药效团技术在中药药效成分研究中的应用*

□王 星 张燕玲 乔延江**

(北京中医药大学中药信息工程研究中心/北京"中药基础与新药研究重点实验室" 北京 100102)

摘 要:中药药效物质基础及作用机制研究一直是中药研究的重点和难点,随着药效团虚拟筛选技术在先导化合物的发现、优化与药物分子设计等方面应用的成熟,该技术在现代中药研究中的应用也逐渐受到关注。本文对药效团技术的研究进展及其在中药有效成分辨识、靶标搜寻、中药对代谢酶作用及中药药性研究中的应用进行了综述,并对目前存在问题、对策及应用前景进行了探讨和展望。

关键词:药效团 中药有效成分辨识 靶标搜寻 应用

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.04.006

中药药效物质基础及作用机制研究一直是中药研究的重点和难点,科学阐释中药中有效成分及作用机制是开发安全有效、稳定可控的现代中药的基础,是揭示中药理论科学内涵的关键所在[1]。然而,中药药效物质基础研究的思路和方法还在不断的探索之中,利用现代药物化学分离提取技术,结合中药组分或单体化合物的相关药理实验,对中药药效物质基础进行分析和确认,其有效成分的辨识工作需要消耗大量的人力和物力,且其成功率往往不高。

药效团(Pharmacophore)是指药物分子中对活性起重要作用的"药效特征元素"及其空间排列形式。已有大量成功的实例证实,基于药效团的虚拟筛选技术已成为先导化合物发现、优化和药物分子设计的重要辅助手段[2~5]。将药效团技术应用到中药研究中,可提高有效成分辨识的速度和成功率,且在保持中医药的特色与优势下,可为现代中药研究提供一种新的思路和方法。本文就药效团的构建技术及其在中药有效成分辨识、靶标搜寻、中药对代谢酶影响、中药药性研究中的应用进行了综述,并就其存在问题、对策及应用前景等进行了探讨和展望。

一、药效团技术

目前,药效团常用的构建方法有基于配体[6,7]、受体[8,9]以及配体与受体相结合[10,11]等方法。在基于药效团模型对数据库进行虚拟筛选的过程中,常常将药效团技术与分子对接[12~15]、定量构效分析法等相结合[16,17],进一步排除假阳性化合物,提高药效团筛选的效率和预测准确性。近年来,在对公共药效特征的识别算法、模型筛选准确率以及设计高效先导化合物的研究中,已对药效团技术进行了进一步

收稿日期:2012-07-09

修回日期:2012-08-13

* 科学技术部国家支撑计划项目(2008BAI51B01):中药有效成分群辨识技术研究,负责人:张宏桂;国家自然基金项目(81173522):点线面三维模拟活血化瘀中药防治冠心病的作用机制研究,负责人:张燕玲;北京中医药大学自主课题(2011-CXTD-11):中药信息工程,负责人:乔延江;北京中医药大学自主课题(2011-JDJS-12):活血化瘀中药治疗冠心病的作用机制研究,负责人:张燕玲。

** 通讯作者:乔延江,本刊编委,教授,博士生导师,北京中医药大学副校长,主要研究方向:中药信息学研究,Tel:010-84738620,E-mail:yjqiao@263.net。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

的发展，取得了一定的成果。

1. 公共药效特征的识别算法

构建基于配体的药效团是以多个作用于同一靶点、具有相同药理活性的配体分子为研究对象，通过构象分析、分子叠合等手段抽提出其公共的药效特征元素及其空间分布。对于柔性较大的分子，其构象空间增大，分子叠合和活性构象的确定难度也加大。因此，公共药效特征识别算法的研究显得极其重要，目前对其已开展了较多的研究[18~23]。

H hnke V 等[24~26]创建和优化了基于序列相似性叠合和搜索的算法，大大提高了药效团筛选的效率，适合于对化合物数量较大的数据库进行搜索。Korb O 等[27]采用蚁群算法，Zhu FQ 等[28]采用递归距离分区算法（Recursive distance partitioning，RDP）对配体构象的计算进行了优化，为其多柔性叠合提供一个稳健而高效的分析方法。

