·中药现代化论坛·

生物遗传多态性规律揭示中药材质量稳定性规律的探讨

贺福元[1,2], 周宏灏[1], 罗杰英[1], 刘塔斯[2], 邓凯文[3*]

(1. 中南大学临床药理研究所, 湖南 长沙 410078; 2. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410007;
3. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007)

摘 要: 根据遗传学、遗传药理学、分子生物学原理, 结合中医药学科属性与中药药效物质作用的本质, 分析中药材质量稳定性规律应遵循生物多态性规律的科学内涵; 同时根据中药现代化的要求, 提出了中药材质控的现代化模式及其研究方法。与西药相比, 中药为自然界的产物, 多由动植物组成, 其有效成分为一个有机整体, 在初生、次生代谢酶系, 特别是CYP450酶系的作用下合成, 进入人体内能被人体的代谢酶系代谢并与原植物代谢酶相似的人体内受体酶靶点产生诱导、抑制和不可逆等反应。按质量作用定律, 人体必然向与中药药性相同的方向移动, 达到中医学的反治互补的效应作用, 体现"网通虹势"现象, 中药与人体的作用本质是双重遗传药理学的作用。中药材质量稳定性规律研究首先应遵循中药材自身的生物多态性规律, 其次应受人体遗传药理学个性化用药原理指导。中药及人体的遗传多态性是客观存在, 不同地域的植株成分信息熵变频率的正态概率分布曲线的均值与方差不同, 在满足各品种单次投药量的前提下, 中药材的质量是稳定的, 体现Hardy-Weinberg平衡时的群体质量。

关键词: 生物多态性; 中药材; 信息熵; 遗传中药药理学; 网通虹势

中图分类号: R282 **文献标识码**: A **文章编号**: 0253-2670(2008)01-0002-05

Stability of traditional Chinese medicinal materials' quality adhered to regularity of biogenetic polymorphism

HE Fu-yuan[1,2], ZHOU Hong-hao[1], LUO Jie-ying[1], LIU Ta-si[2], DENG Kai-wen[3]

(1. Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Changsha 410078, China; 2. School of Pharmacy, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 3. The First Affiliated Hospital, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

Abstract: **Objective** To analyze the scientific contexts that the quality control of traditional Chinese medicinal materials (TCMM) is abided by biogenetic polymorphic regularity, according to the principle of genetics, pharmacogenetics, molecular biology, and natural pharmacodynamic mechanism in Chinese materia medica (CMM), as well as combining with the property of the traditional Chinese medicine (TCM). Simultaneously to point out the modernization model of quality control and the method of TCMM, followed by the thoughts and requirements of CMM's modernization. Compared with the western medicine, CMM, as an integer, carried out with the original biogenetic polymorphic information, synthesized out under primary and secondary metabolic enzymes, especially CYP450 enzymes, imported into human body, and metabolized by these enzymes, takes place the inductive, inhibitive, and irreversible reaction at the end with receptors, which is similar to the metabolic enzymes in primary channels of human being and impersonated with the "counter-treatment and complementation" effects in TCM theoretical term. The deficient patients treated by reinforcing CMM, as well as the conversion action, and the "co-network compatibility and rainbow potency" regularity by mass law, as a result from the duple pharmacogenetic reaction. The stability research on the quality control of TCMM must obey to the biogenetic polymorphism rules and the personal administration in pharmacogenetics. The information entropy varied with different regions, expressed by the curve of normal probability distribution as two parameters of the mean and variance for every original plant strains. There is a stable quality in colonials of the Hard-Weinberg equilibrium of

* **收稿日期**: 2007-08-07

作者简介: 贺福元, 湖南中医药大学药学院教授, 中南大学临床药理研究所博士后, 主要从事遗传中药药理学、中药药剂学、生物药剂学及中医药信息教学, 共发表专业论文60余篇。 Tel: (0731)5381372 E-mail: pharmsharking@tom.com

TCMM.

