

指纹图谱技术在方剂现代研究中的应用现状*

□秦昆明** 方前波 蔡宝昌**

(南京中医药大学江苏省中药炮制重点实验室 南京 210029)

摘要:介绍了中药指纹图谱的概念及其应用意义,从技术层面详细地综述了近几年指纹图谱技术在方剂现代研究中的主要应用领域,包括方剂的质量控制研究,方剂的配伍规律研究以及方剂的药效物质基础研究。分析了指纹图谱技术在方剂研究中存在的问题并提出了相应的解决方法。最后展望了指纹图谱技术在方剂现代研究中的应用前景。指出:指纹图谱技术是量化表达和解析中药药效物质基础整体特征的重要手段,是中药走向世界的关键技术之一;指纹图谱技术在方剂的现代研究中已经得到了广泛的应用,并且随着科学技术的发展,方剂的指纹图谱研究还有更大的发展空间。

关键词:指纹图谱 方剂 现代研究

方剂是在积累药物配伍知识中产生的。方剂有着悠久的历史。据考证,现存最早的一部方剂著作《五十二病方》成书于战国时期。方剂是中医辨证论治理论的具体体现,它代表了传统中医药学的精髓和主流,其配伍规律有着深刻的科学内涵。有“方书之祖”之称的《伤寒杂病论》记载方剂 113 首,其中有一大批至今仍在临床上广泛应用,如四逆汤、茵陈蒿汤、大承气汤、白虎汤等。对方剂需要实行质量控制。由于方剂所含成分复杂多样,只有通过指纹图谱技术(fingerprint technology)才能在整体上对其实现全面的质量控制,因为用这种技术全面地反映出方剂所包含的化学信息,这样,也就为方剂的配伍规律研究和物质基础研究奠定了基础。当前,中药指纹图谱

技术在国内外已成为一种发展趋势,美国食品与药物管理局(FDA)、世界卫生组织(WHO)、英国草药典、德国药用植物学会、印度草药典等也都接受色谱指纹图谱。2000 年中国国家药品监督管理局也颁发了《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)》,要求所有申报的中药注射剂均应有相关的指纹图谱资料^[1]。本文综述了近年来各种指纹图谱技术在方剂的质量控制、方剂的配伍规律和方剂的药效物质基础研究中的应用现状。

一、中药指纹图谱的概念和分类

中药指纹图谱是指某种中药材或中成药经适当处理后,采用一定的分析手段,提取其化学信息并加以描述,得到的能够标志该中药材或中成药特性的共有峰的图谱,该技术是对中药物质基础整体特征

收稿日期:2008-12-16

修回日期:2009-01-06

* 国家自然科学基金重大研究计划项目(90709025):百合知母汤与绝经综合征肾虚证方证相应关系的基础研究,负责人:蔡宝昌。

** 联系人:秦昆明,硕士,主要研究方向:中药复方研究与新药开发,E-mail:qinkm123@yahoo.com.cn;蔡宝昌,本刊编委,教授,博士生导师,主要研究方向:中药炮制与中药质量控制,E-mail:bccai@126.com。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 287

的一种量化表达和解析手段,是中药走向世界的关键技术之一^[2]。中药指纹图谱有狭义和广义之分,狭义的中药指纹图谱是指中药化学成分指纹图谱,广义的中药指纹图谱则可按应用对象、测定手段进行不同的分类,中药指纹图谱按应用对象来分类,可分为中药材指纹图谱、中药原料药指纹图谱和中药制剂指纹图谱;按测定手段可分为中药化学成分指纹图谱和中药生物指纹图谱。中药化学成分指纹图谱系指采用光谱、色谱和其他分析方法建立的用以表征中药化学成分的特征的指纹图谱。光谱最常用的是紫外光谱(UV)和红外光谱(IR);色谱最常用的是气相色谱(GC)、高效液相色谱(HPLC)和高效毛细管电泳(HPCE);其他方法还包括质谱(MS)、核磁共振谱(NMR)和各种联用技术,如 GC/MS、HPLC/MS、HPLC/MS/MS 和 HPLC/NMR 等^[3]。

