

质谱检测器在中药色谱指纹图谱研究中的应用进展

高 越¹, 李 翔¹, 王 彬², 赵 亮², 柴逸峰^{1*} (1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 上海东方肝胆外科医院药剂科, 上海 200438)

摘要 目的: 综述质谱检测器(MSD)在中药色谱指纹图谱研究中的应用进展。方法: 按照联用方式的不同分类介绍 MSD 在中药及其制剂分析中的应用。结果: MSD 具有分离效率高、适用范围广、稳定性好等优点, 在中药指纹图谱研究中得到了应有的重视和广泛的应用。结论: 以 MSD 为检测器的联用技术在中药指纹图谱中有着良好的发展前景。

关键词 质谱检测器; 中药指纹图谱; 联用技术

中图分类号: R927

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2005)04-0193-03

中药指纹图谱技术是采用现代化的分析技术和手段建立, 能够测定中药材或中成药中共有的、具有特异性的某类或几类成分的色谱或光谱信息的图谱。它具有系统性、整体性、特征性等特点, 符合现代化中药质控的要求, 较之单一成分或指标成分的质控方法, 更具有科学性和全面性。已经获得国际社会的广泛认可, 可以为中药进入世界医药主流市场, 参与国际竞争提供有力的支持。

色谱指纹图谱技术凭借其分离效率高、适用范围广、稳定性好等优点, 成为目前中药指纹图谱研究的主流。质谱检测器(MSD)作为通用型检测器具有灵敏度高、选择性好、指纹特征性强、可用于微量或痕量分析等特点, 常与高效液相色谱法(HPLC)和气相色谱法(GC)联用, 可以利用指纹峰的离子碎片信息进行化合物的定性鉴别, 在中药色谱指纹图谱研究中具有不可替代的作用。本文将对色谱MSD联用技术在中药及其复方制剂指纹图谱研究中的应用作一综述。

1 GC-MSD 联用

GC 具有分析快速高效、灵敏稳定、受外界因素影响较少等特点, 主要适用于热稳定和易挥发化合物的分析。许多中药都含有挥发油成分, 并且具有多种药理活性。GC-MSD 联用特别适合于建立药材和制剂中挥发性成分的指纹图谱, 有着广泛的应用前景。

1.1 单味中药指纹图谱研究 魏刚等^[1]建立了广藿香挥发油 GC-MSD 特征指纹图谱, 同时鉴定了其中 11 种主要成分, 为拟定广藿香挥发油特征指纹

图谱指标成分群提供了依据。并结合主成分分析法发现石牌广藿香与高要、海南广藿香具有显著差异, 结果与生药学的经验观点一致, 为广藿香的道地药材研究奠定了基础。魏刚等^[2]利用石菖蒲中相对含量较大的 6 种主要特征性成分作为评价指标, 对 10 批样品指纹图谱的精密度、稳定性、重现性进行了考察, 客观的评价了药材的内在质量。周枝凤等^[3]采用直观推导式演进特征投影法(HELP)对 MS 数据进行解析, 比较不同提取方法的检测效果, 从整体上比较了平江、怀化和浙江白术挥发油成分指纹图谱的差异。另外, 对栀子、川芎、当归、细辛^[4-7]等药材中挥发油成分 GC-MSD 指纹图谱研究也有报道。

1.2 复方中药指纹图谱研究 魏刚^[8]采用 GC-MSD 建立了醒神滴鼻液、脑醒滴鼻液、脑醒注射液等 3 种复方制剂中挥发性成分的总离子流指纹图谱, 并鉴定了其中多种特征性成分, 而且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。张家骊等^[9]采用顶空固相微萃取技术与 GC-MSD 相结合, 建立了由麝香、冰片、栀子、郁金等中药制成的醒脑静注射液中 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吐温-80 等辅料的影响, 样品处理快速, 分析简便。

2 HPLC-MSD 联用

HPLC 是目前中药指纹图谱研究中应用最多的方法, 具有适用范围广、分离效率高和重现性好等特点, 非常适合中药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, 有针对性的检测中药中不同种类的化学成分。HPLC-MSD 联用随着接口技术的成熟和 MSD 离子源种类的增多, 逐渐

