

中药活性成分发现关键技术研究进展*

宋慧鹏 杨 华 高 雯 陈 君 李 萍**

(中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室 南京 210009)

摘 要: 中药是当今新药研发的重要来源之一。现代科学技术的迅猛发展为中药研究带来了新的机遇,同时也促进了中药理论不断创新。建立既符合中药特点又适应现代药物研发的理论和技术是中药药效物质研究迫切需要解决的问题。本文结合笔者课题组近 5 年的研究实例,介绍了中药活性成分发现的关键技术,包括化合物库制备-活性评价-结构鉴定一体化技术、生物垂钓和化学垂钓技术、基于配体和受体的虚拟筛选技术、中药谱效关联发现技术、等效成分群发现技术等,以为中药药效物质研究提供一定的参考,进而加快中药现代化进程。

关键词: 中药活性成分发现 先导化合物 等效成分群 整合作用

doi :10.11842/wst.2016.07.002 中图分类号 :R284 文献标识码 :A

中药药效物质不明确是制约中药现代化和国际化的“瓶颈”问题之一。传统的中药药效物质研究往往采取“化学成分分离-分子结构鉴定-生物活性评价或活性导向分离”的模式。该模式是中药药效物质研究的重要方法之一,引导了青蒿素的发现。然而,中药的临床应用重视整体调节、辨证论治,具有多成分、多靶点整合的作用特点。故在中药药效物质研究中,既要进一步发展和完善单体活性成分发现的方法、技术,也要建立符合中药整体作用特点的活性组分发现理论与技术体系。本文结合笔者课题组的研究工作,就构建中药“活性单体筛选”和“活性组分发现”体系进行综述(图 1),以为中药快速发展提供技术支撑。

1 活性单体筛选策略

由于 50% 上市药直接或间接来源于天然产物^[1],中药在新药研发方面具有得天独厚的优势。针对中药成分复杂、结构多样的特点,近年兴起的化合物库制备-活性评价-结构鉴定一体化技术、生物和化

学垂钓技术、基于受体和配体的虚拟筛选技术等,均可用于快速辨识中药提取物中的先导化合物。

1.1 化合物库制备-活性评价-结构鉴定一体化技术

早期中药活性成分发现研究主要依赖于化学分离,但其操作繁琐、周期长的弊端降低了活性成分发现效率。为此,本课题组集成化学、生物、分析等多学科交叉的理论和方法,构建了由高精度化合物库制备、高通量活性筛选、高分辨质谱定性并行组成的化合物库制备-活性评价-结构鉴定一体化技术。化合物库制备系统引入了机械自动化的技术,通过软件精确设置高效液相色谱的组分收集时间窗,实现对中药全组分采样和化合物库构建;制备柱的流出液经分流后进入质谱同步进行结构识别;制备好的化合物被递送至高通量活性筛选系统(如酶标仪)进行活性扫描。一次运行即可完成整个筛选过程,无需投入过多人力,大大缩短了筛选时间。运用该技术,研究者从丹参提取物首次发现 16 个 Nrf2-ARE 通路的激动剂^[2]和 19 个凝血酶抑制剂^[3];从甘草提取物中制备了 39 个馏分,其中 9 个成分为 Nrf2-ARE 通路的激动剂^[4]。

