

提高肝癌的疗效具有非常重要的临床意义。而 CTX、5-FU、cDDP 等药物是目前肝癌化疗的常用药物,其对肝癌有明显的抑制作用,但由于其不良反应和耐药性限制了其用量和疗效。

本研究结果显示联合用药组生长抑制率多数较单用化疗药物组明显增高,提示人参皂苷 IH901 可增强 CTX 对肝癌细胞 BeT 7402、SM M G-7721 的增殖抑制作用,提高两种细胞对 CTX 的敏感性, IH901 与 CTX 合用有协同作用 ($Q > 1.15$),另外人参皂苷 IH901 与其他药物联合用药虽然不产生协同效果,但也不产生拮抗效果,表明人参皂苷 IH901 具有化疗协同或相加作用,且具有一定的抗肝癌广谱性。

人参皂苷 IH901 对肿瘤细胞抑制作用为人参皂苷抗肿瘤的研究提供了更多的实验依据^[10],其与 CTX 的联合应用也为肿瘤的临床联合用药拓宽了思路,由于本研究是体外细胞学实验,与体内药理学实验有一定的差距,化疗增敏的机制尚不清楚,真正应用于临床还需要进行更加深入的研究。

参考文献:

[1] Tawab M A, Bahr U, Karas M, *et al.* Degradation of ginsenosides in human after oral administration [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(8): 1065-1071.

- [2] Bae E A, Choo M K, Park E K, *et al.* Metabolism of ginsenoside R_c by human intestinal bacteria and its related anti-allergic activity [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25: 743-747.
- [3] Dong H J, Jiang B H, Han Y, *et al.* Transformation of compound K from saponins in leaves of *Panax notoginseng* by immobilized β -glucanase [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(1): 41-47.
- [4] 崔玉娜, 张怡轩, 赵余庆. 利用生物转化法制备稀有人参皂苷的研究进展 [J]. *中草药*, 2009, 40(5): 676-680.
- [5] Ming Y L, Song G, Chen L H, *et al.* Anti-proliferation and apoptosis induced by a novel intestinal metabolite of ginseng saponin in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cell Biol Int*, 2007, 31(10): 1265-1273.
- [6] Jung S H, Woo M S, Kim S Y, *et al.* Ginseng saponin metabolite suppresses phorbol ester induced matrix metalloproteinase 9 expression through inhibition of activator protein 1 and mitogen-activated protein kinase signaling pathways in human astrogloma cells [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(2): 490-497.
- [7] Lee S J, Sung J H, Lee S J, *et al.* Antitumor activity of a novel ginseng saponin metabolite in human pulmonary adenocarcinoma cells resistant to cisplatin [J]. *Cancer Lett*, 1999, 144(1): 39-43.
- [8] Lee B H, Lee S J, Hur J H, *et al.* In vitro antigenotoxic activity of novel ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria [J]. *Planta Med*, 1998, 64: 500-503.
- [9] Wakabayashi C, Hasegawa H, Murata J, *et al.* In vivo anti-metastatic action of ginseng protopanaxadiol saponins is based on their intestinal bacterial metabolites after oral administration [J]. *Oncol Res*, 1997, 9: 411-417.
- [10] 明艳林, 郑志忠, 陈良华, 等. 人参皂苷肠道代谢物诱导人肝癌 BEL-7402 细胞凋亡 [J]. *中草药*, 2007, 38(10): 1511-1514.

