

· 工艺与制剂 ·

# 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

李博<sup>1,2</sup>, 郭立玮<sup>1\*</sup>, 吴勉华<sup>2\*</sup>, 朱华旭<sup>1</sup>, 刘红波<sup>1</sup>

(1. 南京中医药大学中药复方分离工程重点实验室, 南京 210029;  
2. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210046)

**[摘要]** 目的:分析淀粉、果胶等共性高分子物质与小分子药效物质的共存状态及相互作用。方法:选择黄连解毒汤模拟液为研究对象,使用计算机仿真技术,对分析物质进行建模、体系能量最小化、计算总体系能量、计算共性高分子单独存在时的能量、计算小分子药效物质单独存在时的能量,分析淀粉、果胶等共性高分子物质与小檗碱、巴马汀、黄芩苷、栀子苷的相互作用关系。结果:淀粉、果胶与小檗碱、巴马汀为相互吸引关系,与黄芩苷为弱相互吸引关系,而与栀子苷则为相互排斥作用;淀粉与小檗碱、巴马汀、黄芩苷、栀子苷的平均相互作用能依次为 $-32.159, -28.630, -5.974, 234.295 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,果胶与小檗碱、巴马汀、黄芩苷、栀子苷的相互作用能平均值分别为 $-19.717, -19.804, -1.067, 253.258 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ;淀粉、果胶和小分子药效物质的分离容易顺序依次为栀子苷>黄芩苷>巴马汀>小檗碱。结论:共性高分子和小分子药效物质间的相互作用由范德华力占主导地位,静电作用较小(3%~15%),相互作用能的大小和正负值与药效物质的空间位置有关。

**[关键词]** 黄连解毒汤; 分子动力学仿真; 相互作用; 量子力学; 溶液结构

**[中图分类号]** R283.6; R284.1; R913 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)05-0001-06

**[doi]** 10.11653/syfy2014050001

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20131218.1404.001.html>

**[网络出版时间]** 2013-12-18 14:04

## Preliminary Exploration of “Solution Structure” and Interaction Among Effective Substances and Common Polymer Materials from Water Extract of Traditional Chinese Medicine Based on Computer Simulation Technology —Taking Huanglian Jiedu Decoction as an Example

LI Bo<sup>1,2</sup>, GUO Li-wei<sup>1\*</sup>, WU Mian-hua<sup>2\*</sup>, ZHU Hua-xu<sup>1</sup>, LIU Hong-bo<sup>1</sup>

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

2. The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze coexistence state and interaction among starch, pectin these two common polymer substances and small molecule active substances from water extract of traditional Chinese

**[收稿日期]** 20130813(004)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30572374,30873449,30973950,81274096,81303230);江苏省科技厅产学研联合创新资金——前瞻性研究项目(BY2012036);江苏省科技厅自然科学基金项目(BK2012855);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)

**[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:025-83604136,E-mail:zodlee@163.com

**[通讯作者]** \*郭立玮,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

medicine. **Method:** Taking Huanglian Jiedu decoction as an example, computer simulation technology was adopted, steps as modeling of analysis materials, minimization of system energy, planning of total system energy, count of energy of common polymer materials taken alone, consideration of energy of small molecule active substances existed alone, interaction relationships with common polymer substances (starch, pectin) and small molecule active substances (berberine, palmatine, baicalin, geniposide) were analyzed. **Result:** Common polymer substances (starch, pectin) showed mutual attraction relationships with berberine and palmatine, showed weak mutual attraction relationship with baicalin, but there were mutual repulsion relationship with geniposide; Average interaction energy between starch to berberine, palmatine, baicalin, geniposide were  $-32.159$ ,  $-28.630$ ,  $-5.974$ ,  $234.295$  kcal·mol<sup>-1</sup>, respectively; Average interaction energy between pectin to berberine, palmatine, baicalin, geniposide were  $-19.717$ ,  $-19.804$ ,  $-1.067$ ,  $253.258$  kcal·mol<sup>-1</sup>, respectively; Separation easy degree between starch, pectin and small molecule active substances were in the order of geniposide > baicalin > palmatine > berberine. **Conclusion:** Van der Waals force played leading role in interaction of common polymer substances and small molecule active substances, but electrostatic interaction was small (3% - 15%), size and direction of interaction energy related with spatial location of active substance.

