

基于醛固酮拮抗活性和专利检索的降压中药组方设计

贺昱甦¹, 孙志一², 张燕玲^{1*}

(1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100102; 2. 北京东方灵盾科技有限公司, 北京 100191)

[摘要] 该文从降压靶标醛固酮受体出发, 构建其拮抗剂药效团模型, 搜索中药化学数据库(traditional Chinese medicines database, TCMD), 寻找潜在的中药醛固酮受体拮抗剂, 并结合方剂专利检索结果, 设计降压中药组方。其中, 药效团模型以对人源醛固酮受体具有拮抗活性的33个化合物为研究对象, 利用3D-QSAR pharmacophore(Hypogen) 模块建立, 最优模型由2个氢键受体、3个疏水基团以及4个排除体积组成, 预测训练集化合物活性相关系数为0.953 4、测试集相关系数为0.674 8, 辨识有效性指数 N 为2.878、综合评价指数CAI为1.119。采用最优模型对TCMD数据库进行筛选, 命中1 700个化学成分, 获得86味来源中药材, 涉及常用中药24味。由于现有中医经典中未有记载治疗高血压病的用药方案以供参考, 故该文利用所得药材在世界传统药物专利数据库(world traditional medicine patent database, WTM) 中用于降压的统计结果, 针对痰浊中阻型、瘀血阻滞型高血压, 探讨了降压组方设计。

[关键词] 降压; 醛固酮受体拮抗剂; 药效团模型; 中药化学数据库; 世界传统药物专利数据库; 中药组方

高血压是常见的心血管疾病, 其治疗原则是在降低血压的基础上, 改善或逆转因高血压导致的靶器官损害。其中, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 在治疗各类高血压病中占有重要地位。醛固酮(aldosterone) 处于该系统的末端, 其作用独立于肾素和血管紧张素, 可直接致血压上升、血管重塑、血管收缩物质效应增强等。醛固酮受体拮抗剂可应用于各类高血压的治疗^[1], 同时, 可介导心肾疾病发展, 发挥其特有的病例生理作用, 如保护肾损伤及脑血管损伤、减少尿蛋白排出等。因此, 研究醛固酮受体拮抗剂, 将在降压的同时, 具有改善心、肾疾病, 预防靶器官损伤等益处^[2], 提升治疗高血压的整体效果。另外, 常用降压药物, 如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI) 与血管紧张素受体抑制剂(ARB), 在长期临床应用中具有局限性, 常导致“醛固酮逃逸”, 严重影响高血压的治疗^[3], 联合醛固酮受体拮抗剂可以有效弥补现有药物的不足。

由于目前醛固酮受体拮抗剂主要为西药, 存在高钾血症、抗雄性激素等不良反应。中药能有效治

疗高血压病及其并发症, 延缓靶器官损害, 较之单纯应用西药具有疗效稳定、毒副作用小的优势^[4], 故寻找潜在醛固酮受体拮抗活性的中药, 探讨中药配伍理论下的方剂设计具有重要意义。因此, 本文利用所构建的醛固酮受体拮抗剂药效团模型, 筛选中药活性成分并追溯其来源, 结合专利数据库, 进行中药组方。

1 材料

采用 Discovery Studio 3.5 中的 3D-QSAR pharmacophore(Hypogen) 模块, 构建醛固酮受体拮抗剂定量药效团模型。该模块要求训练集化合物具有一定的结构差异性, 活性值平均分布于4个数量级^[5]。训练集与测试集中活性化合物均来自 BindingDataBase 数据库(<http://www.bindingdb.org/bind/index.jsp>) 及文献报道^[6-7] 中对人源醛固酮受体具有拮抗活性的33个化合物(训练集15个, 测试集中活性化合物18个), 活性值 IC_{50} 2.4 ~ 10 000 nmol · L⁻¹, 其结构和 IC_{50} 见图1 2。

