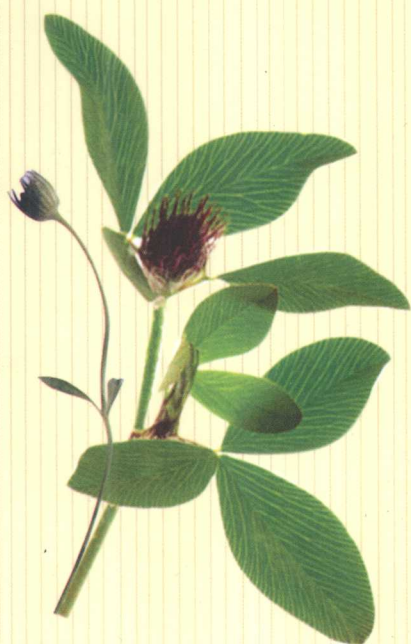


民族药物 高通量筛选新技术

刘庆山 著



中央民族大学出版社



R29-39

1

民族药物高通量筛选新技术

刘庆山 著

中央民族大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

民族药物高通量筛选新技术/刘庆山著. —北京:中央民族大学出版社,2008.8

ISBN 978 - 7 - 81108 - 590 - 7

I. 民… II. 刘… III. 民族医药学——药物筛选—新技术
IV. R29 - 39

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 136848 号

民族药物高通量筛选新技术

作 者 刘庆山

责任编辑 李 飞

封面设计 秀琴工作室·舒刚卫

出 版 者 中央民族大学出版社

北京市海淀区中关村南大街 27 号 邮编:100081

电话:68472815(发行部) 传真:68932751(发行部)

68932218(总编室) 68932447(办公室)

发 行 者 全国各地新华书店

印 刷 者 北京宏伟双华印刷有限公司

开 本 787 × 960(毫米) 1/16 印张:24.5

字 数 410 千字

印 数 1000 册

版 次 2008 年 8 月第 1 版 2008 年 8 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978 - 7 - 81108 - 590 - 7

定 价 48.00 元

版权所有 翻印必究

中央民族大学
少数民族传统医学研究中心
“985 工程”学术出版物编审委员会

主任委员：崔 箭

副主任委员：徐斯凡 杨若明

委 员：崔 勋 杨万政 金 军
周春祥 黄秀兰 朱 丹

内容简介

高通量药物筛选是体外药物筛选技术的发展与优化，它作为一项实用技术，主要用于创新药物的发现。目前该技术被国际大型医药企业所采用，如辉瑞制药、葛兰素史克、罗氏制药、默沙东、三菱化学等。目前国内的一些大型制药企业也先后采用了高通量药物筛选技术，高通量筛选技术改变了新药发现的模式，加快了新药发现的速度。

对于民族新药的发现，高通量药物筛选技术的应用前景广阔。在中国医学科学院杜冠华教授、中央民族大学崔箭教授的指导下，著者根据自己的工作经验，撰写了《民族药物高通量筛选新技术》，介绍了如何利用高通量药物筛选技术快速开发民族药物，以及民族药物高通量筛选新技术的内容、特点、方法、应用等问题，供有关研究者参考。

全书共分六章，第一章是民族药物高通量筛选新技术的概念、内涵及现状，讨论了民族药物与高通量筛选相结合的前景。第二章介绍了高通量筛选、高信息筛选、高通量 ADMET 筛选、生物芯片筛选、计算机理性药物设计及虚拟筛选等新技术的特点、用途、方法。第三章是民族药物高通量筛选平台的建设问题，即如何实现筛选新技术。第四章是民族药物高通量筛选新技术在民族药物研究中的实践。第五章是筛选样品的活性评价工作，对民族药物活性样品进行活性确证与分子机制研究。第六章是新药活性确证后如何进行民族新药报批的药理学研究，提供了药理学报批资料格式供参考。

