

· 中药现代化论坛 ·

系统化学生物学在中药谱效关系研究中的应用展望

崔秋兵¹, 张 艺²

1. 内江师范学院化学化工学院, 四川 内江 641000

2. 成都中医药大学民族药学院, 四川 成都 611137

摘 要: 中药谱效关系是当前中药研究的前沿课题, 其在中药质量控制和疗效评价中起着重要作用。谱效关系研究方法中, 药效评价方法及其与化学指纹图谱的联系是必须解决的关键问题之一。现行药理学评价指标多是总体宏观指标, 与化学指纹图谱数学关联度不高。系统化学生物学研究对象及内容和中药谱效关系结合紧密, 而系统化学生物学中的小分子化合物对生物大分子的调控作用即体现为药效, 化学信息学和化学计量学的发展为精确表述它们的关系拓宽了思路。通过对中药谱效关系研究的分析, 指出将系统化学生物学方法运用到中药谱效关系研究中, 旨在为谱效关系研究开辟更加广阔的道路。

关键词: 系统化学生物学; 中药; 谱效关系; 化学信息学; 化学计量学

中图分类号: R284.1; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)05-0833-04

Application prospect of system chemical biology in study on fingerprint-bioactivity relationship of Chinese materia medica

CUI Qiu-bing¹, ZHANG Yi²

1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Neijiang Normal University, Neijiang 641000, China

2. College of Ethnic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: To study the fingerprint-bioactivity relationship of Chinese materia medica (CMM) is an advancing topic now and it plays an important role in quality control and efficacy assessment. Pharmacodynamic evaluation method and its relationship with chemical fingerprint are the key problems to be solved in the fingerprint-bioactivity research. Current pharmacological evaluation indexes are mostly macroscopic and are not mathematically correlated with chemical fingerprint. Research objects and contents of system chemical biology and fingerprint-bioactivity relationship of CMM are close. Regulation of small molecules against biological big molecules in system chemical biology is pharmacodynamic effect. With the development of cheminformatics and chemometrics, the relationship of the above two could be accurately described. From the analysis on chemical fingerprint-bioactivity of CMM, applying the system chemical biology to chemical fingerprint-bioactivity of CMM is feasible.

Key words: system chemical biology; Chinese materia medica (CMM); fingerprint-bioactivity relationship; cheminformatics; chemometrics

中药指纹图谱作为一种新的分析方法, 能全面、综合地反映中药所含成分及相对关系, 较好地体现中药成分的复杂性和相关性。中药指纹图谱质与量的特征和药效研究结果相联系, 进行谱效关系研究, 建立两者关联的数学表达式, 即中药谱效学。随着化学成分分析方法的发展, 指纹图谱能定性、定量描述中药化学成分, 为中药研究奠定了坚实的基础。中药谱效学是中药更深、更高层次的发展, 经过近几年的研究和探索, 在研究思路和方法上都获得重

大突破。但随着研究的深入, 研究的瓶颈问题也越来越突出, 总体宏观的药理学评价指标已经不能满足研究的需要, 中药谱效关系中的药效结果应该如何科学的表述, 刚刚诞生的系统化学生物学提供了很好的思路。本文旨在为中药谱效关系的研究找到突破口, 推动中药的科学化和现代化发展。

1 谱效关系的提出及研究进展

“谱效关系”是中医药业内人士提出和倡导的处于学术前沿的中药现代化研究思路, 是建立在中药

收稿日期: 2012-02-10

作者简介: 崔秋兵 (1974—), 讲师, 主要从事中药及民族药的药效物质基础研究。Tel: 15196742563

指纹图谱研究基础上,比中药指纹图谱更深入一层的科学研究。

对中药指纹图谱的发展趋势,谢培山^[1]提出了从质量“可视”逐步做到“谱”、“效”一致,即以完整的“谱”表征整体的“效”,但不是所含化学成分简单的线性加合。李戎等^[2]较为系统地提出了中药谱效学将标示物质群特征峰的中药指纹图谱与功效结果相对应起来,将中药指纹图谱中化学成分的变化跟中药药效结果联系起来,建立起实际意义的中药“谱效”关系。罗国安等^[3]提出应用生物信息学方法,从中药指纹图谱的多种化合物中确定出与药效相关的化合物群(一组化合物),寻找有效部位或有效组分的图谱与活性效应之间的组效学特征(组效关系)。王毅等^[4]则对组效关系数学模型的建立进行了阐述,提出了在获取中药化学分析数据和药效检测数据基础上,使用药物信息学方法,构建药效作用的多因素调节网络模型,探索中药的多种药效组分协同作用机制。