作者简介: 高越(1975-), 女, 助教, 学士。
通讯作者: 柴逸峰, Tel: (021)25070373

在中药指纹图谱的研究中得到广泛应用,有着良好的发展前景。

2.1 单味中药指纹图谱研究 马欣等^[10]采用 HPLC/DAD/MSD 建立了银杏叶提取物的多维指纹图谱,同时检测了其中的黄酮和内酯类化合物,考察了指纹图谱的精密度、重现性和稳定性,进行指纹图谱相似度的计算,并利用 MS 碎片信息解析化合物的信息。利用多维指纹图谱唯一性的特点为银杏叶提取物的质量控制提供了一定的依据,为中药指纹图谱研究提供了新思路和新方法。张尊建等^[11]建立密花、马鞭、短棒、鼓槌和金钗等 5 种石斛的 HPLC-MSD 指纹图谱,并考察了样品的制备方法。通过解析 MSD 信息和比较指纹图谱发现,金钗石斛主要含有生物碱类成分,鼓槌石斛多含酚类成分,虽同为石斛属植物,但其内在化学成分差异却很大。然而在指纹图谱中又可以明显看出 5 种石斛中有相同的特征性化学成分存在,反映了它们之间的生物亲缘关系。采用 HPLC-MSD 指纹图谱的方法可以很好的将属内的亲缘关系和种间的差异体现出来,为基源混乱、道地不明、成分复杂的中药材的研究提供了行之有效的手段。李松林等^[12]对 9 个批次的川芎 GAP 药材 HPLC-MSD 指纹图谱进行了研究,确定了 21 个色谱峰为共有峰,并对其中阿魏酸、藜芦内酯、川芎嗪等化学成分的特征峰进行了鉴定,发现同一公司同一年采收的样品主要共有峰相对峰面积稳定,而不同公司同一年采收样品的差异非常显著,能够作为川芎药材质量控制的有效方法,具有较强的特征性和专属性。余静等^[13]分别采集了刺五加的水溶性和脂溶性成分的指纹图谱,并利用 MSD 信息对其中的色谱峰进行了定性分析,通过 2 类成分指纹图谱及 2 种检测器得到指纹图谱的相互补充,为刺五加的质量控制提供了参考。另外,HPLC-MSD 指纹图谱还用于丹参、茯苓、密花石斛、牛膝、忍冬、山银花、牛黄^[14-19]等药材的研究,能够综合评价多种药材的质量。

2.2 复方中药指纹图谱研究 戴德舜等^[20]比较了桂枝汤 A 部分的双向调节样品与单向升温样品 LC-MSD 指纹图谱的差异,确认样品中化学成分量的差异,决定了药效作用的走向,对其进一步研究提供了有效评价手段和途径。马仁玲等^[21]建立了苦参注射液及其药材和中间体的生物碱类成分的总离子流指纹图谱,进行精密度、重复性和稳定性的考察,鉴别了其中 5 个色谱峰,并比较 3 种图谱之间的相关性,为其质量控制提供了依据。张尊建等^[22]研究了由石斛、牛膝、玄参和金银花制成的脉络宁注射液的 LC-MSD 指纹图谱,确定其中 10 个共有峰在相

应药材中的归属,并解析共有峰的 MSD 信息,以绿原酸为参照峰进行方法学考察,证实该方法准确、重现性好,能够体现处方中各味原料药材在注射液中的贡献,可以有效控制脉络宁注射液的质量。

MSD 的多种特性和优势,使得其在中药指纹图谱可以发挥无可替代的作用。质谱分析能够综合体现中药所含“有效化合物群”的信息特征,充分体现指纹图谱的整体性和模糊性,同时可以解析中药中的化学成分,进行初步的定性研究,是一种综合的、可量化的质量控制手段。GC 以及 HPLC 和 MSD 的联用技术必将促进中药指纹图谱技术的迅速发展,加速中药现代化的进程。

参考文献:

