表面等离子体共振技术在中药研究中的应用

张霖峰,丰琳,苟馨匀,李泽垚,吕狄亚,曹岩

(海军军医大学药学院,上海 200433)

摘要:中药作为传统医学的重要组成部分,其活性成分筛选是阐明机制、开发新药的关键。表面等离子体共振(surface plasmon resonance,SPR)技术利用光学现象实时反映分子结合的动力学与亲和力信息,具有实时检测、定量分析等优点,在中药研究中极具潜力。本文围绕病毒感染性疾病、肿瘤性疾病、代谢性疾病、心血管系统疾病领域,系统阐述 SPR 技术在中药研究中的进展,分析针对各类疾病的 SPR 研究策略、典型案例及技术优势,并探讨该领域面临的挑战与发展方向,为中药现代化提供参考。

关键词:表面等离子体共振;中药;活性成分;疾病靶点;相互作用分析

中图分类号:R284 **文献标志码**:A **文章编号**:2095-5375(2026)09-1033-07

doi:10.13506/j.cnki.jpr.2026.09.011

Application of surface plasmon resonance technology in traditional Chinese medicine research

ZHANG Linfeng, FENG Lin, GOU Xinyun, LI Zeyao, LYU Diya, CAO Yan

(*School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China*)

Abstract: As an integral component of traditional medicine systems, the screening of active ingredients of traditional Chinese medicine (TCM) is crucial for elucidating their underlying mechanisms of action and developing novel herbal-derived therapeutics. Surface plasmon resonance (SPR) technology, which capitalizes on physical optical phenomena, enables real-time insights into the kinetics and affinity of biomolecular interactions. Featuring real-time detection and quantitative analysis, SPR holds great potential in TCM research. This article presents a systematic review of the progress achieved in the application of SPR technology in TCM research focusing on four major disease categories: viral infections, tumors, metabolic disorders, and cardiovascular diseases. We elaborated on the SPR-based research strategies, representative cases and technological advantages for each disease type, and synthesized the key challenges and future directions in this field. The aim of this review is to provide a valuable reference for advancing the modernization of traditional Chinese medicine.

Key words: Surface plasmon resonance; Traditional Chinese medicine; Active ingredients; Disease targets; Interaction analysis

中药具有成分复杂、多靶点、多途径发挥作用的特点,其有效成分的鉴定与筛选一直是中药现代化研究的核心难题。表面等离子体共振(surface plasmon resonance,SPR)技术是一种基于物理光学原理的生物传感技术,能够实时监测生物分子之间的相互作用。基于 SPR 技术,可无需标记、实时动态监测中药活性分子与受体的结合过程,准确获取结合亲和力(K_D)、结合速率常数(ka)和解离速率常数(kd)等动力学参数,为揭示其作用靶点和信号通路提供直接证据。本文将聚焦病毒感染性疾病、肿瘤性疾病、代谢性疾病、心血管系统疾病领域,结合最新研究成果阐述 SPR 技术在各类疾病的中药研究中的具体应用,旨在全面展现该技术的应用价值,推动中药活性成分筛选技术的革新与发展。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.82473892、82174092)

作者简介:张霖峰,男,研究方向:中药活性成分和作用机制,E-mail:2945405415@qq.com

通信作者:曹岩,男,博士,副教授,研究方向:高通量药物筛选技术,E-mail:caoyan@smmu.edu.cn

1　SPR 技术原理与筛选优势

1.1　SPR 技术原理　SPR 技术的原理是基于表面等离子体波的光学现象。当偏振光以特定角度入射到金属薄膜与介质的界面时,若入射光的频率与金属表面自由电子的振荡频率匹配,会激发表面等离子体共振,导致反射光强度在特定角度处显著下降[1]。当金属薄膜表面固定的配体与样品中的分析物发生特异性结合时,界面处的折射率会发生变化,进而引起共振角或共振信号强度的改变。通过监测这种信号变化,可实时分析配体与分析物之间的相互作用过程,计算出两者的 K_D、ka 和 kd 等重要参数,从而判断分析物是否为潜在活性成分[2-3]。

