黄酮类醛糖还原酶抑制剂的三维定量构效关系研究 *

刘红艳[1] 覃礼堂[1] 易忠胜[1] 刘树深[2]

(1 桂林工学院材料与化学工程系 桂林 541004; 2 同济大学环境科学与工程学院 长江水环境教育部重点实验室 上海 200092)

摘要 目的:建立黄酮类化合物抑制剂活性的三维定量构效关系模型,为进一步进行黄酮类醛糖还原酶抑制剂(ARI)的活性与三维结构关系的研究提供重要依据。**方法**:采用比较分子力场分析法(CoMFA)和比较分子相似性指数分析法(CoMSIA),系统研究了75个新型ARI的三维定量构效关系。**结果**:CoMFA和CoMSIA模型的交互验证相关系数 q^2 值分别为0.603和0.706,非交互验证相关系数r2值分别为0.956和0.900。**结论**:CoMFA和CoMSIA模型均具有较强的预测能力,CoMFA和CoMSIA模型的三维等值线图直观地解释了化合物的构效关系,阐明了化合物结构中各位置取代基对黄酮类醛糖还原酶抑制剂活性的影响,为进一步结构优化提供了重要理论依据。

关键词:醛糖还原酶抑制剂;黄酮;三维定量构效关系(3D-QSAR);比较分子场分析(CoMFA);比较分子相似性指数分析(CoMSIA)

中图分类号:O6-041 **文献标识码**:A

Three-Dimensional Quantitative Structure Activity Relationship of Flavones as Aldose Reductase Inhibitors*

LIU Hong-yan[1], QIN Li-tang[1], YI Zhong-sheng[1], LIU Shu-Shen[2]

(1 Department of Material and Chemistry Engineering, Guilin University of Technology, Guilin 541004

2 Key Laboratory of Yangtze River Water Environment, Ministry of Education, College of Environmental Science and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China)

ABSTRACT Objective: To establish the model of three-dimensional quantitative structure activity relationship (3D-QSAR) of flavones as aldose reductase inhibitors (ARI) and provide important data for the study of this model. **Methods:** 3D-QSAR of 75 flavones, new ARI, was studied by CoMFA (=comparative molecular field analysis) and CoMSIA (=comparative molecular similarity indices analysis) methods. **Results:** The LOO (Leave-one-out) cross validation correlation coefficients (q2) were 0.603 and 0.706 for CoMFA and CoMSIA models, respectively. The calibrated correlation coefficients (r2) were 0.956 and 0.900, respectively. There was statistically significant difference between the two methods. **Conclusion:** Both CoMFA and CoMSIA have strong prediction function, whose contour maps have shown the conformation of the compounds, which can offer theoretical basis for further conformation optimization.

Key words: Aldose Reductase Inhibitors; Flavones; 3D-QSAR; CoMFA; CoMSIA

前言

随着人们生活水平的不断提高,饮食结构的改变,劳动强度的减弱及应激状态的增多,糖尿病(Diabetes Nellitus, DM)患病率正急剧增加,已成为全世界许多国家的常见病和多发病。糖尿病若未得到及时诊断和正规治疗,可引起多种慢性并发症,比如神经病变、视网膜病、白内障、糖尿病肾病等[1,2]。糖尿病并发症的成因之一为多元醇代谢活性亢进,当细胞内葡萄糖超过一定数量而形成高血糖时,醛糖还原酶(Aldose Reductase, AR)就会被活化,多元醇通路激活,从而使葡萄糖到山梨醇的转化过程亢进,山梨醇的蓄积引起渗透压上升,产生组织水肿,发展至基质变化进而发生并发症[3]。而防止和改善糖尿病并发症的有效策略,是抑制聚醇通路中的关键酶——醛糖还原酶的活化。现在临床上已有较多醛糖还原酶抑制剂被应用,如索比尼尔、依泊斯它、多克斯等,但是因为毒副作用较大,限制了使用[4]。因而发现和寻找新的安全有效的醛糖还原酶抑制剂显得非常必要。

黄酮类化合物被公认的具有抗炎、抗过敏、防治心脑血管疾病、抗肿瘤、抗衰老等作用,近十年来,研究者们发现,这类化合物还对醛糖还原酶具有抑制作用,适合于糖尿病的防治。本文采用比较分子立场分析法(CoMFA)[5]和比较分子相似性指数分析法(CoMSIA)[6]系统研究了75个黄酮类醛糖还原酶抑制剂的三维定量构效关系(3D-QSAR),为设计和合成新型的有针对性的黄酮类ARI药物提供理论依据。