[ **Key words** ] Huanglian Jiedu decoction; molecular dynamics simulation; interaction; quantum mechanics; solution structure

中药复方是高度复杂的“天然组合化学库”(NCCL)<sup>[1]</sup>,中药复方水提液体系(以下简称中药体系)的化学成分繁多,其中生物碱、黄酮、皂苷等有效物质的相对分子质量一般 < 1 000 道尔顿(Da)<sup>[2-3]</sup>;高分子物质如淀粉、果胶等一般认为是无药效的,需设法去除(以具有活性的高分子物质为目标产物的品种应另作考虑)。中药提取液精制在一定程度上是保留药效物质,去除淀粉、果胶等物质的“去粗存真”过程,可通过中药化学成分“溶液结构”(溶液中溶剂化物质的微观结构及其宏观性质)进行研究<sup>[4]</sup>。本文采用分子动力学模拟软件分析共性高分子物质(淀粉)和小分子物质之间的存在状态、相互作用能,为中药有效成分的分离提供参考。

## 1 方法

**1.1 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,将所需研究的分子放置入纳米盒子中,在不计算水分子能量的基础上,可得出推导公式 1<sup>[5-6]</sup>。

$$E_{\text{共性高分子与小分子药效物质的相互作用能}} = E_{\text{体系总能量}} - E_{\text{共性高分子能量}} - E_{\text{小分子药效物质能量}}$$

公式 1

当  $E_{\text{相互作用能}}$  为负值时,表示两者相互吸引作用大,体系能量降低;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也越强。当  $E_{\text{相互作用能}}$  为正值时,表示两者相互排斥作用大,体系能量提高;正值越大表明两者相互排斥越剧烈。相互作用能是本文

模拟计算的主要指标,以反映小分子药效物质和共性高分子物质(淀粉、果胶)间的相互作用。

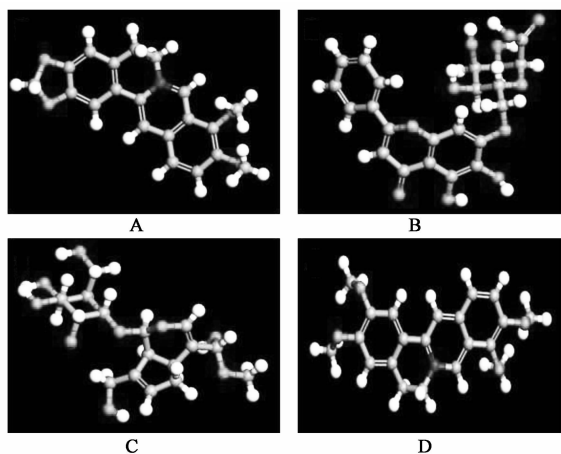
**1.2 理论基础** 在中药体系中,分子间的相互作用主要由范德华力、静电作用及氢键组成。

**1.2.1 范德华力** 又称分子作用力,产生于分子或原子之间的静电相互作用。普遍存在于固、液、气态任何微粒间,与距离的六次方成反比。

**1.2.2 静电作用**<sup>[7]</sup> 是离子键形成的本质,包括静电引力和静电斥力。离子键是原子得失电子后生成的阴、阳离子间靠静电作用而形成的化学键,由于静电引力无方向性,阴、阳离子间的作用可在任意方向,即离子键无方向性。只有条件允许,阳离子周围可尽可能多地吸引阴离子,反之亦然。离子键无饱和性,不同阴、阳离子的半径、电性、形成的晶体空间点阵各不相同。

