

• 制剂与质量 •

β -环糊精对黄酮类结构包合作用的理论研究

任晓文¹, 王玉丽¹, 张士俊¹, 刘 巍¹, 刘冰妮¹, 汤立达², 徐为人^{1*}

(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 研究 β -环糊精对黄酮类结构的包合规律。方法 以 β -环糊精的晶体结构为受体, 以各种不同的羟基和甲氧基取代的黄酮为配体, 在OPLAS2001分子力场下经过优化后, 以对接方法研究包合作用。结果 黄酮母核的R₁和R₄基团较小的氢有利于形成包合, 主要以苯并吡喃双环进入 β -环糊精空腔; R₅或R₆为羟基取代有利于形成包合, 主要以苯并吡喃双环进入 β -环糊精空腔。R₄或R₆取代越大越不利于形成包合物。结论 黄酮母核上不同的羟基和甲氧基取代可以明显影响 β -环糊精包合的形成和包合的方式。

关键词: 黄酮; β -环糊精; 包合作用; 理论研究

中图分类号: R286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)09-1308-05

Theoretical studies on inclusion complexes of flavonoids with β -cyclodextrin

REN Xiao-wen¹, WANG Yu-li¹, ZHANG Shi-jun¹, LIU Wei¹,LIU Bing-ni¹, TANG Li-da², XU Wei-ren¹

(1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: **Objective** To investigate the rules of forming inclusion complexes between β -cyclodextrin (β -CD) and flavonoids. **Methods** The crystalline structure of β -CD was used as the receptor. The hydroxyl or methoxyl substituted flavonoids were optimized under OPLAS2001 force field. The inclusion complexes were modeled by docking method of Glide in Schrodinger software package. **Results** The smaller volumes of groups R₁ and R₄ in flavonoids were helpful to forming inclusion complexes mainly in the type of D model (benzopyran of flavonoid included by β -CD). The hydroxyl substitute of group R₅ or R₆ was also favorable to forming inclusion complexes mainly in the type of D model. The larger the volumes of group R₄ or R₆ were, the more difficult the inclusion complexes could be. **Conclusion** The substitutions of flavonoids at various positions by hydroxyl or methoxyl could evidently impact on the production and manner of inclusion complexes with β -CD.

Key words: flavonoids; β -cyclodextrin (β -CD); inclusion complexes; theoretical study

黄酮类是许多中药的主要活性成分, 如槲皮素、本犀草素、黄芩苷等。由于胃内具有特殊的酸性环境和较小的胃黏膜吸收面积, 黄酮苷及其苷元在体内吸收程度差异很大, 只有少数弱酸性成分(如槲皮素)有较好的吸收。黄酮苷类成分口服吸收受到多种因素的影响, 除了提高溶解性外, 还有其他的生物指标, 如Na-葡萄糖共转运载体对其吸收有一定的主动转运作用; P-糖蛋白和多药耐药相关蛋白对某些

黄酮苷类药物有肠细胞外排作用; 胃肠道内存在的酶或菌群的代谢往往能促进黄酮苷类成分的吸收。黄酮类成分普遍存在溶解性差和吸收差等缺点^[1,2]。利用 β -环糊精包合作用增加溶解或吸收是实验中经常采用的手段^[3~7]。文献大多数只是对 β -环糊精或其衍生物与黄酮类包合后的检测手段进行阐述, 只是定性的研究, 真正的包合收率及定量研究比较模糊, 实验中缺乏有效的指标来评价包合的效果。本实

收稿日期: 2008-02-20

基金项目: 国家科技部支撑项目(2007BAI41B00); 天津市支撑项目(07ZCKFSH00300)

作者简介: 任晓文(1966—), 女, 山西太原人, 副研究员, 1989年毕业于中国药科大学药剂专业, 多年来主要从事缓控释制剂及固体分散体技术的研究, 发表论文10余篇, 获得新药证书5项, 近5年申请专利20项, 授权8项, 主编专著一部。

Tel: (022)23006953 E-mail: rxwtj@yahoo.com.cn

* 通讯作者 徐为人 Tel: (022)23003529 E-mail: xwrtj@yahoo.com.cn

验采用理论方法考察了取代对包合的影响,以研究 β -环糊精对黄酮类成分结构的包合规律。从而指导实践研究,为解决黄酮类包合物评价指标提供理论依据。

1 方法

受体: β -环糊精,是由1,4相连的7个葡萄糖组成的环(图1),取剑桥晶体结构库中“HEGXUM”晶体复合物中的 β -环糊精结构,经过加氢,优化后作为对接受体。

