

Computational Study on the Active Analgesic Components of Gelsemium and Morphine

Xinxin Lv, Jiazhen Xu, Zhengxue Li, Binjun Chen, Guang'an Lin, Ruixia Wang, Chaojie Wang*

School of Pharmaceutical Science, Wenzhou Medical University, Wenzhou Zhejiang
Email: 466266233@qq.com, *chjwang@wmu.edu.cn

Received: Jan. 28th, 2016; accepted: Feb. 14th, 2016; published: Feb. 18th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

The geometrical and electronic structures, spectral properties of 16 active analgesia components of Gelsemium and Morphine were calculated at the X3LYP/6-31++G(d,p) level and Concept-DFT was also employed. The computed results indicate that: Structure of the active analgesia components of Gelsemium is similar to the partial structure of morphine. The infrared absorption peak of active analgesia components is mainly distributed in the three regions in wave number of 1700 - 1832 cm^{-1} , 3500 - 3600 cm^{-1} and 3730 - 3860 cm^{-1} . To characterize the solvent effect, the polarity of all compounds is larger than that of gaseous states. The values of electronegativity, hardness, softness and electrophilicity indexes of gw7, gw8, gw12 and gw15 are in good agreement with Morphine. Among all of the compounds, the pharmacokinetic evaluation of gw7 is the optimal.

Keywords

Gelsemium, Morphine, Density Functional Theory, Pharmacokinetic

钩吻镇痛活性成分与吗啡的计算研究

吕鑫鑫, 徐佳祺, 李郑雪, 陈炳君, 林广安, 王瑞霞, 王朝杰*

温州医科大学药学院, 浙江 温州
Email: 466266233@qq.com, *chjwang@wmu.edu.cn

收稿日期: 2016年1月28日; 录用日期: 2016年2月14日; 发布日期: 2016年2月18日

*通讯作者。

文章引用: 吕鑫鑫, 徐佳祺, 李郑雪, 陈炳君, 林广安, 王瑞霞, 王朝杰. 钩吻镇痛活性成分与吗啡的计算研究[J]. 物理化学进展, 2016, 5(1): 9-17. <http://dx.doi.org/10.12677/japc.2016.51002>

摘要

在X3LYP/6-31++G(d,p)水平,对钩吻16种镇痛活性成分和吗啡的几何结构、谱学性质和电子结构进行了详细的计算研究,并根据概念密度泛函理论对所有化合物的化学性质进行考察。研究表明:钩吻镇痛活性成分的几何结构与吗啡的部分结构类似;钩吻镇痛活性成分的红外光谱吸收峰主要分布于波数 $1700\sim 1832\text{ cm}^{-1}$ 、 $3500\sim 3600\text{ cm}^{-1}$ 和 $3730\sim 3860\text{ cm}^{-1}$ 的三个区域;乙醇溶剂中钩吻和吗啡的极性增加,电负性、硬度、软度和亲电指数显示gw7、gw12和gw15与吗啡的性质最为相似。药代动力学数据表明gw7的药代动力学评价最佳。

关键词

钩吻, 吗啡, 密度泛函理论, 药代动力学

1. 引言

如今,全球每年新增加癌症患者约1000万人,在我国,癌症患者人数也逐年高速增长。因此,有效规范的镇痛治疗是提高患者生存质量的重要措施。癌症疼痛治疗主要使用效果显著的强阿片类药物吗啡等,但该类药易引起一系列的副作用,比如:便秘、恶心、尿潴留等[1]。更多的是长期使用吗啡可产生耐受性而使用药剂量增加,可产生痛觉过敏以及成瘾性,从而限制了其在临床上的应用。目前临床上陷入了对癌症患者“用药荒”的困境,因此急需开发出新型的不易产生耐受性的镇痛药物代替吗啡。

钩吻又名断肠草,味辛、苦、性温、有毒,故多以外用为主[2]。根据目前对钩吻的药用研究,发现其药理作用主要有抗肿瘤、镇痛、恢复造血功能、增强免疫、降压等;临床调查及基础研究表明,钩吻生物总碱具有显著的镇痛作用,调节疼痛阈值增大的能力仅次于吗啡,明显高于其他镇痛药物,且无成瘾性、耐受性和累积性毒性等副作用,但其毒性较大,治疗剂量与中毒剂量相近[3]-[6]。黄志毅首次报道钩吻素子具有显著的治疗外周神经损伤所致神经病理性疼痛的作用,其镇痛作用的有效剂量远离 LD_{50} ,安全性强,作用持续时间长[7]。相关研究人员采用大鼠骨癌疼痛模型,深入研究了钩吻素甲对癌症疼痛的镇痛作用及作用机制,证实了“钩吻可以有效减轻癌症等病患所带来的疼痛”,这为癌症患者带来了新的希望。

