

# 中药有效成分族群辨识研究概况<sup>\*</sup>

□张燕玲 王 耘 乔延江<sup>\*\*</sup>

(北京中医药大学中药信息工程研究中心 北京 100102)

**摘 要** :中药有效成分族群辨识研究是在中医理论指导下 ,以临床疗效为指引 ,在充分整合中医药学、生物学、化学和信息学等多学科的理论方法、技术和研究成果的基础上 ,高效、快速地发现活性较强的单一有效成分 ,揭示中药多组分及多靶点的作用机理和整体疗效。现阶段的中药有效成分族群辨识技术主要包括了亲和色谱层析技术、生物芯片技术和信息技术等。本文对该技术的研究背景和常用技术进行了综述 ,并展望了下一步的研究方向。

**关键词** :中药有效成分族群辨识 亲和色谱 生物芯片 信息 药效团

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.03.014

中药防治疾病的科学内涵是其所含的多种活性物质作用于多个靶点 ,通过多个途径发挥的调整整合作用。随着中药物质基础研究的不断深入 ,越来越多的化学、生物学、药学研究技术被引入其中 ,发展了多类中药有效成分族群辨识技术<sup>[1]</sup>。如以分析技术为核心的亲和色谱层析技术 ,以生物技术为核心的蛋白芯片、基因芯片等组学技术 ,以及以信息技术为核心的“ 中药有效成分族群辨识信息技术 ”等。本文综述了中药有效成分族群辨识技术的研究背景和常用技术 ,着重对中药有效成分族群信息辨识技术进行了概述 ,并进一步展望了下一步的研究方向。

## 一、中药有效成分族群辨识研究背景

针对中药的复杂性 ,基本搞清楚其发挥疗效的

物质基础与其防病治病的作用机理 ,将对中药产品的研究开发、工艺优化、质量控制、疗效评价以及实现中药的现代化、国际化产生重要影响。因此 ,全面分析中药物质基础研究现状和存在问题 ,建立中药物质基础研究的高效技术平台 ,不仅是中药行业发展的紧迫任务 ,而且是国家发展有特色医药产业的关键问题之一。

目前 ,用于中药物质基础研究方法主要是借鉴了化学药和植物药的模式 ,其基本过程是分离纯化、活性筛选 ,方剂活性追踪与有效成分发现 ,以及高通量、高内涵筛选等。这些研究模式或具有高效、快速的特点 ,或强调了对中药物质基础的研究以临床功效为出发点和落脚点 ,获得了大量中药化学成分、结构及其活性信息 ,成绩斐然。然而 ,随着研究工作的深入及对中药发挥药效作用的科学认识 ,这些方法已不能全面地探知中药复杂体系中的奥秘。因此 ,整合中医、中药、生物、化学、信息等众多学科

收稿日期 :2011-09-28

修回日期 :2012-06-12

<sup>\*</sup> 科学技术部国家科技支撑计划(2008BAI51B01) :中药有效成分群辨识研究 ,负责人 张宏桂 ;教育部高等学校博士学科点专项科研基金项目(20092213120006) :基于花生四烯酸代谢途径的清热解毒中药有效成分信息辨识研究 ,负责人 张燕玲。

<sup>\*\*</sup> 通讯作者 乔延江 本刊编委 教授 ,博士生导师 ,主要研究方向 :中药信息工程 中药质量控制 ,E-mail yjqiao@263.net。

的相关知识和方法,建立可体现已有研究模式优势特色的中药物质基础研究技术,必将促进中药学的技术革新和学科进步。

中药有效成分族群辨识研究正是在这一背景下提出,该技术是在中医理论指导下,以临床疗效为指引,运用数学、化学、生物学、分子模拟等技术方法,获取、处理、存储、共享、分析和解释中药各类信息,旨在高效、快速地发现活性较强的单一有效成分,揭示中药多组分及多靶点的作用机理和整体疗效。其研究的主要内容包括完善中药有效成分族群辨识技术、建立相关中药信息数据库、发现中药有效成分族群、研究中医药与人体复杂系统的交互作用机制、探索中药基础理论的现代诠释等。中药有效成分族群关键技术不仅可为解决当前中药物质基础研究效率低、漏筛严重等问题,还可为中药药性和配伍理论的研究、中药新药创新能力的提高、中药产品的质量控制和临床应用等问题提供技术平台。

