

# 川芎中抗血栓活性成分的计算机虚拟筛选研究<sup>△</sup>

刘福和\*,陈少军,倪文娟(浙江医药高等专科学校药学院,浙江宁波 315100)

中图分类号 R9-39 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)16-2182-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.16.06

**摘要** 目的:运用计算机辅助药物设计寻找川芎抗血栓活性成分。方法:以“血栓症”为关键词,从治疗靶蛋白数据库中搜索筛选川芎抗血栓靶蛋白;再从蛋白质数据库中查询目标靶蛋白并下载其三维结构,采用蛋白质预处理工具确定活性区域中心坐标,应用PyRx和Discovery Studio Visualizer软件对从台湾中医药资料库下载的247个川芎小分子与靶蛋白进行分子对接,通过结合能筛选出活性成分并分析结合作用力。结果:筛选出4个活性成分即新绿原酸、1-*H*-苯并咪唑-2-胺、3,8-二羟基酰内酯、川芎三萜,其分别与凝血酶、抗凝血酶Ⅲ、凝血因子Xa、血栓调节蛋白具有较高结合活性,结合能分别为-6.1、-4.5、-7.7、-8.6 kJ/mol;分析结果显示范德华力、静电作用力在对接中发挥着重要作用。结论:新绿原酸、1-*H*-苯并咪唑-2-胺、3,8-二羟基酰内酯、川芎三萜可能是中药川芎抗血栓的活性成分。

**关键词** 血栓症;川芎;计算机辅助药物设计;虚拟筛选;靶蛋白;分子对接;活性成分

## Study on the Computer Virtual Screening of Antithrombotic Active Ingredients in Chuanxiong Rhizoma

LIU Fuhe, CHEN Shaojun, NI Wenjuan (School of Pharmacy, Zhejiang Pharmaceutical College, Zhejiang Ningbo 315100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To find the active ingredient of an antithrombotic chuanxiong rhizoma using computer aided drug design. METHODS: Using “thrombosis” as keyword, thrombosis related proteins were searched and screened in therapeutic target database; target proteins’ three-dimensional structure were downloaded in protein database, then the protein preparing tool were used to determine the coordinates of the active area center. PyRx software and Discovery Studio Visualizer were used to match the 247 small molecules of chuanxiong rhizoma with target protein that downloaded from Taiwan traditional Chinese medicine database. The active molecules were screened and binding force was analyzed. RESULTS: Active molecules of neochlorogenic acid, 1-*H*-benzimidazole-2-amine, 3, 8-dihydrodiligustilide, chuanxiongterpene were selected by binding energy, and there were high binding activity among these active molecules, thrombin, antithrombin Ⅲ, coagulation factor Xa and thrombomodulin, and the binding energy were -6.1, -4.5, -7.7, -8.6 kJ/mol. Analysis results showed van Edward force and electrostatic interactions played an important role in their respective docking. CONCLUSIONS: Neochlorogenic acid, 1-*H*-benzimidazole-2-amine, 3, 8-dihydrodiligusti-

- 及抗病育种研究进展[J]. 中药材, 2010, 33(7): 1186-1188.
- [5] 刘正清. 不同产地和采收时间木香药材中木香烃内酯和去氢木香内酯的测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16): 116-118.
- [6] 陈飞龙, 谭晓梅, 汤庆发, 等. 不同产地木香挥发油成分的GC-MS分析比较[J]. 中国药房, 2011, 22(23): 2187-2189.
- [7] 周浓, 丁博, 冯源, 等. 接种不同AM真菌对滇重楼根根侵染率和入药品质的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(16): 3158-3167.
- [8] 肖文娟, 杨光, 陈美兰, 等. 丛枝菌根真菌在中药栽培病害防治研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(3): 252-257.
- [9] 潘兴娇, 张杰, 路风中, 等. 重楼属植物根茎有效成分与菌根侵染率、土壤营养成分之间的相关性[J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3037-3040.
- [10] 潘兴娇, 张杰, 黄兴容, 等. 接种AM真菌对木香幼苗生长及光合特性的影响[J]. 中药材, 2016, 39(10): 2178-2184.
- [11] Phillips JM, Hayman DS. Improved procedures for clearing and attaining parasitic and vesicular-arbuscular mycorrhizal fungi for rapid assessment of infection[J]. *Trans Br Mycol Soc*, 1970, 55(1): 158-161.
- [12] Gianinazzi-Pearson V, Gianinazzi S. *Physiological and genetical aspects of mycorrhizae*[M]. Paris: INRA Publications, 1986: 217-224.
- [13] 周浓, 张德全, 孙琴, 等. 真菌诱导子对滇重楼中次生代谢产物甾体皂苷的影响[J]. 药学学报, 2012, 47(9): 1237-1242.