本研究将钩吻的镇痛活性成分的几何结构与吗啡的几何结构进行量子化学分析,比较两者之间的异同性[8]-[12],具体化合物分子式见表1。利用钩吻(断肠草)的有效镇痛的成分,研究其分子结构与药代动力学参数,为研制出不易产生耐药性的镇痛药提供理论基础。

2. 计算方法

本文采用X3LYP密度泛函理论(DFT)在6-31++G(d,p)基组水平上,对已报道的16种钩吻镇痛活性成分和吗啡的几何结构,电子结构性质和振动光谱进行了计算研究,并在相同计算水平上采用极化连续模型(PCM)计算了16种钩吻镇痛活性成分和吗啡在乙醇环境中的性质变化,所有计算工作用G09程序包完成[13]。运用ACD/Percepta软件平台统一模拟计算其脂水分布系数(LogP),药物与血浆蛋白结合能力(PPB)和血脑屏障通过性(CNS)等基础数据,由此预测药代动力学性质。

3. 结果与讨论

3.1. 几何结构

如图1所示吗啡为五环结构,其中含有部分氢化的菲环。吗啡分子中存在C5、C6、C9、C13和C14

Table 1. Active analgesia components of Gelsemium and Morphine
表 1. 钩吻镇痛活性成分和吗啡的分子式

编号	化学名	分子式	分子量	可旋转键
gw1	Gelsemine (钩吻素甲)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	322	1
gw2	Gelsemine N-oxide	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃	338	1
gw3	Gelsevirine	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃	352	2
gw4	19-(R)-Hydroxydihydro gelsemine	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃	340	1
gw5	Koumine (钩吻素子)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O	306	1
gw6	(19R)-Kouminol	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂	324	1
gw7	Koumine N-oxide	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	322	1
gw8	Humantenine	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃	344	3
gw9	Gelsenicine (钩吻素己)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃	326	2
gw10	Gelselegine (钩吻精碱)	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₄	358	3
gw11	Humantenmine (胡蔓藤碱甲)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃	326	2
gw12	Gelsemoxonine	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₅	358	3
gw13	16-epi-voacarpine	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	368	3
gw14	Gelseamydine	C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₆	508	5
gw15	19-(Z)-Taberpsychine	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O	308	0
gw16	Gelsemamide (钩吻内酰胺)	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄	356	1
morphine	Morphine (吗啡)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	285	0

共 5 个手性碳，左旋体吗啡作用于 μ 受体产生药理作用，而右旋体吗啡则无生理活性。C5、C6 和 C14 上的氢与乙胺链成顺式，A 环与 B、C、E 环均成顺式，D 环(乙胺链)突出于其他平面之上。吗啡环 A 和环 C 上的酚羟基的酰化和醚化，6 位羟基的氧化和氮上取代基的改变以及引入新的基团都会影响吗啡的活性。与吗啡的几何结构相比，钩吻的镇痛活性成分结构中也具有一平坦的芳环结构，苯环可以通过范德华力与作用位点结合产生药理效应；除 gw3、gw5、gw6、gw7、gw14 和 gw15 这 6 种活性成分，其余钩吻镇痛活性成分均有一碱性中心，能在生理 pH 条件下大部分电离为阳离子，与受体的阴离子部位以静电结合[14]。吗啡中 N 原子被不同取代基取代，可从激动剂转变为拮抗剂，如吗啡 17 位的氮原子上的甲基换成烯丙基得到纳洛酮，是吗啡受体的纯拮抗剂，但在钩吻镇痛活性成分结构中没有类似构型。

3.2. 谱学性质

优化得到的稳定钩吻镇痛活性成分和吗啡的 IR 光谱数据如图 2 和表 2 所示。主要存在 3 个较强的红外活性特征振动：C=O、N-H 和 O-H 键的伸缩振动。除 gw5、gw6、gw7、gw15 和吗啡外，其他钩吻镇痛活性成分的红外光谱数据显示在 1700~1832cm⁻¹ 范围内均存在的一个尖峰，对应 C=O 伸缩振动，与文献[15]中的数据吻合。在 3500~3600 cm⁻¹ 范围出现较弱吸收带，对应 N-H 伸缩振动。gw4、gw6、gw10、gw12、gw13 和 gw14 都在 3730~3860 cm⁻¹ 范围内出现醇羟基的伸缩振动， $\nu_{(N-H)}$ 较 $\nu_{(O-H)}$ 谱带弱、尖。吗啡分子中存在一个酚羟基和一个六元环上的醇羟基，吗啡六元环 C=C 伸缩振动为 1664 cm⁻¹，环中-CH=CH-的反式 CH 面外弯曲振动为 937 cm⁻¹，与文献[16]中的 C=C 和-CH=CH-振动伸缩频率红移了约 20 cm⁻¹。

