



现代中药分析新进展

夏建飞^{①②}, 梁琼麟^①, 罗国安^{①*}

① 清华大学分析中心, 北京 100084

② 华东理工大学药学院, 上海 200037

*通讯作者, E-mail: luoga@tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2010-04-19; 接受日期: 2010-04-26

摘要 近年来中药分析领域取得了非常大的进展, 主要特点有: 中药分析的对象更集中于针对中医药现代化研究中的关键科学问题, 提出切合实际的系统的解决方案; 中药分析不再局限于提供化学分析的工具, 而是将各种新方法、新技术整合使之成为解决关键科学问题的新体系; 中药分析已经不再局限于分析中药的物质组成, 更注重解决的是物质的组成及其功能的相关性. 本文从中药信息表达模式的改变、成分研究策略的改变、分析对象的改变和药物效应分析模式的改变等四个方面对中药现代分析的进展和发展趋势进行了综述和讨论.

关键词
中药
信息表达
成分研究
分析对象
药物效应

1 引言

中药的功效已为几千年的历史和现代临床疗效所肯定. 当今世界在“回归自然”思潮的影响下, 许多国家寻找天然药物的呼声日渐高涨, 而中药以其丰富的资源、独特的疗效等特点, 已引起世界各国的关注; 同时从化学合成物中筛选新药难度越来越大, 时间越来越长, 费用越来越高, 一些国家投入大量资金和人力开始了天然药物的研究开发和利用. 尤其是近年来西方发达国家医药市场逐渐开始接受植物药和复方药物, 这给我国的中药现代化发展提供了难得的机遇.

众所周知, 防治疾病的物质载体是其所含有的化学成分群, 但中药的化学成分十分复杂, 尤其是中药复方所含化学成分繁多, 而且可能还包含无机物、有机小分子化合物(包括挥发油、生物碱、黄酮类、皂甙类等十余类常说的化学成分)和生物大分子等具有不同化学性质的多类化合物, 所以中药的分析研究一直是一个重点, 也是一个难点. 近些年来, 尤其是 2000 年以后, 整个中药分析研究取得了巨大的进展, 许多新技术、新方法、新思想层出不穷, 推动了

整个中药行业的发展和其现代化的进程. 综合近年来中药分析的新进展, 可以看出有如下几个特点: (1) 中药分析的对象更集中于针对中医药现代化研究中的关键科学问题, 提出切合实际的系统的解决方案; (2) 中药分析不再局限于提供一个化学分析的工具, 而是将各种新方法、新技术整合使之成为解决关键科学问题的新体系; (3) 中药分析已经不再局限于分析中药的物质组成, 更注重解决的是物质的组成及其功能的相关性. 本文将从中药的信息表达模式、成分研究的策略、分析对象(体系)的特点以及药物效应的分析策略四个方面入手(见图 1), 对中药分析领域的新进展进行综述.

2 中药信息表达模式的改变

比较中国药典 2000 年版、2005 年版和 2010 年版可以看出, 现代中药的信息表达已经由原来的指标成分分析的模式发展到了整体指纹图谱定性与多指标成分定量测定的结合, 这个发展和转变是有效和必要的^[1-3]. 在 2010 年的药典中, 这个变化体现的更为明显. 如复方丹参滴丸、天舒胶囊等中成药, 三七总皂

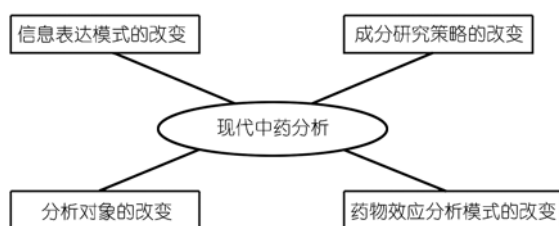


图1 现代中药分析的新进展和新趋势

苷、丹参总酚酸等提取物，它们的指纹图谱进入了药典，而且指纹图谱的各个参数，包括相似度最低限度均有了详细规定。同时，对一些药材和成药，都增加了需要检测的指标性成分的个数，如黄芪药材等^[4]。

2.1 中药指纹图谱的新进展

中药指纹图谱是借用DNA指纹图谱的概念发展而来，可以用来进行药材的种属鉴定、植物分类研究和品质研究，是中药信息表达的一种最重要最基本的模式。最先出现的是中药化学成分色谱指纹图谱(chemical profile)，特别是高效液相色谱技术(HPLC)的使用^[5, 6]，使得指纹图谱成为目前应用最为广泛的信息表达模式。随着研究的深入和分析技术的不断进展，指纹图谱技术得到了飞速的发展，出现了多维多息指纹图谱^[7]、多波长指纹图谱^[8]、指纹图谱融合技术^[9-11]、2-D 指纹图谱^[12, 13]以及在线指纹图谱^[14, 15]等新的技术和方法。

随着指纹图谱的发展，人们得到了相对完备的指纹性数据，开始关注指纹特征和药效相关性研究和指纹图谱的生物等效性的研究，罗国安等^[7]针对这个问题，提出建立中药的多维多息指纹图谱。所谓多维，即采用多种分析仪器联用的模式，如高效液相色谱(或毛细管电泳)/二极管阵列检测器/质谱/质谱联用方式。果德安等将二极管阵列检测器与联用质谱结合，对白芷药材进行指纹图谱的研究^[16]。所谓多息，即指中药的特征谱应努力做到包括化学和药效两方面的信息，开展组效关系和谱效关系研究。如肖小河等开展的指纹图谱与生物热活性的谱-效关系研究^[17]。

由于中药材属于复杂体系，因此单波长下的一维指纹图谱存在如下几个方面的局限性：(1)对于中药分析体系，有效成分的紫外吸收波长有很大差别，许多有效成分在选定的单一波长下没有吸收或者吸收很差，因此单一波长下的指纹图谱往往很难全面