1.2　SPR 技术在中药活性成分研究中的特点　将 SPR 技术用于中药活性成分的研究具有多种优势。SPR 技术检测时,无需标记待测的小分子,因此可以避免修饰标记对化合物活性的影响,更真实地反映中药成分与靶点之间的亲和力[4-5]。SPR 技术可实时记录中药成分与靶点结合、解离的全过程,获取分子相互作用的动态信息,为分析活性成分的作用机制提供直接依据[6]。SPR 技术可以评估候选化合物的结合特异性与竞争性,避免假阳性结果的干扰。SPR 技术通过固定靶标蛋白,依次引入不同浓度的待测成分,精确测定其 K_D,为活性成分的排序与优化提供定量依据。SPR 技术能够检测到低至纳摩尔甚至皮摩尔浓度的小分子化合物,且可通过特异性靶点固定实现对目标成分的精准筛选,有效排除干扰成分的影响[7]。此外,SPR 技术用于中药活性成分筛选所需的提取物或单体成分用量极少,降低了样品制备成本,尤其适用于稀有中药成分的筛选[8]。

2　SPR 技术在不同疾病类型中药活性成分筛选中的应用

2.1　病毒感染性疾病　病毒感染过程通常始于病毒表面特异性蛋白与宿主细胞表面受体的特异性识别和结合。随后病毒通过膜融合或内吞作用进入宿主细胞,释放病毒核酸并进行复制,最终完成病毒颗粒的装配和释放[9-10]。在这一系列感染过程中,病毒与宿主的相互作用靶点成为药物开发的关键。SPR 技术通过将病毒相关靶点固定在传感器芯片表面,实时监测和分析中药提取物中活性成分与靶点蛋白的结合动力学参数,不仅可以快速筛选出能够阻断病毒与宿主细胞结合的有效成分,还能发现可能抑制病毒核酸复制或蛋白质合成的潜在活性分子,为抗病毒中药的现代化研究提供了重要的技术支撑。

Zhang 等[11]的研究开发了一种新型双靶点 SPR 生物传感器,将含有受体结合域(receptor binding domain,RBD)的刺突蛋白(spike protein,S protein)和血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2,ACE2)同时固定在 CM5 传感器芯片上,以实现高通量筛选。选取柴胡、甘草、葛根等 6 种具有潜在抗严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,SARS-CoV-2)活性的中药,将中药提取物通过 SPR 技术进行初步筛选,结合 LC-MS 进行成分鉴定。从葛根中筛选出葛根素,并通过 SPR 技术验证其与 S 蛋白 RBD 和 ACE2 特异性结合良好,K_D 分别为 211.10、1.29 μmol·L^{-1}。该研究创新性地运用双靶点 SPR 筛选系统,证实了该系统在中药活性成分发现过程中的高效性与准确性。该系统为中药多靶点药物发现提供了新的方法,有助于深入理解中药在治疗疾病中的分子机制,并推动中药的现代化研究。

Chen 等[12]通过数据挖掘方法,在重复治疗剂量后的人血浆和尿液中检测到 132 种连花清瘟的原型和代谢物成分,其中 34 种成分通过参考标准得到确认。建立 ACE2 生物色谱系统,确定了 8 种暴露于人体并具有潜在 ACE2 靶向能力的成分。并通过分子对接,进一步确认这些成分与 ACE2 的结合能力和潜在作用位点。SPR 技术确定了新绿原酸、苦杏仁苷和野樱苷与 ACE2 结合良好,K_D 分别为 7.880、0.221、0.268 μmol·L^{-1}。SPR 技术不仅验证了生物色谱系统筛选结果,更揭示了其与 ACE2 受体的特异性结合模式,并且 SPR 实验结果能与分子对接结果相互支持,共同验证了候选成分与 ACE2 蛋白的结合能力和潜在作用位点。这种定量分析与分子对接的交叉验证,显著提升了活性成分预测的准确性。

Xu 等[13]通过荧光共振能量转移技术筛选发现,虎杖中有效成分虎杖苷和白藜芦醇是潜在的 3C 样蛋白酶(3-chymotrypsin-like protease,3CLpro)和木瓜蛋白酶样蛋白酶(papain-like protease,PLpro)水解活化的抑制剂,SPR 技术证实虎杖苷和白藜芦醇对 SARS-CoV-2、严重急性呼吸系统综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus,SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome coronavirus,MERS-CoV)的 3CLpro 和 PLpro 具有高亲和力,结合呈现出强烈的剂量依赖关系,虎杖苷与它们的 3CLpro 结合的 K_D