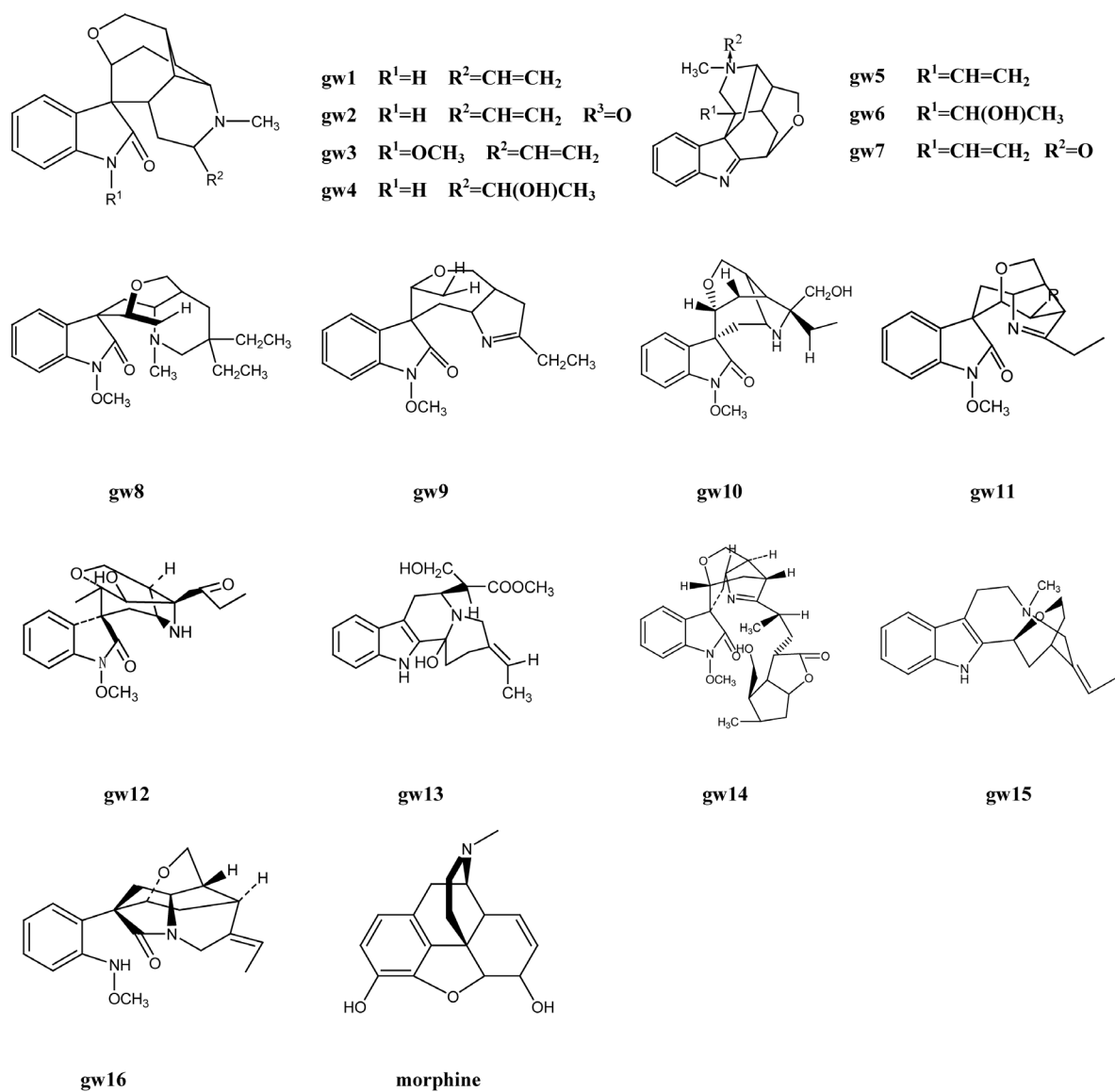
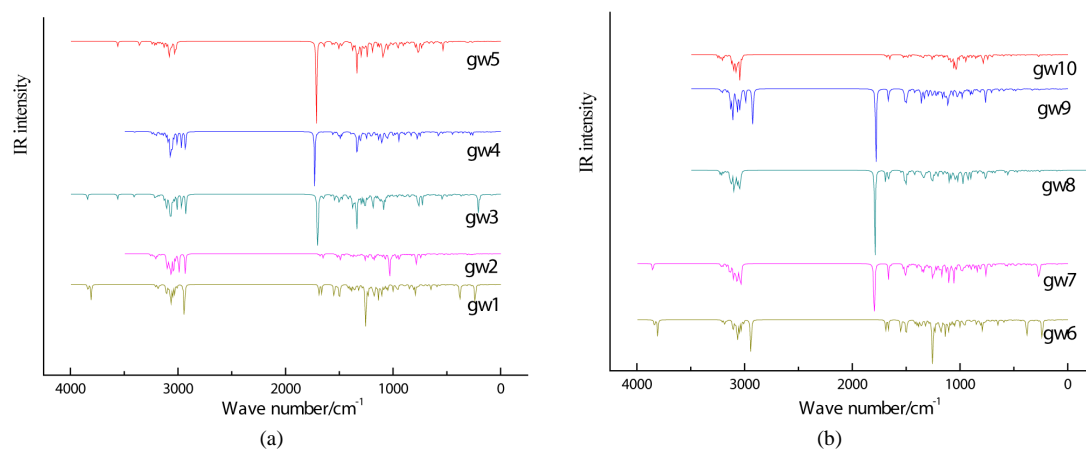