表达中药的质量特征；(2)目前用 HPLC/DAD 获取的指纹图谱，只有一个波长下的色谱数据得到利用，造成了信息资源的极大浪费。针对这些问题，人们进行了大量研究，提出了不少解决办法。徐燕等根据中药的特点——含有的多类有效成分有不同的光谱特征，提出选取几个不同检测波长，同时对多类成分进行测定，由此发展出了多波长指纹图谱^[8]。这个技术已应用于决明子的双波长^[18]及多波长^[19]指纹图谱的研究等。相似度评价时，若将 DAD 采集的全部数据用于比较，不仅数据处理量大，而且也无必要。因为在某些波长下，一些成分并无吸收，对相似度评价无贡献。为此，聂磊等^[11]研究了指纹图谱的融合方法，将三张不同波长色谱指纹图谱所包含的信息有机的结合起来构成一张指纹图谱来整体表征。融合既包括多维数据的简单混和，也包括多维数据的相互交叉与综合。最常用两种方法，一是将几个特征吸收波长下的指纹图谱数据矩阵通过串连集成的方式转化为相应的数据向量的整合法^[11]，二是进一步减小数据处理量的主成分分析方法。严诗楷等使用主成分分析法，发展了基于 DAD 检测器的二维指纹图谱，采用主成分分析方法进行多维数据的融合，在保证数据信息损失最小的前提下，将不同波长下高效液相色谱指纹图谱的数据融合成一张色谱指纹图谱，充分体现出色谱和光谱的多维信息。偏最小二乘线性判别分析等方法也得到了很好的应用^[20]。

随着指纹图谱的实用性和重要性的增加，许多新的研究方向也不断涌现，如结合计算机及网络技术的数据挖掘技术^[21]和数据库管理系统^[22]等等。

中药指纹图谱不仅已应用于中药质量评价，而且与过程分析技术(PAT)结合在中药生产过程质量控制中发挥重要作用。杨辉华等建立了在线中药指纹图谱测定系统，采用在线近红外光谱对中药生产过程进行实时监测，通过数学建模技术将在线光谱转化为代表中药质量信息的指纹图谱和指标成分的含量，实现对中药生产工艺的过程监控和基于质量参数的智能化控制^[23, 24]。最近出版的中药指纹图谱的专著对中药指纹图谱技术的发展及其在中药质量评价、质量控制和新药研发中的应用作了比较全面的阐述^[25]。

2.2 多指标成分定性定量分析技术

中药指标成分定性定量分析是中药信息表达中的重要内容，但传统的质量控制方法仅仅测定药材

或成药中的 1~2 种有效成分(或指标成分). 由于缺乏相应的理论指导, 缺乏相应的化学成分和药效药理研究基础, 所测定的有效成分(指标成分)的特征性和系统性不能保证, 往往很难对药材或制剂的特性有一个全面的描述, 从而不能很好的控制产品质量. 基于分析技术和方法的不断发展, 进行了多指标成分定性定量的研究. 目前应用最广泛的技术和方法有高效液相色谱-质谱分析法, 高效液相色谱-核磁共振法以及多种质谱技术联用的组合质谱法.

在 HPLC-MS 的使用上, Wang 等^[26]利用 LC-ESI-MS/MS 测定了人参中 7 种人参皂苷(Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rf, Rg1)的含量. 而曲峻等开发了苷类化合物快速筛查的方法^[27], 采用能量梯度中性丢失扫描法, 对 16 种苷类化合物实现了快速定性和定量分析. 近些年来, 利用液质联用技术进行中药材及中成药中多种成分同时定量的研究也不断开展^[28-30], 多个课题组的相关工作也有大量报道, 如果德安^[38]、张卫东^[31]、李萍^[32]和程翼宇^[33]等. 唐惠儒等采用 HPLC-NMR 联用方法对中药材中多种物质进行定量研究^[34, 35]. 如对丹参和其替代物鼠尾草属植物的水提取物中的多种成分同时进行了分析, 并进行了含量的比较^[36].

LC/MS 技术具有分析范围广、前处理简单等优势, 但由于没有相应的谱库匹配, 致使其在未知化合物鉴定领域的应用受到一定限制. 因此, 开发新的 LC/MS 方法测定未知化合物势在必行. 章弘扬等结合两种质谱技术, 飞行时间质谱和离子阱质谱, 利用前者质谱精准质量数测定和后者多级碎片分析的特点, 进行中药中小分子化合物的定性定量研究. 他们以中药复方清开灵注射液为研究对象, 鉴定了全方中来源于不同药材的 33 种主要化合物, 并对各成分的药材归属及复方质量控制进行了研究^[37]. 果德安等也进行了相关研究^[38-40].

2.3 指纹图谱与定量测定相结合

将指纹图谱和多指标成分定性定量测定相结合, 表达中药整体信息, 出现了定量指纹图谱. 其中, 融合了定性定量信息的指纹图谱的相似度计算是一个重要环节, 基于已有的多种相似度计算方法^[41], 如应用最广泛的相关系数、夹角余弦算法^[42-44]等, 研究者引入相似系统理论中的程度相似度的计算方法^[45], 使得中药指纹图谱包含的定性和定量信息得以充分利用, 达到控制评价样品的质量等目的. 其灵敏性也

优于前人的相关系数和夹角余弦评价指标^[46].

3 中药成分研究策略的改变

中药是一个复杂体系, 其成分研究一直是有难度的工作, 以前采取的主要方法是植物化学分离的方法, 但工作量极大, 而且与中药整体性的特征不符, 难以代表中药的整体作用, 也很难体现中药多组分之间的协同作用, 因此在中药现代化研究进程中很多科学家一直都在致力于发展聚焦中药复杂体系的研究策略和研究方法. 主要有以整体性为策略的组学研究方法. 其中最具代表性的 2005 年罗国安等提出的化学物质组学研究理论^[47-49]和 2007 年梁鑫淼等提出的本草物质组研究计划^[50, 51]. 另外, 备受关注的中药毒性成分的分析也有大量的报道.

3.1 化学物质组学

化学物质组学就是研究化学物质组的组成及其相互关系的一种方法. 它是在复杂性科学理论的指导下, 采用层次化、系统化及逐步优化的研究策略. 按照不同层次的分类, 可以将化学物质组分为整体化学物质组、有效化学物质组和有效化学成分群三个层次.

