

“组学”在中医药现代化中的应用概况

凌 昶,葛卫红,傅丹丹,石婷婷,林 梦(浙江中医药大学药学院药理教研室,浙江 杭州 310053)

中图分类号:R28 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2009)01-0011-05

随着系统生物学的发展,“组学”学科不断兴起,并迅速运用于中医药现代化研究中来,形成了以复杂科学思路和方法推进中医药现代化的良好趋势,相关的研究报道越来越多。本文将概述“组学”在探索中药物质基础、作用机制、质量控制、毒理、制药学等方面的应用概况,以期为中医药现代化提供新的思路。

1 前言

中药在我国具有数千年的临床应用历史,长期实践经验的总结形成了独特的中医药理论,有着自身特有的优势,例如:安全低毒,作用温和而持久等,自上世纪末提出中医药现代化战略以来,结合现代生命科学技术和西方天然药物研究模式,中医药现代化工程取得了长足的进步,但是由于多数中药属于天然药物,中药材中成分复杂,个体含量差异较大,多种作用成分之间互相影响的关系不确切,使得中药现代化的进程缓慢。20世纪以来,随着以还原论和微观科学为基础的西方现代医学的发展,西方药物研发逐渐转向作用机制明确且疗效显著的单一化学成分药物^[1]。对研究对象不断进行分析,恢复其最原始的状态,化复杂为简单。但是,由于以天然动植物原料为主的中药的组成成分异常复杂,中药疗效的物质基础和分子机制难以科学阐明,质量不易控制而造成中药良莠混杂^[2]。临床上也发现某些提纯的中药制剂药效远不如混合制剂的现象,如用于心脑血管疾病的银杏的主要有效成分纯银杏内酯注射液临床效果远不及混合物针剂^[3]。因此,中药的研究方式以整体论为主要研究方式,用系统的、整体的观点考察药物对机体的作用。二者各具优劣,还原论的研究方法可以清楚、直观、准确的了解某种物质的作用方式和过程,但是对于多种物质之间的相互作用的研究有所不足。整体论的研究方式则与之相反。随着科学的发展,基因组学、蛋白质

组学、代谢组学、化学物质组学等一系列“组学”概念的提出和运用,使科学研究方法对还原论和整体论取长补短,若将其联合运用于中药现代化研究可以加快中药现代化的进程。

2 常用“组学”的概念及分类

2.1 基因组学 基因组学是研究生物基因组的组成,组内各基因的精确结构、相互关系及表达调控的科学。任何一种生物的基因组计划的完成都标志有三套完整数据的获得:遗传图、物理图、全序列图。遗传图提供了各基因间的相对距离,物理图则给出了各基因间的实际物理距离,全序列图,提供的是全部基因的序列结构和基因的精确定位。基因组学的优势在于能够高通量、多层次的筛选,高效探索药物的作用靶点、有效部位、毒副反应成分、建立指纹图谱等。但它难以表述药物在体内的过程,且基因图谱与药理作用的相关性现阶段尚模糊不清。

2.2 蛋白质组学 蛋白质组学是应用各种手段与方法来研究蛋白质组的一门新兴学科,其目的是通过从整体角度分析细胞内动态变化的蛋白质组成、表达水平、修饰状况、蛋白质之间以及蛋白质与其它生物分子之间的相互作用,从而了解蛋白质的功能及其在生命过程中的作用。由于中药进入人体发挥作用的最终环节大多是药物分子与蛋白质的反应,通过蛋白质组学的研究可以阐明中药复方在分子水平的作用机制。然而蛋白质高度复杂的特性,如:细胞中各种蛋白质的多寡不一、各蛋白质的溶解特性各不相同、制作样品的不稳定性等影响了蛋白质图谱的真实稳定,使其运用范围和检测精度受到了局限。