2. 双靶标药效团模型的构建

双靶标药效团模型是指能够同时作用于两个靶标并发挥抑制、激动或拮抗等生物活性的药效团模型，该类药效团能够表征作用于两个靶标的配体分子的公共结构特征。根据不同靶标活性位点的特征相似性，以及不同配体-受体复合物的多种结合方式可能存在的相同作用模式，可以设计出双靶标的药效团模型[29~32]。此类药效团模型的构建，有助于筛选或者设计出同时作用于双靶标的活性分子，使药物设计从单一靶标模式向双（多）靶标模型迈进，提高药物的效能，有助于针对复杂性疾病的药物设计与开发。

Wang EQ 等[33]以能同时作用于人类免疫缺陷病毒逆转录酶（Human Immunodeficiency Virusreverse transcriptase, HIVRT）和整合酶（HIV Integrase，HIV IN）的化合物分子结构为基础，设计了一个能同时作用于 HIVRT 和 HIVIN 的药效团模型，并进行构效关系研究以及合成设计，从而为设计出高效的抗 HIV 化合物提供理论依据。Thangapandian S 等[34]构建了人白三烯水解酶（Human Leukotriene Hydrolase, hLTA4H）和人白三烯 C4 合成酶（Human Leukotriene C4 Synthase, hLTC4S）双重抑制剂的药效团模型，并结合分子对接，建立了一种筛选 hLTA4H 和 hLTC4S 双重抑制剂的方法。

3. 动态药效团模型的构建

动态药效团模型是考虑配体分子柔性的同时，也将受体分子的柔性考虑在内，根据受体分子活性位点结合不同配体时呈现出活性构象的不同所构建的药效团模型。有文献报道[35]测定了 170 个以上的 HIV 蛋白酶受体及其抑制制剂复合物的晶体结构，发现 HIV 蛋白酶受体在结合配体前后的构象发生了较大的变化（如图 1）。动态药效团模型能够更真实地反映配体分子与受体分子在相互识别过程中的诱导契合作用，基于动态药效团模型的虚拟筛选可以在更大程度上辨识药物活性分子，减少活性化合物的漏筛现象，提高药物筛选的效率。Carlson HA 等[36]基于受体蛋白的构象集合，创建并优化[37]了一种动态药效团模型的算法，即多单元相互作用构象搜索（Multiunit search for interacting conformers, MUSIC）算法，并用于 HIV-1 蛋白酶抑制剂的筛选，与静态药效团模型相比，该建模型可以成功地从漏筛的非抑制剂中鉴别出已知的抑制剂。Deng JX 等[38,39]基于 HIV-1 整合酶的结构及其活性位点区域互补的柔性特征构建并优化了其抑制剂的动态药效团模型。

4. 药效团反向筛选技术

药效团反向筛选技术是以配体分子为提问结构，对相应靶标数据库进行反向筛选，以此预测配体

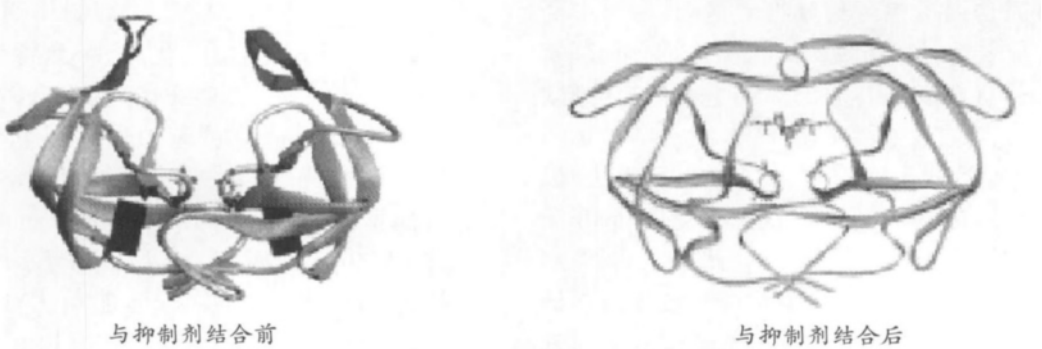

图 1　HIV PR 结构示意图

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

分子在人体内可能作用的受体靶标，可以预测未知化合物的生物活性、为“老药新用”以及副作用预测提供一种新方法、新思路。季宇彬等[40]以环氧合酶-2的专一性抑制剂 Rofecoxib 为提问结构，按照药效团匹配方法进行反向筛选，结果与实验事实吻合，同时发现了一个 Rofecoxib 的潜在靶标，为探究该抑制剂的新功能提供了一种研究思路。蒋华良课题组[41]构建了一个基于药效团模型反向筛选的网络平台，以目标分子为提问结构，基于药效团匹配技术，对人类疾病相关蛋白质结构数据库进行反向筛选，以寻找提问配体分子作用的潜在靶标。

