

中药指纹图谱研究的某些进展与展望

韩晔华, 霍飞凤, 杨悠悠, 廖一平, 刘虎威

(北京大学化学与分子工程学院分析化学研究所, 北京 100871)

摘要 在中药现代化的过程中, 中药的质量控制标准直接影响到中药的国际化问题。近年来, 国内很多学者对中药指纹图谱用于质量控制的问题进行了深入的研究, 取得了很多成果。本文着重就近年来中药指纹图谱的某些进展进行了综述, 内容包括气相色谱指纹图谱、液相色谱指纹图谱以及其他指纹图谱。最后就指纹图谱研究的发展提出了几点看法。共引用文献 161 篇。

关键词 中药 指纹图谱 气相色谱 液相色谱 毛细管电泳 光谱 质量控制

中图分类号 O658 **文献标识码** A **文章编号** 1000-8713 (2008) 02-0142-11 **栏目类别** 中药质量控制专栏

Some advances and prospects in fingerprintings of traditional Chinese medicines

HAN Yehua, HUO Feifeng, YANG Youyou, LIAO Yiping, LIU Huwei

(Institute of Analytical Chemistry, College of Chemistry and Molecular Engineering,
Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract : The quality control standards are the key points in the modernization of traditional Chinese medicines (TCM), and in recent years, the fingerprinting techniques play an increasingly important role, including fingerprintings based on gas chromatography, liquid chromatography, capillary electrophoresis, spectroscopic methods, and so on. Some advances in this area in the past few years are reviewed and some prospects are discussed in this article.

Key words : traditional Chinese medicines (TCM); fingerprinting; gas chromatography (GC); liquid chromatography (LC); capillary electrophoresis (CE); spectroscopy; quality control

中药指纹图谱的提出和研究已有多年的历史, 不少学者都对指纹图谱的定义和具体指标进行过研究。本文仅就近年来中药指纹图谱研究的一些进展进行综述, 主要包括采用气相色谱 (GC)、液相色谱 (LC)、毛细管电泳 (CE) 及光谱获取中药药材、制剂的指纹图谱的方法和意义, 最后就指纹图谱研究的发展提出了一些看法和展望。

1 气相色谱指纹图谱

GC 具有高效快速、高选择性、高灵敏度等特点, 而且样品用量少, 方法稳定性好, 检测器种类多, 因而特别适用于中药及其制剂的挥发性成分的指纹图谱研究^[1]。对于在 GC 条件下不能气化的样品, 也可将其衍生化反应后再进行分析, 如一些生物碱、内酯类、酚类等药物的分析^[2]。

解加扬等^[3] 曾对色谱指纹图谱的应用进展进

行了综述。而早在上世纪 80 年代末期, 洪筱坤、王智华等^[4] 便研究了柴胡属植物挥发油的 GC 图谱, 提出以色谱峰的相对保留值建立柴胡属 19 种植物挥发油的色谱指纹图谱, 实现了图谱的数据化, 提高了样品间的可比性和色谱图上色谱峰的利用率, 并可以在没有标准品的情况下对样品做出可信的鉴定。叶崇义等^[5] 采用程序升温毛细管 GC 法建立了术类药材挥发油的 GC 保留指数 (RI) 指纹谱, 为药材品种的鉴定和内在质量的评价及药用植物分类学的研究提供了一种新的方法。潘晞陵等^[6] 应用模糊聚类分析法, 选取不同的模糊相似系数计算公式, 得到了术类药材不同的动态聚类图, 同时还讨论了另两种术类药材的种源归属。冯毅凡等^[7] 对华佗再造丸及其主要药味红花、川芎、当归、天南星、冰片、吴茱萸的石油醚提取液进行了 GC 分析, 获取了其 GC 特征指纹图谱, 所建立的指纹图谱可用于华

佗再造丸及其原料药的真伪鉴别。吴忠^[8]对仲景胃灵片及其原料药小茴香、高良姜、肉桂、砂仁的石油醚提取液进行了GC分析,所得指纹图谱可作为仲景胃灵片及原料药真伪鉴别的依据。王斌等^[9]对金银花的挥发油成分进行试验研究,使用PEG-20M石英毛细管柱优化了分离和检测条件,并使用相似度计算软件建立了标准图谱。他们还采用相似度大小来评价各批次药材的差异,建立了金银花药材的GC指纹图谱检测标准,并全面鉴定了金银花的内在质量。袁敏等^[10]以水蒸气蒸馏法提取不同产地连翘的挥发油,建立了连翘的毛细管GC指纹图谱,通过研究色谱峰重叠率并采用聚类分析法,可快速、准确地对连翘进行质量控制。李秀琴等^[11]建立了柴胡挥发油的GC指纹图谱分析方法,分析了25批不同产地的柴胡药材,以其指纹图谱为特征,进行聚类分析和相似度分析处理,并与形态学鉴定结果相比较,所建立的方法可用于对柴胡的质量进行评价。

对于中药的不挥发性成分,可用裂解气相色谱(PyGC)或闪蒸气相色谱(FGC)来进行测定^[12]。房杏春等^[13]应用PyGC获得了山药药材的56张色谱图,并从中选出15个特征峰作为分类指标,应用主成分分析法进行分类识别,有效地区分了药典规定的山药样品的正品和非正品。另外,该研究组还利用PyGC-模式识别技术分析了中药牡丹皮和贝母类中药。

质谱(MS)作为色谱的通用性检测器,具有灵敏度高、选择性好、指纹特征性强、可提供色谱峰的分子结构信息等特点^[14]。采用GC-MS联用技术建立挥发油指纹图谱,不仅具有GC的高分离效能,而且还兼备MS测定的灵敏性和准确性,从而拓宽了GC的应用范围,为中药质量标准的研究提供了可靠的分析手段^[2]。张亮等^[15]曾采用GC-MS和模式识别技术对雷公藤和昆明山海棠进行了分类学鉴定。苏薇薇等^[16]对45个细辛样品进行了GC-MS分析,并从样品挥发油组分的总离子流图中获取了不同的细辛样品化学本质差异的数量化分类特征。经过独立多变量分析的模式分析(PRIMA)法处理,实现了计算机对3种细辛的鉴别分类。周枝凤等^[17]分别用水蒸气蒸馏法和渗漉法提取怀化、平江和浙江3个不同产地的白术挥发油,经GC-MS联用分析,再用化学计量学中的直观推导式演进特征投影算法(HELP)对数据进行解析,继而基于MS谱图的相似性检索和总体积分分别对各组分进行定性和定量分析,较好地克服了因色谱峰重叠而造成的定性、定量不准确的问题;同时还比较了不同产地

和不同提取方法的白术挥发油色谱指纹图谱,探讨了建立白术药材GC指纹图谱的可行性。Li等^[18]利用毛细管GC和GC-MS,通过保留指数对不同地区 and 不同种属的菟丝子进行分析和鉴定,并获得其指纹图谱。魏刚^[19]将石菖蒲挥发油的GC-MS特征指纹图谱数据化,得到“特征指纹图谱的数据信息”,再将复方制剂检测出的特征指标成分群与之进行相似度的比对,初步得到了满意的结果,可以对复方制剂中的石菖蒲质量作出判断。另外,该作者还建立了广藿香挥发油的GC-MS特征指纹图谱^[20],同时还采用GC-MS建立了醒神滴鼻液、脑醒滴鼻液、脑醒性注射液等3种复方制剂中挥发性成分的总离子流指纹图谱,并鉴定了多种特征性成分,确定了构成制剂疗效物质基础的化学成分,方法简便准确、重复性好、灵敏度高,能有效控制制剂的内在质量^[21]。张家骊等^[22]采用顶空固相微萃取技术与GC-MS相结合,建立了由麝香、冰片、栀子、郁金香等中药制成的脑醒静注射液中27个成分组成的指纹图谱,可以排除制剂中非离子表面活性剂Tween-80等辅料的影响,样品处理快速,分析简便。最近,也有中药龟板活性部位GC-MS生物活性指纹图谱的报道,王春燕等^[23]用GC-MS技术获得各流出组分的总离子流图,根据各组分总离子流图的相似保留时间和相应峰面积,分别获得了促进和抑制鼠骨髓间充质干细胞增殖的图谱,将其作为分析其他中药的指纹图;并用此方法预测了中药汤剂“四物汤”和“栽培红厚壳果仁”共7个样品,其预测正确率为86%。