当归苯酞类和萜类成分作用的虚拟评价

裴媛^{1,2}, 谭初兵², 徐为人², 刘鹏², 刘冰妮², 刘巍², 韩英梅², 汤立达²

(1. 天津医科大学基础医学院, 天津 300070; 2. 天津药物研究院 天津市新药设计与药物发现重点实验室, 天津 300193)

摘要:目的 利用理论对接方法对当归苯酞类和萜类成分可能的活性进行虚拟评价。方法 选取当归苯酞类和萜类 11 种成分作为配体, 选取与疾病相关的靶标晶体结构作为受体, 利用 Schrodinger 软件进行对接计算。根据对接得分 G_{score} 进行分级评价。结果 当归苯酞类和萜类除具有文献报道的药理作用外, 还可能用于肿瘤、糖尿病、类风湿性关节炎、皮肤病、白血病、肝硬化、肾病综合征的治疗。对接结果显示当归苯酞类和萜类作用较弱。结论 通过虚拟评价得到的结果与实验研究和临床报道一致, 当归苯酞类和萜类挥发油成分可能的药效作用需要从实验上进一步证实。计算机辅助药物筛选联合实验技术是一种快速有效的研究中药作用机制的方法。

关键词: 当归; 苯酞; 萜类; 虚拟评价

中图分类号: R285.51

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)06-0938-04

Virtual evaluation on activities of phthalides and terpenoids from *Angelica sinensis*

PEI Yuan^{1,2}, TAN Churbing², XU Weiren², LIU Peng², LIU Bing-ni²,
LIU Wei², HAN Ying-mei², TANG Li-da²

(1. Basic Medical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: Objective To evaluate the potential activities of phthalides and terpenoids from *Angelica*

①收稿日期: 2010-01-20

基金项目: 科技部支撑项目 (2007BAI41B01); 天津市应用基础与前沿技术项目 (07T C Z D J C 05300)

作者简介: 裴媛, 女, 河南人, 硕士研究生。E-mail: peiyuan2007@yahoo.com.cn

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

sinensis by theoretical docking calculation. **Methods** Eleven components of phthalides and terpenoids were selected as ligand. The crystalline structures of targets related to common diseases were used as the receptors for calculation. The calculations were conducted with Schrödinger software package. The grading standard of selectivity was developed according to G-score between ligands and receptors. **Results** In addition to the medical treatments reported in the literature, the study also indicated that these two classes of compounds may be used for the treatment of tumor, diabetes, rheumatoid arthritis, dermatosis, leukemia, liver cirrhosis, and nephrotic syndrome. According to the docking results, the effects of phthalides and terpenoids may not be so strong. **Conclusion** The effects of phthalides and terpenoids on diseases founded through virtual evaluation accord greatly with those reported in the experiment and clinic. Although the study provides potential treatments of volatile oil in phthalides and terpenoids from *A. sinensis*, it also needs further experimental work to be confirmed. The combination of computer-aided drug evaluation technique and experiment is definitely an important and fast way to investigate the effects and mechanisms of Chinese materia medica.

Key words: *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels; phthalides; terpenoids; virtual evaluation

当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 是一种常用的中药。祖国医学认为, 当归为血家之圣药, 应用于多种循环系统疾病的治疗。目前研究较多的是当归中的挥发油成分, 挥发油虽然仅占当归总成分的 0.62% 左右, 却具有丰富的化学成分和广泛的药理作用, 已在临床上得到了广泛的应用^[1], 蓝苑元等^[2]对其自乳化释药系统的制备进行了研究, 以解决其水不稳定、刺激性等临床应用障碍。当归挥发油能松弛子宫平滑肌, 降低血压, 改善心肌缺血, 抗心律失常, 并且具有平喘、抑制中枢神经系统、提高机体免疫功能及抗炎镇痛等药理作用^[3]。由于中药成分

和作用靶点十分复杂, 如果将各成分分离提纯出来, 并进行相应的药理实验, 其工作量巨大, 耗时, 成本高, 且只能小规模筛选。利用计算机药物虚拟筛选技术探讨其可能的作用机制^[4], 可为实验进行提供重要的信息, 这会使得实验具有比较强的导向性^[5]。本研究利用理论对接方法对当归挥发油中的苯酞类及萜类成分^[6]可能的活性进行虚拟评价。