2 方法

2.1 训练集化合物构象分析和药效特征识别 利用 Discovery Studio(DS, Version 3.5) 中的 Generate Conformations 对训练集进行构象分析, 采用 Best 的方法(能量间隔 10 kJ · mol⁻¹, 最大构象数目 255 个), 得到训练集化合物的多个局部最小能量构象。根据 Discovery Studio 中 Feature Mapping 对训练集药效团特征的识别结果, 训练集中包含特征氢键受

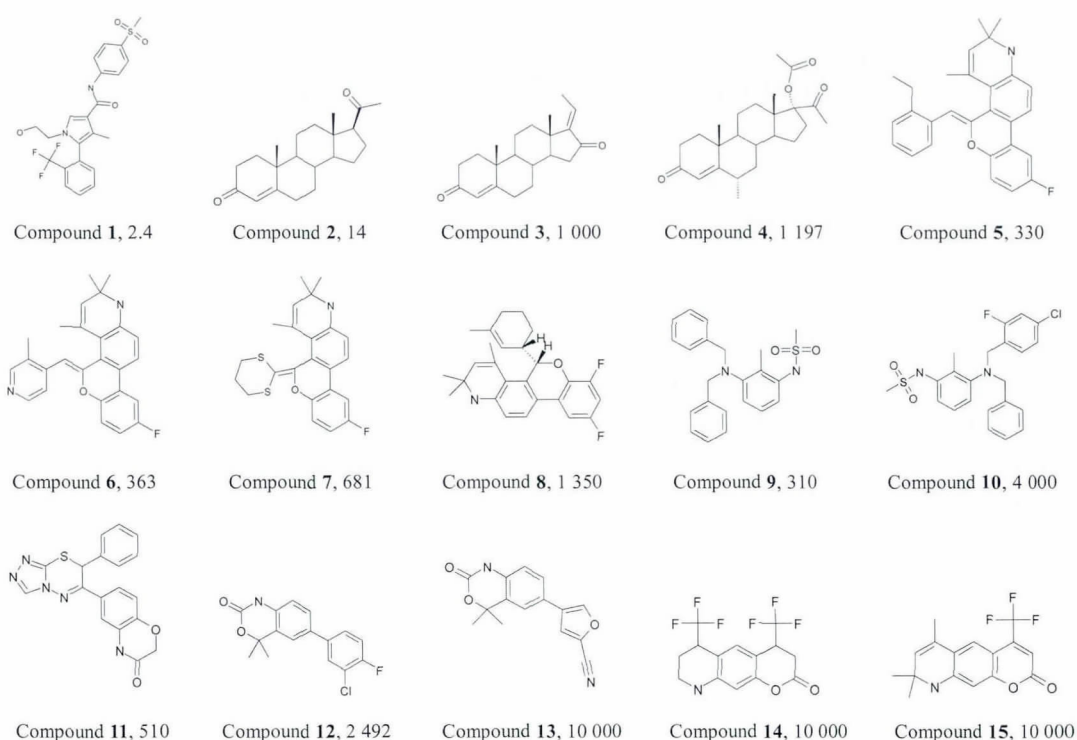
• 4411 •

[收稿日期] 2014-03-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173522); 国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09401-028)

[通信作者] * 张燕玲, 副研究员, 主要从事中药信息学研究, Tel: (010) 84738620, E-mail: colleen_zhang@163.com

[作者简介] 贺昱甦, 硕士研究生, E-mail: heysue@163.com



图中剂量单位为 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (图 2 同)。

图 1 15 个训练集化合物的结构和 IC_{50}

Fig. 1 Structures and IC_{50} values of all 15 training set compounds used for pharmacophore generation

体 (hydrogen bond acceptor, A)、亲脂性氢键受体 (hydrogen bond acceptor lipid, Ali)、氢键供体 (hydrogen bond donor, D)、疏水基团 (hydrophobic region, H)、脂性疏水基团 (hydrophobic aliphatic region, Hal)、芳香疏水基团 (hydrophobic aromatic region, Har)、芳香环 (ring aromatic, R) 等。

