

# 中药血清指纹图谱的应用概况<sup>△</sup>

李颖\*,李翔,韩燕全,高家荣(安徽中医药大学第一附属医院,合肥 230031)

中图分类号 R284;R282 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)11-1055-02  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.11.33

**摘要** 目的:了解中药血清指纹图谱在中药研究领域的应用情况。方法:查阅国内、外有关中药血清指纹图谱的文献,对其在中药学领域的应用进行整理、总结、分析。结果与结论:中药血清指纹图谱在血清药物化学、血清药理学、中药药动学方面都有应用,已取得显著成绩。中药血清指纹图谱协同中药化学、中药血清药理学、中药药动学一起推动着中药药效成分及其作用机制向着明确化、清晰化方向发展,故中药血清指纹图谱的应用前景广阔。

**关键词** 中药血清指纹图谱;应用;血清化学;血清药理学;中药药动学

中药指纹图谱是指某些中药材或中药制剂经适当处理后,采用一定的分析手段,得到的能够标示其化学特征的色谱图或光谱图。它包含丰富的信息,可反映所含成分的全面性和体现中药成分的整体性,在评价中药质量方面发挥着重要作用。但是,这种化学指纹图谱只能起到一个“化学条码”标志作用,而其与药效作用之间的关系却很模糊,还无法从指纹图谱中解析某一峰或某一段峰所代表的药理作用<sup>[1]</sup>。中药虽成分众多,但只有那些被消化吸收进入血液的成分或其代谢产物才有产生药效的可能。分析给药后血清中成分以了解中药及复方的体内直接效用物质,将成为快速、准确的研究确定中药药效物质基础的有效途径。近年来,有关中药血清指纹图谱的研究逐渐增多,中药血清指纹图谱技术正逐步成熟,并协同中药血清药物化学、血清药理学、中药药动学一起推动着中药药效成分及其作用机制向着明确化、清晰化方向发展。本文就近年来中药血清指纹图谱的应用情况作一综述。

## 1 中药血清指纹图谱的建立

中药血清指纹图谱是指将中药经口服给药后一定时间采血,分离血清,用含药血清代替中药,经适当处理,采用现代分析手段,得到能够标志该中药药效成分特征的色谱或光谱图。实验中常用大鼠制备含药血清,也可采用小鼠<sup>[2]</sup>或家兔<sup>[3]</sup>。实验中应尽量选用与人类生物学特性近似的物种,应具备易获得、取血方便等条件,这些都是选择供体动物的重要因素。

目前的研究中,血清样本的获取大多采用健康动物给药后采血。考虑到药物的功用是防治疾病,而健康动物与患病动物对药物的吸收、处置可能有所差异,故有些研究选用生理状态下或病理状态下的实验动物制备含药血清。牟玲丽等<sup>[4]</sup>建立d-半乳糖致衰老大鼠模型,同时灌胃给予银杏叶提取物,制备衰老大鼠的含药血清,分别针对黄酮类成分和内酯类成分建立血清指纹图谱,分析入血成分。冯志毅等<sup>[5]</sup>采用速尿和大肠杆菌内毒素建立家兔阴虚热盛证模型,获得地黄“养阴清热”高效液相色谱(HPLC)血清指纹图谱,有助于阐明生地黄养阴清热的药理活性及作用机制。在病理、生理两种不同的状态下,机体对药物作用的反应及产生的内源性有效成分也是不同的,故制备的含药血清中血清成分也应有所差异。

中药血清指纹图谱的建立方法有多种,最先考虑和应用

最多的方法则是HPLC法。解析指纹图谱的方法有相似度评价法、模糊聚类分析、人工神经网络法、主成分分析法等<sup>[6-8]</sup>。目前,对于血清指纹图谱的解析和其实际的指导意义都处于初步的摸索和探讨阶段,有必要进行深入、细致的研究。

## 2 中药血清指纹图谱应用进展

### 2.1 在血清药物化学中的应用

“血清药物化学”的概念最早是由日本学者田代真一提出的<sup>[9]</sup>。1997年,中药血清药物化学这一概念由我国学者王喜军<sup>[10]</sup>加以完善:中药血清药物化学是以药物化学方法为基础,以人或动物口服给药后的血清为样品,应用现代分离技术及多位联用技术,分离、鉴定血清中的移行成分,研究血清中移行成分与传统疗效的相关性,阐明体内药效物质基础及体内动态的应用学科。