收稿日期 2016-06-30

修回日期 2016-07-17

* 国家自然科学基金委创新研究群体项目(81421005):中药活性成分群发现与作用机理,负责人:李萍。

** 通讯作者:李萍,本刊编委,教授,博士生导师,主要研究方向:中药及天然药物有效成分群发现和质量评价研究。

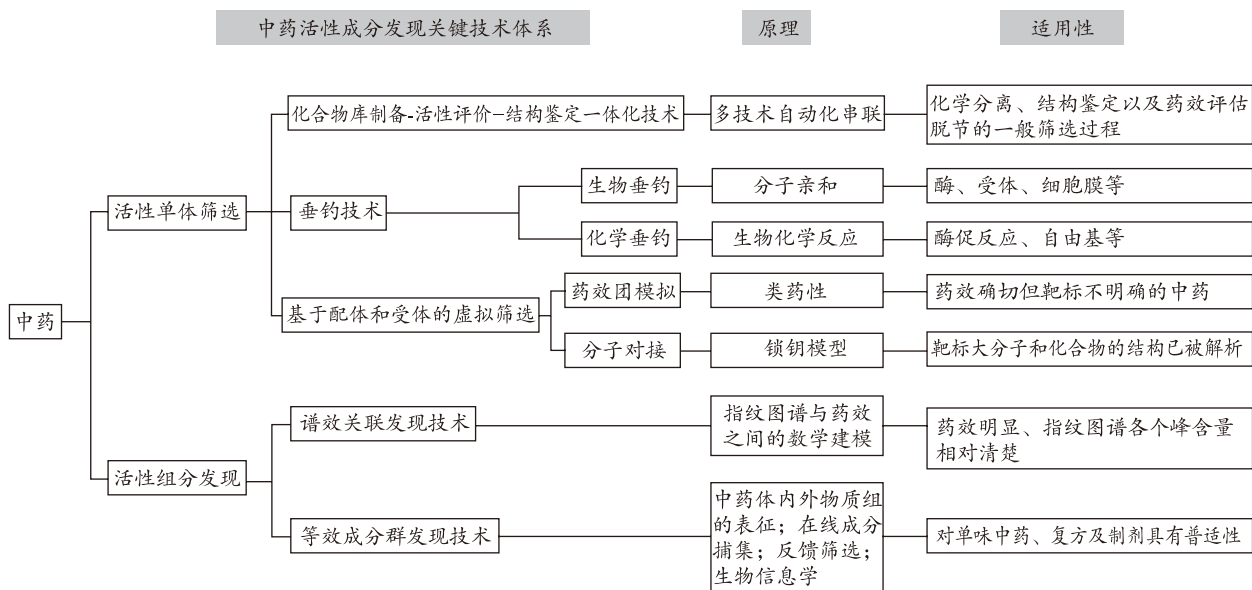


图1 中药活性成分发现关键技术体系、原理及适用性

1.2 垂钓技术

1.2.1 生物垂钓技术

目前,上市药物的作用靶点主要是酶和受体。生物垂钓技术根据受体-配体结合理论,用与疾病相关的酶或受体作为诱饵靶标,直接从复杂的中药提取物中快速、灵敏、准确地提取活性小分子,从而使筛选效率成倍提升。下文以二维涡流色谱法、超滤质谱联用技术以及细胞膜色谱法为例分别说明其应用及技术特点。

二维涡流色谱法是一种典型的在线筛选方法,其主要步骤包括:将靶蛋白与中药提取液孵育,活性小分子会和靶蛋白结合形成复合物;通过涡流色谱将靶蛋白-小分子复合物捕获;运用解离液将小分子从复合物中释放;游离出来的配体小分子进入高分辨质谱进行分析,获得配体的结构信息以及与靶蛋白的亲和参数。本课题组通过六通阀将涡流色谱柱、常规分析柱、高分辨质谱仪串联,实现了活性分子捕获-解离与结构鉴定的在线结合^[5],并成功运用于丹参水提物中黄嘌呤氧化酶抑制剂的筛选,从中筛选出了丹酚酸C、丹酚酸A和异丹酚酸C三个活性化合物^[6]。丹酚酸C为首次报道的黄嘌呤氧化酶抑制剂,与阳性药别嘌呤醇的活性相当。

超滤质谱联用技术是由 van Breemen 在 1997 年提出^[7],最初应用于组合化合物库的筛选,近几年在中药活性成分发现方面显示出巨大的优势^[8]。超滤

是基于压力或离心力设计的膜分离技术,利用靶蛋白与小分子的质量差实现分离。将靶蛋白与中药提取物的共孵液加入超滤浓缩离心管,超滤膜能够截留靶蛋白-小分子复合物,游离的小分子则被过滤;加入适宜的解离液对复合物进行变性以释放活性小分子,并将最终的滤液注入液质系统进行结构鉴定。成本较低、操作简便、靶蛋白用量少为该技术的主要优势。本课题组在前期超滤实验的基础上做了针对性改进,引入一个酶通道阻滞剂作为对照组,通过实验组和对照组的亲和色谱峰面积差异进而辨别假阳性现象。该技术已应用于菊花中黄嘌呤氧化酶抑制剂的筛选,从中筛选出强活性的黄酮类小分子,揭示了菊花用于治疗痛风的药效物质基础^[9]。此外,超滤质谱联用技术与微孔板酶活测定法、分子对接技术联用时显示出很好的兼容性,不仅能够有效减少假阳性筛选结果的几率,而且也有利于先导化合物的优化和高质量酶抑制剂的发现。该方法已应用于脉络宁复方及其衍生组合化合物库中活性成分的筛选,所发现的3,4-二咖啡酰基奎尼酸甲酯和3,5-二咖啡酰基奎尼酸甲酯具有与阳性药相当的黄嘌呤氧化酶抑制活性^[10],对于后期药物研发具有参考意义。