△ 基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(No.LY15H280009)

\* 讲师, 硕士。研究方向: 中药药理。电话: 0574-88223170。E-mail: 89994226@qq.com

(收稿日期: 2016-12-12 修回日期: 2017-02-04)

(编辑: 余庆华)

lide, chuanxiongterpene may be the antithrombotic activity ingredients of Chuanxiong rhizoma.

**KEYWORDS** Thrombogenesis; Chuanxiong rhizoma; Computer aided drug design; Virtual screening; Target protein; Molecular docking; Active ingredients

血栓形成及血栓栓塞性疾病是临床常见急重症类疾病,祖国传统医学将其归为“血瘀”范畴,治疗以益气活血、祛瘀通络为主;而川芎作为常用活血化瘀中药之一,已被证实具有良好的抗血栓作用;但其提取物中含有挥发油、生物碱、酚、有机酸及苯胺内酯等多种化学物质<sup>[1-3]</sup>,常规检测手段难以有效确定活性成分。计算机辅助药物设计(Computer aided drug design, CADD)是一种伴随计算机技术、蛋白质组学以及人类基因组计划发展而形成的新药开发技术,其以计算机化学研究技术为基础,通过对药物与受体生物大分子的关系进行模拟、计算及预算,从而设计并优化合成先导化合物<sup>[4]</sup>。已有研究显示,CADD技术可快速有效地确定中药有效成分和作用机制,科学客观地对中药独特药理作用进行阐述,已成为中药新药设计关键技术之一<sup>[5]</sup>。在CADD模式下进行中药活性成分筛选,需首先对化合物分子进行虚拟筛选,在降低筛选化合物数量的同时提高先导化合物发现效率<sup>[6]</sup>。川芎中川芎嗪、阿魏酸的抗血栓作用已被广泛证实<sup>[7]</sup>,本次研究采用PyRx软件的Autodock vina模块对中药川芎有抗血栓活性的其他成分进行筛选和评价,拟探讨运用CADD寻找中药川芎新的抗血栓活性成分的可行性及其意义,为中药川芎的现代化研究提供理论基础和实践指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

治疗靶蛋白数据库(Therapeutic target database, TTD,新加坡国立大学开发,下载网址: <http://bidd.nus.edu.sg/group/ttd/>);蛋白质数据库(PDB,美国纽约结构生物信息学研究实验室开发,下载网址: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>);蛋白质预处理工具[Protein preparing tool,中国医科大学(台湾)计算与系统生物学实验室开发,下载网址: <http://dock.cmu.edu.tw/ligand.php>];台湾中医药资料库[Traditional Chinese Medicine Dadabase@Taiwan,中国医科大学(台湾)计算与系统生物学实验室开发,下载网址: <http://tcm.cmu.edu.tw/>];PyRx软件0.8版(美国Scripps研究所开发);分子模拟图形界面软件(Discovery Studio Visualizer)3.5版(美国Accelrys公司开发)。

### 1.2 方法

1.2.1 数据挖掘 以“血栓症”“Thrombosis”作为关键词,从TTD中搜索与其相关的蛋白,作为川芎抗血栓的靶蛋白,并且对相应的文献进行查询及筛选,选取试验所需的目标靶蛋白<sup>[8-11]</sup>。

1.2.2 受体结构信息来源及处理 根据筛选结果,从PDB中搜索目标靶蛋白并下载其三维结构,然后采用

Protein preparing tool进行预处理,主要包括删去自带的配体小分子、分配相关电荷及加氢,然后以自带配体位置为中心,确定活性区域的中心坐标;预处理完成后蛋白可用于后续分子对接。以凝血酶为例,预处理前、后的三维结构图见图1。