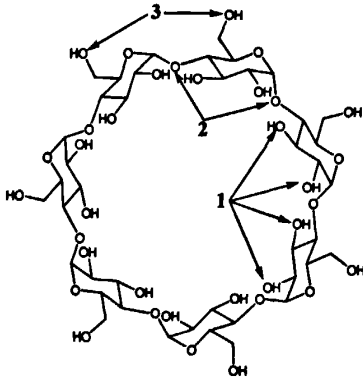
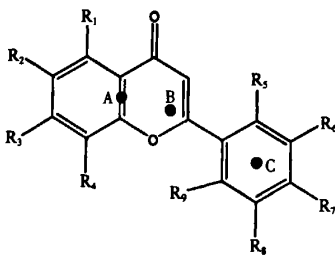


图1 β -环糊精的结构式

Fig. 1 Structure of β -CD

配体:黄酮的母体结构,见图2。为了考察取代基变化对包合作用影响,考察了5、6、7、8和1'、2'、3'、4'、5'-羟基或甲氧基取代情况,结构见表1,共80个分子,由Schrodinger软件构建三维结构,优化后作为对接配体。



A-苯并吡喃双环的中心 B-整个黄酮母核的中心

C-苯环的中心

A-mass center of benzopyran fragment

B-mass center of whole flavonoid stem-nucleus

C-mass center of benzene fragment

图2 黄酮的母体结构和取代基定义

Fig. 2 Matrix structure of flavonoid and definition of its substituent

分子优化:受体和配体采用Schrodinger软件包中的Impact模块进行优化,选择OPLAS2001分子力场,电荷采用力场自带数据,优化方法为默认

方法:算法 Truncated Newton, 能量收敛标准 4.182×10^7 kJ/mol, 梯度收敛标准 0.01 Å。

对接:采用Schrodinger软件包中的Glide模块进行对接,采用默认方法,以 β -环糊精的质心为中心,生成 $2 \text{ nm} \times 2 \text{ nm} \times 2 \text{ nm}$ 的受体格点文件,采用extra precision计分方法,选择800个对接构象进行优化,记录最佳的构象,计算分子间的相互作用能(受体和配体之间的范德华相互作用能和静电相互作用能)。对接分数在-62.7 kJ/mol以下,表示有较好的结合模式,提示 β -环糊精配体的包合成功,进行统计。

包合模式评价: β -环糊精是由7个葡萄糖由1,4糖苷键相连形成的环状结构,如果把分子侧过来,可以近似看作这样的框架,有一个大口和一个小口的桶状结构。7个1,4糖苷(即图1中2标示的位置)键中的氧原子形成一个近似平面,其中心定义为 O_2 ,近似为分子中心。在图1的框架中,为了便于分析配体对接的位置,实验还把各葡萄糖残基2,3位的羟基(即图1中标示为1的位置)的氧原子构成的近似平面中心定义为 O_1 ,近似为大口的中心。图1中3标示的位置是5-羟甲基中的氧原子,把各葡萄糖残基中的对应位置连起来构成的平面,定义其中心为 O_3 ,近似为小口的中心。为了便于比较,黄酮的母体结构定义苯并吡喃双环的中心为A,整个黄酮母核的中心为B,苯环的中心为C。计算包合物中B和 O_1 、 O_2 、 O_3 的距离,以及A和C与 O_3 的距离,可以反映配体分子与受体的对应位置。图3中显示了黄酮与 β -环糊精结合的两种模式,一种是苯并吡喃双环进入 β -环糊精的空腔,另一种是苯环进入空腔。当第一种模式(简称D模式)包合时,吡喃双环中心A与 β -环糊精的 O_3 点的距离较近,苯环中心与 O_3 点距离较远,第二种模式(简称S模式)包合则反之。

2 结果

对接成功的包合物中配体与受体的结合能见表2。以结合能小于-62.7 kJ/mol为界限,共有47个分子对接成功,形成了包合物,有33个分子无法形成包合物。在对接成功的47个包合物中,有23个是D模式包合,24个是S模式包合,表明黄酮两部分都能够与 β -环糊精结合,影响包合模式的主要是取代基的情况。