1 材料和方法

所有工作均在SGI fuel工作站用Tripos公司的Sybyl 6.9软件包完成。所有参数除特殊说明外均为SYBYL缺省值。

* 基金项目:全国优秀博士学位论文作者基金(No. 200355),国家自然科学基金(No. 200577023),广西新世纪十百千人才计划资助项目(No.2003208)

作者简介:刘红艳,(1970-),女,硕士,主要研究方向:化学计量学应用及分子设计

通讯作者:刘树深, E-mail: ssliuhl@263.com

(收稿日期:2006-09-26 接受日期:2006-10-20)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.1 数据来源

选择文献[7]中的 75 个黄酮类醛糖还原酶抑制剂化合物为研究对象。这些 ARI 化合物的结构差异较大，其结构通式如图 1 所示，它们的生物活性指标用半数抑制浓度 IC50 的负对数? logIC50 即 pIC50 进行量度，化合物的活性值列于表 1。

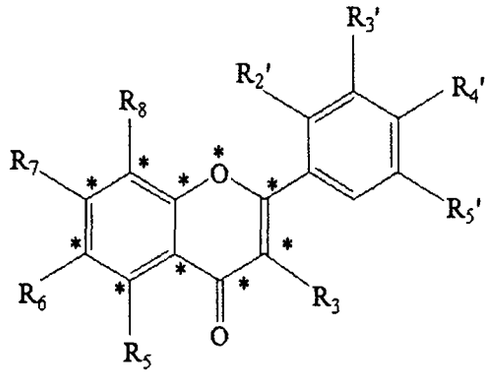

图 1 75 个醛糖还原酶抑制剂化合物的分子骨架

Figure 1 Molecular skeleton for 75 ARIs

表 1 23 个 ARI 化合物的结构及活性值

Table 1 Structures and activities (pIC50) of 23 ARI compounds

No.	Substituent**	pIC_{50}	CoMFA	CoMSIA
		Observed	Predicted	Predicted
1	5,7,3',4'-OH;3,6-OCH_3	7.52	7.60	6.79
2	3',4'-OH;5,6,7,8-OCH_3	7.49	7.39	7.35
3	6,3',4'-OH,5,7,8-OCH_3	7.47	7.42	7.23
4	5,7,3',4'-OH;6-OCH_3;8-CH_2Ph	7.47	7.38	7.30
5*	5,3',4'-OH;6,7,8-OCH_3	7.41	6.86	7.31
6	3',4'-OH;5,7,8-OCH_3	7.35	6.47	6.69
7	5,6,7,3',4'-OH;3-OCH_3	7.24	6.90	6.86
8	5,6,3',4'-OH;7,8-OCH_3	7.19	7.31	7.41
9	7,3',4'-OH;5,8-OCH_3	7.13	7.11	6.84
10*	5,3',4'-OH;7,8-OCH_3	7.11	6.80	6.66
11	3',4'-OH;5,6,7-OCH_3	7.04	7.04	6.92
12	5,6,7,3',4'-OH;8-OCH_3	6.92	7.03	7.07
13	6,3',4'-OH;5,7-OCH_3	6.85	6.86	6.42
14	4'-OH;5,6,7,8-OCH_3	6.79	6.68	6.37
15*	8,3',4'-OH;5,7-OCH_3	6.79	6.81	6.77
16	3',4'-OH;3,5,7,8-OCH_3	6.77	6.82	6.80
17	5,6,7,3',4'-OH	6.69	6.52	6.16
18	5,3',4'-OH;6,7-OCH_3	6.66	7.17	6.88
19	5,8,3',4'-OH;3,6-OCH_3	6.64	6.65	6.50
20*	5,7,3',4'-OH;7-OCH_3	6.62	6.66	6.69
21	5,7,3',4'-OH;3,8-OCH_3	6.6	6.69	6.22
22	3',4'-OH;5,6,7-OCH_3	6.57	7.04	6.92
23	5,7,3',4'-OH;8-OCH_3	6.55	7.00	6.74
24	7,3',4'-OH;3,5,8-OCH_3	6.55	6.60	6.82
25*	8-OCH_3;5,6,7,3',4'-$OCOCH_3$	6.52	3.64	4.60
26	5,6,3',4'-OH;7-OCH_3	6.52	6.38	6.60
27	6,3',4'-OH;3,5,7-OCH_3	6.52	6.34	6.79
28	5,3',4'-OH;3,6,7-OCH_3	6.46	6.40	7.15
29	5,7,4'-OH;6,8-OCH_3	6.39	6.35	6.35
30*	5,4'-OH;6,7,8-OCH_3	6.27	6.16	6.31