二、药效团技术在中药药效成分研究中的应用

药效团技术在先导化合物发现、优化与药物分子设计等方面得到了广泛的应用。近 10 多年来，国内已有不少学者将该技术应用到中药药效成分研究中。目前国内已建立了中草药有效成分三维结构数据库[42,43]、中国天然产物数据库[44]以及中药化学数据库 TCMD[45,46]等适用于中药研究的数据库。美国伊利诺斯大学建立了世界上较大的天然产物数据库 NAPRALERT (Narural Produets Alert)，Tsai TY 等[47]构建了 TCM Database@Taiwan 数据库以及对该数据库进行基于云计算系统的智能筛选系统网络平台 (iScreen)，可在线提供分子对接以及全新药物设计的网络服务，此类研究为中药药效成分的筛选与辨识工作奠定了基础。本文将分别从药效团技术在中药有效成分的辨识、靶标搜寻、中药对代谢酶影响、中药药性研究等方面的应用进行总结和概述。

1. 基于药效团技术的中药有效成分辨识

中药有效成分族是作用于同一靶点、具有相同作用机理的中药有效成分的总称[48]。开展中药有效成分辨识研究是揭示中药药效物质基础，探讨中药作用机理的重要途径。药效团虚拟筛选结合药理实验可以为中药有效成分的辨识提供一种快速、高效的分析方法，已有相关研究报道[49~51]。龙伟等[52]运用药效团技术，结合分子对接和 3D-QSAR 等方法，以环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2，COX-2)、IkappaB 激酶-2 (IkappaB kinase-2，IKK-2)、磷酸二酯酶-4 (phosphodiesterases-4，PDE-4) 为靶标对黄连解毒汤化学成分库进行虚拟筛选，探讨了黄连解毒汤发挥抗炎作用的有效成分及抗炎机制，证明了黄连解毒汤方剂多成分、多靶标治疗效应的物质基础，为方剂有效成分进一步的研究奠定了基础。

2. 在中药活性成分靶标预测中的应用

随着现代提取、分离技术的进步，不断有报道鉴定出大量的新化合物，但如何发现已有化合物的生物活性是现代中药研究面临的一大挑战。利用药效团反向筛选技术，可以根据化合物结构快速预测其作用靶点，通过靶点的作用推测其可能具有的药理活性，在此基础上进行相关实验验证，可以大大提高中药成分药理研究的效率。

陈宇综等[53]通过反向筛选技术对黄芩苷、大黄素和山油柑碱的作用靶点进行预测，预测结果显示黄芩苷作用的 14 个靶标中，有 2 个已被实验验证，即抗癌靶标 DNA 聚合酶和抗糖尿病靶标醛糖还原酶；同时发现黄芩苷对基质蛋白酶、细胞周期蛋白依赖性激酶 2 以及磷脂酶 A2 也有影响，预示其可能具有抗癌等活性；大黄素的预测作用靶标有 6 个，其中 3 个已被实验证实，其余 3 个尚待验证；山油柑碱有 3 个预测作用靶标，其中 DNA 聚合酶已有实验证实，另外 2 个尚待实验验证。

3. 在中药对代谢酶影响研究中的应用

代谢酶对中药化学成分之间的相互作用有着重要影响。当多味中药一起应用时，由于一种成分通过诱导或抑制 P450 酶特定的亚型，从而改变了另一种成分的代谢清除特性，影响其在体内发挥的药效。有文献报道[54~56]多种中药化学成分对细胞色素 P450 酶都有不同程度的抑制或诱导作用，因此，研究中药对人体代谢酶的影响，有助于发现中药多成分之间的相互作用。

