

芪苈强心胶囊中强心有效成分及其作用机理的计算机模拟

张碧华¹, 金毅^{1,2}, 杨明^{1,2}, 杨莉萍^{1*}

(1. 北京医院药学部, 北京 100730; 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室; 2. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

【摘要】目的: 通过计算机模拟技术研究芪苈强心胶囊中已知结构化合物的分子特征, 分析与强心西药分子结构、理化性质相似的中药成分, 并寻找比对中西药分子的作用靶点, 以期为新药研发或作用机制研究提供思路。**方法:** 通过中西药的分子集构建, 进行中西药分子的理化性质分析和结构比对, 同时通过反向药效团搜索进行中西药分子的作用靶点结合的探讨。**结果:** 我们利用软件构建了45个中药成分和3个强心类西药成分的平面结构和三维结构, 通过分子结构相似度的比较和反向药效团搜索, 发现这45个中药分子整体与洋地黄毒苷的相似度最高, 同时中药分子中黄芪苷和人参皂苷与各西药分子的结构相似度最高; 理化性质对比分析显示, 3个强心西药的相对分子质量并不是最大的, 然而其表面极性却最大; 通过反向药效团搜索发现, 这48个小分子中有10个小分子与66个蛋白药效团模型发生了较好的结合, 其中西药地高辛只与一个药效团发生接合, 而中药有6个成分都与多个药效团发生结合, 其中以丹酚酸A结合的药效团最多。**结论:** 与西药仅结合单一蛋白药效团不同, 中药分子更易与多个蛋白药效团发生结合, 由此推测其作用靶点和作用途径可能更为多样化。

【关键词】 芪苈强心胶囊; 地高辛; 慢性心力衰竭; 计算机模拟

【中图分类号】 R972.1; R285

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)03-0025-08

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.006

Computational simulation of active ingredients and its mechanism of cardiac effect in Qili Qiangxin capsules

ZHANG Bi-hua¹, JIN Yi^{1,2}, YANG Ming^{1,2}, YANG Li-ping^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Ministry of Public Health, Beijing 100730; 2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

【Abstract】 Objective: To research the molecular characteristics of known compounds in Qili Qiangxin capsule by computer simulation, analysis the Traditional Chinese Medicine(TCM) composition which molecular structure and physicochemical property were similar to the cardiotonic western medicine, and to find and compare the targets of the Chinese and Western medicine molecules, so as to provide ideas for the new drug development or mechanism research. **Methods:** To construct the molecular set of Chinese and Western medicine, so as to analyze the physicochemical property and compare the structure of Chinese and Western medicine molecules, and the combination of the action target of Chinese and Western medicine molecules were probed by the reverse finding target. **Results:** The planar structure and three-dimensional structure of 45 TCM ingredients and 3 cardiac western medicine ingredients were constructed by software. By comparing the similarity of molecular structure and reverse finding target, we found that the 45 TCM molecular were most similar to digitoxin as a whole, and the structure of astragaloside and ginsenoside among the TCM molecular were most similar to the western medicine molecules. Contrastive analysis of physicochemical properties showed that the molecular weight of the 3 cardiac western medicine was not the biggest, but which polar surface area was the largest. 10 among the 48 small molecules were found to have a good combination with the 66 protein pharmacophore models by the reverse finding target. The western medicine digoxin was combined with only one pharmacophore, while 6 components of TCM were combined with multiple pharmacophores, among which salvianolic acid A was associated with the most pharmacophores. **Conclusion:** Different from western medicines which were combined with only one protein pharmacophore, the TCM molecules were more likely to be combined with multiple protein pharmacophores, thus it can be speculate that the target spot and function

[收稿日期] 2015-10-20

[基金项目] 2014年北京药学会临床药学资助项目

[作者简介] 张碧华, 女, 副主任药师, 硕士; 研究方向: 中药临床药学; Tel: (010)85133142; E-mail: zhangbihua06@163.com

[通信作者] * 杨莉萍, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85133638; E-mail: yanglp_2000@hotmail.com

pathway of TCM could be more diverse.

