

· 综述 ·

中药指纹图谱数字化问题探讨

易延逮¹, 杨永华²

(1. 南方医科大学, 广东 广州 510515; 2. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙 410006)

摘要: 目前对中药指纹图谱的研究较多, 且研究不断深入, 新的研究方法和手段不断涌现。就中药指纹图谱的研究进行了深入分析, 提出了进行中药指纹图谱的数字化问题研究, 对目前指纹图谱研究的问题、中药指纹图谱的数字化问题研究的具体内容等进行了较全面的分析。

关键词: 中药; 指纹图谱; 峰值; 数字化问题

中图分类号: R28

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)10-1578-03

Probing on numeralization problem of Chinese materia medica fingerprint

YI Yan-kui¹, YANG Yong-hua²

(1. Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006, China)

Key words: Chinese materia medica (CMM); fingerprint; peak value; numeralization problem

近年来, 中药指纹图谱的研究日益增多, 应用的技术手段也在不断地发展更新, 对指纹图谱在中药材及中成药上的应用研究十分活跃。中药指纹图谱研究作为新的中药质量控制的手段, 是伴随中国传统医药产业化、现代化和全球化而提出的, 是最新的科学技术成果与最古老的医学科学的结合。其借用法医学中指纹具有绝对唯一性的特点而得名, 是在中药化学成分色谱指纹图谱的基础上发展起来的。特别是高效液相色谱具有很高的分离度, 可以把复杂的化学成分进行分离而形成由高低不同的峰组成的一张色谱图^[1]。这些峰的高度和峰面积代表了各种不同的化学成分及其量。近年来, 中药指纹图谱研究已脱离化学成分指纹图谱的框架, 成为医药学术和企业界的研究热点。

中药指纹图谱技术是随现代分析技术的发展而诞生的, 是中药鉴别技术的循序发展和延伸, 已成为现阶段我国中药基础研究的重要领域与热点。学术研究报道较多, 研究内容主要包括中药指纹图谱的理论探讨、测试指纹图谱的规范化试验、构建指纹图谱的方法学研究、指纹图谱信息化和知识化研究以及指纹图谱在提高中药质控指标、指导中药材规范化生产、开发中药资源、研制中药新药等方面的应用等, 此项研究取得了较为满意的效果。

在国外, FDA 植物药产品工业指南、WHO 草药评价指南以及英国草药典、印度草药典、美国草药典均将指纹图谱列入其中, 要求草药制剂生产商需提供半成品的指纹图谱以保证品种的真实性和产品的指纹图谱以证明其批间产品质量的一致和稳定。国外对于指纹图谱的研究已进入高级阶

段, 建立指纹图谱与药效的相关性研究, 以及对中药理论和新药开发的研究体系和模式。

虽然国内对指纹图谱的应用研究取得了一些成果, 但还存在一些问题。由于中药品种多样性, 产地来源不一, 采收季节不一致, 加工炮制方法也未有一个统一的标准, 在生产中尽管要求药厂达到GMP的标准, 但对于同一种制剂其工艺的高度一致性、稳定性尚有一定的距离。因而进行中药指纹图谱数字化问题研究是很有必要的, 发现中药指纹图谱数字化的波动规律, 也可为中药指纹图谱的应用研究提供更为实用的实验依据。本文分析了中药指纹图谱研究存在的问题, 指出中药指纹图谱研究应解决的问题, 即应研究指纹图谱的数字化问题。

1 指纹图谱研究存在的问题

中药指纹图谱作为中药材常规鉴别的延伸, 目前对中药材指纹图谱研究较多。而对于中药指纹图谱的研究则存在一些问题。要制定中药指纹图谱, 必须固定药材的药用部位、产地、采收季节、产地加工、炮制方法等, 这样才能保证中药指纹图谱的一致性。但目前现状是药材来源很难保持一致, 只有少数生产厂家, 拥有自己规范的GAP种植基地。如在对心脑康片苷类成分指纹图谱的研究中发现, 非同一起来源的不同批次药材制备的心脑康片, 其指纹图谱存在很大的差别。因而, 中药的指纹图谱要想保持稳定, 必须保持来源一致。

2 中药指纹图谱数字化问题研究的提出

由于中成药所用的原料药材及中药材存在来源问题, 因此不管是中成药还是中药材指纹图谱都会产生波动, 主要存

收稿日期: 2007-11-26

作者简介: 易延逮(1975—), 男, 湖南洪江人, 博士, 主要研究方向为药物新剂型、新技术的研究。

Tel: 13265180251, (020)61648263 E-mail: dareyyk@sina.com

在以下变化:①指纹峰数目的变化:这主要是某些成分可能不存在于某一来源的药材中或者是量很低;②指纹峰峰面积的变化:某些成分在不同来源的药材中量不同造成的,这也是不同来源的药材普遍存在的现象;③指纹峰保留时间的变化:这在来源一致的药材中也存在,主要是因为操作、仪器等方面带来的影响。

