

微流控技术在医药领域的研究进展

郭明星,赵保胜,高晓燕*

(北京中医药大学科研实验中心,北京 100029)

[摘要] 阐述微流控技术的发展史及其在医药领域的研究进展与前景。查阅了近几年国际国内相关文献,进行归纳整理并分类汇总,着重分析了微流控技术在药品质量控制、临床检测和药理研究中的应用情况,微流控技术快速、微型、自动、低耗、高效等特点在医药领域得到了有效体现,但其精密度、准确度、商品化等方面仍有待提高。通过归纳分析,进一步探讨了微流控技术在新药研发、中药质量控制中的发展前景。微流控技术在医药领域的应用还处于初级阶段,仍有一些问题需要解决,通过整理微流控技术在医药领域的研究,以期微流控技术在医药领域的进一步发展提供有益参考。

[关键词] 微流控; 质量控制; 临床检测; 药理研究; 新药研发

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)18-0323-05

Research Progress and Prospect of Microfluidics in Medical Field

GUO Ming-xing, ZHAO Bao-sheng, GAO Xiao-yan*

(Center of Scientific Experiment Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] This paper reviewed the progress on the researches and applications of microfluidics in medical field. We summarized the history of microfluidics and introduced its application in medicine quality control, clinical trial and pharmacological research. The characteristics of microfluidics such as rapid, miniature, automatic, low consumption and high efficiency have been effectively reflected, while, there still need to be improved in the aspects of precision, accuracy and commercialization. The development prospect of microfluidics in drug discovery and traditional Chinese medicine quality control was also discussed. Microfluidics applied in the medical field is still in the primary stage, there are still some problems need to be solved. This review expects to provide reference for the further development of microfluidics in medical field.

[Key words] microfluidics; quality control; clinical testing; pharmacological research; drug discovery

分析仪器正向着微型化、集成化的方向发展。微流控技术因其具有分析微型化和实验通量化的特点,已被公认为 21 世纪最为重要的前沿技术之一。微流控技术主要的实现形式为微流控芯片(microfluidic chip)或者称芯片实验室(lab-on-a-chip, LOC)。其主要是指以生物化学和分析化学为基础,以微全分析系统(μ TAS)中的微机电加工技术(MEMS)为依托,以微管道网络为结构特征,将整个分析实

验室的功能,包括采样、样品前处理、反应、分离、检测等集成在一块几平方厘米的芯片上进行分析的技术^[1]。

当今的微流控技术在生物化学领域的研究已经日趋成熟,在核酸蛋白质和细胞的检测已经商品化,而在医药领域的应用尚处早期阶段。本文主要对微流控技术的发展史及其在医药领域的研究进展与前景进行介绍。

1 微流控技术的发展史

1990 年,瑞士 Ciba-Geigy 公司的 Manz 和 Widmer 首先提出了微全分析系统(micro total analysis systems,即 μ TAS)的概念^[2]。当时主要强调了分析系统的“微”与“全”及微管道网络的 MEMS 加工方法,并未明确其外形特征。1991 年,Manz 等在平板微芯片上实现了毛细管电泳与流动注射分析,从而把微系统的主要构型定位为一般厚度不超过 5 cm,面积为几到十几平方厘米的平板芯片^[3]。1994 年起,美国橡树岭国家实验室以 Ramsey 为首的研究组在 Manz 的工作基础上发表了一系列论文,改进了芯片毛细管电泳的进样方

[收稿日期] 20120314(010)
[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173649/H2817);北京中医药大学自主选题项目
[第一作者] 郭明星,在读硕士,中药质量控制方向, Tel:010-64286412, E-mail: guomingxing879@163.com
[通讯作者] * 高晓燕,医学博士,副研究员,从事中药质量控制及天然药物化学研究, Tel:010-64286412, E-mail: gaoxiaoyan0913@sina.com

法,提高了其性能和实用性,得到了广泛关注^[4,6]。同年,首届 μ TAS 会议在荷兰恩舍得(Enschede)举行,推广了 μ TAS。1995 年首家从事芯片实验室技术的 Caliper Technologies 公司成立。1999 年 HP(Agilent)与 Caliper 公司联合推出首台商品化仪器 Bioanalyzer 2100,目前主要用于 DNA,RNA,蛋白质和细胞分析。2003 年,Forbes 杂志在纪念其创刊 85 周年的一期特刊上,将芯片实验室列为影响人类未来的 15 件最重要的发明之一。2004 年 9 月美国 Business 2.0 杂志的封面文章称,芯片实验室是改变未来的 7 种技术之一。2006 年 7 月,Nature 杂志发表了一系列关于微流控技术的文章,对微流控技术作了详细的介绍,强调了微流控技术在生物医学和药物研究中的重要作用^[7,9]。由于微流控芯片具有样品消耗量少,反应速度快的特点,相对提高了检测器的灵敏度要求,接口的衔接问题成为目前限制微流控技术快速发展的关键。