**1.2.3 氢键** 本质是强极性键(A-H)上的氢核与电负性很大、含孤电子对并带有部分负电荷的原子 B 之间的静电引力。氢原子可同时与 2 个电负性很大、原子半径较小且带有未共享电子对的原子(如 O, N, F 等)相结合。在 X-H...Y 中, X, Y 均为电负性很大、原子半径较小且带有未共享电子对的原子;其中 X-H 中 X 具有极强的电负性,使得 X-H 键上的电子云密度偏向于 X 一端,而 H 显示部分正电荷;另一分子中 Y 上亦集中着电子云而显负性,与 H 以静电作用相结合,故一般将形成氢键的静电引力归为范德华力,不同的是它具有饱和性与方向性。本文将氢键计算在范德华力和静电作用中。

**1.3 模拟体系与计算细节** 选取黄连解毒汤<sup>[8]</sup>中4种药效成分——小檗碱(336.36 Da)、巴马丁(352.41 Da)、黄芩苷(446.37 Da)、栀子苷(404.37 Da)<sup>[9-10]</sup>和2种典型的共性高分子物质——淀粉(直链,19 456.82 Da)、果胶(19 982.56 Da)为研究对象,按中药水提液的含量进行分子个数配比,置于纳米盒子中,小檗碱、巴马丁、黄芩苷、栀子苷的结构见图1。



1. 小檗碱;2. 黄芩苷;3. 栀子苷;4. 巴马丁

图1 黄连解毒汤中4种药效成分的三维结构

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298 K,压强 $1.013 \times 10^5$  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,本次模拟使用Materials studio软件包中Visualizer等模块完成。

## 2 结果

**2.1 淀粉和小檗碱的溶液结构及相互作用** 为排除共性高分子间的相互作用和不同小分子药效物质间的相互作用,采取针对单一研究目标,单一建模计算的方法。将3 000个水分子,1个淀粉分子(直

链,19 456.80 Da,下同),5个小檗碱分子放入尺寸为 $3.274 \times 3.274 \times 3.274 \text{ nm}^3$ 的方形纳米盒子中,采用NPT系综,建模并将能量最小化,溶液结构见图2。

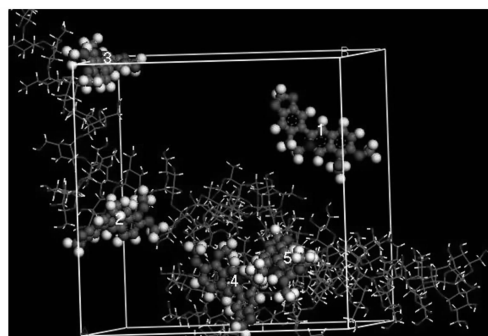


图2 分子动力学仿真1个淀粉分子+5个小檗碱分子的溶液结构

图2中使用球棍模型表示的即为小檗碱分子,线性模型表示淀粉分子,为观察方便,已将其中的水分子省略,5个小檗碱分子处于纳米盒子中不同空间位置。由于势能越低,构象越稳定,在系统中出现的机率越大,反之机率越小。将5个小檗碱分子分别编号1~5,分析淀粉与不同小檗碱分子的相互作用,其中淀粉分子和1号小檗碱分子的溶液结构见图3,计算二者相互作用能见表1。

