

基于分子对接技术的豆科喹诺里西啉类生物碱抑制血管新生的活性成分虚拟筛选

于雅楠¹, 陈锡欣¹, 刘 怡², 赵林林¹, 陈 磊^{1,3,4*}, 王淑美^{1,3,4}

1. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006

2. 南方医科大学中医药学院, 广东 广州 510515

3. 国家中医药管理局 中药数字化质量评价技术重点实验室, 广东 广州 510006

4. 广东高校中药质量工程技术研究中心, 广东 广州 510006

摘要: **目的** 基于化合物的系统筛选探讨喹诺里西啉类生物碱发挥抗肿瘤等作用的机制。**方法** 应用虚拟筛选技术, 收集豆科植物中现已分离鉴定的喹诺里西啉类生物碱 103 个, 选择 8 个与血管新生密切相关的靶点, 应用 Discovery Studio 2.5 (DS 2.5) 软件的 LibDock 模块进行分子对接, 并以 DrugBank 中对各靶点确证有抑制作用并已上市的小分子药物为参照, 设定各靶点对应的已上市小分子药物最低打分为阈值, 初筛出排名前 10% 的候选化合物, 再以原配体打分为参考开展系统筛选研究。**结果** 最终筛选出打分值高于原配体的候选化合物共计 19 个, 并初步揭示了喹诺里西啉类生物碱抑制血管新生的作用靶点。**结论** 喹诺里西啉类生物碱可能通过抑制血管新生发挥抗肿瘤、抗糖尿病血管并发症等作用。相对于传统筛选, 虚拟筛选技术节约了大量时间、精力和物力, 为研发血管新生抑制剂类药物提供了一定的参考。

关键词: 喹诺里西啉类生物碱; 血管新生; 分子对接; 虚拟筛选; 抗肿瘤; 糖尿病血管并发症

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)07-1640-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.07.023

Virtual screening of anti-angiogenesis quinolizidine alkaloids from Leguminosae plant

YU Ya-nan¹, CHEN Xi-xin¹, LIU Yi², ZHAO Lin-lin¹, CHEN Lei^{1,3,4}, WANG Shu-mei^{1,3,4}

1. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. School of Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

3. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Digitalization Quality Evaluation Under State Administration of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

4. Research Center for Traditional Chinese Medicine Quality Engineering Technology Under Guangdong University, Guangzhou 510006, China

Abstract: **Objective** To investigate the mechanism of quinolizidine alkaloids based on the systematic of screening compounds that play antitumor effect. **Methods** The virtual screening technique was used and collected 103 quinolizidine alkaloids from Leguminosae plants, and selected eight targets, which were closely related to angiogenesis. The compounds were screened by using the LibDock module in Discovery Studio 2.5 (DS 2.5) software. In addition, the small-molecule approved drugs of targets from DrugBank database have scores, the minimum score of each target's approved drugs as threshold and the original ligand scoring were set as a reference. **Results** Nineteen compounds were screened out, which scores were higher than the minimum score of approved drugs as well as being in the top of 10%, and the mechanism of quinolizidine alkaloids anti-angiogenesis was preliminarily revealed. **Conclusion** The results suggest that the quinolizidine alkaloids may inhibit angiogenesis to play the role of antitumor, diabetic vascular complications and so on. Compared with traditional screening, virtual screening technology saves a lot of time, energy and resources, provided a new method for the development of angiogenesis inhibitor drugs.

Key words: quinolizidine alkaloids; angiogenesis; molecular docking; virtual screening; antitumor; diabetic vascular complications

收稿日期: 2017-09-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81403063, 81673556); 广东省基础与应用基础研究专项资金 (广东省自然科学基金资助) 项目 (2017A030313753)

作者简介: 于雅楠, 在读硕士研究生。Tel: (020)39352177 E-mail: yyn050977@163.com

*通信作者 陈 磊, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中药分析化学与代谢研究。Tel: (020)39352177 E-mail: chenlei0080@163.com

血管新生是生物体通过自身反馈调节,在原有的毛细血管与/或微静脉基础上通过血管内皮细胞的增殖和迁移,以芽生或非芽生的形式生成新的毛细血管,进而形成复杂的血管系统^[1]。异常的血管新生是多种疾病发生的根本原因,如肿瘤、糖尿病血管并发症和缺血性疾病的发生发展过程中往往伴随这一功能紊乱,过度的血管新生将会导致病理组织过度增长,进而损坏正常组织,现在已知大约 70 种疾病与血管新生紊乱相关。因此,研究血管新生抑制剂具有重要的意义。