化学物质组学应用于中药方剂的研究需要确定一定的适应症或证及功能主治并建立可行的评价模型和参数, 按照层次化、系统化及逐步优化的研究策略, 首先要保证全方确有疗效, 然后按照药材或者按照化学性质的不同分成若干个子化学物质组, 通过适当的数学设计, 研究不同子化学物质组的各种配伍化学信息与药效信息的相关性, 弄清楚各组分之间的相互关系, 在保效的原则下化学物质组, 有效化学物质组, 有效化学成分群对于特定功能主治的效果是相当的, 但是研究层次是逐步深入的. 化学物质组学有两种策略, 一种是自上而下, 即从整体复方出发, 从整体到局部, 确定和优化复方组分的最佳配伍; 另一种是自下而上, 即从药材出发, 首先筛选各药材的有效组分, 再将各种有效组分配伍组成新的复方. 化学物质组学的研究方法在实际的研究中也得到了应用, 并证明了它的合理性和有效性. 罗国安等在对清开灵注射液的系统性研究时, 针对抗脑缺血级联反应, 通过组效关系分析, 确定了 8 味药材组成的复方(整体化学物质组)中起主要药效作用的为 4 类有效

组分(有效化学物质组), 成功开发为有效组分配伍的新复方(组分中药). 和北京中医药大学李澎涛课题组合作开展后续的研究证实了此组分中药达到保效的要求, 且更安全可控, 取得的相关成果已获 2006 年度国家科技进步二等奖. 在此基础上, 也开展了有效成分群的研究, 张敏等提出了用于中药有效组分分离的集成化扩张床技术, 并用于中药栀子中环烯醚萜苷类组分、西红花苷类组分和丹参中总丹酚酸类组分的集成化制备^[52, 53]. 并利用高速逆流色谱纯化方法, 对有效成分栀子苷、藏红花素-1 和丹参酚酸 B 进行了精细分离^[54].

3.2 本草物质组计划

2007 年, 梁鑫淼等提出了本草物质组计划. 本草物质组从中药材出发, 旨在全面解析中药材物质组成、结构和功能, 构建本草物质资源库. 其中, 本草物质结构组专注于中药的物质基础研究, 本草物质功能组专注于中药的生物学功能研究, 二者结合诠释中药多组分多靶点整合调节机制. 2008 年, *Science* 的 News 栏目以“中国启动本草物质组计划”为题进行了报道.

本草物质组的研究基本内容包括本草物质结构组、功能组和中医药理论三大部分. 具体内容包括: 重大疾病防治中药方剂筛选及评价; 本草物质高通量制备及表征的方法与技术; 高内涵本草物质资源库的构建; 本草物质芯片研究; 本草物质资源的高通量、高内涵筛选与评价; 多组分、多靶点、整合调节中医药理论.

基于此研究思想, 梁鑫淼等对防风 and 金银花等中药材开展了系统的研究. 在防风的研究中, 提取并鉴定了防风中 52 个、关防风 53 个、西防风 48 个、口防风 49 个化合物, 除去共有峰外, 总共鉴定出 69 个化合物, 主要为萜类化合物、链状脂肪族化合物(烷烃、醇、醛、羧酸)^[55]. 在金银花研究中, 采用多种仪器分析技术定性了其中的近两百个化合物^[56].

3.3 毒性成分的分析

中药的安全性问题的报道逐渐增多, 中药中毒性成分的分析也成了研究的热点. 对于乌头中含有的有毒性的双萜类生物碱——乌头碱, 次乌头碱、新乌头碱、脱氧乌头碱和苯甲酰新乌头原碱, Wang 等^[57]

建立了用高效液相色谱同时定量这五种成分的分析方法. 对于可导致肾毒性的马兜铃酸, Kuo 等^[58]建立了对中药材中马兜铃酸 I 和 II 进行分析的液质联用方法. 另外, 毛细管电泳的方法也在这两种物质的检测上得到了应用^[59, 60]. 此外, 许多其他毒性成分, 如吡咯双烷类生物碱克氏千里光碱和千里光宁碱^[61]、N-甲基金鸡纳花碱、安那吉碱和麝香叶碱的分析^[62]也有大量报道.

4 分析对象的改变

在中药分析领域的另外一个重要变化就是分析对象的改变, 20 世纪 90 年代初期研究主要以单味药材研究为主, 之后中药复方研究日益引起重视, 近年来复方配伍研究已成为关注重点, 从化学、药理学以及各种生命科学手段阐释复方配伍的科学内涵正在成为当前和下一阶段中药分析的热点. 中药复方体现了中医学的整体观念和辨证论治思想, 是中医药用药的主要形式, 也是中医药所具有的综合治疗优势的主要原因, 复方配伍理论也是中医药理论里最有特色, 具有丰富科学内涵和现实意义的内容之一. 中药复方研究成为中医药研究的主流这是一个可喜的变化和进步.

4.1 复方配伍中的化学变化

在复方配伍过程中, 药物的化学变化是配伍增效减毒的物质基础. 刘淑莹等应用高效液相色谱(HPLC)、电喷雾电离(ESI)-串联质谱(MS^2)及傅里叶变换质谱等技术^[63-65], 研究复方中药煎煮过程、配伍过程中发生的化学反应和化学成分的变化, 进而揭示复方中药的配伍原则及解毒机理, 提供了一种新的方法去解释中药的配伍理论.

在人参四逆汤和八味地黄汤的研究中, 针对君药附子, 应用质谱等技术分别研究与之配伍的甘草、生姜、人参及山茱萸、山药、肉桂、丹皮、泽泻、地黄、茯苓等共煎液中双酯型乌头碱的变化, 揭示了“解毒”的化学依据. 同时也研究了附子与白、半夏、贝母等相悖的配伍机理. 所谓的“解毒”, 从化学的角度解释为单煎过程或与其他药味(如甘草等)共煎过程能促进毒性双酯型乌头生物碱水解成毒性小的单酯型生物碱或者是生成毒性小的长链酯类生物碱; 或者是抑制毒性双酯型生物碱的溶出, 从而减小了附子的毒性. 而有的药味(如半夏等)不利于甚至抑制

其水解和长链生物碱生成, 或者是有利于有毒生物碱的溶出, 这些药味与附子配伍是相忌的^[65].