【Key words】 Qili Qiangxin capsule; digoxin; Chronic Heart Failure; Computer Simulation

慢性心力衰竭(心衰)发病率高、患者预后差,年病死率高达40%^[1]。目前,控制心力衰竭主要依靠西药。临床研究表明,中西药联用治疗心衰对于改善临床症状,提高远期疗效,降低病死率和心血管事件的发生率等方面具有独到优势^[2],但联用不当也存在增加毒副作用的风险^[3]。

芪苈强心胶囊是目前临床用于治疗慢性心衰的常用中成药。2015年版《中国药典(一部)》^[4]记载芪苈强心胶囊临床可用于“冠心病、高血压所致轻、中度充血性心力衰竭”。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[5]提到一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究,是在标准和优化抗心衰治疗基础上联合应用芪苈强心胶囊^[6],结果显示可显著降低慢性心衰患者NT-proBNP水平。然而,本院临床药师观察到芪苈强心胶囊会导致部分强心类西药血药浓度显著升高。芪苈强心胶囊由11味中药组成,含有数百种化合物,部分化合物分子结构已经明确。我们拟通过计算机模拟技术研究这些已知结构化合物的分子特征,深入分析与强心西药理化性质相似的中药成分,并寻找能与已知的强心作用靶点结合的中药成分,从而发现能够起强心作用的中药有效成分,并进一步解释其作用机理。

研究表明,药物分子都是通过与特定的蛋白或核酸靶标相结合,调节细胞和生物体的活性,从而发挥药物的治疗作用。在中药中,无论单味还是多味中药,其药理作用都应该基于其活性分子。如何识别中药方剂中活性成分,并找到其影响的靶分子,是现代化中药方剂作用机制研究的关键。目前,利用计算机模拟软件系统进行计算,通过对数百万分子的检索,可以快速完成不同小分子反向药效团搜索任务,可为多成分的多靶点作用研究提供基础和思路。

1 资料与方法

1.1 研究样本

根据芪苈强心胶囊处方组成,从CNKI、pubmed等数据库,以及《中药原植物化学成分手册》和北京大学中草药化学成分三维结构数据库上收集分子结构。

1.2 研究方法

1.2.1 分子集构建 在计算软件Accelrys Discovery Studio 4.0(DS4.0)中的Discovery Studio Standalone界面搭建分子模型,选用MMFF力场优化,建立芪苈强心胶囊分子集文件,将优化好的分子集导入相关模块进行分析。

1.2.2 小分子理化性质计算 利用DS4.0软件相应模块,计算相对分子质量、表面极性、脂水分配系数(亲水性或亲脂性)、溶解度。

1.2.3 反向药效团搜索 依照文献中芪苈强心胶囊有效成分的化学结构式,在Discovery Studio(DS 4.0)中构建对应的二维化学结构。利用能量最小化(Full Minimization)模块对二维结构进行处理,生成具有优势构象的三维结构。使用反向药效团搜索(Ligand Profiler)模块,利用蛋白质的药效团模型搜索与芪苈强心胶囊中的有效成分可能发生相互作用的靶蛋白。反向药效团搜索的结果以FitValue值表示,此值越接近于1,说明蛋白质的药效团模型与有效成分的匹配度越高,模型所对应的靶蛋白与有效成分发生相互作用的可能性越大,反之亦然。

2 结果

2.1 成分结构构建

我们利用国内外相关数据库(CNKI、pubmed等数据库,以及《中药原植物化学成分手册》和北京大学中草药化学成分三维结构数据库),找到了芪苈强心胶囊中11种中药中含有的62个成分(包括33个苷类、15个生物碱类和其他成分),其中已确定结构的有45个。同时,我们还选取了地高辛、西地兰和洋地黄毒苷这3种常用的强心类西药,与上述中药分子进行对比分析。利用相关软件构建了上述45个中药成分和3个强心类西药成分的平面结构和三维结构(图1)。

2.2 中西药分子理化性质分析

利用软件比较中西药分子的相对分子质量、表面极性、脂水分配系数(亲水性或亲脂性)。结果显示:①3个强心西药中,西地兰的相对分子质量最大,而中药中有4个分子(三七皂苷R4、三七皂苷Fa、人参皂苷Rb1、人参皂苷Rb2)的相

