

## 参考文献:

- [1] 杨日丽, 刘静. HPLC法测定红花中羟基红花黄色素A含量的研究[J]. 广东化工, 2007, 34(7): 112-114.
- [2] 王天, 傅风华, 韩冰, 等. 羟基红花黄色素A对实验性心肌梗死大鼠的保护作用及机制[J]. 中草药, 2007, 38(12): 1853-1856.
- [3] 臧宝霞, 金鸣, 李金荣. 羟基红花黄色素A抗凝作用研究[J]. 中草药, 2007, 38(5): 741-743.
- [4] 张岭, 宋艳, 李长岭, 等. 羟基红花黄色素A对常氧/低氧犬胸主动脉内皮细胞增殖的影响[J]. 中草药, 2008, 39(1): 90-93.
- [5] 张岭, 宋艳, 李长岭, 等. 羟基红花黄色素A促内皮细胞增殖的机制研究[J]. 中草药, 2008, 39(3): 403-408.
- [6] 明章根, 蒋建刚, 刘复兴. 红花注射液对大鼠缺血再灌注心肌组织 Bcl-2 和 Bax 基因表达的影响[J]. 咸宁医学院学报, 2002, 16(2): 81-84.
- [7] 臧宝霞, 金鸣, 李金荣. 大孔树脂-凝胶层析法大规模制备纯品羟基红花黄色素A[J]. 心肺血管病杂志, 2008, 27(6): 363-365.
- [8] Rupinder S K, Gurpreet A K, Manjeet S. Cell suicide and caspases[J]. *Vascul Pharmacol*, 2007, 46(6): 383-393.
- [9] Orrenius S. Reactive oxygen species in mitochondria-mediated cell death[J]. *Drug Metab Rev*, 2007, 39(2-3): 443-455.
- [10] 臧宝霞, 金鸣, 李金荣. 红花黄色素及羟基红花黄色素A对 Pindolol-受体结合力的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2008, 27(5): 301-303.

## 梔子和地黄环烯醚萜类成分抗炎作用的虚拟评价

邢洁<sup>1,2</sup>, 徐为人<sup>2\*</sup>, 刘鹏<sup>2</sup>, 刘冰妮<sup>2</sup>, 符海霞<sup>1,2</sup>, 刘巍<sup>2</sup>, 王玉丽<sup>2</sup>, 汤立达<sup>3</sup>

- (1. 天津医科大学基础医学院, 天津 300070; 2. 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; 3. 天津药物研究院 天津药代动力学与药效动力学学部共建国家重点实验室, 天津 300193)

**摘要:**目的 研究理论评价方法的合理性,对梔子和地黄内所含的环烯醚萜类化合物的抗炎作用可能机制进行虚拟评价。方法 选择炎症相关的39个受体晶体结构,利用 Schrödinger 软件计算小分子、受体活性位点的描述指标和对接结果,考察对接得分中的非特异成分。结果 配体的非特异得分与其分子特征描述符存在明显的相关性,主要包括 *chilv\_C*、*PEOE\_VSA-5*、*SlogP\_VSA3*、*SlogP\_VSA5* 4个指标。分子经过评价后发现代号为 M7、M9、M11 的环烯醚萜类化合物与抗炎类受体双特异性促分裂原活化蛋白激酶的结合较好。结论 阐明了分子特征描述符与非特异性得分的相关性模型,提出了选择性作用的分级评价标准,揭示了部分环烯醚萜类成分可能的机制。

**关键词:** 梔子; 地黄; 环烯醚萜类; 抗炎作用; 虚拟评价; 非特异性评分

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2009)06-0930-06

### Virtual evaluation on anti-inflammatory activity of iridoids from cape jasmine fruit and adhesive rehmannia root

XING Jie<sup>1,2</sup>, XU Wei-ren<sup>2</sup>, LIU Peng<sup>2</sup>, LIU Bing-ni<sup>2</sup>, Fu Hai-xia<sup>1,2</sup>, LIU Wei<sup>2</sup>, WANG Yu-li<sup>2</sup>, TANG Li-da<sup>3</sup>