血管新生主要过程与可溶性血管生成刺激因子的诱导有关^[2-11],如血管内皮生长因子(VEGF),是血管新生重要的、目前研究最深入的调节因子,为内皮细胞最强、特异性最高的血管生成促进因子。内皮生长因子受体 2(KDR/VEGFR2)为 VEGF 的受体之一,二者结合将诱导内皮细胞增生和血管生成。内皮生长因子受体 1(FLT1/VEGFR1)为 VEGF 的另一受体,二者结合可促进内皮细胞迁移。成纤维细胞生长因子(FGF)能直接刺激内皮细胞,使其释放基底膜降解酶,并刺激内皮细胞响应,使其迁移和增殖,形成新的血管,其中研究最多的为碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)。FGF 的生物学活性主要通过与其高亲和力受体酪氨酸激酶结合得以表达,包括成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1)、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4,其中 FGFR1、FGFR2 为 bFGF 的主要受体,此类因子及受体已成为研究抑制血管新生药物的重要靶点。

喹啉里西啶类生物碱主要分布于豆科各属植物中,本实验收集的豆科喹啉里西啶生物碱主要来源于苦参 *Sophora flavescens* Alt. (53 个)、苦豆子 *S. alopecuroides* Linn. (19 个)、黄叶槐 *S. japonica* cv. Golden Stem (16 个)、白刺花 *S. davidii* (Franch.) Skeels (10 个)、越南槐 *S. tonkinensis* Gagnep. (15 个)等植物中,剔除多个植物共有的生物碱,共获得 103 个喹啉里西啶类生物碱,其中主要包括苦参碱、氧化苦参碱及槐定碱等。此类生物碱均具有四环喹啉里西啶类骨架结构,均具有良好的抗肿瘤活性^[14]。现代药理研究表明其具有治疗类风湿关节炎、银屑病、糖尿病并发症,抗肿瘤、抗动脉粥样硬化等重要活性^[12-17],而抑制血管新生可能是其发挥上述作用的关键途径^[18-23]。

分子对接是根据受体的特征以及受体和药物分子之间的相互作用来设计药物的方法,主要研究分

子间(如配体和受体)相互作用,并预测其结合模式和亲和力的一种理论模拟方法^[24]。近年来,分子对接方法已成为计算机辅助药物研究领域的一项重要技术。本研究应用分子对接技术,对已报道的 103 个豆科喹啉里西啶类生物碱进行研究,快速筛选出对血管新生有抑制作用的化合物,并初步阐释其作用机制。

1 材料与方法

1.1 平台和软件

本研究所有工作均在 Microsoft Windows XP Professional 操作系统中完成,采用 ChemBio Office2004 程序(美国剑桥公司)中的 ChemBioDraw 模块、Accelrys 公司的 Discovery Studio 2.5(DS 2.5)软件。参数设置除非特殊指明,均为默认值。

1.2 受体数据库的组建

选取 8 个与血管新生相关的靶点,分别为 VEGF、VEGFR1、VEGFR2、血管生长素受体(TEK)、表皮生长因子受体(EGFR)、转化生长因子 β 受体 1(TGF- β R1)、FGFR1、FGFR2,从 RCSB PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>)搜索并下载对应的蛋白晶体结构,筛选分辨率小于 0.30 nm,基源为人且采用 X 射线衍射法鉴定的蛋白结晶,下载的蛋白晶体结构的相关信息如下,1py5 的分辨率为 0.23 nm,2p4i 的分辨率为 0.25 nm,2rgp 的分辨率为 0.20 nm,3hng 的分辨率为 0.27 nm,3ri1 的分辨率为 0.21 nm,3wzd 的分辨率为 0.16 nm,4rwj 的分辨率为 0.25 nm,5hhd 的分辨率为 0.21 nm。

结构 PDB 编号及原配体与靶点残基作用情况见表 1。蛋白晶体前处理及结合口袋的定义为删除水分子、原配体分子及其非相关的蛋白质构象,经 Clean Protein 工具处理,再加 CHARMM 力场进行