2.2 药效团模型建立 3D-QSAR pharmacophore (Hypogen) 模块可以根据训练集化合物的结构特点和活性值生成具有预测能力的药效团模型。根据药效特征识别结果,模型建立过程中设定:氢键受体、亲脂性氢键受体、氢键供体、疏水基团、芳香环等 5 类特征进行组合,排除体积个数限制 (maximum excluded volumes, EV) 设为 1 ~ 5,权重偏差 (weight variation) 为 0.302,活性不确定度 (activity uncertain) 为 2,其他均为默认值。

2.3 药效团模型的验证与评价 采用所构建药效团模型对训练集化合物、测试集化合物进行匹配,对其活性预测能力进行验证,并结合活性化合物有效命中率 A%、辨识有效性指数 N、综合评价指数 CAI 等指标对药效团优劣进行评价^[5];同时,利用 Fiesh-

er 交叉验证的方法,设置 95% 的置信区间,对训练集化合物进行随机化处理,产生 19 个随机药效团模型,考察药效团模型的构建是否具有偶然性。

2.4 中药数据库搜索及传统药物专利数据库搜索

将中药化学数据库 (traditional Chinese medicine database, TCMD, version 2009) 中的化合物进行构象分析并与所选药效团进行匹配,其中搜索模式为 Best Search、匹配模式为柔性匹配、其他为默认参数。利用类药五原则对所命中成分进行处理,追溯所得中药化合物的来源,以备组方。

本文旨在寻找潜在的能够治疗高血压的中药或复方醛固酮受体拮抗剂。利用药效团技术可以筛选出能作用于醛固酮受体的中药有效成分,而从活性成分追溯到降压中药,并应用于降压复方设计,发挥中药“多角度、多途径、多靶点”的治病优势,需要中医药临床用药经验的指导。由于现有的中医典籍中未能出现与高血压病直接相关的资料以供参考,因此本文利用传统药物专利数据库 (world traditional medicine patent database, WTM, version 2007) 查找数据化的中医药降压临床经验,考察来源中药的实际