分别为 16.01、5.428 、16.44 μmol·L^{-1},与它们的 PLpro 结合的 K_D 分别为 39.53、1.976、7.745 μmol·L^{-1};白藜芦醇与它们的 3CLpro 结合的 K_D 分别为0.981 2、92.51、7.312 μmol·L^{-1},与它们的 PLpro 结合的 K_D 分别为 12.35、1.555、6.100 μmol·L^{-1}。上述研究表明 SPR 技术在病毒性疾病相关中药活性成分的筛选与验证中展现了强大的应用潜力,不仅显著提高了筛选效率,还为深入解析中药有效成分、开发广谱抗冠状病毒制剂提供精准定量支撑。

Du 等[14]回顾性研究了 123 例新型冠状病毒感染患者的临床数据,并结合 TCMSP 数据库筛选出 7 个有效抑制新型冠状病毒 3CLpro 作用的活性成分,SPR 结果显示没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate,EGCG)和 3CLpro 的亲和力良好,K_D 为 6.17 μmol·L^{-1}。并将 SPR 技术与临床数据、分子对接相结合,对 EGCG 与新型冠状病毒感染的结合位点进行了深入分析,这种多层次的验证方法不仅提高了筛选结果的可信度,也为中药活性成分的研究提供了新的思路,更全面、精准地揭示了中药活性成分与病毒靶点之间的相互作用关系,从而为抗病毒中药的精准开发奠定基础。

SPR 技术在病毒相关中药研究中已展现出显著优势,不仅对潜在抗病毒成分高效、精准识别,并且逐步向多靶点检测、多技术联用方向发展,系统解析中药复方中多成分对病毒感染关键靶点的协同作用机制,进而深入阐释中药“君臣佐使”配伍理论在抗病毒过程中的科学内涵。

2.2 肿瘤性疾病 在中药抗肿瘤研究领域,SPR 技术同样展现出广阔的应用前景。肿瘤具有高度异质性、复杂的信号调控网络及易产生耐药等独特病理特征,对靶点选择性与作用精准度的要求显著高于其他疾病。研究表明,多种中药提取物不仅能特异性结合肿瘤细胞的关键靶点蛋白,还可干扰肿瘤细胞信号通路,抑制增殖与迁移[15]。SPR 技术为中药抗肿瘤活性成分的发现提供了高效、精准的技术平台,推动了传统药物的现代化研究进程。

Zheng 等[6]综合运用 UPLC-MS/MS、网络药理学等多种技术手段,揭示了解毒三根汤在抗结直肠癌中的生物活性成分,确定了白藜芦醇-碳酸酐酶 9、染料木黄酮-棕榈油酰蛋白羧酸酯酶,和山柰酚-3-O-鼠李糖苷-二肽酶 1 是最具潜力的“小分子药物-靶蛋白”组合,并通过 SPR 技术和微量热泳动(microScale thermophoresis,MST)实验证实了它们之间的直接结合,SPR 结果显示他们的 K_D 分别为 49.10、30.20、26.60 μmol·L^{-1}。SPR 技术主要适用于固相表面的生物分子相互作用研究,更有利于研究膜蛋白等固相表面的分子相互作用;MST 则能够在溶液中接近生理条件下精确测定 K_D,两种技术互补,提升了结直肠癌相关靶点与小分子结合的可信度,为后续体内外实验奠定了坚实基础,推动了解毒三根汤活性成分向临床转化的进程。

Zhou 等[16]采用 SPR 技术验证了知母皂苷 AⅢ与野生型热休克蛋白 90(Heat-shock protein 90,HSP90)的相互作用并解析其结合机制。首先通过 SPR 技术证实二者的直接结合,K_D 为 28.3 μmol·L^{-1},随后构建 HSP90 的 ASN51、LYS58 和 PHE138 位点丙氨酸突变体,纯化后在相同 SPR 条件下检测结合亲和力。结果显示,突变体与知母皂苷 AⅢ的 K_D 为 104.6 μmol·L^{-1},显著高于野生型,证实该三位点为二者特异性结合的核心位点。SPR 技术通过野生型与突变体的结合动力学参数对比,实现结合位点的定性与定量双重确证,为靶点验证提供了直接分子证据,并与靶点功能研究的融合,形成完整的研究闭环,为小分子药物作用靶点及结合机制解析提供了关键技术支撑。

Li 等[17]通过 SPR 技术测定小檗胺与溴结构域蛋白 4(bromodomain-containing protein 4,BRD4)的亲和力。结果表明,小檗胺以剂量依赖性方式与 BRD4 蛋白结合,K_D 为 10 μmol·L^{-1}。同时,SPR 技术与均相时间分辨荧光技术形成互补验证,表明小檗胺对 BRD4 具有中等强度的功能抑制作用。并通过分子对接和分子动力学模拟,预测了小檗碱与 BRD4 的相互作用模式。SPR 技术作为靶点结合验证的核心技术,其与均相时间分辨荧光技术的联用,为中药活性成分的作用靶点筛选及抑制剂鉴定提供了可借鉴的技术范式,为中药的现代化研究和临床应用奠定坚实基础。

