

中药活性成分筛选新技术研究进展

许 晴^{1, 3}, 李 智^{2, 3}, 万梅绪^{2, 3}, 张燕欣^{2, 3}, 李德坤^{2, 3*}, 鞠爱春^{2, 3*}

1. 河北中医学院 药学院, 河北 石家庄 050091

2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

3. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘 要: 近年来中药活性物质筛选的新技术发展迅速, 利用“受体-配体”之间的特异性结合, 快速筛选出中药材里含有的与特定靶点结合的活性小分子物质, 再进一步鉴定出活性成分结构。这些技术对阐明中药药效的物质基础和中药新药的开发具有重要意义, 是对传统药物发现方法的有利补充。综述了常用的分子对接技术、高通量筛选技术、细胞膜色谱技术的原理、特点及应用进展, 以期对中药活性成分的筛选以及新药研发提供参考。

关键词: 中药活性成分; 分子对接; 高通量筛选; 细胞膜色谱

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 07-1541-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.027

Research progress on screening technology of active ingredients in traditional Chinese medicine

XU Qing^{1, 3}, LI Zhi^{2, 3}, WAN Meixu^{2, 3}, ZHANG Yanxin^{2, 3}, LI Deikun^{2, 3}, JU Aichun^{2, 3}

1. College of Pharmacy, Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: In recent years, new screening techniques of active substances in traditional Chinese medicine have developed rapidly. These techniques use the specific binding between 'receptor-ligand' to quickly screen active small molecular substances binding to specific targets in traditional Chinese medicine. Further identification of the structure of active ingredients. It is of great significance to clarify the material basis of the efficacy of traditional Chinese medicine and the development of new drugs of traditional Chinese medicine. It is a beneficial supplement to traditional drug discovery methods. the principle, characteristics, application progress and prospect of molecular docking technology, high-throughput screening technology and cell membrane chromatography technology are reviewed, in order to provide reference for the screening method of active components of traditional Chinese medicine.

Key words: active ingredients of traditional chinese medicine; molecular docking; high-throughput screening; and cell membrane chromatography

近年来,国家多次大力强调中医药在健康中国战略中的重要作用,中药现代化研究进程也得到不断推进。相较于人工合成药物的设计模式,中药化学成分的多源性在新药研发方面有较大优势,如其活性物质结构新颖、疗效高、不良反应少,因此对中药活性物质的开发已经成为制药工业中新药研发的来源之一。最近十几年以来,以中药为来源的药

物活性物质的筛选越来越受到新药研发人员的推崇。

中药原料多来自于天然,受天气、地域差别及人为因素影响较大,距原料、半成品及终产品质量的规范化、管理的标准化还有一段差距。如果缺乏严格的质量监控标准和良好的监控方法,很难保证产品质量的均一性、稳定性。传统的中药活性成分

收稿日期: 2020-12-25

基金项目: 天津市科技重大专项与工程(18ZXXYSY00120, 18ZXXYSY00020)

第一作者: 许 晴,女,硕士,研究方向为中药生产与质量控制。E-mail: 1394114549@qq.com

*通信作者: 李德坤,男,高级工程师,研究方向为中药注射剂质量、药效及安全性评价,药物警戒。E-mail: lidekun@tasly.com

鞠爱春,男,正高级工程师,研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

的筛选以多次提取、分离为基础,通过体内及体外的药效评估对分离的组分进行活性评价,进一步筛选活性成分,找出活性最显著的组分,最后获得中药活性单体成分。研究过程周期长,工作量大、效率低,不能形成规模化的高通量筛选。随着国家“精准医疗”计划的提出,传统药物研究模式已经转向“精准”药物分子筛选技术,要求筛选出的天然活性物质具有药效显著、靶点清晰、机制明确等特点。因此,基于中药多成分、多靶点、协同作用的特点^[1],开发出针对特定的疾病靶点、全面、客观的新的筛选技术十分必要,是中药现代化的重要内容,也是提高中药疗效、稳定中药质量的重要手段。