4.2 复方配伍中的增效减毒效应研究方法

在研究化学变化的同时, 对于其增效减毒的作用的研究也十分必要. 但由于其物质基础即化学成分的复杂性, 此方面研究一直以来都难以取得良好的进展. 随着研究的深入和学科之间的不断交叉, 人们开始用系统生物学的方法来研究它, 如代谢组学的方法, 蛋白组学的方法和基因组学的方法等.

在对中药双龙方配伍研究中, 夏建飞等发现采用一些常规的生理生化指标说明经过药材配伍后的疗效要好于单味药材, 但用于配伍比例的优化研究时发现这些评价指标区分度不显著. 但通过使用 UPLC-TOF-MS 对老鼠血浆进行代谢组学研究, 使用 PCA 进行聚类, 可以明显看出原方配伍比例组与空白组聚为一类, 并与模型组显著分开, 而其他几个比例的干预组都无法达到此效果, 表明经验配伍比例的治疗效果要明显优于其他各组, 即此配伍达到了增效的目的. 由此可见, 代谢组学可以在一定程度上说明中药配伍的科学性和合理性, 并对配伍比例研究提供一个科学的手段^[66].

配伍还具有减毒作用, 罗国安等在中药六神丸安全性评价的研究中, 采用代谢组学的方法, 结合代谢轨迹示踪法, 直观地体现出六神丸配伍后, 蟾酥及雄黄的毒性作用大大减小, 并解释了复方配伍后减低雄黄毒性的分子作用机制^[67-69]. 可见代谢组学对中药配伍减毒的研究有良好的作用. 为了进一步研究毒性作用的机理, 需要借助基因组学和蛋白组学. 罗国安与第二军医大学张卫东教授合作, 以临床疗效确切但又含有有毒药材(如蟾酥)的中成药大品种麝香保心丸开展系统性的毒理学研究. 设计了不同组别的动物实验, 采用基因表达谱芯片和基因定量技术, 比较蛋白组学技术, 定量代谢组学技术, 将基因-蛋白-代谢三个水平的研究结合, 阐述麝香保心丸中主要毒性药材蟾酥的毒性作用机制以及麝香保心丸复方配伍减毒的科学内涵. 希望能为系统生物学研究中药的毒理和安全性评价提供范例.

5 中药药物效应的分析模式的改变

随着系统生物学的发展, 人们已经越来越倾向

于将整个生物体看作一个整体的系统进行研究, 而随着中药成分研究中的各种组学的提出, 中药也已经作为一个系统进行研究. 两者的作用方式也由原来的单个化学成分对单个靶点, 慢慢发展成“系统对系统”的作用研究.

5.1 中药代谢动力学——代谢组学

中药复方在药效学和分子药理研究等方面取得了较好的进展. 刘昌孝院士等提出了基于代谢组学的方药指纹-药代标示物-药效靶标三维模式的中药复方代谢的研究设想, 并开展了大量研究^[70, 71]. 王广基等也围绕代谢组学研究技术在中医证动物模型评价、“方证对应”研究、中药整体药效作用评价及作用机理研究等方面进行了系统性工作^[72-74].

许国旺等^[75]自主研发了一套全自动亲水色谱柱/反相色谱柱加和转换的液质联用体系, 从而将极性大的化合物进行了更细致分离, 扩大了信息量, 有助于全面准确衡量代谢情况. 这套体系能简单而有效地完成极性范围很宽的不同物质的分离分析. 并将这个分析体系应用于人参皂苷单体 Rg3 对小鼠的代谢的影响, 以代谢组学的方法探讨中药的作用机理^[76]. 在整体作用机理的研究方面, 王喜军等基于传统的血清药物化学研究, 结合中药的化学成分信息, 详细研究中药的入血成分及其在体内的代谢变化^[77-80], 从而明确中药实际产生作用的有效成分群或药效物质基础, 并阐明其代谢的动力学, 建立了一套中药血清药物化学的研究方法. 章弘扬等在化学物质组学理论的指导下, 研究药物的入血成分, 并将这些物质作为外界刺激, 从而研究在该刺激下机体的系统生物学变化, 以此来探讨中药的作用机理^[81].

5.2 整体系统生物学

中药复方药效成分群与人体之间存在非线性的复杂作用关系. 中药复方作用机理和配伍评价的研究必须牢牢把握中药复方作用的整体性特征, 这种整体性本质上体现为中药与人体两个复杂系统的相互作用. 只有在中医理论指导下结合现代科学技术深刻地揭示这两个系统间的相互作用关系, 才能全面深入地阐明中药复方配伍理论、作用机理及药效物质基础. 要达到这一目标, 需要两方面结合: 一方面是生物机体(应答系统)在中药干预过程中的系统特征的整体刻画(系统生物学解决的问题), 另一方面

是中药复方(干预系统)化学物质系统内在关系的系统揭示(需要化学物质组学解决的问题), 将两个系统关联起来才能够从整体层次上揭示其相互作用. 中药复方的研究要求建立与其特点相适应的“系统-系统”的研究方法. 其中, 主要成分(组分)对作用靶点的精确作用及各组分(成分)间的相互作用是中药药理和药物效应研究中的弱项. 陈竺院士等从分子水平阐明了复方黄黛片治疗白血病的多成分多靶点协同作用机理, 为此方面研究提供了优秀的范例^[82].

罗国安等提出应在现有的系统生物学基础上, 发展整合化学物质组学的整体系统生物学(Global Systems Biology). 所建立的整体系统生物学通过化学物质组学表征药物干预系统的组成及相互关系, 通过系统生物学刻画生物系统的应答过程, 进一步整合分析两个系统间的交互关系, 即系统揭示化学物质组的变化与生物系统应答的时空响应的相关性(实现方-证信息的关联). 研究思路和内容示意图如图2所示.