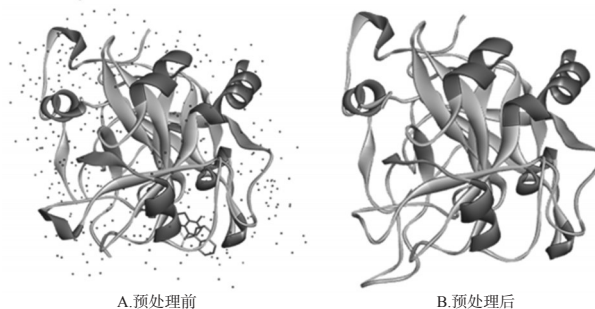


图1 凝血酶预处理前后的三维结构图

Fig 1 Three-dimensional structures of thrombin before and after pretreatment

1.2.3 配体小分子化合物库准备 从台湾中医药资料库中下载本次研究的247个川芎分子结构,下载的川芎各小分子均符合Lipinski CA提出的“类药五原则”: (1)分子量小于500; (2)氢键给体数目小于5; (3)氢键受体数目小于10; (4)脂水分配系数小于5; (5)可旋转键的数量不超过10个<sup>[12]</sup>。将各分子mol2结构转换成PyRx软件能认可的pdbqt格式,三维结构均采用MM2力场进行优化。应用PyRx软件中的Open babel模块对川芎各个小分子进行能量最小优化。

1.2.4 分子对接 川芎活性成分与靶蛋白的匹配情况应用PyRx软件中Autodock vina模块进行分子对接,根据结合能的大小进行打分。结合位点坐标参照各蛋白自带配体的坐标,运用Grid box(盒子)将蛋白质嵌入一个三维网格中,Grid box大小设定为9埃米( $\text{\AA}$ ,  $1 \text{\AA} = 10^{-10} \text{ m}$ ) $\times 9 \text{\AA} \times 9 \text{\AA}$ ;另血栓调节蛋白(1DQB)晶体结构因不自带配体,结合位点及Grid box大小采用默认值,可以涵盖各个活性位点。除具体坐标外的其他参数均采用默认值。

1.2.5 数据分析与图像处理 采用Discovery Studio Visualizer对分子对接结果进行分析并制作三维和二维图像。

## 2 结果

### 2.1 数据挖掘结果

在TTD中,共检索到30余种靶蛋白,涉及止血系统和纤溶系统等多个环节。选择与血栓症密切关联的4个靶蛋白,即凝血酶、抗凝血酶III、凝血因子Xa、血栓调节蛋白,而这些靶蛋白也是川芎抗血栓作用研究的热点。

### 2.2 分子对接结果

下载247个川芎小分子配体与靶蛋白进行对接,结果显示新绿原酸(Neochlorogenic acid)、1-*H*-苯并咪唑-2-胺(1-*H*-benzimidazole-2-amine)、3,8-二羟基酰内酯(3,8-dihydrodiligustilide)、川芎三萜(Chuanxiongterpene)分别与凝血酶、抗凝血酶Ⅲ、凝血因子Xa、血栓调节蛋白结合具有较低结合能,可作为靶蛋白抑制剂先导化合物加以研究。靶蛋白的靶标名称及筛选结合位点坐标见表1,川芎活性成分与靶蛋白对接的结合能见表2。

表1 靶蛋白的靶标名称及筛选结合位点坐标

Tab 1 Target name of target protein and coordinates of screening binding site

靶蛋白	靶标名称	结合位点坐标(x×y×z)
凝血酶	2BDY	12.490 9×(-0.291 7)×19.159 8
抗凝血酶Ⅲ	2B4X	27.441 3×18.246 9×1.090 1
凝血因子Xa	1IQE	6.644 2×20.805 2×7.108 7
血栓调节蛋白	1DQB	(-0.111 5)×0.074 9×(-0.146 4)

表2 川芎活性成分与靶蛋白对接的结合能(kJ/mol)

Tab 2 Binding energy of active ingredients of chuanxiong rhizoma docking with target protein (kJ/mol)