随着生物科技、化学分离技术的不断发展,可通过多方面对中药活性成分进行筛选,从传统的筛选方法到构建不同的筛选模型^[2],使用先进的计算机技术筛选复杂中药中活性成分。开发了基于血清药物化学及血清药理学、代谢组学方法以及分子识别技术等筛选方法^[3]。运用正确的筛选方法可使中药制剂更加安全,而且剔除了致敏成分,能最大程度发挥药效。新的活性成分筛选方法可以为新药研发提供新的候选化合物,开辟新途径。现在,新的实验方法不断出现,国内外研究较多,但目前还罕见对分子对接、高通量筛选和细胞膜色谱这3方面筛选的综述文章,所以本文对这3种筛选方法进行总结,主要从方法原理、应用及其优缺点做一综述,以为中药活性成分的筛选研究提供依据。

1 分子对接技术

分子对接技术是计算机辅助设计药物领域的重要技术^[4],不仅可以研究药物中活性成分与靶点的相互作用,还可用来发现并优化先导化合物。分子对接技术又称为分子对接虚拟筛选技术^[5],其设计原理是用1个或多个蛋白质作用靶点对中药化学成分或者天然产物数据库进行筛选,寻找出与靶标蛋白特异性结合的化合物,最终筛选出具有一定活性的先导化合物。分子对接技术早期的原理是“锁-钥模型”^[6],即配体进入受体的方式如同锁和钥匙,当配体与受体结合时不发生构象变化,受体与配体被视为刚性结构;由于其局限性后期又提出了“诱导契合学说”,这一原理说明蛋白与底物结合并且发生构象变化,此时的受体与配体被视为柔性结构,该原理得到的对接结果更为准确。

1.1 分子对接技术的应用

李远洋等^[7]通过选取来自RCSB数据库中的单胺氧化酶(MAO-A)蛋白受体,运用Discovery

Studio分子模拟软件对分子蛋白文件进行去除水分子、原配体分子和蛋白分子加极性氢处理,最终得到所需MAO-A蛋白受体文件。将天然药物挥发油中12种小分子物质(木犀草素、香叶木素、迷迭香酸、薄荷酮、 α -细辛醚、 β -细辛醚、乙酸芳樟酯、梨醇酯、芳樟醇、松油醇、 α -松油烯、D-柠檬烯)与抗抑郁靶点MAO-A受体进行对接,结果表明前6种小分子均优于原配体肉桂醛的对接,天然药物挥发油小分子最终通过抑制MAO-A受体,阻止脑内5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)降解而起到抗抑郁作用,进而为抗抑郁药的研发提供依据。

罗菁汉等^[8]通过对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的研究发现,COVID-19与严重急性呼吸系统综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征病毒(MERS-CoV)具有较高的同源性,因此后两者的药物研究可以直接运用到COVID-19中。该课题组运用计算机化学技术,用长期建立的小分子化合物库对COVID-19的主蛋白、RNA依赖性RNA聚合酶以及木瓜样蛋白酶进行虚拟筛选,研究结果表明:8种化合物(编号为021、124、237、282、403、617、619、851)与主蛋白发生对接;8种化合物(编号为016、057、101、568、654、761、802、875)与RNA聚合酶对接;8种化合物(编号为016、029、237、282、332、704、761、822)与木瓜样蛋白酶对接。该研究结果为寻找COVID-19的有效治疗药物探索了新方法。