Key words: biologic polymorphism; traditional Chinese medicinal materials (TCMM); information entropy; pharmacogenetics of Chinese materia medica; co-network compatibility and rainbow potency

中药别于西药,来源于自然界,大部分以植物入药,故历代药学著作称之为本草。由中药组成的复方在中医的理、法、方、药理论指导下用药,因此中药不仅是治疗疾病的药物,更是反映中医药理论的物质载体,其质量优劣直接关系到临床疗效,为此国家对中药从种植、成品制剂生产、新药研究、临床使用、销售等环节全方位进行封闭控制管理,以确保中药产品的安全、有效、可控,与之相对应的规范为GAP、GMP、GCP、GLP、GSP五大控制模式。这些质量控制模式都是受到了西药质控模式的影响所致。由于西药为单成分化学药品,只涉及到GMP、GLP、GSP、GCP,其中前3个模式是可控的,GCP不能完全控制,体现人体多态性和用药个体化差异。与西药单成分相比,中药成分是一个多成分有机整体,与自然界其他生物体一样,中药材基因体现遗传多态性,其成分必然是多态性的。由于中药的有效成分是由原药材植物以初生、次生代谢酶,特别是以CYP450为主导的生物酶系合成的次生代谢产物,进入人体同样受人体CYP450家族酶代谢并与原植物相似的合成酶相似的受体作用产生反治互补的效应,因此中药及复方对人体的作用是药材遗传多态性所致成分群与人体遗传基因多态性所致双重代谢、受体的综合作用,其作用本质体现生物体间双重遗传药理学作用规律[1]。要控制中药质量就必须从生物遗传多态性的规律上认识和把握中药与人体作用的双重遗传药理学作用本质规律,要使中药材整体质量稳定就必需对中药材的遗传多态性进行研究,从而掌握每株中药材的基因空变频率的概率分布曲线,按统计学原理确定中药材一次的最低投药株数即投药量,从中药原植物基因多样性而致成分群差异的本质上揭示中药材质控规律。

1 中药与人体的药效学作用的本质是生物体间的双重遗传药理学

1.1 遗传药理学阐明药物作用个体差异客观性和变异性

遗传学是研究生物种群子代特征的遗传规律性的学科。众所周知,遗传是自然界生物子代延续的普遍现象,变异是生物体为适应特定环境,抵抗外源性物质侵入,同一物种稳定性的基因变异。变异使基因及表达的药物代谢酶和受体产生多态性,表现生物个体对药物的一般性和异常性。从1859年Vogel提出遗传药理学概念至今,本学科已有近150年的历史。主要经历了重要的3个时期:①前期(1960年以前):主要根据遗传学基本原理从宏观组织染色体的改变来研究具有遗传性疾病个体对同一药物产生的异常反应,标志性的技术是染色体的显影技术[1]。②中期(1960-1990年),展开了以CYP450酶为主的代谢酶及受体变异性与药物作用特异性研究,标志性技术是凝胶电脉技术和色谱分析技术[2]。③1990年至今,展开了以CYP450及受体基因变异性与药物作用的特异研究,标志性技术是基因组学技术[3]。遗传药理学通过CYP450家族药物代谢酶与机体药效作用遗传机制的研究,阐明个体用药的差异;再研究药物受体的变异与疾病易感性之间的关系,现又探讨体内生物转化网络各催化酶的多态性,既研究CYP450家族代谢酶基因表型多态性,也包括研究其他生物催化酶基因表型的多态性[4]。为自然界各生物体的初生、次生代谢产物进入人体,以及外源性物质彼此交流代谢(一生物体的内源性物质进入另一生物体内,引起的另一生物体的代谢变化)的机制研究奠定了基础。目前单体成分的遗传药理学研究理论与方法日趋成熟,已被详细进行了遗传药理学研究的单体药物达200余种[4]。这些药物被机体不同的CYP450酶所代谢,同时与靶受体作用产生效应,大量的实验证明CYP450酶及靶受体都存在基因多态性,因此其疗效也存在个体差异。“千人一药、千人一量”的用药概念要摒弃,与中医辨证相似的个体化用药要提倡。由上可知,通过5个模式控制化学药品质量,其临床疗效不一定得到控制,更何况多成分的中药及中药复方。