针对这些问题的存在,笔者提出了在中药指纹图谱的研究中,应该引入指纹图谱的数字化问题的研究。

3 中药指纹图谱数字化问题研究的内容

研究中药指纹图谱的数字化问题主要是研究指纹峰数目的变化、指纹峰峰面积(峰高等)的变化、指纹峰保留时间的变化等,找到中药指纹图谱指纹峰数目的波动区间、指纹峰峰面积(峰高等)的波动区间、指纹峰保留时间的波动区间,进而可用波动区间图进行描述。波动区间图以相对保留时间为横坐标,以相对峰面积为纵坐标进行描述,如图1所示,绘制出来的是一柱形图。只要各指纹峰在波动区间范围内就可判断中药是合格的。

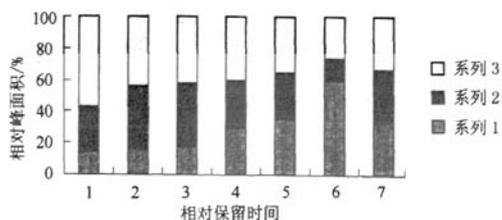


图1 指纹图谱波动区间图

Fig. 1 Fingerprint wave interval range

3.1 药材的来源问题:包括药材的来源、产地、不同采收期等。因而研究时应一一进行考虑。

药材的来源广泛,不可能研究所有来源的药材,应研究主要来源的药材,一般以《中国药典》2005版一部来源为准,如研究黄芪^[2]时,主要考虑两种来源的黄芪,即豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge var. *mongholicus* (Bunge) Hsiao 和膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bunge。药材的产地也很分散,应主要研究具有代表性产地来源的药材,即“道地药材”。不同采收期的药材,其指纹图谱也有波动,一般药材采收期比较固定,但有些药材采收季节不同,药效也不同,如天麻有“冬麻”和“春麻”之分,因而研究时要注意一些特殊的药材。

3.2 中药材指纹图谱数字化问题研究:研究中药材的指纹图谱数字化问题,主要是研究不同来源的中药材指纹图谱的波动情况。指纹图谱的建立过程^[1]:首先对同一来源的不同批次的药材选择建立指纹图谱的方法,再依次选择方法的条件,进行方法学研究和相似度评价,最后确定指纹图谱及技术参数,这就制定出同一来源药材的指纹图谱;然后依次制定出其他来源药材的指纹图谱;最后主要从指纹峰数目的变化、指纹峰峰面积的变化、指纹峰保留时间的变化等比较研究不同来源的药材指纹图谱,从而发现中药材指纹图谱的变化情况。

3.3 中成药指纹图谱数字化问题研究:研究中药的指纹图谱数字化问题,最终是要为了控制好中成药的质量。指纹图谱的建立过程^[1]:首先对采用同一来源的不同批次的药材制成的中成药制定出指纹图谱;然后依次制定出其他来源药材制成的中成药指纹图谱;最后同样从指纹峰数目的变化、指纹峰峰面积的变化、指纹峰保留时间的变化等比较研究不同来源的药材制成的中成药指纹图谱,从而发现中成药指纹图谱的变化情况。

3.4 对比研究中药材和中成药的指纹图谱数字化问题:在分别研究了中药材和中成药的指纹图谱数字化问题后,要进行对比研究,研究中药材的指纹图谱波动情况与中成药的指纹图谱波动情况是否一致,是否呈一一对应关系,从而发现中药指纹图谱数字化的波动规律。

4 研究示例

以三七及其中成药心脑康片的指纹图谱数字化问题研究为例,制定其研究方案。

4.1 三七指纹图谱检测方法的研究

4.1.1 提取纯化方法的研究:提取方法主要考查常规萃取分离与大孔树脂柱洗脱分离。

4.1.2 参照物的选择:三七药材主要有人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₁ 及三七皂苷 R₁ 等多种皂苷类成分,以量高低等为指标进行比较。

4.1.3 色谱条件比较研究:主要对色谱分离条件、各参数进行选择。

4.1.4 方法学考察:分别进行精密度试验、稳定性试验、重现性试验、相似度评价。

4.1.5 对来源于云南、广西、四川等不同产地来源的三七样品进行检测。

4.1.6 确定来源于云南、广西、四川等不同产地来源的三七共有指纹峰,找出指纹峰值波动的规律,主要是确定各指纹峰面积波动区间。

4.2 心脑康片指纹图谱检测方法的研究:心脑康片中银杏叶、三七、丹参、黄芪、川芎、葛根等原药材均应符合《中国药典》2005版一部各药材项下的有关规定。同时,鉴定其来源和调研其产地。并按照“心脑康片”的制备工艺制备。提取纯化方法的研究、参照物的选择、色谱条件比较研究基本上与三七指纹图谱检测方法的研究相同。