2 微流控技术在医药领域的研究与应用

微流控技术在基因和蛋白质的研究中已有不少报道,展示了其便捷、快速、高效等特点。目前在医药领域的应用也逐渐得到关注,在药品质量控制、临床检测与药理研究中的应用已有一些报道。

2.1 微流控技术在药品质量控制中的应用 微流控技术应用于药品的质量控制目前尚属早期阶段。从文献报道情况来看,现阶段应用微流控技术主要是对药品主成分进行含量测定,对药品进行多组分定量检测和杂质检查的文献相对较少。

2.1.1 含量测定 陈纘光等^[10]运用微流控芯片测定了盐酸金刚烷胺片中的盐酸金刚烷胺的含量,以非接触电导检测器进行检测。实验采用 $1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}\text{HAc} + 2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}\text{NaAc} + 0.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}\text{SDS}$ 的缓冲体系,于 2.00 kV 的分离电压下进样 10 s ,在 1 min 内实现了盐酸金刚烷胺的快速检测,其线性范围为 $10\sim120\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($r=0.999\ 0$),加标回收率 $97\%\sim98\%$,RSD 1.4% 。与已报道的含量测定法线性范围 $80.48\sim281.68\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($r=0.999\ 1$),加样回收率 100.1% ,RSD 1.3% 相比^[11],缩短了检测时间,但准确度和精密度仍不及现有色谱方法。该课题组在微流控芯片的基础上利用相同的检测手段和不断改进的缓冲体系,又对多种片剂、胶囊和注射剂中的主成分进行了含量测定,其准确度和精密度有一定的提高^[12-13]。

熊开生等^[14]运用集成电导微流控芯片测定了阿司匹林中乙酰水杨酸的含量,并与药典法(2000 年版)和常规电导法的测定结果进行了比较。对同一样品进行测定,药典法测定结果为 44.3% ,常规电导法的测定结果为 44.6% ,微流控芯片测定结果为 44.5% ,相对药典法测定的误差为 0.45% ,相对常规电导法测定的误差为 0.22% ,表明该法与药典法和常规电导法无显著差别。此方法可以为某些贵重药物的现场分析提供参考,但联用的检测电极易污染和易钝化等问题仍有待解决。

2.1.2 在线分析 流动注射(FI)是一种高效进样及在线溶

液处理手段,毛细管电泳(CE)是一种高分离效率、高选择性的分析技术,将流动注射进样技术与毛细管电泳结合,是药品在线分析的一种有效方法。陈宏丽等^[15]运用微流控毛细管电泳——流动注射联用技术分离并测定了中药制剂中麻黄碱与伪麻黄碱的含量。在最佳实验条件下,麻黄碱和伪麻黄碱对照品进样频率可达 60 h^{-1} ,优于传统 FI-CE 系统(20 h^{-1})^[16]。测量 3 种含麻黄和伪麻黄碱的药品回收率:麻黄碱为 $90.3\%\sim110.5\%$,伪麻黄碱为 $89.1\%\sim109.3\%$,而传统 FI-CE 测得回收率结果^[16]:麻黄碱为 $91.2\%\sim108.2\%$,伪麻黄碱为 $92.6\%\sim107.3\%$,通过对比发现虽准确度与传统方法相比仍有差距但分析时间明显缩短。此方法为微流控技术在线分析提供了一个思考平台。