2.3 代谢组学 代谢组学是定性和定量分析某一生物或细胞所有低分子量代谢产物,从而监测机体或活细胞中化学变化的一门科学,是系统生物学的重要组成部分。实际上细胞内许多生命活动是发生在代谢物层面的。基因与蛋白质的表达紧密相连,而代谢物则更多地反映了细胞所处的环境,这又与细胞的营养状态、药物和环境污染物的作用,以及其它外界因素的影响密切相关。因此,代谢组学的研

基金项目:科技部国家科技支撑计划项目(2006BA D98B08-08)。

作者简介:凌昶(1983-),男,硕士。Tel: 13758259843, E-mail: Lingdie1983@hotmail.com。

通讯作者:葛卫红。E-mail: geweihong@hotmail.com。

究方法既能有效地筛选药物作用成分,又能描述药物在体内的代谢动力学过程,对中药的药理研究以及毒性安全性评价具有至关重要的意义。与基因组学相反,它缺乏对药材或制剂的质量控制的能力。

2.4 化学物质组学 化学物质组学就是研究化学物质组的组成及其相互关系的一种方法。虽然生命科学是研究生物系统与外界环境相互作用过程中的生命活动规律,但是现有的生命科学研究体系,如系统生物学方法,主要关注的还是一个生物系统,对环境系统的表征进而研究两个复杂系统的相互作用关系尚缺乏可行的方法。因此化学物质组学的提出主要是对与生物系统产生作用的外部化学复杂系统(化学物质组)的研究,即药物化学物质系统与人体系统的相互作用关系,在一定程度上克服了中药成分复杂难以研究的困难。现阶段化学物质组学处于起步阶段,数据处理能力,结果表达方式,与其他“组学”的整合方面都有待提高。

3 “组学”在中药现代化中的应用

3.1 “组学”在中药物质基础中的应用 由于中药品种繁多,成分复杂,从中筛选、开发疗效确切、作用机制明确的药物难度非常大。在一个中药复方、甚至一味中药中确定有效成分的难度也较大。采用基因组学、蛋白质组学、代谢组学和化学物质组学等技术,可以高通量地筛选药物及其有效成分。

基因芯片技术的出现和发展可简化研究过程并大大降低研究难度。该技术主要是联合药理研究的方法,选择特定的疾病模型。提取其病理情况下的RNA,反转录成cDNA后,建立该疾病的基因芯片,并以此检测药物作用后基因的表达差异,从而对复方或单味中药的各种化学成分进行分析,筛选有效成分或合适的组方供进一步研究。Hara等^[4]利用寡核苷酸芯片分析黄连(根)及其8个有效部位的12600个基因,经过生物信息学处理,最终确定黄连素是黄连抗肿瘤细胞增殖的效应成分。

主要成分为蛋白质类物质的中药,可优先选择运用蛋白质组学技术筛选有效成分。王若光等^[5]运用激光解析/离子化-飞行时间质谱技术分析阿胶中不同种类的蛋白质,证明阿胶优于其他生物制品的原因与阿胶制备过程中疏水性的胶原蛋白变成“亲水胶体”这一结构转变有关。对于主要成分为非蛋白质类物质的中药,则可运用蛋白质组学技术,联合基因组学技术与药理学研究方法,筛选与确定其有效成分。宋元英等^[6]研究了黄芩苷、栀子苷、胆酸、珍珠母对小鼠缺血脑组织蛋白表达谱的影响,

从中发现不同药物组分对不同的蛋白有影响,而模型组中5691Da分子量的蛋白峰消失,新增加一个5707Da分子量蛋白峰。由此就可以筛选对治疗有作用的药物组分,针对影响5691Da和5707Da分子量蛋白的药物为有效药物。