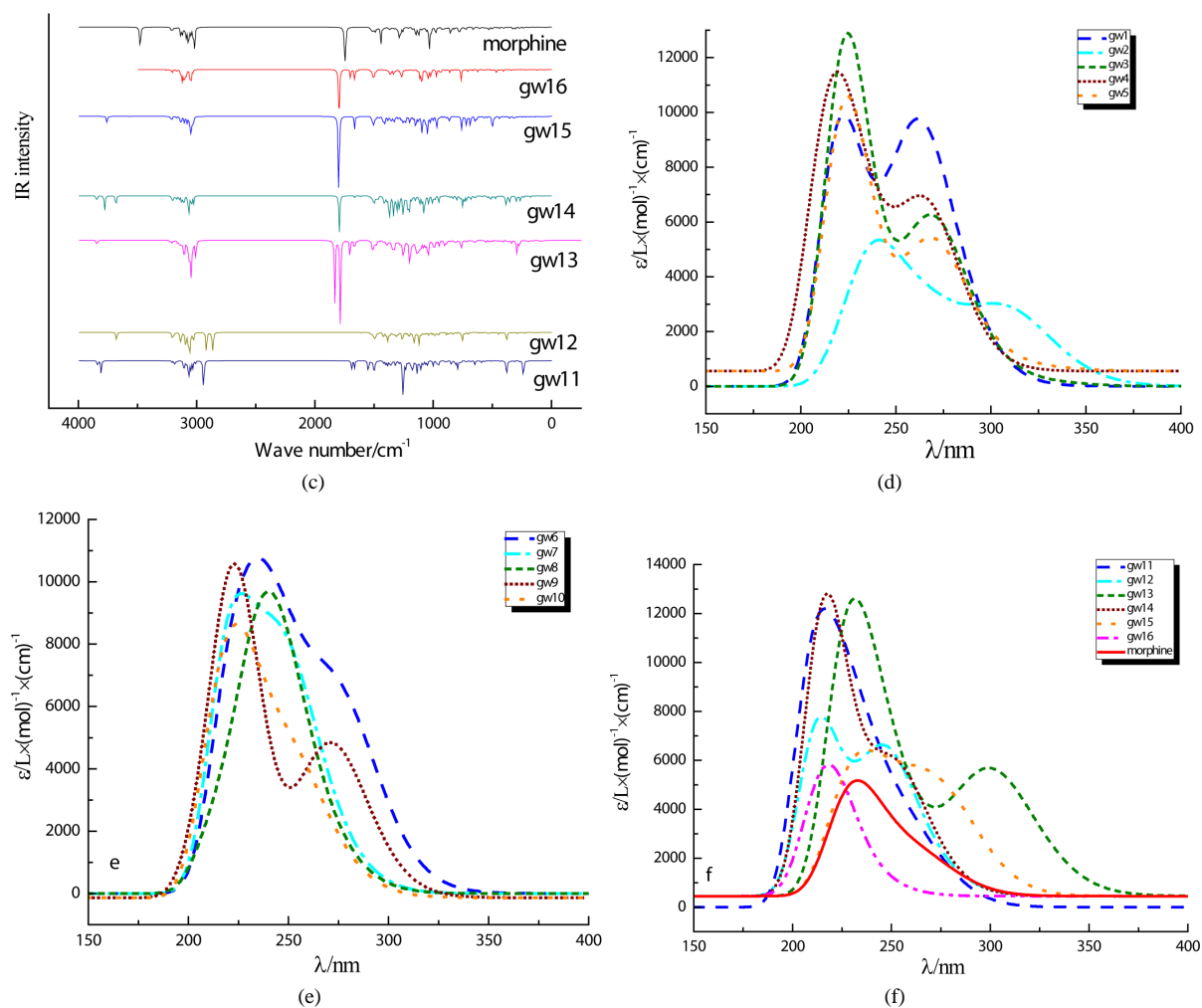