随着谱效关系理论的提出,探索研究不断涌现。HPLC、GC 等指纹图谱在研究药效物质基础中应用较多,对指纹图谱各共有峰相对峰面积^[5-7]及相对保留时间^[8]进行量化,再与药效学数据相关联,研究指纹图谱谱效关系;灰关联度分析方法^[9-10]也被应用到谱效关系研究中。药物入血后,血清 HPLC 指纹图谱与药效学信息进行相关性研究^[11];药物不同类成分部位与药效之间的相关研究^[12]等谱效关系研究也先后出现。陈忠^[13]依据 HPLC 指纹图谱峰面积大小兼顾保留时间的均匀分布,结合各药理活性指标,得到 3 个谱效关系(组效关系)方程,并对拟合的 3 个方程分别进行了计算值与实际值的比较,结果提示,使用有序多分类 Logisti 回归得到的谱效关系方程较为合理。从线性回归预测结果可以看出,对高效的样品误差较大,对中效的样品与实际结果比较接近,究其原因可能是药理指标本身并不是实际意义上的计量指标,而是一个综合评价指标。

通过指纹图谱能反映出中药的整体化学物质基础,并能对其进行定性、定量分析,但对体现中药疗效的具体物质基础并没有认识清楚。目前,中药药效评价方法也主要是传统的宏观总体指标,将化合物的精确指纹图谱和笼统的药效指标相关联,意义不大或无法进行关联分析。目前关于中药指纹图谱谱效相关性的研究尚不多见的原因之一是中药药效物质基础及其体内过程的研究有待进一步

深入。而刚刚诞生的系统化学生物学恰好能解决中药谱效关系研究中所遇到的难题^[14-16]。

2 系统化学生物学

系统化学生物学是在化学信息学及生物网络模拟的带动下,在系统生物学及化学生物学等学科的基础上发展起来的交叉学科,是化学生物学的系统化,属于系统论研究的前沿科学。

2.1 系统化学生物学的研究对象及内容

系统化学生物学研究一般是从对生物体的生理或病理过程具有调控作用的小分子生物活性物质开始,研究活性小分子与生物靶分子相互作用过程、分子识别、信息传递、生命过程的小分子调控机制,中心任务是采用小分子达到对生物通路的调控。使用小分子研究生命过程,以往的研究就已经获得了成功,如卡尔森使用氯丙嗪发现多巴胺受体,G-博瑞斯使用秋水仙素发现微管蛋白等。对化学生物学的诞生和发展做出了卓越贡献的施瑞伯于 2000 年首先报道了利用蛋白质微型方阵(即芯片)研究蛋白质相互作用及与小分子作用^[17],理解蛋白质相互作用并寻找可以影响这种相互作用的分子就可能实现随意调节信号的开关或基因表达,基因芯片为该研究思路提供了可能。系统化学生物学研究主要表现在以下几个方面:(1)基因表达的小分子调控,利用小分子来操控转译过程,促进或拮抗调控过程中核蛋白——蛋白相互作用;(2)细胞周期的小分子调控研究,有许多生物活性小分子具有调控细胞周期的功能;(3)细胞信号转导的小分子调控,能特异性地作用于细胞膜表面的受体,或可穿透细胞膜直接与细胞内的各种蛋白酶相互作用,激发或抑制各种信号转导的级联反应,从而控制各种细胞功能^[18-20]。

2.2 化学信息学

大量的小分子作用于生物系统的研究是很复杂的,从单靶点到多靶点、多系统、多层次以至整个生物体。充分准确描述小分子对基因和蛋白的调控作用,把化学信息和相关生物信息结合起来,建立数据库,这个联系的纽带就是化学信息学。化学信息学是以计算机为基础,研究化学小分子对生物系统调控的主要资源,并逐渐应用到小分子化合物对系列靶点具有生物活性的芯片研究上^[21-22]。化学信息数据库的建立将为小分子改变蛋白质的合理性提供依据^[23-24]。随着快速合成和高通量筛选的出现,大批化合物及其靶点和通路被发现,至今已有

20 多个数据库对小分子化合物及其生物活性进行描述。对小分子的复杂生物作用点同时捕获多重测量，需要建立多维数据传输转换系统对数据进行采集、聚类 and 可视化，不但能够模拟，而且能够精确预测化合物结构对生物系统影响的复杂关系，这有待于计算机科学家开发新的化学信息学工具。化学信息学可以借鉴生物信息学已取得的成果，并且不断发展完善^[25]。