- (1. School of Fundamental Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China; 3. Tianjin State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

**Abstract:** **Objective** To improve the theoretical evaluation method and elucidate the anti-inflammatory mechanisms of iridoids from adhesive rehmannia root and cape jasmine fruit. **Methods** Thirty-nine crystal structures of proteins related inflammation were used as the receptors for calculation. The descriptors for active site of receptors and molecules were calculated by Schrödinger software package. The docking calculation was carried out with Glide standard method and score. **Results** The no-specific score of ligand obviously correlated with molecular descriptors, including *chilv\_C*, *PEOE\_VES-5*, *SlogP\_VSA3*, and *SlogP\_VSA5*. After virtual evaluation, M7, M9, and M11 of iridoids were found to have a potential binding ability with dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase. **Conclusion** The no-specific score could be predicted with the related model of molecular descriptors. With the improved grading standards, the possible anti-inflammatory mechanism of iridoids could be discovered.

\* 收稿日期: 2008-12-17

基金项目: 科技部支撑项目 (2007BA141B01); 天津市支撑项目 (07ZCKFSH00300)

作者简介: 邢洁, 女, 内蒙古人, 硕士研究生, 研究方向为新药设计与筛选。E-mail: xingyaojun@163.com

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

**Key words:** cape jasmine fruit; adhesive rehmannia root; iridoids, anti-inflammation; virtual evaluation; non-specific score

环烯醚萜类化合物作为众多植物药中的有效成分之一,具有广泛的生物活性,如抗病毒、抗菌、抗肿瘤、抗氧化、消炎、保肝利胆、解痉镇痛、增强免疫、降糖降脂等多种作用,是多种中药重要的活性成分<sup>[1]</sup>。本课题组在科技部支撑项目的支持下,计划对环烯醚萜类化合物的多向作用机制进行深入的理论研究和虚拟评价<sup>[2]</sup>。本研究就抗炎作用开展研究,选取了栀子和地黄来源的环烯醚萜类化合物,以分子对接方法<sup>[3,4]</sup>从理论上研究其抗炎作用的可能机制,为了提高理论研究的可靠性,以阳性分子为对照,考

察了对接结果的非特异性影响,本研究旨在利用虚拟评价技术<sup>[5]</sup>帮助发现先导化合物。

## 1 材料与方法

### 1.1 配体准备和处理

1.1.1 测试配体:选取中药栀子和地黄中的有效成分中属于环烯醚萜类的化合物 33 个,其中栀子 14 个,地黄 19 个。考虑到药物进入人体后的水解反应,通过去酯处理,可以得到较多相同的结构,对于苷又进行了去糖处理,得到了新的苷元,去除相同的结构后得到了 21 个配体,其结构和代号见图 1。

