

二氢丹参酮 I 的降血脂作用研究

林肖惠^{1,2}, 徐为人^{1*}, 刘 鹏¹, 刘冰妮¹, 张士俊¹, 王玉丽¹, 刘 巍¹, 汤立达³

(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. 天津大学 药物科学技术学院, 天津 300072; 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 利用理论对接和实验评价发现具有降血脂作用的植物有效成分。方法 采用 Tripos 公司的 Sybyl7.0 软件的对接方法, 以胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 为受体对收集的植物成分进行虚拟筛选, 以大鼠实验性高血脂模型, 评价虚拟筛选出的目标分子对血清和肝脏血脂的影响。结果 虚拟筛选得到的目标分子为二氢丹参酮 I, 其可降低血清和肝脏中总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG) 的水平。结论 二氢丹参酮 I 的降血脂作用可能与抑制 CETP 有关。

关键词:二氢丹参酮 I; 胆固醇; 甘油三酯; 虚拟筛选

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)09-1378-03

随着人们生活水平的提高和生活习惯的改变, 高脂血症的发病率明显增加。高脂血症是冠心病、高血压和脑血管疾病的重要诱因。降低血脂, 抑制动脉硬化, 是防止由心脑血管等疾病引起死亡的重要手段^[1]。他汀类药物是目前用于治疗高脂血症的首选药物, 在临床上长期使用时, 容易引起转氨酶升高、肌炎、肌肉溶解、肝肾损害等副作用。因此, 寻找新的降脂药物是一个热点研究领域。我国拥有丰富的降血脂中药资源^[2], 本研究基于胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 的结构, 利用理论对接方法从植物成分中寻找 CETP 抑制剂类降血脂药物。

1 材料

1.1 计算材料: 计算软件, Sybyl7.0, Tripos 公司。CETP 晶体结构, 从 PDB 蛋白库中搜索并下载。植物成分结构, 来源于天津药物研究院植物活性成分数据库。

1.2 试剂: 胆酸钠 (淮北市博奥高科生物化学有限公司), 胆固醇 (淮北市博奥高科生物化学有限公司, 批号 1703387), 聚山梨酯 80 (天津天泰精细化学有限公司), 羟甲基纤维素钠 (CMC, 天津市福辰化学试剂厂), 葡萄糖 (天津大学科威公司), 无水乙醇 (天津市康科德科技有限公司), 甘油三酯 (TG) 试剂盒 (中生北控生物科技股份有限公司, 批号 071611), 总胆固醇 (TC) 试剂盒 (中生北控生物科技股份有限公司, 批号 070431)。

1.3 药物: 二氢丹参酮 I (西安华萃生物技术有限责任公司, 批号 20070707, 质量分数 $\geq 98\%$), 先用

聚山梨酯 80 助溶后再用 1% CMC 配制成相应浓度的溶液。非诺贝特 (法国利博福尼制药公司, 批号 89384), 用 1% CMC 将胶囊内容物配制成相应浓度的混悬液。血脂康胶囊 (北京北大维信生物科技有限公司, 批号 20070802), 先用聚山梨酯 80 助溶胶囊内容物后用 1% CMC 配制成相应浓度的混悬液。

1.4 主要仪器: 分析天平 (北京赛多利斯仪器系列有限公司), 紫外可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限责任公司), 高速分散器 (上海金达生化仪器厂)。

1.5 实验动物: SD 大鼠, 由中国医学科学院放射医学研究所提供, 雄性, 体质量 180~200 g, 合格证: 0000659。

2 方法

2.1 计算方法

2.1.1 配体准备: 将收集到的植物成分, 以 Chem Draw 软件作平面结构后, 用 Chem 3D 软件转化为立体结构并保存为 mol 格式, 然后采用 Tripos 公司的 Sybyl7.0 软件计算电荷, 进行构象优化, 保存为 mol2 格式用于对接计算。

2.1.2 受体准备: 选用胆固醇代谢途径中的 CETP^[3], 在蛋白质晶体库 (www.pdb.org) 中下载其晶体结构 (代号为 2obd), 在 Sybyl7.0 软件中进行加氢、加电荷和去除不必要的小分子的处理, 留下原始配体 PCW486 作为活性中心的参考位置。

2.1.3 对接计算: 采用 Tripos 公司的 Sybyl7.0 软

收稿日期: 2008-02-30

基金项目: 科技部支撑项目 (2007BAI41B00, 2007BAI41B01); 天津市应用基础研究计划项目 (06YFJZJC02800)