2.1 苯并吡喃双环取代的影响:苯并吡喃双环 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 4个位置取代对包合物形成的影响见表3。可见80个分子中-H、-OH、-OCH₃ 3类取代的成功数,在 R_1 位置分别为21、30、29,在 R_2 成功数分

表 1 黄酮的取代基情况

Table 1 Substituents of flavonoids

编号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	编号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
1	-H	-OH	-OH	-H	-H	-H	-OH	-H	-OH	41	-OH	-OH	-OH	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH
2	-OH	-H	-H	-OH	-H	-OH	-H	-H	-H	42	-OH	-H	-OH	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH
3	-OH	-H	-H	-OH	-H	-OH	-H	-H	-OH	43	-OH	-H	-OH	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃
4	-OH	-H	-H	-OH	-H	-OH	-H	-H	-H	44	-OH	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH
5	-OH	-H	-H	-OH	-H	-OH	-H	-OH	-H	45	-OH	-OH	-H	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH
6	-OH	-H	-H	-OH	-H	-H	-OH	-H	-H	46	-OH	-OH	-H	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃
7	-OH	-H	-H	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-H	47	-OH	-OH	-OH	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃
8	-H	-H	-OH	-H	-OH	-H	-OH	-H	-OH	48	-OH	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃
9	-OH	-H	-H	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-OH	49	-OH	-H	-OH	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃
10	-OH	-H	-H	-OH	-OH	-OH	-H	-OH	-H	50	-OH	-H	-H	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃
11	-OH	-H	-H	-OH	-OH	-OH	-H	-H	-H	51	-OH	-H	-OH	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH
12	-H	-OH	-OH	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-OH	52	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	-OH	-H	-H
13	-H	-H	-OH	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-OH	53	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-H	-H
14	-H	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-OH	54	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH	-H
15	-H	-OH	-H	-H	-OH	-H	-OH	-H	-OH	55	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	-OH	-OH	-H
16	-OH	-H	-H	-OH	-OH	-H	-H	-H	-OH	56	-OCH ₃	-H	-H	-OH	-H	-H	-OH	-H	-H
17	-H	-H	-H	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-OH	57	-OCH ₃	-H	-H	-OH	-H	-OH	-H	-H	-H
18	-OH	-H	-H	-H	-OH	-H	-OH	-H	-OH	58	-OCH ₃	-H	-H	-OH	-H	-OH	-H	-OH	-H
19	-OH	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-OH	-H	-OH	59	-OCH ₃	-H	-H	-OH	-OH	-OH	-H	-H	-H
20	-H	-OH	-OH	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-OH	60	-OCH ₃	-H	-H	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-H
21	-OH	-H	-OH	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-OH	61	-OCH ₃	-H	-H	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-H
22	-OH	-H	-OH	-H	-OH	-H	-OH	-H	-OH	62	-OCH ₃	-H	-H	-OH	-OH	-H	-H	-H	-OH
23	-OH	-H	-H	-OH	-OH	-H	-H	-H	-OH	63	-OCH ₃	-H	-H	-OH	-OH	-OH	-H	-H	-OH
24	-OH	-OH	-H	-H	-OH	-H	-OH	-H	-OH	64	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-H	-H	-H
25	-OH	-H	-H	-OH	-OH	-H	-H	-H	-OH	65	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-OH	-H	-H	-H
26	-H	-OH	-OH	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃	66	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-OH	-H	-H
27	-H	-OH	-OH	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH	67	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-H	-OH	-H
28	-H	-H	-OH	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃	68	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-H	-H	-OH
29	-H	-H	-OH	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH	69	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-OH	-H	-OH	-H
30	-H	-OH	-H	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH	70	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-OH	-H	-H	-OH
31	-H	-OH	-H	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃	71	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-OH	-H	-OH
32	-H	-OH	-OH	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH	72	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-H	-OCH ₃	-OH
33	-H	-H	-OH	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃	73	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-H	-OH	-OCH ₃
34	-H	-H	-H	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH	74	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃
35	-H	-H	-H	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃	75	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-H
36	-H	-OH	-H	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OCH ₃	76	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-OH	-H	-OCH ₃	-H
37	-H	-OH	-H	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH	77	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OH	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H
38	-H	-H	-OH	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH	78	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OH	-H	-OH	-H
39	-OH	-H	-H	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH	79	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-OH	-H
40	-OH	-H	-OH	-H	-OCH ₃	-H	-OH	-H	-OH	80	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OH	-H	-OCH ₃	-H