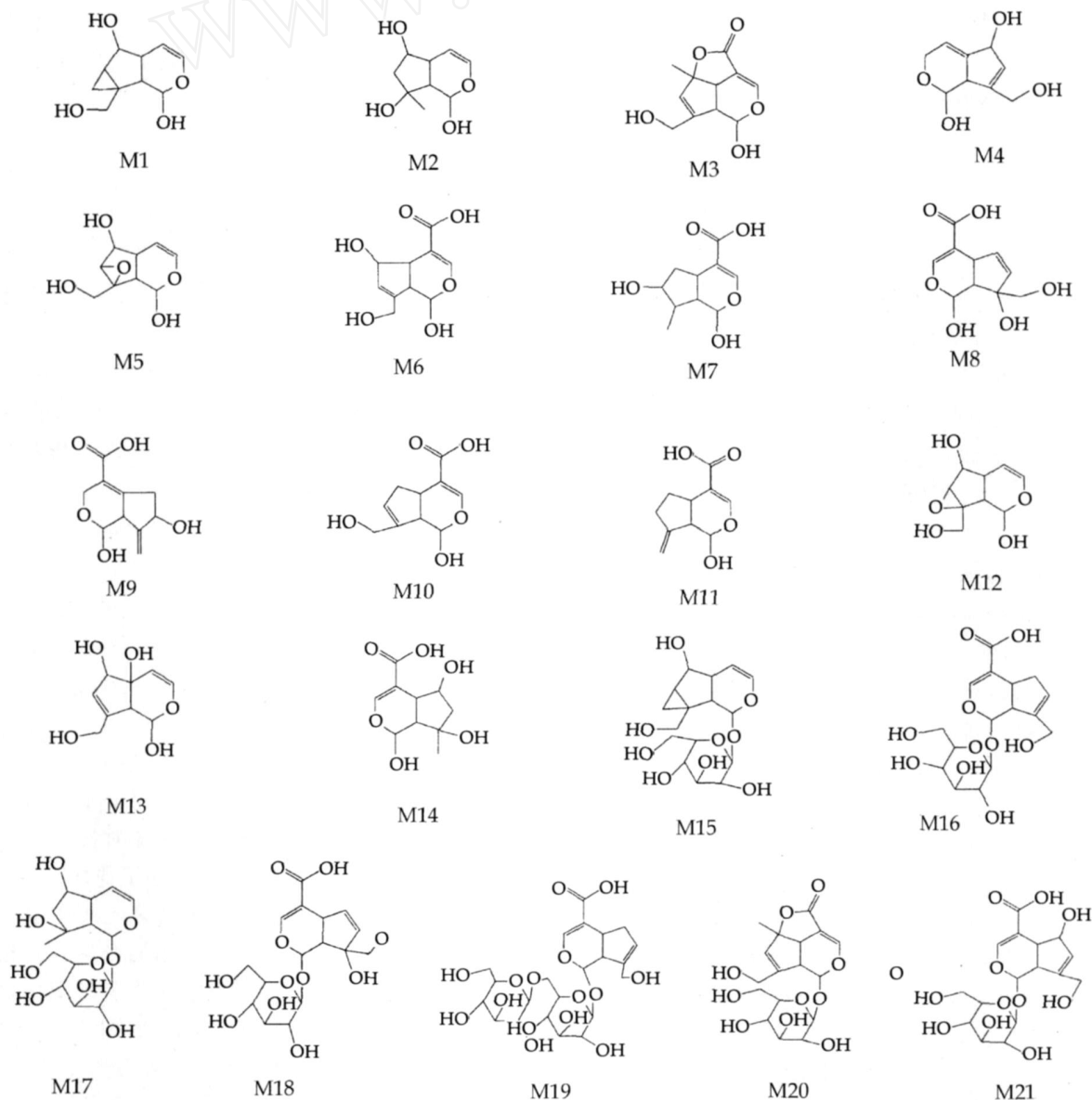


图 1 测试配体的结构

Fig. 1 Structures of tested ligands

1. 1. 2 阳性配体:选取具有抗炎作用的上市药物作为阳性药物。主要选取了环氧合酶和糖皮质激素抗炎作用机制的药物:共 9 个阳性分子。其中非选择性环氧酶抑制剂:Diclofenac、Ibuprofen、Aspirin;选择性  $\text{cox2}$  抑制剂:celecoxib、Meloxicam;糖皮质激素受体抑制剂:Dexamethasone、Prednisone、Hydrocortisone、Betamethasone。

1. 1. 3 阴性配体:主要考虑了分子的大小、酸性、碱性等因素选择阴性对照分子,选取与抗炎作用没有相关性的药物共 44 个结构。

在 Schrödinger 2008 软件中构建分子并采用 OPLS\_2005 力场(默认设置)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。

1. 2 受体准备和处理:受体准备:从 BIDD (bioinformatics and drug design group) 治疗性靶标数据库 (Therapeutic Target Database) (<http://xin.cz3.nus.edu.sg>) 中选取了 39 个与抗炎作用相关的受体蛋白(表 1),并在 Protein Data Bank 搜索其晶体结构<sup>[6,8]</sup>。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和与活性中心不相关的金属离子,以及去掉相同亚单位等,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 默认的标准方法进行对接<sup>[9]</sup>,其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>[6,10]</sup>,以 Gscore 作为对接结果的评价得分。