作者简介: 林肖惠 (1984—), 女, 山东烟台人, 党员, 硕士研究生。Tel: 13821613202 E-mail: 8214143@163.com

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

件中的 FlexX/Run Multiple Ligand 模块,选定原始配体 PCW486 为中心的 0.65 nm 半径区域为活性中心定义区,采用经验结合自由能函数作为打分函数,进行对接计算。选择得分负值较大的结构作为目标分子进行药理学降血脂评价。

2.2 药理实验方法:采用经典的高血脂症的造模方法^[4]。取大鼠 100 只,喂高脂饲料 20 d,测其血清 TC 和 TG,选其中 TC 和 TG 都达到高血脂标准的大鼠 24 只,按体重随机分成 4 组,每组 6 只,即模型组、非诺贝特组、血脂康组和目标分子(二氢丹参酮 I)组。另选同批大鼠 6 只给予正常饲料,作为对照组。除对照组外,其余各组均给予高脂饲料,喂食后 4 h 给予相应的药物,非诺贝特、血脂康和二氢丹参酮 I 分别以 1% CMC 配制成 8.75、20、10 mg/mL 的药液,按照 1 mL/100 g 的体积给药,模型组给予 1% CMC,连续给药 14 d,末次给药 1 h 后摘眼球取血,分离血清,以酶法测定血清中的 TC 和 TG 的量;处死大鼠,尽可能放尽血后,取出肝脏,肉眼观察

肝脏病变,在相同部位取肝脏,精确称取大鼠的肝脏 200~400 mg,加 1 mL 4 ℃ 预冷的生理盐水,在冰水中用高速分散器制成匀浆,然后定容至 1.5 mL,充分震荡后取 100 μL,加无水乙醇 200 μL,10 000 r/min 离心 3 min,取上清液,用酶法测定肝组织中 TC 和 TG 的量。

3 结果

3.1 计算结果:在众多的植物成分中选出得分较高的二氢丹参酮 I,得分为 -139 640 J/mol,其结果和活性中心的结合模式如图 1 所示。

二氢丹参酮 I 与受体的结合从几何形状互补匹配,静电相互作用互补匹配,氢键相互作用互补匹配和疏水相互作用匹配几方面来看都是比较理想的,在蛋白质 CETP 活性中心,二氢丹参酮 I 苯环上的两个羰基分别与 SER25(丝氨酸)和 THR33(羟丁氨酸)上的羟基氢形成氢键。因此,确定以二氢丹参酮 I 为目标分子,对其降血脂活性进行实验评价。

3.2 药理实验结果:血清脂质的变化如表 1 所示,

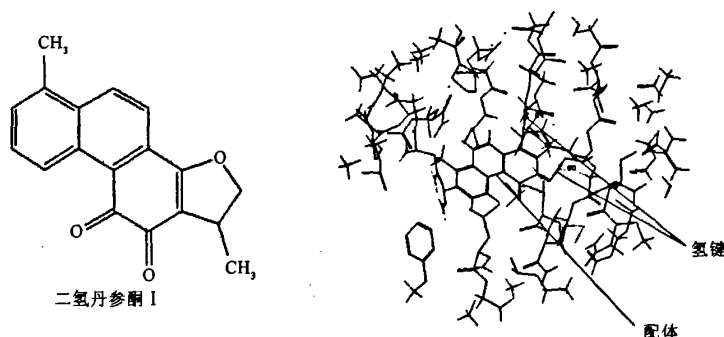


图 1 二氢丹参酮 I 与 CETP 活性位点结合模式

Fig. 1 Combination of dihydrotanshinone I with activity site of CETP

表 1 二氢丹参酮 I 对高血脂症大鼠血清和肝脏 TC 和 TG 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 1 Effect of dihydrotanshinone I on TC and TG levels in serum and liver tissue of hyperlipemia rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组 别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	血清		肝脏	
		TC/(mmol · L ⁻¹)	TG/(mmol · L ⁻¹)	TC/(mmol · L ⁻¹)	TG/(mmol · L ⁻¹)
对照	—	2.39 ± 0.78**	0.299 ± 0.516**	0.440 ± 0.082**	0.382 ± 0.436**
模型	—	9.89 ± 1.31	2.005 ± 0.465	1.178 ± 0.542	1.520 ± 0.879
二氢丹参酮 I	100	7.73 ± 1.86*	1.102 ± 0.424**	0.477 ± 0.142*	0.680 ± 0.223*
非诺贝特	87.5	6.88 ± 0.93**	2.007 ± 1.205	0.974 ± 0.542	0.910 ± 0.388
血脂康	200	6.83 ± 2.63*	1.097 ± 0.561*	0.146 ± 0.086**	0.920 ± 0.386

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group

模型组与对照组比较,TC 和 TG 均明显升高,阳性对照药具有明显的降血脂作用,表明方法可靠。与模型组相比,二氢丹参酮 I 能显著降低血清 TG 和 TC 的水平。