31	5,6,3',4'-OH;3,7-OCH_3	6.09	6.40	6.83
32	3,5,7,3',4'-OH	6.09	5.93	6.14
33	5,6,4'-OH;7,8-OCH_3	6.07	5.92	6.01
34	5,6,7,4'-OH;8-OCH_3	5.92	6.26	6.03
35*	5,6,7,4'-OH;8,3'-OCH_3	5.92	5.99	5.65
36	5,4'-OH;6,7-OCH_3	5.85	5.81	5.86
37	5,7,3',4'-OH;3-O-Rh	5.69	5.71	5.50
38	2-COOH;7-OH	5.66	5.69	5.75
39	2-$COOCH_2CH_3$;7-OH	5.64	5.61	5.64
40*	2-$COOCH_2$Ph;7-OH	5.6	4.50	5.47
41	2-$COOCH(CH_3)_2$;7-OH	5.51	5.61	5.57
42	5,7,4'-OH;6,8,3'-OCH_3	5.35	5.01	5.06
43	6,4'-OH;5,7,8,3'-OCH_3	5.20	5.15	4.54
44	5,4'-OH;6,7,3'-OCH_3	5.17	4.92	4.62
45*	5,7-OH;6,8,4'-OCH_3	5.14	6.08	4.85
46	5,6,7-OH;8-OCH_3	5.09	4.45	4.43
47	5,6-OH;7,8-OCH_3	5.08	4.81	4.47
48	3',4'-OH;5,6,7-OCH_3;3-$COCH_3$	5.05	4.91	5.73
49	5,3'-OH;6,7-OCH_3;4'-O-Glc	5.02	5.20	5.49
50*	4-OH	4.92	3.96	3.86
51	5-OH;6,7,3'-OCH_3;4'-O-Glc	4.88	4.59	4.64
52	5-OH;6,7-OCH_3;4'-O-Glc	4.79	4.64	4.66
53	5,7,3',4'-OH; 3-O-Glc	4.78	4.73	4.43
54	5,7-OH;6,8,3'-OCH_3;4'-O-Glc	4.74	4.89	5.16
55*	4'-OH;5,6,7,8,3'-OCH_3	4.73	5.12	5.14
56	5,4'-OH;6,8,3'-OCH_3;7-O-Glc	4.68	4.66	4.83
57	4-OH;7-OCH_3;3-Ph	4.67	4.46	4.40
58	5,7-OH;6,8,3',4'-OCH_3	4.53	4.58	4.51
59	3-Ph;4-OH	4.48	4.70	4.41
60*	3-OH;6-OCH_3	4.48	4.15	4.40
61	3-CN	4.48	4.37	4.28
62	3-COON	4.42	4.34	4.48
63	5,4'-ON,6,7,8,3'-OCN_3	4.34	4.61	5.05
64	3-OH	4.34	4.29	3.99
65*	3,8-COOH;5-OCH_3	4.25	4.82	4.83
66	4-OH;3,7-OCH_3	4.15	4.13	4.04
67	7-OCH3;4-CH_3	4.15	4.17	4.30
68	3,5,7,4'-OH;3'-OCH_3	4.00	4.02	4.18
69	4-CH_3	4.00	4.04	4.34
70*	3-CH3;4-OH	4.00	4.45	4.01
71	5,6,4'-OH;7,8,3'-OCH_3	3.96	4.38	4.76
72	6-OH;5,7,8-OCH_3	3.54	3.95	4.16
73	5,5'-OH;7,2',4'-OCH_3	3.50	3.59	3.67
74	7-OH;5-OCH_3	3.00	3.62	3.67
75*	5,4'-OH;7,2'5'-OCH_3	3.00	4.95	4.96

**Rh = rhamnose, Glc =glucose.

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.2 分子构建及分子叠合

采用 Sybyl 6.9 分子设计软件包，首先建立黄酮类 ARI 化合物的数据库，然后以分子力学程序 Minimize 进行能量优化，优化过程中采取 Powell 能量梯度法，所用力场为 Tripos 力场，能量收敛标准为 0.01 kcal/ (mol. nm)，分子荷载电荷采用 Gasteiger-Hückel 电荷得到化合物的最低能量构象。

