维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253 - 3626(2005)06 - 0794 - 05

HMEDV 描述法对氨基喹啉类抗疟药活性预测

周丽平[1],李志良[2],余 瑜[1]

(1. 重庆医科大学重庆市生物化学与分子药理重点实验室,重庆 400016;
2. 重庆大学化学化工学院,重庆 400044)

【摘要】目的:研究氨基喹啉类化合物抗疟原虫活性的定量构效关系。方法:应用按氢分类的分子电距矢量描述 40 个氨基喹啉类化合物的分子结构,运用多元线性回归方法,对其抗疟原虫活性进行定量构效关系研究。结果:对于两组抗疟原虫活性数据所得结果相关系数分别为 0.920 和 0.910。结论:说明所建立的多参数模型稳定并具有良好的估计和预测能力。

【关键词】药物化学,定量构效关系,按氢分类的分子电距矢量,抗疟原虫活性,氨基喹啉

【中国图书分类法分类号】R978.61 R254.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2005 - 04 - 05

Prediction on Inhibitory Activity of Aminoquinolines on Malaria by HMEDV

ZHOU LiPing, et al

(*Chongqing Key Laboratory of Biochemistry and Molecular Pharmacology*)

【Abstract】Objective: Study the relationship between the activity and structural parameters of aminoquinolines. Methods: A new type of topological indices, called the hydrogen - association classified molecular electrongativity - distance vector (H - MEDV) developed in our laboratory, has been used to describe the chemical structure of 40 aminoquinolines. Reasonable molecular modeling results were achieved by a multiple linear regression (MLR). Results: For two sets of aminoquinolines, the correlation coefficient (R) between the estimated and the observed activities were 0.920 and 0.910 respectively. Conclusion: The results suggest the estimation stability and predictive ability of the model based on the H - MEDV descriptors.

【Key words】Medicinal chemistry; Quantitative Structure - Activity Relationship; Hydrogen - association classified molecular electronegativity - distance vector (MEDV); Antiplasmodial activities; Aminoquinolines

疟疾是当今严重危害人类健康的一种寄生虫病,目前世界仍有 100 个国家[1]、40% 的人口生活在疟疾流行区[2]。全世界每年有 3 ~ 5 亿疟疾病例,70 ~ 270 万人因此而死亡[3]。人类在长期实践过程中筛选了大量防治疟疾的药物,发现喹啉类药物不仅有效而且经济,但由于其大量使用很快出现了抗药虫株并迅速蔓延到亚洲、美洲和非洲等许多疟疾流行区,且抗药程度不断增加。70 年代先后在我国的云南(1973)、海南(1974)及广西(1977)发现抗氯喹恶性疟[4]。近年来又发现抗氨酚喹、奎宁、甲氟喹等多种抗药性恶性疟原虫株[5]。海南和云南两地的恶性疟原虫对氯喹的替代药物磷酸哌喹也产生了抗性,对抗疟新药咯萘啶、青蒿素及其衍生物的敏感性也呈下降趋势[6],因此人类必须尽快研制新的抗疟药物。

本文对 40 种氨基喹啉类化合物进行了结构与抗疟原虫活性的相关分析。应用按氢分类的分子电距矢量(H - MEDV)来表征该类化合物的分子结构,获得了较好的 QSAR 模型,为定量评估和预测其它氨基喹啉类化合物的抗疟疾活性提供了理论依据。

1 氨基喹啉类化合物的结构和活性

这类化合物的结构通式见图 1,其抗疟原虫活性以 $\log IC_{50}$ 表示[7],其中 Haiti135 为对氯喹敏感的疟原虫,而 Indochina I 为有抵抗氯喹能力的疟原虫。表 1 列出了 40 个氨

作者介绍:周丽平(1977 -),女,讲师,硕士,
主要研究方向:药物构效学研究、化学药物分析及天然药物分离分析。

基金项目:重庆市应用基础项目(01 - 3 - 6);国家春晖计划教育部启动基金(99 - 1 - 4/38);霍英东基金及国家新药基金资助课题(1998)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