- [1] 魏刚,李薇,徐鸿华. GC-MS 法建立广藿香挥发油指纹特征图谱研究[J]. 中成药,2003,25(2):91.
- [2] 魏刚,方永奇,刘东辉,等. GC-MS 建立石菖蒲挥发油特征指纹图谱方法学研究[J]. 中国中药杂志,2004,29(8):764.
- [3] 周枝凤,沈菊文,龚范,等. 白术挥发油成分分析及其色谱指纹图谱研究初探[J]. 中草药,2003,35(1):5.
- [4] 曹进,徐燕,张永知,等. 栀子药材的指纹图谱整体性分析[J]. 分析化学,2004,32(7):875.
- [5] 梁明金,贺浪冲,李永茂. 川芎有效部位气相色谱-质谱研究与指纹图谱分析[J]. 质谱学报,2004,25(3):150.
- [6] 吴志平,陈建伟,张海霞,等. 当归不同药用部位的 HSGC-MSD 特征图谱鉴别[J]. 南京中医药大学学报,2004,20(1):45.
- [7] 张峰,付绍平,徐青,等. 细辛 GC 指纹图谱的初步研究[J]. 中国中药杂志,2004,29(5):411.
- [8] 魏刚. 3 种中药复方制剂气相色谱质谱联用鉴别研究[J]. 中国中药杂志,2001,26(6):399.
- [9] 张家骥,王利平,袁身淑,等. 醒脑静注射液指纹图谱的顶空固相微萃取气质联用研究[J]. 中国中药杂志,2004,29(5):466.
- [10] 马欣,孙毓庆. 银杏叶提取物的多维指纹图谱研究[J]. 色谱,2003,21(6):562.
- [11] 张尊建,王源园,李茜. 五种石斛的指纹图谱研究[J]. 中国药科大学学报,2003,34(6):534.
- [12] 李松林,林鸽,钟凯声,等. 应用 HPLC-DAD-MS 联用技术研究中药川芎指纹图谱[J]. 药学学报,2004,39(8):621.
- [13] 余静,李茜,沈文斌,等. 刺五加 HPLC/UV/MS 指纹图谱研究[J]. 中国药科大学学报,2003,34(2):148.
- [14] 张尊建,李茜,王伟,等. 丹参及丹参注射液指纹图谱的 HPLC-MS 研究[J]. 中草药,2002,33(12):1074.
- [15] 丁岗,王振中,章晨峰,等. 茯苓中三萜酸类成分 HPLC 指纹图谱的初步研究[J]. 中国中药杂志,2002,27(10):756.
- [16] 张尊建,王源园,李茜,等. 密花石斛的 HPLC/UV/MS 指纹图谱研究[J]. 中草药,2004,35(4):393.
- [17] 王源园,张尊建,王兴旺,等. 牛膝的 HPLC/UV/MS 指纹图谱研究[J]. 中药材,2003,26(11):787.
- [18] 张尊建,余静,杨春华,等. 忍冬、山银花 HPLC/UV/MS 指

- 纹图谱研究[J]. 中成药, 2003, 25(11): 863.
- [19] 丁岗, 盛龙生, 李明慧, 等. 体外培育牛黄与天然牛黄指纹图谱的比较研究[J]. 中国天然药物, 2004, 2(5): 309.
- [20] 戴德舜, 曹进, 王义明, 等. 桂枝汤 A 部分指纹图谱的确定及比较(一)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(2): 1.
- [21] 马仁玲, 周红华, 于喜水, 等. 苦参注射液生物碱类成分指纹图谱的研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(9): 817.
- [22] 张尊建, 李茜, 余静, 等. 脉络宁注射液 HPLC/UV/MS 指纹图谱研究[J]. 中成药, 2004, 25(3): 175.