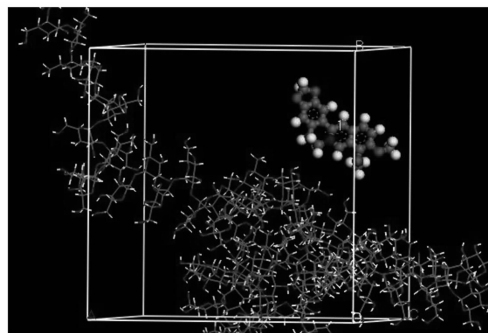


图3 分子动力学仿真1个淀粉分子+1号小檗碱分子的溶液结构

表1 淀粉与1号小檗碱分子的相互作用能汇总

能量构成	体系总能量	淀粉能量	小檗碱能量	相互作用能	kcal·mol <sup>-1</sup>
总能量(total)	4 935.401	4 667.518	290.460	-22.578	
内能(internal)	383.378	109.567	273.811	0	
非键作用(nonbond)	4 552.023	4 557.952	16.649	-22.578	
范德华力(VDW)	129.694	133.927	17.875	-22.108	
范德华斥力(repulsive)	6 678.750	6 583.418	80.028	15.304	
范德华色散力(dispersive)	-6 549.056	-6 449.490	-62.153	-37.413	
静电作用(electrostatic)	4 422.329	4 424.025	-1.226	-0.469	

由表1可知,由于淀粉和1号小檗碱分子间无化学键,故相互作用能全部由非键类作用能构成;范

德华力在二者间的相互作用占主导作用(占总能量97.92%),静电作用较小,亦为相互吸引作用,并且

在范德华力中,色散力大于斥力。总之淀粉与 1 号小檗碱分子间主要存在相互吸引作用。在纳米盒子中,以此类推,得到淀粉与其他 4 个小檗碱分子的相互作用能见表 2。

表 2 淀粉与 2~5 号小檗碱分子的相互作用能汇总

kcal·mol <sup>-1</sup>				
能量构成	2 号	3 号	4 号	5 号
总能量	-25.887	-35.860	-38.447	-38.023
内能	0	0	0	0
非键作用	-25.887	-35.860	-38.447	-38.023
范德华力	-22.535	-32.265	-33.081	-34.344
范德华斥力	18.738	33.588827	52.261	38.609
范德华色散力	-41.273	-65.854	-85.342	-72.953
静电作用	-3.352	-3.595	-5.365	-3.679

由以上结果可知,淀粉与小檗碱间存在相互作用,且以范德华力为主,静电作用为辅;淀粉和小檗碱间相互作用能为负值,表明二者是相互吸引的关系,提示在分离过程中,需要给与外界能量使二者分离;随小檗碱空间位置的不同,小檗碱分子和淀粉分子的相互作用不同,即在黄连解毒汤溶液中,每个小檗碱分子受到淀粉分子的约束力不同,受约束力的大小决定了分离难易程度。

**2.2 淀粉和巴马汀的溶液结构及相互作用** 将 3 000 个水分子,1 个淀粉分子,5 个巴马汀分子(编号 1~5)放入尺寸为 3.278 × 3.278 × 3.278 nm<sup>3</sup> 的方形纳米盒子中,采用 NPT 系综,建模并将能量最小化,溶液结构见图 4,相互作用能见表 3,结果表明淀粉与巴马汀间存在相互作用,和小檗碱相似,以范德华力为主,静电作用为辅,二者为相互吸引的关系。

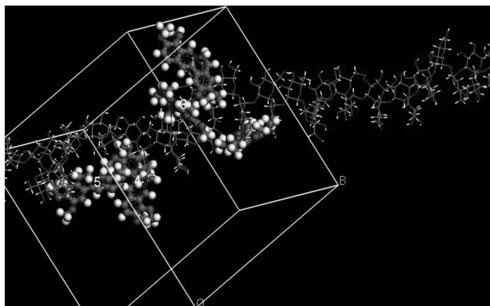


图 4 分子动力学仿真 1 个淀粉分子 + 5 个巴马汀分子的溶液结构

**2.3 淀粉和黄芩苷的溶液结构及相互作用** 将 3 000 个水分子,1 个淀粉分子,5 个黄芩苷分子(编号 1~5)放入尺寸为 3.274 × 3.274 × 3.274 nm<sup>3</sup> 的

表 3 淀粉与 1~5 号巴马汀分子的相互作用能汇总

kcal·mol <sup>-1</sup>					
能量构成	1 号	2 号	3 号	4 号	5 号
总能量	-31.050	-28.374	-22.399	-29.843	-31.489
内能	0	0	0	0	0
非键作用	-31.050	-28.374	-22.399	-29.843	-31.489
范德华力	-25.872	-26.926	-19.208	-27.765	-32.790
范德华斥力	74.980	48.884	24.508	47.313	65.162
范德华色散力	100.853	-75.810	-43.716	-75.078	-97.952
静电作用	-5.178	-1.447	-3.191	-2.077	1.302