细胞膜色谱技术是近年来生物亲和色谱领域的研究热点。细胞膜表面含有众多受体,是天然的多靶标材料,尤其适合中药“多成分、多靶点”的筛选特点。贺浪冲教授课题组在20世纪90年代建立了

以硅胶-细胞膜为固定相的色谱系统用于钙拮抗剂与心肌细胞膜和兔红细胞膜、二氢吡啶类异构体药物与兔小脑细胞膜的特异性相互作用研究^[11]。经过20余年的发展,细胞膜色谱已形成系统的技术体系,其关键环节主要集中在构建合适的靶细胞用于细胞膜的制备、细胞膜色谱仪器搭建、后期活性成分验证。到目前为止,大鼠嗜碱性白血病2H3细胞^[12]、腹腔巨噬细胞^[13]、心肌细胞^[14]等细胞系已成功用于细胞膜色谱法;基于该方法的自动化装置也不断取得突破。例如,Hou等^[15]将细胞膜色谱与高效液相色谱-质谱通过两位10通阀、两根C₁₈富集柱在线串联,实现了对厚朴中抗乳腺癌活性成分的快速高通量筛选。细胞膜色谱的难点之一在于后期活性成分验证。经典的验证方法是放射性配体结合试验,该方法能够定性定量表征配体和受体之间的亲和力,是细胞膜色谱法筛选结果的重要佐证。细胞膜色谱能够将中药体系和生物体系两个复杂系统有机地联系在一起,从膜受体的角度揭示中药活性成分及相互作用。

1.2.2 化学垂钓技术

中药参与体内生物化学反应是中药起效的重要途径之一。化学垂钓是将化学成分分离、生化反应监测和物质基础发现互补融合的技术,能够快速同时表征草药中各化合物的化学信息和活性信息。不同于生物垂钓以小分子和靶标的结合作为辨识指标,化学垂钓直接检测化合物对模拟生化反应的干预,因而很大程度上可以避免小分子与靶标非特异性结合所产生的假阳性现象。化学垂钓的早期代表之一是Verpoorte在2000年建立的在线识别乙酰胆碱酯酶抑制剂的生物化学检测法^[16],随后Vermeulen及其合作者深入系统地开展方法学探索^[17,18]。近年来,该方法广泛地应用于中药研究,并对中药活性成分的发现起到了积极的推动作用。Li等^[19]建立了针对 α -葡萄糖苷酶的在线生物活性检测法,并从4味草药中发现了鞣料云实素和鞣花酸两个抑制剂;同期他们也实现了对黄嘌呤氧化酶的在线生物活性筛选并成功发现黄芩素、白杨素等多个抑制剂^[20,21]。

现代病理学表明很多疾病与自由基密切相关,中药的抗氧化活性一直是研究热点之一。基于自由基清除的化学垂钓技术,根据筛选形式可分为柱后反应筛选(在线)和柱前反应筛选(离线)。柱后反应法是利用色谱柱对中药提取物进行分离,用分流阀

对柱后流出液进行分流,一部分进入检测器,而另一部分与自由基在反应环中进行反应后进入另外一个检测器,有活性的化合物会在该检测器信号中出现倒峰。本课题组将该方法应用于金银花中酚酸、黄酮、环烯醚萜苷3个部位的研究^[22]。结果显示,酚酸和黄酮是参与自由基清除的主要活性成分,而环烯醚萜苷无抗氧化能力。柱前反应法也称离线法,其基本原理是将中药提取物与自由基反应,然后将反应液进行高效液相色谱分析,通过比较反应液和原中药提取物色谱图中峰面积的变化发现能够清除自由基的化合物。相比于在线法,离线法虽然自动化程度相对较低,但稳定性相对较高。例如,运用该方法对甘草提取物进行筛选,从中筛选出了11个具有自由基清除能力的化合物^[23];进一步将该方法与全二维液相色谱偶联应用于银杏叶提取物筛选,从银杏叶提取物的61个成分中鉴定出25个自由基清除剂^[24]。

