

寿胎丸计算机药理学研究

朱伟¹, 罗颂平^{2*}

(1. 广州中医药大学第二附属医院, 广州 510006;
2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510520)

[摘要] **目的:**应用计算机化学信息学方法计算寿胎丸的小分子化学成分的物理化学性质,采用分子结构相似性搜索预测寿胎丸小分子化学成分的分子靶标。**方法:**收集寿胎丸已经确定的 87 个小分子化学成分,采用 Discovery Studio (2.5) 软件计算小分子化学成分的分子描述符,并进行深入分析,预测它们的类药性、药物吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 和毒理学性质,并将这些小分子化学成分以 SML 格式上载至 ChemProt 服务器,预测各化学成分的靶标。**结果:**金丝桃苷、槲皮素、獐牙菜苷、龙胆碱等 8 种化学成分是寿胎丸有效成分,并分别预测它们的靶点。**结论:**寿胎丸的 8 种有效成分可根据预测靶点进行细胞和动物实验验证。

[关键词] 计算机; 药理学; 寿胎丸

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)21-0166-04

Computerized Pharmacology Research on Shoutaiwan Formula

ZHU Wei¹, LUO Song-ping²

(1. Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese medicine, Guangzhou 510006, China;
2. First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese medicine, Guangzhou 510520, China)

[Abstract] **Objective:** To calculate the physical and chemical properties of compounds in Shoutaiwan. The molecular targets of these compounds were predicted by molecular structure similarity search method. **Method:** Eighty seven compounds of Shoutaiwan were collected for this research. The molecular descriptors of those compounds were calculated and in-depth analyzed to forecast the nature of their drug-like, ADME and toxicology using Discovery Studio (2.5) software. Target proteins prediction was conducted by uploading the SML format of these compounds to ChemProt sever. **Result:** Eight compounds such as hyperin, quercetin and Swertia glycosides are the active compounds of Shoutaiwan. Their target proteins were also predicted respectively. **Conclusion:** The result provides useful information for further cell and animal research. It will be helpful for new drug development based on Shoutaiwan.

[Key words] computer; pharmacology, Shoutaiwan

寿胎丸由清代名医张锡纯创立,用药精当,组方

严谨,由于临床效果确切,目前已经成为妇女妊娠期最常用的基本方剂^[1-3]。目前的研究认为,寿胎丸保胎作用是多因素、多作用机制综合的结果,充分反映了中医的整体治疗作用^[4-7]。本文采用计算机药理学方法对寿胎丸的小分子化学成分进行系统分析,以期对寿胎丸的后续研究提供有价值的线索。

1 方法

1.1 寿胎丸小分子化学成分数据库的建立 分别以菟丝子(旋花科植物南方菟丝子 *C. australis* R. Br. 或菟丝子 *C. chinensis* Lam. 的干燥成熟种子)、桑寄生(桑寄生科植物桑寄生 *Taxillus chinensis*

[收稿日期] 20120323(008)

[基金项目] 国家自然科学基金课题(81001658);广东省自然科学基金课题(9151063201000050);广东省高校重点实验室开放基金(ZF201110)

[第一作者] 朱伟,博士,研究员,从事中药复方药效物质基础研究, Tel: 020-39318571, E-mail: zhuwei9201@163.com

[通讯作者] * 罗颂平,博士,教授,从事中医妇科学研究, Tel: 020-36587449, E-mail: songpingluo@hotmail.com

(DC.) Danser 的干燥带叶茎枝)、续断(川续断科植物续断 *Dipsacus asper* Wall. Ex Henry 的干燥根)、阿胶(马科植物驴 *Equus asinus* L. 的干燥皮或鲜皮经煎煮、浓缩的固体胶)作为检索词,在中国天然产物数据库(Chinese Natural Product Database, CNPD)^[8]中进行检索,共检索出菟丝子苷 A、菟丝子苷 B、广寄生苷、槲寄生新苷 I、槲寄生新苷 II、山柰酚、槲皮素等 87 个小分子化学成分,其二维和三维化学结构分别从贝尔斯坦数据库(<http://www.mdll.com>)下载,二维结构以 SML 格式存储在 HP xw6600 工作站。其三维结构在分子计算软件 Accelrys Discovery Studio 2.5 上 Discovery Studio Standalone 界面用 CAS 校验,选用 MMFF 力场优化,优化时设置能量阈值为 $4.184 \text{ J} \cdot \text{A}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