基喹啉类化合物的结构及其抗疟原虫活性数据。

2 H-MEDV 的计算与模型的建立

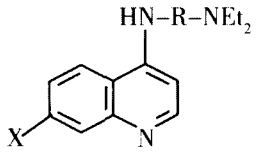


图 1 氨基喹啉类化合物分子母体结构

本实验室刘树深等曾提出分子距边矢量(MDEV)和分子电距矢量(MEDV)并将其用于多种化合物的分子结构参数化表征与物理化学参数的估计和预测[8-11]。本文考虑到在药物分子体系中,常见非氢原子 C、N、O、S、F、Cl、Br、I 等的 d 轨道一般不参与成键,满足核外 8 电子结构。分子电距矢量考虑的是各类非氢原子之间的电性相互作用,而非氢原子与氢原子之间形成 σ 键的电子可以看作是定域的,故可认为对非氢原子之间的电性相互作用影响甚微或全无影响。除此之外的核外电子对非氢原子之间的电性相互作用均有贡献。这部分电子包括原子的孤对电子以及它与其它非氢原子共用的成键电子。例如非氢原子甲基(CH_3-)上的 C 核外对非氢原子之间的电性相互作用有贡献的电子数为 2,亚甲基($CH_2<$)、甲叉基($CH_2=$)、氨基(NH_2-)核外有贡献的电子数均为 4,次甲基($-CH<$)、亚甲叉基($-CH=$)、甲川基($CH\equiv$)、亚氨基($>NH$)、氨叉基($=NH$)、羟基($-OH$)、巯基($-SH$)核外有贡献的电子数均为 6,季碳原子($>C<$、$>C=$、$=C=$、$-C\equiv$)、叔氨原子($-N=$)、仲氧($>O$)、硫原子($>S$)及卤素原子($-F$、$-Cl$、$-Br$、$-I$)核外有贡献的电子数均为 8。因此在分子电性距离矢量的基础上,按核外对非氢原子之间的电性相互作用有贡献的电子数目对非氢原子进行分类。可以看出,这种分类方式与按相连的氢原子的数目分类是一致的。连 3 个氢原子记为 A_1(CH_3-)、连 2 个氢原子记为 A_2($CH_2<$,$CH_2=$,NH_2-)、连 1 个氢原子记为 A_3($-CH<$,$-CH=$,$\equiv CH$,$>NH$,$=NH$,$-OH$,$-SH$)、不连氢原子记为 A_4($>C<$,$>C=$,$=C=$,$-C\equiv$,$-N=$,$>O$,$>S$,$-F$,$-Cl$,$-Br$,$-I$)。这 4 类非氢原子发生相互作用同样可以组合出以下几种方式:M_{1j}($j\geq 1$);M_{2j}($j\geq 2$);M_{3j}($j\geq 3$);M_{4j}($j\geq 4$)。M_{ij}的计算方法如下:

$$M_{ij}=\sum_{j\geq i}^{n_{ij}}\frac{q_k q_l}{d_{ik,jl}^2}\qquad (i,j=1,2,3,4;i\geq j)\qquad\cdots\cdots(1)$$

显然,该矢量共有 10 个元素:M_{11}, M_{12}, M_{13}, M_{14}, M_{22}, M_{23}, M_{24}, M_{33}, M_{34}, M_{44}。这 10 个元素就构成了描述药物分子的按氢分类的分子电距矢量,记为 H-MEDV,简称 v 矢量,其元素对应于 M_{ij} 矢量元素为 $v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7, v_8, v_9, v_{10}$。以上方法求出的各化合物参数值见表 1。

将表 1 中的 10 个矢量建立多元线性回归模型,对两种活性体系分子建模结果分别如下:

Haiti 135:

$$\log IC_{50}=19.478-51.355\times v_1-29.883\times v_2+10.433\times v_3-0.566\times v_4-0.042\times v_5+22.772\times v_6-2.715\times v_7+0.618\times v_8+1.027\times v_9-0.077\times v_{10}\qquad(2)$$

n = 40 R = 0.920 SD = 0.184 F = 16.074 U = 5.471 Q = 0.987

LOO 预测:n = 40 Rcv = 0.852 SD = 0.296 F = 4.482 U = 3.921 Q = 2.537

Indochina I:

$$\log IC_{50}=-11.039-20.727\times v_1-15.033\times v_2+8.154\times v_3-0.608\times v_4-0.166\times v_5+16.353\times v_6-1.207\times v_7-2.197\times v_8+1.853\times v_9-0.276\times v_{10}\qquad(3)$$