基因组学和蛋白质组学皆通过观察药物对机体的作用来确定和筛选药物有效成分。化学物质组学则以药物对机体的作用原理为基础,通过正交设计和信息矩阵间交互作用考察,分辨出药物有效成分及其相互作用。罗国安等^[7]利用化学物质组学的方法对清开灵全方所有化学物质组分进行分析,共鉴定了清开灵整体化学物质组中40多种有机成分和10多种无机成分,并将其分成9个化学物质组。在此基础上,通过实验和数学矩阵分析,最后确定清开灵治疗脑缺血损伤的最佳配伍为4类有效成分组。根据此项结论,在保效减毒的原则下,将清开灵大复方进行精简并新开发出一个组分中药。高琳等^[8]将柴胡-黄芩水煎液中分离出的5类主要化学物质组通过组合配伍,配制出8个不同配方,通过大鼠正交实验发现柴胡-黄芩药对化学物质组的不同配方对发热模型表现出不同的作用,表明各化学成分群的不同配伍与解热作用的相关程度不同。其中多糖、黄酮及剩余混合物3个化学物质组相配伍为最佳配方。

3.2 “组学”在中药作用机制中的应用 在中药药理研究方面,基因组学和蛋白质组学的运用较广。基因的改变会影响蛋白质的表达,蛋白质的变化也是由于基因的改变。通过研究基因组的变化可以大致推测蛋白质的变化,通过寻找蛋白质组的变化可能可以发现中药作用的基因点,二者相辅相成。高云等^[9]通过在大鼠胫骨打孔建立了单因素干扰模型,采用原位杂交方法检测α₁(I)-型前胶原mRNA、转化生长因子(TGF-1mRNA)、骨形态发生蛋白(BMP-2mRNA)、血管内皮生长因子(VEGFmRNA)的变化。揭示了阿胶在骨愈合过程中对6种相关基因表达的干预作用,明确了阿胶的调节靶点。王忠等^[10]研究了中药黄芩有效成分黄芩苷对局灶性脑缺血大鼠脑组织基因表达谱的影响,结果发现大鼠局灶性脑缺血组差异表达的基因有211条,其中12条基因上调,199条基因下调。黄芩苷治疗后差异表达的基因有177条,其中有89条基因上调,而88条基因下调。进一步分析发现,1个在模型组下调的基因经黄芩苷治疗后上调,3个在模型组上调的基因经黄芩苷治疗后下调,3个在模型组上调的基因经黄芩苷治疗后表达进一步增强。该研究从基因水平

上多方面地研究黄芩苷对脑组织的协同影响。管冬元等^[11]研究发现,健脾理气方明显下调 163个已知大鼠基因,从中筛选出 19个相关基因进行转录。这 19个基因表达明显下调,此结果很好地揭示了中医药防治肝癌的分子机制是多途径、多基因综合调控作用的结果。张丽萍等^[12]通过癫痫动物模型,研究了草果知母汤对癫痫大鼠脑内海马区凋亡调控因子 P53 蛋白表达的影响,结果发现草果知母汤可有效地阻断癫痫发作,其抗癫痫作用可能与抑制癫痫形成过程中大鼠脑内凋亡调控因子 P53 蛋白表达有关。姜楠等^[13]的实验中揭示了桂皮醛对致热大鼠的多条信号传导通路的影响,从宏观整体对发热的病因及药物作用的靶点进行观察分析。基因组学和蛋白质组学技术在中药药理学研究中已有较多的应用^[14~16]。

基因组学和蛋白质组学从基因层面研究药物对机体所产生的影响,是从根源上寻求药物作用的机制。然而,生命体是一个复杂的结构,从基因的改变到对机体的影响之间具有众多的影响因素,基因的变化并非完全与机体所产生的变化完全一致。代谢组学所研究的是细胞内所有代谢物的集合,是药物在生命体内所有变化的最终结果,从某种意义上说,更能够反映药物对机体的作用。王喜军等^[17]运用代谢组学的分析方法,分析研究了肝损伤大鼠尿液中的各种代谢组分。从整体宏观出发,以机体代谢物组变化为载体,较为全面地解析 CCl₄ 对肝脏的影响,确立了 5 个生物标记物,为模型选择了能反映机体整体状态的检测指标,也从一个新角度整体地阐述了茵陈蒿汤对大鼠肝损伤的防治作用。

