

小分子药效物质与 Al_2O_3 陶瓷膜之间相互作用的分子动力学仿真分析——以黄连解毒汤为例

李博^{1,2,3}, 郭立玮^{1,2*}, 吴勉华^{3*}, 程海波³, 朱华旭^{1,2}, 张玮⁴

(1. 南京中医药大学江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 南京 210023;

2. 南京中医药大学中药复方分离工程重点实验室, 南京 210029;

3. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210029; 4. 河南省中研医药科技有限公司, 郑州 410004)

[摘要] 目的: 分析导致小分子药效物质溶液通过 Al_2O_3 陶瓷膜转移率不同的原因。方法: 选择黄连解毒汤中4种小分子药效物质——盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、黄芩苷、栀子苷为研究对象, 利用计算机仿真技术对4种小分子药效物质与 Al_2O_3 陶瓷膜间相互作用进行分析并与试验结果相印证。结果: Al_2O_3 陶瓷膜对盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、黄芩苷、栀子苷均呈现出一定吸附作用, 转移率依次为 94.21%, 90.17%, 83.71%, 85.61%; 吸附能分别为 -101.451, -548.142, -797.793, -792.970 kcal·mol⁻¹。结论: 4种小分子药效物质与 Al_2O_3 陶瓷膜间的吸附能可能是导致其膜过程转移率不同的主要原因。

[关键词] 黄连解毒汤; 陶瓷膜; 分子动力学仿真; 相互作用; 盐酸小檗碱; 盐酸巴马汀; 黄芩苷; 栀子苷

[中图分类号] R283.6; R945; R284.1; TP319 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0045-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190045

Molecular Dynamics Simulation Analysis of Interaction Between Effective Substances and Al_2O_3 Ceramic Membrane ——Taking Huanglian Jiedu Decoctions for Example

LI Bo^{1,2,3}, GUO Li-wei^{1,2*}, WU Mian-hua^{3*}, CHENG Hai-bo³, ZHU Hua-xu^{1,2}, ZHANG Wei⁴

(1. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. Key Laboratory of Separation Engineering for Chinese Medicine Compound, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

3. The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

4. Henan Zhongyan Medicine Technology Co. Ltd, Zhengzhou 410004, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze reasons why transfer rates of small molecules substances were different through Al_2O_3 ceramic membrane. **Method:** Taking four kinds of small molecules effective substances in Huanglian Jiedu decoctions as object of study, computer simulation technology was adopted to analyze interaction between four kinds of effective substances and Al_2O_3 ceramic membrane, then confirmed by experimental results. **Result:** Al_2O_3 ceramic membrane showed some adsorption on berberine hydrochloride, palmatine chloride,

[收稿日期] 20140623(005)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81274096, 81303230); 江苏省科技厅产学研联合创新—前瞻性研究项目(BY2012036); 江苏省科技支撑计划-社会发展项目(BE-2012763); 中国博士后科学基金项目(2013M541704); 江苏省博士后科学基金项目(1301133C); 江苏省高校优势学科建设工程项目(YSXK-2013)

[第一作者] 李博, 博士后, 从事以膜技术为主体的中药复方分离工程研究, Tel: 025-84767995, E-mail: zodlee@163.com

[通讯作者] * 郭立玮, 学士, 研究员, 从事以膜技术为主体的中药复方分离工程研究, Tel: 025-86798188, E-mail: guoliwei815@126.com;

* 吴勉华, 博士, 教授, 从事中医癌毒研究, Tel: 025-85811001, E-mail: wmh7001@163.com

baicalin and jasminoidin, transfer rates were 94.21%, 90.17%, 83.71%, 85.61%; adsorption energies were -101.451, -548.142, -797.793, -792.970 kcal·mol⁻¹. **Conclusion:** Difference of adsorption energies may be main causes of different transfer rates in membrane process.