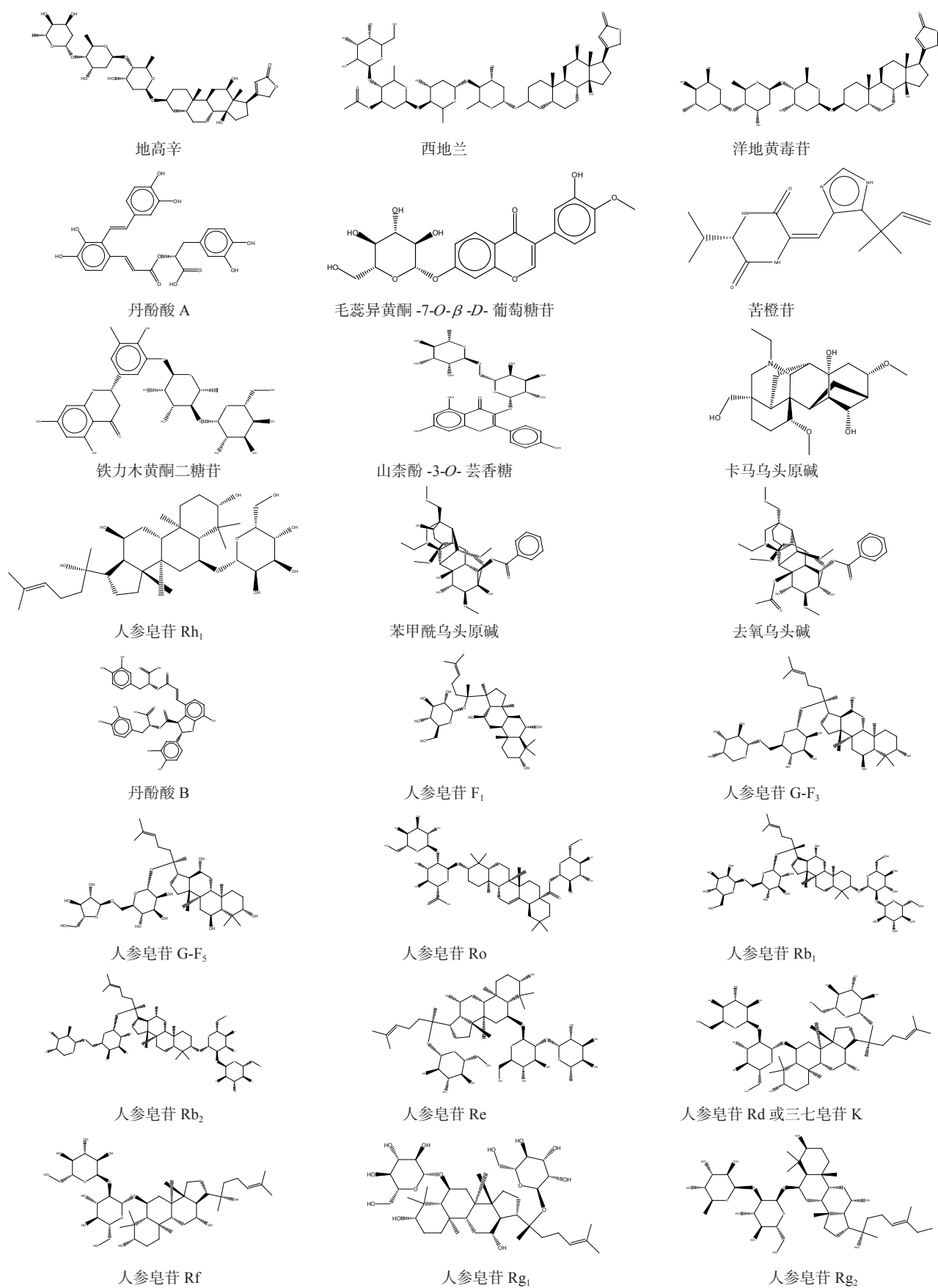


图 1 中西药分子平面结构图

续图

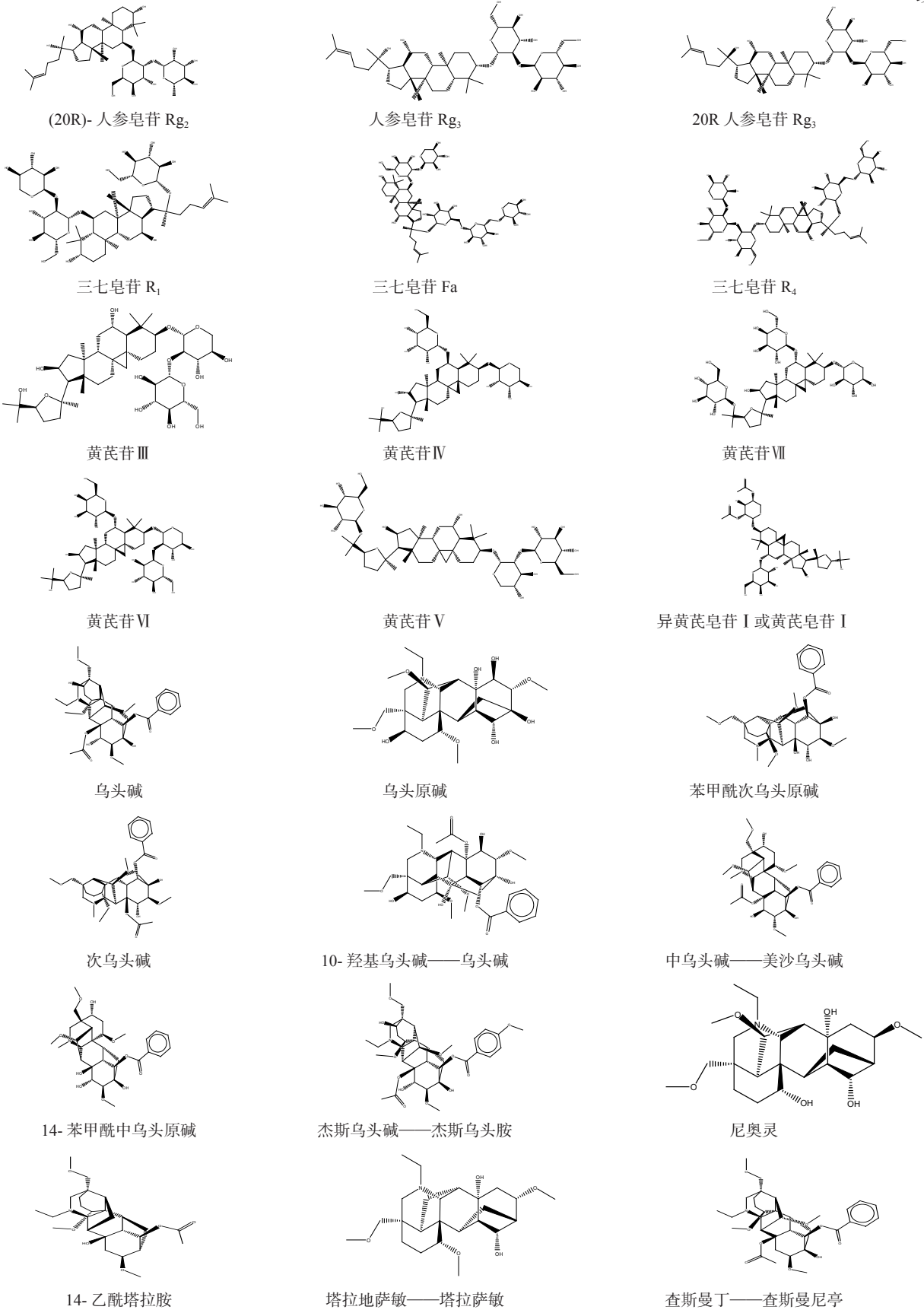


图 1 中西药分子平面结构图

对分子质量大于西地兰(表1);②在所有这些中西药中,3个强心西药的分子表面极性都大于中药分子,前5位依次是西地兰、地高辛、洋地黄毒苷、三七皂苷 R_4 和三七皂苷Fa(表1);③从脂水分分配系数来看,脂溶性最大的前5个分子依次是丹酚酸B、丹酚酸A、洋地黄毒苷、人参皂苷F1、人参皂苷 Rh_1 ,水溶性最大的前5个分子依次是乌头原碱、三七皂苷Fa、三七皂苷 R_4 、黄芪甙VI和黄芪甙V(表1)。

2.3 中西药分子结构对比分析

从平面结构和三维结构对中西药分子进行结构相似度的比较,以匹配度 >0.45 为计,可以说明分子之间的相似度达到45%以上。将45个中药分子分别与地高辛、西地兰、洋地黄毒苷分子结构进行比较,结果如下:①与洋地黄毒苷结构相似度 $>45\%$ 的中药分子有15个,即黄芪甙V、人参皂苷F1、人参皂苷Rf、人参皂苷G-F₅、人参皂苷Re、20R人参皂苷 Rg_3 、黄芪甙IV、人参皂苷Rd或三七皂苷K、人参皂苷 Rg_3 、人参皂苷 Rg_2 、黄芪甙III、人参皂苷 Rb_2 、人参皂苷G-F₃、杰斯乌头碱、丹酚酸A;②与地高辛结构相似度 $>45\%$ 的中药分子只有4个,即20R人参皂苷 Rg_3 、人参皂苷 Rg_3 、黄芪甙V、黄芪甙VII;③与西地兰结构相似度 $>45\%$ 的中药分子为零,相似度 $>40\%$ 的也只有5个,即20R人参皂苷 Rg_3 、人参皂苷 Rb_1 、人参皂苷Rf、黄芪甙V、人参皂苷 Rg_3 。