很多研究者将分子对接技术与网络药理学方法结合,协同寻找相互匹配的药物与作用靶点。首先通过网络药理学将某单味中药的有效成分及作用靶点筛选出来,然后用分子对接技术再通过靶点对网络药理学筛选出来的化合物进一步筛选,最后得出药物通过相应作用靶点对疾病发挥治疗作用^[9-11]。林桂源等^[12]基于文献搜索降糖药的中药化学成分并构建结构数据库,以二肽基肽酶-IV等7个糖尿病治疗靶标为分子对接的研究对象,通过Sybyl软件的Surflex-Dock分子对接模块进行虚拟筛选,通过靶标间相互作用,与二肽基肽酶-IV能较好结合的化学成分有52个(丁香树脂酚、狄利格醇、淫羊藿苷A1等),与糖原合酶激酶-3能较好结合的化学成分有28个(狄利格醇、海风藤酮、淫羊藿苷B9等),与过氧化酶增殖因子活化受体 γ 能较好结合的化学成分有32个(紫丁香苷、牻牛儿醇、益智仁酮甲等),与 α -葡萄糖苷酶能较好结合的化学成分有150个(狄利格醇、紫丁香苷、益智仁酮甲等),与葡萄糖激酶能较好结合的化学成分有47个(葡萄糖

胺、半乳糖醛酸、淫羊藿苷D3等),与钠-葡萄糖共转运蛋白2能较好结合的化学成分有41个(橄榄脂素、D-甘露糖、淫羊藿苷D3等),和血管紧张素转化酶能较好结合的化学成分分别有33个(蒺藜花甾酮甲、益智仁酮甲、玄参种苷B等),结果表明每个靶蛋白能够与多个类药性化合物相互结合,同时1个类药性化合物也可与多个靶蛋白相互作用,说明降糖中药具有多靶点、多途径的特点,为降糖新药的研究提供了新线索。

薛孟祺等^[13]利用分子对接软件 Molegro Virtual Docker 6.0研究了木姜子属植物中34个阿朴菲类生物碱与炎症反应中的关键酶环氧合酶2(COX-2)的抑制作用,实验结果表明甲氧基的取代数量越少,生物碱分子与蛋白作用能力越强,从而抑制COX-2的合成;最终结果表明有4个打分等于或高于阳性对照药艾瑞昔布的成分分别是黄心树宁碱、无根藤辛、咖萨日定、氧化黄心树宁碱。抑制COX-2可以间接治疗与炎症相互协同的疾病,本研究中的阿朴菲类生物碱具有较强的药理作用,具有进一步开发的潜力。

周珊珊等^[14]通过TCMSP、ETCM、YATCM数据库检索清肺达原颗粒的化学成分,通过SIB数据库查阅活性化合物对应的靶标,再利用STRING数据库获取蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络,最后利用AutoDock软件将清肺达原颗粒与新型冠状病毒(SARS-CoV-2)S蛋白受体结合结构域进行分子对接,筛选出清肺达原颗粒中知母皂苷、柴胡皂苷、甘草酸可能为抗SARS-CoV-2的潜在活性成分。

1.2 分子对接技术的优缺点

因为分子对接技术所使用的小分子都是已知化合物,而且大部分可以购买或者合成,所以该技术存在一定的优势,并通过与计算机软件的连接来实现药物有效成分的筛选^[6]。同时该技术还可以弥补药理实验带来的不足,并且在中药不同方面的应用研究逐步深入,为中药活性成分的筛选提供解决方法。不过,分子对接时使用的小分子数据库是否正确尚未有文献报道^[5];其次,由于使用计算机完成实验,蛋白的结合位点尚不能准确判定。

2 高通量筛选技术

高通量筛选技术^[15]是一种以分子和细胞为载体的筛选方法,分为分子水平和细胞水平,可以从大量药物中筛选与靶点相互作用的目标药物。高通量筛选技术配备全自动工作站,灵敏、快速的检测仪器和计算机控制软件,它是以分子水平或细胞

水平为基础,微孔板为载体工具,通过程序调控,且高通量筛选技术每天要筛选成千上万个化合物,从而提高了线索化合物的筛选效率^[16],并以相应的数据库系统支持整体运转的技术体系^[17]。高通量筛选技术通过中药与靶点之间相互作用达到筛选药效成分的目的^[18],根据分子间相互作用的原理建立筛选模型,从而筛选出与特定靶点特异性结合的活性成分。