1.3 基于配体/受体的虚拟筛选技术

中药复杂的化学体系以及广泛涉及的药理靶点决定了虚拟筛选对于中药现代化的必要性。针对中药成分作用靶点不明确或者一个成分作用于多个靶点的难题,基于配体的中药虚拟筛选策略逐渐兴起。由于该策略是依据已知药物的结构和活性建立药效团模型或定量构效关系预测中药成分活性,不需具体药理靶点的结构信息,尤其适合中药作用靶点多、靶点不明确的特点。基于配体的中药虚拟筛选策略主要包括3个步骤:中药化学成分表征、提取已知药物的结构和活性数据建模、运用模型预测中药成分的活性。该策略被应用于丹七方中能够同时清除羟基自由基、超氧阴离子以及二苯基苦酰肼基的广谱自由基清除剂的筛选^[25]。该研究同时涉及3种自由基,从靶点的角度进行筛选会使问题复杂化。从配体角度出发,构建基于已知广谱自由基清除药物的药效团模型,并利用该模型从丹七方中筛选到了丹参素、紫草酸等一系列活性分子。这些化合物对于某些特定自由基的清除能力甚至强于上市药物。目前,基于配体的中药虚拟筛选方法尚处于方法学摸索阶段,初步用于一些相对简单的模型。随着经验积累和研究深入,该方法将应用于更多复杂疾病模型。

基于受体的中药虚拟筛选技术是运用分子模拟的方法来建立大分子受体-小分子配体复合物的三

维结构,分析并预测两者的相互作用机制,以此筛选能够与受体活性口袋互补结合的中药小分子。应用该技术的必要前提是小分子化合物结构和药理靶点晶体结构已知。以分子对接为例,该技术成功用于银杏中 α -葡萄糖苷酶抑制剂的筛选,从中发现了11个活性小分子,其中丁香亭、金松双黄酮为首次报道^[26]。相比于传统药物筛选方法,中药虚拟筛选从分子结构的角度出发,提供了更多的结构和活性信息,更好地体现了中药药效的深层机制,同时节省了大量的资金和劳动力。但由于目前任何一种虚拟筛选技术都无法真实还原受体-配体的相互作用,该方法通常与其他筛选技术配合,从而实现对中药复杂化学体系的快速准确筛选。

2 活性组分发现策略

随着涉及多重信号、多个靶点复杂疾病的研究不断加深,药物研究模式逐渐从“一个药物、一个靶点、一种疾病”转变为“多个药物、多靶点、复杂疾病”。这种转变与中药防治疾病的整体性和系统性特点不谋而合。中药的特色是药味配伍发挥整合作用,从确有疗效的中药复方中发现具有配伍关系的成分组合,有利于揭示中药的药效物质基础以及药效物质间的相互作用规律。

2.1 中药谱效关联发现技术

阐明中药化学物质组及其对应的药效关系是从整体观的角度发现活性组分的关键所在。目前,中药指纹图谱能在最大程度反映中药化学物质。国内很多科研工作者已在谱效关系领域进行了探索,采用生物信息学的方法进行信息挖掘,去除无效的化学成分,保留与药效活性真正相关的药效组分,倡导建立与其疗效相互关联的中药指纹图谱,建立反映中药内在质量的标准^[27,28]。本课题组以谱效关系的研究思路为指导,采用数理统计评价成分之间的相互作用关系,进一步发展了适用于中药活性成分发现的谱效关联技术。该方法用于石蒜中拮抗乙酰胆碱酯酶的活性组分筛选,结果表明加兰他敏和石蒜碱具有协同作用且与石蒜整体活性的相关度最高^[29]。进一步考虑到中药各成分含量参差不齐,本团队建立了“重构谱效关联发现技术”。该技术将中药原有的指纹图谱以色谱峰为单位打破,以校正因子计算原理为指导对色谱峰进行重构,减少因中药提取液中各成分含量差异悬殊导致的组分漏筛。该技术