二、指纹图谱技术在方剂研究中的应用

1. 指纹图谱与方剂的质量控制研究

方剂的药效不是任何单一活性成分所能代表,也不是多个化学成分作用的简单加合,而是多成分多靶点的综合协同作用,因此,采用指纹图谱技术进行质量控制更具针对性和合理性。方剂指纹图谱质量控制的特点和优势在于它强调的是多个成分以相对稳定的比例关系及位置顺序出现在图谱中,即同时具有整体性特征和模糊性特征。所以,综合运用各种指纹图谱技术,结合计算机智能信息处理可以对方剂的质量有一个比较全面的评价。

(1) 光谱指纹图谱。

光谱指纹图谱包括紫外光谱(UV)和红外光谱(IR)等,红外光谱和紫外光谱都具有加合性,而不同方剂所含的物质基础不同,相应的光谱性质也会有所差异,如果采用计算机模式识别技术或模糊数学处理方法对方剂的紫外光谱或红外光谱进行进一步挖掘可以发现其指纹图谱特征,从而用于方剂的质量控制。紫外光谱的专属性和指纹性较差,不同化合物可能有很相似的吸收光谱,一般很少用于方剂的质量控制。红外光谱和近红外光谱具有良好的指纹性,当方剂中各种化学成分相对稳定时,其红外光谱和近红外光谱也相对稳定。邹华彬等^[4]采用数理统计方法分析桂附地黄丸和金匱肾气丸的水提物的红外指纹图谱共有峰率和变异峰率双指标序列,确定其中的等级序列并进行二次聚类分析,该方法

可以准确鉴别 18 种桂附地黄丸和金匱肾气丸样品。田进国等^[5]测定了 25 批同仁大活络丹与 27 批同仁牛黄清心丸提取物的红外指纹图谱,经过计算机处理后发现,不同批次的样品具有独特而稳定的红外指纹图谱,可以作为质量控制和真伪鉴别的依据。王晶娟等^[6]研究了小儿抽风散及不同缺味复方的近红外光谱,采用类模拟软独立建模(Soft independent modeling of class analogy, SIMCA)聚类分析法对近红外光谱指纹图谱进行了快速的分类研究,结果表明,采用近红外光谱和聚类分析相结合的方法可以鉴定小儿抽风散的不同缺味复方,盲样检测的正确率可达 90% 以上,因此该方法可以快速识别中药复方。

近年来,也有专家尝试将核磁共振技术^[7]及粉末 X 射线衍射技术^[8]用于复方的指纹图谱建立及质量控制研究,并且具有一定的可行性,由于核磁共振技术和粉末 X 射线衍射技术都能反映复杂体系的整体信息,具有一定的指纹特征,未来有必要尝试将这些技术用于方剂的指纹图谱建立及方剂的质量控制。

(2) 高效液相色谱指纹图谱。

色谱指纹图谱由于能够清晰地反映方剂中所含的主要成分情况,更具特征性和指纹性,因此各种色谱方法在方剂的指纹图谱质量控制研究中有着更普遍的应用,而且有着广阔的发展空间。高效液相色谱法是目前方剂指纹图谱研究中应用最多的方法,非常适合方剂复杂体系的分析及其指纹图谱的建立,并且能够和多种检测器联用,有针对性地分析、鉴定中药中不同种类的化学成分。

早在 20 世纪 80 年代,日本一些制药企业就在企业内部采用 HPLC 法控制汉方制剂的质量。近年来,日本、韩国、新加坡等国学者在进行方剂的药理作用研究时,也都采用 HPLC 对方剂提取物进行分析和质量控制,以保证所给药物的质量均一稳定和试验的重现性,如 Oikawa T^[9]、Yoshie F^[10]、Lee TY^[11]、Tsai CH^[12] 等在进行方剂的药理研究时都建立了相应的 HPLC 法来控制所给药物的质量。

近年来,国内学者也在尝试进行方剂的指纹图谱研究,为进一步挖掘方剂的内部信息奠定了基础。如樊冬丽等^[13]采用 HPLC 法建立中药复方麻黄汤的指纹图谱,以麻黄碱为参照峰,标示出麻黄汤指纹图谱中 10 个共有峰,并说明了其药材归属,结果显示该方法具有较好的分离效果和良好的精密性,为麻

