

引用本文: 蒯振彧, 朱正飞, 曾宣, 等. 基于计算机模拟的丹参中黄酮类化合物抗肿瘤活性筛选[J]. 安徽医药, 2023, 27(6): 1098-1102. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.009.



◇ 药学研究 ◇

基于计算机模拟的丹参中黄酮类化合物抗肿瘤活性筛选

蒯振彧, 朱正飞, 曾宣, 陈泓蓉

作者单位: 马鞍山职业技术学院药学教研室, 安徽 马鞍山 243031

基金项目: 安徽省高校自然科学基金项目(KJ2021A1340)

摘要: **目的** 运用计算机辅助药物设计对丹参中黄酮的抗肿瘤活性进行虚拟筛选。**方法** 于2021年12月至2022年3月, 使用Sybyl软件的Surflex-dock模块对小分子与靶蛋白进行分子对接, 通过Total Score函数分值判断配体分子结合能力, 筛选活性化合物; 根据Lipinski五法则, 使用Discovery Studio 2019 Client的Filter by Lipinski模块进行类药性预筛选评估; 并进行ADMET(吸收, 分布, 代谢, 排泄, 毒性)预测; 将筛选出的最优化合物与靶点蛋白进行Biacore体外结合测试, 利用分子对接预测化合物与靶点蛋白的相互作用模式。**结果** 二氢丹参酮I、新隐丹参酮和丹参酮VI与肿瘤靶点蛋白结合函数分值>7, 并表现合理的类药性质, 即具有较高的结合能力和良好的类药活性, 二氢丹参酮I最优。分子对接显示, 二氢丹参酮I与ADP-核糖基化因子样2受体的氨基酸残基精氨酸61(ARG61)以氢键结合。**结论** 筛选出丹参中黄酮类化合物二氢丹参酮I表现很强的类药性, 与ADP-核糖基化因子样2受体结合响应值高。

关键词: 丹参; 计算机模拟; 黄酮类; 抗肿瘤; 分子对接; ADMET预测

In silico study of anti-tumor activity of flavonoids in *Salvia miltiorrhiza*

KUAI Zhenyu, ZHU Zhengfei, ZENG Xuan, CHEN Hongrong

Author Affiliation: Department of Pharmacy Teaching and Research, Maanshan technical college, Maanshan, Anhui 243031, China

Abstract: **Objective** To screen the anti-tumor activity of flavonoids in *Salvia miltiorrhiza* with computer-aided drug design. **Methods** The Surflex-dock module of SYBYL was used for molecular docking from December 2021 to March 2022, the total score function was used to judge the binding ability of ligand molecules and screen active compounds; according to Lipinski's five rules, Filter by Lipinski module was used to conduct pre-screening and evaluation of drug-like properties and the Discovery Studio software was used to analyze the ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity); In vitro bioactivity validation of best compound was performed by Biacore assay and we predicted the binding mode between dihydrotanshinone I and ARL2 protein by utilizing molecular docking. **Results** The binding function scores of dihydrotanshinone I, neocryptotanshinone and tanshinone VI with tumor target proteins were higher than 7, and showed reasonable drug properties, which referred to high binding ability and good activity, among which dihydrotanshinone I was the best. Molecular docking showed that multiple structures in dihydrotanshinone I could hydrogen bond with amino acid residues (ARG61) of ARL2. **Conclusion** The dihydrotanshinone I in *Salvia miltiorrhiza* shows strong drug-like properties and has good interaction with ARL2.