成功应用于丹七方中有效组分的发现和相互作用研究,结果表明微量成分丹参酮类是拮抗凝血酶的关键组分,并且组分内部之间存在普遍的加合作用^[30]。谱效关联发现技术通过对中药化学物质组的活性全扫描,客观反映了组分与中药整体活性的相关度,充分揭示组分内部的相互作用关系,为中药药效物质基础以及组分新药的研究提供了一种新的方法。

2.2 等效成分群发现技术

中药药效物质基础的阐明需要不断在理论和方法学上创新。在中药复杂的化学体系中,哪些成分能够表征中药药效是中药基础研究需要解决的根本问题。本课题组以中医药整体观和现代系统生物学为指导,基于“从整体中剖析局部,从局部回归整体”的研究理念,创建了符合中药自身特点、能够科学表征中药药效物质基础的“等效成分群”研究理论与方法。该理论的科学内涵包括:等效成分群与原中药针对某一病症的药效相当,是中药的核心有效部位;等效成分群定性定量表征明确,即该组分所包含的化合物以及含量比例都已清楚解析;等效成分群中每个成分通过各自的靶点贡献于整体药效,整个成分群依然保留中药“多成分,多靶点”的作用方式。该理论是对中药药效物质基础的深化研究,能够科学揭示药效-成分内在关联以及整体与局部相互作用关系^[31]。

围绕“等效成分群”理论,课题组建立和发展了与之配套的中药复杂药效物质发现技术与方法学体系。其核心内容及对应的关键步骤如下:中药体内外物质组的表征:该技术以质谱诊断离子匹配定性、标准叠加定量、固有物质组/代谢组网络关联为代表,在充分考虑中药成分在体内体外存在形式和含量差异的基础上,攻克多成分复杂体系“定性难、定量不准”的方法学难题;潜在有效组分的筛选:以与中药主治功能密切相关的靶标为诱饵,直接捕获中药提取物中能与靶标作用的有效组分,配合“体内外物质组表征技术”对潜在有效组分成分进行确认;组分的制备与活性评估:基于自主设计的自动化成分捕集系统,以与诱饵靶标相互作用的成分为目标,精确制导该组分的捕获与缺失,以权威的体内外药效模型指标评价目标组分及剩余部位的活性;目标组分的等效性评估与反馈确认:以生物信息统计学的方法计算目标组分对于整体中药的活性贡献权重,经过等效性评价与反馈筛

选,发现和确证能与原中药发挥同等药效的组分,即为等效成分群。该理论及技术应用复方丹参方的研究,从中发现了一个由18个成分组成的“等效成分群”(含量为原方的15.01%),该组合可以在细胞、器官、动物水平表征原方抗心肌缺血的整体药效^[32]。该研究为复方丹参方药效物质基础的阐明提供了数据支撑,国家自然科学基金委曾以“中药药效物质基础研究领域取得重要进展”对此进行报道。

需要注意的是,中药普遍存在着“一药多用”的现象,即同一种中药可以用于治疗不同的疾病。在这种情况下,其药效物质基础及等效成分群可能不

同。例如,复方丹参滴丸抗炎的等效成分群由6个成分组成^[33],区别于其抗心肌缺血的18个成分。

3 结语

中药活性成分的创新是创新中药研发的源泉。纵观整个中药活性筛选方法学体系,基于整体观的“活性组分发现”理论和技术仍需完善,本课题组将继续围绕中药多成分多靶点整合作用的特点和等效成分群理论,不断汲取现代科技发展的有益成果,以强有力的创新技术和方法助力中药现代化和国际化。