方法学考查根据中药注射剂指纹图谱研究的技术要求及相关文献,分别进行精密度试验、稳定性试验、重现性试验、相似度评价。对来源于云南、广西、四川等不同产地的三七为原料制备的心脑康片样品进行检测。确定来源于云南、广西、四川等不同产地的心脑康片的共有指纹峰,找出指纹峰值波动的规律,主要是确定各指纹峰面积波动区间。

4.3 三七药材与心脑康片指纹峰值波动的相关性考察:确定三七药材与心脑康片各指纹峰面积波动区间的相关性。

5 中药指纹图谱数字化问题研究的展望

中药发展到今天,中药指纹图谱质控技术已是牵动行业全面进步的关键技术。其应用研究,对加强中药质量控制、保

证中药功效,实现中药生产管理规范、提高中药工业整体水平、实施中药材质量管理规范、带动中药农业现代化、推进中药走向世界,都具有非常重要的现实意义。中药指纹图谱质控技术的应用,将迎来整个中药产业的现代化。

目前中药的指纹图谱的研究基本上反映的都是化学信息,而不是药效信息,存在指纹图谱与药效脱节的现象,也是指纹图谱最有争议的地方。指纹图谱的变化必然引起药理作用的变化,今后应加强指纹图谱与药效相关性研究,以期达

到控制了指纹图谱就保证了药物疗效的目的。对药材而言,除了少数情况以外,指纹图谱主要起鉴别作用;对制剂而言,指纹图谱主要反映原料、制备工艺的稳定性,但不能完全反映制剂的质量,只有建立了与药效相关的指纹图谱,才能真正反映药品质量优劣。总之,中药指纹图谱还是可行的。

参考文献:

- [1] 易延逸, 陈志良, 杨永华. 中药“全指纹图谱系”的探讨 [J]. 中草药, 2007, 38(7): 1105-1107.
[2] 中国药典 [S]. 2005.

植物活性成分对表观遗传调节的研究概况

吕芳, 苏幼红, 张富春, 李江伟*

(新疆大学生命科学与技术学院, 新疆生物资源基因工程重点实验室, 新疆乌鲁木齐 830046)

摘要:表观遗传学是以不改变基因DNA序列编码的方式来改变遗传基因表达的一种遗传方式,主要涉及DNA甲基化作用的改变、RNA沉默、染色质组蛋白的修饰作用、基因印记。长期以来人们一直认为基因突变参与肿瘤的形成,近年来越来越多的证据表明,肿瘤的形成会受到遗传学修饰和表观遗传修饰的影响,因此表观遗传修饰在肿瘤进展中同样具有非常重要的作用。DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂可通过对表观遗传学进行调节达到治疗癌症的目的,然而这些药物因骨髓抑制作用及其他副作用在临床应用受到限制。植物活性成分的遗传毒性不明显,在抗癌、抗突变方面有独特的优势和广阔的应用前景。对有关具有表观遗传调节作用的植物活性成分的研究进行综述,并概述了植物活性成分与肿瘤表观遗传学修饰机制关系的近期研究情况。

关键词:表观遗传机制;植物活性成分;抗肿瘤作用

中图分类号:R282.71 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2008)10-1580-04

Survey on active components in plant with antitumor activity by epigenetic modulation

LÜ Fang, SU You-hong, ZHANG Fu-chun, LI Jiang-wei

(National Key Laboratory of Xinjiang Biology Resources and Genetic Engineering, College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, China)

Key words: epigenetic mechanism; plant active components; antitumor activity

表观遗传学(epigenetics)是1939年由Waddington提出的,是指在生物的减数分裂和有丝分裂中可以遗传的基因表达改变,但这种改变不是由基因的DNA编码序列来决定的遗传方式。表观遗传学调控是通过影响基因转录活性进而影响表型但不涉及DNA序列改变来达到调控基因表达的方式,主要包括改变基因的DNA甲基化状况、组蛋白修饰和染色质重塑及小RNA分子干扰等,通过DNA自身化学修饰方式从转录水平影响基因的表达,调控DNA功能。表观遗传学调控在肿瘤的形成过程中越来越受到重视,其中对DNA甲基化和组蛋白修饰研究较为深入^[1]。