Key words: *Salvia miltiorrhiza*; Computers, analog; Flavones; Anti-cancer; Molecular docking; ADMET

丹参是唇形科鼠尾草属植物, 又名赤参, 紫丹参, 红根等, 为常见中药, 有“一味丹参, 功同四物”之说, 历代本草皆有收载, 味苦, 性微寒, 归心、肝经。具有活血调经, 祛瘀止痛, 凉血消痈, 清心除烦, 养血安神等功效^[1]。现代药学研究表明丹参中主要含有丹参酮类^[2]、丹酚酸类^[3]、挥发油^[4]等化学成分, 具有保护心血管、抗心律失常、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理作用^[5]。近年来体外药理实验发现丹参中黄酮类化合物如丹参酮I、II A、VI、隐丹参酮、异隐丹参酮等抗肿瘤活性^[6-7], 其中丹参酮II A的作用机制研究的较为深入, 具有诱导肿瘤细胞凋亡^[8]、

抑制肿瘤细胞迁移^[9], 抑制肿瘤细胞增殖^[10]等作用。研究表明, 丹参类制剂临床上联合放化疗治疗, 在增加抗肿瘤疗效的同时能够减轻放化疗产生的毒副作用, 改善病人生活质量, 延长生存期^[10-13]。

目前对于丹参黄酮类的化合物主要集中在提取分离和单体分子的体外活性实验, 抗肿瘤作用机制的研究不够系统。分子对接通过模拟候选药物与靶点蛋白的结合, 分析作用机制, 预测结合模式, 促进了药物设计和新药研发的效率^[14-16]。本研究于2021年12月至2022年3月利用对接模拟预测活性分子与靶点蛋白结合能力, Lipinski五法则及一系列

ADMET(吸收,分布,代谢,排泄,毒性)特性对化合物进行类药性分析,为天然药物丹参中活性成分的筛选以及抗肿瘤药物的研发提供参考及线索。

1 资料与方法

1.1 资料来源 中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, 网址: <http://tcmssp.com/tcmssp.php>)和TCM@TAIWAN(网址: <http://tcm.cmu.edu.tw/>)数据库;有机小分子生物活性数据库(PubChem, 网址: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>);蛋白质数据库(PDB, Protein Data Bank, 网址: <https://www1.rcsb.org>);Sybyl-X 2.1软件;Molegro Virtual Docker(MVD)软件;Discovery Studio 2019 Client软件。

1.2 方法

1.2.1 小分子配体准备 在TCMSP和TCM@TAIWAN数据库中搜索关键词“丹参”,选择丹参黄酮类分子,从PubChem数据库下载相应sdf格式的化合物,并采用Chem 3D软件中Calculations程序对所有分子进行Minimize Energy力场优化后完成mol2格式转换,建立此次分子对接的小分子化合物库,配体信息见表1。

表1 丹参黄酮类对接的配体分子信息

序号	中文名	英文名	参考文献
1	1,2-二氢丹参醌	1,2-DT-Quinone	[17]
2	脱氢丹参酮 II A	Dehydrotanshinone II A	[18]
3	亚甲丹参醌	Methylenetanshinquinone	[19]
4	紫丹参素 A	Przewaquinone A	[18]
5	紫丹参素 B	Przewaquinone B	[18]
6	红根草邻醌	Saprothoquinone	[19]
7	硫草酮	Aethiopinone	[20]
8	鼠尾酮	Salvilenone	[20]
9	隐丹参酮	Cryptotanshinone	[21]
10	二氢异丹参酮 I	Dihydroisotanshinone I	[21]
11	二氢丹参酮 I	Dihydrotanshinone I	[18]
12	异隐丹参酮	Isocryptotanshinone	[21]
13	异丹参酮 II	Isotanshinone II	[18]
14	异丹参酮 I	Isotanshinone I	[19]
15	新隐丹参酮 II	Neocryptotanshinone II	[21]
16	新隐丹参酮	Neocryptotanshinone	[21]
17	丹参酮 II A	Tanshinone II A	[18]
18	丹参酮 VI	Tanshinone VI	[21]
19	丹参酮 I	Tanshinone I	[18]

1.2.2 受体蛋白优化处理 根据文献[15,22-24],选择了20个肿瘤相关的靶点蛋白作为受体,从PDB数据库中下载相应蛋白结构,以pdb结构保存,蛋白信息见表2,利用Sybyl-X 2.1软件Application模块中