[Key words] Huanglian Jiedu decoctions; ceramic membrane; molecular dynamics simulation; interaction; berberine hydrochloride; palmatine chloride; baicalin; jasminoidin

膜技术具有节能、环保、高效等特点,其中微滤(MF)和超滤(UF)系具有筛效应的膜技术,可利用待分离混合物各组成成分在相对分子质量、粒径和几何形态等方面的差异,借助孔径不同的膜达到分离目的,分离产物为某一相对分子质量区段的多种成分^[1]。云南白药集团已将这种技术应用于产品生产中,获得了良好的分离效果^[2]。鉴于中药有效成分的相对分子质量分布特征,理论上膜分离技术可将中药复方中<1 000 Da的小分子药效物质组进行集群筛选^[3],基本去除了其中的高分子物质,这与“小分子化合物吸收和渗透均较好”的国际研究成果不谋而合^[4-5]。

目前实际应用中,中药制剂一般采用 $0.6 \times 10^4 \sim 10 \times 10^4$ Da截留相对分子质量的超滤膜^[6]。理论上,<1 000 Da的小分子药效物质均可透过>1 000 Da的膜,但实际上不同孔径的膜对各种小分子成分均有一定截留,而且各类小分子药效物质透过率不同。导致这一情况的原因可能为小分子物质在膜过程中的透过竞争;膜材料与中药成分间的相互作用;高分子物质对小分子物质的吸附、包裹;化学成分的空间结构与膜孔径的位阻作用^[7]。

计算机模拟是一种对问题求数值解的方法。利用计算机对客观复杂系统的结构和行为进行仿真或表演,获得系统或过程的行为结果。目前计算机模拟已发展成为除理论分析、实验研究以外的一种全新而独特的手段^[8]。计算机仿真技术在膜分离领域中的应用发展迅速,Chang Kai-Shiun等^[9]使用计算机仿真技术对膜材料的微结构及分离效果进行研究;Ding M X等^[10]使用计算机仿真技术研究了反渗透过程中水分子受限机制;Luo Y等^[11]使用计算机仿真技术研究了聚酰胺反渗透膜FT30的脱盐率,认为其理想脱盐率应在99.9%。由于中药研究领域的特殊性及其成分的复杂性会导致计算处理量几何级增长等原因,所以关于中药成分与膜表面的相互作用鲜有报道。

在前期研究基础上^[12-13],本实验选择药效确切、指标性成分明确的复方——黄连解毒汤^[14-15]中4种药效成分——盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、黄芩

苷、栀子苷为研究对象,针对小分子药效物质透过率不同这一现象进行研究,同时通过分子动力学仿真技术从机制层面阐述造成这一现象的原因,分析膜材料与中药成分间的相互作用。

1 材料

515型双泵液相色谱仪(美国沃特世公司,2487型双波长紫外检测器),N2000型色谱工作站(浙江大学智达信息工程有限公司),BL4100型电子天平(德国赛多利斯公司)。

膜管(材质Al₂O₃,孔径50 nm,截留相对分子质量100 kDa,管长220 mm,通道内径8 mm,通道外径12 mm,膜过滤面积0.005 m²,南京工业大学膜科学技术研究所)。盐酸小檗碱、栀子苷、黄芩苷、盐酸巴马汀原料药(南京泽朗医药科技有限公司),盐酸小檗碱、栀子苷、黄芩苷、盐酸巴马汀对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为110713-200208,110749-200512,110715-200506,110723-200815),乙腈、甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 模拟体系的配置 参照文献^[16]中测定结果并结合课题组前期工作^[17],排除指标性成分浓度产生的影响,配置模拟溶液A(0.3%盐酸小檗碱水溶液),B(0.3%盐酸巴马汀水溶液),C(0.3%黄芩苷水溶液),D(0.3%栀子苷水溶液)。

2.2 药效成分的含量测定

2.2.1 盐酸小檗碱^[2] HPLC分析条件为Hedera ODS-3色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相乙腈-0.1%磷酸溶液(45:55,每100 mL加入十二烷基磺酸钠0.1 g),检测波长265 nm,柱温30℃,流速1.0 mL·min⁻¹。精密称取减压干燥后的盐酸小檗碱对照品适量,加甲醇制成0.261 8 g·L⁻¹的贮备液。分别量取该贮备液适量配成0.130 9,0.065 5,0.032 7,0.016 4,0.008 2,0.004 1 g·L⁻¹的对照品液,精密吸取上述溶液各5 μL进样,按上述色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程 $Y = 1 \times 10^8 X + 4.926 \times 10^5$ ($r = 0.999 5$),线性范围0.004 1~0.130 9 g·L⁻¹。