全二维GC(GC×GC)相对于一维GC来说具有更好的分离能力,因此能更好地应用于中药质量控制。Robert等^[24,25]利用GC×GC和GC×GC-MS对亚洲和美洲的人参进行了分析,同时获得了人参挥发油的指纹图谱,从而可以鉴别和区分不同种属的人参。

GC与傅里叶红外光谱联用(GC/FT-IR)也可应用于挥发性中药成分的分析,具有较好的定性功能。邱宁婴等^[26]曾用GC/FT-IR技术对中成药冠心苏合丸中的挥发性成分进行了定性鉴定。凌大奎等^[27]利用GC/FT-IR对砂仁、当归等6种中药进行保留指数的测定和光谱定性。Wilkins等^[28]则采用GC/FT-IR/MS技术进行薄荷油提取物分析,共分析鉴定了18个组分,并对GC/FT-IR/MS技术的分析能力进行了评价。

2 液相色谱指纹图谱

与GC相比,LC不受样品挥发性和热稳定性限

制,分离效能高,分析速度快,方法成熟,重现性好,可供选择的检测器种类多。如使用二极管阵列检测器(DAD),可以得到不同波长下的色谱图,计算机处理后可获得三维图谱,适用于成分复杂药物的定性和定量分析;蒸发光散射检测器(ELSD)不仅可以检测挥发性低于流动相的样品,也适用于分析结构未知的样品,且灵敏度不受温度变化的影响。随着高效液相色谱(HPLC)仪器的普及,HPLC-MS,HPLC-核磁共振(NMR)等技术的联用,尤其是近年来二维和三维 HPLC 的发展,HPLC 指纹图谱在中药质量监测和质量控制上的运用愈来愈广泛。据统计,67% 的中药指纹图谱是用 HPLC 方法建立起来的。

中药材指纹图谱可用于指导药材的标准化种植,也可以有效地对药材进行质量控制。古锐等^[29]以民族药广枣、冀首草、沙棘及川产道地药材川芎为例,采用化学计量的方法,用具体实验说明了 HPLC 指纹图谱在药材品种鉴定、药用部位界定、产地加工及道地特征分析四个方面的应用。孙毓庆小组^[30]采用双定性双定量相似度法评价了银杏达莫注射液 HPLC 指纹图谱。石荣等^[31]研究了大豆异黄酮指纹图谱中保留时间漂移的校正问题。杜程芳和屠鹏飞^[32]采用反相 HPLC 梯度分离了采自几个产地的白鲜皮药材,所建立的指纹图谱重现性良好,有助于白鲜皮药材的质量控制。纪兰菊等^[33]用反相 HPLC-DAD 检测了不同产地 10 个批次的抱茎獐牙菜药材水溶性成分,所得指纹图可为药材质量控制提供良好的科学依据。刘洋等^[34]以阿魏酸为参照物,建立并分析了四川省 4 个地区 20 批川芎药材的指纹图谱,用平均数法模拟得到具有 18 个共有峰的川芎药材化学成分谱图,并与不同产地、不同等级的其他川芎药材的指纹图谱进行比对,分析结果不仅可用于药材的质量控制,还可作为探索其有效物质基础研究的有效手段。张尊建等^[35]用 HPLC 分离鉴定了不同批次、不同来源的刺五加药材乙醇提取物,得到了分离度、重现性均较好的指纹图谱,为刺五加药材的质量评价提供了参考。曾志等^[36]研究了 11 批板蓝根药材的 HPLC 指纹图,利用相对保留值来研究药材之间的异同,为不同品种、不同产地样品的鉴别提供了科学依据。张戈等^[37]研究了不同种质红花药材的 HPLC 谱图,揭示出不同产地红花药材的指纹谱图差别明显,可以通过其对产地来源进行控制来保障红花药材质量的稳定性。陈林霖等^[38]对覆盆子 HPLC 指纹图谱的研究可以为控制覆盆子质量提供定性标准,并为药材种植基地的选择提供一定的依据。李翔等^[39]以 HPLC-MS 联用

建立了黄芩药材的总离子流色谱指纹图,这种方法可以使黄芩药材中所有化学成分均能在相似度评价系统中发挥相应作用,避免了主观选择的随意性,评价效能优于 HPLC-DAD 指纹图,能够很好地体现出 10 批次黄芩药材之间的同源性和差异性,保证相似度评价的系统性、特征性、稳定性,且通过 MS 检测可确认黄芩药材的化合物组成,具有很高的实用价值。李发美等^[40]用二维 HPLC 分析 10 个批次金银花的水相和乙醇提取物,指纹图谱相似度可以很好地表明不同产地和不同收割期金银花药材的相关性,聚类分析可以得到不同种属药材之间的差别,所建立的指纹图谱有助于药材的识别和质量评价。胡坪等^[41]分两步提取了丹参中的酚醛和二萜成分,用 HPLC 分离,得到 18 个谱峰,并用电喷雾离子源(ESI)MS²进行结构鉴定,所建立的指纹图谱涵盖了丹参中的多种化学有效成分,为丹参的鉴定和评估提供了科学依据。

在中成药的分析上,HPLC 的应用更为广泛,尤其是注射用药的指纹图谱分析。2000 年,中国国家药品监督管理局制定了《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)》,据此要求,多数中药注射剂都采用 HPLC 建立指纹图谱。同时,随着制药业的发展,越来越多的中药被用在复方制剂中,譬如一些饮片、合剂、软膏等,这种复方制剂往往含有多种基质,成分很复杂,对其有效成分的检测难度更大。严诗楷等^[42]用 HPLC-ELSD 分析了不同厂家 18 个批次的清开灵注射液,所得指纹谱图可以有效地评价产品的质量。范晓晖等^[43]用二维 HPLC 方法,以 ESI-MS 作检测器,建立并分析了丹参滴丸的指纹图谱,先用数据融合法处理二维色谱的数据,再进行相似度计算并结合主成分分析法,通过所得到的实验结果可以很好地判别药品的质量。叶建农小组^[44]研究了银黄口服液的质量控制及其 HPLC 指纹图谱问题。赵新峰等^[45]用 HPLC-ESI-MS 联用技术分析了六味地黄丸,通过 MS/MS 识别其中的 9 种化学成分,所得到的谱图比紫外色谱图具有更强的特征性,与传统的只检测其中少数几种化学成分相比,更能全面客观地反映六味地黄丸的内在质量。陈丽红等^[46]采用反相 HPLC-DAD 对中药复方制剂葛根芩连配方颗粒中 3 种主要标记成分葛根素、黄芩苷和小檗碱进行了分析,所建立的指纹图谱灵敏度高、专属性强,11 批葛根芩连配方颗粒的相似度均在 0.9 以上。曹现峰等^[47]对黄连解毒汤的 HPLC 指纹图谱测定条件做了一些探索,研究结果可以充分显示出理化性质差别较大的各有效成分,同时也表明由于复方药剂有效成分复杂且差别较大,与单味药相

比,复方药剂的指纹图谱需要进行更多的研究。戴德舜、曹进等^[48,49]利用 HPLC-MS 对桂枝汤有效部分 A 进行了探究,通过色谱指纹图谱和 MS 离子流图谱分析桂枝汤 A 部分双向调节的物质基础,最终确定药效作用走向,有助于进一步研究其复方作用。此后,他们进一步利用联用技术对 A 部分进行多维全息化化学特征谱的指认,通过比较质谱中质荷比(m/z)及色谱峰保留时间,归属其中的有效成分,揭示出桂枝汤 A 部分对体温的双向调节作用来自物质之间复杂的理化作用;同时,多维全息化谱图能较全面地反映复方药物的信息,因而可以用其进行有效的质量控制,并指示其药效特征。章弘扬等^[50]用 HPLC-紫外光谱(UV)-MS/MS 分析了 5 批同一厂家生产的清开灵注射液(主要成分为板蓝根、栀子、金银花等),所得谱图有 16 个指纹峰,其中 10 个为共有峰,采用电喷雾离子质谱鉴定出 16 个指纹峰中有 13 个为主要色谱峰,并成功地鉴别了新绿原酸、绿原酸和异绿原酸 3 个异构体,为中药复杂体系的分析及其质量控制提供了一种有效、可靠的模式。周欣等^[51]建立了可用来评价银杏片剂的 HPLC 指纹图,以银杏叶片剂中银杏黄酮 HPLC 共有指纹图谱作为其中黄酮部分质量控制的依据。胡柳等^[52]以精制血府逐瘀汤降血脂有效部位(FP)为研究对象,通过 HPLC-DAD 研究复方有效部位与组方药材指纹图谱峰的相关性,进而分析有效部位的化学组成,此法可以用于中药复方有效部位的化学组成及来源分析。周晖等^[53]对获批准的 3 家企业研制的黄连配方颗粒进行 HPLC 指纹图谱研究,比较了配方颗粒与原料饮片、药材在总成分和有效成分方面的符合程度,其研究成果有助于药品质量控制并可指导厂家合理配药与生产。阎正等^[54]分析并建立了东乐膏的指纹图谱,该方法操作简单,重现性也比较好,可以为东乐膏质量控制和膏剂配制提供合理的依据。覃洁萍等^[55]还做了复方扶芳藤合剂的 HPLC 指纹图谱的研究。