1.2 中药药效的双重遗传药理学作用

1.2.1 中药原植物合成代谢与人体代谢机制渊源关系

由于中药为多成分组合药物体系,来源于自然界,不是化学家实验室合成的产物,由植物体以各酶,特别是细胞色素P450家族酶主导而生[5]。由于基因多态性,必然产生多态性的酶系,也必然产生多样性的中药次生产物,这从理论上初步说明了中药的有效成分多是同母核衍生物群的原因所在。这些多成分群体进入人体会被具有多态性的相似的酶系代谢、转化和产生靶效应,由中药的次生代谢成分群调节人体的初生代谢网络,根据质量作用定律,人体必然向与中药药性相同的方向移动,达到中医学上

的“热者寒治、寒者热治、虚者补之、实者泻之”等的反治互补的效应。因此对这些具有天然遗传多态性的中药成分群与具有多态性的人体的效应规律的揭示是进行中药材质量控制的基础。

1.2.2 生物界的酶系，特别是CYP450家族酶是搭建人与自然界代谢和效应的桥梁：目前全世界生物物种数100万余种，较为深入研究者占7%，加上可食用生物，有近10%左右的生物或其成分被人类服用过，从这些生物分离并确定了结构的单体成分近60万种，代谢酶近4 000余种[6]，包括初生代谢和次生代谢成分及酶。动植物有相似的初生代谢，植物有独特的次生代谢，是产生中药药性成分的物质基础。对其初生代谢的研究，主要内容已列于生物化学。植物的次生代谢研究，主要包括次生代谢成分、酶系、途径、调控方式的研究，其次生代谢主要成分有生物碱、萜类化合物、木脂素类、黄酮类、醌类、酚类、苷类、多肽类等；主要途径有乙酸、甲羟戊酸、多酮、莽草酸分支、氨基酸及混合代谢途径；主要酶系有乙酰辅酶A、CYP450、硫解酶、羟基甲基戊二酰-乙酰辅酶A合成酶、异戊二烯基转移酶、萜烯合成酶、查耳酮合成酶、查耳酮异构酶、异黄酮合成酶、花青素合成酶、苯丙氨酸脱氢酶、氨基酸转氨酶等；主要调控方式有控制初生代谢物的量、酶的去阻遏、反馈、碳代谢、氮代谢、磷酸盐代谢、遗传因素进行调控[7]。上述现象提示了人体与自然界存在相通的巨大代谢酶与效应网络系统，这一网络系统由系列酶系，特别是以CYP450酶为主导，按CYP450进化树的关系人体对中药及复方成分组群进行代谢，原成分与代谢产物作用于与原植物成分代谢酶相似的人体初生代谢酶系而产生相反互补的生物效应，最终促进人体的代谢平衡移动，达到治病的目的。因此从生物学上，中药的各次生成分代谢与人体体内成分代谢同居一生物代谢网络体系，相互联通、交流、传递，按质量作用定律产生调控(效应)。单一成分可以代谢转变为多种产物，中药同一母核多衍生物成分在体内产生相似的代谢产物与药效，这是中药及复方治病的微观物质作用基础。在这一代谢网络体系中CYP450有重要的作用，这是因为：1) CYP450是卟啉环色素，与叶绿素结构相似，叶绿素卟啉环中心络合Mg^{2+}，具光合作用，将CO_2还原成淀粉，血红素卟啉环中心络合Fe^{3+}，参与众多底物氧化反应。初生与次生代谢的关键环节均与此相关。2) CYP450在碳源同化、激素合成、外源物质降解、致癌物质合成等方面有着重要作用，在植物中还与防御功能有关[9]。3)中药同母核衍生物多是CYP450修饰的产物。4)CYP450酶由同一祖先进化而来，已构建了CYP450进化系统树[8]，目前已发现CYP450基因503种(22个假基因)。人体的CYP450已基本清楚，由17个基因家族，42个亚家族，55个基因，29个假基因组成。CYP450代谢酶家族共有三大类型，22个亚家族，由基因多态性控制，许多CYP450具有遗传多态性，是引起个体间和种族间对同一底物代谢能力不同的原因之一。5)人体CYP450酶为Ⅰ相代谢酶，绝大部分药物能被其代谢。其结构、基因调控机制已得到阐明，主要有CYP1、CYP2和CYP3 3个家族，并已发现人体内有19种CYP450参与药物代谢。相关的有7种重要的CYP450酶为CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYV 2D6、CYP2E1和CYP3A4。由于人体CYP450酶以及基因调控机制的阐明，从而为各种外源性的药物进入机体产生的代谢产物、途径、与受体结合而产生作用机制的阐明提供了前提。也为自然界其他生物体的内源性物质代谢研究提供了前提。