1 方法

1.1 配体: 选取当归苯酞类及萜类 11 种成分(结构见图 1) 在 Schrödinger 2008 软件中构建分子, 并采用 OPLS_2005 力场对小分子进行优化后, 用于对接

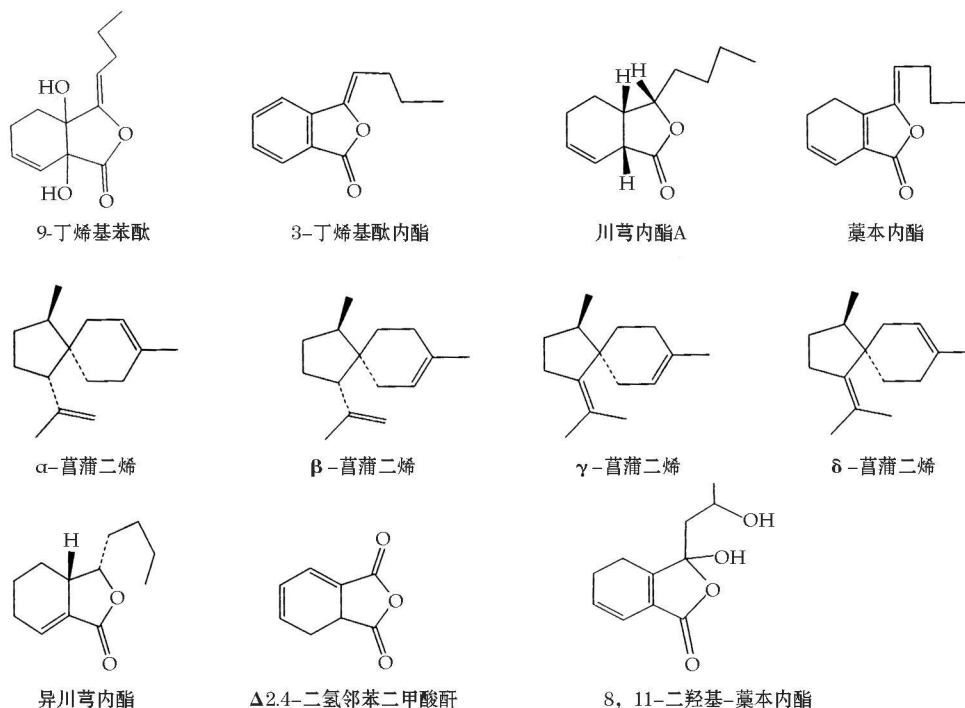


图 1 当归苯酞类和萜类成分的结构

Fig. 1 Structures of phthalides and terpenoids in *A. sinensis*

计算^[7-9]。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: 从 Bioinformatics and drug design group (BIDD) 治疗性靶标数据库 (therapeutic target database) (<http://xin.cz3.nus.edu.sg>) 中收集对接受体用于蛋白靶标。从 PDB 蛋白数据库中 (<http://www.rcsb.org/pdb/>) 搜索靶标的三维晶体结构^[10], 根据不同的生物学功能将靶标进行分类, 包括: G 蛋白偶联受体、酪氨酸激酶受体、离子通道受体、细胞因子及其受体、细胞核受体、氧化还原酶类、激酶类、转移酶类、水解酶类、合成酶类、其余酶类、功能蛋白类等。蛋白结构以软件中的标准方法处理^[11]。

1.3 对接计算: 利用 Schrödinger 2008 软件中 Glide 模块的标准方法进行分子对接计算, 研究药物与靶标之间的相互结合能力^[12], 以 G-score 作为对接结果的评价得分。

1.4 虚拟评价: 参考文献方法^[13] 计算 G-score 与 G-score 非特异性的差值 (ΔG), 应用 ΔG 评价方法可以确定药物与靶标之间作用的选择性, 选择性强药物 $\Delta G < -4.5$, 标记为“+ + +”; 选择性中等药物 $-4.5 \leq \Delta G \leq -3.0$, 标记为“+ +”; 非选择性药物 $-3.0 < \Delta G < -1.5$, 标记为“+”。