此外,HPLC 指纹图谱也广泛用于中药的真伪鉴别、药用部位的选择,中药的药理作用、药代动力学的研究以及炮制工艺对药材质量的影响研究等。刘梅等^[56]用 HPLC 指纹图谱鉴别夏天无和延胡索药材,方法准确灵敏,专属性也比较强。杨其锋等^[57]用反相 HPLC 测定了家兔血浆中银杏叶提取物 EGB(extract ginkgo)的浓度,并对其进行药代动力学研究。这种方法操作简单,干扰小,灵敏度高,可以为临床应用提供实验依据。孙永慧等^[58]采用 HPLC-ELSD,对用不同型号大孔树脂纯化的人参提取物进行指纹图谱分析,揭示出不同工艺制备的

人参提取物的差异。邹华彬等^[59]引入三维液相色谱(3D-HPLC)指纹图谱研究秘鲁产马甲与人参、西洋参和三七的异同。以共有峰率和变异率两个指标建立并分析用氯仿、无水乙醇及水系统提取的上述 4 种药材中不同极性区间成分的指纹图谱,研究结果发现马甲与人参、西洋参成分相近,而与三七有较大差别;马甲的无水乙醇和氯仿提取物与人参相近,但其水提取物与人参及西洋参有区别;人参与西洋参水提取物较为一致。此法可以有效用于上述 4 种药材的鉴别和质量控制。方从兵等^[60]研究了 10 个批次野葛药材药用成分异黄酮的 HPLC 图谱,确立了野葛的 HPLC 指纹图,发现其与粉葛样品的谱图存在较大的差异,可以为葛根药材的真伪鉴别和质量控制提供实验依据。张宁等^[61]以六味地黄丸入血成分为指标,构建了六味地黄丸体外指纹图和大鼠受药后的血清指纹图,并对原型血中的两种有效成分进行了含量测定,这不仅有助于药理研究,还可作为中药复方质量控制提供重要参考。潘杨等^[62]以马钱子作为“药性基质”,在一定的控制条件下,运用双向发酵法,使白灵芝、槐耳、猴头等 20 种真菌产生马钱子“药性菌质”。用 HPLC 测定发酵后各“药性菌质”中的土的宁(Stry)、马钱子碱(Bru),并以 Stry、Bru、土的宁氮氧化物(StryNO)、马钱子碱氮氧化物(BruNO)为参照物,应用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2004A 版)”比较发酵前后马钱子生物碱含量的变化,所得指纹图谱有助于阐明中药炮制机制,指导药理和毒理研究,规范新药的开发。李静等^[63]研究了干燥方法、干燥程度和保存时间等因素对三七药材 HPLC 指纹图谱的影响,可以为药材的保存方法、炮制、质量控制提供一定的科学依据。栗晓黎等^[64]建立了鬼臼毒性成分的 HPLC 指纹图谱,结果表明该指纹图谱与威灵仙、龙胆 HPLC 图谱差异很大,可以用来快速鉴别鬼臼、龙胆、威灵仙,并对鬼臼来源进行判断。方洪壮等^[65]以 HPLC-DAD 建立了桂郁金与桂莪术挥发油的指纹图谱,结果表明,桂郁金和桂莪术的指纹图谱中分别含有 11 种和 7 种单独化学成分的色谱峰,含共有成分色谱峰 27 种。通过谱图的比较有助于深入了解二者不同的药效并探究其药理。赫炎等^[66]利用 HPLC 指纹图谱研究了制作工艺对虎掌南星饮片质量的影响,可以为炮制工艺参数的优化及饮片加工过程中的质量控制提供依据。李晓晓等^[67]考察了制炭温度和受热时间对槐花 HPLC 指纹图的影响,可以用于规范槐花炭的炮制工艺,控制药物质量与药效。沙明等^[68]结合分子生物学技术中随机扩增多态性 DNA(RAPD)技术和 HPLC 有效地分析了

地榆属的 4 个品种及其混淆品,该方法可提供清晰的 RAPD 指纹谱,并解释出不同品种的黄酮类成分的差异性。最近,许国旺研究组^[69]采用超高效液相色谱/飞行时间质谱技术研究了人参皂甙 Rg3 作用后大鼠尿液代谢物指纹图谱,并鉴定了相关标记物,该图谱可为尿液这一复杂生物样本的分离分析提供丰富的代谢物定性定量信息。

3 其他技术的指纹图谱

3.1 薄层色谱(TLC)

与 GC, HPLC 相比, TLC 是较早应用于中药分析的常规技术,也是目前中国药典中使用频率最高的色谱方法。TLC 的突出特点是经济、快速,操作简单,且可提供直观形象的可见光或荧光图像,即比柱色谱多了色彩这一可比“参数”,并可进一步配合色谱扫描或数码处理得到不同层次轮廓的图谱和相应的积分数据^[70]。随着高效薄层板、飞点薄层扫描仪、自动点样以及自动展开装置等技术的发展, TLC 的规范化及自动化程度大为提高,并逐渐在中药指纹图谱研究中发挥着重要作用,从定性鉴别和定量分析两方面实现对中药的质量控制。方铁铮等^[71]采用薄层扫描法标示了地龙药材及其注射液的 8 个共有峰,可作为其质量控制的依据,同时将非共有峰确定为地龙药材及其注射液的指纹特征谱。何作民等^[72]研究了六味地黄丸 TLC 指纹图谱,共得 4 个共有峰,通过与其主要成分药材熟地黄、山茱萸、山药、牡丹皮、泽泻、茯苓在同等条件下扫描所得图谱比较,连同相对比移值共同构成了六味地黄丸较弱极性成分的指纹特征谱组,可用于该药品的鉴别。高晓霞等^[73]用薄层扫描法对 10 份不同采集地的何首乌样品的色谱图以峰高进行主成分分析和聚类分析,获得的 11 个共有指纹峰构成了何首乌中蒽醌类和二苯乙烯苷类成分的 TLC 指纹图谱,用此图谱可快速有效地鉴别何首乌并评价其质量。魏凤环等^[74]建立夏天无的 TLC 指纹图谱,标定了 6 个特征峰,并以延胡索乙素为参照物测定了各特征峰峰面积和参照物峰面积的比值,用此方法能较全面地反映夏天无的质量。此外,薄层扫描指纹图谱的构建还用于中药汤剂的研究^[75-78],为建立更稳定的制剂工艺和质量标准打下了基础。

近年来,以微乳液为展开剂进行药物分离分析的微乳 TLC 技术(ME-TLC)逐渐兴起。经典 TLC 中每种展开剂通常只能分离鉴别几种成分,且需进行复杂的前处理,而微乳液因具有增溶增敏的特点,作为展开剂可同时对不同极性、不同带电的成分进行分离,尤其对差别细微的成分的分离具有独特的

优势^[79],同时微乳液作为展开剂具有良好的时间稳定性,这都使 ME-TLC 技术成为适合常规指纹图谱和筛选应用的理想选择^[80]。刘德芳等^[81]以含水量不同的十二烷基硫酸钠-正丁醇-正庚烷-水微乳液为展开剂进行 TLC 分析,通过调节微乳系统的极性,较好地分离出十几种银杏黄酮,得到了较高品质的指纹图谱,这些图谱的获得有助于银杏叶药材的标准化种植和银杏叶提取物及其制剂的质量控制。Cui 等^[82]对不同种类的欧亚甘草属(*Glycyrrhiza*)植物,包括乌拉尔山甘草、哥拉布拉甘草和因佛莱甘草进行研究,表明 ME-TLC 方法不需要进行层析后的导出过程,所获得的指纹谱图就能清晰、完整地反映出不同种类甘草的属性,并能较好地揭示样品中不同成分的特征,说明 ME-TLC 法作为甘草和其他天然产物的鉴定和质量控制的指纹图谱工具具有很大的发展潜力。