从分子结构上分析,这些中药分子与3个强心西药的相似度由大到小依次是洋地黄毒苷、地高辛、西地兰。其中,黄芪甙V与洋地黄毒苷的相似度达到了59%,为所有分子中相似度最高的;而20R人参皂苷 Rg_3 和人参皂苷 Rg_3 与3个强心西药的相似度都在前10位。见表2。

2.4 中西药分子与作用靶点结合研究

通过反向药效团搜索,将这48个小分子(中西药物)与数据库中的5.4万个已知大分子蛋白药效团模型进行对接。以Fitvalue >0.6 (1=小分子与药效团完全结合,0=小分子与药效团无结合)为筛选阈值进行筛选。结果显示,这48个小分子中有10个小分子分别与66个药效团模型发生了较好的结合(Fitvalue >0.6)。①这66个药效团对应的蛋白分属于转移酶($n=42$)、水解酶($n=8$)、氧化还原酶($n=3$)、连接酶($n=2$)、裂解酶($n=2$)、

基质金属蛋白酶($n=1$)、异构酶($n=1$)、激素受体($n=1$)、细胞周期蛋白激酶($n=1$)、信号蛋白受体($n=1$)、脂质结合蛋白($n=1$)、转录受体($n=1$)、伴侣($n=2$)。②这10个小分子只有一个西药即地高辛,且只与一个蛋白药效团发生接合,该药效团对应的蛋白正是能结合地高辛的。其余9个小分子全是中药分子,即丹酚酸A、苦橙苷、毛蕊异黄酮-7-O- β -D-葡萄糖苷、铁力木黄酮二糖苷、14-苯甲酰乌头原碱、卡马乌头原碱、山柰酚-3-O-芸香糖、人参皂苷F1/ Rh_1 、去氧乌头碱。

其中,有3个中药分子都只与一个蛋白药效团发生结合,即14-苯甲酰乌头原碱、人参皂苷F1/ Rh_1 和去氧乌头碱。其余6个中药分子则与多个药效团有作用,即丹酚酸A、毛蕊异黄酮-7-O- β -D-葡萄糖苷、苦橙苷、铁力木黄酮二糖苷、山柰酚-3-O-芸香糖和卡马乌头原碱分别与27、11、11、7、3和2个不同的蛋白药效团发生作用。其中丹酚酸A结合的27个药效团所对应的蛋白中,有19个都是转移酶,只有3个水解酶和2个裂解酶。

3 讨论

中药是多成分的复杂系统,“君、臣、佐、使”的配伍,几味中药协同作用、相互制约的变化,其作用机理远较西药复杂得多,因此用现代药物理论诠释和证明传统中药的疗效一直是中药的短板,制约了中药现代化前进步伐和国际化发展之路。我们拟通过对芪蒯强心胶囊成分性质的分析和比较研究,为进一步研究其网络调节机制提供最基本元素,为阐明中药在人体内发挥疗效的药效物质及作用机理打基础,并为积极探索践行中药现代化研究提供一条新思路和新模式。

3.1 中西药分子理化性质分析

本实验对强心中西药(包括找到结构的45个中药分子和3个常用强心西药分子)进行了分子理化性质的对比分析,发现各中西药分子的理化性质与其分子组成、空间结构、极性和非极性基团、立体构象等因素均相关。从相对分子质量的大小来看,3个强心西药中西地兰最大,其次是地高辛,洋地黄毒苷最小,但在48个小分子中西地兰只排到第五,地高辛第二十二、洋地黄毒苷第二十五。然而,这3个西药分子的表面极性却是最大的,依次也是西地兰、地高辛和洋地黄毒苷。从脂水分分配系数来