成分名称	靶蛋白			
	凝血酶	抗凝血酶Ⅲ	凝血因子Xa	血栓调节蛋白
1- <i>H</i> -苯并咪唑-2-胺	-5.8	-4.5	-5.6	-5.2
3,8-二羟基酰内酯	-3.6	4.2	-7.7	-7.9
川芎三萜	30.3	148.7	26.5	-8.6
新绿原酸	-6.1	0.3	-7.2	-6.5

## 2.3 对接结果分析

2.3.1 新绿原酸与凝血酶的相互作用 川芎的247个小分子配体与凝血酶进行分子对接后,新绿原酸与凝血酶的结合能最低,为-6.1 kJ/mol;其对接效果见图2(图C中“HIS”等为氨基酸缩写,下同)。

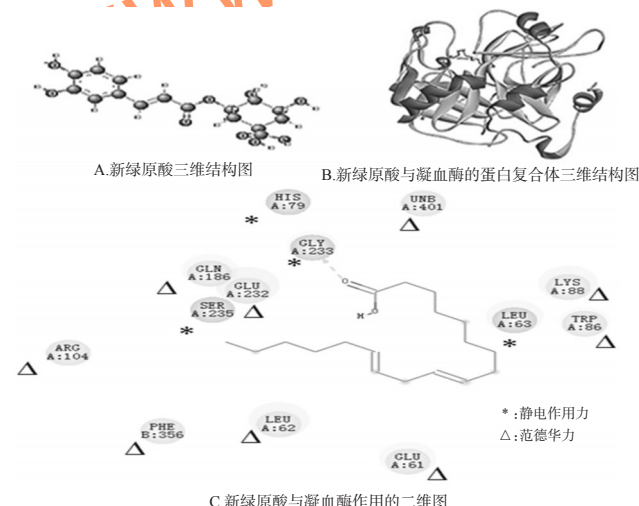


图2 新绿原酸与凝血酶分子对接效果图

Fig 2 Docking renderings of chlorogenic acid with thrombin molecules

从图2C可以看出,范德华力在此对接中起重要作用;同时GLY233与新绿原酸形成了氢键。

2.3.2 1-*H*-苯并咪唑-2-胺与抗凝血酶Ⅲ的相互作用 川芎的247个小分子配体与抗凝血酶Ⅲ进行分子对接后,1-*H*-苯并咪唑-2-胺与抗凝血酶Ⅲ结合能最低,为-4.5 kJ/mol;其对接效果见图3。

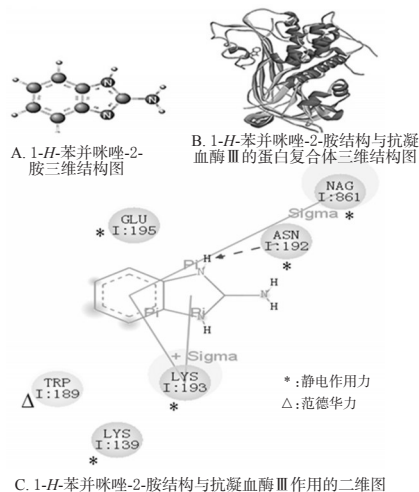


图3 1-*H*-苯并咪唑-2-胺与抗凝血酶Ⅲ分子对接效果图

Fig 3 Docking renderings of 1-*H*-benzimidazole-2-amine with antithrombin III

从图3C可以看出,静电作用力在此对接中起着重要作用;同时,LYS193、NAG861与1-*H*-苯并咪唑-2-胺形成了盐桥,这是离子π-π相互作用引起的。

2.3.3 3,8-二羟基酰内酯与凝血因子Xa的相互作用 川芎的247个小分子配体与凝血因子Xa进行分子对接后,3,8-二羟基酰内酯与凝血因子Xa的结合能最低,为-7.7 kJ/mol;其对接效果见图4。