分子的叠合是影响 CoMFA 和 CoMSIA 结果的一个重要因素。由于所选化合物都含有如图 1 中带 * 号的位点，因此以含有这些位点的基团为骨架，以活性最高的 1 号化合物为模板进行数据库叠合。

考虑到一个好的 QSAR 模型不仅应该具有良好的估计能力和校正能力，还必须具有对外部样本的良好预测能力。因此作者随机抽取其中的 60 个 ARI 化合物作为训练集，余下的 15 个 ARI 化合物（表 1 中带 * 号的化合物）构成检验集用于检验模型的预测能力。

1.3 CoMFA 模型的建立

CoMFA 分析由 Sybyl 6.9 中的 QSAR 模块完成。因为网格的大小对 CoMFA 的分析结果有较大影响，并且网格点的生成依赖于化合物的坐标[8, 9]，本实验通过调整网格大小为：X：-0.6~1.1 nm；Y：-0.7~0.7 nm；Z：-0.7~0.5nm，使其包括全部分子，考虑了步长（0.1~0.3nm）及静电场能和立体场能的阀值（30kcal.mol-1~150kcal.mol-1）对 CoMFA 结果的影响。以 sp3 杂化的 C+ 为探针原子对叠合分子外围网格点上的静电场能和立体场能的大小和分布进行计算，以 LOO（Leave-One-Out）交互验证的方法确立最佳主成分数，以非交互验证的偏最小二乘法（PLS，partial least square）建立最终的比较分子力场模型，并对检验集中的 15 个化合物进行了活性预测，评价预测模型的实际预测能力。进行 PLS 分析时设定 column filtering 为 0 kcal.mol-1。最后将活性与静电场和立体场的相互关系用系数等值线图显示。

1.4 CoMSIA 模型的建立

选取立体场、静电场、疏水场、氢键给体场和氢键受体场考察化合物与受体的相互作用，进一步研究了网格步长（0.1~0.3 nm）和衰减因子（0.2~0.4）对 CoMSIA 结果的影响。同样采用 LOO 和 PLS 方法得到最佳组分数和交互验证相关系数，得到 CoMSIA 模型和传统相关系数，最后也对检验集中的 15 个化合物进行了活性预测，并将活性与立体场、静电场、疏水场、氢键给体场和氢键受体场用系数等值线图显示。

2 结果

2.1 叠合结果

所有化合物分子的叠合效果如图 2 所示，表明所有分子均能很好地叠合。

2.2 CoMFA 和 CoMSIA 模型的统计参数

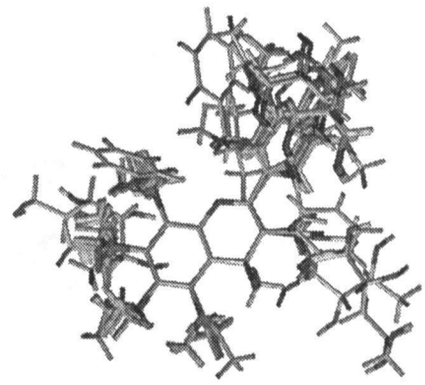

图 2 75 个醛糖还原酶抑制剂化合物的分子叠合图

Figure 2 Superposition of 75 ARIs

通过研究发现，网格点步长选取 0.1nm，静电场能和立体场能的阀值设为 45kcal.mol-1 时得到 CoMFA 模型的结果最为理想。与 CoMFA 相比，CoMSIA 采用距离相关的高斯函数计算分子相似性指数，并在立体场（S）和静电场（E）的基础上，增加了疏水场（H）、氢键给体场（D）和氢键受体场（A），所得结果受化合物匹配规则的影响相对较小，并且能更加直观地解释化合物的构效关系[6]。研究发现网格点步长选取 0.1nm，静电场能和立体场能的阀值设为 45kcal.mol-1，衰减因子为 0.3 时，所得 CoMSIA 模型结果最佳。通过研究得到的最佳 CoMFA 和 CoMSIA 模型的统计学参数如表 2 所示：

表 2 最佳 CoMFA 和 CoMSIA 模型的统计学参数 *

Table 2 The statistical parameters of the best CoMFA and CoMSIA models model

model	m	q^2	r^2	F	SD	S	E	H	A	D
CoMFA	9	0.603	0.956	120.488	0.274	0.523	0.477			
COMSIA	5	0.706	0.900	97.309	0.398	0.058	0.228	0.187	0.323	0.204

*S、E、H、A、D 分别表示立体场、静电场、疏水场、氢键给体场和氢键受体场对模型的贡献大小。

*S,E,H,A and D indicate the effects of 3-D field,electrostatic field, hydrophobic field,hydrogen bond donor field, and hydrogen bond receptor field on the models.