2.2 微流控技术在临床检测中的应用 随着微流控技术的日臻成熟,人们希望微流控芯片能够走出实验室,进入到应用领域并对人们的日常生活产生真正的影响,临床检测无疑是微流控芯片最为适合也是最具有潜力的应用领域^[17]。Eric. S 等^[18]发明了一种微流控芯片装置可以对全血进行无标记的生物标志物检测。这种微流控装置可以从全血样本中同时捕获多种生物标志物,然后经过冲洗释放标志物,经净化的缓冲液进入检测器。该方法可以使检测器与全血样品隔离,而且通过有效的浓缩标志物还可以提高灵敏度。Luc Gervais 等^[19]研制了一种毛细管驱动的多参数微流控芯片用于一步免疫分析。此芯片可以进行多种分析参数的设定,如样品流速、样品体积、试剂和受体的类型等。该微流控芯片约 $1.7\text{ cm}\times3.4\text{ cm}$,可以容纳 $20\text{ }\mu\text{L}$ 的人血清样品在平行的 6 个微通道内同时检测,其流速在 $3.3\text{ nL}\cdot\text{s}^{-1}$ ($0.46\text{ nL}\cdot\text{s}^{-1}$ 范围内)。王惠民等^[20-21]先后建立并探讨了微流控芯片电泳快速分离尿蛋白和小而密低密度脂蛋白的临床应用价值。通过自制的微流控芯片和优化的缓冲条件,可将蛋白尿初步分类,小而密低密度脂蛋白快速分离检测,有利于临床的诊断和预后判断。微流控技术的应用改善了传统临床检测耗时长、操作繁琐的缺点,但要达到家庭化“芯片实验室”的目标,仍有很大差距。

2.3 微流控技术在药理研究中的应用 在药理研究中,微流控技术不仅可以对样品实现快速、高效分离还可进行体外模拟实验。Xu 等^[22]发明了一种芯片可持续的将血液样品中的血浆和血细胞进行分离,而且不破坏血细胞,此装置为药代动力学血浆样品研究提供了方便。黄黎明等^[23]采用微流控芯片分析技术,研究了黄芪、山茱萸对肾炎小鼠尿蛋白谱的影响。该芯片整合了样品分离、染色、检测等多个实验步骤,可以同时完成 11 个样品的分析工作。其突出优点在于通过芯片通道中的微流控操作,在低于普通化学分析几个数量级的体积(纳升至微升)水平上,实现了微机控制的高效率、自动化定量操作。戴小珍等^[24]基于微流控芯片构建了一种新的体外血管生成模型,该系统不仅能为内皮细胞生长提供一种近似于载体的微环境,并能实时监测内皮细胞对其微环境所发生变化的响应,对促血管生成药物或者抗血管生成药物的筛选提供一个合适的检测平台。

随着液质连用技术的广泛应用,体内药物研究尤其是药物代谢物的研究得到关注,如应用 LC-MS/MS 研究肉桂水提取物对大鼠尿液代谢物组的影响^[25]。微流控技术也可以与液质连用技术相结合进行药物分析, Kevin Y Zhu 等^[26]应用微流控芯片纳升液相色谱串联质谱(nano-HPLC-Chip-MS/MS) 分析药物滥用后的人头发代谢物,其灵敏度比传统 HPLC-MS/MS 高 10 ~ 30 倍,且不需要液液萃取或固相萃取等前处理过程。

3 微流控技术在医药应用中的前景展望

目前微流控技术在医药中的应用,尤其是在中药领域的应用尚处早期阶段。但从实践应用发展的角度看,微流控技术的优势可在医药领域得到有效发挥,尤其是在新药研发、中药质量控制中发展空间很大。

3.1 微流控技术在新药研发中的应用前景

3.1.1 天然药物筛选 天然药物筛选是现阶段新药研发的重要途径。目前天然产物活性成分的筛选主要基于酶、受体、蛋白质技术,因此在筛选过程中主要考虑的问题是:靶标物质的筛选、先导化合物的识别与优化和活性成分的高通量筛选^[27]。在靶标物质的筛选过程中,微流控芯片可以针对多个治病指标从天然产物活性成分中筛选合适的靶标;在先导化合物的识别与优化过程中,通过化合物与微流控芯片上的特定的靶点或抑制、催化某种反应的相关联性进行筛选;在活性成分的高通量筛选过程中,微流控技术中的很多技术如多路系统、微孔阵列、基件式微流控法和浓度梯度法,都已经应用到天然药物筛选的过程中。