王宇光[57]通过实验发现丹参、苦参、人参分别与黎芦合用后均抑制了 P450 酶含量以及 CYP3A、CYPZEI 酶的活性，提示可能正是由于 3 种中药与黎芦配伍后对药物代谢酶的抑制作用减缓了剧毒中药黎芦中相关物质的代谢，导致毒性增加。Mo SL 等[58,59]构建了人类 P450 酶 (CYP2D6) 的抑制剂药效团模型，对黄芩以及防己茯苓汤的化学成分库进行搜索，发现黄芩中有 18 个成分与药效团模型相匹配，防己茯苓汤中有 60 个成分能作为 CYP2D6 的底物，证明了基于药效团虚拟筛选技术从中药方剂中筛选能与 CYP2D6 有较强结合的配体的方法是研究中药相互作用的一种有效途径。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

4. 在中药药性研究中的应用

中药药性一直是中医药基础研究的难点和热点，中药是一种客观实体，药性是其本质属性的主观反映，功效是其本质属性的客观表现，阐明中药药性的物质基础，能够在药性层次上指导中药研究与开发。

李爱秀[60]提出“药效团药性假说”，认为中药的药性蕴含在药物分子的特定结构中，这里的“特定结构”指的是药物分子与某个受体产生相互作用时所具有的“药效团”，该假说将药物微观的三维分子结构特征与其医疗作用的分子机制一一对应起来。本课题组曾提出“物质决定药性，物质基础共同属性与药性之间存在内在相关性”这一假说[61]，建立[62]了中药药性与药理作用的数据库，运用贝叶斯网络学习算法构建了基于药理作用的药性分类模型，并以活血化瘀中药为研究载体，探讨了以药效团为代表的物质基础共同属性与中药药性的内在相关性，为药性物质基础研究提供了一个新的突破口。

三、目前存在问题、对策和展望

虽然药效团技术在现代中药研究方面取得了一定的成果，但目前在其推广和应用方面还存在一些困难，以下就药效团技术在中药研究中存在的问题、相应对策进行分析，并对其应用前景进行展望。

1. 药效团技术的局限性

从药效团的概念可以看出，药效团是对活性分子结构多样性和复杂性的简化，是对配体-受体分子间相互作用的关键化学特征元素的空间几何学表述，其朴素的简化意味着药效团不可能完全代表活性分子的所有化学及生物学特征。

配体分子中关键药效特征元素与受体结合的作用力也不尽相同，而现有研究常将药效特征元素以同等的权重来建模和筛选，没有考虑活性分子不同基团在整个分子活性的重要程度，具有一定的局限性。因此，在药效团构建的过程中应将每种药效特征元素的权重考虑在内。

目前基于药效团虚拟筛选结果的阳性率普遍不高，有文献报道[63]其阳性率一般在 5%~20%。因此，从药效团模型的构建方法及筛选技术上提高虚拟筛选的准确率，或者将药效团筛选技术与其它分析方法，如分子对接、定量构效分析、类药性评价等相结合，可以在一定程度上排除假阳性化合物，提高模型预测与筛选的准确性。但是，虚拟筛选的结果最终还需要通过实验来验证，将虚拟筛选技术与实验验证结合起来，优势互补，是发现中药有效成分的一个快速途径。

2. 中药有效成分辨识中存在的问题及相应对策

基于药效团虚拟筛选对中药有效成分进行辨识，是根据化学成分与药效团的匹配程度来确定的，而中药在服用后，其化学成分通过吸收、分布、代谢、消除等一系列过程，是否能够到达预期的靶点，以及是否以原型形式与靶点进行相互作用，目前还无法完全确定。因此，在构建中药化学成分数据库时，应将中药在体内代谢转化后的产物考虑在内，从代谢物角度研究中药药效物质基础及作用机制。

中药在煎煮制备过程中，化学成分之间的相互作用可能会产生新的药效成分[64]。目前的研究思路是以方剂中每味中药所含化学成分的简单加和来表示方剂化学成分，没有考虑成分间相互作用以及新成分的生成，也没有考虑中药方剂各化学成分的含量。因此，现阶段的研究仅从定性角度部分地解释中药方剂可能存在的作用机制，缺乏对中药各组分相对含量的宏观认识和相互作用规律分析。所以，基于药效团虚拟筛选技术辨识中药有效成分，还需要进行更为深入的研究。

3. 中药方剂配伍研究中存在的问题及相应对策

中药以方剂配伍的形式入药，集中体现了中医药治疗疾病的特色与优势。中药方剂是一个复杂的分子体系，其作用机理也非常复杂，现有研究大都采用还原论的方法对其进行拆方分析，这在一定程度上能够反映中药的作用机理的特点。然而，中药发挥其功效和药理作用，是所有化学成分整体作用的宏观结果，如何阐释中药各化学成分对中药方剂功效产生的影响和贡献，是阐释中药方剂配伍规律科学内涵的重要环节。