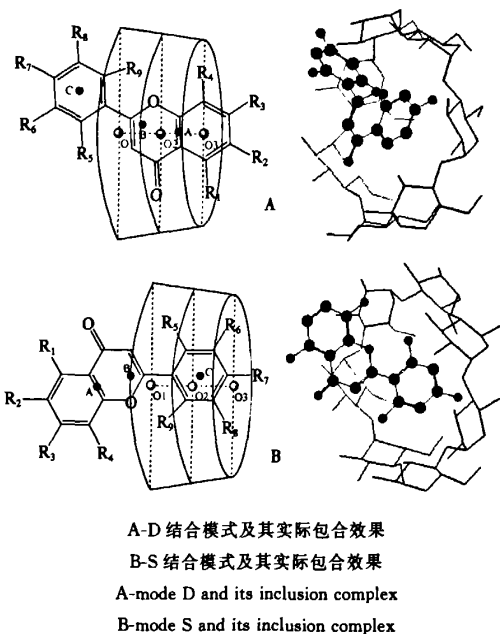


图 3 黄酮与β-环糊精复合物的结合模式示意图

Fig. 3 Modes for complexes of β-cyclodextrin and flavonoids

别为 62、18、0，在 R₃ 分别为 58、22、0，在 R₄ 分别为 21、37、22。尽管对接的成功不决定于某一个取代基，但对接成功和失败的结构数的统计结果却很有提示意义，当 R₁ 为-H 时，全部结构对接成功，为-OH 时，有 26/30 结构对接成功，为-OCH₃ 时全部对接失败，表明 R₁ 的大小对包含的形成有重要的影响。当 R₄ 为-H 时，20/21 结构对接成功，为-OH 时，有 27/37 结构对接成功，为-OCH₃ 时全部对接失败，表明 R₄ 与 R₁ 一样，其大小对包含的形成有重要的影响。R₂ 和 R₃ 的取代中没有涉及-OCH₃，但为-H 时，对接成功的结构数分别为 29/62 和 27/58，取代为-OH 时，对接成功的结构数分别为 18/18 和 20/21，提示该两个位置的大小对包含没有决定性的作用，包含形成主要取决于其他取代的情况。

从对接方式来看，当 R₁ 为-H 时，D 模式和 S 模式分别出现 17 和 4 个，平均结合能为-105.8 kJ/mol。当 R₁ 为-OH 时，D 模式和 S 模式分别出现 6 和 20 个，平均结合能为-93.7 kJ/mol，分布具有明显的取代相关性，表明 R₁ 体积较小有利于苯并吡喃双环进入 β-环糊精空腔，R₁ 从-H 增大为-OH 时，

表 2 黄酮与 β-环糊精复合物之间的结合能和关键点的距离
Table 2 Interaction energy between flavonoids and β-CD, and distances among defined points