3.3 “组学”在中药材质量控制中的应用 目前,关于中药道地性的研究仅限于形态组织学、化学、药效学等方面。从分子生物学角度视中药的道地性本质为该物种在特定条件下形成的基因型,而其次生代谢产物(药效成分)为药材品质的外在表型,其形态及成分组成的多样性是由基因的遗传和变异引起的。因此,采用基因序列分析手段对中药物种的地理分布和变迁进行评判与划分,无疑为从分子水平阐释中药道地性提供崭新的线索,同时结合药效成分分析,对道地药材的品质评价将起指导性作用。刘玉萍等^[18]用 PCR 直接测序技术对广藿香 6 个产地样本的叶绿体 matK 基因和核 18S rRNA 基因核苷酸序列进行测序分析研究,结果表明广藿香基因序列分化与其产地、所含挥发油化学变异类型呈良好的相关性。周联等^[19]以核基因组通用引物 ITS 为引物对各地产阳春砂及常见伪品绿壳砂和海南砂

中提取总 DNA 进行扩增,结果比较发现,6 个阳春砂样品和绿壳砂样品的 ITS-2 序列完全一致,在 ITS-1 中各样品却有不同碱基位点。因此,ITS-1 序列可对中药阳春砂的道地性作出鉴别,明显区分其伪品。

道地药材质量明显优于其他产地的同种药材,其优越性就来自于药材中有效成分含量显著高于其他产地的同种药材。因此,药材中化学物质的差异是决定道地药材和非道地药材之间差异。采用化学物质组学的技术,对不同药材中有效成分进行分析,可以从化学成分的对道地药材进行品质评价。相对基因组学和蛋白质组学,化学物质组学对于道地药材的研究不能从根源上寻找差异,但是它从药物作用的本质即化学物质层面进行分析寻找差异。这样研究方法的优势就在于能够通过研究,不仅能够分辨出非道地药材,也能够筛选化学成分与道地药材相近的非道地药材,扩大药材资源。吴海峰等^[20]用 GC-MS 测定 3 种绿绒蒿挥发油化学成分,并用化学物质组学的方法进行分析,结果表明,3 种绿绒蒿挥发油成分有不同程度的差别,但其主要成分都为酯类物质,并且可以和其他种类的绿绒蒿进行优劣比较。

近年来随着仪器分析技术及计算机信息处理技术的迅猛发展,中药指纹图谱技术应运而生。指纹图谱技术对于监控中药质量具有相当重要的意义,它可以确定中药材(或中成药)的真伪,判定其质量是否稳定。构建中药指纹图谱的方法很多,有色谱法、光谱法、X 射线衍射法以及最新的分子生物学技术即基因组学、蛋白质组学等。如随机扩增多态 DNA (RAPD) 标记,可以在特异 DNA 序列尚不清楚的情况下,检测 DNA 的多态性,这是构建中药指纹图谱的新技术,具有极好的应用前景。张英等^[21]分析中药三七的 18S rRNA 和 matK 基因组的分子特征和三七的化学指纹特征,结果发现基因组序列标记能从分子水平定性分辨三七及其伪品的遗传背景差异,为中药品种标准化提供了先进可行、稳定可靠的分子标准。石俊英等^[22]运用蛋白质组学和电泳技术对三组中药进行指纹图谱研究,结果发现蛋白质组学联合电泳指纹图谱对中药进行品种鉴定与质量评价是可行的。并且蛋白质电泳指纹图谱技术具有快速准确、操作简便、实验成本低、重现性好等特点,非常适合大范围推广使用。

3.4 “组学”在中药毒性及安全性研究中的应用 安全、低毒向来都是中药优势所在,但这并不意味着中药无毒副作用。正确对待中药毒性成分,是推进中药现代化进程的重要部分之一。不同的药物对机