肝脏脂质变化结果如表 1 所示,模型组 TC 和 TG 均明显升高。阳性药血脂康组具有明显的降低肝脏 TC 的作用,阳性药非诺贝特组在本实验剂量下没有表现显著的降脂药效作用,二氢丹参酮 I 组

对肝脏的 TC 和 TG 水平都有降低作用。

4 结论

利用对接方法从理论上寻找到与 CETP 具有良好结合能力的植物成分二氢丹参酮 I, 通过药理实验证明, 二氢丹参酮 I 能降低实验性高脂血症大鼠血清和肝脏中 TC 和 TG 的水平。

5 讨论

CETP 在逆向胆固醇转运中起主导作用。逆向胆固醇转运是将胆固醇从外周组织经血液运输至肝脏。CETP 促进胆固醇从 HDL 的合成部位转移至 VLDL 和 LDL。抑制 CETP 可提高 HDL 和降低 LDL 水平, 从而减少冠心病的危险。CETP 抑制剂是目前降脂药的研究热点之一。本研究以 CETP 的晶体结构出发, 对本院收集的植物成分结构进行虚拟筛选, 从中挑选理论上与 CETP 结合较好的结构二氢丹参酮 I 作为目标分子, 经动物实验验证其具

有较好的降血脂活性。

本研究通过虚拟筛选以及动物体内的实验研究, 证实二氢丹参酮 I 具有降血脂作用, 对于新型的降脂药物的寻找提供了很好的基础。本研究的过程还是计算机辅助药物设计^[5,6]的一个较好的实例。

参考文献:

- [1] 郭衡山. 血脂与动脉粥样硬化 [J]. 新医学, 2000, 31(1): 12-13.
- [2] 孙丽英, 张 翠, 康广盛. 中医药治疗高脂血症研究进展 [J]. 中医药信息, 2004, 21(2): 8-10.
- [3] Xiayang Q, Anil M, Mark J A, et al. Crystal structure of cholesteryl ester transfer protein reveals a long tunnel and four bound lipid molecules [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14(2): 106-113.
- [4] 朱 愉, 多秀瀛. 实验动物疾病模型 [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1992.
- [5] Shen J H, Xu X Y, Cheng F, et al. Virtual screening on natural products for discovering active compounds and target clues [J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10: 2327-2342.
- [6] Shoichet B K. Virtual screening of chemical libraries [J]. *Nature*, 2004, 432: 862-865.

康艾注射液配合化疗治疗胃肠肿瘤疗效分析

伍俊妍¹, 肖 兵²

(1. 中山大学附属第二医院 药学部, 广东 广州 510120; 2. 第一军医大学附属第一医院 消化科, 广东 广州 510000)

摘 要:目的 观察康艾注射液结合氟脲嘧啶和奥沙利铂治疗胃肠肿瘤的疗效及不良反应。方法 45 例晚期胃肠肿瘤患者分为两组, 观察组 26 例患者在标准剂量化疗同期加用康艾注射液, 对照组 19 例患者单用化疗, 对两组方案进行疗效分析。结果 观察组: 总缓解率 57.6%, 半年生存率 96.2% (25/26), 对照组: 总缓解率 52.7%, 半年生存率 84.2% (16/19), 观察组治疗前后不良反应及免疫功能的改变明显低于对照组, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。结论 康艾注射液配合化疗, 能明显提高肿瘤患者对化疗的耐受性, 减轻化疗不良反应, 提高患者生活质量, 延长生存期。

关键词:康艾注射液; 胃肠肿瘤; 化疗

中图分类号:R286.91

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)09-1380-02

肿瘤是危害人类生命的疾病, 死亡率仅次于心血管疾病, 居各类疾病死亡率的第 2 位。近年来, 中医药的抗肿瘤作用日益受到人们的重视。为了观察中药康艾注射液在治疗胃肠肿瘤方面的效果, 笔者采用中西医结合的方式, 即应用康艾注射液联合 5-氟脲嘧啶 (5-Fu)、奥沙利铂方案与单纯使用 5-Fu 及奥沙利铂方案治疗胃肠肿瘤的临床疗效及不良反应与免疫功能的改变进行比较观察。

1 材料与方法

1.1 临床资料: 自 2006 年 2 月—2006 年 7 月, 第一军医大学附属第一医院收治的确诊为晚期胃肠癌患

者 45 例, 其中男 23 例, 女 22 例, 年龄 26~75 岁, 随机分成两组, 观察组 26 例, 对照组 19 例, 分别使用康艾注射液联合 3~4 个疗程的 5-Fu、奥沙利铂的治疗方案 (观察组) 和单纯 3~4 个疗程的 5-Fu、奥沙利铂的化疗方案 (对照组), 对其进行疗效分析。