化合 物号	结合能 (kJ·mol ⁻¹)	B-O ₁ /A	B-O ₂ /A	B-O ₃ /A	A-O ₃ /A	C-O ₃ /A	化合 物号	结合能 (kJ·mol ⁻¹)	B-O ₁ /A	B-O ₂ /A	B-O ₃ /A	A-O ₃ /A	C-O ₃ /A
1	-123.8	8.8	4.7	6.3	4.6	9.4	25	-93.7	10.0	4.6	4.8	6.8	1.6
2	-119.6	9.4	4.6	5.5	7.5	2.2	26	-128.4	8.8	4.7	6.1	4.4	9.2
3	-120.0	9.8	4.5	5.3	7.3	2.0	27	-127.1	8.7	4.6	6.2	4.5	9.3
4	-117.1	9.4	4.6	5.5	7.5	2.2	28	-113.3	8.8	4.8	6.1	4.4	9.2
5	-106.2	9.0	3.6	5.2	7.0	2.0	29	-115.4	8.8	4.7	6.1	4.4	9.3
6	-98.3	9.3	4.4	5.6	7.5	2.7	30	-109.6	8.9	4.5	6.0	4.3	9.2
7	-119.6	9.2	4.4	5.8	7.7	2.8	31	-113.3	8.6	4.6	6.4	4.7	9.5
8	-120.0	9.2	4.8	5.9	4.2	9.1	32	-107.5	8.9	4.6	6.1	4.5	9.2
9	-115.8	8.8	4.5	6.4	8.3	3.3	33	-101.2	8.7	4.5	6.3	4.7	9.2
10	-108.3	8.7	3.3	5.6	7.4	2.5	34	-95.3	8.6	4.4	6.1	4.6	9.1
11	-115.0	10.1	4.5	4.5	6.5	1.5	35	-94.9	8.6	4.5	6.2	4.7	9.2
12	-111.2	9.1	4.5	6.1	4.4	9.2	36	-99.1	8.9	4.6	6.1	4.4	9.1
13	-96.6	9.5	4.4	5.8	7.7	2.8	37	-95.8	9.0	4.6	6.1	4.4	9.1
14	-97.9	9.1	4.6	6.0	4.4	9.1	38	-102.4	8.8	4.5	6.3	4.7	9.3
15	-87.4	9.8	4.4	4.2	6.2	1.0	39	-93.7	9.5	4.5	5.9	7.8	3.0
16	-88.2	9.9	4.6	5.0	7.0	1.8	40	-74.0	3.5	5.5	11.2	1.6	6.8
17	-92.0	9.9	4.6	5.0	7.0	1.8	41	-80.3	3.6	5.5	11.2	1.6	6.9
18	-88.7	9.8	4.4	4.2	6.2	1.0	42	-83.6	5.0	4.6	9.9	7.0	1.8
19	-92.8	9.8	4.4	4.2	6.2	1.0	43	-77.4	5.1	4.9	10.0	3.2	8.4
20	-91.2	9.8	4.5	5.1	7.1	1.9	44	-81.1	5.3	4.7	9.9	7.2	2.1
21	-93.7	9.9	4.6	5.0	7.0	1.8	45	-64.4	3.5	5.5	11.2	1.6	6.8
22	-89.1	9.8	4.4	4.2	6.2	1.0	46	-71.9	5.3	4.8	9.8	3.3	8.6
23	-89.1	9.9	4.6	5.0	7.0	1.8	47	-67.7	5.2	5.0	9.9	3.3	8.6
24	-90.7	9.8	4.4	4.2	6.2	1.0							

表 3 黄酮取代基的分布及其对接结果
Table 3 Distribution and docked results of flavonoids with different substituents

取代基	总分子数			对接成功数			对接失败数		
	-H	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-OCH ₃	-H	-OH	-OCH ₃
R ₁	21	30	29	21	26	0	0	4	29
R ₂	62	18	0	29	18	0	33	0	0
R ₃	58	22	0	27	20	0	31	2	0
R ₄	21	37	22	20	27	0	1	10	22
R ₅	13	38	29	6	19	22	7	19	7
R ₆	58	19	3	40	7	0	18	12	3
R ₇	32	48	0	9	38	0	23	10	0
R ₈	63	12	5	45	2	0	18	10	5
R ₉	28	38	14	7	31	9	21	7	5

使分子倾向于苯环进入 β-环糊精空腔。从总体上看, 由于 R₁ 从 -H 增大为 -OH 时, 结合能约有 12.6 kJ/mol 的降低, 不利于形成包合物。

当 R₄ 为 -H 时, D 模式和 S 模式分别出现 14 和 6 个, 平均结合能为 -95.8 kJ/mol。当 R₄ 为 -OH 时, D 模式和 S 模式分别出现 9 和 18 个, 平均结合能为 -101.6 kJ/mol, 分布与 R₁ 具有类似的作用, 但差别没有 R₁ 大。从结合能上分析, R₄ 为 -OH 能够略提高包合能力, 可能是能够形成更多氢键的原因。