2.1 高通量筛选技术的应用

高通量筛选技术多用于筛选肿瘤细胞相关的化合物,何星星等^[19]选择了Prestwick、Tocriscreen、Selleck Chem 3个化合物数据库,利用高通量筛选技术初步筛选出可以抑制原发性肝癌细胞HepG2、Huh7生长的化合物,最终通过比较9块化合物筛板2种肝癌细胞系的重叠区域筛选出了31种能够同时抑制这2种细胞系生长的新型小分子化合物。

赵英浩^[20]建立了合适的中药化合物样品库,首先通过高效液相色谱对500种中药进行排序和收集,建立中药样品组分库,然后再用高通量筛选技术在此样品库中筛选出可以抑制肺腺癌(A549)细胞增殖的8种中药(主要包括远志、益智仁、补骨脂、浮小麦等)的24个组分(F_8 - F_{11} 、 F_9 - F_{11} 和 F_4 - F_6 等),后期再进行流式细胞仪和细胞凋亡实验对其进行验证,最终筛选出抑制A549细胞增殖的活性成分为槲皮素和紫杉醇。

2.2 高通量筛选技术的优缺点

高通量筛选技术拥有快速、灵敏和准确的特点,该技术在基础水平上可以同时筛选多种成分,发挥优势,降低工作效率、减少样品用量,从而提高药物的生物利用度^[16]。该技术主要为筛选小分子化合物数据库,而对其他领域的数据库涉足甚少^[21];其次,对新靶点的建立还需进一步的探索;最后因为高通量筛选依赖已有的数据库,国内相关的基础研究薄弱,会影响该技术的发展与应用。

3 细胞膜色谱技术

细胞膜色谱技术是由西安交通大学贺浪冲教授于1996年开发的、近年来用于中药研究的生物色谱技术^[22]。细胞膜色谱技术^[23]是一种以具有活性的细胞膜受体为固定相的仿生亲和色谱技术,其原理是利用中药活性成分与细胞膜上受体相互作用,达到特异性识别的目的。通过与高效液相色谱-质谱(HPLC-MS)联用,实现集“识别-鉴定-分析”于一体的二维在线联用,为中药及中药注射剂中有效成分的筛选提供技术支持。传统的筛选方法一般仅

对单味中药进行筛选,若对中药复方中的有效成分进行研究则缺少更好的筛选方法,细胞膜色谱法则可弥补这一缺陷并对活性成分进行筛选^[24]。

3.1 细胞膜色谱技术的应用

He等^[25]建立了表皮生长因子受体细胞膜色谱(EGFR/CMC)模型,利用HPLC-MS联用技术筛选黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 中能够抑制肿瘤细胞增殖的有效成分,通过色谱峰图谱的鉴定,最终得出有效成分为汉黄芩素,并用四唑盐(MTT)法进行验证。

韩省力等^[26-27]用嗜碱性白血病(RBL-2H3)细胞制备细胞模型与HPLC-MS在线联用,筛选不同中药或中药注射剂中可以在该模型上起作用的活性成分,从红花提取物中筛选出能够作用于RBL-2H3细胞的活性成分羟基红花黄色素A(HSYA),最终得出药物的致敏成分。

Yang等^[28]建立细胞膜色谱与高效液相/电喷雾电离/质量飞行器(CMC-HPLC-ESI-IT-TOF)联用模型,从紫苏 *Scutellaria coleifolia* Levl. 叶中筛选能与Mas相关G蛋白偶联受体X2(MRGPRX2)结合的致敏成分,研究结果表明芹菜素和迷迭香酸为与X2受体结合的有效成分,再进一步通过组胺和 β -氨基己糖苷酶的释放实验进行验证。

张博等^[29]通过构建子宫癌HeLa细胞膜色谱模型筛选分离金刷把 *Cladonia fallax* Abbayes 中能够抑制细胞增殖的有效成分,结果显示通过一系列筛选最终得出金刷把中结晶B-2A(JSB-2A)这一成分为有效成分,同时通过MTT法对其进行验证,表明金刷把具有抑制HeLa细胞增殖的作用。