2.2.2 栀子苷^[18] 色谱条件为Hedera ODS-3色

谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相甲醇-水(30:70), 检测波长 240 nm, 柱温 30 °C, 流速 1.0 mL·min⁻¹。取减压干燥后的栀子苷对照品适量, 精密称定, 加甲醇配制成 1.024 8 g·L⁻¹ 的贮备液。精密量取该贮备液适量, 配成 0.512 4, 0.256 2, 0.128 1, 0.064 1, 0.032 0, 0.016 0 g·L⁻¹ 的系列对照品溶液, 各吸取 5 μL 进样, 以峰面积为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 得回归方程 $Y = 3 \times 10^7 X + 9.085 \times 10^4$ ($r = 0.999 9$), 线性范围 0.016 0 ~ 0.512 4 g·L⁻¹。

2.2.3 黄芩苷^[7] 色谱条件为 Hedera ODS-3 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相甲醇-水-磷酸(47:53:0.2), 检测波长 280 nm, 柱温 30 °C, 流速 1.0 mL·min⁻¹。精密称取减压干燥后的黄芩苷对照品适量, 加甲醇配制成 0.052 g·L⁻¹ 的贮备液, 分别配成 0.026 0, 0.013 0, 0.006 5, 0.003 3, 0.001 6, 0.000 8 g·L⁻¹ 的对照品溶液, 各进样 5 μL, 以峰面积为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 得回归方程 $Y = 481 515 X + 7 279.5$ ($r = 0.999 7$), 线性范围 0.000 8 ~ 0.052 0 g·L⁻¹。

2.2.4 盐酸巴马汀 HPLC 分析条件同 2.2.1 项。精密称取减压干燥后的盐酸巴马汀对照品适量, 加甲醇配制成 0.093 4 g·L⁻¹ 盐酸小檗碱贮备液, 分别配成 0.046 7, 0.023 5, 0.011 7, 0.005 8, 0.002 9, 0.001 5 g·L⁻¹ 的对照品溶液, 各进样 5 μL, 以峰面积为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 得回归方程 $Y = 1 \times 10^8 X + 6 355.2$ ($r = 0.999 6$), 线性范围 0.001 5 ~ 0.046 7 g·L⁻¹。

2.3 超滤试验 固定操作压力 0.15 MPa, 膜面流速 3 m·s⁻¹, 温度 25 °C, 将孔径 50 nm 的 Al₂O₃ 膜在试验装置上错流微滤, 收集滤过液, 按 2.2 项下方法测定各指标成分含量。每次试验均用新膜, 以减少膜污染对有效成分转移率的影响, 每次试验结束后应清洗。

2.4 计算环境 构建单体分子, 采用从头算法进行分子构象的优化。将所需研究的分子置于纳米盒子中, 得可进行观察和计算的体系。在设定的纳米盒子中, 在不计算水分子能量基础上, 可得出如下推导公式^[19-20]:

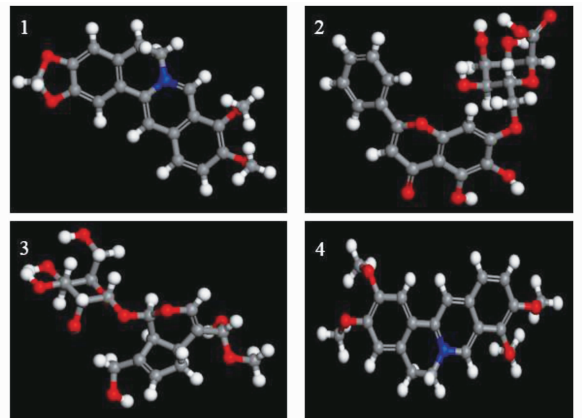
$$E_{\text{体系总能量}} = E_{\text{小分子药效物质能量}} + E_{\text{膜表面能}} + E_{\text{小分子和膜的相互作用}} \quad (1)$$

$$E_{\text{小分子和膜的相互作用}} = E_{\text{体系总能量}} - (E_{\text{小分子药效物质能量}} + E_{\text{膜表面能}}) \quad (2)$$

相互作用能(E)为负值时, 表示两者呈相互吸引作用, 体系总能量降低^[21]; 负值的绝对值越大, 说

明相互作用越强, 两者相互吸引的作用越强, 在该体系中即表现为 Al₂O₃ 膜材料对小分子药效成分的吸附作用。相互作用能为正值时, 表示两者相互排斥作用, 体系总能量提高; 正值越大, 两者相互排斥越剧烈。相互作用能是模拟计算中主要指标, 可反映小分子药效物质和膜表面之间的相互作用, 在量子化学领域, 其常用单位为 kcal·mol⁻¹^[22-23]。