n = 40 R = 0.910 SD = 0.301 F = 14.045 U = 12.735 Q = 2.629

LOO 预测:n = 40 Rcv = 0.852 SD = 0.456 F = 4.485 U = 9.331 Q = 6.034

模型对抗疟原虫活性的估计值见表 2,各统计结果见表 3。文献[7]对于这两组数据,应用扩展的引力指数 G_Q 和 18 种量子化学参数进行建模,采用进化算法来选取了 8 个参数来表征这类化合物的结构,所得结果与本文上述算法结果相当,文献后又采用人工神经网络对结果进行了改进,结果有一定的提高,但未给出交互检验的结果,相较而言,本文的参数算法更简便易得。

由表 3 可以看到,模型式 2 的相关系数($R=0.920$)好于文献值($R=0.910$),式 3 的相关系数与文献值已相当接近。两个模型对分子活性的估计检验值 F 分别高达 16.074、14.045,可见模型对活性估计的精度是比较高的。而两个模型对分子活性的交互检验值 F 分别为 4.482、4.485,均明显大于 F

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 1 氨基喹啉类化合物分子的结构与按氢分类的分子电距矢量及其抗疟原虫活性 lgIC50(1:Haiti 135; 2:Indochina I)与文献估计值

No.	X	-R-	v_1	v_2	v_3	v_4	v_5	v_6	v_7	v_8	v_9	v_{10}	Obs1: Haiti 135.	Cal. 1: Haiti 135(Ref.)	Obs. 2: Indochina I	Cal. 2: Indochina I(Ref.)
1	Cl	$(CH_2)_2$	0.0654	2.6035	0.2661	0.8366	2.0595	2.5690	5.4130	4.0236	14.2709	6.6757	0.845	0.872	0.699	0.840
2	Cl	$(CH_2)_3$	0.0654	2.6865	0.1988	0.7888	3.4403	2.7401	5.6736	4.0236	14.1467	6.6038	0.699	0.683	0.778	0.874
3	Cl	$CHMeCH_2$	0.1484	2.8535	1.9255	1.2825	0.8231	2.1433	4.5207	5.6856	15.1633	6.6757	0.903	0.924	1.000	0.965
4	Cl	$(CH_2)_4$	0.0654	2.7438	0.1548	0.7558	4.8844	2.8555	5.8410	4.0236	14.0815	6.5609	0.699	0.581	1.708	1.680
5	Cl	$(CH_2)_5$	0.0654	2.7857	0.1242	0.7320	6.3653	2.9407	5.9602	4.0236	14.0422	6.5329	0.778	0.757	1.763	1.778
6	Cl	$CHMe(CH_2)_3$	0.1073	3.1674	1.7406	1.1137	3.4403	2.6375	5.1845	5.6856	14.7379	6.5609	0.845	0.751	1.978	1.997
7	Cl	$(CH_2)_6$	0.0654	2.8177	0.1020	0.7142	7.8708	3.0072	6.0506	4.0236	14.0164	6.5135	0.699	0.648	1.748	1.765
8	Cl	$(CH_2)_8$	0.0654	2.8632	0.0726	0.6897	10.9312	3.1051	6.1801	4.0236	13.9854	6.4890	0.602	0.664	1.613	1.533
9	Cl	$(CH_2)_{10}$	0.0654	2.8942	0.0543	0.6741	14.0356	3.1743	6.2697	4.0236	13.9680	6.4746	0.778	0.843	1.114	1.306
10	Cl	$(CH_2)_{12}$	0.0654	2.9165	0.0422	0.6635	17.1695	3.2262	6.3357	4.0236	13.9573	6.4654	1.114	0.850	1.041	1.223
11	I	$(CH_2)_2$	0.0654	2.6035	0.2661	0.8324	2.0595	2.5690	5.3978	4.0236	14.0184	6.1800	0.778	0.756	0.778	0.692
12	I	$(CH_2)_3$	0.0654	2.6865	0.1988	0.7853	3.4403	2.7401	5.6562	4.0236	13.8942	6.1089	0.477	0.575	0.602	0.691
13	I	$CHMeCH_2$	0.1484	2.8535	1.9255	1.2741	0.8231	2.1433	4.5112	5.6856	14.9050	6.1800	0.845	0.972	0.845	0.813
14	I	$CHMe(CH_2)_3$	0.1073	3.1674	1.7406	1.1066	3.4403	2.6375	5.1710	5.6856	14.4797	6.0665	0.602	0.671	1.544	1.674
15	I	$(CH_2)_{10}$	0.0654	2.8942	0.0543	0.6729	14.0356	3.1743	6.2441	4.0236	13.7155	5.9818	0.778	0.827	1.204	1.213
16	I	$(CH_2)_{12}$	0.0654	2.9165	0.0422	0.6625	17.1695	3.2262	6.3089	4.0236	13.7048	5.9728	1.000	0.831	1.301	1.167
17	Br	$(CH_2)_2$	0.0654	2.6035	0.2661	0.8349	2.0595	2.5690	5.4066	4.0236	14.1553	6.4335	0.845	0.816	0.845	0.757