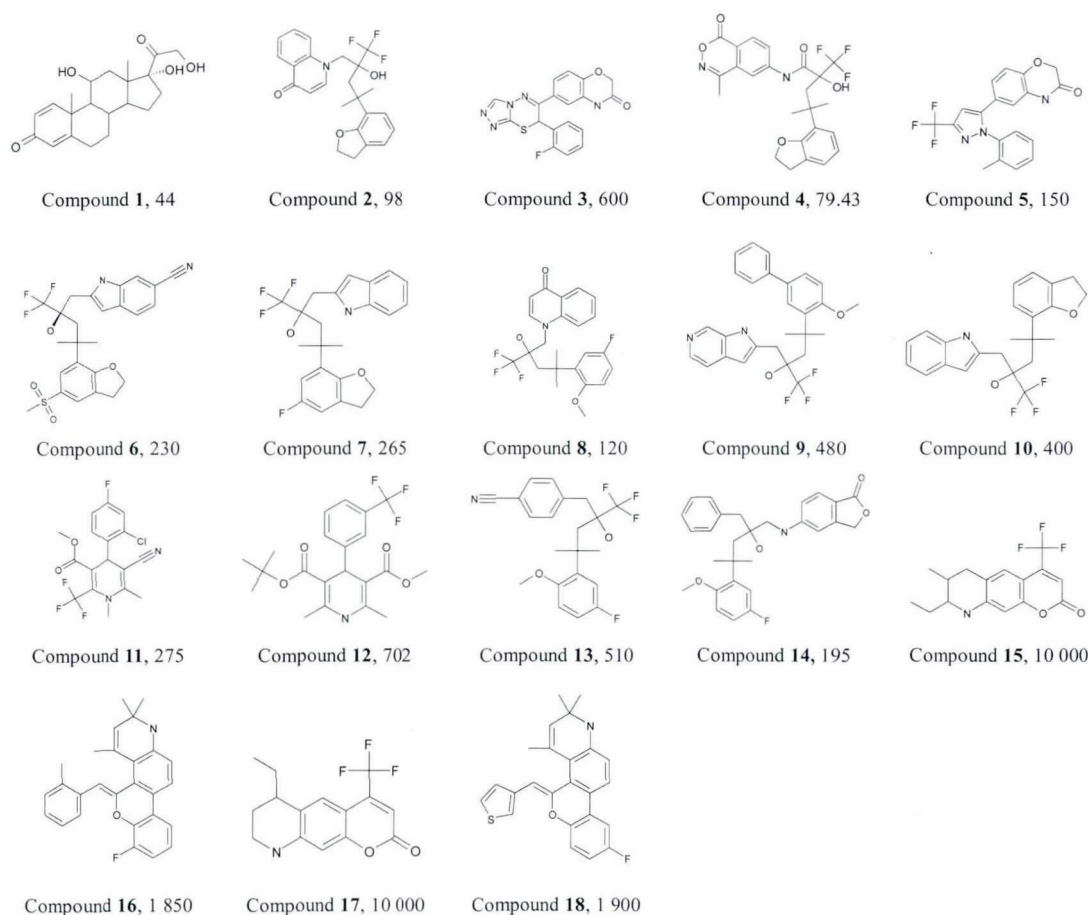


图 2 18 个测试集中活性化合物的结构和 IC_{50}

Fig. 2 Structures and IC_{50} values of 18 active compounds in test set

降压情况,从而加快组方速度,增强选药的准确性和安全性。

实验以统计频次分布的方法筛选使用频率较高的来源中药,确定以排名靠前的中药为复方醛固酮受体拮抗剂的候选药物。根据中医药理论以 45 味中药材组成新方,并从中医药理论、文献研究等方面分析组方的合理性。

3 结果与讨论

3.1 药效团模型建立与评价 DS 通过费用函数 (Cost) 对所构建的药效团模型进行显著性考察^[8],见表 1,所构建模型 Null Cost 值均为 149.6,与 Fixed Cost 值之间差值均大于 80,其中药效团模型 2,3,4,6,7 的 ΔCost (Null Cost - Total Cost) 大于 60,说明这些模型有 90% 的显著性。因此,本文对所构建模型进行进一步分析,并判断其优劣,见表 2。

由表 1 分析可知,不含 H 特征的药效团预测训练集化合物活性值与实际值相关系数较低,因此推

断 H 对化合物活性有贡献。进一步考察 Ali, D, Har 和 R 对模型的影响: 药效团模型 6 包含特征 Ali, 其预测训练集活性相关系数与模型 1 相同,故 Ali 与 A 对化合物活性贡献相当; 包含 D 特征的药效团预测训练集化合物活性值相关系数较低,故 D 对化合物活性贡献较小; 包含 R 特征的药效团预测测试集化合物活性值相关系数较低,故 R 使模型预测能力下降; 各药效团均不包含 Har, 表明该药效特征对训练集活性贡献较少。综上,根据表 1,2 所列结果,从上述 7 个模型中选择 N 和 CAI 最好、训练集与测试集相关系数最大的药效团模型 3 为最优模型,见图 3。该药效团包含 2 个 A, 3 个 H, 4 个 Ev, 与训练集化合物匹配结果见表 3。同时, Fisher 验证结果显示当置信水平为 95% 时,所构建 19 个随机药效团模型 (Random) 的 Total Cost、训练集相关系数值均较原药效团模型有明显差距,表明所确定最优药效团模型具有一定的可靠性。

表 1 醛固酮受体拮抗剂药效团模型相关系数、费用函数等计算结果

Table 1 The calculation results of pharmacophore models

模型	药效特征	训练集相关系数	测试集相关系数	偏差值	费用函数				Config
					Total cost	Fixed cost	Null cost	Δcost	
1	AAD	0.846 7	0.744 7	2.006	90.85	60.63	149.6	58.71	16.50
2	AHHHR Ev3	0.963 9	0.595 0	1.004	70.63	63.06	149.6	78.94	18.92
3	AAHHH Ev4	0.953 4	0.674 8	1.137	71.87	62.18	149.6	77.69	18.04
4	AAHHH Ev4	0.958 5	0.604 6	1.075	72.13	63.41	149.6	77.44	19.28
5	AliAliD	0.846 7	0.744 7	2.006	90.85	60.63	149.6	58.71	16.50
6	AliHHHR Ev3	0.963 9	0.595 0	1.004	70.63	63.06	149.6	78.94	18.92
7	ADHHH Ev3	0.956 0	0.635 1	1.105	70.31	61.15	149.6	79.26	17.02