2.5 模拟体系与计算细节 选择黄连解毒汤^[24] 中 4 种药效成分——盐酸小檗碱(371.82 Da)、盐酸巴马汀(387.86 Da)、黄芩苷(446.37 Da)、栀子苷(404.37 Da)^[25-26] 为研究对象, 将其按照中药水提液的含量进行分子个数配比, 置于纳米盒子, 4 种指标成分的结构见图 1。



1. 盐酸小檗碱; 2. 黄芩苷; 3. 栀子苷; 4. 盐酸巴马汀

图 1 黄连解毒汤中 4 种药效成分的三维结构

水溶液中盐酸小檗碱和盐酸巴马汀的 Cl⁻ 均为电离状态, 为接近真实体系, 构建了氮原子上带有正电荷而非氯离子的盐酸小檗碱和盐酸巴马汀。对于 Al₂O₃ 陶瓷膜, 选择首先构建 Al₂O₃ 晶体。由于陶瓷膜的结构, 需要首先构造 Al₂O₃ 的晶体, 然后对晶体进行剪切, 最终切割出符合需要的 Al₂O₃ 晶体表面。构造出 Al₂O₃ 晶体表面后, 需要对其进行优化和增大表面积。①优化表面, 需要使用分子力学将其能量最小化。尽管表面是离子型的, 但 compass 力场在对模型分配立场(typing)的时候需要 Al 原子和 O 原子间有化学键存在。要对体系进行正确计算, 需要在分配好力场后将 Al-O 键删除, 接着对表面进行优化, 使其合理。②增大表面积并改变周期性。最初构造并优化的 Al₂O₃ 表面非常小, 无法达到计算的要求, 通过构造超晶胞增大其表面积。

本文模拟的是 Al₂O₃ 在 Z 方向为单层的理想状态, 由于和溶液中分子相互作用最直接的是与其距离最近的分子, 顾按照单层 Al₂O₃ 模型计算出的结果具

有指导意义。模拟盒子采用周期边界条件。定义 $x-y$ 平面,垂直于 $x-y$ 平面的轴为 z 轴。平衡态模拟采用 NPT 系综,体系温度 $24.85\text{ }^\circ\text{C}$,压强 $1.013 \times 10^5\text{ Pa}$ 。通过 Berendsen 热浴方法维持系统恒定的温度和压强,采用 compass 力场进行计算。模拟使用 materials studio 软件包的 visualizer 等模块完成。

3 结果

3.1 超滤过程对小分子药效物质转移率的影响

模拟溶液 A, B, C, D 中对应的小分子药效物质(盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、黄芩苷、栀子苷)转移率依次为 94.21% , 90.17% , 83.71% , 85.61% 。结果表明 4 种小分子药效物质的相对分子质量远小于 50 nm 的 Al_2O_3 陶瓷膜所对应的截留相对分子质量 (100 kDa),但 4 种物质的转移率并未达到 100% ,且存在较大差异,其中盐酸小檗碱的转移率比黄芩苷的转移率高 10.50% 。

3.2 小分子物质和膜表面间相互作用的分子动力学模拟

将 $3\ 000$ 个水分子, 10 个盐酸小檗碱分子, 10 个盐酸巴马汀分子, 10 个栀子苷分子, 10 个黄芩苷分子放入 $4.884\text{ nm} \times 4.884\text{ nm} \times 4.884\text{ nm}$ 纳米盒子中,使用分层建模工具将其放在 $4.884 \times 4.884\text{ nm}^3$ 的 Al_2O_3 表面上。在构造分层结构时,由于周期性边界条件,会使得溶液体系看起来存在于 Al_2O_3 表面的两侧,故选择在 Al_2O_3 表面层加上不影响后续计算的真空层,使得聚合物只出现在表面层的一边,得 $4.884 \times 4.884 \times 10.774\text{ nm}^3$ 的 Al_2O_3 膜表面在底部而模拟溶液在上部的纳米盒子,见图 2。