18	Br	$(CH_2)_3$	0.0654	2.6865	0.1988	0.7873	3.4403	2.7401	5.6663	4.0236	14.0310	6.3620	0.602	0.635	0.778	0.761
19	Br	$CHMeCH_2$	0.1484	2.8535	1.9255	1.2790	0.8231	2.1433	4.5167	5.6856	15.0452	6.4335	1.041	1.014	1.079	0.918
20	Br	$CHMe(CH_2)_3$	0.1073	3.1674	1.7406	1.1107	3.4403	2.6375	5.1788	5.6856	14.6198	6.3193	0.699	0.782	1.954	1.857
21	Br	$(CH_2)_{10}$	0.0654	2.8942	0.0543	0.6736	14.0356	3.1743	6.2589	4.0236	13.8524	6.2337	0.778	0.879	1.230	1.255
22	Br	$(CH_2)_{12}$	0.0654	2.9165	0.0422	0.6631	17.1695	3.2262	6.3245	4.0236	13.8416	6.2245	0.903	0.849	1.255	1.192
23	F	$(CH_2)_2$	0.0654	2.6035	0.2661	0.8436	2.0595	2.5690	5.4383	4.0236	14.7509	7.8532	1.544	1.488	1.778	1.274
24	F	$(CH_2)_3$	0.0654	2.6865	0.1988	0.7945	3.4403	2.7401	5.7026	4.0236	14.6266	7.7799	1.362	1.355	2.079	2.088
25	F	$CHMeCH_2$	0.1484	2.8535	1.9255	1.2965	0.8231	2.1433	4.5364	5.6856	15.6528	7.8532	1.477	1.452	1.778	1.752
26	F	$CHMe(CH_2)_3$	0.1073	3.1674	1.7406	1.1255	3.4403	2.6375	5.2068	5.6856	15.2275	7.7359	1.301	1.280	2.699	2.738
27	F	$(CH_2)_{10}$	0.0654	2.8942	0.0543	0.6762	14.0356	3.1743	6.3120	4.0236	14.4480	7.6472	0.845	0.878	1.602	1.570
28	F	$(CH_2)_{12}$	0.0654	2.9165	0.0422	0.6652	17.1695	3.2262	6.3800	4.0236	14.4372	7.6376	0.903	0.878	1.398	1.385
29	CF_3	$(CH_2)_2$	0.0654	2.6035	0.2661	0.9043	2.0595	2.5690	5.6332	4.0236	16.0867	17.1048	1.477	1.423	1.613	1.421
30	CF_3	$(CH_2)_3$	0.0654	2.6865	0.1988	0.8460	3.4403	2.7401	5.9290	4.0236	15.9625	17.0222	1.176	1.173	1.255	1.144
31	CF_3	$CHMeCH_2$	0.1484	2.8535	1.9255	1.4111	0.8231	2.1433	4.6628	5.6856	17.0571	17.1048	1.699	1.706	1.699	1.787
32	CF_3	$CHMe(CH_2)_3$	0.1073	3.1674	1.7406	1.2236	3.4403	2.6375	5.3913	5.6856	16.6318	16.9713	1.204	1.196	1.653	1.652
33	CF_3	$(CH_2)_{10}$	0.0654	2.8942	0.0543	0.6976	14.0356	3.1743	6.6646	4.0236	15.7838	16.8623	1.000	0.870	1.301	1.400
34	CF_3	$(CH_2)_{12}$	0.0654	2.9165	0.0422	0.6828	17.1695	3.2262	6.7532	4.0236	15.7731	16.8497	0.699	0.869	1.398	1.276
35	OMe	$(CH_2)_2$	0.0808	2.6535	0.6785	2.9125	2.0595	2.5690	5.4242	4.0236	14.5381	7.3900	1.681	1.740	2.190	2.199
36	OMe	$(CH_2)_3$	0.0784	2.7445	0.6112	2.8617	3.4403	2.7401	5.6863	4.0236	14.4138	7.3175	2.176	2.058	2.954	2.955
37	OMe	$CHMeCH_2$	0.1776	2.8858	2.3556	3.3616	0.8231	2.1433	4.5275	5.6856	15.4347	7.3900	1.973	2.061	2.255	2.270
38	OMe	$CHMe(CH_2)_3$	0.1323	3.2143	2.1707	3.1876	3.4403	2.6375	5.1941	5.6856	15.0094	7.2741	1.740	1.749	3.477	3.326
39	OMe	$(CH_2)_{10}$	0.0707	2.9837	0.4667	2.7385	14.0356	3.1743	6.2878	4.0236	14.2352	7.1868	1.000	0.996	2.230	2.231
40	OMe	$(CH_2)_{12}$	0.0698	3.0112	0.4546	2.7270	17.1695	3.2262	6.3546	4.0236	14.2244	7.1774	1.230	1.189	1.954	2.146