所建立的方法体系已应用于双龙方的复方配伍和作用机理研究^[84~86]. 采用冠心病心肌梗塞模型开展双龙方的组效学研究, 通过化学物质组学的方法确定了双龙方的主要有效组分, 并在增效减毒的原则下对双

龙方中的有效组分进行了筛选和优化, 实现了从药材配伍到有效组分配伍的二次开发, 药效作用优于原方, 主要的药效物质(90%以上)明确可控. 在动物实验中发现双龙方可能对干细胞的定向分化具有促进作用的基础上, 建立了双龙方干预的干细胞模型, 采用药理学和蛋白质组学、基因组学及代谢组学等系统生物学相关技术开展了作用机理探索性研究工作.

6 小结与展望

在国际上, 中药已经成为人们关注的焦点, 围绕中药的分析, 许多公共和私人的研究所都在进行相关研究. 但这些研究依然存在了许多问题亟待解决. (1)中药成分复杂, 许多化学成分还难以准确定性, 亟需建立像国际 KEGG、HMDB 基因和代谢物的数据库等类似的中药数据库, 资源共享; (2)中药分析在发展新方法新技术的同时也需注意加强集成和整合, 例如多种分析检测技术的联用和整合, 定性定量测定的结合, 整体表征与局部特征的结合等, 要针对中医药现代化研究中的重大科学问题提出系统的解决方案; (3)中药作用机理较为复杂, 需要重视中药化学成分、代谢物、蛋白质及基因数据与临床数据的结合,

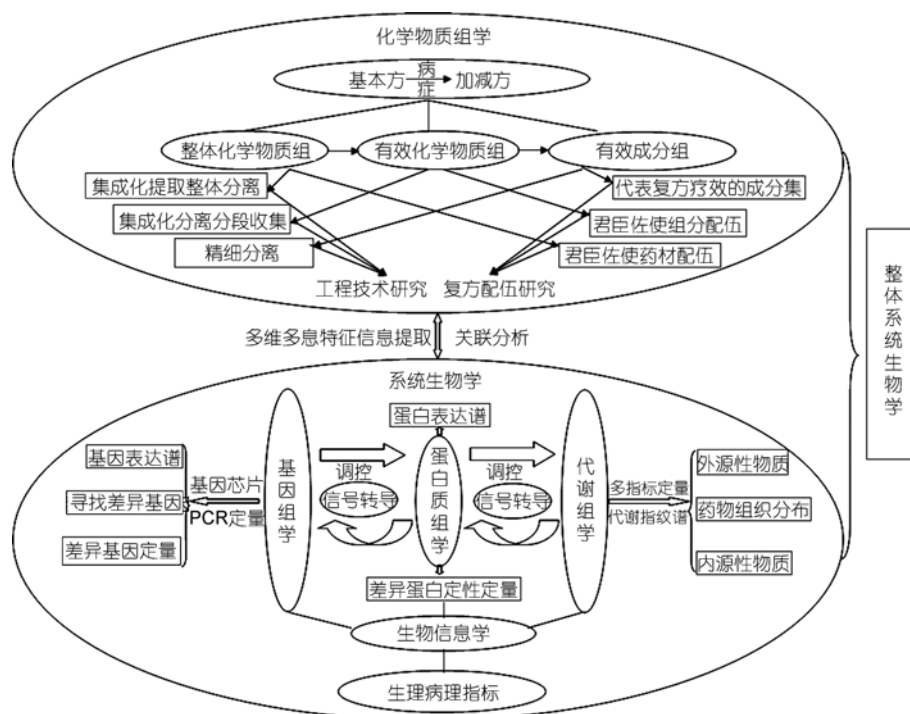


图2 整体系统生物学研究示意图^[83]

通过信息挖掘,寻找生物标志物,探寻机理. 中医药系统生物学中需要发展各种新技术、新方法,通过化学成分-基因-蛋白-代谢这样一个体系来系统性的研

究中药作用机理. 我们深信,中药分析中创新性思想、方法和技术不断地涌现,必将推动中医药现代化研究的不断持续发展.

致谢 本工作得到国家自然科学基金(20805026)、科技部国际合作科技项目(2010DFA32420)、国家科技支撑计划课题(2006BAI08B04)、国家重点基础研究发展计划(2007CB714505)和国家“新药创制”重大专项课题(2009ZX09311-001)资助,特此一并致谢.