3.2 高速逆流色谱(HSCCC)

HSCCC 是一种较新型的液-液分配色谱技术,它利用相对移动的互不混溶的两相溶剂,在处于动态平衡的两相中将具有不同分配比的样品各组分分离。HSCCC 的溶剂系统组成与配比在理论上可以是无限多的,可适用于任何极性范围的样品^[83]。与其他色谱技术相比, HSCCC 具有分离效率高、制备量大、操作灵活、回收率高、应用范围广、分离成本低等优点,且对样品的前处理要求低,能实现梯度操作,也可重复进样,因此, HSCCC 很适合于中药成分的分离分析^[84]。沈平孪^[85]、顾铭等^[86]较早提出了将 HSCCC 作为构建中药指纹图谱的新方法,并用于中药质量控制。为了证实这一可行性,顾铭等展开了一系列研究工作。他们首次用 HSCCC 技术构建了中药丹参的指纹图谱,所得色谱图的保留时间的标准偏差完全符合指纹图谱构建的国家标准,并进一步确定了丹参的主要活性成分^[87],对丹参的质量控制具有重要意义。他们还将 HSCCC 方法获得的指纹谱图与传统方法如 HPLC, HPCE 及 TLC 获得的谱图相比较^[88-90],结果表明 HSCCC 指纹图谱包含更多的化学信息,能更有效地指认活性成分丹参酮,加之该技术本身更加简便、高效,因而在构建中药指纹图谱并进行质量控制方面有着潜在的应用价值。

3.3 分子生物色谱

分子生物色谱指纹图谱是在现代分子生物学的基础上发展起来的。它是指把生物体内的活性物质如酶、受体、传输蛋白等固定于色谱填料中,利用中药中活性成分与它们的相互作用,将色谱分离与分子生物医学二者的新成果紧密结合起来,建立有效

成分指纹分析的质量控制方法,并为组分中药的研究提供有效的信息。由于分子生物色谱以生物活性分子间的相互作用为基础,故对于有效成分尚不清楚的中药也可利用其指纹分析法进行快速的质量监控^[91]。如邹汉法研究组^[92-96]以血浆中两种主要的载体蛋白:人血清白蛋白(HSA)和 α -酸性糖蛋白(AGP)为固定相,对常用中药当归、川芎、茵陈、黄芪、赤芍、银杏叶、丹参等进行了分析,结果表明,不同品种的中药的分子生物色谱指纹图谱完全不同,不同产地的中药的生物色谱指纹图谱也有不同程度的差异,因此分子生物色谱法能够用于中药材及其提取物的快速鉴别,可以作为中药活性成分定性、定量的新手段,所建立的指纹图谱库也可用来判定药材的真伪、优劣。最近,该研究组^[97]又制备了以固定化DNA的硅胶为固定相的生物亲和色谱,并得到了中药黄连和大黄的一维和二维生物指纹图谱,分析出了其中与DNA作用的活性成分,为进一步研究中药的谱效关系和质量控制打下了基础。

3.4 电泳和毛细管电泳

电泳仍是蛋白质组研究中的经典技术,其中的等电聚焦(IEF)、十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)、酸性聚丙烯酰胺凝胶电泳(A-PAGE)、不连续醋酸尿素聚丙烯酰胺电泳(NAU-PAGE)等方法与基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)、肽质量指纹谱技术(PMF)是蛋白质指纹图谱研究中的主要技术手段^[98]。目前中药蛋白质指纹图谱的研究刚刚起步。石俊英等^[99]选取3组具有相同亲缘关系的中药,应用PAGE技术分别对其进行蛋白质、过氧化物酶(POD)同工酶和酯酶(ES)同工酶的电泳指纹图谱分析,初步探讨了电泳指纹图谱在中药鉴别中的应用。随后,他们^[100]又用PAGE方法对一组白首乌进行了蛋白质及同工酶电泳分析,建立的指纹图谱可以用于白首乌药材的检测及种类鉴定。陈培等^[101]采用可溶性蛋白质SDS-PAGE对肉苁蓉属4个种进行鉴别,所建立的蛋白质指纹图谱为肉苁蓉种间鉴定提供了一个新的生化指标。

在电泳基础上发展起来并迅速成为研究热点的毛细管电泳是以高压电场为驱动力,以毛细管为分离通道,根据各样品组分间电泳淌度或分配行为的差异实现分离的液相微分离技术。CE有6种常用的分离模式,其中毛细管区带电泳(CZE)和毛细管胶束电动色谱(MECC)是中药分析中最常用的两种模式。作为一种高效分离技术,CE具有高效、快速、微量、经济等特点,在中药有效成分分析、指纹图谱的研究方面有显著的优势^[102]。孙国祥等^[103]建

立了金银花的CZE指纹图谱,提出了指纹图谱宏观含量相似度R、投影含量相似度C和定量相似度P的概念,以此控制金银花的质量,为指纹图谱评价提供了一种新方法。郭涛等^[104]通过分别研究制剂与原料药材的指纹图谱并确定它们之间的相关性最终建立了一些复方中药制剂的质量控制方法。此外,相当数量的中草药、复方药片或中药汤剂已建立起各自的CE指纹谱图,以用于它们的质量控制,如栀子^[105,106]、沙棘^[107]、丹参^[108]、黄连^[109]、川芎^[110]、红花^[111]、吴茱萸^[112]、刺五加^[113]、大青叶^[114]、太子参^[115]、人工蛹虫草^[116]、冬虫夏草^[117]及甘草片^[118]、葛根芩连汤^[119]、连翘^[120]等。最近,夏之宁研究组^[121]提出了一种具有油水分配系数测定功能的CE中药指纹图谱研究方法,可以在进行质量控制的同时提供中药成分的重要物化参数——油水分配系数,这对于将指纹图谱与药效性质结合起来进行研究有着重要的意义。同时需要指出,CE指纹图谱还用于中药安全性的研究,如关木通、马兜铃、青木香等中草药中毒性成分马兜铃酸的控制等^[122]。

3.5 波谱学方法

在中药指纹图谱及其质量控制的研究中,红外光谱(IR)、紫外-可见光谱(UV-Vis)、X射线衍射、核磁共振等波谱学方法也发挥着重要的作用。虽然由于灵敏度、专属性和选择性等因素的限制,它们很难像色谱指纹图谱一样表达出中药复杂组分的整体特征,但仍然是色谱方法的有力补充。鉴于光谱或波谱所表达信息的复杂性和模糊性,其数据的特征提取、相关性分析、可视化处理已成为中药指纹图谱技术的关键和研究前沿。小波变换^[123]、褶合变换^[124]、主成分分析^[125,126]、相似分析^[127,128]、阵列相关系数法^[129]、多类支持向量机法^[130,131]、遗传算法^[132]和人工神经网络算法^[133-135]等是目前常用的数据处理方法。

就谱学方法而言,指纹图谱的研究工作大都集中在IR指纹图谱,利用IR所反映的分子特征吸收可鉴定化合物的分子结构。中药材的IR是混合物中各组分IR的叠加,只要中药中各种化学成分的质和量相对稳定,并且样品的处理方法统一,其IR就应该是相对稳定的,这样得到的混合物IR应该具有一定的客观性和可重复性。据此原理,不必对混合物IR的各主要吸收峰进行归属,只要在4000~400 cm⁻¹范围内比较光谱的差异即可^[136]。已有众多中药材建立了IR指纹谱图,如甘草^[137,138]、芍药^[136,139]、大黄^[134]、枸杞^[140]、牛膝^[141]、栀子^[127]、人参^[142]、苦丁茶^[143]、白僵蚕^[144]、淫羊藿^[145]、姜黄属常用药材^[146]等。通常以共有峰率和变异峰率作为