系统化学生物学的发展需要网络模拟过程，把化学信息和生物信息结合起来，尤其是能把大量已取得的化合物数据应用起来，在生物系统网络中能够描述、模拟、可视化小分子化合物的结构，通过数据库比较小分子化合物的性质，预测小分子化合物对生物系统的影响。系统化学生物学的发展极大地改变了对复杂生物系统的传统观念，尤其是小分子化合物对生物系统的相互作用。中药药效在系统化学生物学中得到完美的阐释，化学信息学为中药谱效关系研究方法开辟新的道路。

3 系统化学生物学与中药谱效关系研究展望

系统化学生物学和中药谱效关系在研究对象

和内容上是一致的，谱效关系研究从本质上看也是小分子化合物（药物）和人体内生物大分子的关系（药效）。中药多种成分组合配伍所产生的药效是多指标的，其生物活性及其分子机制非常复杂；而且中药低剂量用药的特点使得对活性检测的灵敏度要求很高；这些都使得传统的生物活性分析技术不能完全适应^[26]。运用系统化学生物学方法，以高灵敏度和高通量检测为特点的药物蛋白质组学和化学蛋白质组学技术则有望成为中药成分活性分析的新方法。系统化学生物学与中药谱效关系研究的交叉融合见图 1。

中药有效部位、有效部位群即中药药效物质基础是中药化学指纹图谱的本质，也是研究中药谱效关系的关键。系统化学生物学必须以中药药效物质基础为依托，才能指导中药化学指纹图谱、中药谱效关系的研究。中药药效物质基础的研究虽然报道甚多，但并不系统和深入，限制了中药化学指纹图谱、中药谱效关系的研究。运用现代先进的分析手段建立中药药效物质数据库系统，为中药谱效关系研究奠定基础。

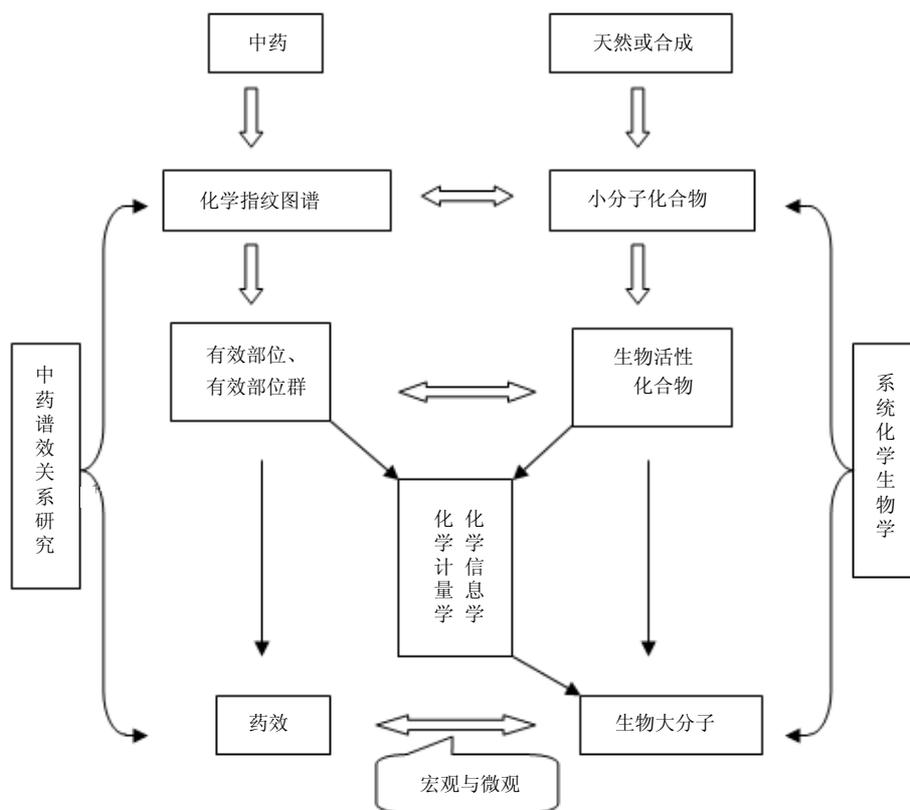


图 1 系统化学生物学与中药谱效关系研究

Fig. 1 System chemical biology and fingerprint-bioactivity relationship of CMM

中药谱效关系和系统化学生物学的融合渗透关键是不能只停留在天然产物化学的研究范畴,要勇于发现生物活性物质在生物体内的靶点,运用系统化学生物学的基本理论和方法研究小分子与大分子相互作用的机制,探讨生物体系中分子识别和信息传递的机制。系统化学生物学的发展为中药谱效关系研究开辟广阔的天地,不久的将来,随着化学信息学和化学计量学的发展,定性、定量研究中中药谱效关系将成为现实^[27]。系统化学生物学的研究方法将为中药谱效关系研究突破原有的桎梏而迅速发展提供思路。