1.2 治疗方法: 康艾注射液 (长白山制药股份有限公司生产, 每瓶 10 mL, 批号 051005) 加入 5% 葡萄糖 250 mL 静脉滴注, 每天 1 次, 7 d 为 1 周期, 2 个周期为 1 个疗程。5-Fu (上海旭东海普药业有限公司, 批号 051005) 每天 0.75 g, 分 3 瓶分别溶于

二氢丹参酮 I 的降血脂作用研究

作者: 林肖惠, 徐为人, 刘鹏, 刘冰妮, 张士俊, 王玉丽, 刘巍, 汤立达
作者单位: 林肖惠(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; 天津大学药物科学技术学院, 天津, 300072), 徐为人, 刘鹏, 刘冰妮, 张士俊, 王玉丽, 刘巍(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(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: 3次

参考文献(6条)

1. 郭衡山 血脂与动脉粥样硬化[期刊论文]-新医学 2000(01)
2. 孙丽英;张翠;康广盛 中医药治疗高脂血症研究进展[期刊论文]-中医药信息 2004(02)
3. Xiyang Q;Anil M;Mark J A Crystal structure of cholesteryl ester transfer protein reveals a long tunnel and four bound lipid molecules[外文期刊] 2007(02)
4. 朱愉;多秀瀛 实验动物疾病模型 1992
5. Shen J H;Xu X Y;Cheng F Virtual screening on natural products for discovering active compounds and target clues[外文期刊] 2003(21)
6. Shoichet B K Virtual screening of chemical libraries[外文期刊] 2004

本文读者也读过(10条)

1. 曹卫国. 陶燕铎. CAO Wei-guo. TA O Yan-duo 不同生长年限唐古特大黄中五种蒽醌衍生物的含量比较[期刊论文]-中国现代应用药学2008, 25(5)
2. 吴懿. 蒋琳兰. 季波. 张晓玲 调理高脂血症10味中药[会议论文]-2005
3. 周才琼. 张宝勇. ZHOU Cai-qiong. ZHANG Bao-yong 引种新资源——印度人参根提取物降血脂作用研究[期刊论文]-食品科学2008, 29(4)
4. 田季雨. 陈建宗. 顾宣. 奚淑芳 复方丹参滴丸对家兔血脂水平和颈动脉粥样硬化斑块的影响[期刊论文]-中国临床康复2004, 8(9)
5. 胡锐. 李宝莉 传统药物中脂肪酸的药理活性和现代研究[期刊论文]-中外医疗2008, 27(27)
6. 周世民. 唐林斌. 张素波 中药配方颗粒剂治疗痰湿瘀阻型高脂血症的临床观察[期刊论文]-医学信息(中旬刊) 2010, 05(8)
7. 王光风. 黄牛. 孟志宏. 刘全海. WANG Guang-feng. HUANG Niu. MENG Zhi-hong. LIU Quan-hai 应用虚拟筛选方法寻找链阳霉素A乙酰转移酶抑制剂[期刊论文]-药学报2007, 42(1)
8. 马璞臻. 石长灿. 张春泉. 晋君. MA Zhai-pu. SHI Chang-can. ZHANG Chun-quan. JIN Jun 治疗NSCLC的EGFR靶向性药物设计与筛选[期刊论文]-河北大学学报(自然科学版) 2011, 31(3)
9. 刘静. 杨建雄. LIU Jing. YANG Jian-xiong 连翘叶茶对小鼠非特异性免疫及应激作用的实验研究[期刊论文]-榆林学院学报2006, 16(2)
10. 杨建雄. 杨晨. 邱娟. 柴渭莉. 杨丽霞. YANG Jian-xiong. YANG Chen. QIU Juan. CHAI Wei-li. YANG Li-xia 连翘叶中苷类成分 I 的体外抗氧化作用研究[期刊论文]-陕西师范大学学报(自然科学版) 2006, 34(4)

引证文献(3条)

1. 彭泽龙. 郭武 脉通散治疗高脂血症50例[期刊论文]-中国中医药科技 2010(3)
2. 金丽媛 张士俊. 刘冰妮. 徐为人. 刘巍. 刘鹏. 汤立达 连翘苷D和凝血因子Xa相互作用的分子动力学模拟[期刊论文]

-[中草药](#) 2009(4)

3. [黎春辉](#), [周铁它](#), [曹建雄](#), [钟利明](#), [张禹](#), [梅君](#), [黄浩](#), [吴红莉](#) [降脂胶囊治疗高脂血症的临床观察](#)[期刊论文]-[中国执业药师](#)

2013(11)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200809032.aspx