本课题组最早提出将药效团技术应用到中药方剂研究中，在揭示中药配伍的物质基础和作用机理的基础上，为方剂配伍规律的科学阐释提供技术。郭亦然[65]认为，药效团是化合物产生药效的关键特征的集合，是药效结构的共同属性，是有效成分结构的更高层次，将中药的主要成分群以药效团的形式进行回归和分析，是从还原论研究结果向系统论回归的一条有效途径（图 2）。将药效团技术用

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

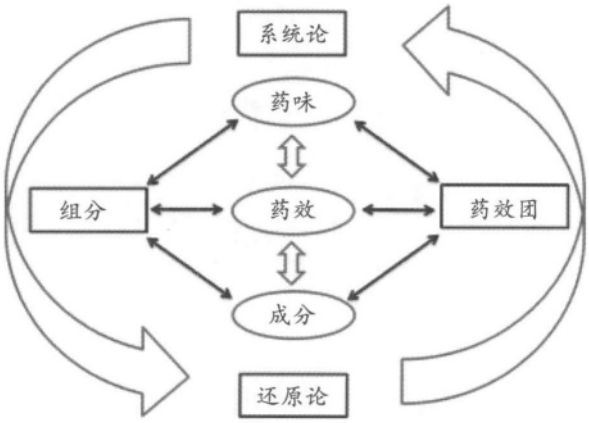

图 2 不同单元配伍规律研究平面结构图

于中药方剂组分配伍研究方法，利用药效团进行三维数据库搜寻得到一系列化合物，这些化合物具有相似的化学结构特征，并且可能都与建模化合物具有相同的生理活性。换言之，利用三维数据库搜寻可能得到药理活性清楚的组分，其结果可以方便地运用于方剂组分配伍研究，即针对病理环节靶点的药味、组分或化合物配伍等不同层次[66]的方剂配伍模式。

4. 展 望

虽然药效团技术能够在一定程度上辨识中药药效物质基础及其作用靶点，但中药成分复杂、作用多效性，其作用机制的研究是一项艰巨的任务。在中药药效物质基础及其作用靶点的基础上，针对单一靶点的多成分协同作用，以及多靶点的整合调节作用方面还需要做更深入的工作。

尽管药效团技术在现代中药研究中的应用还存在一些困难和局限性，但对其局限性的正确理解有利于其更好的应用。随着药效团技术的不断进步，中药化学成分数据库的不断完善，药效团技术一定会在中药的现代研究发挥重要的作用和广阔的应用前景。

参考文献

1 张燕玲. 基于三维药效团的活血化瘀中药虚拟筛选方法学研究. 北京中医药大学博士学位论文, 2006.

2 Ryu K, Kim ND, Choi SI, *et al*. Identification of novel inhibitors of HCV RNA dependent RNA polymerase by pharmacophore-based virtual screening and in vitro evaluation. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(8):2975~2982.

3 Steindl TM, Schuster D, Laggner C, *et al*. Parallel screening and activity profiling with HIV protease inhibitor pharmacophore models. *J ChemInf Model*, 2007, 47(2):563~571.

4 Zhang XW, Yap YL, Altmeyer RM. Generationof predictive pharmacophoremodel for SARS-coronavirus main proteinase. *Eur J Med Chem*, 2005, 40(1):57~62.

5 Steindl T, Langer T. Influenza virus neuraminidase inhibitors: generation and comparison of structure-based and common feature pharmacophore hypotheses and their application in virtual screening. *J Chem Inf Comput Sci*, 2004, 44(5):1849~1856.

6 鲍红娟, 张燕玲, 乔延江. HMG-CoA 还原酶抑制剂三维药效团的构建. 物理化学学报, 2008, 24(2):301~306.

7 鲍红娟, 张燕玲, 乔延江. 磷酸二酯酶 4 抑制剂药效团模型的构建. 中国医药生物技术, 2008, 3(4):266~272.

8 王元明, 张燕玲, 乔延江. 多药效团组合筛选 PDE4B 抑制剂研究. 中国科技论文在线, http://www.paper.edu.cn/index.php/default/releasepaper/content/201201-609,2012-01-17.