1 以表观遗传为靶点的抗肿瘤药物

目前已发现许多药物具有改变DNA甲基化模式或对组蛋白进行修饰的作用,且部分药物正在进行临床实验,如

DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂5-氮胞苷(5-aza-CR)和5-氮-2'脱氧核苷(5-aza-CdR),在细胞培养中可以介导细胞分化和沉寂基因表达^[1]。目前,临床上已经开始使用的甲基化酶抑制药物还有zebularine^[2]、azanucleosides、procainamide^[3]等,这些可以在癌细胞系中有效抑制DNMT活性,恢复甲基化沉寂的肿瘤相关基因表达,抑制肿瘤细胞生长。滴菌素(trichostatin A)、suberoylanilide hydroxamic acid(SAHA)、苯基丁酸(phenylbutyric acid)、MS-27-275(或MS-275)和apicidin、depsipetide(FK228)、5-fluoro-2-deoxy-cytidine(FCDR)、丙戊酸(valproic Acid)等组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂都能通过结合HDAC,促进组蛋白乙酰化,在体外诱导细胞周期休止、分化或凋亡,具有抗肿瘤活性^[4,5]。但是传统的DNMT抑制剂和HDAC抑制剂的骨髓抑制作用和

收稿日期:2008-05-13

基金项目:科技部共建新疆生物资源基因工程重点实验室开放基金(XJDX0201-2006-04)

作者简介:吕芳(1983-),女,新疆伊犁人,硕士。E-mail:lvfang2008@yahoo.cn

*通讯作者 李江伟 Tel:(0991)8583259 Fax:(0991)8583517 E-mail:jiangwei_lee@163.com

中药指纹图谱数字化问题探讨

作者: 易延遼, 杨永华, [YI Yan-kui](#), [YANG Yong-hua](#)
作者单位: [易延遼, YI Yan-kui \(南方医科大学, 广东, 广州, 510515\)](#), [杨永华, YANG Yong-hua \(湖南省中医药研究院, 湖南, 长沙, 410006\)](#)
刊名: [中草药](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名: [CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2008, 39(10)
被引用次数: 1次

参考文献(2条)

1. [易延遼;陈志良;杨永华](#) [中药“全指纹图谱系”的探讨](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2007(07)
2. [中国药典](#) 2005

本文读者也读过(10条)

1. [陈彤](#). [曾荣](#). [侯世祥](#). [王永炎](#). [甘献文](#). [肖娜](#) [三七总皂苷和三七剪刀口高效液相色谱指纹图谱和含量测定方法的建立](#)[期刊论文]-[中国医药生物技术](#)2008, 3(4)
2. [孙国祥](#). [孙万阳](#). [宋思洋](#). [俞淼荣](#). [韩璐](#). [袁博](#). [SUN Guoxiang](#). [SUN Wan-yang](#). [SONG Si-yang](#). [YU Miao-rong](#). [HAN Lu](#). [YUAN Bo](#) [中药色谱指纹图谱评价方法的不确定度和可靠度研究](#)[期刊论文]-[中中药学](#)2011, 09(5)
3. [郭洪祝](#) [中药指纹图谱的现状与展望](#)[会议论文]-2009
4. [董鸿晖](#). [王海慧](#). [金杰](#). [赵青](#). [DONG Hong-ye](#). [WANG Hai-hui](#). [JIN Jie](#). [ZHAO Qing](#) [中药色谱指纹图谱辅助分析系统的设计与应用](#)[期刊论文]-[沈阳药科大学学报](#)2008, 25(2)
5. [郭文柱](#). [梁剑平](#). [郭志廷](#). [王学红](#). [尚若峰](#). [华兰英](#) [中药数字化指纹谱及其在中药质量控制中的应用](#)[会议论文]-2009
6. [王运丽](#). [史新元](#). [乔延江](#) [中药指纹图谱技术的研究现状及应用](#)[会议论文]-2010
7. [刘万仓](#). [孙磊](#). [于孟琦](#). [乔善义](#). [LIU Wan-cang](#). [SUN Lei](#). [YU Meng-qi](#). [QIAO Shan-yi](#) [中药指纹图谱模式识别研究进展](#)[期刊论文]-[国际药学研究杂志](#)2010, 37(6)
8. [孙国祥](#). [宋杨](#). [姜玢](#). [毕开顺](#). [孙毓庆](#) [中药指纹图谱全定性相似度和全定量相似度质控体系的建立](#)[会议论文]-2007
9. [朱精英](#). [魏丽萍](#). [吴春敏](#) [中药指纹图谱的研究进展](#)[期刊论文]-[海峡药学](#)2011, 23(4)
10. [赵虎平](#) [高效液相色谱在中药指纹图谱中的应用](#)[期刊论文]-[包头医学院学报](#)2007, 23(1)

引证文献(1条)

1. [邹元锋](#). [曹朝生](#). [刘江](#). [李跃武](#). [周富贵](#). [陈兴福](#) [党参质量评价研究进展](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2010(3)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200810044.aspx