林荣等^[30]运用CD₄₀高表达细胞膜色谱模型筛选丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 中抗动脉粥样硬化的有效成分,结果表明丹参的脂溶性成分丹参酮II_A、丹参酮I_A和丹参的水溶性成分丹参素为治疗动脉粥样硬化的有效成分。

高琨等^[31]采用兔血管细胞膜色谱模型筛选天然植物红毛七 *Caulophyllum robustum* Maxim. 中对主动脉血管有舒张作用的有效成分,结果显示HMQ-4是红毛七中对血管有舒张作用的有效部位,而且HMQ-44是其主要有效成分。

3.2 细胞膜色谱技术的优缺点

细胞膜色谱可快速、有效地对中药有效部位或成分进行筛选,研究药物有效成分的作用靶点以及发挥作用的活性成分。但细胞膜色谱在筛选有效成分过程中仍存在有待解决的问题^[32]:首先,细胞

膜色谱柱的寿命短,由于细胞的存活时间较短,且受体被结合后会逐渐减少等原因导致色谱柱的使用时间较短,因此需要频繁制备^[33];其次,细胞膜色谱技术只是体外的筛选手段,不能完全模拟体内的复杂环境;最后,该技术仅将与受体结合的成分筛选出来,具体药理作用还需药理实验进一步验证。

4 结语

随着我国中药现代化战略的推进,一批临床疗效确切、安全性高的中药正逐渐被国际认可,而中药药效物质基础研究是制约中药现代化发展的重要瓶颈,也是中药研究领域的热点和难点,因此基于中药具有多成分、多靶点,协同作用的特点,快速、高效实现多个药物活性成分筛选及鉴定技术的开发,对推进中药现代化进程具有重要意义。分子对接技术、高通量筛选技术、细胞膜色谱技术,3种新的活性成分筛选方法利用小分子药物配体和受体之间特异性结合,针对特定的疾病靶点进行全、客观的筛选,获得的天然活性物质,具有药理活性显著、靶向清晰、作用机制明确等特点。

分子对接技术可与网络药理学联用,两者联用不仅可以对中药有效成分进行筛选,还能通过网络药理学找出活性物质发挥药理作用的途径。目前分子对接技术已经成为成熟的药物设计方法^[34],但是其柔性对接却给研究者带来搜索空间大、浪费时间与经费的弊端。

高通量筛选技术可以在较短时间内对大量化合物的有效成分进行高效筛选并节约成本,其主要运用蛋白数据库对药物的有效成分进行筛选,因此蛋白数据库制约着高通量筛选技术的规模。

细胞膜色谱技术与其他两种技术不同之处在于它是运用细胞膜色谱与高效液相色谱-质谱等建立在线联用模型筛选有效成分,该方法选择与疾病相关的膜受体为研究对象,制备细胞膜色谱柱筛选出与受体特异性结合的药物活性成分;根据不同疾病选择不同受体的细胞膜色谱柱。另外,细胞膜色谱技术可利用致敏受体对药物中的致敏物质的筛选,使药物安全性与有效性同时得到保障。

分子对接技术、高通量筛选技术、细胞膜色谱技术,这3种基于疾病靶点、以生物活性为导向的筛选技术的出现,提高了从复杂中药成分体系中识别目标成分的特异性和灵敏性,且能够实现大规模、高通量筛选,已被研究者广泛应用到特定靶标的活性物质筛选中。中药活性成分筛选技术的不断提高,使中药临床疗效更加明确、用药更安全,推进了