Docking suite对靶蛋白进行去水,加氢等蛋白结构优化处理,根据靶点蛋白自身配体生成对接空腔位点口袋。

表2 与丹参黄酮类分子对接受体蛋白信息

序号	名称	缩写	PDB 编号
1	环氧合酶-2	COX-2	1OQ5
2	表皮生长因子受体	EGFR	1M17
3	血管内皮生长因子受体	VEGFR	5EW3
4	蛋白激酶 B	Akt	2UZW
5	酪氨酸和苏氨酸蛋白激酶	TTK	5N93
6	肿瘤坏死因子- α	TNF- α	6M95
7	蛋白激酶 CK2	CK2	3KXM
8	磷脂酰肌醇 3-激酶	PI3K	6AUD
9	蛋白酪氨酸激酶	PTK	3EYG
10	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	2YJC
11	血小板源生长因子受体	PDGFR	5GRN
12	组蛋白去乙酰化酶	HDAC	1C3R
13	抑制凋亡基因 Bcl-xl	Bcl-xl	1YSI
14	Polo 样激酶 1	PLK-1	2OWB
15	Polo 样激酶 2	PLK-2	4I5M
16	去乙酰化酶 2	SIRT2	5YQM
17	胰岛素样生长因子 1 受体	IGF1R	3NW6
18	ADP-核糖基化因子样 2	ARL2	5ML2
19	G 蛋白偶联受体激酶 5	GRK5	4TNB
20	周期蛋白依赖性激酶 4	CDK4	1GIH

1.2.3 分子对接 利用Sybyl-X2.1软件Surflex-dock模块,以23个丹参黄酮类化合物分子为配体,20个抗肿瘤靶点蛋白为受体进行分子对接,以打分函数Total Score为评价标准小分子配体与靶点蛋白的相互结合作用,Total Score分数高低反应了配体与受体的结合能力大小,该函数计算综合考虑了极性作用、疏水作用、焓和熔剂化等因素,该数值越大,表明小分子配体与大分子靶点蛋白的匹配结合活性较好,亲和力较大。

1.2.4 类药性筛选 根据Lipinski五法则,使用Discovery Studio 2019 Client的Filter by Lipinski模块进行类药性预筛选评估,预测氢键受体和供体的数量、油水分配系数(LogP)、分子量(MV)和极性表面积等属性。

1.2.5 基于计算机模拟的药动学和毒性研究 将筛选出的与靶点蛋白结合力强的化合物进行ADMET预测,采用Discovery Studio 2019 Client软件中small molecules模块中ADMET descriptors进行参数设置,对化合物的吸收、分布、代谢、排泄和毒性进行预测。

1.2.6 对接分析与图像处理 采用Discovery Studio 2019 Client软件中Receptor-Ligand Interactions模块对Total Score>7^[17]的分子对接的结果进行分

析,并制作对接图。

2 结果

2.1 分子对接结果 将19个丹参中黄酮类小分子配体与20个肿瘤靶蛋白进行结合评估,打分函数Total Score显示数值提示,红根草邻醌与肿瘤坏死因子- α (TNF- α),硫草酮与Polo样激酶1(PLK-1),鼠尾酮与胰岛素样生长因子1受体(IGF1R),二氢丹参酮I与ADP-核糖基化因子样2(ARL2),异丹参酮II与酪氨酸和苏氨酸蛋白激酶(TTK)结合最好,新隐丹参酮与表皮生长因子受体(EGFR)、周期蛋白依赖性激酶4(CDK4),丹参酮II A与丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),丹参酮VI与血小板源生长因子受体(PDGFR)的Total Score>7,说明结合作用较强。丹参中黄酮类小分子配体与靶蛋白对接结果,具体函数得分情况见表3。