表 1 原配体与靶点残基作用情况

Table 1 Role of model between ligand and amino acid residues

靶点名称	PDB 编号	氢键作用	过近接触作用
TGF- β R1	1py5	HIS283, ASP351	—
TEK	2p4i	ASP982	ALA905, ARG987
EGFR	2rgp	MET793	MET793
FGFR2	3hng	GLU878, CYS912	LYS861
VEGFR1	3ri1	ALA567	—
VEGFR2	3wzd	GLU885, CYS919, CYS919	ASP1046
FGFR1	4rwj	ALA564, ASP641	GLY485
VEGF	5hhd	ASN55, SER43	PRO42

能量优化, 定义蛋白为受体, 以它的原配体位置为中心, 选择半径 0.50 nm 范围的残基为活性残基, 将其定义 sphere 球, 修改 sphere 球半径为 1.30 nm, 此范围内的空腔为结合口袋, 最后保存备用。

1.3 配体数据库的组建

通过检索文献收集^[25-26]和从 TCMSP 数据库^[27] (<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>) 中搜集得到豆科喹啉里西啶类生物碱 103 个, 将其二维结构通过 ChemDraw 转为三维结构。将三维的化合物结构导入对接软件 DS 2.5 中, 加 CHARMm 力场进行能量优化, 保存作为分子对接的配体分子集。

DrugBank 是整合了药物的分子结构、作用靶点等信息的数据库^[28]。从 DrugBank 搜索对上述 8 个靶点有抑制作用并已批准上市 (状态为 approved) 的小分子药物 (表 2), 下载其化合物结构, 同生物碱化合物前处理后, 保存作为参照分子集。

表 2 对靶点有抑制作用的已上市小分子药物

编号	名称	编号	名称
DB00281	lidocaine	DB13164	olmutinib
DB00317	gefitinib	DB00398	sorafenib
DB00530	erlotinib	DB08896	regorafenib
DB01259	lapatinib	DB08901	ponatinib
DB05294	vandetanib	DB09078	lenvatinib
DB08916	afatinib	DB09079	nintedanib
DB09330	osimertinib	DB01041	thalidomide
DB11737	icotinib	DB01268	sunitinib
DB06589	pazopanib	DB06626	axitinib
DB08875	cabozantinib	DB00415	ampicillin
DB01017	minocycline	DB01120	gliclazide
DB01136	carvedilol	DB03754	tris

1.4 对接方法可行性验证

含有原配体的蛋白晶体复合结构, 将原配体抽离, 然后按设定的参数对接回其结合口袋, 计算对接后最高打分的构象与原配体结构的均方根偏差值 (RMSD), 一般 $\text{RMSD} \leq 0.20 \text{ nm}$ ^[29] 则认为该对接方法可行, 说明该套参数能较好地重现此配体与受体的结合模式。

1.5 配体分子与受体靶点对接参数

将上述组建的配体和受体导入 DS 2.5, 调用 LibDock 对接模块, 设定对接的受体、配体及活性坐标位置后, 修改对接参数 Conformation Method: BEST, Docking Preferences: High Quality, 其余均为默认值。同样的参数条件, 将已上市小分子药物与受体进行对接。靶点蛋白 1py5 空间坐标位置为

4.904 83、9.138 99、3.673 89; 靶点蛋白 2p4i 空间坐标位置为 22.324 60、4.266 29、87.994 30; 靶点蛋白 2rgp 空间坐标位置为 14.562 20、35.753 70、93.533 70; 靶点蛋白 3hng 空间坐标位置为 -27.095 80、17.840 60、-23.238 2; 靶点蛋白 3ri1 空间坐标位置为 4.300 51、19.544 50、33.957 1; 靶点蛋白 3wzd 空间坐标位置为 1.7474 90、-7.805 07、14.355 10; 靶点蛋白 4rwj 空间坐标位置为 -15.897 10、-5.183 39、11.426 50; 靶点蛋白 5hhd 空间坐标位置为 -26.355 10、17.488 00、0.507 83。

1.6 结果处理

对接完成后, 以 DrugBank 中对各靶点确证有抑制作用并已上市的小分子药物为参照, 设定各靶点对应的已上市小分子药物最低打分为阈值, 打分高于阈值的予以保留, 筛选出排名前 10% 的化合物, 再以原配体的打分值 (表 3) 为参考, 打分值高于原配体的予以保留, 得到潜在有活性的化合物。