1.2 描述符的计算 在 Accelrys Discovery Studio 2.5 上,用 QSAR 模块计算包括分子量、环数目、可旋转键数目、氢键受体数目、氢键给体数目、AlogP 等 40 个分子描述符。

1.3 药代动力学特征的预测 运用 Accelrys Discovery Studio 2.5 的 ADMET 模块,导入寿胎丸小分子化学成分的三维结构,计算出 25 摄氏度下水溶解度、血脑屏障通透性、细胞色素 P450 2D6 抑制性、肝毒性、人类肠道吸收性、血浆蛋白结合率。

1.4 作用靶标的预测 通过互联网远程访问 ChemProt 服务器(<http://www.cbs.dtu.dk/services/ChemProt/>),选择化学指纹形式为 MACCS, Tanimoto 值 = 1.00,生物种属选择人类,将构建好的寿胎丸小分子化学成分的二维结构分别以 SML 格式上传,进行靶标的预测分析。

2 结果

2.1 寿胎丸小分子化学成分 ADME 性质预测结果

“Rule of Five”是由 Lipinski 等^[8]首次提出,现已被广泛应用于化学成分生物利用度的预测。其评价规则如下:相对分子质量 $< 500 (5 \times 100)$; 氢键供体数 $< 5 (5 \times 1)$; 氢键受体数 $< 10 (5 \times 2)$; $\text{Log } P < 5$ (若使用 CLogP) 或 4.15 (若使用 MLogP) (5×1)。当违反上述任意两个或多个规则时,化学成分出现口服生物利用度差或代谢分布差的可能性就很大 ($> 90\%$)。表 1 的结果显示接近半数的寿胎丸的小分子化学成分符合“Rule of Five”规则,有着口服西药分子的性质。

Discovery Studio 中可以计算化学成分的吸收、分配、代谢和排除 (absorption、distribution、metabolism、excretion, ADME) 性质包括:25 °C 下水溶解度、血脑

表 1 寿胎丸小分子化学成分符合“Rules of Five”情况

描述符	MW	氢键供体数	氢键受体数	AlogP
	< 500	< 5	< 10	< 5
百分比/%	44.83	40.23	42.53	94.25

屏障通透性、细胞色素 P450 2D6 抑制性、肝毒性、人类肠道吸收性、血浆蛋白结合率,由表 2 的结果可以看出 20 多个寿胎丸的小分子化学成分有较理想的 ADME 特性,由此可以初步筛选出一批药代动力学性质良好的化学成分,具体结果见图 1。

表 2 寿胎丸小分子化学成分 ADME 预测

类别	预测模型	百分比/%
25 °C 下水溶解度	优	54.02
	中	22.99
	差	22.99
血脑屏障通透性	优	78.16
	中	21.84
	差	0
	无法确定	0
细胞色素 P450 2D6	有	4.60
抑制性	无	95.40
肝毒性	有	12.76
	无	87.24
人类肠道吸收性	优	41.23
	中	20.84
	差	37.93
血浆蛋白结合率	优	21.85
	中	5.74
	差	72.41

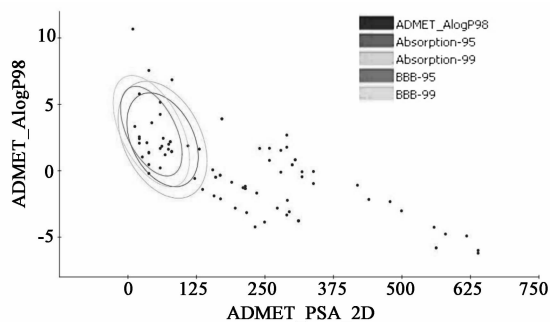


图 1 寿胎丸的小分子化学成分计算机 ADME 预测

2.2 寿胎丸小分子化学成分毒性预测 Discovery Studio 计算的毒理学性质包括:潜在发育毒性、致突变性、啮齿动物致癌性、大鼠长期口服最低毒副反应水平、大鼠口服 LD50、大鼠最大耐受剂量等。由表 3 结果可以看出绝大多数的寿胎丸小分子化学成分

在各项毒理学性质方面都显示出良好的安全性。

表 3 寿胎丸小分子化学成分毒性预测

类别	预测模型	百分比/%
潜在发育毒性	有	10.62
	无	89.38
致突变性	有	6.57
	无	93.43
啮齿动物致癌性	有	8.56
	无	91.44
大鼠长期口服最低毒副反应水平	高	86.92
	低	13.08
大鼠口服 LD50	高	96.24
	低	3.76
大鼠最大耐受剂量	高	90.22
	低	9.78