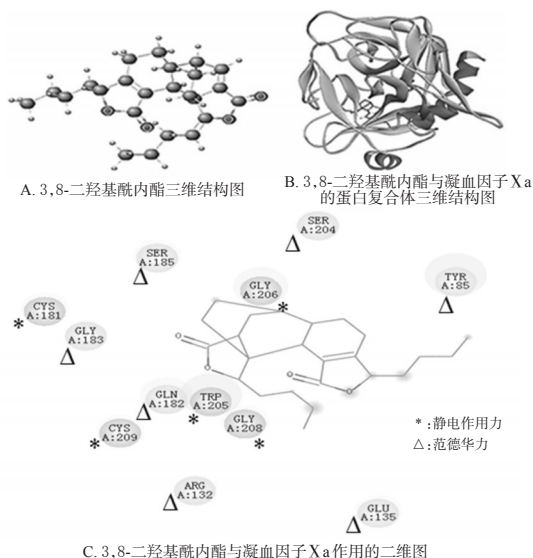


图4 3,8-二羟基酰内酯与凝血因子Xa对接效果图

从图4C可以看出,范德华力在此对接中起着重要作用。

2.3.4 川芎三萜与血栓调节蛋白的相互作用 川芎的

247个小分子配体与血栓调节蛋白进行分子对接后,川芎三萜与血栓调节蛋白的结合能最低,为-8.6 kJ/mol;其对接效果见图5。

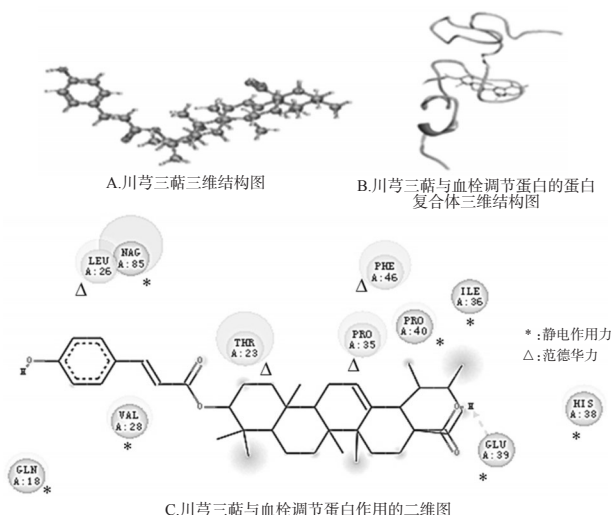


图5 川芎三萜与血栓调节蛋白的对接效果图

Fig 5 Docking renderings of chuanxiongterpene with thrombomodulin

从图5C可以看出,范德华力与静电作用力在此对接中起着重要作用。

### 3 讨论

传统药物研究方法为中医药现代化研究奠定了良好基础,但由于中药自身具有多组分的特点,涉及有效药物成分、配伍、人体内吸收及代谢等问题存在,常规试验研究技术用于中药活性成分检测具有较大盲目性<sup>[13]</sup>。首先,中药中含有多类微量成分故无法通过传统分离筛选方法确定其作用机制及药理作用;其次,中药筛选目前多采用基于疾病特征动物实验模型进行,难以从分子机制上阐明中药作用机制;最后,目前尚无可描述中药传统功效及科学内涵的符合中医药理论评价的模型<sup>[14]</sup>。

台湾中医药资料库是全世界目前最大的中医药小分子化合物数据库之一,数据库中包含了453种中药的小分子化合物,共含有超过20 000种的小分子化学成分;数据库提供了中药小分子活性成分虚拟筛选、分子对接及分子动力学模拟等应用工具,可有效解决中西药分歧<sup>[15]</sup>,故本试验采用此库作为依据。

相较于传统药物研发方法,CADD技术能够显著提高药物设计速度,减少药物创新工作所需人力和物力。而虚拟筛选技术应用可在生物活性筛选前以计算机对化合物分子进行提前筛选,主要目的为降低实际筛选化合物数目,提高先导化合物发现效率;其中分子对接技术应用最为普遍,即从小分子数据库中检索能与之匹配的候选化合物,通过计算机对接技术评价已知药物分子与受体大分子间是否可相互结合,并对两者间相互作用亲和力及结合模式进行评价<sup>[16]</sup>。分子对接由于从整体上考虑配体与受体的结合效果,因而能更好地避免其他

方法的弊端,例如局部作用较好而整体结合欠佳的情况<sup>[17]</sup>。本次研究中采用的PyRx软件是应用较为广泛的对接软件之一,其能够自动模拟配体在受体活性位点的作用情况,记录最优相互作用方式,并具有配体三维数据库搜索功能。