体产生毒性的原理各不相同,有的药物在肝脏代谢之前具有较大的毒性和刺激作用,对胃肠消化道产生损伤,而在肝脏代谢之后却无毒性,有的药物在肝脏代谢之后仍然具有一定的毒性。赵剑宇等^[23]用关木通先将大鼠染毒,然后收集尿样,测定¹H-NMR谱,并进行血浆生化指标和肾脏组织病理学检查。主成分分析表明,给药组与对照组的代谢谱有明显差异,能够被区分开,而造成组间差异的主要影响因素是醋酸和氧化三甲胺的变化,不同剂量条件下,各组动物的代谢谱也各不相同,与肾脏病理和血浆生化改变相一致。因此,可以认为关木通能够对肾脏造成损害,且大鼠尿液的代谢物谱与关木通毒性作用强度密切相关。

3.5 “组学”在中药制剂质量控制方面的应用 中药给药系统研究现已逐渐深入,但是中药制剂释放度研究多集中在单一或少数主要成分上,这种研究方式难以反映中药制剂多组分特点。以中药制剂所含有的化合物组为对象的多组分中药化合物组释放-溶出动力学理论,研究中药化合物组体内、体外释放过程的量变动力学规律,能够简洁、可视、直观地反映中药制剂多组分释放特征^[24]。陈立兵等^[25,26]以 Kaman 滤波法为基础,进行紫外分光光度法测定银翘解毒片化合物组标准谱、线性、精密度、稳定性等方法学研究,测定银翘解毒片的化合物组释放特征,发现在 0.112 ~ 1.120 mg 生药/mL 范围内银翘解毒片化合物组呈线性相关。并且用传统单波长法评价结果与化合物组释放动力学评价结果相比较,结果单波长法计算获得的释放度曲线离差和波动比较大,不同波长处药物释放曲线特征不一,且规律性不强,多数不能保持释放度函数的增函数特征,而化合物组释放动力学特征保持了较好的增函数特征。

4 结语和展望

自从 1995 年提出中药现代化以来,已经历 10 年有余。随着现代科学技术的运用,为许多原本难以解决的问题,提供了多种解决新途径。中药多组分相互作用的问题向来是中药研究的重点和难点,也是制约中药现代化的瓶颈所在。而一系列“组学”的诞生为中药现代化带来了契机。

中药从药材种植到研制成制剂成品,需要通过采集、鉴定、复方的配伍运用、药效毒理学研究、有效成分的提取、制剂成型及质量控制等多个环节。如图 1 所示,多种“组学”在药材的鉴定、药效毒理研究中已经逐渐渗透,如基因组学和蛋白质组学在中药鉴定、药理学研究中已经有所普及,代