《民族药物高通量筛选新技术》把高通量筛选技术与民族药物研究结合起来，开拓了高通量筛选的新领域。本书注意理论与实践相结合，对实践中出现的问题和现象进行总结和分析，如民族药物样品制备、后基因组芯片制作、芯片中的酶活性保持、样品自身颜色干扰、自身荧光干扰、假阳性、假阴性等问题。书中所述民族药物高通量筛选技术的理论和方法均与国际前沿技术接轨，对国内各类新药研究均有重要参考价值。本专著适合药学、生物制药、生物技术、食品科学等专业的师生阅读，也适合企业研发人员使用。

目 录

第一章 总论	(1)
第一节 民族药物与高通量筛选概述	(1)
1. 创新民族医药研究方兴未艾, 民族医药产业初具规模	(1)
2. 民族药物是发现创新药物的优秀资源	(3)
3. 民族药物高通量筛选的重要概念	(4)
4. 民族药物高通量筛选的一般程序	(6)
5. 民族药物采用筛选新技术切实可行	(7)
第二节 民族药物研究应积极采用高通量筛选新技术	(8)
1. HTS 和 uHTS 技术可提高创新民族药物的发现效率	(8)
2. HCS 技术可提高创新民族药物筛选的水平	(10)
3. 高通量 ADMET 技术在民族新药研究中的优势	(12)
4. 民族药筛选与后基因组芯片筛选技术	(13)
5. 虚拟筛选有助于定向发现民族新药	(14)
第二章 药物筛选新技术概论	(19)
第一节 HTS、HCS 与虚拟筛选 (IN SILICON) 技术	(19)
1. 高通量药物筛选技术 (HTS) 介绍	(19)
2. 虚拟筛选技术介绍	(20)
3. 民族药高通量筛选模型	(21)
4. 民族药高通量筛选技术的优点	(21)

民族药物高通量筛选新技术

5. 高通量筛选技术在不断发展	(22)
第二节 高信息筛选技术	(23)
1. 高信息筛选技术是高通量筛选的发展	(23)
2. 高信息筛选技术研究进展	(24)
3. 高信息筛选技术的应用	(28)
4. 高信息筛选技术的应用前景	(29)
第三节 后基因组芯片技术	(32)
1. 蛋白质芯片的理论及技术	(33)
2. 蛋白芯片在生物医学、药学研究中的应用现状	(35)
3. 蛋白芯片在民族药研究等领域中的应用	(37)
4. 蛋白芯片在医学、民族药研究中的应用前景	(40)
第四节 酶芯片技术及其在民族创新药筛选中的应用	(44)
1. 酶芯片研究的应用	(46)
2. 酶芯片的构建形式	(46)
3. 酶芯片的检测基础	(47)
4. 酶芯片的应用形式	(47)
第五节 高通量 ADME/T 技术简介	(54)
1. 药物被机体吸收性质的体外评价方法	(56)
2. 药物的体内分布评价方法	(57)
3. 药物的体内代谢评价	(58)
4. 药物排泄特性的评价方法	(62)
5. 药物的体内毒性评价方法	(62)
第三章 民族药高通量筛选平台的建设	(66)
第一节 如何建设民族药高通量筛选平台	(66)
1. 民族药物活性成分的筛选思路及步骤	(66)
2. 民族药物复方总体研究方案和技术路线	(67)
3. 以藏药“五味火绒草散”为例谈样品的准备	(67)
4. 民族药物样品的管理和使用	(67)
第二节 民族药物 HTS 平台的建设示例	(68)
1. 抗高血压民族药物筛选平台建设	(68)
2. 民族药物的酶抑制剂高通量筛选模型的构建示例	(70)
第三节 高信息筛选技术平台的建立示例	(75)