本研究运用PyRx软件的Autodock vina模块对中药川芎中除川芎嗪和阿魏酸外的其他抗血栓活性成分进行筛选,从247种川芎成分中筛选出活性分子新绿原酸、1-*H*-苯并咪唑-2-胺、3,8-二羟基酰内酯、川芎三萜分别与凝血酶、抗凝血酶Ⅲ、凝血因子Xa、血栓调节蛋白结合活性较高;然后运用Discovery Studio Visualizer软件对分子对接最匹配的蛋白复合物相互作用力进行分析,其结合能分别为-6.1、-4.5、-7.7、-8.6 kJ/mol,证实范德华力和静电作用力在各自的对接中起着重要作用。已有研究显示,新绿原酸可以减少剪切应激引起的血小板聚集;凝血酶GLY233对酶水解专一性具有决定作用,并可识别和定位底物<sup>[18]</sup>。从图2C可以看出,新绿原酸与凝血酶核心氨基酸均有相互作用。以上均说明川芎活性成分与靶蛋白的核心氨基酸存在相互的作用力。而二维图可以帮助了解川芎活性成分与受体对接的作用力和位置结合等情况,有助于阐述抗血栓作用机制。

综上所述,活性分子新绿原酸、1-*H*-苯并咪唑-2-胺、3,8-二羟基酰内酯、川芎三萜可能是中药川芎抗血栓的活性成分。本文建立的方法弥补了传统药理学实验方法的不足,提高了先导化合物的发现效率,在中药药理学研究中具有可行性。

### 参考文献

- [1] 穆桂荣.川芎嗪注射液的临床应用进展[J].中国基层医药,2011,18(9):1283-1284.
- [2] 李伟霞,唐于平,郭建明,等.比较评价当归川芎配伍对急性血瘀大鼠血液流变学及凝血功能的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(6):806-811.
- [3] 陈斌,贾晓斌,黄洋.通脉复方微丸多元释药系统中川芎酚酸速释单元的制备工艺研究[J].中国药房,2012,23(39):3676-3678.
- [4] 吴琼,康宏,王欢欢,等.AT<sub>1</sub>受体的中药活性成分筛选模型及其作用机理研究[J].化学学报,2012,70(6):796-802.
- [5] 宋芳娇,曾克武,王学美,等.中药复方有效成分组相关研究方法的研究进展[J].环球中医药,2012,5(12):951-955.
- [6] Liang XL, Liao ZG, Zhu JY, et al. The absorption characterization effects and mechanism of Radix Angelicae dahuricae extracts on baicalin in Radix Scutellariae using in vivo and in vitro absorption models[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(1):52-57.
- [7] 徐筱杰.计算机辅助药物分子设计[M].北京:化学工业出版社,2004:3-10.
- [8] 成春英,孙勇,文志斌,等.川芎嗪对凝血酶诱导血管内皮

# 葛根芩连结肠定位片对湿热内蕴型溃疡性结肠炎模型兔结肠组织PPAR- $\gamma$ 、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达的影响<sup>Δ</sup>

宋信莉<sup>1\*</sup>, 张石宇<sup>2</sup>, 郭光伟<sup>1</sup>, 刘文<sup>1#</sup>, 章宏<sup>3</sup>(1.贵阳中医学院药学院, 贵阳 550002; 2.贵阳中医学院第一附属医院药剂科, 贵阳 550002; 3.贵州拜特制药有限公司, 贵阳 550002)

中图分类号 R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)16-2186-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.16.07