2 结果与讨论

当归苯酐类成分的非特异性 G-scores 分别是 -5.45、-5.32、-5.17、-5.19、-5.08、-4.09、-5.27 和 -1.15; 萜类化合物非特异性 G-scores 分别是 -4.62、-4.62、-4.60、-4.60。用 ΔG 作为药物与靶标作用的分级评价标准, 评价结果见表 1。

由表 1 可以看出苯酐类化合物作用的主要靶标有氧化还原酶、水解酶、激酶和功能蛋白, 其次有离子通道受体、合成酶、酪氨酸激酶受体、细胞核受体和转移酶。因分级评价结果为“+”, 药物与靶标的

表 1 苯酐类和萜类化合物与靶标作用的分级评价

Table 1 Grading evaluation of targets interacted with phthalides and terpenoids

配体	+	配体	+
苯酐类化合物		萜类化合物	
8,11-二羟基-藁本内酯	激酶: 2gmx, 1pmq; 氧化还原酶: 2z5y, 1oj9; 水解酶类: 1dx6, 1p0q, 1dx4; 功能蛋白类: 3c4c, 2jer	α -菖蒲二烯	转移酶: 1ezf; 水解酶: 1mx9; 合成酶: 1w6k; 功能蛋白: 1fk6, 2p1t, 1xap, 1exa, 1upv, 2qa6, 2j7x, 3bqd, 1t5z; 离子通道受体: 2br7, 1kl8; 细胞核受体: 1sox, 1yy4, 1ere, 2aa5, 3erd
9-丁烯基苯酐	离子通道受体: 2br7, 1kl8; 氧化还原酶: 1t4o, 2z5y, 1oj9; 水解酶类: 1mx9, 1dx6, 1dx4, 1poq, 1ro6, 1so2, 1taz, 1xom, 1zl1, 2hd1, 2oun, 2qyk, 2qym; 功能蛋白: 1g73, 2cjs, 2cjt, 2ffu, 2oci, 3bib, 2cbz	β -菖蒲二烯	转移酶: 1ezf, 2oio; 合成酶: 1w6k, 1fk6; 水解酶: 1mx9, 1dx6, 1p0q, 1dx4; 离子通道受体: 2br7, 1kl8; 细胞核受体: 1sox, 3erd, 1yy4, 1ere, 2aa5, 1m2z; 功能蛋白: 2p1t, 1xap, 1exa, 1upv, 2qa6, 2j7x, 3bqd, 1t5z, 1usm, 1m7w
3-丁烯基酐内酯	氧化还原酶: 1cx2, 1og5, 1pq2, 2f9q, 2hi4, 2uom, 1zl1, 2b6, 1egy, 1b1c; 合成酶: 1cqe; 酪氨酸激酶受体: 1rw8; 功能蛋白: 3c4c, 2p1t, 1exa, 1xap, 1g73, 2cjs, 2cjt, 2ffu, 2oci, 3bib	γ -菖蒲二烯	氧化还原酶: 2f9q, 2hi4, 2uom, 1zl1, 2b6, 1egy, 1b1c, 1pq2, 1og5; 激酶: 2b9f, 2eva, 1a9u, 2baq, 2g0l, 2gtm, 1tvo, 1pmn, 1s9j, 2gmx, 1pmq; 转移酶: 1ezf, 2oio; 细胞核受体: 1sox, 3erd, 1yy4, 1ere, 1m2z, 2aa5; 合成酶: 1w6k; 水解酶: 1mx9, 1dx6, 1p0q, 1dx4, 1ro6, 1so2, 1taz, 1xom, 1zl1, 2hd1, 2oun, 2qyk, 2qym; 功能蛋白: 1zl1, 1fk6, 3c4c, 2p1t, 1xap, 2p1t, 1xap, 1exa, 1upv, 2qa6, 2j7x, 3bqd, 1t5z, 1m7w, 1usm
川芎内酯 A	氧化还原酶: 1cx2, 2z5y, 1oj9; 激酶: 2gmx, 1pmq; 水解酶: 1mx9, 1dx6, 1p0q, 1dx4; 功能蛋白: 2p1t, 1xap, 1exa, 1g73, 2cjs, 2cjt, 2ffu, 2oci, 3bib; 其他酶: 1y5m	δ -菖蒲二烯	氧化还原酶: 1cx2, 1og5, 1pq2, 2hi4, 2b6, 1egy, 1b1c, 2uom, 1zl1; 激酶: 2g0l, 2baq, 2gtm, 1tvo, 2b9f, 2eva, 1a9u, 1pmn, 1s9j, 2gmx, 1pmq; 离子通道受体: 1jvm, 2br7, 1kl8; 细胞核受体: 1sox, 3erd, 1yy4, 1ere, 1m2z, 2aa5; 水解酶: 1mx9, 1dx6, 1p0q, 1dx4, 1ro6, 1so2, 1taz, 1xom, 1zl1, 2hd1, 2oun, 2qyk, 2qym; 功能蛋白: 1fk6, 3c4c, 2p1t, 1xap, 1exa, 1upv, 2qa6, 2j7x, 3bqd, 1t5z, 1usm, 1m7w; 合成酶: 1hvy, 1w6k; 转移酶: 2oio
$\Delta^2,4$ -二氧邻苯二甲酸酐	水解酶: 1mx9		
新当归内酯	氧化还原酶: 1cx2, 1og5, 1pq2, 2f9q, 2hi4, 2uom, 1zl1, 2b6, 1b1c, 1egy; 激酶: 2gmx, 1pmq; 水解酶: 1dx6, 1p0q, 1dx4; 功能蛋白: 1g73, 2cjs, 2cjt, 2ffu, 2oci, 3bib		
藁本内酯	氧化还原酶: 1cx2, 1og5, 1pq2, 2f9q, 2hi4, 2uom, 1zl1, 2b6, 1egy, 1b1c; 激酶: 2gmx, 1pmq; 合成酶: 1cqe; 水解酶: 1dx6, 1p0q, 1dx4; 其他酶: 1y5m; 功能蛋白: 1g73, 2cjs, 2cjt, 2ffu, 2oci, 3bib		