参考文献

- 1 罗国安,王义明,曹进. 建立我国现代中药质量标准体系的研究. 世界科学技术-中药现代化, 2002, 4(4): 5
- 2 Brian TS, Sara C, Erdal B, Ikhlas AK. The role of chemical fingerprinting: application to Ephedra. *Phytochemistry*, 2003, 62: 911—918
- 3 Ehab AA, John RV, Ikhlas AK. High speed extraction and HPLC fingerprinting of medicinal plant-I. Application to Passiflora Flavonoids. *Pharm Bio*, 2002, 40(2): 81—91
- 4 中华人民共和国药典(2010版)一部
- 5 曹进,饶毅,沈群,王义明,罗国安. 中药注射剂指纹图谱分析. 世界科学技术-中药现代化, 2001, 3(4): 20—24
- 6 罗国安,梁琼麟,王义明,胡坪,姜志宏. 世界科学与技术-中药现代化, 2004, 6(10): 49—53
- 7 罗国安,王义明,曹进. 多维多息特征谱及其应用. 中成药, 2000, 22(6): 395—397
- 8 徐燕,曹进,王义明,罗国安. 多波长高效液相色谱法同时测定栀子中的三类成分. 药学学报, 2003, 38(7): 543—546
- 9 聂磊,罗国安,曹进,王义明. 中药二维信息指纹图谱模式识别. 药学学报, 2004, 39: 136—139
- 10 Nie L, Cao J, Wang YM, Luo GA. Comparison of methods for evaluating the similarity of fingerprints of Traditional Chinese Medicine in chemical pattern recognition. Proc. of Int. 10th Beijing Conf. Exhib. on Instrum. Analysis, 2003, G 49
- 11 聂磊,胡震,罗国安,王义明,曹进. 中药指纹图谱的融合技术. 分析化学, 2005, 33: 898
- 12 Yan SK, Xin WF, Wang YM, Luo GA, Cheng YY. An approach to develop two-dimensional fingerprint for the quality control of qingkailing injection from DAD chromatogram. *J Chromatogr A*, 2005, 1090: 90—97
- 13 曹进,徐燕,王义明,罗国安. 栀子药材的指纹图谱整体性分析. 分析化学, 2004, 32(7): 875—878
- 14 王勇,杨辉华,胡坪,梁琼麟,王义明,罗国安. 近红外结合HPLC快速检测在丹酚酸B镁盐质量控制中的应用. 中国化学会第九届分析化学年会暨全国原子光谱学术会议, 2006
- 15 艾立,梁琼麟,罗国安,杨辉华,王义明. 近红外光谱在药学中的应用. 亚太传统医药, 2008, 4: 53—54
- 16 Kang J, Zhou L, Sun JH, Han J, Guo DA. Chromatographic fingerprint analysis and characterization of furocoumarins in the roots of Angelica dahurica by HPLC/DAD/ESI-MSⁿ technique. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2008, 47(4-5): 778—785
- 17 Kong WJ, Zhao YL, Shan LM, Xiao XH, Guo WY. Spectrum-effect relationships between HPLC fingerprints and biot thermo-logical activity of Zuojinwan and its similar formulaes. *Acta Chimica Sinica*, 2008, 66(22): 2533—2538
- 18 Lai YH, Ni YN, Kokot S. Authentication of Cassia seeds on the basis of two-wavelength HPLC fingerprinting with the use of chemometrics. *Chin Chem Lett*, 2010, 21(2): 213—216
- 19 Ni YN, Lai YH, Brandes S, Kokot S. Multi-wavelength HPLC fingerprints from complex substances: An exploratory chemometrics study of the Cassia seed example. *Anal Chim Acta*, 2009, 647(11): 149—158
- 20 Yi LZ, Yuan DL, Liang YZ, Xie PS, Zhao Y. Quality control and discrimination of Pericarpium Citri Reticulatae and Pericarpium Citri Reticulatae Viride based on high-performance liquid chromatographic fingerprints and multivariate statistical analysis. *Anal Chim Acta*, 2007, 588(2): 207—215
- 21 张晓帆,董鸿晔,金杰,孙国祥. 基于SQL server 2005 的数据挖掘技术在中药指纹图谱数据分析中的应用. 沈阳药科大学学报, 205—212
- 22 王作君,董鸿晔,孙国祥. 基于NET的B/S结构的中药指纹图谱数据库管理系统. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(1): 91—94
- 23 杨辉华,覃锋,王义明,罗国安. NIR光谱的 Isomap-PLS 非线性建模方法. 光谱学与光谱分析, 2009, 29(2): 322—326
- 24 吕琳昂,师涛,杨辉华,梁琼麟,王义明,罗国安. NIR在线检测监控安神补脑液水提过程的研究. 中草药, 2009, 40(2): 224—228
- 25 罗国安,梁琼麟,王义明. 中药指纹图谱—质量评价、质量控制与新药研发. 北京: 化学工业出版社, 2009
- 26 Wang X, Sakuma T, Ebenezer A, Gerald KS. Determination of ginsenosides in plant extracts from *Panax ginseng* and *Panax quinquefolius* L. by LC/MS/MS. *Anal Chem*, 1999, 71: 1579—1584
- 27 Qu J, Liang QL, Luo GA, Wang YM. Screening and identification of glycosides in biological samples using energy-gradient neutral loss