Hao 等[18]通过虚拟筛选发现黄芩素为程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1,PD-L1)的高亲和力候选化合物,并采用 SPR 技术定量测定黄芩素与 PD-L1 及微管相关蛋白 1 轻链 3β(Microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta,LC3B)的结合特征,检测结果显示 K_D 分别为 2.54、3.6 μmol·L^{-1},直接证实黄芩素与 PD-L1 和 LC3B 均存在特异性结合,为黄芩素的分子胶作用提供了量化的动力学证据,弥补了虚拟筛选仅能预测结合趋势、无法提供实际结合参数的不足。此外,SPR 检测结果与 MST、免疫共沉淀及双分子荧光互补技术结果形成互补验证,为靶向蛋白降解类小分子的靶点结合验证建立了精准的动力学分析范式,也为黄芩素作为

分子胶桥接 PD-L1 与 LC3B 的假说奠定了关键实验基础。

SPR 技术还可用于肿瘤多药耐药相关成分的筛选,Cao 等[8]建立了结合慢病毒颗粒稳定策略的 SPR 生物传感器,用于筛选 P-糖蛋白的配体。P-糖蛋白是肿瘤多药耐药的关键蛋白,其过度表达会导致药物外排增加,降低治疗效果。该研究通过运用慢病毒载体膜蛋白稳定技术,结合 SPR 技术从中药提取物中筛选出厚朴酚、和厚朴酚和白藜芦醇 3 种潜在 P-糖蛋白配体,K_D 分别为 15.88、65.44、70.01 μmol·L^{-1},表明 3 种化合物能抑制 P-糖蛋白的药物外排活性,逆转肿瘤细胞的多药耐药性。该研究采用慢病毒载体膜蛋白稳定策略来维持 P-糖蛋白的脂质环境及正确构象,再结合 SPR 技术,建立 P-糖蛋白潜在抑制剂的快速筛选手段,实现了获得逆转 P-糖蛋白介导的肿瘤多药耐药性的候选药物分子,为肿瘤耐药的中药干预提供了候选成分。

SPR 技术能够高效筛选出高选择性、高亲和力的中药抗肿瘤活性成分,降低非特异性结合带来的干扰。SPR 技术与均相时间分辨荧光技术、MST 等现代技术联用,可进一步提高中药抗肿瘤研究的靶向性与可靠性,为肿瘤精准干预提供实验依据。这种多维度研究策略有助于推动中药现代化发展,也为新型抗肿瘤药物的研发提供了坚实的科学基础。

2.3　代谢性疾病　代谢类疾病主要包括非酒精性脂肪肝(NAFLD)、酒精性肝病(ALD)等。作为全球公共卫生的重大挑战,其发病机制复杂。近年来,中药因其多靶点调控优势,在干预 NAFLD 等疾病中展现出广阔前景。研究表明,中药中的黄酮类、多酚类成分可通过调节 AMPK、PI3K/Akt 及 PPARγ 等关键信号通路,改善糖脂代谢平衡[19-20]。结合现 SPR 技术,有望通过多靶点、多通路分析加速活性成分筛选与机制解析,推动代谢性疾病防治策略的创新与优化。

Yu 等[19]通过构建 NAFLD 小鼠模型,发现瓜蒌皮注射液可显著减轻肝脏脂质沉积和炎症反应。体内外实验一致证实,阻断 KLF6/ABCC5 通路是瓜蒌皮发挥保肝作用的关键机制。SPR 结果显示瓜蒌皮注射液中芦丁、芹菜素、木犀草素与 KLF6 具有很高的结合亲和力,K_D分别为 382、308、325 μmol·L^{-1}。SPR 技术弥补了单一参数分析技术的不足,进一步支持了分子对接的结果,更全面地描述分子间的相互作用,验证了其分子作用基础。通过多种技术与 SPR 的联用,增强了实验结果的可靠性和全面性,为研究生物分子相互作用提供了更深入、更全面的视角。