表 3 原配体的打分值

原配体	打分值	原配体	打分值
1py5	96.165	2p4i	166.212
2rgp	166.853	3hng	135.218
3ri1	91.013	3wzd	142.501
4rwj	150.948	5hhd	61.588

2 结果

2.1 可行性验证结果

选取的 8 个靶点均为含有原配体的复合结构晶体, 将原配体抽离, 再对接回其结合口袋, 计算对接后构象与原配体结构的 RMSD 值, 都小于 0.2 nm (表 4), 说明该对接方法、所选用的晶体结构及参数的设定可行。

2.2 对接结果

从上述得到的候选化合物中筛选出打分高于阈值且各靶点对接打分最高的前 10% 作为最具潜力的候选化合物, 删除重复项后共 19 个, 结果见表 5。以化合物 maminine (swj070) 为例, 展示其与蛋白 1py5 的空间作用 (图 1)。

表 4 RMSD 结果

靶点名称	RMSD/nm	靶点名称	RMSD/nm
VEGFR1	0.057 60	VEGFR2	0.115 29
FGFR1	0.089 35	TEK	0.078 16
EGFR	0.060 07	TGF- β R1	0.112 59
FGFR2	0.080 26	VEGF	0.175 00

表 5 候选化合物

Table 5 Candidates

编号	化合物名称	编号	化合物名称
swj002	Δ^7 -dehydrosophoramine	swj011	9 α -hydroxy-oxyphocarpine
swj013	9 α -hydroxysophoramine	swj014	9 β -hydroxylamprolobine
swj018	12-ethylsophoramine	swj020	12 α -hydroxysophocarpine
swj021	12 β -hydroxysophocarpine	swj025	13 α -hydroxymatine
swj026	14 α -acetoxymatine	swj034	epilamprolobine
swj036	isokuraramine	swj039	lamprolobine
swj061	5 α ,9 α -dihydroxymatine	swj066	baptifoline
swj067	kuraramine	swj069	lupanine
swj070	mamanine	swj073	rhombifoline
swj091	pohakuline		

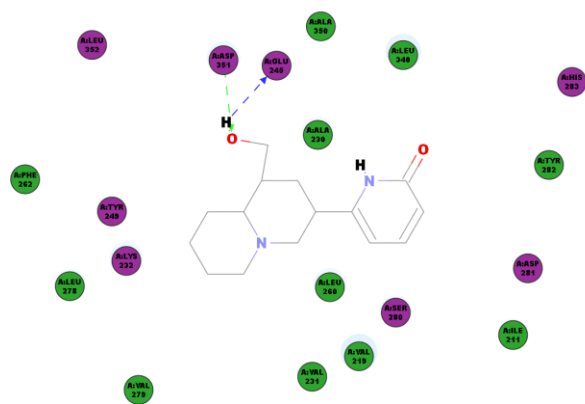


图 1 Mamanine 与蛋白的相互作用网络图

Fig. 1 Diagrams interaction between maminine and protein action

2.3 作用模式分析

分析原配体、已上市药物和豆科喹诺里西啶类生物碱候选化合物作用于各靶点的作用模式,得到与各靶点残基作用的情况,如产生的氢键作用、过近接触等,发现原配体、已上市药物和豆科喹诺里西啶类生物碱候选化合物三者主要作用残基的相似性,从而推测拟筛的化合物是否具有抑制血管新生的活性。将各靶点与候选化合物、已上市小分子药物产生过近接触和氢键作用的残基,应用 Cytoscape 3.2.1 软件构建了候选化合物-已上市药物-靶点网络图(图 2、3)。图 2、3 中以三角形代表靶点,菱形代表候选化合物,六边形代表已上市小分子药物,圆圈代表已上市小分子药物或候选化合物与靶点作用的残基,紫色圆圈代表已上市小分子药物、候选化合物共同与靶点作用的残基。圆圈越大,说明与该残基相互作用的化合物就越多。结果可知,候选

化合物作用于 TGF- β R1、FGFR2、VEGFR1、VEGF 靶点的较多, VEGFR2 没有筛出候选化合物。

3 讨论

本实验采用分子对接技术虚拟筛选喹诺里西啶类生物碱抑制血管新生的活性成分。分子对接技术作为一种高通量虚拟筛选技术, 和传统筛选(如动物药理实验等)相比能够在较短时间内完成数十万个甚至更多化合物的筛选, 虚拟筛选效率更高, 可以较快地进行药理检测^[24], 对缩短药物开发周期、节约开发成本有不可比拟的优势。而且该技术可以模拟药物-受体相互作用, 初步阐明药物的作用机制, 为药物深入研发提供基础。