2.2 苯环取代的影响: 苯环可以有 R₅、R₆、R₇、R₈ 和 R₉ 5 个位置的取代, 80 个分子中 -H、-OH、-OCH₃

3 类基团的分布结果见表 3。由于 R₅ 和 R₉、R₆ 和 R₈ 都处在对称的位置, 单独考虑该位置时可以合并计算, 对接成功和失败的结构数比, R_{5,9} 为 -H、-OH 和 -OCH₃ 时分别等于 13/28、50/26、31/12; R_{6,8} 为 -H、-OH 和 -OCH₃ 时分别等于 85/36、9/22、0/8; R₇ 为 -H、-OH 和 -OCH₃ 时分别等于 9/23、38/10、0/0。R₅ 或 R₉ 为 -H 时对接失败多于成功, 为 -OH 和 -OCH₃ 时对接成功多于失败, 表明该位置有取代可能有利于包合形成。R₆ 或 R₈ 体现趋势与 R₅ 或 R₉ 相反, 为 -H 时对接数成功多于失败, 为 -OH 和 -OCH₃ 时对接数失败多于成功, 特别是为 -OCH₃ 是没有成功的对接, 表明该位置取代越大越不利于形成包合。R₇ 的作用与 R₅ 或 R₉ 趋势相同, 影响较小。

从对接方式来看, R₅ 和 R₉ 为 -H 时, 总计 D 模式和 S 模式分别出现 1 和 12 个, 平均结合能为 -112.9 kJ/mol。当 R₅ 和 R₉ 为 -OH 时, D 模式和 S 模式分别出现 28 和 3 个, 平均结合能为 -95.8 kJ/mol。当 R₅ 和 R₉ 为 -OCH₃ 时, D 模式和 S 模式分别出现 17 和 33 个, 平均结合能为 -95.8 kJ/mol。结果表明 R₅ 和 R₉ 体积较小时, 有利于苯环进入 β-环糊精空腔, R₅ 和 R₉ 为 -OH 时, 使分子倾

向于苯并吡喃双环进入 β -环糊精空腔。 R_5 和 R_6 为 $-\text{OCH}_3$ 时,可能由于甲氧基活动空间较大,分子两种模式包含概率都较大。从受体包含配体的结合能来看, R_5 和 R_6 为 $-\text{H}$ 有利于包含, $-\text{OH}$ 和 $-\text{OCH}_3$ 两者对包含没有差异。

当 R_6 为 $-\text{H}$ 时,D 模式和 S 模式分别出现 23 和 17 个,平均结合能为 -97.0 kJ/mol 。当 R_6 为 $-\text{OH}$ 时,D 模式和 S 模式分别出现 0 和 7 个,平均结合能为 -111.2 kJ/mol ,表明为 $-\text{OH}$ 时更有利于结合,主要有利于苯环进入 β -环糊精空腔。 R_8 与 R_9 一样,只有多取代时出现,由于只有 2 个含羟基对接成功,其他含羟基与甲氧基的结构都没有对接成功,没有进行统计。

当 R_7 是苯环对位的取代基,通常认为对包含成功没有决定性的影响,比较有意义的是,当 R_7 为 $-\text{H}$ 时,D 模式和 S 模式分别出现 0 和 9 个,平均结合能为 -106.2 kJ/mol 。当 R_7 为 $-\text{OH}$ 时,D 模式和 S 模式分别出现 23 和 15 个,平均结合能为 -97.4 kJ/mol ,结果表明 R_7 为 $-\text{H}$ 时更有利于结合,主要有利于苯环进入 β -环糊精空腔。

3 讨论

通过利用理论对接计算,研究了 β -环糊精对黄酮类结构的包合作用,可以发现:黄酮母核的 R_1 和 R_4 基团大小直接影响包含的成功率,较小的氢有利于包含,较大的甲氧基使包含失败。 R_5 或 R_6 有一定的取代有利于包含形成。 R_6 或 R_8 取代越大越不利

于形成包合物。

黄酮类结构中的苯并吡喃双环和苯环都可以被 β -环糊精的空腔包含。 R_1 和 R_4 体积较小有利于苯并吡喃双环进入 β -环糊精空腔,增大为 $-\text{OH}$ 时,使分子倾向于苯环进入 β -环糊精空腔。 R_5 和 R_6 体积较小时,有利于苯环进入 β -环糊精空腔, R_5 和 R_6 为 $-\text{OH}$ 时,使分子倾向于苯并吡喃双环进入 β -环糊精空腔。当 R_6 为 $-\text{OH}$ 时有利于苯环进入 β -环糊精空腔。 R_7 为 $-\text{H}$ 时有利于苯环进入 β -环糊精空腔。因此,不同的取代基既可以影响包含的形成也可以改变包含的模式,在实验中考虑以 β -环糊精包合黄酮结构时需要根据取代情况进行仔细分析。以理论计算为基础,也进行了试验研究,包含效果有一定的价值,有待于进一步动物试验验证。