9 Ebalunode JO, Dong X, Ouyang Z, *et al*. Structure-based shape pharmacophore modeling for the discovery of novel anesthetic compounds. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(14):5133~5138.

10 Muftuoglu Y, Mustata G. Pharmacophore modeling strategies for the development of novel nonsteroidal inhibitors of human aromatase (CYP19). *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(10):3050~3064.

11 Thangapandian S, John S, Sakkiah S, *et al*. Ligand and structure based pharmacophore modeling to facilitate novel histone deacetylase 8 inhibitor design. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(10):4409~4417.

12 Planesas JM, Claramunt RM, Teixidoó J, *et al*. Improving VEGFR-2 docking-based screening by pharmacophore postfiltering and similarity search postprocessing. *J Chem Inf Model*, 2011, 51(4):777~787.

13 Schlegel B, Laggner C, Meier R, *et al*. Generation of a homology model of the human histamine H3 receptor for ligand docking and pharmacophore-based screening. *J Comput Aided Mol Des*, 2007, 21(8):437~453.

14 Pasha FA, Muddassar M, Neaz MM, *et al*. Pharmacophore and docking-based combined in-silico study of KDR inhibitors. *J Mol Graph Model*, 2009, 28(1):54~61.

15 Steindl TM, Crump CE, Hayden FG, *et al*. Pharmacophore Modeling, Docking, and Principal Component Analysis Based Clustering Combined Computer-Assisted Approaches To Identify New Inhibitors of the Human Rhinovirus Coat Protein. *J Med Chem*, 2005, 48(20):6250~6260.

16 Pajeva IK, Globisch C, Wiese M. Combined Pharmacophore Modeling, Docking, and 3D QSAR Studies of ABCB1 and ABCC1 Transporter inhibitors. *Chem Med Chem*, 2009, 4(11):1883~1896.

17 Lauria A, Ippolito M, Fazzari M, *et al*. IKK-β inhibitors: An analysis of drug-receptor interaction by using Molecular Docking and Pharmacophore 3D-QSAR approaches. *J Mol Graph Model*, 2010, 29(1):72~81.

18 Taminaua J,Thijsa G, De Winter H. Pharao: pharmacophore alignment and optimization. *J Mol Graph Model*, 2008, 27(2):161~169.

19 Podolyan Y, Karypis G. Common pharmacophore identificationusing frequent clique detection algorithm. *J Chem Inf Model*, 2009, 49(1):

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

13~21.

20 Marialke J, Koerner R, Tietze S, *et al*. Graph-based molecular alignment (GMA). *J Chem Inf Model*, 2007, 47(2):591~601.

21 Feng J, Sanil A, Young SS. PharmID: pharmacophore identification using Gibbs sampling. *J Chem Inf Model*, 2006, 46(3):1352~1359.

22 Cho SJ, Sun Y. FLAME: a program to flexibly align molecules. *J Chem Inf Model*, 2006, 46(1):298~306.

23 Anghelescu AV, DeLisle RK, Lowrie JF, *et al*. Technique for generating three-dimensional alignments of multiple ligands from one-dimensional alignments. *J Chem Inf Model*, 2008, 48(5):1041~1054.

24 H hnke V, Rupp M, Krier M, *et al*. Pharmacophore Alignment Search Tool: Influence of Canonical Atom Labeling on Similarity Searching. *J Comput Chem*, 2010, 31(15):2810~2826.

25 H hnke V, Hofmann B, Grgat T. PhAST: Pharmacophore Alignment Search Tool. *J Compu Chem*, 2008, 30(5):761~771.

26 H hnke V, Klenner A, Rippmann F. Pharmacophore alignment search tool: Influence of the third dimension on text-based similarity searching. *J Comput Chem*, 2011, 32(8):1618~1634.

27 Korb O, Monecke P, Hessler G, *et al*. pharmACOphore: Multiple Flexible Ligand Alignment Based onAnt Colony Optimization. *J Chem Inf Model*, 2010, 50(9):1669~1681.

28 Zhu FQ, Agrafiotis DK. Recursive distance partitioning algorithmfor common pharmacophore identification. *J Chem Inf Model*, 2007, 47(4):1619~1625.