本研究评价了8个具有高结合能力黄酮类化合物的类药性,见表4,鼠尾酮、二氢丹参酮I、异丹参酮II、新隐丹参酮、丹参酮II A、丹参酮VI表现出合理的理化性质:LogP $\leq$ 5, MV<500 g/mol,氢键受体数 $\leq$ 10,氢键供体数 $\leq$ 5和PSA $\leq$ 140Å。

表4 对筛选的化合物进行Lipinski五规则预测

序号	化合物	分子量(<500)	氢键供体($\leq$ 5)	氢键受体($\leq$ 10)	油水分配系数($\leq$ 5)	极性表面积($\leq$ 140)
6	红根草邻醌	296.403	0	2	5.701	34.14
7	硫草酮	296.403	0	2	5.755	34.14
8	鼠尾酮	292.372	0	2	4.444	26.30
11	二氢丹参酮I	278.302	0	3	3.184	43.37
13	异丹参酮II	294.344	0	3	4.660	47.28
16	新隐丹参酮	314.376	2	4	3.177	74.60
17	丹参酮II A	294.344	0	3	4.660	47.28
18	丹参酮VI	296.317	2	4	2.601	74.59

2.2 ADMET分子动力学预测结果 筛选出的8个丹参黄酮类化合物进行ADMET预测结果见表5。根据水溶性预测标准,非常低:-8.00<log(SW)<-6.00;低:-6.00<log(SW)<-4.00;好:-4.00<log(SW)<-2.00;二氢丹参酮II、新隐丹参酮和丹参酮VI水溶性评价处在-4.00<log(SW)<-2.00的区间里,水溶性较好;分子透过血脑屏障难易程度等级标准,极高:0;高:1;中等:2;低:3;不确定:4。二氢丹参酮II、异丹参酮II和丹参酮VI血脑屏障透过能力强,优于其他化合物;根据细胞色素P450的主要亚型CYP2D6对化合物代谢行为进行评估,筛选出的化合物对细胞色素P450 2D6都无抑制作用;筛选出的化合物都

表5 8个黄酮类化合物的ADMET预测

序号	化合物	溶解度	血脑屏障通透性	细胞色素P450抑制性	血浆蛋白结合率	总清除率	肝毒性
6	红根草邻醌	-6.511	2	否	是	0.632	是
7	硫草酮	-6.463	2	否	是	0.589	是
8	鼠尾酮	-6.522	2	否	是	1.128	是
11	二氢丹参酮I	-3.969	1	否	是	2.435	否
13	异丹参酮II	-6.457	1	否	是	1.363	否
16	新隐丹参酮	-3.990	2	否	是	1.736	否
17	丹参酮II A	-6.458	2	否	是	1.474	是
18	丹参酮VI	-3.563	1	否	是	2.001	否

注:ADMET即吸收,分布,代谢,排泄,毒性。

与血浆蛋白有较高的结合率;根据总清除率(log mL $\cdot$ min $^{-1}$ $\cdot$ kg $^{-1}$)来判断药物排泄的能力。总清除率最高的是二氢丹参酮I,其次是丹参酮VI和新隐丹参酮;筛选出的化合物二氢丹参酮I、异丹参酮II、新隐丹参酮和丹参酮VI不具有肝毒性。综上所述,化合物二氢丹参酮I具有最佳药物样特性。

2.3 筛选化合物的亲和力分析 为了验证筛选出的化合物二氢丹参酮I与ADP-核糖基化因子样2受体的结合情况,使用基于SPR技术的Biacore T200生物分子互作分析系统,将二氢丹参酮I稀释到32 μ mol/L,通过响应值观察小分子与蛋白的结合强度,发现二氢丹参酮I与ADP-核糖基化因子样2受体的响应值高,结合具有较高的特异性,见图1。