1.2.3 中药成分代谢与作用网络“网通虹势”现象的发现[9, 10]：该学说的基本观点是①中药是一个多成分有机整体，反映了中药原植物的遗传多态性，其结构类型与数量由原药材的遗传度决定，其成分的构成比应遵守Hardy-W einberg平衡定律；②中药材成分群往往是同一母核的多种衍生物，药理作用相似；③人体与植物体一样都存在遗传多态性，植物体由一系列网络酶按多途径产生中药多成分衍生物，人体内必然有与之对应的代谢和作用网络酶来消除和激活生物效应；④中药与人体之间的效应结果由质量作用定律决定，同母核衍生物成分作用相似，强度有别；⑤人体内存在巨大的与自然界沟通的代谢酶网络系统，这一网络系统是以CYP450酶为主导的代谢网络，按CYP450进化树的关系对中药及复方成分组群进行代谢和产生药效，中药的各成分在同一网络体系相互联通、交流、传递，单一成分可以代谢转变为多种产物，同一中药不同衍生物成分体内代谢产物与药效相似，原成分及代谢成分呈相似的数学动力学模型，同一母核的有效成分衍生物群在人体内可以相互抑制、加速及转化，其代谢网络相容相通，故称“网通”；⑥体内各成分代谢量变受各成分体内代谢酶(基因)的势(数量、浓度和代谢平衡常数)决定，就如同虹吸原理，尽管水从不同入口进入水网，但整个水位一致，中药多成分进入体内后，就相当于向整个水网的多个入水口加入不同物质，有比水轻的，也有比水重的，整个入口处的水位可以不

一样, 但各入口处所潜在的势能(或入口处至网中心的压力)是相等的, 因此中药多成分的量变按“虹势”规律, 由总室模型有规律进行变化, 故称“虹势”; ⑦中药多成分按“网通虹势”的进行代谢和产生药效, 其作用的中心点和离散性可用总量统计矩进行描述和表达。

1.2.4 中药多成分物质基础研究方法与思路: 目前, 绝大多数中药及复方制剂在临床上发挥疗效的物质基础尚未完全阐明, 即使是单味中药的有效部位或有效部位群成分亦相当复杂, 按传统的“一成分一效应; 一成分一参数”的化学药物活性筛选研究模式是很难阐明其物质基础: 成分群的种类、数目和量及量效关系、时效关系[11]。中药材的有效成分多为同母多衍生物, 这一特点是生物体遗传多态性的体现, 对其中影响较大的代谢酶系是植物的CYP450, 因此可以认为中药有效成分群是由以CYP450酶为主要多态性的酶体系的次生代谢产物, 因此这一群成分进入人体后, 必然能被人体的CYP450酶系所代谢, 同时对人体内与原植物相似的初生代谢酶靶点产生抑制、诱导和不可逆等反应, 按质量作用定律, 人体必然向与中药药性相反的方向移动。因此, 研究中药与人体的药物效应必定要研究生物体间代谢网相容相通规律[4], 研究各代谢酶系及受体的遗传多态性。