根据网络图分析各靶点与候选化合物、已上市小分子药物、原配体相互作用模式。靶点 VEGF (5hhd)：候选化合物、已上市小分子药物与该靶点都有过近接触作用的氨基酸残基是 B：PHE29、B：PHE40、B：SER43、A：GLU57 和 A：CYS54，且从图 2 中能清楚地看出候选化合物、已上市小分子药物与氨基酸残基 B：PHE29、B：PHE40、B：SER43 和 A：GLU57 过近接触作用较强；候选化合物与原配体都与该靶点有过近接触作用的氨基酸残基是 B：PRO42。候选化合物、已上市小分子药物与该靶点都有氢键作用的氨基酸残基是 B：PHE29、B：PHE40 和 A：CYS54，这 3 个残基与化合物作用的强度与其他残基无明显差异；候选化合物中与该靶点有氢键作用的氨基酸残基是 B：SER43，和原配体的作用残基相同。

靶点 TEK (2p4i): 候选化合物、已上市小分子药物与该靶点都有过近接触作用的氨基酸残基是 A : LYS855、A : LEU879, 且与氨基酸残基 A : LYS855、A : LEU879 过近接触作用较强。

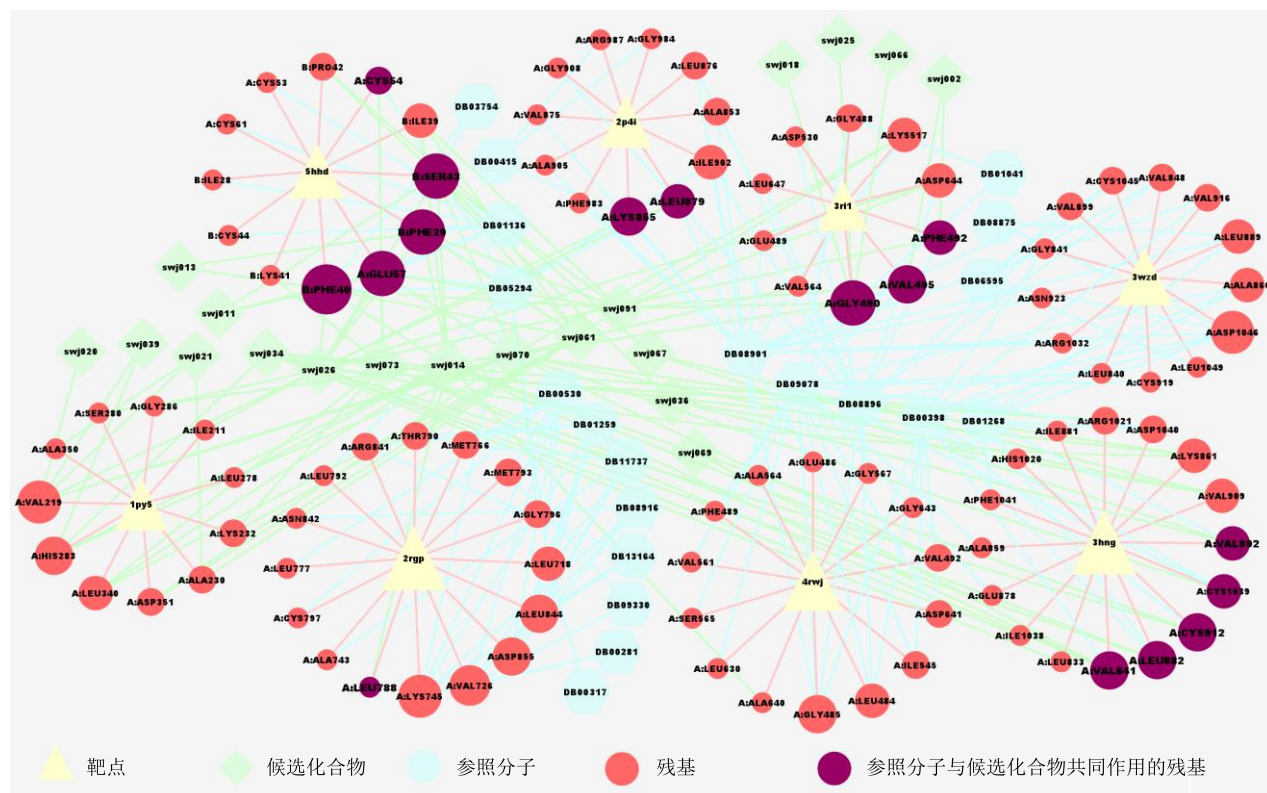


图 2 已上市药物和候选化合物与靶点产生过近接触作用网络图

Fig. 2 Contact network of approved drugs and candidates

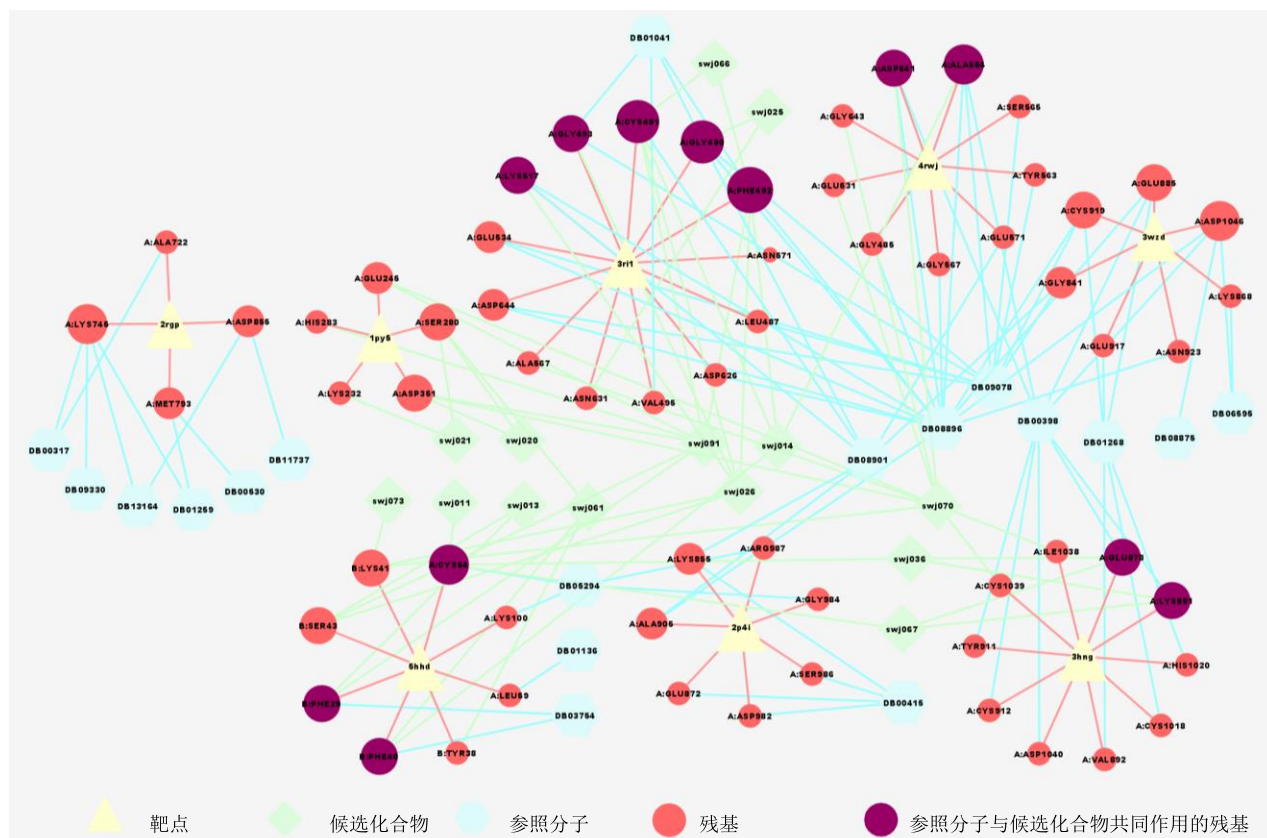


图 3 已上市药物和候选化合物与靶点产生氢键作用网络图

Fig. 3 Bonds network of approved drugs and candidates

靶点 VEGFR1 (3ri1): 候选化合物、已上市小分子药物与该靶点都有过近接触作用的氨基酸残基是 A: GLY490、A: PHE492 和 A: VAL495, 且候与化合物、已上市小分子药物与氨基酸残基 A: GLY490、A: PHE492 和 A: VAL495 过近接触作用较强。候选化合物、已上市小分子药物与该靶点都有氢键作用的氨基酸残基是 B: PHE29、B: GLY490、A: CYS491、A: GLY493 和 A: LYS517, 且作用较强。