参考文献

- Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod*, 2016, 79(3): 629–661.
- Zhang H, Luo L P, Song H P, *et al.* A high-resolution peak fractionation approach for streamlined screening of nuclear-factor-E2-related factor-2 activators in *Salvia miltiorrhiza*. *J Chromatogr A*, 2014, 1326: 47–55.
- Lu J, Song H P, Li P, *et al.* Screening of direct thrombin inhibitors from *Radix Salviae Miltiorrhizae* by a peak fractionation approach. *J Pharmaceut Biomed*, 2015, 109: 85–90.
- Liu J, Luo L, Zhang H, *et al.* Rapid screening for novel antioxidants in *Glycyrrhiza inflata* using high-resolution peak fractionation. *J Funct Foods*, 2015, 16:40–49.
- Zhou J L, An J J, Li P, *et al.* Two-dimensional turbulent flow chromatography coupled on-line to liquid chromatography-mass spectrometry for solution-based ligand screening against multiple proteins. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(12): 2394–2403.
- Fu Y, Mo H Y, Gao W, *et al.* Affinity selection-based two-dimensional chromatography coupled with high-performance liquid chromatography-mass spectrometry for discovering xanthine oxidase inhibitors from *Radix Salviae Miltiorrhizae*. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(20): 4987–4995.
- van Breemen R B, Huang C R, Nikolic D, *et al.* Pulsed ultrafiltration mass spectrometry: A new method for screening combinatorial libraries. *Anal Chem*, 1997, 69(11): 2159–2164.
- Potterat O, Hamburger M. Concepts and technologies for tracking bioactive compounds in natural product extracts: Generation of libraries, and hyphenation of analytical processes with bioassays. *Nat Prod Rep*, 2013, 30(4):546–564.
- Song H P, Zhang H, Fu Y, *et al.* Screening for selective inhibitors of xanthine oxidase from *Flos Chrysanthemum* using ultrafiltration LC-MS combined with enzyme channel blocking. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 961: 56–61.
- Song H P, Chen J, Hong J Y, *et al.* A strategy for screening of high-quality enzyme inhibitors from herbal medicines based on ultrafiltration LC-MS and in silico molecular docking. *Chem Commun (Camb)*, 2015, 51(8): 1494–1497.
- 贺浪冲, 杨广德, 耿信笃. 固定在硅胶表面细胞膜的酶活性及其色谱特性. *科学通报*, 1999, 44(6): 632–637.
- Han S, Huang J, Cui R, *et al.* Screening antiallergic components from *Carthamus tinctorius* using rat basophilic leukemia 2H3 cell membrane chromatography combined with high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *J Sep Sci*, 2015, 38(4): 585–591.
- Li W, Xing W, Wang S, *et al.* An online coupled peritoneal macrophage/cell membrane chromatography and high performance liquid chromatography/mass spectrometry method to screen for anti-inflammatory components from the Chinese traditional medicine *Chloranthus multistachys* Pei. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(11): 1580–1586.
- Yang X X, Chang R M, Yue Y, *et al.* Cardiac muscle/cell membrane chromatography-off line-liquid chromatography/mass spectrometry method to identify bioactive components from traditional Chinese medicines. *Anal Lett*, 2013, 46(9): 1317–1330.
- Hou X, Yuan X, Zhang B, *et al.* Screening active anti-breast cancer compounds from *Cortex Magnolia officinalis* by 2D LC-MS. *J Sep Sci*, 2013, 36(4): 706–712.
- Inganinan K, de Best C M, van der Heijden R, *et al.* High-performance liquid chromatography with on-line coupled UV, mass spectrometric and biochemical detection for identification of acetylcholinesterase inhibitors from natural products. *J Chromatogr A*, 2000, 872(1–2): 61–73.
- Kool J, Ramautar R, van Liempd S M, *et al.* Rapid on-line profiling of estrogen receptor binding metabolites of tamoxifen. *J Med Chem*, 2006, 49(11): 3287–3292.
- Kool J, van Liempd S M, Harmsen S, *et al.* An on-line post-column