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 模型对样本生物活性 lgIC50(1：Haiti 135； 2：Indochina I)的估计和预测

No.	Obsd. 1	Est. 1(All)	Pre. 1(CV)	Ref. V1	Obsd. 2	Est. 2(All)	Pre. 2(CV)	Ref. V2
1	0.845	0.969	0.993	0.872	0.699	1.016	1.078	0.840
2	0.699	0.823	0.834	0.683	0.778	1.292	1.340	0.874
3	0.903	1.018	1.048	0.924	1.000	1.119	1.150	0.965
4	0.699	0.720	0.723	0.581	1.708	1.427	1.380	1.680
5	0.778	0.679	0.656	0.757	1.763	1.500	1.441	1.778
6	0.845	0.830	0.827	0.751	1.978	1.936	1.925	1.997
7	0.699	0.682	0.678	0.648	1.748	1.534	1.487	1.765
8	0.602	0.750	0.770	0.664	1.613	1.510	1.496	1.533
9	0.778	0.828	0.833	0.843	1.114	1.383	1.411	1.306
10	1.114	0.903	0.861	0.850	1.041	1.186	1.215	1.223
11	0.778	0.791	0.795	0.756	0.778	0.706	0.687	0.692
12	0.477	0.651	0.676	0.575	0.602	0.984	1.040	0.691
13	0.845	0.822	0.814	0.972	0.845	0.794	0.777	0.813
14	0.602	0.644	0.657	0.671	1.544	1.614	1.637	1.674
15	0.778	0.677	0.659	0.827	1.204	1.083	1.062	1.213
16	1.000	0.755	0.680	0.831	1.301	0.887	0.761	1.167
17	0.845	0.887	0.896	0.816	0.845	0.877	0.884	0.757
18	0.602	0.743	0.758	0.635	0.778	1.154	1.193	0.761
19	1.041	0.929	0.897	1.014	1.079	0.974	0.945	0.918
20	0.699	0.745	0.756	0.782	1.954	1.792	1.750	1.857
21	0.778	0.757	0.755	0.879	1.230	1.249	1.251	1.255
22	0.903	0.834	0.818	0.849	1.255	1.052	1.006	1.192
23	1.544	1.299	1.200	1.488	1.778	1.545	1.451	1.274
24	1.362	1.144	1.093	1.355	2.079	1.817	1.757	2.088
25	1.477	1.380	1.339	1.452	1.778	1.673	1.629	1.752
26	1.301	1.176	1.123	1.280	2.699	2.484	2.393	2.738
27	0.845	1.115	1.183	0.878	1.602	1.896	1.970	1.570
28	0.903	1.185	1.284	0.878	1.398	1.697	1.801	1.385
29	1.477	1.399	1.348	1.423	1.613	1.193	0.917	1.421
30	1.176	1.164	1.160	1.173	1.255	1.436	1.495	1.144
31	1.699	1.706	1.714	1.706	1.699	1.498	1.237	1.787
32	1.204	1.354	1.454	1.196	1.653	2.253	2.651	1.652
33	1.000	0.812	0.681	0.870	1.301	1.388	1.449	1.400
34	0.699	0.829	0.979	0.869	1.398	1.167	0.898	1.276
35	1.681	2.000	2.378	1.740	2.190	2.330	2.495	2.199
36	2.176	1.736	1.362	2.058	2.954	2.535	2.179	2.955
37	1.973	2.069	2.216	2.061	2.255	2.569	3.045	2.270
38	1.740	1.656	1.544	1.749	3.477	3.253	2.952	3.326
39	1.000	1.186	1.320	0.996	2.230	2.312	2.371	2.231
40	1.230	1.150	1.042	1.189	1.954	2.055	2.190	2.146