黄汤的质量控制提供了科学依据。张科卫等^[14]采用 HPLC 方法研究小半夏汤的高效液相色谱指纹图谱, 指纹图谱中共有 11 个共有峰, 通过与对照品的保留时间及紫外光谱比较, 鉴定了其中的 5 个色谱峰, 该方法稳定、可靠、重现性好, 可以用于小半夏汤的质量控制。耿慧春等^[15]采用 HPLC 法建立了三黄泻心汤的指纹图谱, 通过对全方与各组成药味的指纹图谱的比较分析, 进行主要色谱峰的组成药味归属, 利用保留时间对照和对照品加入鉴定了 11 个活性成分峰, 并标示出了 32 个共有峰, 10 批样品的相似度均大于 0.92, 该方法可以控制三黄泻心汤的质量。

最近, 有专家在对方剂进行指纹图谱研究的基础上, 进一步选取指纹图谱中的几个成分为指标, 进行含量测定, 制定出相应的含量控制标准, 为方剂的质量控制提供了更完善的方法。如 Wang XJ 等^[16]采用 HPLC-DAD 法建立了茵陈蒿汤的指纹图谱, 中标示处 15 个共有峰, 利用对照品对照鉴定了其中的 5 个色谱峰, 并测定了不同产地药材制备的茵陈蒿汤中这 5 个成分的含量。

(3) 气相色谱-质谱指纹图谱。

气相色谱-质谱联用在对方剂中挥发性成分进行分离的同时利用质谱检测器进行在线鉴定, 这样不仅可以获取方剂中挥发性成分的种类信息, 而且可以推断其结构, 因此可以通过建立气相色谱-质谱指纹图谱进行方剂的全面质量控制。如黄水清等^[17]采用气相色谱-质谱方法对当归补血汤中挥发油进行分析, 建立了其挥发油的气相色谱-质谱指纹图谱, 结果显示当归补血汤挥发油中主要有 11 个共有峰, 其主要成分为 Z-藁本内酯、亚丁基苯酐、正丁基苯酐、E-藁本内酯等, 该指纹图谱可以用于当归补血汤的质量控制。Sha YF 等^[18]采用固相微萃取-气相色谱-质谱联用技术 (SPME-GC-MS) 对小承气汤中的挥发油成分进行了分析, 建立了其气相色谱-质谱指纹图谱, 并鉴定了其中的 27 个化合物, 该方法重现性和稳定性较好, 可以作为该方的质量控制方法之一。居一春等^[19]采用 GC-MS 和计算机联用技术分析鉴定桃红四物汤挥发油的主要化学成分, 结果从桃红四物汤挥发油中分离出 134 个峰, 鉴定了其中 65 种化学成分, 占挥发油总量的 83.46%, 本方法可以为桃红四物汤的质量控制提供参考。

(4) 液相色谱-质谱指纹图谱。

高效液相色谱-质谱联用技术在方剂的指纹图

谱研究中具有明显的优势, 该方法能够在线分离鉴定方剂中的复杂化学成分, 能够综合体现方剂所含“有效化合物群”的信息特征, 能够充分体现指纹图谱的整体性和模糊性, 是一种综合的、可量化的质量控制手段, 因此该法在方剂的质量控制中将会被越来越广泛的应用。Wang Y 等^[20]采用 HPLC-DAD-ESI-MS_n 联用技术建立了龙胆泻肝汤的指纹图谱, 并从中鉴定了 51 个黄酮类化合物, 其中 18 个化合物通过与对照品的质谱裂解行为对比进行鉴定, 其他 33 个化合物通过与文献报道的紫外光谱及质谱数据比对进行了初步确认。宋越等^[21]采用液相色谱与飞行时间质谱仪联用技术 (LC-TOF-MS) 对中药复方当归补血汤中成分进行分析, 通过文献检索或与标准品对照鉴定了 15 个成分, 另发现 7 个多肽, 并给出了准确分子量, 该方法的建立为当归补血汤的质量控制提供了一种快速准确的方法。孙健等^[22]建立 HPLC-UV-MS 方法分析了黄连解毒汤样品及组方各药材单煎样品中的成分, 结果在黄连解毒汤中归属了 21 个色谱峰的来源, 发现了两个可区分黄连、黄柏的特征色谱峰, 并对其中 11 个主要色谱峰进行了指认, 该方法所测得液相色谱图特征性和专属性强, 为黄连解毒汤内在质量控制提供了更全面的信息。