方形纳米盒子中,采用 NPT 系综,建模并将能量最小化,溶液结构见图 5,相互作用能见表 4。结果表明①淀粉与黄芩苷存在着相互作用,和小檗碱不同的是由于处在不同的空间位置,淀粉与黄芩苷的相互作用形式不同,某些情况下相互作用能为负值,即表现出相互吸引的关系;某些情况下,二者之间的相互作用能为正值,即体现相互排斥的关系。②在某些情况下淀粉和黄芩苷的相互作用以范德华力为主,某些情况下则以静电作用为主;相互作用的构成及主次关系主要与二者的距离、空间位置有关。③在黄连解毒汤溶液中,每个黄芩苷分子受到淀粉分子的约束力或排斥力是不同的,受约束力和排斥力的大小决定了其与淀粉分离的难易程度。

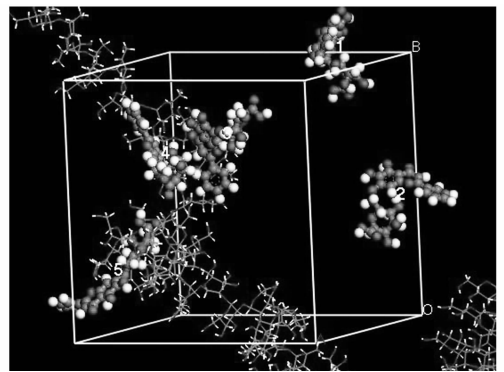


图 5 分子动力学仿真 1 个淀粉分子 + 5 个黄芩苷分子的溶液结构

表 4 淀粉与 1~5 号黄芩苷分子的相互作用能汇总

kcal·mol <sup>-1</sup>					
能量构成	1 号	2 号	3 号	4 号	5 号
总能量	-12.853	-41.996	-3.820	1.520	27.278
内能	0	0	0	0	0
非键作用	-12.853	-41.996	-3.820	1.520	27.278
范德华力	-9.339	-25.748	34.682	9.162	40.044
范德华斥力	29.753	84.572	245.472	171.360	226.840
范德华色散力	-39.092	-110.321	-210.790	-162.198	-186.796
静电作用	-3.513	-16.247	-38.503	-7.642	-12.765

**2.4 淀粉和栀子苷的溶液结构及相互作用** 将 3 000 个水分子,1 个淀粉分子,5 个栀子苷分子(编号 1~5)放入尺寸为  $3.288 \times 3.288 \times 3.288 \text{ nm}^3$  的方形纳米盒子中,采用 NPT 系综,建模并将能量最小化,溶液结构见图 6,结果显示栀子苷和淀粉分子的距离远远大于小檗碱、黄芩苷、巴马汀和淀粉分子的距离。相互作用能见表 5,结果表明淀粉与栀子苷间存在相互作用,其相互作用能的绝对值远大于其他 3 类小分子药效物质(小檗碱、巴马汀、黄芩苷),多数情况(80%)淀粉分子和栀子苷分子间的相互作用能为正值,即表现出相互排斥的关系;与小檗碱分子的相互作用类型不同,淀粉和栀子苷间的相互作用是范德华力起决定性作用,淀粉和栀子苷间的范德华斥力与其他小分子与淀粉间的范德华力相比,数值较高,即范德华斥力较大,这可能是由于分子结构不同引起的。