靶点 FGFR2 (3hng): 候选化合物、已上市小分子药物与该靶点都有过近接触作用的氨基酸残基是 A: VAL841、A: LEU882、A: CYS912、A: VAL892、A: CYS1039, 有氢键作用的氨基酸残基是 A: LYS861、A: GLU878, 且相互作用较强。Mathi 等^[30]研究表明白皮杉醇具有抑制血管新生的活性, 并预测其机制为白皮紫杉醇与靶点 FGFR2 的 Glu878 残基形成直接的氢键作用^[31], 可见与残基 Glu878 形成氢键作用是 FGFR2 抑制剂作用的共通模式。而候选化合物与 FGFR2 作用模式主要为与 A: GLU878、A: LYS861、A: ILE1038 和 A: CYS1039 形成氢键作用; 与 A: VAL841、A: LEU882、A: CYS912、A: VAL892、A: CYS1039 形成过近接触作用, 作用模式与文献报道的原配体及已上市小分子药物相似^[31]。

靶点 FGFR1 (4rwj): 候选化合物、已上市小分子药物、原配体与该靶点都有氢键作用的氨基酸残基是 A: ALA564 和 A: ASP641, 且候选化合物、已上市小分子药物与氨基酸残基 A: ALA564 和 A: ASP641 氢键作用较强。

靶点 EGFR (2rgp): 候选化合物、已上市小分子药物与该靶点都有过近接触作用的氨基酸残基为 A: LEU788。

综上可见, 已上市小分子药物具有与原配体及豆科喹诺里西啶类生物碱候选化合物相似的作用模式, 且与文献报道的部分靶点相关活性残基相似^[31-32], 因此推测其会表现为相似的活性作用, 其药理药效作用有待进一步验证。

所谓分子对接, 就是将配体分子放置于受体的活性位点处, 寻找其合理的取向和构象。当然, 虚拟筛选结果也可能出现假阳性的结果, 需要进一步的实验筛选去验证, 将虚拟筛选与实验确证结合是药物设计研究领域的大势所趋。本研究应用分子对接技术虚拟筛选出 19 个喹诺里西啶类生物碱可能

抑制血管新生, 其药理活性及作用机制将在进一步的药理实验中进行验证。

本研究将分子对接技术用于豆科喹诺里西啶类生物碱的系统筛选和作用机制研究, 相对于传统筛选, 虚拟筛选技术节约了大量时间、精力和物力, 为研发血管新生抑制剂类药物提供了一定的参考。

致谢: 中山大学罗海彬教授对本研究的大力帮助。

参考文献

- [1] Ferrara N, Kerbel R S. Angiogenesis as a therapeutic target [J]. *Nature*, 2005, 438(7070): 967-974.
- [2] Marshall J L. *Cancer Therapeutic Targets* [M]. New York: Springer New York, 2017.
- [3] 向本旭, 刘婷婷, 孙芳玲, 等. VEGF 相关信号通路在血管新生中的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(12): 81-86.
- [4] 张璐, 付毅, 孔炜. 血管新生抑制因子研究进展 [J]. *转化医学研究: 电子版*, 2013, 3(3): 12-27.
- [5] Zhang S, Liu J, Li H, et al. Anti-angiogenesis therapy for lung cancer: The shore and the other shore [J]. *Oncol Transl Med*, 2015, 1(1): 15-19.
- [6] 王强. 血管新生相关因子在烟雾病发病机制中的作用 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [7] 张梦泽, 李国坤, 赵欣童, 等. 血管新生的分子机制与相关疾病 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(9): 1718-1722.
- [8] 程磊, 邓玉华. 具有抗肿瘤血管生成作用的三大类中药研究现状和思考 [J]. *中国当代医药*, 2014, 21(19): 187-191.
- [9] 刘浩, 林洪生, 花宝金, 等. 华蟾素调控 VEGF/VEGFR-2 信号传导抑制肿瘤血管生成的研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(11): 2489-2491.
- [10] 龚陈媛, 陆宾, 杨莉, 等. 石斛联苳类化合物抑制血管新生的机制 [J]. *药学报*, 2013, 48(3): 337-342.
- [11] Lee S J, Namkoong S, Kim Y M, et al. Fractalkine stimulates angiogenesis by activating the Raf-1/MEK/ERK- and PI3K/Akt/eNOS-dependent signal pathways [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 291(6): 2836-2846.
- [12] 刘美之. 动脉粥样硬化早期管壁微血管新生的相关机制及通路干预研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [13] 钱利强, 高泉根, 沈根海, 等. 苦参碱类生物碱及其衍生物抗肝癌作用研究进展 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2015, 30(1): 97-100.
- [14] 宫爽, 孙佳明, 田淋淋, 等. 天然药物中生物碱类成分抗肿瘤活性 [J]. *吉林中医药*, 2014(9): 927-931.
- [15] Guo B, Zhang T, Su J, et al. Oxymatrine targets EGFR