2. 指纹图谱与方剂的配伍规律研究

方剂历经千年时至今日仍在临床上有着广泛应用, 而且在治疗某些疑难病时疗效显著, 其配伍必然蕴含着科学规律, 而挖掘这些内在规律对于解释方剂的配伍变化及作用机理有着重要意义。方剂所含的成分十分复杂, 研究其配伍机理就要阐明方剂中各成分的比例关系变化, 以及方剂在煎煮过程中是否发生了变化, 这些变化可能是量变, 也可能是质变。要阐明这些变化, 单纯采用传统的化学分离的方法分离单味药和复方中的成分困难较大, 因为传统化学分离方法耗时长, 药材消耗量大, 在各种分离、回收过程中很难保证成分不发生变化, 而指纹图谱技术在研究方剂配伍规律的过程中却可以发挥其优势, 通过比较方剂混煎、单煎和单煎后混合的指纹图谱, 就可以发现方剂煎煮过程中发生的变化, 也可以确定发生变化的成分, 通过对发生变化的成分进行深入研究可以在一定程度上解释方剂的配伍规律。

光谱指纹图谱特征性和指纹性不够强, 一般较少用于方剂的配伍规律研究, 但近年来也有专家在这个领域进行探索研究, 如清华大学的孙素琴课题

组^[23]利用傅里叶变换红外光谱(FTIR)技术对不同配伍方式的四逆汤水煎液进行了研究,结果表明不同配伍方式样品的红外图谱特征具有一定的变化规律,根据对特征峰的指认和归属,可初步揭示复方四逆汤配伍中君、臣、佐、使之间的相互作用和药物剂量对复方整体配伍规律的影响,该方法为探索中药复方配伍研究提供了新思路。

色谱指纹图谱特别是各种联用技术由于可以进行在线分离鉴定,而且具有灵敏度高,特征性强等特点,在方剂配伍规律研究中应用广泛。例如王亚丽等^[24]利用高效液相色谱-二极管阵列检测法(HPLC-DAD)对当归补血汤及其单味药当归、黄芪的色谱指纹图谱进行对比分析,结果显示当归补血汤色谱指纹图谱中有18个色谱峰,其中10个组分来源于当归,11个组分来源于黄芪,其中5个组分为当归和黄芪的共有组分,2个组分为新物质,通过本研究为当归补血汤的配伍变化提供了依据,为研究其配伍机理奠定了基础。Liu Y等^[25]利用LC/MS/MS技术研究了四君子汤的配伍变化,通过建立四君子汤的指纹图谱,利用质谱数据鉴定了其中的三大类主要的活性成分,通过对比发现单味药中的主要活性成分与四君子汤全方有差别,提示我们可能是四君子汤在煎煮过程中造成主要活性成分含量的变化,这也为四君子汤的配伍规律研究提供了依据。吴昭晖等^[26]建立了麻黄汤各配伍煎液中甘草的HPLC指纹图谱,结果标定了麻黄汤中8个色谱峰为与甘草药材的共有峰,研究还发现麻黄汤配伍后使甘草中7个共有指纹峰的峰面积显著降低,6个共有指纹峰的峰面积比值显著升高,本研究可为麻黄汤的物质基础与配伍规律研究提供参考。王占良等^[27]采用HPLC-DAD/MS联用技术对生脉饮煎剂中人参皂苷类成分进行分离鉴定,结果表明生脉饮煎剂中主要含有17个人参皂苷类成分,人参皂苷成分在煎煮过程中发生了很大变化,主要变成了一些中低极性产物,这是因为煎煮过程中发生了水解、差向异构、脱水等反应,该研究为阐明生脉饮煎剂的配伍机理提供了科学依据。