近年来,我国在中药血清药物化学方面的研究取得了较大进展,运用指纹图谱技术,通过药效学实验,对中药口服给药后移血成分及代谢产物进行分析,揭示了多味中药的药效物质基础。如雷志丹等<sup>[11]</sup>建立了单味中药川芎提取液及川芎提取液灌胃后大鼠血清的HPLC指纹图谱,从血中发现了7个入血成分,其血清药物化学表征为阐明川芎药理作用及其质量控制提供了重要依据。

中药血清指纹图谱在中药复方血清药物化学研究方面有众多成就。刘世萍等<sup>[12]</sup>比较了安神宁口服液的指纹图谱和血清指纹图谱,发现15个入血成分中有2个为五味子所含的原型成分,表明五味子在该复方制剂中具有重要作用。郭洁等<sup>[13]</sup>建立了注射用双黄连无菌粉末HPLC指纹图谱,得出绿原酸、连翘酯苷、黄芩苷、连翘苷、木犀草素、汉黄芩苷和黄芩素7个已知成分可能为发挥药效的活性成分及主要物质基础。对注射用双黄连无菌粉末进行血清药物化学分析,阐明其体内药效物质基础,为优化处方配伍提供了实验依据。

### 2.2 在血清药理学中的应用

中药血清药理学是指将中药或中药复方经动物口服给药一段时间后,采集血液、收集血清,把含药血清加入离体反应系统中从而研究其药理作用的一种半体内实验方法。中药血清指纹图谱将药理作用机制建立在生物活性的层面上,通过图谱分析疗效与化学成分的相关性,考虑谱效关系。中药谱效学(谱效关系)是在中医理论现代研究的基础上,将中药指纹图谱和效应学相结合,应用生物信息学方法,建立中药指纹图谱中化学成分变化与中药疗效结果联系的一门学科。中

<sup>△</sup> 基金项目:安徽省卫生厅中医药科研课题项目(No.2012zy04)

\* 副主任医师。研究方向:医院药学。电话:0551-62838553。

E-mail:ymh2003@126.com

药血清指纹图谱的整体性和模糊性正好符合中药质控整体性的要求,较之单一成分或指标成分分析药效,更具有科学性和全面性。

乔逸等<sup>[14]</sup>采用HPLC指纹图谱分析方法,比较红花提取物及阴性提取物最大药效时刻、最小药效时刻的含药血清色谱图,结果显示红花提取物最大药效时间为3 h和最小药效时间为6 h。且指纹图谱分析发现,色谱图中出现的一个较大的物质峰对全血黏度的降低起重要作用,证明了羟基红花黄色素A是红花活血化瘀的药效物质基础。李越峰等<sup>[15]</sup>采用HPLC法获得四逆散冻干粉指纹图谱,结果发现昔奈福林、芍药苷、柴胡皂苷C和甘草次酸4种成分及其配伍、四逆散冻干粉整方均能使脑脊液中内源性物质峰面积增大,其中血清移行成分的配伍作用最强。以血清移行成分为目标成分,结合药理学研究,确认了四逆散冻干粉改善睡眠作用的主要药效物质基础,更加清晰地阐明了四逆散冻干粉改善睡眠的作用机制。

### 2.3 在中药药理学中的应用

中药药理学是在中医药理论的指导下,研究中药的药理学特征。中药是作为一个整体发挥作用的,其中一种有效成分的药理学不一定能代表其他成分的体内过程。而中药血清指纹图谱正好弥补了这个不足,它是从整体上分析入血成分,对入血成分在体内的动态变化及规律进行研究,进而阐明中药的药理学特点。

曾俊芬等<sup>[3]</sup>采用HPLC法监测兔口服生化汤后体内阿魏酸的含量变化,进行药理学参数研究,结果体内阿魏酸的分布代谢呈二室模型,不同时间的血清指纹图谱与空白血清指纹图谱有显著不同,这对阐明生化汤的药理学特性、药理活性及作用机制提供了重要依据。邱丽萍等<sup>[16]</sup>提取分离当归多糖,以血清指纹图谱法考察其药理学特性,得到当归多糖在给药45~90 min时作用较强,利用欧氏距离综合反映指纹图谱中的多个特征值来度量图谱间的差异,从整体上反映了给药前后血清图谱的变化,更加符合中药整体作用的特点。