## 二、中药有效成分族群辨识常用技术

现阶段的中药有效成分族群辨识技术主要包括亲和色谱层析技术、生物芯片技术和信息技术等。由于三者所基于的理论基础和应用方法技术不同,特点各异,取得的研究成果类型不同,如亲和色谱层析技术,可将与生物分子具有亲和力的中药活性成分进行有效的分离;蛋白芯片、基因芯片等组学技术,可将能调控基因、蛋白等生物分子活性的中药有效成分进行快速的鉴别等。

### 1. 基于分析技术的中药有效成分族群辨识

生物色谱技术(Biochromatography)是以适当的生物体系(包括生物膜、活性细胞、受体蛋白、核酸等)为分离器,以生物选择性为基础,结合色谱技术,将中药化学成分中具有特定生物活性的化合物进行分离、结构鉴定或定量分析。此技术将生物体系的高度靶向筛选特性以及色谱的强大分离能力集于一体,是一类化学成分-效应-作用机理联动的中药有效成分族群辨识技术,具有专一、快速、高效的特点。

现在常用的生物色谱技术是亲和色谱(Affinity Chromatography, AC),是利用酶、抗原、核酸、蛋白等与基质组成亲和吸附剂,或以对所选目标分子具有高度亲和性及选择性的聚合物材料为亲和吸附剂;

依据蛋白质等生物大分子或聚合物材料通过范德华力、疏水力、空间和静电相互作用与目标分子特异、可逆地结合在一起的特性;将中药或方剂中的有效成分从复杂的混合物中有选择性的、可逆的截获,从而达到辨识的目的<sup>[2, 3]</sup>。

亲和色谱技术在中药有效成分族群辨识研究中已取得了一定的成果,如用血管紧张素转化酶(Angiotensin Converting Enzyme, ACE)作为固定化配基,对向日葵和油菜籽中具有ACE抑制作用的肽类成分进行分析<sup>[4]</sup>;利用所制备的对抗肿瘤活性化合物哈尔明及哈马灵具有强亲和性的分子烙印聚合物,对骆驼蓬种籽中的抗肿瘤活性成分进行了分离鉴定<sup>[3]</sup>。

生物色谱技术与利用理化性质进行色谱分离的传统研究不同,该技术是以具有相同生物效应的中药有效成分族群为研究对象,能有效、深入地研究中药有效成分族群间的功效关联性;选择多个生物体系共同结合于同一分离器中,即可表达中药有效成分族群作用多环节、多途径和多靶点的作用特点。生物色谱法是一种非常有前景的中药药效物质基础研究方法,其应用于中药有效成分族群研究所面临的关键技术问题为针对中药化学成分的结构复杂性和多样性特点,如何制备适宜的亲和吸附剂。

### 2. 基于生物技术的中药有效成分族群辨识

生物芯片(Biochip)是采用光导原位合成或微量点样等技术,将生物大分子(如基因、蛋白、细胞、组织等)有序地固化于支持物(如玻片、硅片、聚丙烯酰胺凝胶、尼龙膜等载体)的表面,然后与已标记的待测生物样品中靶分子杂交,对杂交信号的强度进行快速、并行、高效地检测分析,从而判断样品中靶分子的信息。

生物芯片技术是一种高通量检测技术,包括基因芯片、蛋白质芯片、细胞芯片、组织芯片、糖芯片等,可高通量自动筛选有效成分,可快速、准确地进行中药、方剂的物质基础筛选和配伍筛选研究<sup>[5, 6]</sup>。如通过基因芯片技术,可分析某种中药成分使用前后整个机体的不同组织、器官基因表达差异,可迅速筛选到发挥疗效的有效成分,同时可了解有效成分的作用靶点<sup>[7]</sup>;还可根据不同化学成分的分离条件,设计不同提取、分离、鉴定的分析生物芯片或同时分离各种成分的综合分析用生物芯片<sup>[8, 9]</sup>。生物芯