参考文献:

- [1] 裴利宽,郭宝林.黄酮类化合物吸收和代谢研究进展[J].中国药理学杂志,2005,41(8):568-572.
- [2] 王从品,吕承哲.影响黄酮类化合物口服吸收的因素[J].中国医院药学杂志,2006,26(11):1395-1396.
- [3] 宋晓虹,刘晓红,陈荣礼,等.黄酮类化合物与 β -环糊精包合物的光谱学表征[J].分析学报,2004,23(1):36-38.
- [4] 王茹林,杨都,双少敏,等. β -环糊精衍生物对黄酮类药物的增溶作用[J].应用化学,2002,19(7):702-704.
- [5] 梁永革,朱建芬,张媛媛.依普黄酮 β -环糊精包合物的制备[J].医药导报,2006,25(8):817-818.
- [6] 蔡源源,宁二娟.醋柳黄酮 β -环糊精包合物的制备、鉴别与测定[J].河南大学学报,2006,25(4):30-32.
- [7] 詹国平,韩军伟,黄乐松.黄芩苷- β -环糊精包合物的制备与表征[J].合成化学,2006,14(4):413-415

高效液相色谱串联电喷雾质谱法测定大鼠血浆中山莨菪碱

马小红,王新立,陈勇*,韩凤梅

(湖北大学 中药生物技术省重点实验室,湖北 武汉 430062)

摘要:目的 建立大鼠血浆中山莨菪碱的测定方法,并研究山莨菪碱的大鼠药动学。方法 采用液相色谱串联电喷雾离子阱质谱法测定大鼠血浆中山莨菪碱。大鼠血浆样品经甲醇 2 次沉淀蛋白并萃取后,以甲醇-2 mmol/L 醋酸铵缓冲液(用甲酸调 pH 3.5)(70:30)为流动相,用 Agilent Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱分离,通过电喷雾离子阱质谱,以选择离子反应监测方式进行检测。用于定量分析的离子反应分别为 m/z 306 $\rightarrow$ 140(山莨菪碱)和 m/z 290 $\rightarrow$ 124(内标,阿托品)。结果 山莨菪碱线性范围为 10~5 000 $\mu\text{g/L}$, $r=0.999 0$,最低检测限为 2 $\mu\text{g/L}$,日内、日间测定值 RSD 小于 4.2%。结论 该法快速灵敏,准确度高,适用于大鼠体内山莨菪碱的药动学研究。

关键词:山莨菪碱;液相色谱串联电喷雾质谱;血药浓度

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)09-1312-04

收稿日期:2008-01-19

基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(30630075);湖北省杰出青年基金资助项目(2002AC004)

作者简介:马小红(1968—),女,湖北武汉人,实验师,1989年毕业于武汉大学化学系分析化学专业,一直从事药物分析及开发工作。

* 通讯作者 陈勇 Tel/Fax:(027)88663590 E-mail:cy101610@npc.gov.cn

β-环糊精对黄酮类结构包合作用的理论研究

作者: 任晓文, 王玉丽, 张士俊, 刘巍, 刘冰妮, 汤立达, 徐为人, REN Xiao-wen, WANG Yu-li, ZHANG Shi-jun, LIU Wei, LIU Bing-ni, TANG Li-da, XU Wei-ren

作者单位: 任晓文, 王玉丽, 张士俊, 刘巍, 刘冰妮, 徐为人, REN Xiao-wen, WANG Yu-li, ZHANG Shi-jun, LIU Wei, LIU Bing-ni, XU Wei-ren(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), 汤立达, TANG Li-da(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)

刊名: 中草药 ISTIC PKU

英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS

年, 卷(期): 2008, 39(9)

被引用次数: 4次

参考文献(7条)