收稿日期: 2005-04-04

抗病毒常用药及新药的应用和作用特点

杨 芒 (浙江温州医学院附属一院, 浙江 温州 325000)

摘要 本文综述了临床常用抗病毒药及其新药的临床应用, 着重讨论了其临床应用的特点及注意事项。

关键词 抗病毒药物; 抗病毒新药; 临床应用

中图分类号: R978.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2005)04-0195-03

病毒是病原微生物中最小的一种, 其核心是核糖核酸(RNA)或脱氧核糖核酸(DNA)。病毒感染性疾病是目前世界上发病率最高的疾病之一。不同的病毒感染引起不同的疾患, 需要不同的抗病毒药物治疗。抗病毒药物是近年来发展较快的令人瞩目的一大类药物, 但由于相当一部分的药物在抑制病毒复制的同时也会对正常人体细胞产生毒性, 故对不同病毒性疾病做到针对性用药显得尤为重要。

1 病毒结构

病毒为非细胞形态的微生物, 在宿主细胞内寄生, 通过受体机制感染人体易感细胞, 在细胞内增殖, 直接或间接引起细胞病变, 而使人体致病。有传染性的完整病毒颗粒称为病毒体, 主要由核酸及结构蛋白组成, 核酸为 DNA 或 RNA, 是病毒的基因组, 其外包以蛋白性衣壳, 核酸与衣壳共同组成核壳体, 多数小型病毒就是裸露的核壳体, 称为无囊膜病毒, 有些病毒外面还包以脂蛋白性囊膜, 称为囊膜病毒。病毒根据其核酸类型分 DNA 类病毒和 RNA 类病毒。以下按药物作用机制分述如下。

2 消毒药物

2.1 碘酊、双氧水、高锰酸钾 具有强氧化性能, 遇有机物而引起氧化作用, 直接杀灭所有的微生物(包括病毒), 为广谱杀毒剂。

2.2 醋酸、过氧乙酸、乳酸、甲醛溶液 能与病毒蛋白性衣壳起化学反应使其蛋白质变性而杀灭病毒。

此类药物疗效确切, 但刺激性大, 使用浓度较高, 只能用于没有破损的皮肤, 耐腐蚀性器件和空气

消毒, 不能内服。

3 抑制病毒基因复制药物

3.1 抑制病毒 DNA 在细胞内复制的药物

3.1.1 阿昔洛韦(ACV) 为鸟苷类药物, 目前认为, 阿昔洛韦是治疗疱疹病毒感染的首选药。广泛用于治疗疱疹性角膜炎、生殖器疱疹、全身带状疱疹及疱疹性脑炎。阿昔洛韦在体内感染细胞内被代谢成二磷酸和三磷酸化物。而对未感染细胞则无此反应, 因此感染细胞内的三磷酸阿昔洛韦要比未感染细胞高出 40~100 倍。对包括免疫损伤者的黏膜皮肤单纯疱疹病毒(HSV)感染、水痘病毒及带状疱疹病毒感染有效, 是原发性和复发性生殖器 HSV 感染的首选药, 但对新生儿和老年人的中枢神经系统 HSV 感染效果则并不理想。

3.1.2 万乃洛韦(VACV) VACV 是 ACV 的前体药, 该药口服后能在胃肠道较好地吸收, 并通过水解完全转变为 ACV, 这可使 ACV 的生物利用度增加 3~5 倍, 达 65%, 而 ACV 仅为 15%, 从而较好地解决了 ACV 口服后生物利用度低的缺陷。抗 HSV-1, HSV-2。治疗带状疱疹比 ACV 更有效。对爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)均有效。另外可用来治疗玫瑰糠疹、扁平疣和肝炎。

3.1.3 更昔洛韦(GCV) 该药可竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶, 还可以直接插入病毒 DNA 链中, 从而阻止其延长。该药抗 EBV、CMV 的活性比 ACV 强 10~20 倍。GCV 可使 80%~90% 的艾滋病 CMV 视网膜炎获得改善或缓解。对新生儿巨细胞包涵体病有较好的疗效。还可抑制 HBV 复制缓解乙肝症状, 谷丙转氨酶(ALT)下降或复常, 但停药后易复发。应注意的是, 由于 GCV 毒性较大, 目前仅用于艾滋病、器官移植、恶性肿瘤病人严重的 CMV 感染