表 1 中西药分子理化性质

中西药分子	相对分子质量	中西药分子	表面极性	中西药分子	脂水分配系数
三七皂苷 R ₄	1 241.41	西地兰	1 211.34	丹酚酸 B	4.718
三七皂苷 Fa	1 227.38	地高辛	995.17	丹酚酸 A	4.209
人参皂苷 Rb ₁	1 109.29	洋地黄毒苷	989.943	洋地黄毒苷	3.101
人参皂苷 Rb ₂	1 079.27	三七皂苷 R ₄	436.21	人参皂苷 F ₁	2.94
西地兰	985.116	三七皂苷 Fa	436.21	人参皂苷 Rh ₁	2.873
人参皂苷 Rd	963.153	人参皂苷 Rb ₁	377.29	人参皂苷 Rg ₃	2.295
人参皂苷 Ro	957.106	人参皂苷 Rb ₂	357.06	20R 人参皂苷 Rg ₃	2.295
人参皂苷 Re	947.154	人参皂苷 Rd	318.37	人参皂苷 Rg ₂	2.264
黄芪甙Ⅶ	947.111	人参皂苷 Ro	312.05	20R 人参皂苷 Rg ₂	2.014
黄芪甙Ⅴ	947.111	黄芪甙Ⅶ	307.37	地高辛	1.999
黄芪甙Ⅵ	947.111	黄芪甙Ⅴ	307.37	人参皂苷 G-F ₅	1.637
三七皂苷 R ₁	933.127	黄芪甙Ⅵ	307.37	人参皂苷 G-F ₃	1.637
异黄芪皂苷 I	869.044	↑ 人参皂苷 Re	298.14	↑ 苦橙苷（橙皮苷，柚皮苷）	1.416
人参皂苷 Rf	801.013	三七皂苷 R ₁	298.14	人参皂苷 Ro	1.151
人参皂苷 Rg ₁	801.013	丹酚酸 B	278.04	人参皂苷 Rf	1.126
人参皂苷 Rg ₂	785.013	山柰酚 -3-O- 芸香糖	245.28	人参皂苷 Rg ₁	1.126
人参皂苷 Rg ₃	785.013	铁力木黄酮二糖苷	245.28	查斯曼丁	0.82
20R 人参皂苷 Rg ₂	785.013	异黄芪皂苷 I	240.35	西地兰	0.631
20R 人参皂苷 Rg ₃	785.013	人参皂苷 Rf	239.21	毛蕊异黄酮 -7-O-β-D- 葡萄糖苷	0.436
黄芪甙Ⅳ	784.97	人参皂苷 Rg ₁	239.21	异黄芪皂苷 I 或黄芪皂苷 I	0.41
黄芪甙Ⅲ	784.97	黄芪甙Ⅳ	228.21	人参皂苷 Re	0.267
地高辛	780.938	黄芪甙Ⅲ	228.21	去氧乌头碱	0.247
人参皂苷 G-F ₅	770.987	人参皂苷 Rg ₂	218.98	14- 乙酰塔拉地萨敏	0.055
人参皂苷 G-F ₃	770.987	人参皂苷 Rg ₃	218.98	次乌头碱	-0.102
洋地黄毒苷	764.939	20R 人参皂苷 Rg ₂	218.98	三七皂苷 R ₁	-0.11
丹酚酸 B	718.614	人参皂苷 G-F ₅	218.98	铁力木黄酮二糖苷	-0.171
杰斯乌头碱	675.763	人参皂苷 G-F ₃	218.98	塔拉地萨敏	-0.324
10- 羟基乌头碱	661.736	20R 人参皂苷 Rg ₃	218.98	黄芪甙Ⅳ	-0.348
乌头碱	645.737	丹酚酸 A	184.98	黄芪甙Ⅲ	-0.348
人参皂苷 Rh ₁	638.872	10- 羟基乌头碱	173.68	苯甲酰次乌头原碱	-0.481
人参皂苷 F ₁	638.872	杰斯乌头碱	162.68	人参皂苷 Rd 或三七皂苷 K	-0.621
中乌头碱	631.71	人参皂苷 Rh ₁	160.07	人参皂苷 Rb ₂	-0.688
去氧乌头碱	629.738	人参皂苷 F ₁	160.07	卡马乌头原碱	-0.732
次乌头碱	615.711	毛蕊异黄酮 -7-O-β-D- 葡萄糖苷	155.13	山柰酚 -3-O- 芸香糖	-0.916
查斯曼丁	613.738	乌头碱	153.45	乌头碱	-0.978
铁力木黄酮二糖苷	610.561	中乌头碱	153.45	杰斯乌头碱	-0.995
14- 苯甲酰乌头原碱	603.7	14- 苯甲酰中乌头原碱	147.38	人参皂苷 Rb ₁	-1.198
山柰酚 -3-O- 芸香糖	594.518	14- 苯甲酰乌头原碱	147.38	尼奥灵	-1.261
14- 苯甲酰中乌头原碱	589.674	乌头原碱	141.31	中乌头碱	-1.327
苯甲酰次乌头原碱	573.674	次乌头碱	133.22	14- 苯甲酰乌头原碱	-1.358
乌头原碱	499.594	去氧乌头碱	133.22	14- 苯甲酰中乌头原碱	-1.706
丹酚酸 A	494.447	苯甲酰次乌头原碱	127.15	10- 羟基乌头碱	-1.952
14- 乙酰塔拉地萨敏	463.607	查斯曼丁	112.99	黄芪甙Ⅶ	-2.095
毛蕊异黄酮 -7-O-β-D- 葡萄糖苷	446.404	尼奥灵	91.62	黄芪甙Ⅴ	-2.095
尼奥灵	437.57	苦橙苷	86.88	黄芪甙Ⅵ	-2.095
塔拉地萨敏	421.57	卡马乌头原碱	82.39	三七皂苷 R ₄	-2.435
卡马乌头原碱	407.544	14- 乙酰塔拉地萨敏	77.45	三七皂苷 Fa	-3.093
苦橙苷	302.371	塔拉地萨敏	71.39	乌头原碱	-3.401