片技术由于其自身技术的特点,其应用于中药有效成分族群辨识研究仍具有一些尚待优化之处,如芯片扫描、背景扣除、数据处理等。可预见,随着生物芯片技术的不断完善,将极大地促进中药有效成分族群辨识研究的发展。

### 3. 基于信息技术的中药有效成分族群辨识

基于信息技术的中药有效成分族群辨识是通过分析药物与生物大分子发生相互作用的关键位点,提取靶点或活性化合物的作用特征,以此作为中药有效成分族群辨识模型,利用三维药效团、分子对接、反向对接、三维数据库搜索等技术,对中药或方剂化学成分数据库所含与其匹配的中药有效成分进行辨识,发现作用于同一靶点、具有相同受体活性的中药有效成分。主要包括基于三维药效团和基于分子对接两种技术,前者是针对中药有效成分活性结构特征进行辨识模型的构建,后者是通过分析受体活性位点结构特征而进行辨识模型的构建。

经过 10 余年的探索,本研究室针对活血化瘀和清热解毒中药和方剂,已初步搭建了基于药效团技术的中药有效成分族群快速辨识的技术体系和研究平台,较系统筛选了活血化瘀和清热解毒有效成分族群;开展了分子水平上中药药效物质基础发现以及中药作用机理阐释的研究<sup>[10-12]</sup>。

### 三、中药有效成分族群信息辨识研究现状

中药有效成分族群信息辨识技术是将计算机技术、信息技术与中药学、药学、化学等多学科方法技术有效融合,将化学成分的活性结构特征及作用机理进行形象化表示,通过综合归纳多个成分的活性结构特征以及作用机理,建立其结构与活性间的相关关系模型,并利用此模型开展高效、快速的中药有效成分族群辨识。利用该技术指导中药活性筛选和药效研究、阐释中药整体疗效的物质基础及作用机理等研究已得到国内外广泛的关注,从技术、方法、应用等层面开展了大量的研究,取得了一定成效。如 J Rollinger 等<sup>[13]</sup>针对环氧酶-2 靶酶,以《药物论》中记录的 1000 多种药物进行分析,从中选取具有抗炎功效的药物所含的 2754 种化合物进行计算机虚拟筛选,结果显示这种针对来源于天然药物的筛选方法比针对 NCI (National Cancer Institute) 化合物库筛选的平均效率提高 133%。

三维药效团技术是中药有效成分族群信息辨识技术的方法技术之一,是最大限度利用已有活性化合物的结构和活性信息,构建可表达药物药效活性的相关结构特征模型。该技术从 20 世纪提出后,经历了逐渐完善其定义、发展其算法、开发相应计算平台、被广泛研究和应用的历史演变。基于三维药效团技术的中药有效成分族群辨识是以中药化学数据库为信息平台、可体现有效成分活性的药效团模型为辨识结构,三维药效团筛选技术为辨识算法,结合不同层次药理药效学验证,对化学成分数据库中所有中药有效成分进行辨识,构建快速、高效的中药有效成分族群辨识信息技术平台<sup>[1]</sup>。Yu Hui 等<sup>[14]</sup>利用药效团模型搜索 TCMD (Traditional Chinese Medicine 2005, 中药成分数据库) 数据库,得到 392 个潜在的活性成分,从中选择了 20 个化合物进一步进行筛选,发现刺果甘草中的成分刺果甘草苷 E 与 KDR 激酶有很强的结合能力(刺果甘草苷 E 与药效团的匹配见图 1);经体外研究发现,其具有 KDR 激酶体外抑制剂的活性,并利用分子对接技术进一步阐释了配体分子与 KDR 激酶结合时的相互作用方式(刺果甘草苷 E 与 KDR 激酶结合见图 2)。