相互作用不强。根据靶标与疾病的关系^[14], 这些靶标相关的疾病有非胰岛素依赖的糖尿病、自身免疫性疾病、白血病、微生物感染、寄生虫病、神经系统疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病、类风湿性关节炎、皮肤病和癌症。文献报道, 苯酞类化合物能够治疗神经系统疾病^[15]、平喘、减慢心率、抗心律失常、增强免疫、抗炎镇痛^[1]。由此可见计算结果与文献报道一致。

萜类化合物作用的靶标有转移酶、水解酶、合成酶、氧化还原酶、激酶、离子通道受体、细胞核受体和功能蛋白。其分级评价结果是“+”。这些靶标相关的疾病有神经系统疾病、癌症、疼痛、糖尿病、心血管疾病、肝硬化、肾病综合征、炎症疾病、类风湿性关节炎、皮肤病、白血病、微生物感染、自身免疫性疾病和高胆固醇血症。据文献报道, 萜类化合物具有抗炎、抗病毒、抗菌、抗氧化作用, 治疗脑梗死、局造型脑缺血, 抗肿瘤, 降低心肌收缩力、增加冠脉血流量、降低血压, 保肝、利胆、促进胰腺分泌、抑制胃酸分泌、泻下作用, 治疗糖尿病及其并发症, 增强免疫, 解除平滑肌痉挛、镇静作用^[16]。计算结果与文献报道一致。对接结果显示当归苯酞类、萜类化合物除具有文献报道的药理效应外, 还可能用于其他疾病治疗, 分子对接中得到的新靶标提供了疾病治疗的新靶点。