参考文献

- [1] 谢培山. 色谱指纹图谱分析是中草药质量控制的可行策略 [J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(3): 141-151.
- [2] 李 戎, 闫智勇. “谱效关系”研究是中药质量与药效标准规范的关键环节 [J]. 医药简讯, 2002, 10: 18-20.
- [3] 罗国安. 建立我国现代中药质量标准体系的研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2002, 4(4): 5-11.
- [4] 王 毅, 程翼宇. 中药组效关系辨识方法学与计算理论研究思路与策略 [J]. 中国天然药物, 2003, 1(3): 178-181.
- [5] 尹 莲, 钱 俊. 加味四妙丸有效部位群 GC 指纹图谱谱效关系及配伍变化研究 [J]. 中成药, 2007, 29(5): 634-636.
- [6] 刘荣华, 余伯阳, 陈兰英, 等. 山楂叶抗大鼠 PMN 呼吸爆发谱效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(15): 1884-1889.
- [7] 孙 琴, 马 丽, 李 兰, 等. 板蓝根中红细胞凝集效应组分的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 125-130.
- [8] 钱 俊, 尹 莲. 加味四妙丸有效部位群 HPLC 指纹图谱归属分析及谱效关系研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化杂志, 2007, 9(1): 40-45.
- [9] 雷 鹏, 李新中, 李友兰, 等. 掌叶大黄不同炮制品指纹图谱与其止血作用的灰关联度分析 [J]. 中南药学, 2009, 7(1): 55-58.
- [10] 苏薇薇. 沙田柚指纹图谱特征与其药效学关系的研究 [D]. 广州: 第一军医大学, 2005.
- [11] 沈 岚, 张 梁, 冯 怡, 等. 芍药甘草复方效应组分谱效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(22): 2658-2662.
- [12] 杨立伟. 田基黄色谱指纹图谱及其不同部位的药效学研究 [D]. 广州: 中山大学, 2005.
- [13] 陈 忠. 抗球虫中药复方 TF-103 有效组分的研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2005.
- [14] 贺福元, 罗杰英, 刘文龙. 中药谱效研究方向方法初探 [J]. 世界科学技术: 中药现代化杂志, 2004, 6(6): 44-51.
- [15] 陈晓燕, 狄留庆, 赵晓莉. 中药复方谱效学研究初探 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(11): 52-54.
- [16] 顾 英, 冯 怡, 李玉敏. 指纹图谱在中药物物质基础研究中的应用 [J]. 中成药, 2007, 29(7): 1048-1051.
- [17] 郭晓强, 米 裕. 化学生物学的奠基者——施瑞伯教授 [J]. 化学教育, 2006, 3: 64.
- [18] 吴厚铭. 一个重要的新兴交叉前沿学科中霉基础科学 [J]. 科学前沿, 2008, 8: 19-26.
- [19] 王世敏, 宋功武, 李 玲. 化学生物学的科学内涵及其发展 [J]. 湖北化工, 2002(4): 1-3.
- [20] 赵先英, 刘毅敏, 覃 军, 等. 化学生物学的发展历史与现状 [J]. 山西医科大学学报: 基础医学教育版, 2004, 6(2): 129-130.
- [21] Kingsmore S F. Multiplexed protein measurement: technologies and applications of protein and antibody arrays [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(4): 310-320.
- [22] Sheehan K M, Calvert V S, Kay E W, *et al.* Use of reverse phase protein microarrays and reference standard development for molecular network analysis of metastatic ovarian carcinoma [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2005, 4(4): 346-355.
- [23] Petricoin E F, Bichsel V E, Calvert V S, *et al.* Mapping molecular networks using proteomics: a vision for patient-tailored combination therapy [J]. *Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3614-3621.
- [24] Verhelst S H, Bogoy M. Chemical proteomics applied to target identification and drug discovery [J]. *Biotechniques*, 2005, 38(2): 175-177.
- [25] Kitano H. Computational systems biology [J]. *Nature*, 2002, 420(6912): 206-210.
- [26] 周兴旺. 生物医学新兴学科与中药现代化——现代组合成分药物的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(3): 321-326.
- [27] Oprea T, Tropsha A, Faulon J L, *et al.* Nature chemical biology [J]. *Nat Chem Biol*, 2007, 3(8): 447-450.