3.1.2 中药方剂筛选 应用微流控技术对我国中药中的传统古方、验方在分子和细胞水平进行快速的筛选和验证,能够促进我国中药的发展,保护珍贵中药组方的研究和整理。已报道研制出一种高效液相高容量芯片串联四级杆飞行时间质谱仪(HPLC-UHC-Chip/Q-TOF MS),用此仪器对极性较宽的混合成分(阿替洛尔、咖啡因、*N*-乙酰普鲁卡因胺、普萘洛尔、甲氧维拉帕米、丙咪嗪)进行分析,发现其灵敏度是普通 LC/MS 的 4 ~ 30 倍^[28],所具有的较宽的极性范围可用于中药多组分成分分析。Pravin K 等^[29]应用基于芯片的超氧化物歧化酶研究 6 种中药(葛根、甘草、黄芩、陈皮、杏仁、枳壳)的抗氧化和辐射防护作用,此方法简单、快速,可用于具有辐射防护作用的中药的高通量筛选。目前,细胞吸收模型常用于中药有效成分的筛选及有效成分吸收机制的研究^[30],体外细胞模型是研究中药药效的有效方法。Jean-Matthieu Prot 等^[31]应用微流控芯片培养肝细胞并对扑热息痛导致的肝细胞毒性在转录组学、蛋白质组学和代谢组学方面进行了研究,此研究可以为中药毒性成分筛选提供借鉴。

3.1.3 药物制剂研究 微流控芯片可通过对液体流的控制,以预期方式来释放药物,用于制作药物控释递送体系。已研制出一种硅材质的微芯片,可通过电刺激释放一种或多种化学物质。微流控技术还可用于制备乳剂和微球。H C Lin 等^[32]应用电喷雾微流控芯片来制备聚乙丙交酯乳剂,其最小粒径可达 4 μm 。胡雪等^[33]应用 T 型微通道装置制备

了尺寸均匀的壳聚糖微球。研究了乳化剂用量、油水两相流速比和流速等条件对乳液粒径的影响,并尝试制备了粒径在几十到几百微米均匀可控的壳聚糖微球。制备得到的壳聚糖乳液粒径分布系数 < 10%。

3.2 微流控技术在中药质量控制中的应用前景

3.2.1 有效成分含量测定 目前我国已有应用微流控技术对药品进行含量测定的报道,有效体现了微流控技术分析速度快,试剂用量少,干扰因素少等优点。但从整体上看,大多是针对简单的化学药品或单一中药制剂进行的研究。微流控技术多通道高效分离的特点,在中药多组分或复杂成分含量测定中的优势还没有得到有效发挥。分析其原因主要是微流控技术应用于中药含量测定还有一些问题没有解决,如微通道极易被堵塞、检测器接口的衔接、芯片的标准化与商品化等问题。这些问题如能得到很好解决,微流控技术在中药多组分或复杂成分含量测定中的应用将会得到很大推广。

3.2.2 与生物效应指纹图谱相结合 中药指纹图谱技术现已成为中药质量控制的重要手段,该技术能够较全面的反应中药所含的化学物质群。但我们知道,各化学成分的数量有时很难和生物效应有直接的强弱关系。通过分离获取中药的各化学成分并测量其生物效价可以很好的反映其质量,但此工作耗时耗力,现实难以应用。李建新等提出了将生物效应指纹图谱与微流控相结合的思想^[34]。目前已有多种微流控细胞芯片用于生物分析,如动物细胞芯片、植物细胞芯片、微生物细胞芯片^[35]。应用现有的已成熟的分离手段——色谱分离,结合分子确定手段——MS 或 NMR,再应用微流控技术对细胞的生物效价的成熟研究,这三者结合起来控制中药原料及制剂的质量,对中药整体性认识将会有个突破性的发展,同时对于中药的质量控制将会提高到一个新的层次。

4 结语

微流控技术在医药领域的应用前景广阔,将微流控技术应用于新药研发及中药质量控制中将会有很大发展空间。但目前仍存在一些亟待解决的问题,例如微通道中易形成泡沫和死体积影响药物的分离检测;与高灵敏检测器的串联应用仍处于研究阶段,检测接口的衔接问题还没有得到有效解决,影响了其测量的准确度与精密性;芯片的集成化和商品化程度不高,阻碍了微流控技术在医药领域的广泛应用。但微流控技术分离快速高效、前处理简单、样品用量少、分析速度快、适于高通量等特点已经得到医药工作者的关注,相信通过以上问题的解决,微流控技术在医药领域的应用将会有突破性发展。

[参考文献]

- [1] 林炳承. 微流控芯片实验室及其功能化[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(1):1.
- [2] Manz A, Graber N, Widmer H M. Miniaturized total chemical-analysis systems: a novel concept for chemical sensing[J]. Sens Actuators B Chem, 1990, 1:244.
- [3] Harrison D J, Fluri K, Seiler K. Micromachining a