注: 相关系数: 所构建模型预测训练集化合物或测试集化合物活性值与实际值的相关系数。

表 2 醛固酮受体拮抗剂药效团模型评价指标

Table 2 The validation results of pharmacophore models

模型	药效特征	D	A	Ha	Ht	活性化合物有效命中率/%	辨识有效性指数	综合评价指数
1	AAD	74	18	4	17	22.22	0.967 3	0.215 0
2	AHHHR Ev3	74	18	15	32	83.33	1.927	1.606
3	AAHHH Ev4	74	18	7	10	38.89	2.878	1.119
4	AAHHH Ev4	74	18	7	11	38.89	2.616	1.017
5	AliAliD	74	18	4	17	22.22	0.967 3	0.215 0
6	AliHHHR Ev3	74	18	15	32	83.33	1.927	1.606
7	ADHHH Ev3	74	18	10	19	55.56	2.164	1.202

注: D 为测试集中所有化合物数目; A 为测试集中活性化合物数目; Ha 为药效团模型搜索 A 命中得到的活性化合物数目; Ht 为药效团模型搜索 D 命中得到的活性化合物数目。

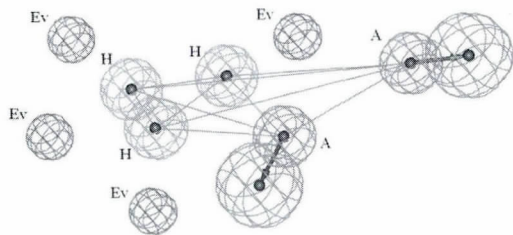


图 3 醛固酮受体拮抗剂最优药效团模型

Fig. 3 The best pharmacophore model of Aldosterone receptor antagonists

3.2 醛固酮受体拮抗剂药效团中药数据库搜索结果 利用最优药效团模型筛选 TCMD 数据库,并经“类药五原则”进一步筛选,最终命中 1 700 个中药有效成分,得到 86 味来源中药材,涉及 24 味常用中药。其中部分命中化合物,如茯苓酸、茯苓新酸、齿孔酸等茯苓素类成分,已有文献报道^[9-10]其具有明确的醛固酮受体拮抗剂作用。图 4 为茯苓素中 O-乙酰基茯苓酸-25-醇的匹配图,由图可知,O-乙酰基茯苓酸-25-醇与模型完全匹配,预测值为 2.303 nmol · L⁻¹,关键药效特征可能包括 2 个氢键受体、3 个疏水基团。

疏水基团。

3.3 专利数据库搜索结果 通过对 WTM 数据库进行检索,获得近 200 种中药材,被包含在各种用于降血压的中药处方里。据此获得上一步中 86 味来源中药被使用的频数,本文最终选择含有命中成分较多、具有实际应用价值的 12 味中药材作为候选。

3.4 中药抗高血压组方及合理性分析 目前,中医对高血压的辨证分型主要包括肝阳上亢型、肝肾阴虚型、阴阳两虚型、痰浊中阻型、瘀血阻络型,故根据所选中药材,结合中医理论与临床研究,提出 2 则处方。

①组方一:白术、茯苓、干姜、甘草。方解:白术甘苦温,归脾、胃经,补气健脾,燥湿利水,为君药;茯苓甘淡平,归心脾肾经,助君药燥湿祛痰、健脾和胃,为臣药;干姜辛热,归脾、胃经,温中散寒,回阳通脉,为佐药;甘草调和诸药为使药。全方可祛湿化痰、健脾和胃,适用于痰浊中阻型高血压。