1. 4 受体活性中心描述指标与对接得分中的非特异性成分的关系:以 Schrödinger 中 sitmap 模块对受体活性中心进行分析,计算指标包括 SiteScore、size、volume、exposure、enclosure、contact、hydrophobic、hydrophilic、balance、donor/acceptor character。其中,SiteScore 是权衡其他指标后的综合指标;size 反映活性位点的大小;exposure 和 enclosure 反映位点的相对开放性;contact 反映位点的紧密;Hydrophobic 和 hydrophilic 反映活性位点的相对疏水性和亲水性特性;Balance 是 Hydrophobic 与 hydrophilic 的比值;Donor/Acceptor character 表明受体的供氢和受氢的数比值。计算每个受体与阴性配体对接得分的平均值,将该平均值与上述活性中心指标进行相关性分析,考察其非特异性得分的相关性。

1. 5 阴性配体特征描述符与对接得分中的非特异性成分的关系:参照 MOE 软件对描述符的定义,选择可以反映分子多方面特点(如:拓扑性、几何性、静电性、量子化学等)的不同类别的分子特征描述符进行计算<sup>[8,9]</sup>。对各阴性分子的特征描述符与平均 Gscore 进行线性回归,初筛出与 Gscore 相关性较高的指标:分子连接指数、SlopP、PEOE、SMR 系列,再以逐步多元线性拟合相关方程,以部分分子作为测试集对相关方程进行检验。确定相关方程后,再以此估算测试分子的非特异对接得分。

1. 6 测试配体的活性的虚拟筛选:测试配体与各受体对接后的得分,减去非特异对接得分预测值后的差值,根据阳性配体的考察结果,设定分级:差值小于 - 1.5 为“+”级,表示可能存在非选择性的作用;差值小于 - 3.0 为“++”级,表示可能存在选择性的作用;差值小于 - 4.5 为“+++”级,表示可能存在强选择性作用。

## 2 结果

2. 1 受体活性中心描述指标与对接得分中的非特异性成分的关系:表 1 列出了所有用以对接的受体代码和与阴性配体的平均得分 (Gscore)。代码为 1alu、2f15、1qsz、2uui 受体的 SiteScore 得分分别为:0.73、0.59、0.53、0.46,小于合理受体低限 0.8,不进行统计。考察了其他受体与阴性配体的平均 Gscore 相关性。受体活性位点的描述指标 SiteScore, size, volume, exposure, enclosure, contact, don/acc, phobic, philic, balance 与平均 Gscore 的相关系数分别为 - 0.159、- 0.050、- 0.026、- 0.218、- 0.160、- 0.120、- 0.180、- 0.157、- 0.150 和 - 0.055,表明对接得分与活性位点的描述指标之间没有明显的关联性。受体与阴性配体的平均对接得分为  $- 5.35 \pm 1.07$ ,可以看做是一个相对比较固定的非特异性得分。

2. 2 阴性配体特征描述符与对接得分中的非特异性成分的关系:以阴性分子与各受体对接得分的平均值进行研究,经过初筛后,选择分子连接指数、SlopP、PEOE、SMR 系列,再以逐步多元线性拟合相关方程,表 2 是 6 个相关模型采用的变量及其相关系数。为了确定适当的方程,还计算了各变量之间的相关性,  $\text{chilv\_C}$ 、PEOE\_VSA-5、Slop\_VSA3、SlogP\_VSA5 之间的相关系数最大为 0.34,没有明显的关联性,而 SlogP\_VSA3 与 SMR\_VSA6 的相关系数为 - 0.971,  $\text{chilv\_C}$  与 SMR\_VSA7 为 - 0.613,故模型 5 和 6 增加的变量不合理。

表 1 抗炎相关受体的晶体结构 PDB 代号及与阴性配体的平均对接得分

Table 1 PDB Codes of crystal structures of receptors related with anti inflammation and average G score of negative ligands