2.4 对接结果分析 二氢丹参酮I相较于其余丹参黄酮类化合物,与ADP-核糖基化因子样2受体结合函数打分最高,Total Score为8.140 2,分子对接得分为-85.040 8,为了明确二氢丹参酮I与ADP-核糖基化因子样2受体的相互作用情况,采用分子对接技术分析其结合位点,结果显示,二氢丹参酮I落入蛋白活性口袋中,且二氢丹参酮I与氨基酸残基精氨酸61(ARG61)形成氢键,与谷氨酰胺78(GLN78)形成C-H键,与异亮氨酸29(ILE29)、蛋氨酸(MET20)等形成疏水键,见图2。

3 讨论

本研究将丹参中的19个黄酮类小分子化合物与20个已知肿瘤靶点蛋白通过对接评估,将筛选出的化合物进行类药性、生物利用度和ADMET预测,确定最佳药物相似成分。其中二氢丹参酮I具有最佳药物样特性。目前多数的丹参中黄酮类化合物的药理研究多集中在隐丹参酮和丹参酮II A,隐丹参酮能够选择性的抑制血管内皮生长因子的活性,从

表3 丹参中的19个黄酮类小分子化合物与20个已知肿瘤靶点蛋白的对接结果

序号	COX-2 10Q5	EGFR 1M17	VEGFR 5EW3	Akt 2UZW	TTK 5N93	TNF-α 6M95	CK2 3KXM	PI3K 6AUD	PTK 3EYG	MAPK 2YJC
1	4.450 2	3.367 2	3.662 0	4.769 8	5.790 1	4.460 9	5.066 8	5.401 8	5.021 2	3.679 0
2	4.098 8	3.420 8	3.617 2	5.200 2	5.497 6	3.369 6	4.119 2	3.759 7	5.766 0	3.792 3
3	4.206 9	3.896 4	4.033 8	5.250 5	5.946 8	4.000 2	4.638 2	4.863 4	6.175 3	3.932 6
4	4.328 9	5.762 2	4.267 5	5.697 8	4.710 3	4.562 2	6.793 3	5.951 2	5.796 7	4.134 3
5	4.942 1	5.615 0	5.122 7	5.569 6	4.917 4	4.411 2	5.676 0	5.583 0	6.087 4	4.613 9
6	5.446 3	6.105 3	5.310 4	6.462 1	5.822 0	7.965 0	6.999 4	6.433 8	6.572 4	6.046 0
7	5.030 6	8.270 9	5.881 3	7.402 4	6.003 5	7.044 4	6.651 8	5.818 4	6.802 3	6.978 5
8	4.944 0	4.697 3	4.043 8	5.403 1	6.011 1	3.091 6	4.107 9	5.424 6	4.035 5	5.436 8
9	5.123 2	2.530 1	4.239 3	4.900 9	4.101 8	3.753 4	4.357 3	5.020 1	4.185 9	4.191 7
10	3.576 9	4.137 5	4.494 2	4.654 0	4.478 8	4.087 3	4.701 4	4.642 6	4.751 0	4.330 4
11	3.565 2	4.247 7	4.392 6	4.888 6	4.933 3	4.455 0	4.594 6	4.654 0	5.186 9	4.292 5
12	3.813 2	5.191 0	5.518 1	5.407 1	4.344 9	4.056 3	4.382 7	5.373 8	4.162 4	4.347 5
13	4.379 4	3.166 2	4.853 5	5.211 4	7.090 1	4.456 2	4.617 3	3.521 9	5.425 0	4.323 6
14	3.539 4	4.047 8	3.622 8	5.393 5	4.983 0	4.573 7	4.141 2	4.394 8	5.279 3	3.207 3
15	4.582 2	4.807 5	4.035 1	5.711 5	5.663 7	5.240 0	5.085 3	6.003 5	4.516 0	3.757 2
16	4.648 7	8.331 7	4.236 2	6.551 2	5.415 7	4.720 1	5.656 4	6.317 8	5.169 9	4.911 4
17	5.309 0	3.312 1	3.276 5	5.280 2	5.884 6	3.592 5	4.267 7	5.680 4	5.127 4	7.398 5
18	4.412 3	6.485 4	4.255 4	6.166 9	6.007 2	5.158 8	5.754 6	5.791 1	6.203 3	3.982 7
19	3.541 3	3.131 0	3.066 2	5.178 0	5.097 9	4.924 6	4.370 0	4.244 3	5.150 5	3.867 7