谢组学在药理学和毒性安全性研究里也有了一定的应用。多种组学的联合运用,现代组学技术与传统研究方法的联合运用,都将推动中药现代化的进程。

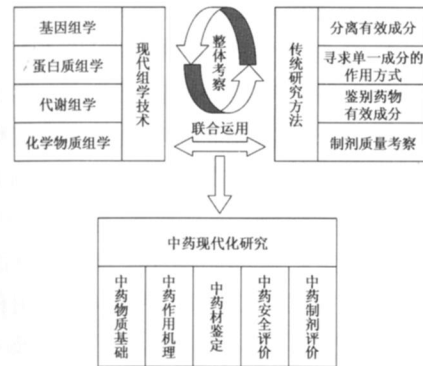


图 1 组学技术的联合运用于中药研究

可以预见,“组学”,特别是化学物质组学在中药制剂学中必定具有相当大的潜力,例如中药的缓释、控释制剂的多组分研究,中药制剂的多组分生物利用度的研究等。如果化学物质组学能在中药制剂学中得到顺利的运用,定能起到推波助澜的作用。首先,研究对象的一致性。中药制剂除了研究该中成药的释放度、溶出度等药剂学性质,还应对其药动力学进行相关考查,如吸收、分布、代谢、排泄等体内过程,核心多是有效化学物质组。化学物质组学的研究对象也是化学物质组。两者具有高度的一致性。其次,研究内容一致性。中成药具有多种成分协同作用的特点,多组分研究是其主要的研究内容。化学物质组学中所研究的内容是多个化学物质组之间的相互联系,每个化学物质组中又分多种化学物质。两者再次具有高度的一致性。将多组分中药化合物组释放-溶出动力学理论应用于复杂组分中药制剂的体外释放动力学评价,进一步验证多组分中药化合物组释放动力学理论的可行性,同时,也为化合物组释放-溶出动力学评价提供方法学模式。以中药及其复方的物质组为基础,有可能形成兼顾中药整体性特点和现代给药系统的药动力学评价体系,赋予中药及其复方制剂新的科学内涵。如图 2,它将“证候-理法-复方-疗效”研究四者有机结合,不仅能够更完整、系统、深刻的理解和揭示中医方剂的药效物质基础和作用机制,阐明中药复方的配伍规律,指导中药复方新药的创制,而且还提供了中医学与现代科学交流融合的平台,从而能够更好地传承和发展中医药理论。

(下转第 37 页)

20(5): 12.
 [17] Wu ZC, Goodall DM, Lloyd DK. Determination of enantiomeric purity of ephedrine and pseudoephedrine by high-performance liquid chromatography with dual optical rotation/UV absorbance detection[J]. J Pharm Biomed Anal, 1990, 8(4): 357.
 [18] Pettersson C, Stuuman HW. Direct separation of enantiomer of ephedrine and some analogues by reversed-phase liquid chromatography using (+)-di-n-butyltartrate as the liquid stationary phase[J]. J Chromatogr Sci, 1984, 22(10): 441.

[19] Bhushan R, Martens J, Aroora M. Direct resolution of (+/-)-ephedrine and atropine into their enantiomers by impregnated TLC[J]. Biomed Chromatogr, 2001, 15(3): 151.
 [20] 王铁松, 范愉, 高秀峰, 等. 高效液相色谱纤维素类手性固定相拆分麻黄碱对映体[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(6): 854.
 [21] 官守凤, 何新亚, 林炳承. 毛细管电泳手性拆分中的二元环糊精体系[J]. 化学进展, 2001, 13(6): 450.

收稿日期: 2008-10-14

(上接第 14 页)

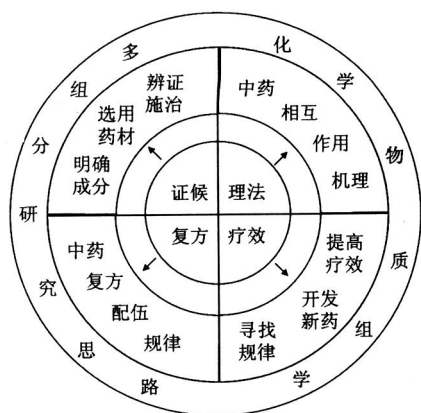


图 2 化学物质组学在中医药现代化中的运用

参考文献:

[1] Keith CT, Borisy AA, Stockwell BR. Multicomponent therapeutics for networked systems [J]. Nat Rev Drug Dis, 2005, 4(1): 71.
 [2] He XJ, Qiu F, Yao XS. Present situation and thinking of Chinese traditional compound medicine research [J]. 化学进展, 2001, 13(6): 481.
 [3] Guo WF, Tong L. Mod botanical drugs[J]. 世界科学技术——中药现代化, 1999, 1(3): 41.
 [4] Hara A, Iizuka N, Hamamoto Y, et al. Molecular dissection of a medicinal herb with anti-tumor activity by oligonucleotide microarray[J]. Life Sc, 2005, 77(9): 991.
 [5] 王若光, 尤昭玲, 刘小丽, 等. 基于激光解析/离子化-飞行时间质谱技术的中药阿胶蛋白质组分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(13): 2518.
 [6] 宋元英, 王忠, 曲迅, 等. 中药不同组分对小鼠缺血脑组织蛋白表达谱的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(6): 526.
 [7] 罗国安, 梁琼麟, 张荣利, 等. 化学物质组学和中药方剂研究-兼析清开灵复方物质基础研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2006, 8(1): 6.
 [8] 高琳, 白晶, 刘迪谦. 柴胡黄芩水煎液中不同化学成分群配伍与其解热作用相关性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(11): 760.
 [9] 高云, 董福慧, 郑军. 阿胶对骨愈合过程中相关基因表达影响[J]. 中国骨伤, 2004, 17(9): 520.
 [10] 王忠, 应康, 张占军, 等. 黄芩苷对局灶性脑缺血大鼠