代号	受体名称	平均 Gscore	代号	受体名称	平均 Gscore
1a9u	MAPKK-p38	- 5. 09	1sox	细胞核受体	- 6. 65
1alu	白细胞介素-6	- 3. 53	1v3u	白三烯受体 LT B4	- 5. 77
1bzc	蛋白酪氨酸磷酸酶 1B	- 4. 03	1xom	PDE4D	- 7. 23
1caq	基质金属蛋白质-3	- 5. 42	1yos	PPAR	
1cx2	cox2	- 3. 81	2a5u	磷脂酰肌醇(- 3) 激酶	- 5. 54
1cxv	基质金属蛋白质-13	- 5. 98	2b9f	MAPK-FUS3	- 5. 96
li7i	PPAR	- 6. 66	2e4z	亲代谢性谷氨酸盐受体-7	- 4. 79
li5s	亲代谢性谷氨酸盐受体-1	- 4. 65	2erj	白细胞介素-2 受体	- 4. 41
lij9	基质金属蛋白质-8	- 4. 48	2eva	MAPKK-3 K7	- 5. 65
ljla	磷脂酶 A2	- 5. 55	2gmx	JNK-1	- 7. 38
lm2z	糖皮质激素受体	- 5. 55	2f15	AMP 激活的蛋白激酶 2	- 3. 58
lm9j	内皮一氧化氮合酶	- 3. 99	2h6d	AMP 激活的蛋白激酶 2	- 4. 42
lp9m	白细胞介素-6 受体	- 5. 06	2h1b	多巴胺受体	- 4. 07
lpmq	JNK-3	- 6. 17	2npa	PPAR	- 5. 64
lqsx	VEGFR1	- 3. 09	2qym	PDE4C	- 6. 23
lq4g	cox1	- 3. 46	2qyk	PDE4A	- 6. 92
lro6	PDE4B	- 6. 19	2rh1	-2 肾上腺素受体	- 6. 19
lrwk	白细胞介素-1 转化酶	- 3. 6	2uui	白三烯受体 LTC4	- 3. 55
ls9i	双特异性促分裂原活化蛋白激酶激酶	- 6. 37	2uv4	AMP 激活的蛋白激酶 1	- 5. 18
ls9j	MAPKK-MEK1	- 5. 86	3bpn	白细胞介素-13 受体	- 3. 68

表 2 逐步多元回归选择的变量和相关系数

Table 2 Selective variables and correlation coefficients with stepwise multiple regressions

模型	变量	R	R <sup>2</sup>
1	chilv_C	0. 698	0. 487
2	chilv_C, PEOE_VSA-5	0. 739	0. 545
3	chilv_C, PEOE_VSA-5, SlogP_VSA3	0. 805	0. 648
4	chilv_C, PEOE_VSA-5, SlogP_VSA3, SlogP_VSA5	0. 832	0. 692
5	chilv_C, PEOE_VSA-5, SlogP_VSA3, SlogP_VSA5, SMR_VSA6	0. 853	0. 728
6	chilv_C, PEOE_VSA-5, SlogP_VSA3, SlogP_VSA5, SMR_VSA6, SMR_VSA7	0. 882	0. 778

表 2 中模型 4 的相关系数为 0. 832,交叉验证的相关系数为 0. 692,相关性较好,确定为合理的相关模型:非特异性评分 = - 6. 323 + 0. 26 × chilv\_C - 0. 013 × PEOE\_VSA-5 - 0. 009 × SlogP\_VSA3 + 0. 007 × SlogP\_VSA5。模型 4 预测值和实际值的对应情况见图 2,具有较好的相关性,表明分子特征符与非特异性对接得分之间存在比较明确的相关性。将 chilv\_C、PEOE\_VSA-5、SlogP\_VSA3、SlogP\_VSA5 等 4 个变量归一化后得到的系数分别为 0. 706、- 0. 192、- 0. 297、0. 224,其绝对值表示了对相关性的贡献,因此,连接指数对非特异性对接得分的贡献最大。