- (p-Tyr845) and inhibits EGFR-related signaling pathways to suppress the proliferation and invasion of gastric cancer cells [J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2015, 75(2): 353-363.
- [16] Kan Q C, Lv P, Zhang X J, *et al.* Matrine protects neuro-axon from CNS inflammation-induced injury [J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(1): 124-130.
- [17] Araya J A, Ramírez A E, Figueroaaroaca D, *et al.* Modulation of neuronal nicotinic receptor by quinolizidine alkaloids causes neuroprotection on a cellular Alzheimer model [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(1): 143-155.
- [18] 马 妍. 苦参提取物的抗肿瘤血管生成作用研究 [D]. 天津: 南开大学, 2014.
- [19] Zhang Y, Zhang H, Yu P, *et al.* Effects of matrine against the growth of human lung cancer and hepatoma cells as well as lung cancer cell migration [J]. *Cytotechnology*, 2009, doi: 10.1007/s10616-009-9211-2.
- [20] Yu P, Liu Q, Liu K, *et al.* Matrine suppresses breast cancer cell proliferation and invasion via VEGF-Akt-NFκB signaling [J]. *Cytotechnology*, 2009, doi: 10.1007/s10616-009-9225-9.
- [21] 屈 飞, 崔艳茹, 徐 镜. 苦参碱对小鼠 H22 细胞抗肿瘤作用及其机制研究 [J]. *肿瘤药理学*, 2011, 1(4): 374-378.
- [22] Chen H, Zhang J, Luo J, *et al.* Antiangiogenic effects of oxymatrine on pancreatic cancer by inhibition of the NF-κB-mediated VEGF signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(2): 589-595.
- [23] 蒋瑶祁, 彭辉灿, 肖启国, 等. 苦参碱对大鼠视网膜微血管内皮细胞的增生及 VEGF 表达的影响 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2008, 26(1): 48-52.
- [24] 段爱霞, 陈 晶, 刘宏德, 等. 分子对接方法的应用与发展 [J]. *分析科学学报*, 2009, 25(4): 473-477.
- [25] 张 翊, 马 悦, 高慧敏, 等. 苦参化学成分研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(4): 205-214.
- [26] 丁佩兰. 山豆根和苦参化学成分的比较研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2004.
- [27] Ru J, Li P, Wang J, *et al.* TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Chem Inform*, 2014, doi: 10.1186/1758-2946-6-13.
- [28] 傅征然, 王晓玲. 以 DrugBank 数据库为中心分析药物信息 [J]. *药物生物技术*, 2011(1): 70-72.
- [29] Rao S N, Head M S, Kulkarni A, *et al.* Validation Studies of the site-directed docking program LibDock [J]. *J Chem Inform Mod*, 2007, 47(6): 2159-2171.
- [30] Mathi P, Das S, Nikhil K, *et al.* Isolation and characterization of the anticancer compound piceatannol from *Sophora interrupta* Bedd [J]. *Inter J Prev Med*, 2015, doi: 10.4103/2008-7802.167181.
- [31] Abreu R M, Froufe H J, Queiroz M J, *et al.* Selective flexibility of side-chain residues improves VEGFR-2 docking score using AutoDock Vina [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2012, 79(4): 530-534.
- [32] Uppalapati M, Lee D J, Mandal K, *et al.* A potent D-protein antagonist of VEGF-A is nonimmunogenic, metabolically stable and longer-circulating *in vivo* [J]. *Acs Chem Biol*, 2016, doi: 10.1021/acscmbio.5b01006.