维普资讯 http://www.cqvip.com

统计表中 $F_{0.1}(10,29)=1.83$,以上结果初步表明建立的 10 变量 QSAR 多元线性回归模性具有良好的预测能力和模型稳定性。

表 3 采用按氢分类的分子电距矢量以多元线形回归建立的各模型的效果分析[lgIC50(1: Haiti 135; 2: Indochina I)]

各表征项	All. eq. (2)	CV	All Ref.	All. eq. (3)	CV	All Ref.
n	40	40	40	40	40	40
m	10	10	8	10	10	8
R	0.920	0.779	0.910	0.910	0.779	0.923
R^2	0.846	0.607	0.828	0.828	0.607	0.852
SD	0.184	0.296	0.189	0.301	0.456	0.272
F	16.074	4.482	18.725	14.045	4.485	22.159
U	5.471	3.921		12.735	9.331	
Q	0.987	2.537	.	2.629	6.034	

3 结 论

本文采用按氢分类的分子电距矢量描述氨基喹啉类化合物的结构,与两组抗疟原虫活性数据之间建立相关关系,结果表明该矢量能较好地关联其生物活性。采用按氢分类的分子电距矢量,对于两组抗疟原虫活性数据所得结果相关系数分别为 0.920 和 0.910。说明所建立的多参数模型稳定并具有良好的估计和预测能力。该矢量参数简单易得,毋需进行复杂的量化计算和各种实验参数的获得就能得到较好的相关结果,有望广泛应用于各类化合物的结构活性相关分析中。

参 考 文 献

[1] Peter B B. Drug resistance in malaria[R]. WHO report, 2001; 4.

[2] TDR. Malaria[J]. Nature Reviews Microbiology, 2004; 2: 276 - 277.

[3] Daniel L, Hartl. The origin of malaria mixed messages from genetic diversity[J]. Nature Reviews Microbiology, 2004; 2: 15 - 22.

[4] 刘德全, 邱持平, 剂瑞君, 等. 我国抗氯喹恶性疟的抗性程度及地理分布[J]. 寄生虫学与寄生虫病杂志, 1986; 4(2): 81 - 85.

[5] 黄祺林. 广东省 1980 ~ 1987 年疟疾流行状况[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1990; 3(3): 190 - 193.

[6] 汤林华, 钱会霖. 我国当前恶性疟的形势和面临的问题[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1996; 9(3): 161 - 164.

[7] 齐玉华, 许 禄, 刘忠英. 氨基喹啉类化合物结构与抗疟原虫活性的相关分析[J]. 高等化学学报, 2000; 21(2): 219 - 221.

[8] Liu S S, Cao C Z, Li Z L. Approach to Estimation and Prediction for Normal Boling Point (NBP) of Alkanes Based on Novel Molecular Distance - Edge (MDE) Vector[J]. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1998; 38 (3): 378 - 387.

[9] Liu S S, Liu H L, Xia Z N, et al. Molecular distance - edge vector: an extension form alkanes to alcohols[J]. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1999; 39(6): 951 - 957.

[10] 刘树深, 刘 堰, 蔡绍晢, 等. 一个新的分子电性距离矢量(MEDV)[J]. 化学学报, 2000; 58 (11): 1353 - 1357.

[11] 林治华, 刘树深, 李志良. 寡肽结构参数化及定量构效关系研究[J]. 化学学报, 2001; 59 (7): 1001 - 1008.