Figure 1. Structure of active analgesia components of Gelsemium and morphine

图 1. 钩吻镇痛活性成分和吗啡的结构





(a), (b), (c) Infrared spectrum of gw1-gw16 and morphine; (d), (e), (f) UV-Vis spectra of gw1-gw16 and morphine

Figure 2. Infrared spectrum and UV-Vis spectrum of active analgesia components of Gelsemium and Morphine

图 2. 钩吻镇痛活性成分与吗啡的红外谱图和紫外 - 可见光谱

采用密度泛函理论中的 X3LYP/6-31++(d,p) 方法计算了钩吻 16 种镇痛活性成分和吗啡的 UV-Vis 的光谱性质(如图 2 所示)。钩吻镇痛活性成分中 gw1、gw3、gw4、gw5 和 gw9 在 220~240 nm 和 260~300 nm 范围内存在两个吸收峰, 构型中存在和 $n \rightarrow \sigma^*$ 和 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁。图 2(f) 显示 gw16 的 C=O 吸收峰与吗啡相比红移了 15 nm。gw2 和 gw13 在 300 nm 以上存在吸收峰, 说明分子中存在较大的共轭体系[17]。考虑溶剂化效应后, 吗啡在 233 nm 处的吸收峰发生蓝移, 在 224 nm 处出现吸收峰; 对于钩吻镇痛活性成分中 C=O 的吸收峰在乙醇环境中也出现蓝移。

3.3. 电子结构分析

钩吻镇痛活性成分和吗啡的偶极矩如图 3 所示, 所有化合物的偶极矩均大于 1, 其中结构 gw6 的偶极矩最大, 约为 $16.07 \times 10^{-30} \text{ C}\cdot\text{m}$ 。gw16 的偶极矩仅次与 gw6, gw2 的偶极矩最小, 极性最小。从图 3 可以看出 gw3、gw6、gw11 和 gw16 的偶极矩大于吗啡的偶极矩, 表示这四种镇痛活性成分的极性较大。采用极化连续模型(PCM)考虑溶剂效应后, 钩吻镇痛活性成分和吗啡的偶极矩均大于气相中的偶极矩, 因此在乙醇环境中, 钩吻镇痛活性成分和吗啡的极性均增大。

Table 2. The stretching vibrational frequencies ($\nu_{(C=O)}$, $\nu_{(N-H)}$ and $\nu_{(O-H)}$) of active analgesia components of Gelsemium and Morphine
表 2. 钩吻镇痛活性成分与吗啡 C=O、N-H 和 O-H 键的伸缩振动频率

编号	$\nu_{(C=O)}$	$\nu_{(N-H)}$	$\nu_{(O-H)}$
gw1	1710.8	3560.6	-
gw2	1712.8	3558.8	-
gw3	1729.1	-	-
gw4	1700.6	3561.4	3841.8
gw5	-	-	-
gw6	-	-	3735.9
gw7	-	-	-
gw8	1780.0	-	-
gw9	1789.1	-	-
gw10	1795.6	3500.6	3852.7
gw11	1795.5	-	-
gw12	1793.1 1799.0	3561.6	3757.8
gw13	1793.2	3683.4	3777.5 3843.8
gw14	1785.0 1831.1	-	3843.2
gw15	-	3677.4	-
gw16	1747.0	3476.7	-
morphine	-	-	3806.5 3836.4