表 2 中药分子结构与洋地黄毒苷、地高辛、西地兰分子结构的相似度比较

中西药分子	分子生物活性数据库编码	与洋地黄毒苷匹配度	与地高辛匹配度	与西地兰匹配度
10- 羟基乌头碱	441705	0.424 164	0.296 609	0.289 742
14- 苯甲酰乌头原碱	49868330xx	0.448 215	0.319 209	0.330 81
14- 苯甲酰中乌头原碱	24832659	0.421 155	0.299 717	0.303 1
14- 乙酰塔拉地萨敏	156166	0.369 474	0.317 579	0.271 33
20R 人参皂苷 Rg ₂	12912322	0.437 068	0.386 263	0.372 622
20R 人参皂苷 Rg ₃	46887680	0.500 34	0.490 358	0.435 414
查斯曼丁	78358511	0.422 743	0.370 411	0.300 234
次乌头碱	23337	0.406	0.280 829	0.267 141
次乌头原碱	3047329	0.443 022	0.341 035	0.349 645
丹酚酸 A	5281793xx	0.460 996	0.323 324	0.281 975
丹酚酸 B	6451084	0.416 441	0.365 758	0.288 096
黄芪甙Ⅲ	441905	0.478 341	0.419 505	0.393 828
黄芪甙Ⅳ	158694	0.488 415	0.358 087	0.289 608
黄芪甙Ⅴ	71448939	0.573 064	0.484 726	0.424 963
黄芪甙Ⅵ	71448940	0.440 516	0.353 283	0.311 169
黄芪甙Ⅶ	14241100	0.396 952	0.458 173	0.320 832
杰斯乌头碱	441741	0.462 043	0.340 566	0.345 381
卡马乌头原碱	441715xx	0.354 334	0.304 039	0.268 113
苦橙苷	11358551xx	0.275 156	0.250 977	0.234 956
毛蕊异黄酮 -7-O- β -D- 葡萄糖苷	5318267xx	0.357 323	0.408 133	0.312 023
尼奥灵	120682	0.323 26	0.310 606	0.244 413
去氧乌头碱	6426870xx	0.392 129	0.321 402	0.283 733
人参皂苷 Rh ₁	12855920xx	0.382 717	0.311 131	0.288 541
人参皂苷 F ₁	53447401	0.557 848	0.386 35	0.351 912
人参皂苷 G-F ₃	46887678	0.462 533	0.425 533	0.379 233
人参皂苷 G-F ₅	46224647	0.503 355	0.427 73	0.334 686
人参皂苷 Rb ₁	9898279	0.398 004	0.426 601	0.434 503
人参皂苷 Rb ₂	6917976	0.469 583	0.378 644	0.364 984
人参皂苷 Rd	24721561	0.483 164	0.371 257	0.330 306
人参皂苷 Re	73149	0.502 209	0.392 297	0.315 883
人参皂苷 Rf	441922	0.525 811	0.401 136	0.428 747
人参皂苷 Rg ₁	441923	0.340 914	0.368 57	0.284 764
人参皂苷 Rg ₂	6441009	0.481 517	0.415 189	0.377 442
人参皂苷 Rg ₃	9918693	0.482 213	0.485 427	0.423 347
人参皂苷 Ro	11815492	0.435 313	0.393 959	0.393 198
三七皂苷 Fa	44592854	0.403 042	0.394 916	0.320 817
三七皂苷 R ₁	441934	0.400 915	0.380 554	0.325 866
三七皂苷 R ₄	44592853	0.384 706	0.375 473	0.345 029
山柰酚 -3-O- 芸香糖	5318767xx	0.415 247	0.313 951	0.324 712
塔拉地萨敏	159891	0.398 209	0.314 48	0.300 391
铁力木黄酮二糖苷	42607965xx	0.399 8	0.390 528	0.355 731
乌头碱	245005	0.422 486	0.289 244	0.292 849
乌头原碱	20054813	0.352 899	0.276 696	0.289 501
异黄芪皂苷 I	60148697	0.432 301	0.337 68	0.359 887
中乌头碱	416228	0.381 598	0.292 672	0.286 229