现代研究:白术中的多种主要成分与醛固酮受体拮抗剂药效团模型相互匹配。专利搜索结果显示,在现有治疗高血压的中成药中,白术出现的频数达到 342 次,在 86 味来源中药材中排名第 9。临床

表 3 醛固酮受体拮抗剂药效团模型与训练集匹配性
Table 3 The matching of training set with the best pharmacophore model of Aldosterone receptor antagonists

化合物	匹配值	与药效团模型 3 匹配情况						活性值 IC ₅₀ /nmol · L ⁻¹		误差值
			A	A	H	H	H	预测值	实际值	
1	8.20	+	7	6	26	23	17	2.7	2.4	+1.1
2	7.54	+	*	1	18	12	15	13	14	-1.1
3	5.85	+	*	*	17	13	16	610	1 000	-1.6
4	5.51	+	*	*	13	18	20	1 300	1 197	+1.1
5	5.61	+	*	*	4	7	15	1 100	330	+3.2
6	5.89	+	*	*	28	27	18	560	363	+1.5
7	5.42	+	*	1	*	15	19	1 600	681	+2.4
8	5.86	+	*	*	25	9	12	600	1 350	-2.3
9	5.86	+	*	2	*	26	14	600	310	+1.9
10	5.75	+	*	5	23	*	18	770	4 000	-5.2
11	5.46	+	*	3	1	*	18	1 500	510	+2.9
12	4.94	-	*	4	*	14	6	5 000	2 492	+2
13	4.99	-	*	3	*	14	6	4 400	10 000	-2.3
14	4.87	+	*	*	15	18	22	5 900	10 000	-1.7
15	4.87	+	*	*	18	11	21	5 800	10 000	-1.7

注: A. 氢键受体; H. 疏水基团; * . 与药效特征匹配不好或未匹配。

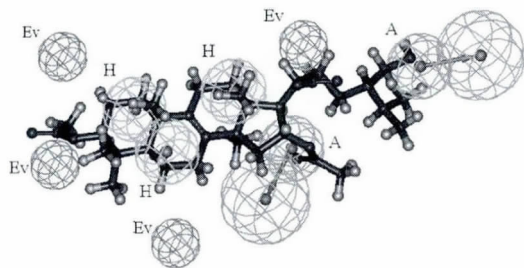


图 4 O-乙酰基茯苓酸-25-醇与醛固酮受体拮抗剂药效团模型匹配图

Fig. 4 The best pharmacophore model of Aldosterone receptor antagonists mapped with *O*-acetylpachymic acid-25-ol

研究表明,白术煎剂有扩张血管、降压等作用,以其为主组成的半夏白术天麻汤是治疗高血压病的经典方剂,该方与血管紧张素 II 受体拮抗剂长期联合应用可明显提高疗效、降低副作用^[11]。此外,参苓白术散在稳定尿蛋白,减少肾毒性等方面亦具有疗效^[12-13],提示白术可在降压的同时,预防与治疗肾病。茯苓能调节体内电解质平衡,有明显的利尿降压作用,在专利搜索结果中出现 675 次,排名第 3。通过模型命中的茯苓素类成分可与醛固酮受体结合,拮抗体内醛固酮活性,是潜在的醛固酮受体拮抗剂。干姜中的主要有效成分与模型匹配较好,且在专利搜索结果中出现 147 次,排名第 13。研究证实^[14],干姜能抑制血小板凝聚,降低血液流速,其挥

发油提取物对大鼠血浆中血管紧张素 I、血管紧张素 II、醛固酮均有调控作用,提示其可能通过作用于 RAAS 系统而发挥疗效。甘草中甘草酸可在体外拮抗缩血管物质对血管平滑肌的作用,具有明确抗高血压药效。甘草酸及甘草次酸皆被药效团命中,初步推断甘草部分降压作用是通过影响醛固酮受体而产生的,相关文献也证实其能与醛固酮受体结合,拮抗醛固酮,使血液中醛固酮含量下降^[15-16],但长期大量应用易引起假性醛固酮增多症,导致血压升高,故作为使药,用量较少。