考察指标来建立质量标准。近年来发展迅速的近红外光谱法关注的是 750 ~ 3 000 nm 的波长范围 (13 333 ~ 3 333 cm^{-1}), 主要是一些能量较低的电子跃迁以及分子振动状态间的跃迁所产生的 C-H, O-H, N-H, C-O 等基团的倍频吸收和合频吸收^[147], 具有快速简便、无损低耗、预处理简单等优点。叶正良等^[123]对丹参的近红外光谱进行小波分解, 从中提取被测样品的化学特征信息, 并做数字信息可视化处理, 构建可以直观识别样品模式特征的近红外指纹图谱, 能快速有效地识别丹参质量模式间的差异。罗国安等^[126]针对栀子药材提取液样本, 利用相似分析法 (SIMCA) 建立了工艺稳态监控模型, 提出了用近红外指纹图谱技术实时控制中药提取工艺的新方法。此外, 还有人提出了多步红外微指纹图谱的方法 (multi-steps infrared micro-fingerprint method)^[148-150], 即相继使用传统的傅里叶变换红外光谱法、二阶导傅里叶变换红外光谱法和二维相关红外光谱法来构建红外指纹图谱, 以对中药材的加工工艺进行监控和优化。

与 IR 不同, UV-Vis 反映的是不同化学物质的电子共轭体系特征, X 射线衍射法反映的是物质的组成、晶型、分子内成键方式、分子构型、构象等相关信息, 而 NMR 是鉴定有机化合物结构的常规方法和重要手段。中药 UV-Vis、X 射线衍射谱或 NMR 谱中特征的差异, 在一定程度上反映了中药化学成分的差异, 具有“指纹”特性, 但和 IR 一样, 它们也是各组分响应的叠加谱。多种中药材如天麻^[151]、石韦^[152]、当归^[153]、甘草^[154]、白花蛇舌草^[155]、六味地黄丸^[156]、西洋参和红参^[157]等已建立了各自的标准 X 射线衍射指纹图谱, 利用其几何拓扑图形与衍射特征标记峰值可实现对中药材的质量控制。此外, 有报道建立了一种计算 UV-Vis 指纹图谱相似度的方法来实现对中药注射液质量的控制^[158]。而 NMR 指纹图谱主要用于中药材或制剂的鉴别^[159-161]。

4 结论与展望

综上所述, 中药指纹图谱的研究是近年来一个研究热点, 已经取得了很大的进展, 其中我国分析化学界和中药界的学者发挥了主要的作用。目前, 采用指纹图谱来鉴别中药的真伪应该是可行的, 一个较为普遍的共识是, 指纹图谱技术有望成为中药质量控制的标准方法, 在中药现代化过程中发挥重要的作用。然而, 要使指纹图谱真正成为国际承认的质量控制标准, 还有一段路要走。换言之, 现今的指纹图谱研究尚有一些需要解决的问题, 比如, 什么样

的图谱才能真正称作指纹图谱? 指纹图谱的数据处理应当遵循什么标准? 指纹图谱与中药的临床药效药理作用如何结合起来? 等等。鉴于此, 我们认为今后一段时间指纹图谱的研究可能需要集中在这样几个方面: 第一, 指纹图谱的标准化问题。显然, 仅仅几张简单的色谱图或光谱图不能称作指纹图谱, 对色谱峰没有进行鉴定或者色谱图上没有明确反映出已知的药效成分, 也不能称作指纹图谱。这样, 就需要制定科学的指纹图谱标准, 包括构建指纹图谱的技术参数和数据处理方法。第二, 联用技术指纹图谱研究。因为上面的问题, 我们需要采用联用技术, 如 GC-MS、GC-IR、LC-MS、CE-MS 等方法来对图谱上反映出来的中药组分, 特别对已知的有效成分, 进行有效的分离和结构鉴定。预测二维色谱技术及其与 MS 的联用将在这方面发挥更大的作用。第三, 如何把指纹图谱信息与中药的临床药效结合起来, 这是一个关键的问题, 分子生物色谱可能是解决这一问题的很有潜力的方法之一。第四, 还要研究不同技术所得指纹图谱之间的关系, 真正让指纹图谱反映中药的内在质量。在此基础上, 有望使指纹图谱技术成为被广泛承认和采用的质量控制标准方法, 为中药的现代化和国际化作出贡献。

参考文献:

- [1] Shan Y M, Xin N. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine (单义旻, 辛宁. 中国中医药信息杂志), 2006, 13 (8): 85
- [2] Zhang C F, Zhang Y Q. Shandong Pharmaceutical Industry (张春风, 张永清. 山东医药工业), 2002, 21 (4): 32
- [3] Xie J Y, Zhang G X. Journal of Clinical Medicine in Practice (解加扬, 张国欣. 实用临床医药杂志), 2007, 11 (1): 65
- [4] Hong X K, Wang Z H, Guo J X, et al. Acta Pharmaceutica Sinica (洪筱坤, 王智华, 郭济贤, 等. 药理学学报), 1988, 23 (11): 839
- [5] Ye C Y, Wu X C, Rong Y F, et al. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis (叶崇义, 吴祥才, 荣有富, 等. 药物分析杂志), 1994, 14 (6): 13
- [6] Pan X L, Wang W, Ye C Y. Journal of China Pharmaceutical University (潘晔陵, 汪炜, 叶崇义. 中国药科大学学报), 1994, 25 (6): 348
- [7] Feng Y F, Su W W, Wu Z, et al. Journal of Chinese Medicinal Materials (冯毅凡, 苏薇薇, 吴忠, 等. 中药材), 1999, 22 (7): 373
- [8] Wu Z. Journal of Chinese Medicinal Materials (吴忠. 中药材), 2001, 24 (3): 196
- [9] Wang B, Wang Y, Sun W J, et al. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine (王斌, 王燕, 孙文基, 等. 陕西中医), 2004, 25 (4): 365
- [10] Yuan M, Zeng Z, Song L F, et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (袁敏, 曾志, 宋力飞, 等. 分析化学), 2003, 31 (4): 4 551
- [11] Li X Q, Sun X Y, Chen X H, et al. Chinese Traditional and Herbal Drugs (李秀琴, 孙秀燕, 陈晓辉, 等. 中草药),