**摘要** 目的:观察葛根芩连结肠定位片(GGQLJC)对湿热内蕴型溃疡性结肠炎(UC)模型兔结肠组织过氧化物酶增殖物激活受体(PPAR- $\gamma$ )和核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B p65)蛋白表达的影响。方法:将56只家兔随机分为正常组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、柳氮磺胺吡啶片(SASP)组(阳性对照, 0.300 g/kg)、葛根芩连片(GGQL)组(0.225 g/kg)和GGQLJC高、中、低剂量组(1.036、0.518、0.259 g/kg),每组8只。除正常组外,其余各组兔复制湿热内蕴型UC模型,于造模结束后次日ig给药,每天1次,连续14 d。对兔疾病活动度指数(DAI)、结肠黏膜损伤指数(CMDI)、组织学损伤(TDI)进行评分,测定结肠、脾、胸腺指数,并检测结肠组织中PPAR- $\gamma$ 、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达。结果:与正常组比较,模型组兔DAI、CMDI和TDI评分以及结肠指数、脾指数、结肠组织中NF- $\kappa$ B p65蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.01$ ),胸腺指数、结肠组织中PPAR- $\gamma$ 蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,各给药组兔上述指标均显著改善( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );与GGQL组比较,SASP组和GGQLJC高、中剂量组兔DAI和TDI评分、脾指数、结肠指数、结肠组织中NF- $\kappa$ B p65蛋白表达水平以及SASP组和GGQLJC高剂量组兔CMDI评分均显著降低( $P < 0.05$ ),SASP组和GGQLJC高、中剂量组兔结肠组织中PPAR- $\gamma$ 蛋白表达水平显著升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。结论:GGQLJC对湿热内蕴型UC模型兔有一定改善作用,且作用优于GGQL;其机制可能与上调结肠组织中PPAR- $\gamma$ 蛋白表达和下调NF- $\kappa$ B p65蛋白表达有关。  
**关键词** 葛根芩连结肠定位片;湿热内蕴型溃疡性结肠炎;过氧化物酶增殖物激活受体;核因子 $\kappa$ B;家兔

- 细胞组织因子表达的影响[J].南方医科大学学报,2009,29(8):1743-1747.
- [9] 丁红香,王明山,王良兴.低O<sub>2</sub>高CO<sub>2</sub>肺动脉高压及川芎嗪保护的大鼠血浆抗凝血酶-III变化及意义[J].心肺血管病杂志,2000,19(2):138-140.
- [10] 成春英,孙勇,文志斌,等.川芎嗪抑制凝血酶诱导血管内皮细胞组织因子表达的机制[J].中国动脉硬化杂志,2010,18(3):184-188.
- [11] 熊石龙,文志斌,何晓凡,等.川芎嗪抑制肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导人脐静脉血管内皮细胞组织因子表达的机制研究[J].广东医学,2008,29(4):545-548.
- [12] Lu WJ, Xu C, Pei Z, et al. The tamoxifen metabolite norendoxifen is a potent and selective inhibitor of aromatase (CYP19) and a potential lead compound for novel therapeutic agents[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(1): 99-109.
- [13] Chikan NA, Bhavaniprasad V, Anbarasu K, et al. From natural products to drugs for epimutation computer-aided drug design[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2013, 170(1): 164-175.
- [14] 刘磊,马英,王润玲,等.基于神经氨酸酶结构的流感病毒抑制剂的计算机辅助药物设计[J].天津医科大学学报,2013,19(3):192-195.
- [15] 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]. *J Comput Aided Mol Des*, 2011, 25(6):525-531.
- [16] Singh R, Balupuri A, Sobhia ME, et al. Development of 3D-pharmacophore model followed by successive virtual screening, molecular docking and ADME studies for the design of potent CCR2 antagonists for inflammation-driven diseases[J]. *Molecular Simulation*, 2013, 39(1): 49-58.
- [17] Gomes FV, Alves FH, Guimarães FS, et al. Cannabidiol administration into the bed nucleus of the stria terminalis alters cardiovascular responses induced by acute restraint stress through 5-HT<sub>1A</sub> receptor[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(9):1096-1104.
- [18] Lao YM, Jiang JG, Yan L, et al. Application of metabolic analytical techniques in the modernization and toxicology research of traditional Chinese medicine[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157(7):1128-1141.

<sup>Δ</sup>基金项目:贵州省优秀青年科技人才培养对象专项项目(No.黔科合人字[2011]28号)

\*副教授,硕士。研究方向:中药新技术与新制剂。电话:0851-8233005。E-mail:392347047@qq.com

#通信作者:教授,硕士,硕士生导师。研究方向:中药新技术与新制剂。电话:0851-8233005。E-mail:642771631@qq.com

(收稿日期:2016-08-04 修回日期:2016-12-18)

(编辑:刘萍)