看,西地兰的脂水分配系数是3个分子中最小的,说明其水溶性最好。分子的表面极性和脂水分配系数可以作为分子与细胞相互作用的一个评价指标,可用于预测或解释其通透性,如分子表面极性越大或脂水分配系数越小,其透过细胞膜或血脑屏障就越困难。这就可以解释为什么西地兰只有注射剂而没有口服制剂,是因为西地兰的极性是3个强心西药中最大的,水溶性好,但细胞膜的穿透性差,在胃肠不容易被吸收。

同样,45个中药分子中,分子表面极性较大的而脂水分配系数偏小的,如人参皂苷Re和黄芪甙V、VI、VII就可能极性较大且水溶性较好。而分子表面极性较小的而脂水分配系数偏大的,如人参皂苷F1就可能极性小而脂溶性较好。

3.2 中西药分子结构对比分析

利用小分子比对模块,我们以3个强心西药为参比,分别与45个中药分子一一进行空间结构和静电的比对,以寻找中药分子与强心西药在结构与电荷分布上的相似度。有意思的是,中药分子与洋地黄毒苷的相似度最高,其次是地高辛,最差的是西地兰。与洋地黄毒甙相似度>50%的有6个中药分子,依次是黄芪甙V、人参皂苷F1、人参皂苷Rf、人参皂苷G-F5、人参皂苷Re、20R人参皂苷Rg3。与3个西药分子结构相似度最高的中药分子均为黄芪苷和人参皂苷类,因而推测中药黄芪和人参中部分成分可能与强心西药的作用靶点发生结合,从而起到强心作用。

3.3 中西药分子与作用靶点结合研究

通过反向药效团搜索找到的10个小分子中只有地高辛一个西药分子,而且地高辛找到的正是能结合地高辛的,说明利用药效团数据库进行反向药效团搜索是非常成功的。但是地高辛与该蛋白对接后的结合能却高达+53。为此,我们将原配的大小分子进行了验证对接,结果最佳结合构象的结合能也高达+50,说明小分子与蛋白的对接也是成功的。

在9个中药分子中,有6个中药分子都是与多个药效团发生作用。其中丹酚酸A结合的药效团(27

个)最多,其对应的蛋白以转移酶为主,并且与蛋白对接得到的结合能也是最低的。这说明中药的作用不是通过某一个靶点来实现的,而是多途径多靶点共同作用的结果。因此我们下一步拟继续进行小分子(中西药)与大分子(蛋白)的对接和机理模拟研究,进一步深入研究中药的强心作用机理。

4 小结

我们通过研究发现,与3个西药分子结构相似度最高的中药分子均为黄芪苷和人参皂苷,因而推测中药黄芪和人参中部分成分可能与强心西药的作用靶点发生结合,从而起到强心作用。芪苈强心胶囊中的部分中药分子能与多种蛋白药效团发生结合,而强心西药地高辛仅能与一个蛋白药效团发生结合,说明与西药的单一作用靶点不同,中药的药效是通过多途径多靶点作用来实现的。该研究能够为进一步研究强心类西药与中药配伍的相互作用及不良反应提供实验依据,对于预防和减少药源性疾病,保障临床疗效和患者的用药安全将起到重要作用;同时也将为进一步研究开发新药,及寻找新的药物靶点提供实验依据。

【参考文献】

- [1] 邢作英,王永霞,朱明军.慢性心力衰竭流行病学研究现状及其病因[J].中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(10):937-938.
- [2] 唐建红,刘川玉,苏涵.中西药结合治疗慢性心力衰竭的临床应用[J].中国临床新医学,2009,2(9):1000-1003.
- [3] 沈琳.中西药并用对充血性心力衰竭患者血清地高辛浓度的影响[J].中国中西医结合杂志,2004,24(8):697.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典临床用药须知(中药卷)2010年版[S].北京:人民卫生出版社,2010:2.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性心力衰竭诊断治疗指南2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [6] A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study of the Effects of Qili Qiangxin Capsules in Patients With Chronic Heart Failure[J].Journal of the American College of Cardiology, 2013, 62(12):1065-1072.