CoMFA 模型与 CoMSIA 模型对训练集中 60 个化合物和检验集中的 15 个化合物活性的计算值和预测值及相应的实验值均列在表 1 中（表中带"*"的化合物为检验集样本），这些计算值和预测值对实验值的相关情况绘于图 3。

2.3 CoMFA 和 CoMSIA 模型的三维等值线图

图 3、图 4 是立体场和静电场等值线图，立体场图中绿色区域表示该区引入大体积的取代基有利于增加化合物的生物活性，黄色区域表示该区域引入大体积取代基将降低化合物的生物活性；静电场图中蓝色区域表示引入带正电荷的基团有利于提高化合物的生物活性，红色区域表示引入电负性强的基团有利于提高生物活性。

图 5、图 6 和图 7 为疏水场、氢键受体场和氢键给体场的三维等值线图。疏水场图中白色区域表示该区域取代基疏水性增强有利于增加化合物的生物活性，黄色区域表示该区域疏水性增强将降低化合物的生物活性；氢键受体场图中紫红色区域表示引入氢键受体基团有利于增加化合物的活性，而在红色区域表示引入氢键受体基团将降低化合物的生物活性；氢键给体场图中蓝绿色区域表示该区域引入氢键给体基团有利于增加

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

化合物的生物活性，紫色区域表示该区域引入氢键给体基团将降低化合物的生物活性。

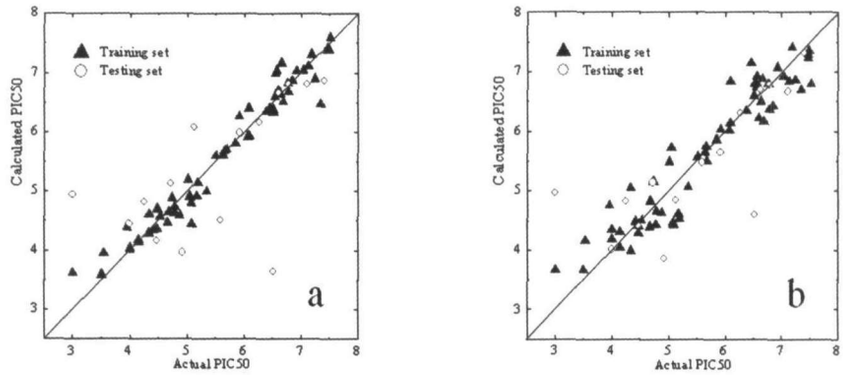

图 3 CoMFA(a)与 CoMSIA(b)模型中生物活性预测值和实验值相关图

Fig.3 Plots of experimental and calculated pIC_{50} for CoMFA and CoMSIA analysis