### 四、总结与展望

综上所述,中药有效成分族群辨识技术可通过多种方法建立,由于辨识原理、实现方法不同,每类辨识技术具有独特的特点和适用范围。利用信息技术开展的中药有效成分族群辨识是一种快速、高效的辨识方法,可以预见随着科学技术的不断发展,

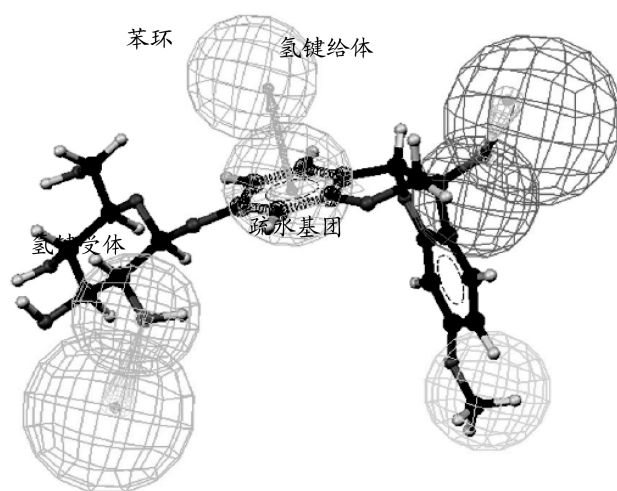


图 1 刺果甘草苷 E 与药效团的匹配图

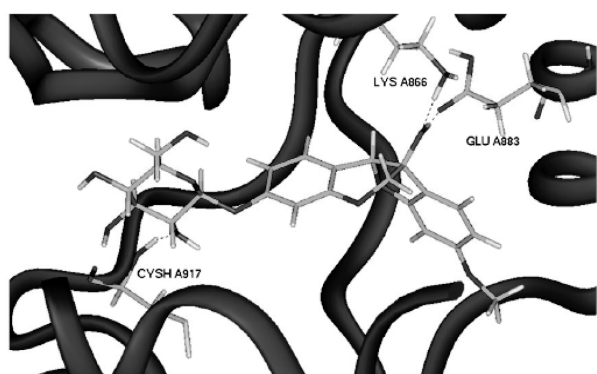


图2 刺果甘草苷 E 与 KDR 激酶结合图

越来越多的数学、化学、中药学等学科研究成果被赋予中药有效成分族群辨识技术,必将使之更加丰富、完善和精准,扩大其应用范围,提高其科学价值。在后期的研究中,有望开展以下工作:

(1)开展代谢酶作用的中药有效成分族群辨识研究,对其代谢性质进行预测,不仅可完善中药成分三维数据库,还可提供一条揭示中药配伍增效、减毒的作用机制的技术方法。

(2)随着对中药功效、药性科学内涵研究的不断深入,对其所涉及的活性靶点、作用机制的进一步明确,将为利用中药有效成分族群开展中药基础理论研究提供更全面的空间,从而为基于中药有效成分族群的中药研发提供科学依据,为在分子层次揭示中药基础理论的科学内涵提供方法学支撑。

(3)将中药药性、功效、化学成分、生物活性、毒性、药代动力等多维信息规范化表达,以中药有效成分族群辨识研究结果为链接,将所有信息整合为中药有效成分族群辨识平台,提供中药有效成分族群与中药饮片之间的交叉查询,为药物化学、植物化学、生药学、中药学等相关研究提供平台。

(4)进一步开展研究结果的深度挖掘研究。已有开展的基于中药有效成分族群辨识的中药功效、药性和方剂配伍的研究方法还比较简单,没有充分利用中药有效成分族群的辨识结果,因此对中药基础理论的阐释还比较浅显,有待进一步深入挖掘已有辨识结果,探讨中药基础理论的科学内涵。

中药有效成分族群辨识是在方剂、中药单味药、有效部位群、单体化合物这一还原论支持的研究模式的基础上,从单体化合物的活性、有效部位群的活性、单味药的活性到方剂的整体活性的回