- miniaturized capillary electrophoresis-based chemical analysis system on a chip [J]. *Science*, 1993, 261:895.
- [4] Stephen C Jacobson, Roland Hergenroder, J Michael Ramsey, et al. Effects of injection schemes and column geometry on the performance of microchip electrophoresis devices[J]. *Anal Chem*, 1994, 66:1107.
- [5] Stephen C Jacobson, Roland Hergenroder, J Michael Ramsey, et al. Open channel electrochromatography on a microchip[J]. *Anal Chem*, 1994, 66:2369.
- [6] Stephen C Jacobson, Roland Hergenroder, J Michael Ramsey, et al. Microchip capillary electrophoresis with an intergrated postcolumn reactor [J]. *Anal Chem*, 1994, 66:3472.
- [7] George M Whitesides. Overview the origins and the future of microfluidics[J]. *Nature*, 2006, 442:368.
- [8] Jamil El-Ali, Peter K Sorger, Klaves F Jenden. Cells on Chips[J]. *Nature*, 2006, 442:403.
- [9] Paul Yager, Thayne Edwards, Elain Fu, et al. Microfluidic diagnostic technologies for global public health[J]. *Nature*, 2006, 442:412.
- [10] 蔡自由, 李永冲, 陈纘光, 等. 微流控芯片测定盐酸金刚烷胺片中的盐酸金刚烷胺[J]. *分析测试学报*, 2011, 30(4):453.
- [11] 赵德华, 贺凯, 马玲, 等. HPLC-ELSD 法测定盐酸金刚烷胺片的含量 [J]. *宁夏医学杂志*, 2011, 33(11):1045.
- [12] 蔡自由, 李永冲, 陈纘光. 微流控芯片测定盐酸吗啡瓜片含量[J]. *药物分析杂志*, 2011, 31(8):1492.
- [13] 李永冲, 蔡自由, 童艳丽, 等. 盐酸雷尼替丁胶囊中盐酸雷尼替丁的微流控芯片测定 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(10):2361.
- [14] 熊开生, 冯裕钊, 陈志莉, 等. 微流控芯片测定阿司匹林中乙酰水杨酸含量 [J]. *现代仪器*, 2008(5):33.
- [15] 陈宏丽, 张玉霞, 程玉桥, 等. 微流控毛细管电泳-流动注射联用技术在分离和测定中药制剂中麻黄碱与伪麻黄碱的应用 [J]. *兰州大学学报*, 2007, 43(3):75.
- [16] Chen H, Chen X, Pu Q, et al. Separation and determination of ephedrine and pseudoephedrine by combination of flow injection with capillary electrophoresis[J]. *J Chromatogr Sci*, 2003, 41(1):1.
- [17] 赵亮, 黄岩宜. 微流控技术与芯片实验室 [J]. *大学化学*, 2011, 26(3):1.
- [18] Eric Stern, Aleksandar Vacic, Nitin K Rajan, et al. Label-free biomarker detection from whole blood [J]. *Nat Nanotechnol*, 2010(5):138.
- [19] Luc Gervais, Martina Hitzbleck, Emmanuel Delamarche. Capillary-driven multiparametric microfluidic chips for one-step immunoassays [J]. *Biosens Bioelectron*, 2011, 27:64.
- [20] 王惠民, 孙承龙, 王跃国, 等. 微流控芯片电泳在快速分离尿蛋白中的临床应用价值 [J]. *中华检验医学杂志*, 2004, 27(9):551.
- [21] 王惠民, 汪骅, 金庆辉, 等. 微流控芯片电泳测定血清小而密低密度脂蛋白及临床应用价值 [J]. *临床检验杂志*, 2008, 26(4):253.
- [22] Xian-Bo Zhang, Zeng-Qiang Wu, Kang Wang, et al. Gravitational sedimentation induced blood delamination for continuous plasma separation on a microfluidics chip [J]. *Anal Chem*, 2012, 84:3780.
- [23] 黄黎明, 石晓强, 梁恒. 黄芪、山茱萸对肾炎小鼠尿蛋白谱的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(13):1324.
- [24] Xiaozhen D, Shaoxi C, Qunfang Y, et al. A novel in vitro angiogenesis model based on a microfluidic device [J]. *Chin Sci Bull*, 2011, 56(31):3301.
- [25] 张启云, 李冰涛, 徐国良, 等. 肉桂水提物对正常大鼠尿液代谢物组的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(17):164.
- [26] Kevin Y Zhu, K Wing Leung, Annie K L Ting, et al. Microfluidic chip based nano liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry for the determination of abused drugs and metabolites in human hair[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 402:2805.
- [27] 刘妍如, 黄荣清, 肖炳坤, 等. 微流控芯片技术及其在天然产物活性成分筛选中的应用 [J]. *天然产物研究与开发*, 2010, 22:535.
- [28] Chunxia Zhao, Zeming Wua, Gang Xue, et al. Ultra-high capacity liquid chromatography chip/quadrupole time-of-flight mass spectrometry for pharmaceutical analysis[J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218:3669.
- [29] Pravin K Naogharea, Ho Taik Kwon, Joon Myong Song. Development of a photosensitive, high-throughput chip-based superoxide dismutase (SOD) assay to explore the radioprotective activity of herbal plants [J]. *Biosens Bioelectron*, 2009, 24:3587.
- [30] 陈晓萌, 陈畅, 李德凤, 等. 中药有效成分辨识的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(12):249.
- [31] Jean-Matthieu Prot, Andrei Bunesco, Bénédicte Elena-Herrmann, et al. Predictive toxicology using systemic biology and liver microfluidic ‘on chip’ approaches: application to acetaminophen injury [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 259:270.