1.2.5 遗传多态性: 这一现象首先可从中药材的道地性和同种同地域药材成分的多样性得到证实。中药材的道地性是大家共识的, 其本质应是由中药材遗传因素与环境因素两方面决定, 不同环境同一药材成分不同是因适应不同环境而致稳定性的遗传变异造成的, 量变体现非连续性质量性状, 不同产地的成分指纹图谱不同, 这种指纹图谱的不同是质量性状的, 可用遗传度来进行研究; 同一环境同一药材成分不同是由遗传多态性造成的, 其群体应遵守Hardy-Weinberg平衡定律, 量变体现连续的数量性状, 尽管单株药材的成分量不同, 但在一定区域, 当个体达到一定数量时, 其总体的成分是稳定的。其次可从中药材有效成分多为同一母核多种衍生物得以说明。由次生代谢酶系产生次生代谢产物, 由于这一酶系存在生物多态性, 因此其成分具有同母核共衍生物的多态性。

因此, 根据遗传学、遗传药理学、分子生物学原理, 从微观上展开中药材遗传多态性研究, 主要包括有效成分次生代谢酶系及基因的多态性研究, 人体代谢、受体酶及基因多态性研究(遗传药理已有较深入研究); “网通虹势”规律研究从科学层面揭开中药多成分与人体药效作用的双重遗传药理学规律。

2 中医药学科的属性与中医药现代化要求

2.1 中医药学科的属性: 中医药理论着重对机体状态“证”的研究、判别与调理, 与数学、物理学、物理化学存在学科属性相关, 其属性笔者曾进行较为详尽的阐明[12]。主要表现在: 1)整体观念, 应用生物状态函数表达; 2)辨证施治, 可按平衡规律处理; 3)宏观与微观, 依据数学表达式沟通; 4)研究方法, 由“本体”向“状态”转移; 5)药物结构, 体现多成分的“数理型”药物; 6)药物效应, 按质量作用定律表现“网通虹势”反治互补规律; 7)药效差异, 体现双重遗传药理学原理; 8)给药及质量控制模式, 动态、平衡、个体与综合整体化给药质控体系。

2.2 中药现代化的要求: 中药现代化的核心是中药物质基础研究的现代化, 应分3个层次(单体成分、多成分有效部位、药材整体)、3方面(药物的构成、量效关系、时效关系)、3个机制(单成分的代谢与作用机制、多成分的代谢与作用机制、药材整体与人体整体的作用机制)来阐明中药多成分的作用物质基础。从微观方面应与基因组学、蛋白质组学、代谢组学以及系统生物学的核技术结合, 以“数理型药物”为指导思想, 以指纹图谱为主要表达形式, 以谱效学、谱动学为研究内容, 再融合遗传药理学研究方法与思路, 形成以生物遗传多态性规律的研究方法来研究中药成分及作用的多态性特征的动态新方法。从宏观上建立代谢酶、受体、基因及中药成分之间, 中药成分与代谢物之间的量变模型, 研究各代谢酶、基因、中药成分、代谢物之间网络组学量变关系, 阐明药物作用量效、时效关系(浓度、代谢平衡常数与作用平衡常数), 阐明各成分“如虹取势”量变规律。这样就能建立适宜中药多成分体系药物作用机制的现代化研究方法——遗传中药药理学。

3 中药材质量控制模式

根据中药及复方药效模式, 决定其质量控制模式应为: 体现多成分群, 突显遗传多态性的动态、平衡、个性与综合整体化的中药材质量控制模式。指导思想是采用遗传多态性研究方法阐述中药的次生代谢途径中各酶, 特别是CYP450酶的多态性; 阐明中药材同母核衍生物的机制; 阐明群体间的Hardy-Weinberg平衡定律; 研究药材的遗传度, 构建中药的药性状态函数体系。在遵循生物多态性的规律基础上, 进行动态、平衡、个体化的辨证施治, 在整体的君、臣、佐、使用药中控制中药质量。主要展开: ①研