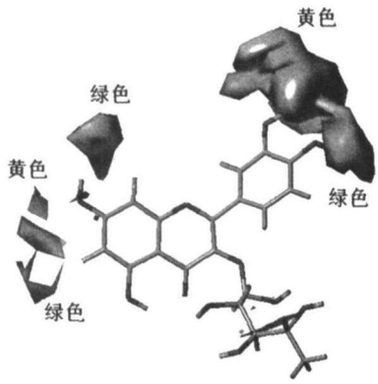

图 4 CoMFA 立体场等值线图

Fig.4 Contour map of CoMFA 3-D fields

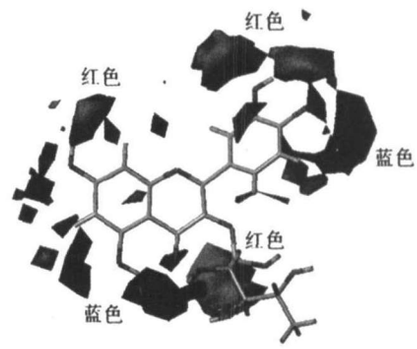

图 5 CoMFA 静电场等值线图

Fig.5 Contour map of CoMFA electrostatic fields

图 6 CoMSIA 疏水场等值线图

Fig.6 Contour map of CoMSIA hydrophobic fields

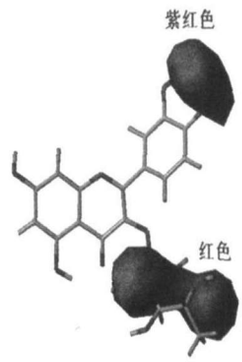

图 7 CoMSIA 氢键受体场等值线图

Fig.7 Contour map of H-bonding acceptor fields

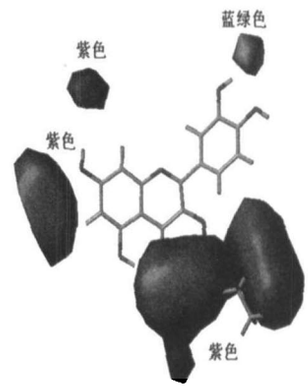

图 8 CoMSIA 氢键给体场等值线图

Fig.8 Contour map of H-bonding donor fields

3 讨论

从表 1 和图 3 的结果中可以看出无论是训练集还是检验集，理论值与实验值都比较接近，图 3 中除 25 号和 75 号样本外，其它模型的所有数据点都较好地集中在直线附近，表明模型具有良好的估计能力和预测能力。

对于 CoMSIA 模型，网格点步长变化与静电场能和立体场能的阀值的变化对模型的影响与 CoMFA 结果相似，当步长为 0.1nm 静电场能和立体场能的阀值为 45kcal.mol-1 时所得结果最为理想。在 CoMSIA 计算中，衰减因子 α 的取值对计算结果有一定影响，其最佳值一般在 0.2~0.4 之间[10]。衰减因子在 0.2～0.4 范围内 CoMSIA 模型均得到了理想的统计结果，q2 值均在 0.7 以上且相差不大，因此衰减因子 α 的取值我们取默认值 0.3。

以 3 号位(图 1)为例，由图 3 可知在此位置引入电负性强的基团有利于增加化合物的生物活性，表 1 中的 61 号化合物的活性高于 64 号化合物，是因为对于 61 号化合物在此位置引入的是"-CN"这样一个基团，而对于 64 号化合物此处引入的却是"-OH"，很明显前者的电负性高于后者。此外，由图 6、图 7 和图 8 可知，此位置取代基疏水性增强将降低化合物的生物活性，在此位置引入氢键受体基团将降低化合物的生物活性，而引入氢键给体基团有利于增加化合物的生物活性，表 1 中的 60，61，62，70 等化合物活性较低就是这些原因。在 3'和 4'位

(下转第 39 页)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

chromosome 3p21.3 and promoter hypermethylation of semaphorin 3B in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res, 2003,63 (12): 3352-3355

[6] A. Agathanggelou, S. Honorio, D.P. Macartney, A. et al. Methylation associated inactivation of RASSF1A from region in lung, breast and ovarian tumors[J]. Oncogene, 2001,20(8):1509-1518

[7] J.H. Yoon, R. Dammann and G.P. Pfeifer, Hypermethylation of the CpG island of the RASSF1A gene in ovarian and renal cell carcinomas, Int. J[J]. Cancer, 2001,94(3):212-217

[8] M.S. Song, S.J. Song, N.G. Ayad, et al. The tumor suppressor RASSF1A regulates mitosis by inhibiting the APC-Cdc20 complex, Nat[J]. Cell Biol, 2004,6(2):129-137

[9] A.Agathanggelou, I. Biè che, J. Ahmed-Choudhury, B. et al. Identification of novel gene expression targets for the Ras association domain family 1 (RASSF1A) tumor suppressor gene in non-small cell lung cancer and neuroblastoma [J]. Cancer Res, 2003,63 (21): 5344-5351

[10] W.D. Travis, T.V. Colby, B. Corrin, et al.Histological typing of lung and pleural tumors[J]. Spriner, Berin, 1999,13(7):432-437

[11] Y.Sekido, M. Sato, N. Usami, et al. Establishment of a large cell lung cancer cell line (Y-ML-1B) producing granulocyte colony-stimulating factor, Cancer Genet[J]. Cytogenet, 2002,137(1):33-42