2.3 寿胎丸小分子化学成分靶标预测 目前 CAS 中登记的化学成分总数超过两千万个,应用传统的化学方法,不足以处理如此庞大的数据量,海量化学信息的处理与数据挖掘需要新的工具,自然而然人们考虑借助于计算机的强大的功能来完成该项艰巨的工作。化学结构的计算机处理是首要的困难,因为作为“表意文字”的化学结构式有它固有的缺点——记录与处理的困难。MACCS (Molecular Access System) 是美国分子设计公司 (Molecular Design Ltd, MDL) 化学结构检索软件,它可以很好地对不同的化学结构进行计算机分类^[9]。本研究预测结果显示,寿胎丸中 47 个小分子化学成分有预测靶点,但综合考虑类药性、ADME 和毒性预测结果,只有槲皮素、金丝桃苷、獐牙菜苷等 8 个小分子化学成分符合成药的条件,结果见表 4。

表 4 寿胎丸小分子化学成分靶标预测

化学成分	预测靶标
金丝桃苷	雌激素受体、白介素-2、白介素-17
槲皮素	NO 合酶、转化生长因子-β、抗透明带抗体
新芝麻脂素	胰岛素样生长因子-1
山柰酚	γ 干扰素
獐牙菜苷	肿瘤坏死因子-α、转化生长因子-β
儿茶素	肿瘤坏死因子-α、缺氧诱导因子-1α、巨噬细胞移动抑制因子
齐墩果酸	抗精子抗体、NO 合酶
龙胆碱	胰岛素样生长因子-1、白介素-6

3 讨论

本研究选择的寿胎丸仅四味药(菟丝子、桑寄生、川断、阿胶),但配伍严谨,不温不寒,补而不滞,全方补肾养血安胎,临床疗效显著。但寿胎丸和绝大多数中药复方一样,具有化学成分复杂、临床主治较多的特点,采用传统研究方法对其进行研究难度很大,在缺少线索的情况下,通常只能纯化出中药复方中含量较高的化学成分用于药理药效试验,含量较低的有效成分则会被忽略,难以全面体现中药复方的多成分整合调节的作用特点;另一方面,中药复方治疗某一病或证时,也并非其所含所有化学成分都发挥治疗作用或参加协调作用^[10]。对已有的研究成果进行数据挖掘,通过计算机药理学方法快速筛选中药复方的有效成分群及其分子作用机制,可以大大提高研究的效率,发现有价值的线索,为后继的细胞实验和动物实验提供指向^[11-14]。

质量高的化学成分应具备药物的一些特性,如具有已知药物的结构特征并具有一定的溶解度、口服生物利用度和血脑屏障渗透性等。同时,对药物数据库的研究也表明,市场成功药物倾向于特定的结构和化学、物理性质,即人们通常所说的化学成分类药性。本研究首先对寿胎丸小分子化学成分的分类药性、ADME 性质和毒性性质进行了计算预测,筛选出一批具有良好 ADME 性质、安全性高的类药成分供后继研究。分子结构相似性的定义与分析是近年来化学信息学研究的一个热门领域,比较常用的分子相似度计算方法有结构碎片法、拓扑指数法和量子化学方法。对于药物分子,分子结构的相似性决定了药理活性的相关性,目前有大量的关于分子相似性计算与评价的论文与专著^[15-17]。ChemProt 服务器是丹麦科技大学建立的专门小分子化学成分-蛋白质相互作用的免费网上数据库,它整合了 ChEMBL, DrugBank, CTD 等多个化学数据库资源,用户上传需要查询的化学结构,ChemProt 服务器通过搜索分子结构相似的分子来预测分子的活性,其唯一缺点是每天只能为一个 IP 地址提供 3 个化学成分分子的查询服务^[18]。

本研究预测寿胎丸了中金丝桃苷、槲皮素、獐牙菜苷、龙胆碱等 8 种有效成分和它们的靶点,这为后期选择合适的细胞和动物模型进行实验验证奠定了基础。如果实验证实这 8 种有效成分组成的新复方的主要药效等同于寿胎丸原方,这既符合中医基本理论,又由于剔除了其中大量的无效成分和干扰成分,使药效作用更具有针对性,主要药效作用更加突

出,更能显示出中医药的优势和特色,值得推广应用。

[参考文献]