序号	PDGFR 5GRN	HDAC 1C3R	Bcl-xl 1YSI	PLK-1 2OWB	PLK-2 4I5M	SIRT2 5YQM	IGF1R 3NW6	ARL2 5ML2	GRK5 4TNB	CDK4 1GIH
1	5.547 9	3.141 0	4.771 3	5.526 3	3.158 1	4.627 6	4.299 9	6.244 5	2.560 4	4.879 9
2	5.787 1	4.066 2	3.906 7	4.459 0	4.142 9	5.160 3	3.368 1	6.219 2	3.459 7	4.623 7
3	5.297 1	3.795 6	2.894 9	4.148 2	3.051 6	5.093 3	3.579 0	5.703 5	3.106 3	4.328 8
4	4.720 2	4.703 5	4.247 4	6.228 9	5.569 3	4.908 5	4.750 4	5.635 1	3.177 5	5.343 1
5	6.410 9	4.618 5	4.347 3	6.153 9	5.124 3	5.904 6	5.231 4	6.226 0	3.507 6	4.570 0
6	8.267 7	5.607 0	5.875 1	7.066 7	6.361 2	6.727 2	6.336 8	7.375 4	4.260 8	6.494 5
7	7.900 6	6.611 0	6.096 1	7.250 6	6.256 9	6.761 5	6.736 5	7.707 5	5.401 5	6.644 1
8	2.769 9	4.615 9	4.549 6	6.920 7	5.010 3	5.084 9	7.808 4	5.273 2	2.850 3	6.014 7
9	3.507 9	3.995 2	4.119 5	3.957 2	5.083 6	4.716 2	4.076 3	5.587 3	3.083 0	5.564 7
10	4.626 4	4.839 7	3.690 6	4.709 7	4.230 8	5.916 6	4.221 5	6.325 2	3.102 2	5.057 6
11	3.989 9	3.999 2	3.433 0	4.785 2	4.592 3	4.982 3	4.712 3	8.140 2	2.541 8	4.366 4
12	4.055 4	4.407 4	3.772 8	5.364 9	5.589 0	4.797 1	4.698 3	5.388 4	2.673 5	5.137 7
13	5.097 8	3.197 7	4.022 8	3.834 7	3.298 6	4.535 6	4.650 4	5.074 3	2.969 0	4.391 5
14	5.874 8	3.071 0	4.707 4	4.074 4	4.182 8	5.711 7	3.637 6	5.659 8	3.070 3	4.706 5
15	5.541 2	3.993 1	5.706 7	5.677 5	5.329 2	4.506 6	5.122 0	5.261 5	4.002 6	5.157 6
16	5.918 3	4.700 5	5.091 0	6.960 8	4.536 7	5.858 9	5.344 8	5.771 8	4.290 5	8.242 7
17	3.461 2	3.990 4	4.100 0	5.242 6	3.551 9	4.711 6	4.385 7	5.505 7	2.864 7	4.997 8
18	8.718 8	4.640 5	4.593 1	5.901 2	6.112 1	5.896 3	5.225 3	7.165 0	4.076 5	6.002 5
19	4.963 3	4.139 0	3.890 7	4.834 2	4.554 7	5.528 6	3.708 9	6.243 6	2.997 4	3.689 4

