和黏度方面的数据,就可以用自定义表格来进行查询。

4 结语

中草药天然产物中存在大量结构新颖、作用独特的活性分子或先导化合物,从中草药中寻找有效成分,发现具有生物活性的先导化合物是创新药物的源头,利用数据库的结构式检索来发现新型的先导化合物,探索分子结构和活性间的相互关系,进而再进行结构优化来创新制药,相信 CrossFire Beilstein 数据库会成为新药研究与开发的好助手。

References:

- [1] Ren P, Sun W, Yang Y. A Comparison and analysis of several chemical databases [J]. *Inf Sci* (情报科学), 2003, 21(5): 499-504.
- [2] Lu S P. CrossFire Beilstein database and its retrieval [J]. *New Technol Lab Inf Serv* (现代图书情报技术), 2004, (9): 44-46.

第六届中国药学会学术年会 10 月广州召开

由中国药学会主办,广东省食品药品监督管理局承办,广东普乐康药业有限公司、广东省药学会协办的第六届中国药学会学术年会,定于 2006 年 10 月 10 日至 12 日在广州市举行。

大会主题是:医药自主创新与可持续发展。

大会将邀请国家政府部门领导和中国药学会所属 15 个专业委员会推荐的著名专家作大会报告,并进行 7 个分会场专题学术交流,其中设有“中国医药企业自主创新论坛”分会场。年会授予参会代表中国药学会继续药学教育 I 类学分 12 分。详情请登陆中国药学会网站 www.cpa.org.cn 查询。

联系人:孙文虹、鲁毅(010-58699275-819/820) 传真:010-58699125

地址:北京市朝阳区建外大街 4 号建外 SOHO 九号楼 18 层

邮编:100022 E-mail:sunwenhong2002@163.com