[12] K.Shigemitsu, Y. Sekido, N. Usami, et al.Genetic alteration of the β-catenin gene (CTNNB1) in human lung cancer and malignant mesothelioma and identification of a new homozygous deletion. Oncogene, 2001,21(12):4249-4257

[13] H. Endoh, Y. Yatabe, S. Shimizu, et al. F1A gene inactivation in non-small cell lung cancer and its clinical implication [J]. Int. J. Cancer, 2003,16(1):45-51

[14] C.Gilles, J.A. Bassuk, H. Pulyaeva, et al. Thompson, SPARC/osteonectin induces matrix metalloproteinase 2 activation in human breast cancer cell lines[J]. Cancer Res.,1998,58(11):5529-5536

[15] H.Porte, E. Chastre, S. Prevot, et al., Neoplastic progression of human colorectal cancer is associated with overexpression of the stromelysin-3 and BM-40/SPARC genes [J]. Int. J. Cancer, 1995,64 (1): 70-75

[16] J. Brabender, R.V. Lord, R. Metzger, J. Park, D. Salonga and K.D. Danenberg et al. Differential SPARC mRNA expression in Barrett's oesophagus[J]. Br. J. Cancer, 2003, 89(10):1508-1512

[17] A. Chlenski, S. Liu, S.E. Crawford, et al. PARC is a key Schwannian-derived inhibitor controlling neuroblastoma tumor angiogenesis[J]. Cancer Res, 2002,64(11):7357-7363

[18] N. Dhanesuan, J.A. Sharp, T. Blick, et al. Thompson, Doxycycline-inducible expression of SPARC/Osteonectin/BM40 in MDA-MB-231 human breast cancer cells results in growth inhibition, Breast Cancer Res[J]. Treat, 2002,25(1):73-85

[19] N. Sato, N. Fukushima, N. Maehara, et al, SPARC/osteonectin is a frequent target for aberrant methylation in pancreatic adenocarcinoma and a mediator of tumor-stromal interactions [J]. Oncogene, 2003,19 (13):5021-5030

刘红艳(上接第16页)

置同时引入氢键受体基团有利于增加化合物的活性,表1中的1~13号化合物在3'和4'位置都同时接有"-OH"基团,它们的活性均高于其它化合物。

4 结论

采用CoMFA和CoMSIA方法建立的3D-QSAR模型不仅具有良好估计能力而且对外部样本具有良好的预测能力。CoMFA和CoMSIA模型的三维等值线图直观地解释了化合物的构效关系,对于黄酮类醛糖还原酶抑制剂来说,在化合物的3号位适合引入电负性强的基团、氢键给体基团和疏水性强的基团,在3'和4'位置适合引入氢键受体基团和电负性强的基团,这些结论为进一步结构优化提供了重要依据。

参考文献

[1] Cameron NE, Cotter MA, Basso M, et al. Comparison of the effects of inhibitors of aldose reductase and sorbitol dehydrogenase on neurovascular function, nerve conduction and tissue polyol pathway metabolites in streptozotocin-diabetic rats[J]. Diabetologia, 1997,40: 271-281

[2] Petrash JM. All in the family: aldose reductase and closely related aldoketo reductases[J]. CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 2004,61:739-749

[3] 赵晶,戴德哉.糖尿病并发症的药物治疗[J].药学进展,2003,27(2): 88-91

[4] 闫泉香.黄酮类醛糖还原酶抑制剂的活性研究[J].中药药理与临床,2004,20(2): 9-11

[5] Rastelli G, Costantino L. Moleccular dynamics simulations of the structure of aldose reductase complexed with the inhibitor tolrestat[J]. bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1998, 8: 641-646

[6] Klebe G, Abraham U, Mietzner T. Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity [J]. J. Med. Chem. 1994, 37 (24): 4130-4146

[7] Fernó ndez M, Caballero J, Helguera AM, et al. Quantitative structure-activity relationship to predict differential inhibition of aldose reductase by flavonoid compounds[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2005, 13: 3269-3277

[8] 聂晶,董喜成,潘家裕.几种改进的CoMFA方法比较研究血小板活化因子拮抗剂[J].化学学报,2003,61(7): 1129-1135

[9] 朱杰,盛春泉,张万年.比较分子力场分析法(CoMFA)的研究新进展[J].化学进展,2000,12(2): 203-207

[10] 盛春泉,张万年,张珉,等.新型三唑类抗真菌化合物的三维定量构效关系研究[J].化学学报,2005,63(7): 617-624

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net