29 Chowdhury MA, Abdellatif KR, Dong Y, *et al*. Synthesis of Celecoxib Analogues Possessing a N-Difluoromethyl-1,2-dihydropyrid-2-one5-Lipoxygenase Pharmacophore: Biological Evaluation as Dual Inhibitors of Cyclooxygenases and 5-Lipoxygenase with Anti-Inflammatory Activity. *J Med Chem*, 2009, 52(6):1525~1529.

30 Matin A, Gavande N, Kim MS, *et al*. 7-Hydroxy-benzopyran-4-one Derivatives: A Novel Pharmacophore of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α and -γ (PPARα and γ) Dual Agonists. *J Med Chem*, 2009, 52(21):6835~6850.

31 Bennett BC, Wan Q, Ahmad MF, *et al*. X-ray structure of the ternary MTX-NADPH complex of the anthraxdihydrofolatereductase: A pharmacophore for dual-site inhibitor design. *J Struct Biol*, 2009, 166(2):162~171.

32 Gupta S, Fallarero A, J rvinen P, *et al*. Discovery of dual binding site acetylcholinesterase inhibitors identifiedby pharmacophore modeling and sequential virtual screening techniques. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(4):1105~1112.

33 Wang ZQ, Tang J, Salomon CE, *et al*. Pharmacophore and structure-activity relationships of integrase inhibition within a dual inhibitor scaffold of HIV reverse transcriptase and integrase. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(12):4202~4211.

34 Thangapandian S, John S, Sakkiah S, *et al*. Molecular Docking and Pharmacophore Filtering in the Discovery of Dual-Inhibitors for Human Leukotriene A4 Hydrolase and Leukotriene C4 Synthase. *J Chem Inf Model*, 2011, 51(1):33~44.

35 Clare M. HIV Protease: Structure-based Design. *Persp Drug Discov Des*, 1993, 1(1):49~68.

36 Meagher KL, Carlson HA. Incorporating Protein Flexibility in Structure-Based Drug Discovery: Using HIV-1 Protease as a Test Case. *J AM CHEM SOC*, 2004, 126(41):13276~13281.

37 Meagher KL, Lerner MG, Carlson HA. Refining the Multiple Protein Structure Pharmacophore Method: Consistency across ThreeIndependent HIV-1 Protease Models. *J Med Chem*, 2006, 49 (12):3478~3484.

38 Deng JX, Lee KW, Sanchez T, *et al*. Dynamic Receptor-Based Pharmacophore Model Development and Its Application in Designing Novel HIV-1 Integrase Inhibitors. *J Med Chem*, 2005, 48 (5):1496~1505.

39 Deng JX, Sanchez T, Neamati N, *et al*. Dynamic Pharmacophore Model Optimization: Identification of Novel HIV-1 Integrase Inhibitors. *J Med Chem*, 2006, 49(5):1684~1692.

40 **季宇彬, 田然. 基于蛋白质药效团匹配的化合物功能预测. 哈尔滨商业大学学报,** 2007, 23(6):641~659.

41 Liu XF, Ouyang SS, Yu B, *et al*. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophoremapping approach. *Nucleic Acids Research*, 2010, 38(2):609~614.

42 **侯廷军, 乔学斌, 徐筱杰. 中药有效成分三维结构数据库的开发和研究. 化学学报**, 2001, 59(10):1788~1792.

43 Qiao XB, Hou TJ, Zhang W, *et al*. A 3D Structure Database of Components from Chinese Traditional Medicinal Herbs. *J Chem Inf Comput Sci*, 2002, 42(3):481~489.

44 **陈凯先, 蒋华良, 罗小民, 等. 后基因组时代的药物发现：趋势和实践. 中国天然药物**, 2004, 2(5):257~260.

45 Peng T, Sun LY. Construction of Traditional Chinese Medicine Database based on ISIS Base. *Computer Science and Information Technology* (*ICCSIT*), 2010, 8(7):469~472.

46 **何敏, 沈敏, 周家驹. 中药数据库的设计与建立. 计算机与应用化学**, 1999, 6(5):363~364.

47 Tsai TY, Chang KW, Chen CY. iScreen: world's first cloud-computing web server for virtual screening and de novo drug design based on TCM database@Taiwan. *J Compu Aided Mol Des*, 2011, 6(25):525~531.

48 **张燕玲, 王耘, 史新元, 等. 中药有效成分族辨识信息技术研究. 世界科学技术-中医药现代化**, 2008, 10(5):94~97.