1. 裴利宽, 郭宝林 黄酮类化合物吸收和代谢研究进展[期刊论文]-中国药学杂志 2005(08)
2. 王从品, 吕承哲 影响黄酮苷类药物口服吸收的因素[期刊论文]-中国医院药学杂志 2006(11)
3. 宋晓虹, 刘晓红, 陈荣礼 黄酮类化合物与β-环糊精包合物的光谱学表征[期刊论文]-分析学报 2004(01)
4. 王茹林, 杨郁, 双少敏 β-环糊精衍生物对黄酮类药物的增溶作用[期刊论文]-应用化学 2002(07)
5. 梁永革, 朱建芬, 张媛媛 依普黄酮β-环糊精包合物的制备[期刊论文]-医药导报 2006(08)
6. 蔡源源, 宁二娟 醋柳黄酮β-环糊精包合物的制备、鉴别与测定[期刊论文]-河南大学学报 2006(04)
7. 詹国平, 韩军伟, 黄乐松 黄芩苷-环糊精包合物的制备与表征[期刊论文]-合成化学 2006(04)

本文读者也读过(10条)

1. 王光明, 潘艳, 孔秋玲, 田军, WANG Guangming, TAO Yan, KONG Qiuling, TIAN Jun 细辛脑溶解度及羟丙基环糊精包合作用的考察[期刊论文]-中药新药与临床药理2009, 20(4)
2. 吴晓明, 狄留庆, 毕肖林, 刘嘉, WU Xiao-ming, DI Liu-qing, BI Xiao-ling, LIU Jia 穴贴定喘膏中挥发油不同环糊精包合物对透皮吸收的影响研究[期刊论文]-中国医院药学杂志2008, 28(18)
3. 景明, 李季文, 吴红彦 复方甘草片挥发性成分β-环糊精包合工艺的研究[期刊论文]-中国实验方剂学杂志2008, 14(3)
4. 韩彬彬, 裴会娜, 孙海松, 宁劝奎, 任勇, HAN Bin-bin, PEI Hui-na, SUN Hai-song, NING Quan-kui, REN Yong 龙血竭-环糊精包合作用研究及其片剂的研制[期刊论文]-中国中药杂志2008, 33(18)
5. 孔秀芹, 候丽娟, 葛海涛, 刘志礼, 殷志敏 利用响应曲面法优化γ-亚麻酸-β-环糊精包合物制备工艺的研究[期刊论文]-安徽农业科学2010, 38(20)
6. 胡文茜, 孙午兴 棕胺合剂沉淀产生的原因及改进方法[期刊论文]-江苏药学与临床研究2003, 11(6)
7. 张钢平, 毕雪艳, 付乃华, 赵作连, 李莉 氯化铵甘草合剂中阿片碱薄层色谱鉴别方法的改进[期刊论文]-中国医院药学杂志2007, 27(2)
8. 魏西莲, 桑青, 尹宝霖, 孙得志 β-环糊精与十四烷氧基羟丙基三甲基氯化铵的包结作用[期刊论文]-日用化学工业2003, 33(3)
9. 廖斌明 氯化铵甘草溶液的制备和质量控制[期刊论文]-广西中医学院学报2005, 8(3)
10. 魏西莲, 刘雪, 孙国春, 尹宝霖, 孙得志 β-环糊精与3-十二烷氧-2-羟丙基三甲基氯化铵的包结作用[期刊论文]-信阳师范学院学报(自然科学版)2004, 17(4)

引证文献(5条)

1. 任晓文, 王博, 李洪起, 连潇媛, 徐为人 β-环糊精包阿德福韦的理论研究[期刊论文]-现代药物与临床 2009(3)
2. 伍永富, 吴品江, 魏萍, 吴大章 Box-Behnken设计-效应面法优化木犀草素-β-环糊精包合物的制备工艺研究[期刊论文]-

论文]-[中草药](#) 2010(7)

3. [谷福根](#), [韩磊](#), [孟根达来](#), [王毅](#), [吴春芝](#) [β-环糊精选择性提取广枣总黄酮的工艺研究](#)[期刊论文]-[中药新药与临床药理](#) 2011(1)
4. [谷福根](#), [韩磊](#), [孟根达来](#), [王毅](#), [吴春芝](#) [β-环糊精选择性提取广枣总黄酮的工艺研究](#)[期刊论文]-[中药新药与临床药理](#) 2011(1)
5. [朱士龙](#), [陈迪钊](#), [李勇](#), [林红卫](#), [段友构](#) [青藤碱-β-环糊精包合物的制备及表征](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2012(7)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200809011.aspx