②组方二:丹参、三七、甘草、鸡血藤、独活。方解:丹参苦微寒,入心、脾经,活血通经,三七甘苦温,归肝经,化瘀止血,二药同为君药;鸡血藤苦甘温,归肝经,活血补血,舒筋活络,增强活血之功,为臣药;独活祛风湿止痹痛,活血同时兼能通络止痛,为佐药;甘草调和药性为使药。全方活血祛瘀、养血、止痹痛,适用于瘀血阻滞型高血压。

现代研究:丹参中的多种成分与模型相互匹配,在专利搜索结果中出现 1 072 次,排名第 1。研究表明^[17],丹参能扩张冠状动脉和外周血管,丹参酮类成分对醛固酮具有抑制作用,可下调醛固酮生物合成的重要基因 CYP11B1 和 CYP11B2 的表达。三七能有效降压、抗血小板凝聚、扩张血管,在专利搜索结果中出现 510 次,排名第 5。其主要药效成分三

七总皂苷多数能与药效团模型匹配,提示其部分药效可能通过拮抗醛固酮受体而发挥作用。另外,三七中亦含有人参皂苷 Rb_1 、人参皂苷 Rb_3 等,药理实验表明^[18-19],该类成分可对抗缩血管物质去甲肾上腺素,使血中醛固酮成分含量下降,影响醛固酮受体,对血压具有调控作用。鸡血藤能明显改善血流动力学作用,扩张外周血管,排名与干姜相同。药理实验表明^[20],灌胃给予小剂量单味鸡血藤煎剂即可引起血压的降低,同时,降低血栓的发病率。独活中的部分药效成分与醛固酮拮抗剂药效团相互匹配,在专利搜索结果中出现130次,排名第14。独活具有降压、抗炎、抗血小板聚集、抗血栓及抗凝血作用。单味独活酊剂具有短时间的降压作用,已有文献报道^[21],独活对血压调节机制中肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经系统、钙离子通道等均有阻滞作用,并通过影响这些环节中的多个靶标而发挥降压效应。

综上,本文以醛固酮及其受体拮抗剂在高血压治疗中的重要意义为依据,选取对该受体具有拮抗作用的药物分子构建药效团模型,并在中药数据库中进行搜索具有相同药理活性的中药化学成分。根据药效团筛选结果和专利数据库搜索结果进行中药组方,为中药配伍提供了具有明确靶点意义的配伍方法,并以中医治病原则及相关文献研究验证其合理性。其中,部分成分及其组方药物的文献验证结果分子机制不明确,存在推测性,故可针对相关内容进行更进一步的实验研究。通过该方法可在短时间获得围绕某一特定靶标治疗疾病的大量备选中药及组方方案,虽然未涉及各个中药之间的具体用量比例,但相信随着相关药理学、毒理学实验的不断深入,以此方法为基础的中药及中药组方将会在药物研究中发挥作用。

[参考文献]