中药的现代化进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张丹参. 中药有效成分的作用机制和物质基础 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 656.
Zhang D S. The mechanism and material basis of effective components of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2019, 33(9): 656.
- [2] Wu K Z, Jiang Y G, Zuo Y, et al. Establishment of the method for screening the poteneial targets and effective components of Huatuo Reconstruction Pill [J]. Interdiscip Sci Comput Life Sci, 2014, 6: 125-132.
- [3] 毕素侠, 王莹, 李大鹏, 等. 中药活性成分筛选方法研究进展 [J]. 海峡药学, 2018, 30(11): 43-46.
Bi S X, Wang Y, Li D P, et al. Research progress on screening methods for active components of traditional Chinese medicine [J]. Strait Pharm J, 2018, 30(11): 43-46.
- [4] Garrett M. Morris, Marguerita Lim-Wilby. Molecular Docking [J]. Methods Mol Biol, 2008, 443: 365-382.
- [5] 仁洁, 魏静. 分子对接技术在中药研究中的应用 [J]. 中国中医药杂志, 2014, 12(1): 123-125.
Ren J, Wei J. Application of molecuar docking technology in traditional Chinese medicine research [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2014, 12(1): 123-125.
- [6] 乔会晶, 戴子茹, 葛广波, 等. 分子对接技术在新药研发领域中的应用进展 [J]. 南阳师范学院学报, 2015, 14(12): 29-35.
Qiao H J, Dai Z R, Ge G B, et al. Application of Molecular Docking Technology in New Drug Development [J]. J Nanyang Normal Univ, 2015, 14(12): 29-35.
- [7] 李远洋, 李玉珊, 王芳芝, 等. 基于分子对接技术天然药物挥发油抗抑郁研究 [J]. 广州化工, 2020, 48(19): 43-47.
Li Y Y, Li Y S, Wang F Z, et al. Study on antidepressant of natural medicine volatile oil based on molecular docking technology [J]. Guangzhou Chem Ind, 2020, 48(19): 43-47.
- [8] 罗菁汉, 吴成军, 孙铁民, 等. 采用分子对接技术发现抗冠状病毒肺炎药物的研究 [A] // 第十七届沈阳科学学术年会论文集 [C]. 沈阳: 沈阳市科学技术学会, 2020.
Luo J H, Wu C J, Sun T M, et al. Discovery of anti-coronavirus pneumonia drugs by molecular docking [A] // Proceedings of the 17th Shenyang Scientific Academic Annual Meeting [C]. Shenyang: Shenyang Society of Science and Technology, 2020.
- [9] 李婧, 干泓侠. 基于网络药理学与分子对接技术的莪术抗肝癌作用机制研究 [J]. 西南民族大学学报: 自然科学版, 2020, 46(5): 499-509.
Li J, Gan H X. Study on the anti-hepatocellular carcinoma mechanism of *Curcumae Rhizoma* based on network pharmacology and molecular docking [J]. Southwest Minzu Univ: Nat Sci Ed, 2020, 46(5): 499-509.
- [10] 裴超, 邵霖霖, 刘晶, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨红花治疗视网膜静脉阻塞的作用机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2020. doi: 10.16333/j.1001-6880.2020.11.006.
Pei C, Shao L L, Liu J, et al. Study on the mechanism of Carthami Flos in treating retinal vein occlusion based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. Nat Prod Res Develop, 2020. doi: 10.16333/j.1001-6880.2020.11.006.
- [11] 王海霞, 康显杰, 朱燕, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨白术治疗溃疡性结肠炎的潜在分子机制 [J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(9): 916-924.
Wang H X, Kang X J, Zhu Y, et al. Potential molecular mechanism of *Atractylodes Macrocephala* in the treatment of ulcerative colitis based on network pharmacology [J]. J Zhejiang Univ Tradit Chin Med, 2020, 44(9): 916-924.
- [12] 林桂源, 姚华聪, 郑细娜, 等. 基于分子对接技术的常用降糖中药有效成分虚拟筛选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(15): 202-206.
Lin G Y, Yao H C, Zheng X N, et al. Virtual screening for effective components in commonly used anti-diabetic traditional Chinese medicines based on molecular docking technology [J]. Chin J Exp Prescript, 2015, 21(15): 202-206.
- [13] 薛孟祺, 汪欣怡, 夏侯真如, 等. 基于分子对接技术筛选木姜子属阿朴菲型生物碱的COX-2抑制剂研究(II) [J]. 云南民族大学学报: 自然科学版, 2020, 29(5): 409-418.
Xue M Q, Wang X Y, Xiahou Z R, et al. Screening of Alpinia from Zingiber officinale by molecuar Docking Studies on COX-2 inhibitors of alkaloids(II) [J]. J Yunnan Minzu Univ: Nat Sci Ed, 2020, 29(5): 409-418.
- [14] 周珊珊, 李伟男, 艾中柱, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨清肺达原颗粒治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1804-1813.
Zhou S S, Li W N, Ai Z Z, et al. Investigating mechanism of Qingfei Dayuan Granules for treatment of COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(7): 1804-1813.
- [15] 权宁海, 康英锦, 李东浩, 等. 中草药活性成分的高通量筛选技术研究进展 [J]. 分析科学学报, 2017, 33(5): 741-746.