49 Chen CY. Computational screening and design of traditional Chinese medicine (TCM) to block phosphodiesterase-5. *J Mol Graph Model*, 2009, 3(28):261~269.

50 Chen KC, Sun MF, Yang SC, *et al*. Investigation into Potent Inflammation Inhibitors from Traditional Chinese Medicine. *Chemical Biology & Drug Design*, 2011, 4(78):679~688.

51 Chen KC, Chang KW, Chen HY, *et al*. Traditional Chinese medicine, a solution for reducing dual stroke risk factors at once. *Mol BioSyst*, 2011, 9(7):2711~2719.

52 **龙伟. 中药复方黄连解毒汤药效物质基础的计算机虚拟筛选研究. 中国协和医科大学硕士学位论文**, 2008.

53 **陈宇综**, Yun UC. **计算机辅助药物靶标搜寻在探索中草药有效**

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

成分机制方面的应用. 中国药物化学杂志, 2001, 11(3):51~52.
54 王宇光, 高月. 中草药对细胞色素 P450 酶调控研究. 中草药, 2003, 34(4):477~479.
55 王德才, 高允生, 齐永秀, 等. 葛根素对小鼠和大鼠肝微粒体细胞色素 P450 的影响. 中国药理学通报, 2004, 20(10):1194~1195.
56 侯艳宁, 程桂芳, 朱秀媛. 黄芩苷对小鼠肝细胞色素 P450 的选择性诱导. 药学学报, 2000, 35 (12):890~892.
57 王宇光. 基于药物代谢酶的中药相互作用研究. 中国人民解放军军事医学科学院博士学位论文, 2006.
58 Mo SL, Liu WF, Chen Y, *et al*. Ligand-and Protein-based Modeling Studies of the Inhibitors of Human Cytochrome P450 2D6 and a Virtual Screening for Potential inhibitors from the Chinese Herbal Medicine, Scutellaria Baicalensis (Huangqin, Baikal Skullcap). *Comb Chem High Throughput Screen*, 2012, 15(1):36~80.
59 Mo SL, Liu WF, Li CG, *et al*. Pharmacophore, QSAR, and Binding Mode Studies of Substrates of Human Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) using Molecular Docking and Virtual Mutations and an Application to Chinese Herbal Medicine Screening. *Cur Pharm Biotechnol*, 2011, 31(10):336~341.
60 李爱秀. 中药"药效团药性假说"的提出. 天津药学, 2007, 19(2):41~44.
61 张燕玲, 王耘, 乔延江. 基于药效团的药性物质基础研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2009, 11(5):735~738.
62 张培, 王梅, 王耘, 等. 中药四性与药理作用相关性研究. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(10):94~96.
63 Waszkowycz B. Towards improving compound selection instructure-based virtual screening. *Drug Discov Today*, 2008, 13(5):219~226.
64 耿放, 王喜军. 5-羟甲基-2-糠醛(5-HMF)在中药复方中的研究现状及相关药效探讨. 世界科学技术-中医药现代化, 2005, 7(6):52~56.
65 郭亦然. 基于三维数据库搜寻的中药信息学研究. 北京 :北京中医药大学, 2006.
66 徐筱杰, 候廷军, 乔学斌, 等. 计算机辅助药物分子设计. 北京 : 化学工业出版社, 2004.

Application of Pharmacophore Technique in the Study of Effective Substance of Chinese Medicinals

Wang Xing, Zhang Yanling, Qiao Yanjiang

(Research Center of Traditional Chinese Medicine Information Engineering/Beijing Key Laboratory of Chinese Pharmaceuticals and Drug Innovation, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: The effective substance of Chinese medicinals has been a focus of traditional Chinese medicine (TCM) studies for long time. With the application of pharmacophore-based 3D structure database searching in the discovery and optimization of lead compounds for drug design, the pharmacophore technology has gradually caught attention in modern TCM studies in recent years. In this paper, the progress of pharmacophore methods was used. The application of pharmacophore methods in the Active Clusters of Traditional Chinese Medicine(AC-TCM) identification, targets searching, action of TCM on metabolic enzymes and the study in the properties of TCM was reviewed. Also problems, strategy and prospect of pharmacophore in the study of TCM were discussed.

Keywords: Pharmacophore, identification of active clusters in Chinese medicine, target searching, application

(责任编辑:申萌萌 张志华,责任译审:王 晶)

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net