- detectionsystem for the detection of reactive-oxygen-species-producing compounds and antioxidants in mixtures. *Anal Bioanal Chem*, 2007, 388(4): 871–879.
- 19 Li D Q, Zhao J, Xie J, *et al.* A novel sample preparation and on-line HPLC – DAD – MS/MS – BCD analysis for rapid screening and characterization of specific enzyme inhibitors in herbal extracts: Case study of α -glucosidase. *J Pharmaceut Biomed*, 2014, 88: 130–135.
 - 20 Li D Q, Zhao J, Li S P. High-performance liquid chromatography coupled with post-column dual-bioactivity assay for simultaneous screening of xanthine oxidase inhibitors and free radical scavengers from complex mixture. *J Chromatogr A*, 2014, 1345: 50–56.
 - 21 Li D Q, Li S P, Zhao J. Screening of xanthine oxidase inhibitors in complex mixtures using online HPLC coupled with postcolumn fluorescence-based biochemical detection. *J Sep Sci*, 2014, 37(4): 338–344.
 - 22 Li Y J, Chen J, Li Y, *et al.* Identification and quantification of free radical scavengers in the flower buds of *Lonicera* species by online HPLC-DPPH assay coupled with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*, 2012, 26(4):449–457.
 - 23 Li Y J, Chen J, Li Y, *et al.* Screening and characterization of natural antioxidants in four *Glycyrrhiza* species by liquid chromatography coupled with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 2011, 1218(45): 8181–8191.
 - 24 Guo R Z, Liu X G, Gao W, *et al.* A strategy for screening antioxidants in *Ginkgo biloba* extract by comprehensive two-dimensional ultra high performance liquid chromatography. *J Chromatogr A*, 2015, 1422: 147–154.
 - 25 Song H P, Wu S Q, Qi L W, *et al.* A strategy for screening active lead compounds and functional compound combinations from herbal medicines based on pharmacophore filtering and knockout/knockin chromatography. *J Chromatogr A*, 2016, 1456: 176–186.
 - 26 Wu B, Song H P, Zhou X, *et al.* Screening of minor bioactive compounds from herbal medicines by insilico docking and the trace peak exposure methods. *J Chromatogr A*, 2016, 1436: 91–99.
 - 27 李戎, 闫智勇, 徐涛, 等. “谱效关系”研究是中药质量与药效标准规范的关键环节. *中国中医药报*, 2002–01–16.
 - 28 罗国安, 王义明, 曹进, 等. 建立我国现代中药质量标准体系的研究. *世界科学技术 – 中医药现代化*, 2002, 4(4), 5–11.
 - 29 Shi Z Q, Song D F, Li R Q, *et al.* Identification of effective combinatorial markers for quality standardization of herbal medicines. *J Chromatogr A*, 2016, 1345: 78–85.
 - 30 Song H P, Wu S Q, Hao H, *et al.* A chemical family-based strategy for uncovering hidden bioactive molecules and multicomponent interactions in herbal medicines. *Sci Rep*, 2016, 6: 23840.
 - 31 杨华, 齐炼文, 李会军, 等. 以“等效成分群”为标示量的中药质量控制体系的构建. *世界科学技术 – 中医药现代化*, 2014, 16(3): 510–513.
 - 32 Liu P, Yang H, Long F, *et al.* Bioactive equivalence of combinatorial components identified in screening of an herbal medicine. *Pharm Res*, 2014, 31(7):1788–1800.
 - 33 Long F, Yang H, Xu Y, *et al.* A strategy for the identification of combinatorial bioactive compounds contributing to the holistic effect of herbal medicines. *Sci Rep*, 2015, 5: 12361.

A Progress on the Key Technologies for Discovery of Bioactive Compounds from Traditional Chinese Medicines

Song Huipeng, Yang Hua, Gao Wen, Chen Jun, Li Ping

(State Key Laboratory of Nature Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009, China)

Abstract: Traditional Chinese medicines (TCM) is one of the most important sources of new drugs. The rapid development of modern science and technology has brought new opportunities for TCM. Admittedly, new academic theory is getting into a golden period of innovation. Key technologies that embody TCM features and adapt to modern drug-screening requirements are urgently needed. After five years' endeavor, the authors' group has made great progress in the new theories and methodologies for the discovery of bioactive compounds from TCM. In this review, a total of five key technologies: library-bioactivity-structure integration, biological and chemical fishing technology, ligand-and receptor-based virtual screening, profile-bioactivity relationship and the technology for discovering bioactive equivalent combinatorial components (BECCs), were introduced. In the text, several valuable demonstrations over the TCM-based drug discovery were provided, for uncovering the scientific basis of TCM and accelerating the process of TCM modernization.

Keywords: Bioactive compounds of traditional Chinese medicines, screening technology, integration effect, lead compound, bioactive equivalent combinatorial components

(责任编辑:马雅静,责任译审:朱黎婷)