1. 核受体的哺乳动物单杂交绿色荧光报告基因评价平台构建的背景·····	(75)
2. 单杂交绿色荧光报告基因细胞水平筛选模型构建方案·····	(78)
3. 单杂交绿色荧光报告基因细胞水平筛选模型构建结果·····	(94)
4. 单杂交绿色荧光报告基因细胞水平筛选模型构建的讨论·····	(110)
第四节 受体蛋白芯片的制备方法与实践·····	(112)
1. 蛋白质的固相表面固定技术·····	(114)
2. 提高信号强度的方法·····	(120)
3. 数据的采集分析·····	(122)
第五节 酶蛋白芯片的制备方法·····	(124)
1. 材料·····	(124)
2. 方法·····	(124)
3. 制备结果·····	(125)
4. 酶蛋白芯片的质量控制·····	(126)
5. 化合物阵列的优化·····	(127)
6. 酶蛋白芯片与化合物阵列的应用·····	(128)
7. 讨论·····	(129)
第六节 利用荧光探针底物法建立代谢抑制剂筛选模型·····	(131)
1. 该筛选模型的背景·····	(131)
2. 荧光探针底物法筛选模型的建立方法·····	(135)
3. 荧光探针底物法构建筛选模型的结果·····	(149)
4. 讨论·····	(159)
5. 结论·····	(160)
第四章 民族药物高通量筛选新技术的实践·····	(166)
第一节 民族药物高通量筛选所需样品的准备、模型的构建·····	(166)
1. 民族药、草药样品的准备与模型的选择·····	(166)
2. 消除民族药提取物中颜色、荧光、溶剂等因素对筛选结果的干扰·····	(168)
3. 利用384孔板建立高通量模型筛选民族药物中的酶抑制剂·····	(168)
4. 模型评价及优化·····	(169)
5. 模型应用情况总结和分析·····	(172)
6. 本模型应用结果与分析·····	(174)
第二节 民族药物中受体-配体结合的高通量筛选技术·····	(175)
1. FP技术介绍——以抗贫血民族药物的发现为例·····	(175)

民族药物高通量筛选新技术

2. 抗贫血民族药物高通量筛选所需实验材料	(176)
3. 筛选模型构建	(178)
4. 高通量筛选模型的应用结果	(181)
5. 模型讨论	(184)
第三节 利用细胞模型筛选民族药物中的促神经干细胞活性化合物	(188)
1. 筛选促神经干细胞增殖民族药物的意义	(188)
2. 实验材料	(192)
3. 筛选方法	(193)
4. 民族药筛选结果	(195)
5. 该模型用于民族医药筛选的讨论	(197)
第四节 虚拟筛选与高信息筛选相结合发现民族药物	(199)
1. 核受体激动剂筛选的意义与研究背景	(199)
2. 材料和方法	(202)
3. 结果	(206)
4. 讨论	(218)
第五节 酶蛋白荧光筛选芯片的药物筛选模型的应用	(222)
1. 荧光筛选芯片与民族药物筛选理论与实践	(222)
2. 酶蛋白芯片制备中的 DNA 重组方法	(238)
3. 制备活性酶蛋白的技术示例	(243)
4. 转染细胞的鉴定	(244)
5. 蛋白的纯化与鉴定	(250)
6. 酶活性的测定(测活)	(254)
7. 使用芯片技术进行酶活性分析	(255)
第六节 民族药物代谢诱导剂的体外高通量筛选技术平台的建设	(261)
1. 民族药物代谢诱导剂筛选属于 ADMET 高通量筛选范畴	(261)
2. 材料和方法	(263)
3. 结果	(281)
4. 诱导代谢的民族药物筛选结果与讨论	(291)
第五章 民族药物样品的活性确证及评价	(299)
第一节 藏药红景天苷抗贫血的效果及分子机制	(299)
1. 藏药红景天苷研究背景	(299)