乌头类有毒中药配伍减毒增效的研究进展

汪星^{1,2}, 孙卫², 张铁军^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

〔摘要〕 总结近年来川乌、附子常用药对在临床应用、化学研究、药理毒理研究等方面所取得的进展,为临床安全有效应用乌头类中药提供理论依据。通过阅读大量近几年川乌、附子常用药对的文献报道,对其进行总结概述。川乌和附子通过合理配伍,可达到减毒增效的作用,扩大其应用范围。目前的川乌、附子配伍减毒研究已取得了一定进展,但研究还不够深入,需要进一步研究配伍减毒增效作用的机制,为临床应用提供科学依据。

〔关键词〕 附子; 川乌; 配伍; 减毒

〔中图分类号〕 R285.5 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)18-0327-05

Progress on Decreasing Toxicity and Increasing Efficacy Through Compatibility of Aconitine Root Species

WANG Xing^{1,2}, SUN Wei², ZHANG Tie-jun^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

〔Abstract〕 To summarize the research process of universal herbal pair containing aconitine in recent years, including clinical application, chemical research, pharmacological and toxicological research, apply theoretical bases of the aconite root species safely and effectively used in clinical application. Literatures on universal herbal pair containing aconitine in recent years were summarized and analyzed. Suitable compatibility of Aconitine root species can decrease toxicity and increase efficacy, enlarge applied range. There are some advancements in studies on reducing the toxicity and increasing efficacy of aconitine by using compatibility at present, but many researches are superficial, so it is necessary for us to further study the mechanism of detoxification and synergism by using compatibility, in order to apply theoretical bases of clinical application.

〔Key words〕 Radix Aconiti; Radix Aconite Laterlis Prepapata; compatibility; decreasing toxicity

乌头类中药材临床应用历史悠久,常用的有川乌、附子 等,来源于毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的干

〔收稿日期〕 20120329(002)
〔基金项目〕 国家重大新药创制专项(2009ZX09103-443)
〔第一作者〕 汪星,硕士,从事中药新药的研发研究,Tel:022-23006841, E-mail:sunshine.wx@163.com
〔通讯作者〕 * 张铁军,研究员,从事中药质量控制研究,E-mail:tiejunzh2000@yahoo.com.cn

[32] Lin H C, Lee M H, Lin Y C. A new method for generating the emulsions and fiber by using electrospraying microfluidic chip [J]. Procedia Eng, 2011, 25:1212.

[33] 胡雪,魏炜,雷建都,等. T 型微通道装置制备尺寸均一壳聚糖微球 [J]. 过程工程学报, 2008, 8 (1):130.

[34] 史志兵,蔡民民,李建新. 中药生物效应指纹图谱构建新思路——与微流控芯片技术的结合 [J]. 中国天然药物, 2010, 8(3):162.

[35] Liu Wen-Ming, Li Li, Ren Li, et al. Diversification of microfluidic chip for applications in cell-based bioanalysis [J]. Chin J Anal Chem, 2012, 40(1):24.

〔责任编辑 邹晓翠〕