注:COX-2为环氧化酶-2,EGFR为表皮生长因子受体,VEGFR为血管内皮生长因子受体,Akt为蛋白激酶B,TTK为酪氨酸和苏氨酸蛋白激酶,TNF-α为肿瘤坏死因子-α,CK2为蛋白激酶CK2,PI3K为磷脂酰肌醇3-激酶,PTK为蛋白酪氨酸激酶,MAPK为丝裂原活化蛋白激酶,PDGFR为血小板源生长因子受体,HDAC为组蛋白去乙酰化酶,Bcl-xl为抑制凋亡基因 Bcl-xl,PLK-1为Polo样激酶1,PLK-2为Polo样激酶2,SIRT2为去乙酰化酶2,IGF1R为胰岛素样生长因子1受体,ARL2为ADP-核糖基化因子样2,GRK5为G蛋白偶联受体激酶5,CDK4为周期蛋白依赖性激酶4。

而发挥抗肿瘤作用^[24],丹参酮ⅡA可通过下调COX-2的表达抑制大肠癌和直肠癌的血管生成^[25],本研究结果提示丹参酮ⅡA与COX-2的Total Score 优于其余黄酮类化合物,初步验证了计算机筛选的准确性。

此外,通过体外Biacore系统检测,二氢丹参酮I与ADP-核糖基化因子样2受体具有较高的结合力。模拟对接分析结合受力方式,发现结构中的醚键和酮基基团可与靶点蛋白中的多个氨基酸以氢

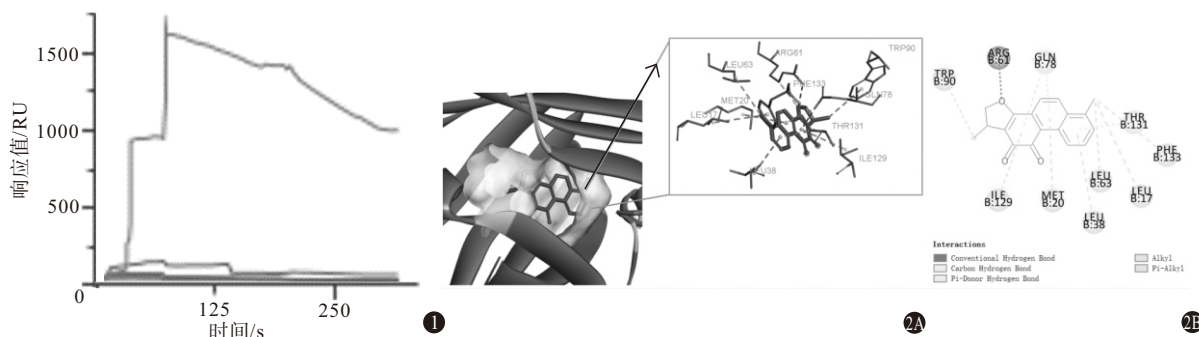


图1 在Biacore系统中二氢丹参酮 I 与ADP-核糖基化因子样2受体蛋白结合响应情况 图2 二氢丹参酮 I 与ADP-核糖基化因子样2受体分子对接效果图;2A为二氢丹参酮 I 与ADP-核糖基化因子样2作用的三维模式图;2B为二氢丹参酮 I 与ADP-核糖基化因子样2作用的二维图