2. 藏药红景天苷抗贫血实验材料	(300)
3. 藏药红景天苷对血液指标、分子生物学指标的影响	(303)
4. 红景天苷对血液、分子生物学指标的影响	(311)
5. 藏药红景天苷抗贫血评价结果的分析	(317)
第二节 民族药物样品 CUNW 对线粒体蛋白信号通路的影响	(321)
1. 活性样品的背景资料	(321)
2. 分子生物学评价所需材料	(322)
3. 动物实验及 RT-PCR、Western-blot 检测基因和蛋白	(322)
4. 动物及分子生物学评价结果	(327)
5. 讨论与分析	(330)
6. 小结	(332)
第三节 样品对线粒体 UCP-1 含量及分子机制的研究示例	(334)
1. 样品的研究背景	(334)
2. 药理学评价方案	(335)
3. 评价结果	(344)
4. 药理学评价结果与讨论	(348)
第六章 民族新药报批 (药理学部分)	(353)
第一节 民族新药审批特点及申报资料要求	(353)
1. 民族新药审评的特殊性与统一性	(353)
2. 国家食品药品监督管理局对新药的安全性、真实性加大管理力度	(354)
3. 卫生部及国家食品药品监督管理局对民族药新药药理学的研究的要求	(356)
第二节 药理学报批资料的一般格式	(361)
1. 概述	(361)
2. 封面格式	(361)
3. 第二页格式	(361)
4. 第三页及正文格式要求	(361)
第三节 药理学报批资料模板——以 CUNW 为例	(362)
封面格式	(362)
第二页推荐格式	(362)
目录	(363)
正文如下	(363)
前言	(363)

民族药物高通量筛选新技术

一、注射用 CUNW 冻干粉针剂对糖尿病外周神经的保护作用 (364)

二、注射用 CUNW 影响坐骨神经夹伤后恢复的试验 (369)

三、CUNW 对原代培养大鼠神经细胞损伤的保护作用 (374)

四、CUNW 药效学实验结论 (377)

五、参考文献 (377)

六、记录保存 (378)

七、附录（照片） (378)

后记 (379)

第一章 总 论

第一节 民族药物与高通量筛选概述

1. 创新民族医药研究方兴未艾，民族医药产业初具规模

中国是一个历史悠久的多民族国家，传统文化积累深厚，各民族在历史上创造了灿烂的医药文化。除中医学、中药学以外，还有藏医药、蒙医药、维医药、傣医药、壮医药以及苗、瑶、彝、侗、土家、朝鲜、回、哈萨克等几十种民族医药学。可以说民族医药是一个巨大的宝库，是中华民族赖以繁衍生息的、也是当代依然有科学生命力的医药卫生资源。

民族药特指中国 55 个少数民族的特色医药，包括藏药（Tibetan - medicine）、蒙药（Mongolian medicine）、回药（Hui medicine）、维药（Victoria medicine）、苗药（Miao medicine）、朝药（Korean - Chinese medicine）等少数民族药物（Minority - medicine）。民族药主要形成于中国少数民族地区，具有独特的理论体系、丰富的临床使用经验，是以医药科学为主体，与少数民族人文社会科学相交融的科学体系。民族药具有独特的文化背景、理论体系及用药特点，是一门独立的科学体系，具有其他医药无法替代的作用，在少数民族地区的防病治病中发挥了重要的作用，是少数民族地区医药卫生保健体系的重要组成部分。以上特点决定了民族药是发现创新药物的巨大宝库，但其研究存在力量薄弱、手段落后、产学研结合不紧密等问题。其中研究手段是民族药研究的最薄弱环节，亟待全体工作者通过不懈的努力，学习并采用新技术而解决。

在国家的扶持下，在中医药管理局的领导下，民族药事业发展迅速。中国民族医药学会是民族药研究开发的组织者和领导者之一，学会多次提出“抢救民族药，保护民族药，把根留住”的学术呼吁。民族医药学会领导指出：发掘整理民族药要采取尊重历史、实事求是、满腔热情、深入细致的态度，有则有

之，无则无之，多则多之，少则少之，不轻易否定，不随意拔高。保护民族药主要要保护人才，保护文献文物，保护药材资源，保护民族药文化园区。同时认为民族药必须与时俱进，开拓创新，不抱残守缺，不固步自封，要利用先进的科学技术和现代化手段，促进民族药的发展，竭尽全力提高自己的临床能力为人民造福。只有加强研究、注意保护、不断创新、接轨世界，民族药才能在防病治病、改善经济方面大有作为。

目前国内对民族药加大了研究，形成了一个特色鲜明、组织有序、分工合理的研究群体。我国高水平民族药的专业研究机构包括：中国中医科学院、中央民族大学、中南民族大学、西南民族大学、拉萨大学、西藏民族学院、内蒙古大学、新疆医科大学等单位。