- Quan N H, Kang Y J, Li D H, et al. Research progress on high-throughput screening technology of active ingredients in Chinese herb medicine [J]. J Anal Sci, 2017, 33(5): 741-746.
- [16] 苏 华, 何 飞. 高通量筛选技术在天然药物研究中的应用进展 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(1): 144-146.
Su H, He F. Advances on the high-through put screening of natural drugs [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2013, 31(1): 144-146.
- [17] 刘 翠, 杨书程, 李 民, 等. 药物筛选新技术及其应用进展 [J]. 分析测试学报, 2015, 11(34): 1324-1330.
Liu C, Yang S C, Li M, et al. New drug screening technology and its application progress [J]. J Instrum Anal, 2015, 11(34): 1324-1330.
- [18] 王晓明, 夏 爽, 李文芳, 等. 高通量活性筛选技术在中药研究中的应用 [J]. 山东医药, 2016, 56(22): 105-107.
Wang X M, Xia S, Li W F, et al. Application of high-throughput activity screening technology in the Chinese medicine research [J]. J Shandong Med, 2016, 56(22): 105-107.
- [19] 何星星, 谢步善, 刘建国, 等. 高通量技术筛选抑制肝癌细胞生长的新型小分子化合物 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2019, 59(2): 1-4.
He X X, Xie B S, Liu J G, et al. High throughput screening of new small molecular weight compounds for inhibiting liver cancer cell growth [J]. J Nanchang Univ: Med Ed, 2019, 59(2): 1-4.
- [20] 赵英浩. 基于高通量筛选技术的抗肺腺癌新天然小分子化合物筛选 [D]. 长春: 吉林大学, 2011.
Zhao Y H. Identification of new natural compounds with anti-lung adenocarcinoma activity by high throughput screening from Chinese medicine herb [D]. Changchun: Jilin University, 2011.
- [21] 沈 辰, 郑 珩, 顾觉奋, 等. 高通量筛选在微生物制药中的应用进展 [J]. 中国医药生物技术, 2012, 7(6): 449-452.
Shen C, Zheng H, Gu J F, et al. The application progress of high-throughput screening in microbial pharmacy [J]. Chin Med Biotechnol, 2012, 7(6): 449-452.
- [22] 武姿彤, 杜武勋, 肖学风, 等. 细胞膜色谱法在中药活性成分筛选中的应用 [J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(1): 71-75.
Wu Z T, Du W X, Xiao X F, et al. Application of cell membrane chromatography in screening active components of traditional Chinese medicine [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2017, 36(1): 71-75.
- [23] 王晓宇, 陈啸飞, 顾妍秋, 等. 细胞膜色谱研究进展及其在中药活性成分筛选中的应用 [J]. 化学分析, 2018, 46(11): 1695-1702.
Wang X Y, Chen X F, Gu Y Q, et al. Research progress of cell membrane chromatography and its application in screening active components of traditional Chinese medicine [J]. Chem Anal, 2018, 46(11): 1695-1702.
- [24] 侯晓芳, 杜 晖, 贺晓双, 等. 细胞膜色谱法用于药物与受体相互作用研究进展 [J]. 药学进展, 2015, 39(12): 882-888.
Hou X F, Du H, He X S, et al. Research progress of cell membrane chromatography for drug-receptor interaction [J]. Progr Pharm Sci, 2015, 39(12): 882-888.
- [25] He H Z, Han S L, Zhang T, et al. Screening active compounds acting on the epidermal growth factor receptor from *Radix scutellariae* via cell membrane chromatography online coupled with HPLC/MS [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012(62): 196-202.
- [26] 韩省力, 张 涛, 贺浪冲, 等. 细胞膜色谱用于中药注射液致敏组分筛选的研究及应用 [A] // 第二十届全国色谱学术报告会及仪器展览会论文集 [C]. 北京: 中国化学会, 2015, 97-98.
Han S L, Zhang T, He L C, et al. Study and Application of Cell Membrane Chromatography in screening Allergic Components of Traditional Chinese Medicine Injection [A] // Proceedings of the 20th National Symposium on chromatography and Instrument Exhibition [C]. Beijing: Chinese Chemical Society, 2015, 97-98.
- [27] 韩省力, 张 涛, 黄 静, 等. RBL-2H3/CMC-HPLC/MS联用法筛选红花中抗过敏成分 [A] // 中国化学会首届全国质谱分析学术研讨会会议论文集 [C]. 北京: 中国化学会, 2014, 36.
Han S L, Zhang T, Huang J, et al. Screening antiallergic Components in safflower by RBL-2H3/CMC-HPLC/MS [A] // Proceedings of the first National Symposium on Mass Spectrometry of Chinese Chemical Society [C]. Beijing: Chinese Chemical Society, 2014, 36.
- [28] Yang L, Zeng Y N, Wang J, et al. Discovery and analysis the anti - pseudo - allergic components from *Perilla frutescens* leaves by overexpressed MRGPRX2 cell membrane chromatography coupled with HPLC-ESI-IT-TOF system [J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(6): 852-862.
- [29] 张 博, 贺浪冲. 用细胞膜色谱法分析金刷把中具有细胞毒活性的有效成分 [J]. 现代医药卫生, 2006, 22(15): 2303-2304.
Zhang B, He L C. Analysis of active components with cytotoxic activity in Gold Brush Bath by cell membrane chromatography [J]. Mod Med Health, 2006, 22(15): 2303-2304.
- [30] 林 荣, 杨广德, 王维蓉, 等. 用CD40高表达细胞膜色谱