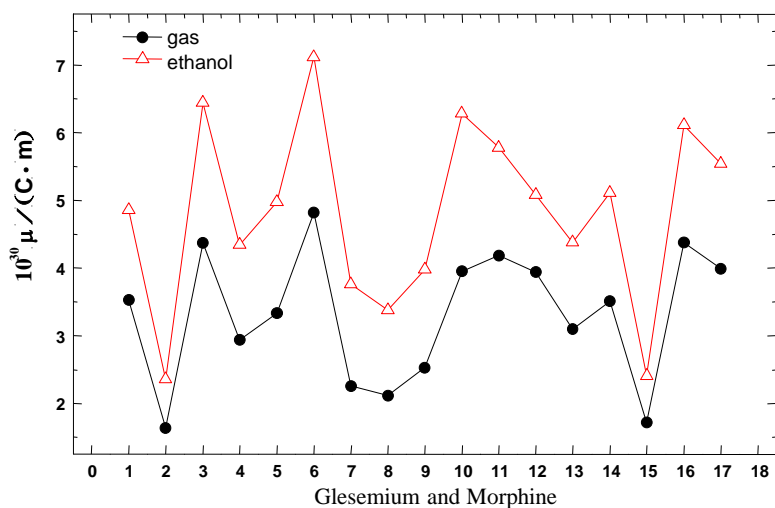


Figure 3. Dipole moment (μ) of active analgesia components of Gelsemium and Morphine
图 3. 钩吻镇痛活性成分和吗啡结构的偶极矩(μ)

3.4. 概念密度泛函分析

采用概念密度泛函方法按照下式计算了钩吻 16 种镇痛活性成分和吗啡的电负性(χ)、硬度(η)、软度(S)和亲电指数(ω) [18] [19]:

$$\chi = \frac{I + A}{2} = -\frac{\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}}{2}$$

$$\eta = I - A = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}$$

$$S = \frac{1}{\eta}$$

$$\omega = \frac{\chi^2}{2\eta}$$

具体数值见表 3。应用概念密度泛函理论定义的电负性和硬度，从而在理论上探讨化合物的化学性质。**gw7**、**gw12** 和吗啡的电负性较大，电负性越大，得电子能力越强，与受体结合作用越强。由 η 值可知，吗啡和 **gw15** 的硬度大于钩吻其余镇痛活性成分，其分子中可旋转键最少，而 **gw14** 的硬度最小。**gw15** 的亲电指数最小，亲电性最弱，则其对应的酸性则最强。因此，从电负性、硬度、软度和亲电指数来看 **gw7**、**gw12** 和 **gw15** 与吗啡的性质最为相似。

3.5. 药代动力学分析

钩吻的镇痛活性成分和吗啡的脂水分布系数评价都较好。吗啡与不同脑区的阿片受体结合，模拟内源性阿片肽的作用，抑制 P-糖蛋白的释放，从而干扰痛觉冲动传入中枢发挥镇痛作用，从表 4 中可以看出吗啡进入中枢神经系统的比例是 35%，而 **gw7** 进入中枢神经系统的比例高达 97%；**gw7** 更容易作用于

Table 3. The values of electronegativity (χ), hardness (η), softness (S) and electrophilicity (ω) of active analgesia components of Gelsemium and Morphine calculated at the X3LYP/6-31++G(d,p) level

表 3. 在 X3LYP/6-31++G(d,p)水平计算得到钩吻镇痛活性成分和吗啡的电负性(χ)、硬度(η)、软度(S)和亲电指数(ω)

钩吻	χ/eV		η/eV		S/eV ⁻¹		ω/eV	
	Gas	Ethanol	Gas	Ethanol	Gas	Ethanol	Gas	Ethanol
gw1	0.12	0.12	0.19	0.17	5.31	5.72	0.04	0.04
gw2	0.13	0.14	0.19	0.19	5.14	5.19	0.04	0.05
gw3	0.13	0.13	0.17	0.16	5.93	6.14	0.05	0.05
gw4	0.12	0.12	0.18	0.17	5.56	5.75	0.04	0.04
gw5	0.13	0.13	0.17	0.16	5.94	6.25	0.05	0.05
gw6	0.11	0.13	0.16	0.16	6.12	6.13	0.04	0.05
gw7	0.14	0.15	0.19	0.19	5.25	5.22	0.05	0.06
gw8	0.12	0.12	0.19	0.18	5.35	5.44	0.04	0.04
gw9	0.11	0.13	0.17	0.20	5.98	5.11	0.04	0.04
gw10	0.13	0.13	0.19	0.20	5.29	5.03	0.04	0.04
gw11	0.13	0.13	0.19	0.20	5.16	5.04	0.04	0.04
gw12	0.14	0.14	0.20	0.20	5.10	4.98	0.05	0.05
gw13	0.11	0.11	0.15	0.17	6.66	5.78	0.04	0.03
gw14	0.13	0.13	0.20	0.20	5.05	5.04	0.04	0.04
gw15	0.11	0.11	0.18	0.18	5.65	5.43	0.03	0.04
gw16	0.11	0.13	0.18	0.22	5.62	4.60	0.04	0.04
morphine	0.14	0.11	0.10	0.20	10.45	4.94	0.10	0.03