- [1] 胡丽萍,宋殿荣.寿胎丸保胎作用研究进展[J].中国医药导刊,2010,12(4):599.
- [2] 丁立,钱曼,张颂,等.寿胎丸的药效学和毒理学研究[J].中药药理与临床,1997,13(5):5.
- [3] 尹胜,尤昭玲.寿胎丸对肾虚不孕大鼠卵泡发育及排卵的影响研究[J].湖南中医杂志,2007,23(3):92.
- [4] 唐丽丽,罗颂平.寿胎丸抗大鼠同种异体卵巢移植模型急性排斥反应的研究[J].中华中医药学刊,2009,27(10):2098.
- [5] 尤昭玲,刘丹卓,赵新广.寿胎丸对SD孕鼠胚胎-胎仔发育毒性的研究[J].时珍国医国药,2009,20(12):2919.
- [6] 李莉,宁艳,吴轩,等.寿胎丸对肾虚流产动物模型母胎界面Th1/Th2细胞因子的影响[J].新中医,2010,42(3):95.
- [7] 胡丽萍,宋殿荣.寿胎丸保胎作用研究进展[J].中国医药导刊,2010,12(4):599.
- [8] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 46:3.
- [9] Güner O F, Hughes D W, Dumont L M. An integrated approach to three-dimensional information management with MACCS-3D[J]. J Chem Inf Comput Sci, 1991, 31(3):408.

- [10] Zhao J, Jiang P, Zhang W D. Molecular networks for the study of TCM Pharmacology[J]. Brief Bioinform, 2010, 11(4): 417.
- [11] 朱伟,黄钦,陈可冀,等.调脾护心方的化学信息学研究[J].中国中西医结合杂志,2010,37(2):133.
- [12] Zhu W, Qiu X H, Xu X J, et al. Computational network pharmacological research of Chinese medicinal plants for chronic kidney disease[J]. Science China Chemistry, 2010, 53(11):2337.
- [13] 朱伟,姚丽梅.肿瘤坏死因子- α 中药小分子抑制剂的计算机虚拟筛选[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(13):199.
- [14] 朱伟,吴钉红,丘小惠,等.治疗慢性肾病中药的计算机药理学研究[J].中国中药杂志,2010,35(23):3211.
- [15] Eckert H, Bajorath J. Molecular similarity analysis in virtual screening: foundations, limitations and novel approaches[J]. Drug Discov Today, 2007, 12(5/6):225.
- [16] Hinselmann G, Rosenbaum L, Jahn A, et al. Compound Mapper: An open source Java library and command-line tool for chemical fingerprints[J]. J Cheminform, 2011, 3(1):3.
- [17] Krein M P, Sukumar N. Exploration of the topology of chemical spaces with network measures[J]. Phys Chem A, 2011, 115(45):12905.
- [18] Taboureaul O, Nielsen S K, Audouze K, et al. ChemProt: a disease chemical biology database[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39: D367.

[责任编辑 李玉洁]

欢迎订阅 2013 年《中国中医药信息杂志》

《中国中医药信息杂志》是由国家中医药管理局主管、中国中医科学院中医药信息研究所主办的中医药学术期刊。本刊立足于行业报道的前沿,关注相关的政策动态,跟踪报道中医药重大课题,及时分析报道中医药的新政策、新技术、新发明、新成果、新疗法,努力使信息的选择与表达方式能够充分体现中医药发展水平,为广大读者提供一流的信息服务。

《中国中医药信息杂志》1994年创刊,2002年,被中国科学技术信息研究所的“中国科技论文统计源期刊”收录,成为中国科技核心期刊。随着期刊影响力的不断提升,已被波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》及英国《农业与生物科学研究中心文摘》、英国《全球健康》等国际检索系统收录。

《中国中医药信息杂志》是中医药行业一本独具特色的学术期刊,其内容较全面地反映了我国中医药发展水平。主要栏目有:中医动态、中医药发展论坛、专题论坛、改革与管理、中医药信息学、研究与进展、论著、实验研究、流行病学调查、质量标准研究、制剂与工艺、中药研究与开发、临床报道、专家经验、临证心得、思路与方法、中医教育、医院药学等。

《中国中医药信息杂志》为月刊,大16开国际开本,112页,国内外公开发行,每册定价10元,全年120元。国内邮发代号:82-670;国外代号:M4564。也可直接汇款至本刊编辑部订阅。地址:北京市东直门内南小街16号《中国中医药信息杂志》编辑部 邮编:100700 电话:010-64014411-3278 E-mail:Lxx@mail.cintcm.ac.cn