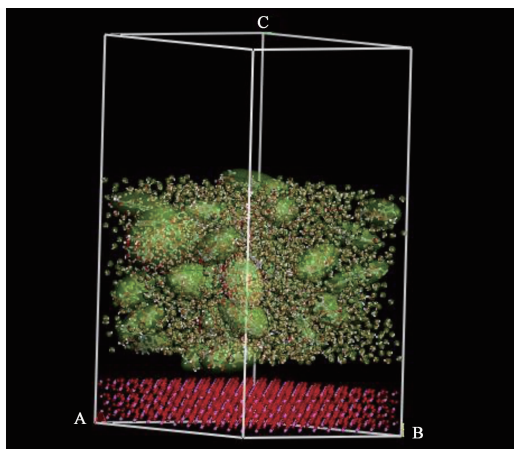


图 2 黄连解毒汤中 4 种小分子药效物质模拟体系位于 Al_2O_3 膜表面的模拟

图 2 在一定程度上从分子尺度描述了模拟溶液存在于 Al_2O_3 膜表面的静态状态,使得对于膜分离过程这一看似简单而微观尺度上极为复杂的过程有

了新的认识。直观分析,图 2 中 1 个小分子药效物质受到数以千计的分子对其吸引或排斥,包括水分子、其他小分子药效物质及膜表面。由于相互作用交叉影响过多,不利于数据分析,为研究膜表面对每种小分子药效物质的作用,故对单一分子分别建模并计算,见表 1。结果显示膜表面对 4 类小分子药效物质的作用能均为负值,说明膜表面对 4 类小分子药效物质均为吸附作用,对不同分子结构的分子具有不同吸附能。由于具有不同的元素和分子结构, Al_2O_3 膜表面对黄芩苷、栀子苷这两个苷类物质的吸附能大于对盐酸小檗碱和盐酸巴马汀这两个生物碱类物质的吸附能。分析相互作用的构成,膜表面对 4 类小分子药效物质的静电作用都为总相互作用能的主导能量。

表 1 Al_2O_3 膜表面对黄连解毒汤中 4 种小分子药效物质的吸附能

化合物	总能量	Al_2O_3		吸附能
		膜表面能量	小分子能量	
盐酸小檗碱	-29 507.179	-29 927.159	521.431	-101.451
黄芩苷	-30 592.637	-29 927.159	132.315	-797.793
栀子苷	-30 459.591	-29 927.159	260.538	-792.970
盐酸巴马汀	-29 990.739	-29 927.159	484.563	-548.142

4 讨论

小分子药效物质的相对分子质量 ($< 1\ 000\text{ Da}$)^[27] 远远小于膜截留相对分子质量 (100 kDa),但膜过程中膜通量会有所衰减,故小分子药效物质会被截留。原因可能是小分子药效物质在水中形成水合分子簇,或由于膜表面对小分子药效物质存在吸附作用,随着膜过程的进行,越来越多的小分子药效物质被吸附到膜表面和膜孔,引起了膜孔堵塞、浓差极化现象,从而使得膜通量下降,小分子药效物质被截留。

本文以黄连解毒汤为例,选择 4 个小分子药效物质具有相似的分子形态,可在一定程度上排除膜过程中由于空间位阻不同导致了转移率不同的产生,以使得膜表面与小分子药效物质的相互作用强弱是决定小分子药效物质转移率不同的主要原因。分子动力学仿真结果为 Al_2O_3 膜表面对 4 种小分子药效物质均表现为吸引作用,吸引作用排序盐酸小檗碱 $<$ 盐酸巴马汀 $<$ 栀子苷 $<$ 黄芩苷。膜过程试验表明小分子药效物质转移率排序为盐酸小檗碱 $>$ 盐酸巴马汀 $>$ 栀子苷 $>$ 黄芩苷,与计算结果相辅相成并从另一方面验证了计算结果的正确性。

超滤和微滤是当前最常用的膜分离工艺,二者的作用机制均为筛分。本文使用分子动力学仿真等技术手段分析中药提取液中小分子药效物质和膜比表面间的相互作用能,可为设计更有效的分离材料、分离方法提供参考。利用分子动力学仿真技术研究中药水提液的膜过程,从微观尺度上探求中药水提液分离这一“黑匣子”,加深了对中药提取液“溶液结构”的认识,强化对中药提取液膜过程中微观变化的理解,并提示在中药制药工程领域多尺度研究方法的引入势在必行。