Table 4. The pharmacokinetic parameters of active analgesia components of Gelsemium and Morphine
表 4. 钩吻镇痛活性成分和吗啡的药代动力学参数

	CYP1A2 抑制剂	CYP2C9 抑制剂	CYP2C19 抑制剂	CYP2D6 抑制剂	CYP3A4 抑制剂	LogP	PPB	CNS
gw1	0.31	0.33	0.42	0.40	0.47	2.23	-2.37	80%
gw2	0.35	0.31	0.41	0.28	0.48	1.85	-2.65	90%
gw3	0.30	0.31	0.43	0.37	0.45	2.19	-2.78	80%
gw4	0.39	0.37	0.44	0.51	0.50	3.23	-2.31	92%
gw5	0.39	0.37	0.44	0.51	0.50	2.23	-2.31	92%
gw6	0.29	0.34	0.41	0.50	0.46	2.11	-3.03	91%
gw7	0.48	0.39	0.51	0.47	0.51	2.72	-2.80	97%
gw8	0.27	0.35	0.37	0.37	0.48	3.39	-2.56	87%
gw9	0.24	0.30	0.39	0.40	0.54	2.19	-2.02	27%
gw10	0.31	0.37	0.40	0.38	0.49	1.17	-3.49	51%
gw11	0.26	0.31	0.39	0.39	0.46	2.00	-2.18	39%
gw12	0.32	0.36	0.45	0.37	0.41	1.67	-2.28	18%
gw13	0.34	0.34	0.42	0.48	0.51	1.97	-2.38	43%
gw14	0.28	0.33	0.38	0.37	0.50	1.59	-3.61	58%
gw15	0.49	0.39	0.44	0.51	0.49	4.09	-1.72	86%
gw16	0.38	0.37	0.44	0.38	0.51	1.48	-2.72	82%
morphine	0.15	0.14	0.22	0.50	0.33	0.69	-2.63	35%

中枢神经系统。药物和血浆蛋白的结合率是影响药物的分布和代谢的重要参数，是药物在体内动力学的一个重要过程，游离的血药浓度能够影响药物的排泄和代谢速率，更为重要的是它密切关系到药物的作用强度，计算结果显示，**gw13** 和 **gw16** 有较强的血清蛋白结合率。

影响药物的代谢主要是指药物对药物代谢酶的影响[20]，根据报道 90%以上的药物是通过肝微粒体的细胞色素 P450 酶完成[21]。人类参与药物代谢的主要细胞色素氧化酶 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 在此激活过程中具有决定性的催化作用。计算结果显示，吗啡对 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 酶没有其抑制作用，相比之下钩吻的镇痛活性成分中 **gw11** 的抑制作用较小，CYP2D6 酶的抑制作用较强，在钩吻镇痛活性成分中 **gw4**、**gw5**、**gw6**、**gw7** 和 **gw15** 对 CYP2D6 酶抑制作用与吗啡相似。综上所述，**gw7** 的药代动力学评价与其他镇痛活性成分相比最佳。

4. 结论

采用 X3LYP 密度泛函理论(DFT)在 6-31++G(d,p)基组水平上计算钩吻 16 种镇痛活性成分和吗啡的几何结构，同时采用极化连续模型(PCM)模拟乙醇溶液环境表明溶剂化效应对几何结构的影响。计算结果显示：1) 钩吻的镇痛活性成分分子中也具有一平坦的芳环结构，苯环可以通过范德华力与作用位点结合；钩吻镇痛活性成分中的 N 原子被不同取代基取代，可从激动剂转变为拮抗剂。2) 红外谱图中钩吻的镇痛活性成分存在三个较强的吸收峰即：C=O、N-H 和 O-H 键；**gw16** 的 C=O 吸收峰与吗啡相比红移了 15 nm。考虑溶剂化效应后，紫外-可见光谱中钩吻镇痛活性成分和吗啡的羰基吸收峰发生蓝移。3) 从电负性、硬度、软度和亲电指数来看 **gw7**、**gw12** 和 **gw15** 与吗啡的性质最为相似。4) 通过计算机模拟平台，预测钩吻镇痛活性成分的药代动力学性质发现 **gw7** 的药代动力学的评价与其他钩吻镇痛活性成分相比最佳。