究中药材各株的遗传多态性, 分析遗传度, 测定出使总成分稳定的中药群体具代表性的总植株数目, 即一次投药量; ②道地药材的多态性与遗传度, 也就是中药遗传学的研究; ③各中药材生长习性研究; ④植物代谢酶, 特别是CYP450合成代谢酶的基因多态性、代谢途径研究; ⑤各种外源性药物成分进入人体后, 原成分、代谢产物与人体受体结合, 按质量作用定律, 引起人体初生代谢状态的平衡调节而产生药效的"网通虹势"规律研究; ⑥中药材的药性状态函数的建立; ⑦中药材复方配伍与中医"证"的多元正态概率曲线关联的研究。这些目标的综合实现, 就能预测中药及复方的作用效果, 就能建立起符合双重遗传药理学的中药质量控制体系。

4 中药材质量控制模式的数学模型

中药成分的同母核多衍生物群的特性是由其基因多态性引起的, 反应在各成分的构成比产生较大的变化, 与之相应的指纹图谱也有较大的变化。不同环境同种药材各植株的基因多态性的概率分布函数曲线与相同环境同种药材各植株的不同, 表现在均数与方差不同。因此根据遗传基因多样性规律, 运用统计学上的概率分布性质来研究同种药材各植株基因的变异频率, 如用指纹图谱来表达中药材多成分信息, 则可用各植株成分指纹图谱的信息熵来表达中药材的变异程度, 当投料量达到足够后(也就是植株的总数超过一定数目后), 其整体成分信息稳定, 中药材质量必然可控, 其疗效必然稳定, 这时所达到的中药材质量反映的是Hardy-Weinberg平衡群体质量。

信息熵S_p可反映指纹图谱所携带的信息量[13], 用式(1)表示。

$$S_p = \sum_{i=1}^{n} p_{i1} \ln p_{i2} \qquad (1)$$

p_{i1}为某一单元特征群体中药材指纹特征峰出现的吸光度大小, p_{i2}为某一单元特征群体中药材指纹特征峰出现的吸光度百分比

药材的道地性是中药材所携带的信息较全面, 且最优的反映。以实验过程中求得的信息熵为横坐标, 各信息熵出现的频率为纵坐标, 得到一张信息熵-频率分布正态分布曲线[14]。根据中药材信息熵概率正态分布曲线, 运用统计学原理求得投料量, 用式(2)表示。

$$\frac{|S_{p,i} - \bar{S}_p|}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}} \geq t_{0.01,n-1} \qquad (2)$$

式中$\bar{S}_p$为中药材信息熵均数, σ为方差, $t_{0.01,n-1}$为置信系数为0.01时的t检验界值, n为投料的植株数

式(2)可转化为式(3):

$$\sqrt{n} \geq \frac{t_{0.01,n-1} \cdot \sigma}{|S_{p,i} - \bar{S}_p|} \qquad (3)$$

式(3)中, 当$t_{0.01,n-1} = 2.56$, $|S_{p,i} - \bar{S}_p| \leq 10\% \bar{S}_p$时, 也就是在置信系数为0.01, 质量控制在有效期量的规定内(制剂生产过程中一般认为药物变化的差值不得低于原值的10%时, 其质量是稳定的), 因此式(3)可变为式(4)。

$$n \geq \left(\frac{2.56 \cdot \sigma}{0.1 \cdot \bar{S}_p}\right)^2 = 655.36\left(\frac{\sigma}{\bar{S}_p}\right)^2 = 655.36 RSD_p^2 \qquad (4)$$

式(4)中RSD_p^2是信息熵的变异系数, 该式是中药材质量控制的理论工作依据, 其质量反映Hardy-Weinberg平衡时的群体质量。如为道地药材, 式(4)则可变为式(5)。

$$n_{道} \geq \left(\frac{2.56 \cdot \sigma_{道}}{0.1 \cdot \bar{S}_{p道}}\right)^2 = 655.36\left(\frac{\sigma_{道}}{\bar{S}_{p道}}\right)^2 = 655.36 RSD_{p道}^2 \qquad (5)$$