目前民族药物已达 8000 多种，尤其以藏、蒙、维、彝、傣、瑶、羌、壮和苗等民族药物为代表，形成了各具特色的民族药。历史上有的民族还产生了大量的医药文献，记录了系统的民族药学理论。在实践中运用这些经验和理论指导药物的使用，往往能取得奇特的疗效。

新中国成立后国家组织了《中华本草》藏、蒙、维、傣 4 个民族药卷的编纂，通过对各个时期的医药文献进行系统整理和分析，共收入藏药 396 种、蒙药 422 种、维吾尔药 423 种、傣药 400 种，在藏、蒙、维、傣民族药的整理上起到了巨大的作用。目前，《中国民族药志》第一卷收录了 39 个民族的 135 种药物，基原种 511 个；第二卷收录 35 个民族的 120 种药物，基原种 425 个。经过 10 余年的深入调查，我国少数民族药物品种达到 8000 多种，其中有藏药材 1908 种、蒙药材 1342 种、维药材 600 余种、傣药材 1200 种、彝药材 1000 种、苗药材 500 余种、壮药材 1986 种、瑶药材 1392 种、土家族药材 600 余种。

近年来，一批民族药企业如雨后春笋发展起来。这些企业最多的时候达到 200 多个，其中藏药近 100 个，苗药、彝药等企业 100 多个，经过 GMP 改造，目前整合成 130 个左右，主要生产藏、蒙、维、傣、苗、彝 6 大类民族药，尤以藏药和苗药发展较快。其中苗药、藏药的产值达 20 亿元以上，蒙药产值约 3 亿元。虽然民族药产业发展迅速，但是缺乏创新产品，缺乏能够走向世界的产品，缺乏销售额过亿元的大药。

目前国家为民族药产业提供了良好的环境，为民族药的发展提供了机遇。中国少数民族传统医药是我国各少数民族人民千百年来与大自然斗争中智慧与知识的结晶，有着宝贵的人文、医学、历史传承价值。近年来，少数民族传统

医药的继承和发展受到了党和国家的高度关注和重视，为少数民族传统医药事业的发展提供了良好的背景条件。2007年10月，党的十七大报告中指出：“要扶持中医药和少数民族传统医药事业发展。”首次明确了少数民族药在医药领域中的地位，把民族药和中药相提并论，共同发展。并提出大力发展少数民族传统医药事业的重大战略。胡锦涛同志在视察青海藏医药资源的开发和民族药产业的发展时指出，对祖先们留下的宝贵的民族药，要“继承下来，发扬光大，为全人类的健康事业做出贡献”。这段讲话明确了中国民族药地位，并指明了发展方向。

民族药的发展和壮大为创新药物的发现打下了良好的基础，为创新药物的发现积累了宝贵资料。但是民族药物还没有摆脱原始的影子，仍然戴着粗糙、落后的帽子，其水平仍然落后于西药、中药及洋中药。民族药的发展任重而道远，需要我们不懈努力。

这些资源应该是我们参与国际竞争的资本，而不应该成为我们创新药物研究的包袱。国外研究人员采用新技术、新思路，研究出一批市场占有率高、疗效好的药物。我们如果在民族药资源的基础上，也放手采用新技术、新经验，必然能赶超日韩的草药、中药产业，使民族医药产业造福全人类。

2. 民族药物是发现创新药物的优秀资源

由于创新药物研究关系人类健康，开发新药不仅有利于减轻痛苦、治愈疾病，还可以产生巨大的经济和社会效益，创新药物的研究和开发已经成为医药领域长期的重要课题。新药研究不仅依赖坚实的基础研究成果，而且依赖药物研究者不断创新，不断采用新技术。新药研究自身具有独特的规律和要求，掌握这些规律和要求，有助于促进创新药物的发现和研究。

根据创新药物的特点等，可以将其分为以下几个主要类型：改变药物应用形式的创新药物、部分创新药、完全创新药。完全创新药又包括：独特的适应证；独特的作用机制；新的靶点；新的结构等形式。