2. 3 阳性配体的对接结果分析:为了验证分子特征描述符与对接得分的相关性,以及得分与作用选择性判断标准,本研究还开展了对阳性分子的对照研究。表 3 中,非特异的平均得分是阳性配体与不相关受体对接得分的平均值,非特异性预测得分是根据上步确定的模型 4 计算得到。表中还列出了阳性

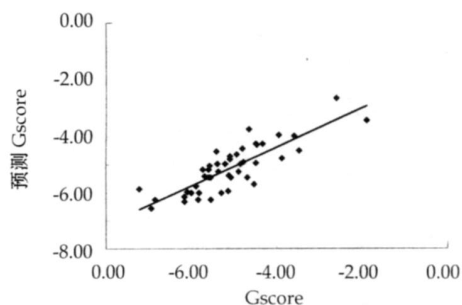


图 2 预测结果与实际结果之间的相关性图

Fig. 2 Correlation between predicted Gscore and Gscore

配体与特异性受体对接得分与非特异性预测得分差值,以及根据作用选择性的分级评价结果。结果表明,预测得到的非特异性得分与对接得到的平均非特异性得分具有较好的匹配性,说明模型 4 的预测较好。以减去非特异性得分后设定的作用选择性评价标准评价阳性配体,其结果与实际情况较好吻合,表明采用去除非特异性得分后的定性分级评价方法,能够比较合理地评价作用的选择性。

表 3 阳性配体的对接结果分析

Table 3 Analysis of docking results about positive ligands

阳性配体	平均非特 异得分	非特异预 测得分	受体代码	与预测非特异 性得分差值	作用选择性 分级评价
Aspirin	- 6. 25	- 6. 27	1cx2/1q4g	- 1. 69/ - 0. 64	+ / -
Ibuprofen	- 6. 34	- 5. 32	1cx2/1q4g	- 2. 56/ - 1. 90	+ / +
Diclofenac	- 6. 06	- 5. 48	1cx2/1q4g	- 0. 91/ - 1. 99	- / +
Celecoxib	- 4. 87	- 4. 95	1cx2	- 3. 15	++
Meloxicam	- 5. 45	- 5. 36	1cx2	- 3. 06	++
Betamethasone	- 4. 71	- 4. 57	1m2z	- 5. 76	+++
Dexamethasone	- 4. 35	- 4. 57	1m2z	- 6. 03	+++
Hydrocortisone	- 4. 90	- 4. 57	1m2z	- 5. 19	+++
Prednisone	- 4. 81	- 4. 85	1m2z	- 4. 55	+++

2.4 环烯醚萜类成分抗炎作用的虚拟筛选:表 4 列出了环烯醚萜类成分作用选择性的定性分级评价结果及非特异性对接得分的预测结果,没有列出的配体均没有得到有意义的结果。结果表明,M7、M9 和 M11 等配体与双特异性促分裂原活化蛋白激酶激酶可能存在强选择作用,M7、M9 与 PDE4A、PDE4C、PDE4D、磷脂酶 A2、MAPKK-FUS3,M11 与 PDE4A、PDE4D、磷脂酶 A2、MAPKK-FUS3,M5 与 PDE4A,M19 与细胞核受体可能存在选择性

作用。其余的配体与受体之间可能存在非选择性相互作用。进一步分析结构可以发现,M7、M9、M11 的结构特征可以概括为:8 位有羧基、含 5 元饱和环、4 位只有一个取代基、没有与糖基形成苷。M15 和 M19 是另外两个发现可能有选择性作用的结构,其结构具有共同点。根据与相关受体对接结果的分析,总体上存在这样的趋势,4 位上有两个取代基的结构评分最差,5 元环有烯键的结构较差,8 位的羧基对于结合是有帮助的。