这样通过$\bar{S}_p$与σ的宏观参数就能刻画道地药材与非道地药材的定量特征, 这时可由式(6)表示相对药质, 也就是相当于多道地药材的质量, 这样中药材的质量评价体系及稳定体系就建立了。

$$Q = \frac{\bar{S}_p}{\bar{S}_{p道}} \qquad (6)$$

由本文阐述的原理可知, 目前在全国兴起的GAP研究与认证是没有从中药材多态性的本质来控制中药材的质量, 其作用和地位是可想而知的。

5 结语

中药材的质量控制的理论及实验研究工作浩大, 本文是这一浩大工程的开篇之作, 有关中药复方配伍的多元基因多态性质量控制、各单味中药材的基因多态性、中药材代谢"网通虹势"、单成分与多成分的代谢规律、中药成分的体内微生物代谢规律、单味药材的实验等理论与实验研究将会陆续报道。

参考文献:

[1] Dauden T E. Pharmacogenetics I. Concept, history, objectives and areas of study [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2006, 97(10): 623-639.

[2] Roden D M, Altman R B, Benowitz N L, *et al*. Pharmacogenomics: challenges and opportunities [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(10): 749-757.

[3] 黄 娅. 中药材规范化生产及GAP认证发展现状 [J]. 亚太传统医药, 2006(3): 45.

[4] Vas A. Polymerase chain reaction and other gene techniques in pharmacogenetics: an introduction and review [J]. *Acta Physiol Hung*, 1992, 79(3): 253-260.

[5] 余小林, 曹家树, 崔辉梅, 等. 植物细胞色素P450 [J]. 细胞生物学杂志, 2004(26): 561.

(下转第12页)

132(100), 268(90), 269(58)。^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 波谱数据与芒柄花苷文献报道一致[3], 故鉴定化合物Ⅳ为芒柄花苷。

化合物Ⅴ: $C_{22}H_{22}O_{10}$, 淡黄色针晶, ESI-MS m/z: 447 $[M+1]^+$, 469 $[M+Na]^+$。^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 波谱数据与毛蕊异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷文献报道一致[4], 故鉴定化合物Ⅴ为毛蕊异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷。

化合物Ⅵ: $C_{15}H_{12}O_6$, 棕色无定形粉末, ESI-MS m/z: 289 $[M+1]^+$, 311 $[M+Na]^+$。^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 波谱数据与 2′-羟基柚皮素文献报道一致[5], 故鉴定化合物Ⅵ为 2′-羟基柚皮素。

化合物Ⅶ: $C_{16}H_{26}O_7$, 白色无定形粉末, ESI-MS、^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 数据与素馨苷 E (jasminoside E) 文献报道一致[6], 故鉴定化合物Ⅶ为素馨苷 E。

化合物Ⅷ: $C_{19}H_{30}O_8$, 黄色油状物, ESI-MS、^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 数据与长寿花糖苷Ⅱ文献报道一致[7], 故鉴定化合物Ⅷ为长寿花糖苷Ⅱ。

化合物Ⅸ: $C_{19}H_{32}O_8$, 黄色油状物, ESI-MS、^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 数据与淫羊藿次苷 B5 文献报道一致[8], 故鉴定化合物Ⅸ为淫羊藿次苷 B5。

化合物Ⅹ: $C_{19}H_{32}O_7$, 棕色油状物, ESI-MS、^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 数据与 blumenol C 葡萄糖苷文献报道一致[8], 故鉴定化合物Ⅹ为 blumenol C 葡萄糖苷。

化合物Ⅺ: $C_9H_{16}O_6$, 无色胶状物, 薄层喷硫酸乙醇液(10%)加热, 显黄褐色。^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 数据与 1, 2-氧-异丙叉基-O-β-D-吡喃果糖苷文献报道一致[9], 故鉴定化合物Ⅺ为 1, 2-氧-异丙叉基-O-β-D-吡喃果糖苷。

化合物Ⅻ: $C_7H_{14}O_6$, 无色胶状物, 薄层喷硫酸乙醇液(10%)加热, 显黄褐色。^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 数据与 β-D-甲基吡喃果糖苷文献报道一致[10], 故鉴定化合物Ⅻ为 β-D-甲基吡喃果糖苷。

化合物ⅩⅢ: $C_7H_{14}O_6$, 无色胶状物, 薄层喷硫酸乙醇液(10%)加热, 显黄褐色。^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 数据与 β-D-甲基呋喃果糖苷文献报道一致[11], 故鉴定化合物ⅩⅢ为 β-D-甲基呋喃果糖苷。

致谢: 北京大学医学部医药卫生分析中心代测质谱、红外光谱、核磁共振光谱。

参考文献:

[1] Liu P, Guo H Z, Tian Y, Wang Q, Guo D A. Benzoic acid allopyranosides from the bark of *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(13): 1395-1398.