- [1] 黄红娟,卢新政. 醛固酮受体拮抗剂的降压治疗进展[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(4): 565.
- [2] 郝丽荣,周晋. 醛固酮、高血压和心血管、肾脏疾病的关系[J]. 国外医学·泌尿系统分册, 2005, 25(3): 370.
- [3] 陈月云,夏朝红,杨玉雯,等. 醛固酮拮抗剂对原发性高血压心肌纤维化的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2003, 19(8): 466.
- [4] 张洪平,史海霞,薛永亮,等. 抗高血压病中药的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1489.
- [5] 张燕玲,杨晔,杨珍,等. 内皮素受体A拮抗剂药效团模型的建立[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2013, 15(3): 471.
- [6] Piotrowski D W. Mineralocorticoid receptor antagonists for the treatment of hypertension and diabetic nephropathy [J]. J Med Chem, 2012, 55(18): 7957.
- [7] Pedram B, Oeveren A, Mais D E, et al. A tissue-selective non-steroidal progesterone receptor modulator: 7, 9-difluoro-5-(3-methylcyclohex-2-enyl)-2, 2, 4-trimethyl-1, 2-dihydrochromeno[3, 4-f] quinoline [J]. J Med Chem, 2008, 51(13): 3696.
- [8] 朱冬吉,林克江,尤启冬. 甲状旁腺素受体激动剂3D药效团模型的构建与应用[J]. 药物生物技术, 2012, 19(5): 437.
- [9] 邓刚民,许津. 茯苓素:一种潜在的醛固酮拮抗剂[J]. 中国抗生素杂志, 1992, 17(1): 34.
- [10] 张先淑,胡先明. 茯苓三萜化合物的药理作用及临床应用研究进展[J]. 重庆工贸职业技术学院学报, 2011, 24(4): 46.
- [11] 李航. 半夏白术天麻汤联合缬沙坦胶囊治疗高血压病(痰湿壅盛证)的临床研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2013.
- [12] 谢正沛. 参苓白术散治疗蛋白尿[J]. 云南中医杂志, 1982, 99(2): 37.
- [13] 王景霞,邓文伟,齐亚灵,等. 黄芪和白术对庆大霉素肾毒性的保护作用[J]. 解剖学研究, 2009, 31(3): 179.
- [14] 曾代文,彭成,余成浩,等. 附子与干姜组分配伍对急性心衰心阳虚证大鼠血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(4): 5.
- [15] Ulmann A, Menard J, Corvol P. Binding of glycyrrhetic acid to kidney mineralocorticoid and glucocorticoid receptors [J]. Endocrinology, 1975, 97(1): 46.
- [16] 吴涛,刘然,陆伟姬,等. 甘草及其制剂的主要不良反应研究[J]. 中国民间疗法, 2012, 20(4): 68.
- [17] Hobler A, Kagawa N, Hutter M C, et al. Human aldosterone synthase: recombinant expression in *E. coli* and purification enables a detailed biochemical analysis of the protein on the molecular level [J]. J Ster Biochem Mol Biol, 2012, 132(1): 57.
- [18] 魏志泉. 人参皂苷单体 Rb_1 对抗高血压发展过程研究[D]. 吉林:东北师范大学, 2006.
- [19] 王健春,计国义,孙文伟,等. 人参茎叶皂甙对失血性休克犬血浆皮质醇、醛固酮及单胺递质变化的影响[J]. 白求恩医科大学学报, 1998, 24(6): 580.
- [20] 李月华,苏秉珠,曾枫,等. 鸡血藤降压作用及其机制的初步研究[J]. 广东医学院学报, 1987, 3(1): 1.
- [21] 王序,韩桂秋,李荣芷,等. 现代生物分析法对常用中药的筛选研究[J]. 北京医科大学学报, 1986, 18(1): 31.

Method of traditional Chinese medicine formula design based on 3D-database pharmacophore search and patent retrieval

HE Yu-su¹, SUN Zhi-yi², ZHANG Yan-ling^{1*}

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. East Linden Co. Ltd., Beijing 100191, China)

[Abstract] By using the pharmacophore model of mineralocorticoid receptor antagonists as a starting point, the experiment studies the method of traditional Chinese medicine formula design for anti-hypertensive. Pharmacophore models were generated by 3D-QSAR pharmacophore (Hypogen) program of the DS3.5, based on the training set composed of 33 mineralocorticoid receptor antagonists. The best pharmacophore model consisted of two Hydrogen-bond acceptors, three Hydrophobic and four excluded volumes. Its correlation coefficient of training set and test set, N , and CAI value were 0.953 4, 0.674 8, 2.878, and 1.119. According to the database screening, 1 700 active compounds from 86 source plant were obtained. Because of lacking of available anti-hypertensive medication strategy in traditional theory, this article takes advantage of patent retrieval in world traditional medicine patent database, in order to design drug formula. Finally, two formulae was obtained for antihypertensive.

[Key words] anti-hypertensive; mineralocorticoid receptor antagonist; pharmacophore model; traditional Chinese medicine database; world traditional medicine patent database; formula design

doi: 10.4268/cjcm20142226

[责任编辑 张宁宁]