本研究利用分子对接和虚拟评价方法研究当归挥发油苯酞类和萜类成分可能的药理作用, 根据理论研究结果这两类成分除具有文献报道的药理效应外, 还可能用于治疗肿瘤、糖尿病、类风湿性关节炎、皮肤病、白血病、肝硬化、肾病综合征。这种多成分、多通道、多靶标作用特点反映了中药作用特点^[17]。本研究提供了苯酞类和萜类化合物可能的治疗作用, 还需要从实验上进行验证, 理论研究结果显示了

一定的实用性。

参考文献:

- [1] 倪竹南, 吕圭源, 楼招欢, 等. 当归挥发油化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(7): 93-95
- [2] 蓝苑元, 姚小军, 潘勤. 当归油自乳化释药系统的制备 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(6): 350-353
- [3] 杜俊蓉, 白波, 余彦, 等. 当归挥发油研究新进展 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(18): 1400
- [4] Shang Q, Liu W, Xu W R, *et al.* Virtual evaluation on the activities of flavonoids from *Scutellaria baicalensis* [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(2): 142-146
- [5] 朱伟, 陈可冀, 徐筱杰. 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
- [6] 周家驹, 谢桂荣, 严新建. 中药原植物化学成分手册 [M]. 化学工业出版社, 2004
- [7] 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, 7(47): 1739-1749
- [8] 刘鹏, 王晶晶, 徐为人, 等. 黄酮苷元类与表皮生长因子受体结合模式的理论研究 [J]. 药物评价研究, 2009, 32(1): 48-53
- [9] 刘巍, 邢洁, 徐为人, 等. 查尔酮类衍生物活性作用的虚拟评价 [J]. 药物评价研究, 2009, 32(2): 110-116
- [10] 邓宏伟, 郭妍, 孙烨, 等. 靶向表皮生长因子靶标的全新小分子配体筛选 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2005, 32(2): 180-185
- [11] Joy S, Nair P S, Hariharan R, *et al.* Detailed comparison of the protein-ligand docking efficiencies of GOLD, a commercial package and Argus Lab, a licensable freeware [J]. *In Silico Biol*, 2006, 6(1): 601-605
- [12] 李顺来, 郑艳, 王凤颖. 新型 1,5-二芳基咪唑类制剂的分子对接研究 [J]. 北京化工大学学报, 2006, 33(4): 75-79
- [13] 邢洁, 徐为人, 刘鹏, 等. 槲子环烯醚萜类成分抗炎作用的虚拟评价 [J]. 中草药, 2009, 40(6): 930-935
- [14] 符海霞, 刘鹏, 王玉丽, 等. 槲子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
- [15] 吴丽蓉, 罗勇. 丁基苯酞对神经系统疾病的作用及机制 [J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(11): 936-938
- [16] 郑礼胜, 刘向前. 环烯醚萜类研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(4): 702-711
- [17] 陈可冀. 从实验和临床探讨中药作用机理和安全性评价 [J]. 江西中医学院学报, 2004, 16(2): 5.

甘草黄酮对阿霉素细胞毒性的影响及其构效关系研究

何 华, 葛志伟, 刘 雳, 王书芳

(浙江大学药物信息学研究所, 浙江 杭州 310058)

摘 要:目的 探讨 6 种典型的甘草黄酮化合物(甘草素、异甘草素、甘草苷、异甘草苷、芹糖基甘草苷和芹糖基异甘草苷)的生物活性与化学结构之间的关系, 为寻找新的抗阿霉素心脏毒性药物提供依据。方法 用黄嘌呤-黄嘌呤

①收稿日期: 2009-08-14

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目 (Y2080741)

作者简介: 何 华(1985—), 女, 浙江省诸暨市人, 硕士, 主要从事中药药理学研究。E-mail: gill_he810@yahoo.com.cn

* 通讯作者 王书芳 E-mail: wangsf@zju.edu.cn