表 4 测试配体作用选择性的定性分级评价结果

Table 4 Qualitative grading results of tested ligands on selectivity actions

测试配体	预测非特异得分	作用选择性分级评价		
		++	+	+
M3	- 6.07			cox2、PDE4A、PDE4B、糖皮质激素受体、出血热病毒氨基末端激酶-3 (JNK-3)
M7	- 5.84	双特异性促分裂原活化蛋白激酶激酶	PDE4A、PDE4C、PDE4D、磷脂酶 A2、MAPKK-FUS3	cox2、基质金属蛋白质-3、基质金属蛋白质-13、基质金属蛋白质-8、PDE4B、白细胞介素-13 受体、细胞核受体、AMP 激活的蛋白激酶 2
M8	- 6.03			PDE4B、糖皮质激素受体、出血热病毒氨基末端激酶-1 (JNK-1)
M9	- 5.80	双特异性促分裂原活化蛋白激酶激酶	PDE4A、PDE4C、PDE4D、磷脂酶 A2、MAPKK-FUS3	cox2、基质金属蛋白质-3、基质金属蛋白质-13、PDE4B、糖皮质激素受体、白细胞介素-13 受体
M11	- 5.83	双特异性促分裂原活化蛋白激酶激酶	PDE4A、PDE4D、磷脂酶 A2、MAPKK-FUS3	cox2、基质金属蛋白质-3、基质金属蛋白质-13、PDE4B、PDE4C、糖皮质激素受体、AMP 激活的蛋白激酶 2
M13	- 5.73			PDE4D、糖皮质激素受体、MAPKK-MEK1、MAPKK-FUS3
M15	- 5.29		PDE4A	PDE4B、PDE4C、PDE4D、糖皮质激素受体、细胞核受体、MAPKK-FUS3、出血热病毒氨基末端激酶-1 (JNK-1)、磷脂酰肌醇(-3)激酶
M16	- 5.75			PDE4A、PDE4B、糖皮质激素受体、MAPKK-FUS3、出血热病毒氨基末端激酶-1 (JNK-1)、磷脂酰肌醇(-3)激酶
M17	- 5.83			PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D、糖皮质激素受体、PPAR、出血热病毒氨基末端激酶-1 (JNK-1)
M19	- 5.47		细胞核受体	PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D、PPAR、MAPKK-FUS3、AMP 激活的蛋白激酶 1、出血热病毒氨基末端激酶-3 (JNK-3)
M20	- 5.22			糖皮质激素受体

### 3 结论

通过对配体与受体 Glide 对接得分中的非特异成分的分析,明确了配体的非特异得分与其分子特征描述符存在明显的相关性,其中 *chilv\_C*、*PEOE\_VSA-5*、*SlogP\_VSA3*、*SlogP\_VSA5* 4 个指标经过多元逐步回归筛选出来为相关性最大的指标。经 Glide 对接及评分后,受体活性位点的描述指标与非特异性对接得分之间没有明显的相关性。

选择性分级评价结果表明,环烯醚萜中 M7、

M9、M11 与双特异性促分裂原活化蛋白激酶激酶受体可能具有选择性较高的结合能力,与 PDE4A、PDE4C、PDE4D、磷脂酶 A2、MAPKK-FUS3 可能具有选择性结合能力,M15 与 PDE4A,M19 与核受体可能具有选择性的结合能力,提示这些结构可能通过上述相关的受体发挥抗炎作用。

### 4 讨论

分子对接目前是药物虚拟筛选的主要手段<sup>[11]</sup>,如何评价对接结果一直是虚拟筛选的难题,本实验

研究了 Glide 对接得分中的非特异性成分,通过对阴性配体的对接得分的研究,发现配体的分子特征描述符与非特异性得分具有高度相关性,建立了相关性方程,并以去除非特异成分后的分级评价作用作为选择性评价指标,在少量的阳性分子中得到了较好的验证,由于配体和受体的相互作用是非常复杂的,本研究结果的适用面还需要经过更大系统的验证。本研究以去除非特异性得分来提高虚拟筛选结果的可靠性,是非常有效的尝试<sup>[5,11]</sup>。

本研究的另一个目的是利用理论方法研究植物成分的可能的作用机制。随着越来越多的植物成分结构的明确及受体结构的测定,以分子对接法进行研究具有很强的可行性<sup>[3,11]</sup>,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,更重要的是可以帮助阐明中药作用的物质基础。

本研究选择抗炎的方向研究环烯醚萜可能的作用机制,得到了一些有意义的结果,环烯醚萜还具有多种生物活性,其广泛的作用还需要深入的研究。由于环烯醚萜结构比较简单,是一个非常有价值的片段结构,对于新药的研发具有重要的意义<sup>[12]</sup>。

致谢:上海超算中心和华南理工大学网络计算中心提供支持。

参考文献:

[1] 万进,方建国. 环烯醚萜类化合物的研究进展 [J]. 医药导报, 2006, 25(6): 530-533.