- scan and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Chem*, 2004, 76: 2239—2247
- 28 Wang ZJ, Wo SK, Wang L. Simultaneous quantification of active components in the herbs and products of Si-Wu-Tang by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2009, 50(2): 232—244
- 29 Dong L, Wang JY, Deng CH, Shen XZ. Gas chromatography-mass spectrometry following pressurized hot water extraction and solid-phase microextraction for quantification of eucalyptol, camphor, and borneol in Chrysanthemum flowers. *J Sep Sci*, 2007, 30(1): 86—89
- 30 Wan JB, Li P, Li SP, Wang YT, Dong TTX, Tsim KWK. Simultaneous determination of 11 saponins in Panax notoginseng using HPLC-ELSD and pressurized liquid extraction. *J Sep Sci*, 2006, 29(14): 2190—2196
- 31 Liang X, Zhang X, Dai WX, Lv YH, Yan SK, Zhang WD. A combined HPLC-PDA and HPLC-MS method for quantitative and qualitative analysis of 10 major constituents in the traditional Chinese medicine Zuo Gui Wan. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2009, 49(4): 931—936
- 32 Xia L, Liu HL, Li P, Zhou JL, Qi LW, Yi L, Chen J. Rapid and sensitive analysis of multiple bioactive constituents in Compound Danshen preparations using LC-ESI-TOF-MS. *J Sep Sci*, 2008, 31(18): 3156—3169
- 33 Ye ZL, Hu CC, Fan XH, Cheng YY. Simultaneous analysis of seven major saponins in Compound Danshen Dropping Pills using solid phase extraction and HPLC with DAD and ESI-MS detectors. *J Liquid Chromatogr & Related Technol*, 2006, 29(11): 1575—1587
- 34 Tang HR, Xiao CN, Wang YL. Important roles of the hyphenated HPLC-DAD-MS-SPE-NMR technique in metabonomics. *Magn Reson Chem*, 2009, 47: S157—S162
- 35 Xiao CN, Wang YL, Tang HR. Revealing the metabonomic variation of rosemary extracts using ¹H NMR spectroscopy and multivariate data analysis. *J Agric Food Chem*, 2008, 56: 10142—10153
- 36 戴惠, 唐惠儒. 鼠尾草属植物的代谢组NMR分析研究. 第十五届全国波谱学学术会议论文摘要集, 2008
- 37 Zhang HY, Hu P, Luo GA. Screening and identification of multi-component in Qingkailing injection using combination of liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry and liquid chromatography/ion trap mass spectrometry. *Anal Chim Acta*, 2006, 577: 190—200
- 38 Ye M, Yan Y, Guo D. Characterization of phenolic compounds in the Chinese herbal drug Tu-Si-Zi by liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19(11): 1469—1484
- 39 Ye M, Guo D. Analysis of bufadienolides in the chinese drug chansu by high-performance liquid chromatography/diode array detection/atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19: 1881—1892
- 40 Ye M, Guo D. Electrospray and atmospheric pressure chemical ionization-ion trap tandem mass spectrometry investigations of taxoids. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19: 818—824
- 41 张聪, 王志华, 金德庄. 中国红参与高丽红参的指纹谱(HPLC-FPS)比较研究. *中成药*, 2001, 23(3): 160—163
- 42 倪力军, 李鹏, 郑荣. 丹参提取物红外指纹图谱间相似度的定量分析. *中成药*, 2002, 24(2): 79—82
- 43 王龙星, 肖红斌, 梁鑫淼. 一种评价中药色谱指纹谱相似性的新方法: 向量夹角法. *药学报*, 2002, 37(9): 713—717
- 44 孟庆华, 刘永锁, 王健松. 色谱指纹图谱相似度的新算法及其应用. *中成药*, 2003, 25(1): 4—8
- 45 刘永锁, 孟庆华, 蒋淑敏, 胡育筑. 相似系统理论用于中药色谱指纹图谱的相似度评价. *色谱*, 2005, 23: 158—163
- 46 刘永锁, 曹敏, 王义明, 罗国安. 相似系统理论定量评价中药材色谱指纹图谱的相似度. *分析化学*, 2006, 3: 333—337
- 47 罗国安, 王义明. 中药复方有效部分研究方法以及理论初探. *中成药*, 1997, 19(8): 44—45
- 48 罗国安, 王义明. 中药复方物质基础和药效相关性研究. *世界科学技术-中药现代化*, 1999: 111—115
- 49 罗国安, 梁琼麟, 张荣利, 王义明, 刘清飞, 胡坪. 化学物质组学与中药方剂研究. *世界科学技术-中药现代化*, 2006, 8(1): 6—15
- 50 Richard S. Biochemistry: Lifting the veil on traditional Chinese medicine. *Science*, 2008, 319: 709—710
- 51 梁鑫淼, 钱旭红, 惠永正. 《本草物质组计划》的设想与建议. *世界科学技术-中医药现代化*, 2007, 9: 1—6
- 52 张敏, 胡坪, 梁琼麟, 杨辉华, 刘清飞, 王义明, 罗国安. 集成化扩张床技术及其在中药提取分离中的应用. *中成药*, 2008, 30(1): 106—109
- 53 Zhang M, Hu P, Liang QL, Yang HH, Liu QF, Wang YM, Luo GA. Direct process integration of extraction and expanded bed adsorption in the recovery of crocetin derivatives from fructus gardenia. *J Chromatogr B*, 2007, 858(1-2): 220—226
- 54 Zhang M, Ignatova S, Liang QL, Wang YM, Luo GA. Rapid and high-throughput purification of salvianolic acid B from Salvia miltiorrhiza Bunge by high-performance counter-current chromatography. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(18): 3869—3873
- 55 严云丽, 张华, 金高娃, 章飞芳, 梁鑫淼. 防风挥发油化学成分分析比较. *世界科学技术—中医药现代化*, 2009, 11(3): 400—406
- 56 王艳萍, 薛兴亚, 章飞芳, 梁鑫淼. 正相液相-气相-质谱联用技术分离分析金银花挥发油化学成分. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2008, 10(6): 45—55
- 57 Wang ZH, Wen J, Xing JB, He Y. Quantitative determination of diterpenoid alkaloids in four species of Aconitum by HPLC. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2006, 40(4): 1031—1034
- 58 Kuo CH, Lee CW, Lin SC. Rapid determination of aristolochic acids I and II in herbal products and biological samples by ultra-high-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta*, 2010, 80(5): 1672—1680
- 59 Dahab AA, Smith NW, Marlin N. Determination of aristolochic acid i and ii in traditional chinese medicine by HPCE with label free