归,是基于整体论和系统论的一类研究模式,是揭示中药作用的物质基础和作用机理的有效方法之一。然而,该技术是中药研究中一种新的技术方法,尚属方法研究阶段,现在的方法和技术仍存在一些不足或有待改进的环节。随着生物、化学、信息学等各相关学科的进展,特别是中药及方剂研究的不断积累,中药有效成分族群辨识技术将发挥更大作用,推动中药及方剂的研究,加速新药的开发,也将为中药及方剂物质基础及作用机制的阐释提供支持。

## 参考文献

- 1 张燕玲,王耘,史新元,等. 中药有效成分族群辨识信息技术研究. 世界科学技术—中药现代化, 2008, 10(5):94~97
- 2 苗奕,温守明,季小慎. 亲和色谱法的研究进展. 国外医学药学分册, 1999, 26(1):41~44.
- 3 谢建春,朱丽荔,徐筱杰. 分子烙印亲和色谱与质谱联用实现中草药活性成分分离鉴定一体化. 化学学报, 2002, 60(3): 385~388.
- 4 Megias C, Pedroche J, Yust M D M, *et al.* Affinity purification of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides using immobilized ACE. *J Agric Food Chem*, 2006, 54:7120~7124.
- 5 杨美香,刘德山. 生物芯片技术在中药研究中的意义. 医学综述, 2004, 10(4):251~253.
- 6 李发荣,吴臻,杨建雄. 现代生物技术在中药活性组分筛选中的应用. 中国中药杂志, 2004, 29(11):1099~1101.
- 7 景怡,任远. 中药药效物质基础研究的思路与方法. 甘肃中医学院学报, 2009, 26(1):45~48.
- 8 郭立民,王长云,顾谦群,等. 中药复方效应物质基础研究方法及其发展趋势. 中成药, 2007, 29(1):118~121.
- 9 徐砚通,王钊. 后基因组时代的中药现代化研究——中药化学和中药药理学展望. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(2):18.
- 10 Gai W, Zhang YL, Ai L, *et al.* Screening of HMG-CoA Reductase Inhibitors from Composite Salvia Miltiorrhiza Using AutoDock. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2010, 8(1):51~56.
- 11 杨晔,张燕玲,乔延江. 支持向量机在构建 Caspase-1 抑制剂药效团模型中的应用. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(6): 783~788.
- 12 鲍红娟,张燕玲,乔延江. 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂药效团模型的构建. 高等学校化学学报, 2008, 29(6):1125~1132.
- 13 Judith M. Rollinger, Sabine Haupt, Hermann Stuppner, *et al.* Combining Ethnopharmacology and Virtual Screening for Lead Structure Discovery: COX-Inhibitors as Application Example. *J Chem Inf Comput Sci*, 2004, 44:480~488.
- 14 Yu H, Wang ZL, Zhang LR, *et al.* Pharmacophore modeling and in silico screening for new KDR kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17:2126~2133.

## Review on Identification Technology of Active Clusters in Traditional Chinese Medicine

*Zhang Yanling, Wang Yun, Qiao Yanjiang*

*(Research Center of TCM-information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine,  
Beijing 100102, China)*

**Abstract:** This study was aimed to reveal the multi-component and multi-target mechanism of traditional Chinese medicine (TCM). The Identification Technology of Active Clusters of TCM (ITAC-TCM) was proposed with the integration of theory, technology and result of biology, chemistry, informatics and other modern science. Under the guidance of the TCM theory and clinical effect, ITAC-TCM can efficiently and quickly identify active compounds that can act on the same targets. This paper reviewed the study background and common technologies which include affinity chromatography, biochip technology and informatics. The succeeding research is also prospected.

**Keywords:** Identification Technology of Active Clusters of Traditional Chinese Medicine, affinity chromatography, biochip, informatics, pharmacophore

(责任编辑 李沙沙 张志华 责任译审 王 晶)