中药血清指纹图谱已应用到中药药理学中,为中药药理学研究做出了突出的贡献,但发表的文献比较少。将来中药血清指纹图谱在药理学方面的应用会更加广泛。

### 3 中药血清指纹图谱与微透析技术联用

微透析技术(Microdialysis),是一种在体取样的技术。微透析技术已从神经科学领域应用到组织,如脑、皮肤、肝脏及血液等。微透析技术具有采样创伤轻微,样品可直接分析,透析液仅含游离药物等特点。传统药理学研究面临的一些难题,在运用微透析技术时则可迎刃而解<sup>[17]</sup>。微透析技术应用于化学药品的研究报道较多,但其应用于血清指纹图谱方面的文献还鲜见。叶勇等<sup>[18]</sup>利用血液微透析技术进行芍冰喷雾剂的药理学研究,无需采血就可从同一动物获得大量样本。微透析技术避免了一般采血时创伤大且不可恢复的缺点,且该技术仅是在样品采集的方式上进行了改进,并不影响血液本身的药物化学成分。

### 4 结语

中药血清指纹图谱的发展非常迅速,应用亦越来越广泛,

主要应用于中药血清药物化学、中药血清药理学、中药药理学,为研究药物的药效物质基础和作用机制提供了可靠的方法。此外,中药血清指纹图谱与微透析技术的联用将为中药及中药复方的研究提供一种新方法。中药血清指纹图谱的发展加速了中药药效成分、作用机制研究的透明化,同时这也为自身的发展开拓了更广阔的道路。

### 参考文献

- [1] 谢培山.中药色谱指纹图谱[M].北京:人民卫生出版社,2005:15-17.
- [2] 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[J].中成药,2008,30(1):6.
- [3] 曾俊芬,宋金春,鲁建武.生化汤药理学及其血清指纹图谱研究[J].中国药房,2008,19(9):650.
- [4] 牟玲丽,陈丽,李峰,等.基于衰老大鼠模型的银杏叶提取物血清指纹图谱研究[J].中草药,2012,43(4):690.
- [5] 冯志毅,崔瑛,丁岗,等.地黄对“阴虚热盛”家兔血清药效指纹图谱的影响[J].中药材,2007,30(12):1544.
- [6] 王欢,李琴韵.白桦总三萜类成分高效液相色谱指纹图谱研究[J].上海中医药杂志,2011,45(8):73.
- [7] Ning Li, Yanyun Che, Liang Zhang, et al. Fingerprint analysis of *Ophiopogonis Radix* by HPLC-UV-ELSD coupled with chemometrics methods[J]. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2013, 22(1):55.
- [8] 蒋建平.色谱指纹图谱识别的人工神经网络方法对比研究[J].广东化工,2011,38(2):58.
- [9] 贺玉琢.日本汉方药“血清药理学”,“血清化学”的研究概况[J].国外医学:中医中药分册,1998,20(5):3.
- [10] 王喜军.中药及中药复方的血清药物化学研究[J].世界科学技术:中药现代化,2002,4(2):1.
- [11] 雷志丹,雷志钧,夏新华.川芎血清药物化学的初步研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(12):96.
- [12] 刘世萍,郭美华,马妍妍.安神宁口服液五味子的血清药物化学初步研究[J].中国药师,2010,13(11):1595.
- [13] 郭洁,宋殿荣,宋红运,等.双黄连冻干粉大鼠血清药物成分的初步研究[J].天津中医药,2010,27(2):160.
- [14] 乔逸,杨志福,田云,等.药效差示血清色谱图研究红花的药效物质基础[J].中国药师,2010,13(5):624.
- [15] 李越峰,苏云明,严兴科,等.四逆散冻干粉改善睡眠作用的药效物质基础[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(1):18.
- [16] 邱丽萍,吕青涛,张发科,等.当归多糖的提取分离与血清指纹图谱研究[J].中药材,2008,31(1):65.
- [17] 魏凤环.微透析采样技术在药理学研究中的应用及意义[J].中药材,2008,31(6):940.
- [18] 叶勇,晏亦林,周莉玲,等.利用血液微透析技术进行芍冰喷雾剂的药理学研究[J].时珍国医国药,2011,22(11):2573.

(收稿日期:2013-07-24 修回日期:2013-10-11)