- intrinsic imaging. *Chromatographia*, 2009, 70(3-4): 467—473
- 60 Fu XF, Liu Y, Li W, Pang NN. Analysis of aristolochic acids by CE-MS with carboxymethyl chitosan-coated capillary. *Electrophoresis*, 2009, 30(10): 1783—1789
 - 61 Jiang ZJ, Liu F, Goh JLL. Determination of senkirkine and senecionine in *Tussilago farfara* using microwave-assisted extraction and pressurized hot water extraction with liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Talanta*, 2009, 79(2): 539—546
 - 62 Betz JM, Andrzejewski D, Troy A, Casey RE, Obermeyer WR, Page SW, Woldemariam TZ. Gas chromatographic determination of toxic quinolizidine alkaloids in blue cohosh *Caulophyllum thalictroides* (L.) Michx. *Phytochem Analysis*, 1998, 9(5): 232—236
 - 63 Wang Y, Liu ZQ, Song FR, Liu SY. Study on the combination principles about aconite roots by electrospray ionization mass spectrometry. *Acta Pharm Sin*, 2003, 38(6): 451—454
 - 64 Song FR, Cui M, Liu ZQ, Liu SY. Multiple-stage tandem mass spectrometry for differentiation of isomeric saponins. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2004, 18: 2241—2248
 - 65 刘淑莹, 许庆轩, 刘志强. 利用电喷雾质谱技术研究复方中药的配伍原则. 质谱学报, 2004, 25, suppl: 117—118
 - 66 夏建飞, 梁晓萍, 罗国安. 代谢组学研究用于中药配伍的研究. 第十七届全国色谱学术报告会及仪器展览会, 2009, 湖南长沙
 - 67 曹阳, 罗国安, 王义明. 六神丸中蟾蜍二烯内酯类成分的含量测定. 中成药, 2008, 30(1): 64—67
 - 68 Cao Y, Zhao LL, Liang QL, Bi KS, Wang YM, Luo GA. Study of the determination and pharmacokinetics of bufadienolides in dog's plasma after administration of Liu-Shen-Wan by high performance liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr B*, 2007, 853: 227—233
 - 69 吴倩, 梁琼麟, 罗国安, 王义明. 六神丸可溶性砷形态的 HPLC-ICP-MS 研究. 中国药科大学学报, 2007, 38(4): 332—335
 - 70 肖学风, 刘昌孝. 基于代谢组学的降脂中药的作用物质基础及作用机制研究探索, 2009, 28(1): 54—56
 - 71 Yu F, Gao J, Zeng Y, Liu CX. Inhibition of Coix seed extract on fatty acid synthase, a novel target for anticancer activity. *J Ethnopharmacology*, 2008, 119(2): 252—258
 - 72 王广基, 郝海平, 阿基业, 严蓓, 查伟斌. 代谢组学在中药方剂整体药效作用及机制研究中的应用与展望. 中国天然药物, 2009, 7(2): 82—89
 - 73 严蓓, 阿基业, 郝海平, 王广基, 朱萱萱, 查伟斌, 刘林生, 管恩泽, 张颖, 顾胜华, 黄青, 郑媛婷. 心血瘀阻与气阴两虚证心肌缺血大鼠模型的代谢组学表征与辨识. 中国科学 C 辑, 2008, 51(12): 1143—1151
 - 74 Lu YH, A J, Wang GJ, Hao H, Huang Q, Yan B, Zha W, Gu S, Ren H, Zhang Y, Fan X, Zhang M, Hao K. Gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry based metabonomic approach to differentiating hypertension- and age-related metabolic variation in spontaneously hypertensive rats. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008, 22: 2882—2888
 - 75 Wang Y, Wang JS, Yao M, Zhao XJ, Fritsche J, Schmitt-Kopplin P, Cai ZW, Wan DF, Lu X, Yang SL, Gu JR, Haring HU, Schleicher ED, Lehmann R, Xu GW. Metabonomics study on the effects of the ginsenoside Rg3 in a β -cyclodextrin-based formulation on tumor-bearing rats by a fully automatic hydrophilic interaction/reversed-phase column-switching HPLC-ESI-MS approach. *Anal Chem*, 2008, 80: 4680—4688
 - 76 Xia JF, Liang QL, Hu P, Wang YM, Luo GA. Recent trends in strategies and methodologies for metabonomics. *Chin J Anal Chem*, 2009, 37(1): 136—143
 - 77 王喜军. 中药及中药复方的血清药物化学研究. 世界科学技术-中药现代化, 2002, 4(2): 1—4
 - 78 王喜军, 张宁, 孙晖. 六味地黄丸的血清药物化学研究. 中国天然药物, 2004, 2(4): 219
 - 79 Wang XJ, Lv HT, Sun H. Quality evaluation of Yin Chen Hao Tang extract based on fingerprint chromatogram and simultaneous determination of five bioactive constituents. *J Sep Sci*, 2008, 31(1): 9—15
 - 80 Lv HT, Sun H, Wang XJ. Simultaneous determination by UPLC-ESI-MS of scoparone, capillarisin, rhein, and emodin in rat urine after oral administration of Yin Chen Hao Tang preparation. *J Sep Sci*, 2008, 31(4): 659—666
 - 81 Zhang HY, Liang QL, Luo GA. Metabolomic profiling of rat serum associated with isoproterenol-induced myocardial infarction using ultra-performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry and multivariate analysis. *Talanta*, 2009, 79(2): 254—259
 - 82 Zhang SJ, Ma LY, Huang QH, Li G, Gu BW, Gao XD, Shi JX, Wang YY, Gao L, Cai X, Ren RB, Zhu J, Chen Z, Chen SJ. Gain-of-function mutation of GATA-2 in acute myeloid transformation of chronic myeloid leukemia. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2008, 105(6): 2076—2081
 - 83 罗国安, 梁琼麟, 王义明, 刘清飞, 李雪. 中医药系统生物学发展及展望, 中国天然药物, 2009, 7(4): 242—248
 - 84 Ye NS, Chen J, Luo GA, Zhang RL, Zhao YF, Wang YM. Proteomic Profiling of Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Induced by 5-Azacytidine. *Stem Cells and Development*, 2006, 15(5): 665—676
 - 85 叶能胜, 赵艳峰, 张荣利, 冯雪, 王义明, 罗国安. 双龙方干预骨髓间充质干细胞分化过程的蛋白表达. 中成药, 2007, 01: 24—29
 - 86 Zhang HY, Chen X, Hu P, Liang QL, Liang XP, Wang YM, Luo GA. Metabolomic profiling of rat serum associated with isoproterenol-induced myocardial infarction using ultra-performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry and multivariate analysis. *Talanta*, 2009, 79(2): 254—259

Recent advance of Traditional Chinese Medicine analysis

Xia JianFei^{1,2}, LIANG QiongLin¹ & LUO GuoAn¹

¹ Key Lab of Bioorganic Phosphorus Chemistry & Chemical Biology (Ministry of Education), Analysis Center, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China

² School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

Abstract: In recent years, there has been great progress in the field of analysis of Traditional Chinese Medicine (TCM), with the following features: the research object of TCM analysis has been beyond the common analysis technology and focused on the key scientific issues of TCM; it has been beyond the tool of chemical analysis and tried to set up new systems to solve the key issues of TCM by integrating the methods and technologies of various subjects; the analysis has been beyond the identification of the composition of TCM and paid more attention to the relationship between composition and function. Therefore, the progress and trend of modern TCM analysis is discussed and prospected in the present review paper, focusing on four aspects, namely the changes of information expression patterns, the changes of research strategies on TCM chemistry, the changes of the research objects and the changes of analysis model of pharmaceutical activity.

Keywords: Traditional Chinese Medicine, information expression, chemical research, research object, pharmaceutical activity