[2] 邹 澄, 张荣平, 浦湘渝, 等. 小饭团的化学成分 [J]. 中国民族民间医药杂志, 1999(2): 114-115.

[3] 海力茜, 张庆英, 梁 鸿, 等. 多序岩黄芪化学成分研究 [J]. 药学学报, 2003, 38(8): 592-595.

[4] Cao Z Z, Cao Y, Yi Y J, *et al*. A new isoflavone glucoside from *Astragalus membranaceus* [J]. *Chin Chem Lett*, 1998, 9(6): 537-538.

[5] Lee C S, Wang J S, Chen K C S. Chemical constituents from the roots of *Zizyphus jujuba* Mill. var. *spinosa*. (Ⅰ) [J]. *J Chin Chem Soc* (*Taip*), 1995, 42(1): 77-82.

[6] Erdelmeier C A J, Sticher O. A cyclohexenone and a cyclohexadienone glycoside from *Eryngium campestre* [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(3): 741-743.

[7] Otsuka H, Yao M, Kamada K, *et al*. Alangionosides G-M: glycosides of megastigmane derivatives from the leaves of *Alangium premnifolium* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43(5): 754-759.

[8] Miyase T, Ueno A, Takizawa N, *et al*. Studies on the glycosides of *Epimedium grandiflorum* Morr. var. *thunbergianum* (Miq.) Nakai. Ⅲ [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(7): 2475-2484.

[9] Tan X Q, Chen H S, Liu R H, *et al*. Lignans from *Trachelospermum jasminoides* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(1): 93-95.

[10] Nakanishi T, Lida N, Lnatomi Y, *et al*. Neolignan and flavonoide glycosides in *Juniperus communis* var. *depressa* [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(2): 207-213.

[11] Lee C K. 2-hexuloses: selective sulphonylation of *O*-isopropylidene derivatives of *D*-fructopyranose and *L*-sorbofuranose [J]. *Carbohyd Res*, 1987, 170: 255-262.

[12] 朱伟明, 尹成芳, 王 颂, 等. 美飞蛾藤 (*Porana spectabilis* Kurz) 植物中的化学成分 [J]. 天然产物研究与开发, 2001, 13(5): 1-4.

[13] Duker J M, Serianni A S. (^{13}C)-substituted sucrose: ^{13}C-^{1}H and ^{13}C-^{13}C spin coupling constants to assess furanose ring and glycosidic bond conformations in aqueous solution [J]. *Carbohyd Res*, 1993, 249(2): 281-303.

(上接第 6 页)

[6] 秦路平. 生物活性成分的高通量筛选 [M]. 上海: 上海第二军医大学出版社, 2002.

[7] 张康健, 董娟娥. 药用植物次生代谢 [M]. 西安: 西北大学出版社, 2001.

[8] 周宏灏. 遗传药理学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2003.

[9] 杨秀伟. 中药成分代谢分析 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.

[10] Nicholson J K, Wilson I D. Understanding 'global' systems biology. Metabonomics and the continuum of metabolism [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(8): 668.

[11] 王 阶, 郭丽丽, 王永炎, 等. 方剂配伍理论研究方法及研究前景 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2006, 8(1): 1.

[12] 贺福元, 罗杰英, 刘文龙. 中药谱效学研究方向方法初探 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2004, 6(6): 44.

[13] 徐福敏. 最大信息熵再波高分布中的应用 [J]. 河海大学学报, 2000, 28(1): 69.

[14] 刘明芝, 王天明, 贺福元, 等. 中医药统计学 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1999.