- 2006, 37(8):1 165
- [12] Zheng Y, Liu H Q, Jia X H. Journal of Chinese Medicinal Materials (郑颖, 刘汉清, 贾献慧. 中药材), 2001, 24(10):762
- [13] Fang X C, Yin X, Xiang B R, et al. Journal of China Pharmaceutical University (房杏春, 殷霞, 相秉仁, 等. 中国药科大学学报), 1990, 21(2):91
- [14] Gao Y, Li X, Wang B, et al. The Journal of Pharmaceutical Practice (高越, 李翔, 王彬, 等. 药学实践杂志), 2005, 23(4):193
- [15] Zhang L, Zhang Z X, Sheng L S, et al. Journal of China Pharmaceutical University (张亮, 张正行, 盛龙生, 等. 中国药科大学学报), 1993, 24(2):82
- [16] Su W W. Journal of Chinese Medicinal Materials (苏薇薇. 中药材), 1999, 22(6):279
- [17] Zhou Z F, Shen J W, Gong F, et al. Chinese Traditional and Herbal Drugs (周枝凤, 沈菊文, 龚范, 等. 中草药), 2004, 35(1):5
- [18] Li Y, Ye M, Liu H W, et al. J Sep Sci, 2002, 25:255
- [19] Wei G. Chinese Traditional Patent Medicine (魏刚. 中成药), 2006, 28(10):1 411
- [20] Wei G. Chinese Traditional Patent Medicine (魏刚. 中成药), 2007, 29(3):322
- [21] Wei G. China Journal of Chinese Materia Medica (魏刚. 中国中药杂志), 2001, 26(6):399
- [22] Zhang J L, Wang L P, Yuan S S, et al. China Journal of Chinese Materia Medica (张家骊, 王利平, 袁身淑, 等. 中国中药杂志), 2004, 29(5):466
- [23] Wang C Y, Zeng H P, Wang T T, et al. Central South Pharmacy (王春燕, 曾和平, 王婷婷, 等. 中南药学), 2007, 5(1):74
- [24] Shellie R, Marriott P, Huie C. J Sep Sci, 2003, 26:1 185
- [25] Drasar D, Maravcova J. J Chromatogr B. 2004, 812:3
- [26] Qiu N Y, He H, Chen Y S, et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (邱宁婴, 何华, 陈玉书, 等. 分析化学), 1995, 23(3):273
- [27] Ling D K, Zhu Y X, Wang W, et al. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis (凌大奎, 朱永新, 王维, 等. 药物分析杂志), 1995, 15(4):13
- [28] Wilkins C L, Giss G N, White R L, et al. Anal Chem, 1982, 54:2 260
- [29] Gu R, Zhang Y, Wang P, et al. Journal of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (古锐, 张艺, 王平, 等. 成都中医药大学学报), 2006, 29(2):40
- [30] Sun G X, Ren P P, Bi Y M, et al. Chinese Journal of Chromatography (孙国祥, 任培培, 毕雨萌, 等. 色谱), 2007, 25(4):518
- [31] Shi R, Wang S Y, Hou Z, et al. Chinese Journal of Chromatography (石荣, 王少云, 侯准, 等. 色谱), 2006, 24(1):65
- [32] Du C F, Tu P F. Chinese Journal of Natural Medicine (杜程芳, 屠鹏飞. 中国天然药物), 2003, 1(2):94
- [33] Ji L J, Bao Y, Ma Y H, et al. Acta Botanica Boreali-Occidentalia Sinica (纪兰菊, 保怡, 马玉花, 等. 西北植物学报), 2004, 24(11):2 092
- [34] Liu Y, Shi R B, Liu B, et al. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine (刘洋, 石任兵, 刘斌, 等. 北京中医药大学学报), 2006, 29(5):335
- [35] Zhang Z J, Yu J, Li Q. Chinese Wild Plant Resources (张尊建, 余静, 李茜. 中国野生植物资源), 2002, 21(4):43
- [36] Zeng Z, Yang D H, Song L F, et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (曾志, 杨东晖, 宋立飞, 等. 分析化学), 2002, 30(7):849
- [37] Zhang G, Guo M L, Zhang H M, et al. Academic Journal of Second Medical University (张戈, 郭美丽, 张汉明, 等. 第二军医大学学报), 2006, 27(3):280
- [38] Chen L L, Pan J, Zhao L H, et al. Chinese Traditional Patent Medicine (陈林霖, 潘娟, 赵陆华, 等. 中成药), 2006, 28(7):937
- [39] Li X, Wang B, Lou Z Y, et al. Chinese Pharmaceutical Journal (李翔, 王彬, 娄子洋, 等. 中国药学杂志), 2006, 41(22):1 745
- [40] Li F M, Yuan B, Xiong Z L, et al. Biomed Chromatogr, 2006, 20:634
- [41] Hu P, Liang Q L, Luo G A, et al. Chem Pharm Bull, 2005, 53(6):677
- [42] Yan S K, Xin W F, Wang Y M, et al. Acta Pharmaceutica Sinica (严诗楷, 辛文峰, 王义明, 等. 药学报), 2005, 40(9):842
- [43] Fan X H, Cheng Y Y, Ye Z L, et al. Anal Chim Acta, 2006, 555:217
- [44] Wang L C, Cao Y H, Xu H L, et al. Chinese Journal of Chromatography (王丽聪, 曹玉华, 徐红兰, 等. 色谱), 2006, 24(4):367
- [45] Zhao X F, Sun Y Q. Chinese Journal of Chromatography (赵新峰, 孙毓庆. 色谱), 2003, 21(5):500
- [46] Chen L H, Wang Q, Liu J N, et al. Chinses Journal of Analytical Chemistry (陈丽红, 王强, 刘济宁, 等. 分析化学), 2006, 34(8):1 109
- [47] Cao X F, Shen J. Chinese Traditional Patent Medicine (曹现峰, 沈嘉. 中成药), 2003, 25(7):519
- [48] Dai D S, Cao J, Wang Y M, et al. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae (戴德舜, 曹进, 王义明, 等. 中国实验方剂学杂志), 2001, 7(2):1
- [49] Cao J, Dai D S, Wang Y M, et al. Chinese Journal of Experiment Traditional Medical Formulae (曹进, 戴德舜, 王义明, 等. 中国实验方剂学杂志), 2001, 7(3):1
- [50] Zhang H Y, Wang Y L, Hu P, et al. Chinese Traditional Patent Medicine (章弘扬, 王玉莉, 胡坪, 等. 中成药), 2006, 28(4):469
- [51] Zhou X, Li Z W, Zhang X Q, et al. China Pharmaceutical Journal (周欣, 李章万, 张雪琴, 等. 中国药学杂志), 2005, 40(2):93
- [52] Hu L, Luan L J, Cheng J Y. Chinese Pharmaceutical Journal (胡柳, 栾连军, 程冀宇. 中国药学杂志), 2004, 39(12):895
- [53] Zhou H, Liu M. Chinese Traditional and Herbal Drugs (周晖, 刘萌. 中草药), 2004, 35(6):640
- [54] Yan Z, Han Y Y, Feng T Z, et al. Journal of Hebei University: Natural Science Edition (阎正, 韩媛媛, 冯天铸, 等. 河北大学学报: 自然科学版), 2004, 24(2):156
- [55] Tan J P, Liu J, Liao Z, et al. Chinese Traditional Patent Medicine (覃洁萍, 刘进, 廖卓, 等. 中成药), 2005, 27(2):128
- [56] Liu M, Tang S L, Zhang W H. Journal of Chinese Medicinal Materials (刘梅, 汤树良, 张文惠. 中药材), 2003, 26(9):629
- [57] Yang Q J, Wu G Z, Xue W J, et al. Medicine Industry Information (杨其峰, 吴国忠, 薛文隽, 等. 医药导报), 2002, 21(11):687

[58] Sun Y H, Li W C. Research and Practice of Chinese Medicines (孙永慧, 李文春. 现代中药研究与实践), 2006, 20 (1) :39

[59] Zou H B, Yuan J R. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica (邹华彬, 袁久荣. 世界科学技术-中药现代化), 2003, 5 (4) :36

[60] Fang C B, Wan X C, Jiang C J, et al. Chinese Journal of Tropical Crops (方从兵, 宛小春, 江昌俊, 等. 热带植物学报), 2005, 26 (2) :39

[61] Zhang N, Wang X J. Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology (张宁, 王喜军. 中药新药与临床药理), 2004, 15 (3) :174

[62] Pan Y, Zhang X, Jiang Y P, et al. Journal of Nanjing Traditional Chinese Medicine University (潘杨, 张弦, 蒋亚平, 等. 南京中医药大学学报), 2006, 22 (6) :362

[63] Li J, Wang X, Ma F Y, et al. Chinese Journal of National Medicine (李静, 王璇, 马付勇, 等. 中国天然药物), 2004, 2 (1) :33

[64] Jia X L, Lin R C, Wang Z J, et al. Chinese Traditional Patent Medicine (贾晓黎, 林瑞超, 王兆基, 等. 中成药), 2000, 22 (12) :819

[65] Fang H Z, Shen D F, Ren S Q. Chemical Analysis and Meterage (方洪壮, 沈德凤, 任淑清. 化学分析计量), 2006, 15 (5) :23

[66] He Y, Zhang Q W, Sun J, et al. China Journal of Chinese Materia Medica (赫炎, 张启伟, 孙杰, 等. 中国中药杂志), 2004, 29 (4) :963

[67] Li X X, Yuan S T. Chinese Traditional Patent Medicine (李晓晓, 原思通. 中成药), 2006, 28 (7) :978

[68] Sha M, Zhang D F, Meng X S, et al. Chinese Pharmaceutical Journal (沙明, 张东方, 孟宪生, 等. 中国药学杂志), 2002, 37 (11) :815

[69] Wang J S, Zhao X J, Zheng Y F, et al. Chinese Journal of Chromatography (汪江山, 赵欣捷, 郑育芳, 等. 色谱), 2006, 24 (1) :5

[70] Zheng Y, Wu F E. Natural Product Research and Development (郑颖, 吴凤镔. 天然产物研究与开发), 2003, 15 (1) :55

[71] Fang T Z, Yang C P, Su W W. Journal of Chinese Medicinal Materials (方铁铮, 杨翠平, 苏薇薇. 中药材), 2002, 25 (11) :813

[72] He Z M, Wu Z C, Zhong X H, et al. China Pharmaceuticals (何作民, 吴子超, 钟向红, 等. 中国药业), 2002, 11 (9) :36

[73] Gao X X, Yan H J, Liang C Q. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae (高晓霞, 严寒静, 梁从庆. 中国实验方剂学杂志), 2007, 13 (5) :4

[74] Wei F H, Zhang J J, Zhang L. Journal of Chinese Medicinal Materials (魏凤环, 张佳佳, 张璐. 中药材), 2006, 29 (6) :547

[75] Xu C Y, Zhang K, Yang F, et al. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae (许重远, 张焜, 杨芳, 等. 中国实验方剂学杂志), 2006, 12 (7) :16