3. 指纹图谱与方剂的药效物质基础研究

(1) 方剂的谱效关系研究。

方剂的指纹图谱的研究有很多研究方向和模式,有学者在进行方剂化学指纹图谱、药效成分鉴定和药效活性研究的基础上,充分利用现代化学与生

物信息学研究的成果,开展指纹图谱信息与药效活性信息的相关性研究,以实现方剂化学指纹图谱向方剂药效组指纹图谱的转化。顾英等^[28]研究了芍药甘草汤效应组分血清指纹图谱与药效的相关性,通过对各效应组分进行药效学研究,并对各效应组分口服后体内血清样品进行HPLC分析,获得各样品的血清指纹图谱,对血清指纹图谱各色谱峰面积与镇痛药理实验进行相关性分析,结果获得了体内血清指纹图谱各色谱峰与生物效应的相关系数,从而明确了芍药甘草汤血清效应成分谱,为阐明芍药甘草汤的药效物质基础研究打下了基础。宋宗华等^[29]采用正交试验设计对苓桂术甘汤中组成药味进行加减拆方,对所得16个处方进行药理实验,同时对各处方进行HPLC色谱指纹图谱研究,采用方差分析、逐步回归分析(SREG)与典型相关分析(CCOR)将所得药理数据和各指纹峰的峰面积相关联,结果从50个色谱峰中选取17个作为药效物质基础,其中桂皮酸、甘草酸和去氢土莫酸被确定为质量控制指标。

国内也有专家基于能够与血清白蛋白或细胞膜结合的成分才可能是活性成分的理论,从体外角度进行方剂活性组分的研究,如Wang Y等^[30]利用一根键合了人血清白蛋白的硅胶色谱柱和一根反相色谱柱建立了二维生物色谱方法,利用此方法从龙胆泻肝汤中分离出100多个化合物,其中19个化合物通过与对照品的保留时间、紫外光谱及质谱数据对照被鉴定,该法可以用于方剂活性成分的研究。Wen XD等^[31]将为微透析技术与HPLC-DAD-MS相结合,进行当归补血汤的有效成分的筛选研究,以微透析回收率和牛血清白蛋白结合率为指标,从中确定了4个活性成分以及5个具有潜在活性的成分。Zhang X等^[32]采用细胞膜色谱与HPLC-DAD-ELSD-MS联用技术研究了当归补血汤中的活性成分,结果发现当归补血汤中9个成分可以与HL-7702细胞结合,7个成分可以与RAW 264.7细胞结合,13个成分可以与Caco-2细胞结合,这些成分可能为活性成分,用此方法可以用于方剂的药效物质基础研究。

(2) 方剂的血清指纹图谱研究。

方剂的化学成分复杂,但口服给药后并不是所有成分都能被吸收,而只有那些被吸收进入体内血液循环的化学成分才有可能成为真正的药效物质基础,即方剂的药效物质主要是血清中的“移行成分”;此外,方剂口服给药后,在消化道还会被肠道菌群代

谢,然后才会被机体吸收,因此进行方剂药效物质基础的研究的一个重要方向是研究方剂的体内代谢物,而采用指纹图谱技术对方剂进行血清指纹图谱研究可以全面检测方剂进入体内后的成分变化情况。通过比较给药前后的血清指纹图谱和方剂体外指纹图谱可以发现方剂中哪些成分进入体内以及各成分在体内的代谢情况。

Wang P 等^[33]采用 HPLC/DAD-MS 联用技术建立了当归补血汤的血清代谢物指纹图谱,利用 DAD 和 MS 检测器鉴定了指纹图谱中的色谱峰,通过与当归补血汤的体外指纹图谱进行对比,结果发现当归补血汤中有 46 个成分进入了家兔体内,通过文献检索鉴定了 10 个成分,血清指纹图谱中有 21 个成分在体外没有发现,可能是当归补血汤的体内代谢物,本方法的建立为当归补血汤的药效物质基础研究提供依据。Wang XJ 等^[34]利用 UPLC/Q-TOF-MS/MS 联用技术分别建立了茵陈蒿汤的体内和体外指纹图谱,结果发现茵陈蒿汤的体外指纹图谱中有 45 个成分,而大鼠灌胃茵陈蒿汤后的血清指纹图谱中有 21 个成分,通过对照品对照以及与文献数据对比,鉴定了体外指纹图谱中的 30 个成分,血清指纹图谱中的 21 个成分有 19 个为直接被吸收的成分,有两个成分是在体内代谢产生的成分,该方法为茵陈蒿汤的药效物质基础研究提供了新思路。宋金春等^[35]建立了生化汤及口服生化汤后小鼠血清 HPLC 指纹图谱分析方法,结果生化汤给药后血中出现了 9 个移行成分,6 个为生化汤中所含的原形成分,3 个为新产生的代谢产物,这些成分构成了生化汤的体内作用物质基础,对其进行深入的研究将有助于阐明生化汤的有效部位及作用机制。栾连军等^[36]采用 LC-MS 联用技术进行了血府逐瘀汤的体内代谢研究,结果在血样中检测到 8 个原型化合物,尿样中检测到 7 个原型化合物,同时确定了尿样中 3 个葡萄糖醛酸化代谢物,该研究为确定血府逐瘀汤的药效物质奠定了基础。