[2] 符海霞,刘鹏,王玉丽,等. 甾体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.

[3] 朱伟,陈可冀,徐俊杰. 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.

[4] 李利华,赵蔡斌,闵锁田,等. 基于配体-受体理论的计算机辅助药物分子设计方法及应用 [J]. 西北药学杂志, 2007, 22(5): 282-285.

[5] 陈正隆,徐为人,汤立达. 分子模拟的理论研究与实践 [M]. 北京:化学工业出版社, 2007.

[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, 47: 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: 534-553.

[8] Wang R, Fang X, Lu Y, et al. The PDBbind database: Collection of binding affinities for protein-ligand complexes with known three-dimensional structures [J]. *Med Chem*, 2004, 47: 2977-2980.

[9] Cho A E, Guellar V, Berne B J, et al. Importance of accurate charges in molecular docking: quantum mechanical/molecular mechanical (QM/MM) approach [J]. *Comput Chem*, 2005, 26(9): 915-931.

[10] Friesner R, Murphy R B. Extra precision glide: Docking and scoring Incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes [J]. *Med Chem*, 2006, 49: 6177-6196.

[11] Krovat E M, Steindl T, Langer T. Recent advances in docking and scoring [J]. *Bentham Curr Comput-Aided Drug Design*, 2005, 1: 93-102.

[12] Leroux V, Maignet B. Should structure-based virtual screening techniques be used more extensively in modern drug discovery? [J]. *Comput Appl Chem*, 2007, 1: 11-20.

## 川芎嗪在小鼠血、脑和肝中的药动学研究

王利胜,郭琦,韩坚,张英丰,陈秀娟\*

(广州中医药大学中药学院,广东 广州 510006)

**摘要:**目的 研究川芎嗪在小鼠体内血、脑、肝中的药动学,比较川芎嗪微乳和水溶液在小鼠体内药动学特征。方法 川芎嗪微乳与其水溶液分别尾 iv 给药,用 HPLC 法测定不同时间点小鼠血、脑、肝中的川芎嗪质量浓度,用药动学软件对药时曲线数据进行拟合。结果 微乳组的主要药动学参数分别为血浆:  $t_{max}$  2.50 min、 $C_{max}$  4.79  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC 115.70 min· $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MRT 20.88 min;脑:  $t_{max}$  5.00 min、 $C_{max}$  7.81  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC 259.51 min· $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MRT 23.09 min;肝:  $t_{max}$  5.00 min、 $C_{max}$  10.66  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC 305.81 min· $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MRT 21.88 min。水溶液组的主要药动学参数分别为血浆:  $t_{max}$  2.50 min、 $C_{max}$  4.42  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC 72.74 min· $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MRT 12.54 min;脑:  $t_{max}$  5.00 min、 $C_{max}$  4.14  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC 130.19 min· $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MRT 25.90 min;肝:  $t_{max}$  2.50 min、 $C_{max}$  6.33  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC 182.51 min· $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MRT 23.03 min。结论 微乳改变了川芎嗪在小鼠血浆、脑、肝中药动学行为,提高了川芎嗪在脑、血、肝,特别是脑中的分布。

**关键词:**川芎嗪;微乳;药动学;HPLC

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)06-0935-04

\* 收稿日期:2008-11-07

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30873443);广东省中医药局科研课题(2007337);广州中医药大学创新基金资助

作者简介:王利胜(1968—),男,副教授,博士,研究方向为中药制剂剂型与新技术研究、中药药剂学、生物药剂学与药动学。

Tel: (020) 39358043 E-mail: wlls68@126.com