[76] Xu C Y, Zhang K, Fang Y X, et al. Journal of Guangdong University of Technology (许重远, 张焜, 方岩雄, 等. 广东工业大学学报), 2006, 23 (3) :21

[77] Xu C Y, Yan Y, Gu X C, et al. China Pharmacy (许重远, 晏媛, 谷晓策, 等. 中国药房), 2006, 17 (17) :1 336

[78] Xu C Y, Yan Y, Mao J A, et al. Herald of Medicine (许重远, 晏媛, 貌家安, 等. 医药导报), 2006, 25 (4) :340

[79] Wen L Y, Kang C. Chinese Traditional Patent Medicine (闻瑞毓, 康纯. 中成药), 2001, 23 (2) :94

[80] Tan M, He D H, Zhang L, et al. Guangdong Chemical Industry (谭敏, 何道航, 张雷, 等. 广东化工), 2006, 33 (12) :45

[81] Liu D F, Wang B C. Journal of Chongqing University (刘德芳, 王伯初. 重庆大学学报), 2005, 28 (10) :115

[82] Cui S F, Fu B Q, Lee C S, et al. J Chromatogr B, 2005, 828 (1/2) :33

[83] Jiang F. Strait Pharmaceutical Journal (江峰. 海峡药学), 2005, 17 (5) :188

[84] Cao X L. High-speed counter current chromatography technology and its application. Beijing : Chemical Industry Press (曹秀丽. 高速逆流色谱分离技术及应用. 北京 : 化学工业出版社), 2005

[85] Shen P N. Chinese Traditional Patent Medicine (沈平嫵. 中成药), 2001, 23 (5) :313

[86] Gu M, Su Z G. Chinese Journal of Bioprocess Engineering (顾铭, 苏志国. 生物加工过程), 2003, 1 (2) :59

[87] Gu M, Zhang G F, Su Z G, et al. J Chromatogr A, 2004, 1 041 (1/2) :239

[88] Gu M, Ouyang F, Su Z G. J Chromatogr A, 2004, 1 022 (1/2) :139

[89] Gu M, Zhang S F, Su Z G, et al. J Chromatogr A, 2004, 1 057 (1/2) :133

[90] Gu M, Su Z G, Ouyang F. J Liq Chromatogr R T, 2006, 29 (10) :1 503

[91] Zou H F, Wang H L. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica (邹汉法, 汪海林. 世界科学技术-中药现代化), 2000, 2 (2) :9

[92] Kong L, Zou H F, Wang H L, et al. Chemical Journal of Chinese Universities (孔亮, 邹汉法, 汪海林, 等. 高等学校化学学报), 2000, 21 (1) :36

[93] Wang H L, Kong L, Zou H F, et al. Chromatographia, 1999, 50 (7/8) :439

[94] Mao X Q, Kong L, Luo Q Z, et al. J Chromatogr B, 2002, 779 (2) :331

[95] Wang H L, Zou H F, Ni J Y, et al. Chromatographia, 2000, 52 (7/8) :459

[96] Wang H L, Zou H F, Ni J Y, et al. J Chromatogr A, 2000, 870 (1/2) :501

[97] Su X Y, Hu L H, Kong L, et al. J Chromatogr A, 2007, 1 154 (1/2) :132

[98] Thiede B, Hohenwarter W, Krah A, et al. Methods, 2005, 35 (3) :237

[99] Shi J Y, Lu Y, Xu L C, et al. Journal of Chinese Medicinal Materials (石俊英, 卢燕, 徐凌川, 等. 中药材), 2002, 25 (12) :864

[100] Xu L C, Lu Y, Xin X M, et al. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research (徐凌川, 卢燕, 辛学梅, 等. 时珍国医国药), 2003, 12 :807

[101] Chen P, Guo Y H, Wang B M, et al. Chinese Traditional and Herbal Drugs (陈培, 郭玉海, 王保民, 等. 中草药), 2006, 37 (9) :1 399

[102] Tian S J, Hu C Q, Ma S C. Application of chromatography in pharmaceutical analysis. 2nd ed. Beijing : Chemical Industry Press (田颂九, 胡昌勤, 马双成. 色谱在药物分析中的应用. 2 版. 北京 : 化学工业出版社), 2005

- [103] Sun G X, Yang H T, Deng X Y, et al. Chinese Journal of Chromatography (孙国祥, 杨宏涛, 邓湘昱, 等. 色谱), 2007, 25(1): 96
- [104] Guo T, Sui Y, Sun Y, et al. Chinese Traditional and Herbal Drugs (郭涛, 隋因, 孙沂, 等. 中草药), 2006, 37(6): 839
- [105] Cao M, Ji Y B, Chen Y Y. Journal of China Pharmaceutical University (曹敏, 季一兵, 陈玉英. 中国药科大学学报), 2002, 33(4): 284
- [106] Sun G X, Liu W F. Chinese Traditional Patent Medicine (孙国祥, 刘唯芬. 中成药), 2006, 28(11): 1 561
- [107] Liu X, Zhou Y M. Anhui Agriculture (刘笑, 周艳明. 现代农业科技), 2007, 3: 13
- [108] Ji Y B, Zheng Z H, Chen Y Y. Chinese Traditional Patent Medicine (季一兵, 郑朝华, 陈玉英. 中成药), 2003, 25(12): 953
- [109] Wei Y Q, Yuan J R, Yan B. Chinese Traditional and Herbal Drugs (魏英勤, 袁久荣, 闫滨. 中草药), 2003, 34(6): 563
- [110] Sun Y, Guo T, Sui Y, et al. China Journal of Chinese Materia Medica (孙沂, 郭涛, 隋因, 等. 中国中药杂志), 2003, 28(2): 167
- [111] Xie G X, Qiu M F, Zhao A H, et al. Chromatographia, 2006, 64(11/12): 739
- [112] Li Q Y, Wang Z H, Hong X K. Chinese Traditional Patent Medicine (李琴韵, 王智化, 洪筱坤. 中成药), 2003, 25(7): 570
- [113] Tao R, Jiang X M, Zeng L N, et al. Chinese Traditional Patent Medicine (陶然, 蒋雪梅, 曾礼娜, 等. 中成药), 2007, 29(1): 3
- [114] Sun G X, Mu S X, Hou Z F, et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (孙国祥, 慕善学, 侯志飞, 等. 分析化学), 2005, 33(6): 853
- [115] Li W L, Chen J H, Han C, et al. Natural Product Research and Development (李文龙, 陈军辉, 韩超, 等. 天然产物研究与开发), 2007, 19(2): 206
- [116] Ye B, Song L Y, Yu R M. Journal of Chinese Medicinal Materials (叶斌, 宋丽艳, 于荣敏. 中药材), 2007, 30(1): 28
- [117] Li S P, Song Z H, Dong T T X, et al. Phytomedicine, 2004, 11(7/8): 684
- [118] Sun G X, Wang Y, Sun Y Q, et al. Anal Sci, 2003, 19(10): 1 395
- [119] Dai K J, Luo Q Z, Luo J B, et al. Journal of Chinese Medicinal Materials (戴开金, 罗奇志, 罗佳波, 等. 中药材), 2004, 27(3): 180
- [120] Sun G X, Mu S X, Hou Z F, et al. Chinese Journal of Chromatography (孙国祥, 慕善学, 侯志飞, 等. 色谱), 2006, 24(2): 196
- [121] Yan L, Gong P, Yuan L, et al. Chinese Journal of Chromatography (颜磊, 龚萍, 袁林, 等. 色谱), 2007, 25(3): 337
- [122] Zhou X G, Zheng C Y, Sun J Y, et al. J Chromatogr A, 2006, 1 109(2): 152
- [123] Ye Z L, Yu K, Cheng Y Y. Chemical Journal of Chinese Universities (叶正良, 虞科, 程翼宇. 高等学校化学学报), 2007, 28(3): 441
- [124] Xiao J, Wu Y T, Lei C H, et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (肖杰, 吴玉田, 雷长海, 等. 分析化学), 2003, 31(11): 1 295
- [125] Xu Y Q, Sun S Q, Yuan Z M, et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (徐永群, 孙素琴, 袁子民, 等. 分析化学), 2002, 30(10): 1 231
- [126] Xu Y Q, Huang H, Zhou Q, et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (徐永群, 黄昊, 周群, 等. 分析化学), 2003, 31(1): 5
- [127] Yan S K, Luo G A, Wang Y M, et al. Spectroscopy and Spectral Analysis (严诗楷, 罗国安, 王义明, 等. 光谱学与光谱分析), 2006, 26(6): 1 026
- [128] Bai Y, Bao H J, Wang D, et al. Journal of Chinese Medicinal Materials (白雁, 鲍红娟, 王东, 等. 中药材), 2006, 29(7): 663
- [129] Xu Y Q, Sun S Q, Xu J W. Chinese Journal of Spectroscopy Laboratory (徐永群, 孙素琴, 许锦文. 光谱实验室), 2002, 19(5): 606
- [130] Liu S H, Zhang X G, Sun S Q. Chinese Science Bulletin (刘流华, 张学工, 孙素琴. 科学通报), 2005, 50(4): 393
- [131] Liu S H, Zhang X G, Zhou Q, et al. Spectroscopy and Spectral Analysis (刘流华, 张学工, 周群, 等. 光谱学与光谱分析), 2005, 25(6): 878
- [132] Gu X Y, Xu K X, Wang R Y. Spectroscopy and Spectral Analysis (谷筱玉, 徐可欣, 汪日燕. 光谱学与光谱分析), 2006, 26(9): 1 618
- [133] Tang Y F, Zhang Z Y, Fan G Q. Spectroscopy and Spectral Analysis (汤彦丰, 张卓勇, 范国强. 光谱学与光谱分析), 2004, 24(11): 1 348
- [134] Tang Y F, Zhang Z Y, Fan G Q, et al. Spectroscopy and Spectral Analysis (汤彦丰, 张卓勇, 范国强, 等. 光谱学与光谱分析), 2005, 25(5): 715
- [135] Bai L F, Zhang H T, Zhang H Q, et al. Spectroscopy and Spectral Analysis (白立飞, 张海涛, 张寒琦, 等. 光谱学与光谱分析), 2007, 27(1): 126
- [136] Shi Z H, He J T, Chang W B. University Chemistry (石志红, 何建涛, 常文保. 大学化学), 2004, 19(1): 33
- [137] Zou H B, Yuan J R, Du A Q, et al. Chinese Traditional Patent Medicine (邹华彬, 袁久荣, 杜爱琴, 等. 中成药), 2004, 26(10): 779
- [138] Zou H B, Yuan J R, Du A Q, et al. China Journal of Chinese Materia Medica (邹华彬, 袁久荣, 杜爱琴, 等. 中国中药杂志), 2005, 30(1): 16
- [139] Zhou H T, Hu S L, Feng X F, et al. Chinese Traditional and Herbal Drugs (周红涛, 胡世林, 冯学锋, 等. 中草药), 2002, 33(9): 833
- [140] Peng Y, Sun S Q, Zhao Z Z, et al. Spectroscopy and Spectral Analysis (彭勇, 孙素琴, 赵中振, 等. 光谱学与光谱分析), 2004, 24(6): 679
- [141] Sun S Q, Bai Y, Yu Z X, et al. Journal of Chinese Medicinal Materials (孙素琴, 白雁, 余振喜, 等. 中药材), 2005, 28(3): 181
- [142] Yap K Y L, Chan S Y, Lim C S. J Biomed Sci, 2007, 14(2): 265
- [143] Pang T T, Du L M. Spectroscopy and Spectral Analysis (庞涛涛, 杜黎明. 光谱学与光谱分析), 2007, 27(3): 486
- [144] Ji X L, Gai Y P, Mou Z M, et al. Spectroscopy and Spectral Analysis (冀宪领, 盖英萍, 牟志美, 等. 光谱学与光谱分析), 2007, 27(1): 66
- [145] Jin X J, Li X P, Liu Z Q, et al. Spectroscopy and Spectral Analysis (金向军, 李晓萍, 刘志强, 等. 光谱学与光谱分析), 2006, 26(4): 614
- [146] Ouyang Z, Jin X Y. Chinese Traditional Patent Medicine