创新药物的主要来源包括：化学合成、生物合成、定向设计、中药、民族药、民间药等。其中民族药资源是创新药的重要来源，但是由于认识不足，其对于新药发现的贡献一直未受到重视，近年来的研究成果表明民族药资源是新药发现的巨大宝库。这是由民族药的特点和历史决定的，也是由民族药的发展状况决定的。

改革开放以来,我国在药物研究方面做了大量工作,取得了瞩目的成就,培养了大批专业人才,但是在药物研究策略上仍然是以仿制为主。我国研发的“新药”97%以上是仿制药物。产生这种现象的原因很多,其中在新药筛选方面投入不足、重视不够是主要原因之一。另外,没有科学合理地利用中国传统医药资源也是重要原因。其实重视传统医药研究大有前途,如日本重视研究和挖掘中国的传统医学,从《伤寒论》中挖掘出“救心丹”这种中国特色的药品。该药品的出口额高达1亿美元,超过中国全部中草药的出口额。这一个成功的产品就战胜了中国全部中药的4000多个产品,实在让国人汗颜。

作为一个中草药大国,我国中药市场多年来竟然是贸易逆差,而且还有差距扩大的趋势。据统计,2001年,我国中成药与中药材的进口仍然在增加,增长幅度分别为31.4%、26.4%,中成药出口增长10.5%,当年中成药的逆差高达3.9亿美元。

以上资料告诉我们,我们应该向日本、韩国学习,充分挖掘传统医药宝库。既吸收传统资源优势,又吸收现代技术优点,开发传统医药资源。特别是应该深入研究少数民族传统医药资源,从中开发出优秀的创新药物。

3. 民族药物高通量筛选的重要概念

(1) 民族药:是中国少数民族特色医药的简称,主要形成于中国少数民族地区,具有独特的理论体系、丰富的临床使用经验,是以医药科学为主体,与少数民族人文社会科学相交融的科学体系。民族医药具有独特的文化背景、理论体系及用药特点,是一门独立的科学体系。具有其他医药无法替代的作用,在少数民族地区的防病治病中发挥了重要的作用,是少数民族地区医药卫生保健体系的重要组成部分。

(2) 民族药样品:通过搜集、提取分离、信息整理等手段,从民族药的药材、复方、成药中得到的可能成为药物的物质,可以是来自于一种药材或复方的几百个样品,也可以是来自于大批民族药材的数万个样品。

(3) 药物筛选:就是应用适当的方法,对可以作为药用的物质(在药物筛选中称为样品)的生物活性和药理作用进行检测,根据检测结果评价某一物质的药用价值,为新药研究提供可靠的实验依据。药物筛选是新药研究的最初过程和关键步骤,目的是发现新药、造福人类。

(4) 创新药物:通常是指新研制的临床医疗中尚没有的药物品种,其中

包括新剂型、新用途、新作用机制和新化合物，可以为临床医疗提供新的具有治疗作用的药物。

(5) 高通量药物筛选：是在传统的筛选技术的基础上，应用先进的分子生物学、细胞生物学、计算机、自动化控制等高新技术，建立的一套更适合于药物筛选的技术体系。高通量药物筛选技术是将多种技术方法有机结合而形成的新的技术体系，它以分子水平和细胞水平的实验方法为基础，以微板形式作为实验工具载体，以自动化操作系统执行实验过程，以灵敏快速的检测仪器采集实验数据，以计算机对实验获得的数据进行分析处理，在同一时间内对数以千、万计的样品进行检测，并以相应的数据库支持整个技术体系的正常运转。

(6) 超高通量药物筛选：一般将每个工作日检测次数 > 10 万次、反应体积 $\leq 10 \mu\text{L}$ 、在高密度 (≥ 1536 孔/板) 检测板中进行的药物筛选称为超高通量药物筛选。超高通量药物筛选采用微量化技术、灵敏的信号检测方法、多种板样式、自动化样品传送系统和数据管理系统，因而具快速高效、成本效益比合理的特点。