三、方剂指纹图谱研究存在的问题及对策

1. 方剂指纹图谱有待规范化和多样化

指纹图谱只有具备良好的稳定性和重现性,才能保证实用性。由于方剂中成分非常复杂,多采用梯度洗脱的方法建立指纹图谱,但是由于色谱分离过程中受到很多因素的影响,任何条件的微小变化都

可能影响到指纹图谱的重现性,因此建立方剂的色谱指纹图谱,实验的相关条件必须规范化,要严格控制整个色谱分离过程的各个条件。此外,由于单一的指纹图谱模式只能针对某一类成分进行控制,因此要全面控制方剂的质量要采用多种指纹图谱模式协同质量控制,主要包括用紫外光谱、红外光谱等光谱法用于方剂整体稳定性的宏观控制;采用色谱法及各种联用技术对方剂主要成分进行微观控制,通过这些指纹图谱技术的协同使用,可以在宏观和微观层次最大限度的保证方剂的质量稳定、可控。

2. 新的在线分离鉴定技术有待广泛应用

单纯的色谱指纹图谱尽管可以用于方剂的质量控制,但并不能全面了解方剂的化学信息,随着现代分析科学的发展,特别是色谱光谱联用技术的应用,使得方剂中复杂成分的在线分离、鉴定得以实现,通过这些技术的应用,不但可以建立方剂的指纹图谱,可以全面了解方剂所含的成分概况,为进一步的谱效关系研究奠定条件。因此,在方剂研究中要紧跟国际分析科学的发展,将各种先进的在线分离鉴定联用技术如 LC-MS、GC-MS、LC-IR-MS、HPLC-MS/MS、HPLC-NMR-MS 等应用于方剂的指纹图谱研究,从而为建立更加全面的方剂指纹图谱提供保证。

3. 新的数据处理方法有待探索使用

目前,各种指纹图谱技术广泛用于方剂的指纹图谱研究,但是对于方剂指纹图谱信息的挖掘还不够深入,因此,挖掘方剂指纹图谱的隐含信息是方剂指纹图谱研究的重要内容。现有的建立指纹图谱共有模式的数据处理方法无法从指纹图谱中确定哪些是有效成分,也无法解析某一色谱峰或者某一段色谱峰所代表的方剂药理作用,因此新的数据处理方法有待引入到方剂指纹图谱研究中。通过将计算机科学、数学、化学计量学和药理学等多学科技术与方剂指纹图谱相结合,可能发现其内在规律,这些新方法的引入也将丰富指纹图谱技术在方剂研究中的应用领域。

4. 新的研究思路需要不断引入

指纹图谱应用于方剂的配伍规律与药效物质基础研究是一项探索性的研究工作,目前还没有一个统一的研究思路 and 模式,只有通过创新研究思路,不断尝试,不断探索才有可能取得进展和突破,而在这个过程中,思路的创新最为重要。在方剂的现代研究中,新的研究思路的引入可能开拓出新的研究领域,

如血清药物化学的引入就在一定程度上推动了方剂药效物质基础研究的进程^[37],因此指纹图谱技术与方剂研究的结合还要进一步深入下去。以血清指纹图谱为例,我们是否可以基于代谢组学的理论和实践研究其他的体液指纹图谱、各主要脏器对方剂吸收代谢情况的指纹图谱以及不同配伍对方剂代谢物指纹图谱的影响,通过这些新的研究思路的引入,可能在很大程度上推动方剂现代研究的步伐。

四、结论与展望

方剂是中医药理论的精髓之体现,其本身蕴含着复杂的信息和规律,开展方剂配伍规律的现代研究对于继承和发展中药配伍理论具有重要理论意义。现代科学发展到今天,我们也有必要探索方剂的药效物质基础与配伍规律,从而使其更好的服务于人类健康。指纹图谱技术是伴随着现代科技,特别是现代分离分析技术的发展而产生的,他的整体性和特征性决定了其在方剂研究中的应用。要完全解析方剂的化学组成尚需一个漫长的科学技术发展过程,但是方剂的指纹图谱研究应该进一步的深入探索下去,利用多学科的渗透与交叉,从单指标到多指标,从单一图谱到多谱联用,全面解析方剂的物质基础,相信指纹图谱技术必将为方剂的现代化研究提供有力支撑,也必将为揭开方剂的神秘面纱提供重要推动力。