- (欧阳臻, 金晓勇. 中成药), 2006, 28(10):1 408
- [147] Li X M, Yang B. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae (李晓明, 杨滨. 中国实验方剂学杂志), 2006, 12(12):69
- [148] Yu L, Sun S Q, Fan K F, et al. Spectrochim Acta A, 2005, 62(1/3):22
- [149] Xu C H, Sun S Q, Guo C Q, et al. Vib Spectrosc, 2006, 41(1):118
- [150] Liu H X, Sun S Q, Lv G H, et al. Vib Spectrosc, 2006, 40(2):202
- [151] Gao X H, Guo L H, Li H. Natural Product Research and Development (高夏红, 郭灵虹, 李晖. 天然产物研究与开发), 2005, 17(1):42
- [152] Zhang L L, Ma L, Zheng Q T, et al. Chinese Traditional and Herbal Drugs (张莉莉, 马林, 郑启泰, 等. 中草药), 2003, 34(4):370
- [153] Wang S C, Wu Y S, He L C, et al. Journal of Chinese Medicinal Materials (王树春, 吴云山, 贺浪冲, 等. 中药材), 2003, 26(10):709
- [154] Zhang L J, Gong N B, Zheng X W, et al. Journal of Chinese Medicinal Materials (张丽娟, 龚宁波, 郑笑为, 等. 中药材), 2004, 27(5):332
- [155] Liu X P, Li H, Xu H X, et al. Journal of Chinese Medicinal Materials (刘小平, 李惠, 徐海星, 等. 中药材), 2003, 26(7):488
- [156] Liu X P, Chen X Y, Song Q, et al. Journal of Chinese Medicinal Materials (刘小平, 陈笑宇, 宋青, 等. 中药材), 2005, 28(3):184
- [157] Zheng X W, Zhao B, Zhang J, et al. Chinese Traditional Patent Medicine (郑笑为, 赵斌, 张继, 等. 中成药), 2006, 28(12):1 717
- [158] Meng Q H, Wang W B, Hu Y Z. China Journal of Chinese Materia Medica (孟庆华, 王微波, 胡育筑. 中国中药杂志), 2007, 32(3):206
- [159] Zheng W F, Shi F. Chinese Traditional Patent Medicine (郑维发, 石枫. 中成药), 2005, 27(6):625
- [160] Qin H L, Wang P, Li Z H, et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (秦海林, 王鹏, 李志宏, 等. 分析化学), 2004, 32(9):1 165
- [161] Qiu X, Jia X B, Chen L, et al. Chinese Traditional Patent Medicine (仇熙, 贾晓斌, 陈廉, 等. 中成药), 2004, 26(3):173

书 讯

化学品电子手册

出版日期:2007 年 4 月

ISBN:978-7-5025-9835-8,16 开

定价:¥198.00 元

由 LGS 软件工作室编的《化学品电子手册》(光盘)已于 2007 年 4 月由化学工业出版社正式出版。本书是国内第一部电子版化学品技术手册,共收录了约 14 000 种化学品。按性质与用途分为表面活性剂、化肥、化学矿物、农药、染料、水处理剂、饲料添加剂、无机化学品、香料、药物、有机高分子及其添加剂、颜料、增白剂、指示剂、有机原料及其他,共十五类。每个化学品信息包括:中文名称、英文名称、分子式(或结构式)、相对分子质量、相对密度、沸点、熔点、黏度、折射率、蒸气压、性状、毒性、用途、制备方法、消耗定额、生产单位等。同时收录了国内 5 000 多家化工企业的信息(包括企业名称、企业简介、主要产品、地址、电话、网页地址、E-mail、邮编等)。并附有“元素周期表”、“浓度/密度查询表”、“电离常数查询表”、“难溶化合物溶度积表”、“ t/F 值表”等。

该手册采用全模糊检索、精确定位技术,具有多种检索途径,可以通过中文名称(如常用名、俗名、学名等)、英文名称(常用名、俗名、学名等)、CAS 登录号、用途、相对密度、沸点、熔点、黏度、折射率、分子式、相对分子质量、生产单位等任一途径进行检索,也可以进行多途径组合检索。并且可以对化学品和企业信息进行添加和修改。是一个“智能”型的“活”的工具手册。

该手册数据齐全,检索方便快捷,具有很强的实用性。可供从事化学化工、医药、农药及相关行业的科技工作者、供销人员以及大专院校师生参考使用。

详情可登录 www.cip.com.cn。

化学工业出版社

购书热线:(010)64518888,64519686(传真)

地址 北京市东城区青年湖南街 13 号

电子邮件:goushu999@126.com

邮编:100011