(7) 高信息筛选：又称高内涵筛选 (HCS)、细胞水平的高通量筛选，是指在保持细胞结构和功能完整性的前提下，同时检测被筛样品对活细胞形态、生长、分化、迁移、凋亡、代谢途径及信号转导各个环节的影响。高信息筛选技术的核心是多指标、多靶点，即一次实验可以得到样品多靶点、多指标的生物学信息。既可以在单一实验中获取多种活性信息，又可以发现化合物的潜在毒性，这种筛选模式便于研究者综合分析和掌握药物多种信号通路信息和确切机制。

(8) 受体蛋白芯片筛选技术：是指把制备好的大量受体蛋白质固定于经化学修饰的玻片、硅片等载体上，蛋白质与载体表面结合，同时仍保留蛋白质的物化性质和生物活性，通过蛋白质芯片技术可以高效地大规模获取样品多方面生物学活性信息。

(9) 酶蛋白芯片筛选技术：是指把制备好的大量酶蛋白质固定于经化学修饰的玻片、硅片等载体上，蛋白质与载体表面结合，同时仍保留酶蛋白质的物化性质和生物活性，通过酶芯片技术可以高效地大规模获取药物对多种酶活性的影响。

(10) 虚拟筛选技术：又称为药物理性分子设计，包括分子模拟和计算机辅助药物分子设计。即针对重要疾病特定靶标生物大分子的三维结构或定量构

效关系 (QSAR) 模型, 从现有小分子数据库中, 搜寻与靶标生物大分子结合或符合定量构效关系 (QSAR) 模型的化合物, 进行实验筛选研究。

(11) 高通量 ADMET 技术: 是指利用高通量筛选技术对样品的特性提前研究, 包括吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism)、消除和毒性 (excretion and toxicity)。早期进行 ADMET 研究能显著提高先导化合物发现的效率, 改进候选药物质量, 因此, 可以降低药物开发失败的风险。

由以上概念可见, 高通量药物筛选的高通量是相对于常规药物筛选技术而言, 目前高通量药物筛选技术在不断发展, 从微孔板发展到芯片等媒介、从常规的高通量发展到高信息筛选、从药物“活性”筛选技术发展到了“活性分布代谢排泄毒性”筛选。所以广义的高通量筛选技术包括: 高通量筛选技术 (HTS)、超高通量筛选技术 (uHTS)、高信息筛选技术 (HCS)、高通量 ADMET 技术、生物芯片技术等。而狭义的高通量筛选技术是指体外采用微孔板对样品的活性进行快速的筛选和评价, 本专著各章中均是狭义的概念。

4. 民族药物高通量筛选的一般程序

首先简介民族药物高通量筛选的思路和基本步骤。高通量筛选的前提是具备简单的设备和器材: 包括多功能酶标仪, 以美国 MDs 公司的 M5 型酶标仪或 Flexstation3 最佳, M5 具有专门针对筛选的 5 个功能模块, 软件适于对筛选时的大批量样品进行处理和计算, 具备 5 种检测手段: 化学发光检测、紫外检测、偏振光检测、荧光检测、可见光检测。Flexstation3 在以上功能的基础上增加了液体处理系统、自动化稀释系统、8 道或 16 道加样系统。其他公司也有类似产品, InfiniteM200、Thermo Scientific variosk Flash 也适于高通量筛选。其他材料包括 24 孔、96 孔、384 孔可见光酶标板、紫外酶标板、透明底黑色荧光板、黑色酶标板、电动移液器等。

建立民族药、民间药样品库是平台能够运转的第一步, 就是通过多种方法获取民族药、民间药的大量样品, 每个样品都要有提取分离方法信息、生物学信息等。样品的数量要尽可能多。然后才能进行靶点选择、模型构建、评价等步骤, 有关步骤可以概括如下:

(1) 药材或复方的选择: 根据可靠文献和民族医生的经验, 选择功效独特、疗效确切、针对重大疾病的药材或复方;

(2) 药材或复方的搜集、鉴定, 并密封保存样品以备核对;