键及疏水键等作用力相结合。

综上所述,虚拟筛选和分子对接有助于提高药物筛选效率,本研究为丹参中黄酮类化合物二氢丹参酮 I 抗肿瘤作用提供了理论基础,为后续靶向ADP-核糖基化因子样2受体的小分子抑制剂的研发提供了良好的先导化合物。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 77-79.
- [2] 楼招欢, 杨波, 沈炜, 等. 丹参二萜醌部位高速逆流色谱制备工艺及体外抗肿瘤活性研究[J]. 中草药, 2015, 46(5): 679-682.
- [3] 伏继萍, 方健平, 苏海霞. 丹参脂溶性成分的化学研究[J]. 云南大学学报(自然科学版), 2017, 39(1): 115-119.
- [4] 陈俞材, 方莲花, 杜冠华. 丹参水溶性化合物抗心肌缺血作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2015, (2): 162-165.
- [5] 赵娜, 郭治听, 赵雪, 等. 丹参的化学成分与药理作用[J]. 国外医药(植物药分册), 2007, 22(4): 155-160.
- [6] 周生余, 张发艳. 丹参多酚酸盐对肺癌模型小鼠肺组织中VEGF和MMP-9表达的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(25): 3515-3517.
- [7] 毕蕾, 颜晓静, 杨烨, 等. 丹参-人参组分配伍对肺癌A549细胞侵袭迁移及ERK1/2磷酸化水平的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(2): 153-156.
- [8] 郑庆虎, 刘萍, 陈祯祥, 等. 丹参酮类成分的生物活性研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2021, 43(2): 184-187.
- [9] 翟凤钰, 李修炜, 漆起贵, 等. 丹参酮 II A 联合 5-Fu 诱导人乳腺癌细胞系 MCF-7 凋亡的影响[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(6): 653-655.
- [10] 李萍, 舒琦瑾. 丹参酮 II A 对人胃癌细胞株 MKN-45 体外侵袭和转移能力的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(10): 2318-2321.
- [11] 简晓顺, 刘相富, 陈健清. 丹参酮 II A 抑制非小细胞肺癌NCIH520细胞生长的研究[J]. 新医学, 2013, 44(5): 347-350.
- [12] 张勇. 复方丹参注射液在肠癌术后化疗中的应用[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(5): 879-880.
- [13] 黄智芬, 韦劲松, 杨泽江, 等. 注射用丹参在恶性肿瘤患者化疗中的应用[J]. 中医学报, 2013, 28(5): 622-623.
- [14] 唐伟智, 侯恩存, 唐友明, 等. 基于网络药理学对沙利度胺治疗原发性肝癌作用机制的研究[J]. 安徽医药, 2020, 24(4): 641-645.
- [15] 蒯振戡, 李孝孝, 李倩雯, 等. 基于Survivin靶点的齐墩果酸类似物合成及生物活性研究[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(17): 1438-1446.
- [16] 刘亚琪, 王逸骁, 胡作为, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨六味地黄丸治疗胃腺癌的作用机制研究[J]. 安徽医药, 2021, 25(6): 1088-1094.
- [17] WU JS, MENG QY, SHI XH, et al. The oxygenated products of cryptotanshinone by biotransformation with cunninghamella elegans exerting anti-neuroinflammatory effects by inhibiting TLR 4-mediated MAPK signaling pathway [J]. Bioorg Chem, 2020, 104, 104246. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104246.
- [18] LI P, WANG GJ, LI J, et al. Characterization of metabolites of tanshinone II A in rats by liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. J Mass Spectrom, 2006, 41(5): 670-684.
- [19] LI P, XU G, LI SP, et al. Optimizing ultraperformance liquid chromatographic analysis of 10 diterpenoid compounds in salvia miltiorrhiza using central composite design [J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(4): 1164-1171.
- [20] WALENCKA E, ROZALSKA S, WYSOKINSKA H, et al. Salvip-isone and aethiopipnone from Salvia sclarea hairy roots modulate staphylococcal antibiotic resistance and express anti-biofilm activity[J]. Planta Med, 2007, 73(6): 545-551.
- [21] 曲桂武, 岳喜典, 安凤山, 等. 绒毛鼠尾草化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(13): 1985-1989.
- [22] QI B, ZHONG L, HE J, et al. Discovery of inhibitors of aurora / PLK targets as anticancer agents [J]. J Med Chem, 2019, 62(17): 7697-7707.
- [23] 庞琳, 杨生生. 抗肿瘤药物热门靶点研究进展[J]. 生命的化学, 2017, 37(2): 217-221.
- [24] 段雨婷, 蒙凌华. 多靶点抗肿瘤天然产物研究进展[J]. 药学学报, 2021, 56(2): 403-413.
- [25] 冯金红, 郑婷, 侯召华, 等. 隐丹参酮抗肿瘤及抗血管生成活性研究[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(3): 30-33.

(收稿日期: 2022-03-24, 修回日期: 2022-04-13)