参考文献

- 1 蔡宝昌,潘扬,殷武.指纹图谱在中药研究中的应用.世界科学技术-中药现代化,2000,2(5):9-14.
- 2 谢培山.中药色谱指纹图谱鉴别的概念、属性、技术与应用.中国中药杂志,2001,26(10):653-655.
- 3 蔡宝昌,刘训红.常用中药材 HPLC 指纹图谱测定技术.北京:化学工业出版社,2005:5.
- 4 邹华彬,韩智峰,翟红,等.桂附地黄丸金匱肾气丸指纹图谱双指标等级序列二次聚类分析及质量评价.光谱学与光谱分析,2007,27(12):2432-2436.
- 5 田进国,张静,任健,等.同仁大活络丹与同仁牛黄清心丸红外指纹图谱的研究.中国中药杂志,2004,29(4):326-330.
- 6 王晶娟,张贵君,周群,等.近红外光谱和聚类分析法无损快速鉴别小儿抽风散.光谱学与光谱分析,2008,28(2):327-330.
- 7 仇熙,贾晓斌,陈廉,等.复方人参注射液液核磁共振指纹图谱研究.中成药,2004,26(3):173-174.
- 8 仇熙,贾晓斌,叶宇达,等.复方人参注射液粉末 X-射线衍射指纹图谱研究.中药材,2003,26(8):552-554.
- 9 Oikawa T, Ito G, Koyama H, et al. Prokinetic effect of a Kampo medicine, Hange -koboku -to (Banxia -houpo -tang), on patients with functional dyspepsia. Phytomedicine, 2005, 12: 730-734.
- 10 Yoshie F, Iizuka A, Komatsu Y, et al. Effects of Dai -saiko -to (Da -Chai -Hu -Tang) on plasma lipids and atherosclerotic lesions in female heterozygous heritable Kurosawa and Kusanagi -hypercholesterolemic (KHC) rabbits. Pharmacol Res, 2004, 50: 223-230.
- 11 Lee TY, Chang HH, Wu MY, et al. Yin -Chen -Hao -Tang ameliorates obstruction -induced hepatic apoptosis in rats. J Pharm Pharmacol, 2007, 59: 583-590.
- 12 Tsai CH, Chen YC, Chen LD, et al. A traditional Chinese herbal antilithic formula, Wulingsan, effectively prevents the renal deposition of calcium oxalate crystal in ethylene glycol -fed rats. Urol Res, 2008, 36: 17-24.
- 13 樊冬丽,鄢丹,廖庆文,等.中药麻黄汤 HPLC 指纹图谱研究.中药材,2006,29(11):1157-1159.
- 14 张科卫,梅阳,吕爱娟,等.小半夏汤 HPLC 指纹图谱的研究.中草药,2007,38(10):1493-1495.
- 15 耿慧春,辛颖,艾凤尾,等.三黄泻心汤 HPLC 指纹图谱研究.中草药,2008,39(4):524-529.
- 16 Wang XJ, Lv HT, Sun H, et al. Quality evaluation of Yin Chen Hao Tang extract based on fingerprint chromatogram and simultaneous determination of five bioactive constituents. J Sep Sci, 2008, 31: 9-15.
- 17 黄水清,魏刚,黄月纯,等.当归补血汤挥发油的气相色谱-质谱指纹图谱研究.中国实验方剂学杂志,2007,13(8):1-3.
- 18 Sha YF, Shen S, Duan GL. Solid -phase microextraction -gas chromatography -mass spectrometric analysis of volatile compounds in a compounded Chinese medicinal prescription, Xiao -Cheng -Qi -Tang. J Pharm Biomed Anal, 2004, 36: 381-385.
- 19 居一春,武露凌,李祥,等.桃红四物汤挥发油化学成分 GC/MS 联用分析.医药导报,2008,27(4):374-376.
- 20 Wang Y, Yang L, He YQ, et al. Characterization of fifty -one flavonoids in a Chinese herbal prescription Longdan Xiegan Decoction by high -performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization tandem mass spectrometry and photodiode array detection. Rapid Commun Mass Spectrom, 2008, 22: 1767-1778.
- 21 宋越,盛亮洪,盛龙生,等.当归补血汤成分的 LC-ESI/TOFMS 分析.中国天然药物,2005,3(5):298-302.
- 22 孙健,马吉胜,金瑾,等.黄连解毒汤各成分的 HPLC-UV/MS 定性定量测定方法研究.药学报,2006,41(4):380-384.
- 23 刘红霞,孙素琴,杨峻山.现代红外光谱技术用于复方四逆汤的配伍研究.光谱学与光谱分析,2007,27(7):1316-1318.
- 24 王亚丽,梁逸曾,李博岩,等.当归补血汤中组分的变化及归属分析.中草药,2005,36(10):1457-1460.
- 25 Liu Y, Yang JS, Cai ZW. Chemical investigation on Sijunzi decoction and its two major herbs Panax ginseng and Glycyrrhiza uralensis by LC/MS/MS. J Pharm Biomed Anal, 2006, 41: 1642-1647.
- 26 吴昭晖,罗佳波,谭晓梅.配伍对麻黄汤中甘草 HPLC 指纹图谱的影响.中国中药杂志,2006,31(3):209-212.
- 27 王占良,王弘,陈世忠.高效液相色谱-二极管阵列检测/质谱法分析生脉饮煎剂中的人参皂苷类成分.色谱,2006,24(4):325-330.