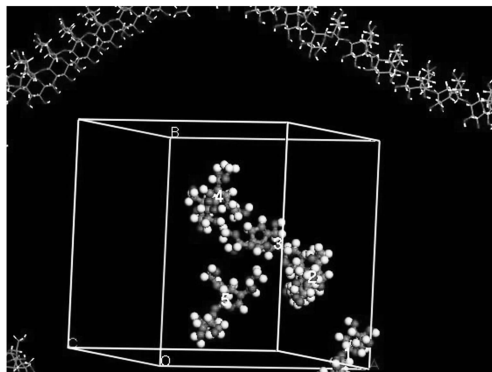


图 6 分子动力学仿真 1 个淀粉分子 + 5 个栀子苷分子的溶液结构

表 5 淀粉与 1~5 号栀子苷分子的相互作用能汇总

能量构成	1 号	2 号	3 号	4 号	5 号
总能量	380.164	185.491	600.623	15.598	-10.404
内能	0	0	0	0	0
非键作用	380.164	185.491	600.623	15.598	-10.404
范德华力	401.317	208.405	640.657	20.578	20.175
范德华斥力	679.891	458.735	847.474	90.572	118.242
范德华色散力	-278.574	-250.330	-206.818	-69.993	-98.068
静电作用	-21.153	-22.914	-40.033	-4.980	-30.578

综合以上结果可知,由于具有相同的母核结构,淀粉与小檗碱、巴马汀分子的相互作用能类似,平均值均约  $-30 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,均表现为相互吸引的关系,二者间相互作用能的组成相似,均为范德华力占主导作用( $>80\%$ )。黄芩苷和栀子苷都是苷类物质,

淀粉分子对二者的相互作用能却不尽相同,淀粉与黄芩苷分子的相互作用能正负不一,平均值  $-5.974 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,提示在淀粉和黄芩苷共存的溶液体系中,淀粉与黄芩苷主要存在较弱的相互吸引作用;而淀粉与栀子苷的平均相互作用能高达  $234.295 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,即淀粉和栀子苷间表现出较大的相互排斥作用。

**2.5 果胶和 4 种小分子药效物质间的相互作用** 果胶和 4 种小分子药效物质间的相互作用研究方法同淀粉,结果见表 6,说明果胶和 4 种小分子药效物质间的相互作用与淀粉相似,与小檗碱、巴马汀的相互作用能均为负值,体现相互吸引作用,与黄芩苷的为平均相互作用作用能很小( $-1 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ),体现弱相互吸引作用,而与栀子苷分子间却表现出较强的相互排斥作用。

表 6 果胶和黄连解毒汤中 4 种小分子药效物质的相互作用

No.	果胶 + 小檗碱	果胶 + 黄芩苷	果胶 + 栀子苷	果胶 + 巴马汀
1	-15.235	19.265	578.633	-33.265
2	-9.376	23.352	369.315	-18.661
3	-33.655	-1.352	296.612	-13.365
4	-21.055	-8.236	19.365	-7.364
5	-19.265	-38.365	2.366	-26.364
平均值	-19.717	-1.067	253.258	-19.804

### 3 讨论

现代分离手段的目的主要是为了从中药水提液中将小分子药效物质与淀粉,果胶等共性高分子物质分离。通过基于第一性原理的计算机仿真试验,证明了共性高分子和小分子药效物质之间存在着吸引或排斥的相互作用。如果共性高分子和小分子药效物质的相互作用能为正值,则表现为相互排斥,将二者分离相对容易;反之则需要给予一定的外界能量破坏二者的相互作用才能将其分离。依照模拟结果,淀粉、果胶和小分子药效物质的分离容易顺序依次为栀子苷  $>$  黄芩苷  $>$  巴马汀  $>$  小檗碱。

一般而言,共性高分子和小分子药效物质间的相互作用由范德华力占主导地位,静电作用一般较小( $3\% \sim 15\%$ ),而且共性高分子与不同空间位置小分子药效物质的相互作用力是不同的,即使对于同种类型的小分子药效物质,不同的空间位置决定了其与共性高分子物质相互作用能的大小和正负值,致使中药提取物中同类物质分离难易程度不同的情况,影响药效成分的转移率。