脑组织基因表达谱的影响[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(1): 83.
 [11] 管冬元, 方肇勤, 赵晓珍, 等. 健脾理气法下调大鼠肝癌信号转导有关基因转录水平的筛选[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(7): 891.
 [12] 张丽萍, 方卓, 武丽, 等. 草果知母汤对戊四唑慢性诱导癫痫模型大鼠脑内海马区凋亡调控因子 p53 蛋白表达的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(31): 25.
 [13] 姜楠, 霍海如, 李兰芳, 等. 桂皮醛对发热大鼠下丘脑蛋白质组双向凝胶电泳分析[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(6): 11.
 [14] 何国雄, 梁清华, 杨波, 等. 胶原诱导性关节炎大鼠滑膜组织醛缩酶 A 表达及痹肿消汤的干预效应[J]. 中国临床康复, 2006, 10(47): 103.
 [15] 叶能胜, 赵艳峰, 张荣利, 等. 双龙方干预骨髓间充质干细胞分化过程的蛋白表达[J]. 中成药, 2007, (1): 24.
 [16] 李臻琰, 李炜, 颜永平, 等. 天麻钩藤饮对高血压肝阳上亢证大鼠下丘脑差异蛋白质表达的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(47): 58.
 [17] 王喜军, 孙文军, 孙晖, 等. CCl₄ 诱导大鼠肝损伤模型的代谢组学及茵陈蒿汤的干预作用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2006, 8(6): 101.
 [18] 刘玉萍, 罗集鹏, 冯毅凡, 等. 广藿香的基因序列与挥发油化学型的相关性分析[J]. 药学报, 2002, 37(4): 304.
 [19] 周联, 王培训, 黄丰, 等. 阳春砂的 ITS 序列分析[J]. 中草药, 2002, 33(1): 72.
 [20] 吴海峰, 潘莉, 邹多生, 等. 3 种绿绒蒿挥发油化学成分的 GC-MS 分析[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(17): 1298.
 [21] 张英, 黄明辉, 柏干荣, 等. 三七的 18S rRNA, matK 基因序列和 HPLC 化学指纹图谱分析研究[J]. 药品评价, 2005, 2(1): 23.
 [22] 石俊英, 卢燕, 徐凌川, 等. 三组中药的电泳指纹图谱研究[J]. 中药材, 2002, 25(12): 864.
 [23] 赵剑宇, 颜贤忠, 彭双清. 关木通肾毒性的代谢组学研究[J]. 中草药, 2006, 37(5): 725.
 [24] Zhang JW, Chen LB, Gu JK, et al. Novel theory and methods for chemanic multi-component release/ dissolution kinetics of traditional Chinese medicines[J]. Chin J Nat Med, 2008, (6): 1.
 [25] 陈立兵, 张继稳, 傅丹丹, 等. 应用化合物组释放动力学方法评价银翘解毒片的释放特征[J]. 中国天然药物, in press.
 [26] 张继稳, 陈立兵, 顾景凯, 等. 多组分中药化合物组释放同步性评价方法[J]. 药学报, in press.

收稿日期: 2008-03-13