致 谢

感谢浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)项目(2014R413020)的资助。

参考文献 (References)

- [1] 李桂英, 蔡卫梅. 饮食干预对阿片类药物治疗癌痛致便秘的影响[J]. 中国实用医药, 2013, 8(27): 1-3.
- [2] 全国中草药汇编编写组. 全国中草药汇编: 下册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 118-121.
- [3] 王坤, 杨柯. 钩吻的药理研究及临床应用现状[J]. 广西中医学院学报, 2001, 4(4): 124-126.
- [4] 周名璐, 黄冲, 杨小平. 钩吻总碱的镇痛、镇静及安全性研究[J]. 中成药, 1998, 20(1): 35-36.
- [5] 谭建权, 邱成之, 郑林忠. 钩吻碱的镇痛作用和无依赖性[J]. 中药药理与临床, 1988, 4(1): 24-28.
- [6] 黄茜, 王春. 上海交大揭示古老中药“钩吻”镇痛奥秘[J]. 科技日报, 2013: 7.
- [7] 黄志毅. 钩吻素子治疗神经病理疼痛的作用[D]: [硕士学位论文]. 福建: 福建医科大学, 2010: 6.
- [8] 吴达荣, 秦瑞, 蔡晶. 钩吻素子抗肿瘤作用研究[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(5).
- [9] Hua, W., Guo, T., Zhang, L., Wu, L.J. and Zhao, Q.C. (2007) Chemical Constituents of *Gelsemium elegans* Benth. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, **76**, 108-110.
- [10] Hua, W., Zhao, Q.C., Yang, J., Shi, G.B., Wu, L.J. and Guo, T. (2008) Two New Benzofuran Lignan Glycosides from *Gelsemium elegans*. *Chinese Chemical Letters*, **19**, 1327-1329. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccllet.2008.09.012>
- [11] Kogure, N., Ishii, N., Kitajima, M., Wongseripipatana, S. and Takayama, H. (2006) Four Novel Gelsenicine-Related Oxindole Alkaloids from the Leaves of *Gelsemium elegans* Benth. *Organic Letters*, **8**, 3085-3088. <http://dx.doi.org/10.1021/ol061062i>
- [12] 刘霞, 胡应喜, 尹玉英. 吗啡的结构和旋光方向[J]. 北京石油化工学院学报, 1995, 3(2): 40-43.
- [13] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., *et al.* (2010) Gaussian 09, Revision B.01. Gaussian Inc., Wallingford.
- [14] 郑虎, 翁玲玲. 药物化学: 第五版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [15] Rychly, J., Rychla, L., Stloukal, P. and Fiedlerova, A. (2013) UV Initiated Oxidation and Chemiluminescence from Aromatic-Aliphatic Co-Polyesters and Polylactic Acid. *Polymer Degradation and Stability*, **98**, 2556-2563. <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2013.09.016>
- [16] 张敏敏, 金芬, 杭睿, 曾狄勤, 郑武, 薛雅楠, 何碧如, 王朝杰. α -螺旋型寡聚 L-乳酸的计算研究[J]. 物理化学进展, 2015, 4(3): 103-110.
- [17] 李贺珍. 盐酸吗啡、咖啡因 FTIR 检验与谱图解释分析[J]. 中国中医药咨询, 2012, 4(1): 400-402.
- [18] 孟令芝, 龚淑玲, 何永炳. 有机波谱分析: 第三版[M]. 武汉: 武汉大学出版社, 2010.
- [19] Alparone, A. (2013) Response Electric Properties of α -Helix Polyglycines: A CAM-B3LYP DFT Investigation. *Chemical Physics Letters*, **563**, 88-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2013.01.062>
- [20] 赵浩, 朱桂丽, 赵喆. 中西药物间相互作用的分析及研究[J]. 医药论坛杂志, 2006, 27(16): 116-117.
- [21] Park, B.K. (2000) Cytochrome P450 Enzymes in the Heart. *Lancet*, **355**, 945-946. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)90008-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)90008-4)