# SPG膜乳化法制备丹参酮II<sub>A</sub> 聚乳酸-羟基乙酸微球的工艺优化

张梦<sup>1</sup>, 潘林梅<sup>1</sup>, 朱华旭<sup>1\*</sup>, 郭立玮<sup>1\*</sup>, 潘永兰<sup>1</sup>, 鲁明明<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学, 中药复方分离工程重点实验室, 南京 210023;

2. 江苏南星药业有限责任公司, 南京 210046)

**[摘要]** 目的: 优选 SPG 膜乳化法制备丹参酮 II<sub>A</sub>-聚乳酸-羟基乙酸 (PLGA) 微球的工艺条件。方法: 采用 SPG 膜乳化法制备丹参酮 II<sub>A</sub>-PLGA 微球。在单因素试验基础上, 以载药量、包封率及多分散系数 (PDI) 的综合评分为因变量, 通过响应面法考察 PLGA 质量浓度、流动相流速、聚乙烯醇 (PVA) 质量浓度及油水相体积比等自变量对方工艺的影响。结果: 最佳处方工艺为 PLGA 质量浓度 44.29 g·L<sup>-1</sup>, 流动相流速 825.68 r·min<sup>-1</sup>, PVA 质量浓度 2.5 g·L<sup>-1</sup>, 油水相体积比 1:7.86; 制备的丹参酮 II<sub>A</sub>-PLGA 微球表面光滑圆整且粒径均一, 平均粒径 2.338 μm, PDI 指数 0.328, 载药量 1.20%, 包封率 89.57%, 与预测值相对误差较小。结论: 采用 SPG 膜乳化法制备微球的工艺简单、方便, 可用于提高丹参酮 II<sub>A</sub> 的生物利用度。

**[关键词]** 丹参酮 II<sub>A</sub>; SPG 膜乳化法; 响应面法; 处方工艺; 粒径

**[中图分类号]** R283.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)05-0006-05

**[doi]** 10.11653/syjf2014050006

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20131218.1412.011.html>

**[网络出版时间]** 2013-12-18 14:12

## Preparation of Tanshinone II<sub>A</sub>-loaded Polylactic Acid-Glycolic Acid Microspheres by SPG Membrane Emulsification Technique

ZHANG Meng<sup>1</sup>, PAN Lin-mei<sup>1</sup>, ZHU Hua-xu<sup>1\*</sup>, GUO Li-wei<sup>1\*</sup>, PAN Yong-lan<sup>1</sup>, LU Ming-ming<sup>2</sup>

(1. Key Laboratory of Separation Engineering for Chinese Medicine Compound,

**[收稿日期]** 20130823(006)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30973950); 江苏省科技厅产学研联合创新资金(前瞻性研究项目)项目(BY2012036); 江苏省中管局项目(LZ11199)

**[第一作者]** 张梦, 在读硕士, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel:15950577683, E-mail:zhangmeng200838@163.com

**[通讯作者]** \* 郭立玮, 研究员, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel:025-86798066, E-mail:guoliwei815@126.com;

\* 朱华旭, 博士, 研究员, 从事中药复杂体系物质基础与生物药剂学研究, Tel:025-86798393, E-mail:huaxu@126.com

### [参考文献]

- [1] 周俊. 中药复方——天然组合化学库与多靶作用机理[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(2):67.
- [2] Fidock D A, Rosenthal P J, Croft S L, et al. Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening [J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3(6):509.
- [3] 郭立玮. 中药膜分离领域的科学与技术问题[J]. 膜科学与技术, 2003, 23(4):209.
- [4] 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.
- [5] Israelachvili J N. Intermolecular and surface forces; revised third edition [M]. New York: Academic press, 2011:137.
- [6] Dunitz J D, Gavezzotti A. How molecules stick together in organic crystals: weak intermolecular interactions [J]. Chem Soc Rev, 2009, 38(9):2622.
- [7] Klamt A. Cosmo-Rs: from quantum chemistry to fluid phase thermodynamics [M]. Leverkusen: Elsevier Science Publishing Company, 2005:71, 89.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.

[责任编辑 全燕]