【参考文献】

- [1] Conidi C, Cassano A, Drioli E. A membrane-based study for the recovery of polyphenols from bergamot juice[J]. *J Membr Sci*, 2011, 375(1/2):182.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:285, 962.
- [3] 郭立玮, 金万勤. 无机陶瓷膜分离技术对中药药效物质基础研究的意义[J]. *膜科学与技术*, 2002, 22(4):46.
- [4] Christopher A L, Franco L, Beryl W D, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2001, 46(5):3.
- [5] 朱华旭, 段金廛, 郭立玮, 等. 基于膜科学技术的中药废弃物资源化原理及其应用实践[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(9):1728.
- [6] 王群, 刘文, 宋信莉, 等. 黄连提取液超滤纯化工艺优选[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(4):34.
- [7] 郭立玮, 陆敏, 付廷明, 等. 基于中药复方小分子药效物质组“溶液结构”特征的膜分离技术优化原理与方法初探[J]. *膜科学与技术*, 2012, 32(1):1.
- [8] 朱宇, 陆小华, 丁皓, 等. 分子模拟在化工应用中的若干问题及思考[J]. *化工学报*, 2004, 54(8):1213.
- [9] Chang K S, Wu Z C, Kim S, et al. Molecular modeling of poly (benzoxazole-co-imide) membranes: A structure characterization and performance investigation [J]. *J Membr Sci*, 2014, 454:1.
- [10] Ding M, Szymczyk A, Goujon F, et al. Structure and dynamics of water confined in a polyamide reverse-osmosis membrane: A molecular-simulation study [J]. *J Membr Sci*, 2014, 458:236.
- [11] Luo Y, Harder E, Faibish R S, et al. Computer simulations of water flux and salt permeability of the reverse osmosis FT-30 aromatic polyamide membrane [J]. *J Membr Sci*, 2011, 384(1/2):1.
- [12] 李博, 郭立玮, 吴勉华, 等. 基于计算机仿真技术的中药水提液中药效物质与共性高分子物质“溶液结构”及相互作用初探——以黄连解毒汤为例[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(5):1.
- [13] 李博, 张连军, 郭立玮, 等. 基于溶液环境调节理论黄连解毒汤陶瓷膜微滤过程的预处理研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(1):59.
- [14] 牛马不久保行男(彭海摘译). 黄连解毒汤改善脑血管障碍的效果及脑血流的定量评价[J]. *国外医学中医中药分册*, 2000, 22(1):21.
- [15] 张扬, 金瑾, 张莲珠, 等. 黄连解毒汤对高脂血症大鼠血脂及氧自由基代谢的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(2):169.
- [16] 董洁. 基于模拟体系定量构效(QSAR)与传质模型和动力学分析的黄连解毒汤超滤机理研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2009.
- [17] 张连军, 陆瑾, 乐康, 等. 溶液环境对中药模拟体系陶瓷膜微滤过程的影响[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(13):1691.
- [18] 董洁, 朱华旭, 郭立玮. 黄连解毒汤模拟体系的超滤膜过程研究[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(19):2458.
- [19] Israelachvili J N. *Intermolecular and surface forces: revised third edition* [M]. California: Academic press, 2011:3.
- [20] Dunitz J D, Gavezzotti A. How molecules stick together in organic crystals: weak intermolecular interactions[J]. *Chem Soc Rev*, 2009, 38(9):2622.
- [21] Zimm B H. Dynamics of polymer molecules in dilute solution: viscoelasticity, flow birefringence and dielectric loss[J]. *J Chem Phys*, 1956, 24(1):269.
- [22] Lucas T R, Bauer B A, Davis J E. Molecular dynamics simulation of hydrated DPPC monolayers using charge equilibration force fields[J]. *J Comput Chem*, 2012, 33(2):141.
- [23] Jorgensen W L, Maxwell D S, Tirado-Rives J. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids[J]. *J Am Chem Soc*, 1996, 118(45):11225.
- [24] 钱智磊, 李欢, 朱华旭, 等. 黄连解毒汤中指标性成分药动学与药效学相关性的初步研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(11):122.
- [25] 李欢, 朱华旭, 潘林梅, 等. 黄连解毒汤全方和不同极性部位的活性筛选[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(7):124.
- [26] 朱华旭, 潘林梅, 李欢, 等. 黄连解毒汤全方与“组合-配伍”提取的比较研究[J]. *中成药*, 2010, 32(10):1815.
- [27] 郭立玮, 朱华旭, 潘林梅. 基于复杂体系原理的中药复方药效物质“组合筛选”思路与方法[J]. *中草药*, 2009, 40(4):505.

[责任编辑 刘德文]