- 28 顾英,冯怡,徐德生.芍药甘草效应组分血清指纹图谱与药效的相关性研究.中成药,2008,30(1):6~10.
- 29 宋宗华,冯东,许俊博,等.苓桂术甘汤配伍机制及药效物质基础研究.中成药,2003,25(2):132~137.
- 30 Wang Y, Kong L, Hu LH, et al. Biological fingerprinting analysis of the traditional Chinese prescription Longdan Xiegan Decoction by on/off-line comprehensive two-dimensional bi chromatography. J chromatogr B, 2007, 860: 185~194.
- 31 Wen XD, Qi LW, Chen J, et al. Analysis of interaction property of bioactive components in Danggui Buxue Decoction with protein by microdialysis coupled with HPLC-DAD-MS. J chromatogr B, 2007, 852: 598~604.
- 32 Zhang X, Qi LW, Yi L, et al. Screening and identification of potential bioactive components in a combined prescription of Danggui Buxue decoction using cell extraction coupled with high performance liquid chromatography. Biomed Chromatogr, 2008, 22: 157~163.
- 33 Wang P, Liang YZ, Zhou N, et al. Screening and analysis of the multiple absorbed bioactive components and metabolites of Dangguibuxue decoction by the metabolic fingerprinting technique and liquid chromatography/diode-array detection mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom, 2007, 21: 99~106.
- 34 Wang XJ, Sun WJ, Sun H, et al. Analysis of the constituents in the rat plasma after oral administration of Yin Chen Hao Tang by UPLC/Q-TOF-MS/MS. J Pharm Biomed Anal, 2008, 46: 477~490.
- 35 宋金春,曾俊芬,胡传芹,等.生化汤的血清药物化学研究.中国药理学杂志,2005,40(13):977~979.
- 36 栾连军,胡柳,裴国丽,等.LC-MS 鉴定家兔口服血府逐瘀汤提取物后体液中的成分.中国药理学杂志,2006,41(16):1252~1255.
- 37 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-中医药现代化,2002,4(2):1~4.

Fingerprint Spectrum and Its Applications in Modern TCM Formula Study

Qin Kunming, Fang Qianbo, Cai Baochang

(Jiangsu Key Laboratory of Chinese Medicine Processing,
Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029 China)

Fingerprint spectrum has been widely used in TCM formula studies, thanks to the development of science and technology. This paper discusses the main application areas of fingerprint spectrum in the context of TCM formula studies, including quality control, compatibility, and active components identification. It also looks into the existing problems concerning the application of fingerprint spectrum in studying traditional Chinese medicine formula, along with some advices, and a prediction for the future applications.

Keywords: fingerprint, traditional Chinese medicine formula, modern research

(责任编辑:张述庆,责任译审:邹春申)