- 模型筛选丹参中抗动脉粥样硬化的活性成分 [J]. 中药材, 2006, 29(12): 1315-1317.
- Lin R, Yang G D, Wang W R, et al. CD40 high expression cell membrane chromatography model was used to screen the active components against atherosclerosis in *Salvia miltiorrhiza* [J]. J Chin Med Mater, 2006, 29(12): 1315-1317.
- [31] 高 琨, 贺浪冲, 杨广德, 等. 用细胞膜色谱法筛选研究红毛七中的有效成分 [J]. 中国药学杂志, 2003, 38(1): 14-16.
- Gao K, He L C, Yang G D, et al. Screening and study on effective components of HongMaoQi by cell membrane chromatography [J]. Chin Pharm J, 2003, 38(1): 14-16.
- [32] 陈媛媛, 郭 姣. 细胞膜色谱技术在中药活性成分筛选中的应用进展 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 383-387.
- Chen Y Y, Guo J. Application progress of cell membrane chromatography technology in screening of active components of traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2012, 43(2): 383-387.
- [33] 冯 超, 曹寅秋, 卞志家, 等. 中药大孔吸附树脂技术在华专利分析 [J]. 广东化工, 2020, 11(47): 125-129.
- Feng C, Cao Y Q, Bian Z J, et al. Patent Analysis of macroporous adsorption resin technology of traditional Chinese medicine in China [J]. Guangdong Chem Ind, 2020, 11(47): 125-129.
- [34] 段爱霞, 陈 晶, 刘宏德, 等. 分子对接方法的应用于发展 [J]. 分析科学学报, 2009, 25(4): 473-477.
- Duan A X, Chen J, Liu H D, et al. Application and development of molecular docking method [J]. J Anal Sci, 2009, 25(4): 473-477.

[责任编辑 李红珠]