Zhang 等[20]通过虚拟筛选天然产物库,发现异银杏双黄酮(isoginkgetin,ISOGK)是一种潜在的 ATP 柠檬酸裂合酶(ATP citrate lyase,ACLY)抑制剂,并在体外实验中验证了 ISOGK 对 ACLY 酶活性的抑制作用。通过分子对接分析,确认 ISOGK 与 ACLY 的直接相互作用。SPR 技术动态监测 ISOGK 与 ACLY 的结合与解离过程,显示他们的亲和力良好,K_D为 5.1 μmol·L^{-1},验证了分子对接的结果,为深入理解其作用机制提供了重要依据。SPR 技术的高通量特性使得能够快速筛选大量天然产物,显著提高了发现活性成分的效率。该研究通过整合虚拟筛选、分子对接和 SPR 技术,构建了一个高效、精准的活性成分筛选平台,为代谢性疾病的中药现代化研究提供了可借鉴的技术路径。

Luo 等[21]提出了基于顺序代谢物鉴定方法、网络药理学、分子对接和 SPR 分析的集成策略,用于快速鉴定中药中的活性成分。以白芍为例,通过口服灌胃法和静脉采样法研究了白芍的顺序生物转化过程,包括肠道吸收和代谢以及肝脏代谢,利用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS 分析血液样品。然后通过网络药理学,探讨了潜在靶点和可能的作用机制及白芍的体内代谢物。分子对接显示,白芍成分与 NFKB1 和 PRKAG1 等靶点成功对接,进一步通过 SPR 验证了没食子酸与 NFKB1 和 PRKAG1 具有较好的亲和力,K_D分别为 28.6、14.0 μmol·L^{-1},深入揭示了其与靶点结合的强度和稳定性。该研究方法结合顺序代谢物鉴定、网络药理学、分子对接及 SPR 技术,克服了传统单一技术手段的局限性,提升了中药活性成分研究的深度和广度。

代谢性疾病机制复杂且个体差异显著,SPR 技术可通过聚焦糖脂代谢关键靶点,实时监测生物分子间的相互作用,快速识别高特异性活性物质,不仅提供了精确的动力学参数,揭示了中药活性成分与靶点蛋白结合的具体模式,还可区分不同成分的作用时序与协同效应,为多组分中药体系的机制解析提供了高精度工具。将 SPR 技术与动物实验等联用,有助于构建从靶点识别到机制验证的完整体系,推动中药在代谢性疾病领域从经验应用走向精准化、现代化研究。

2.4　心血管系统性疾病　心血管系统性疾病是全球致死率居前列的疾病类型之一,其发病机制与血管内皮功能异常、凝血功能紊乱、心肌细胞损伤等过程密切相关,关键作用靶点包含血管紧张素转换酶、凝血酶、心肌肌钙蛋白等[22-23]。SPR 技术能够通过这些与心血管相关的靶点,筛选出具备保护心血管

功能作用的中药活性成分,并验证活性成分和靶点间的亲和力。

Wu 等[22]为弥补传统的可溶性血管紧张素转换酶抑制剂(soluble angiotensin-converting enzyme inhibitor,sACEI)筛选技术无法获取分子结合动力学参数、检测结果易受干扰等缺点,构建了“虚拟筛选-SPR 技术验证-酶活功能确证”的多模态筛选体系。以卡托普利为阳性对照,采用 SPR 技术测定不同代谢物与 sACEI 的结合亲和力,结果显示,异槲皮苷与 sACEI 的特异性结合良好,K_D 为 5.76 μmol·L^{-1},白藜芦醇与 sACEI 无直接结合活性,其余代谢物与 sACEI 的结合呈剂量依赖性。进一步相关性分析表明,SPR 技术所得 K_D 与分子对接结合能呈显著负相关,与体外酶活测定结果呈显著正相关。该结果搭建起分子结合特征与功能活性之间的关联桥梁,为天然 sACEI 的研发提供了直接的分子动力学证据及精准的参数支撑。

Chen 等[23]研究毛冬青提取物毛冬青皂苷 C(pubescenoside C,PBC)减轻心肌缺血再灌注损伤的机制时,采用 SPR 技术先检测了 PBC 与 HSP90 和糖原合酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β,GSK3β)的结合亲和力,明确 HSP90 为 PBC 的特异性结合靶点,K_D 为 7.64 μmol·L^{-1};再探究 PBC 干预下 HSP90 与 GSK3β 的互作结合特征,发现其使二者结合的 K_D 由 1.0 μmol·L^{-1} 降至 0.182 μmol·L^{-1},证实 PBC 具有可增强二者结合能力的调控作用;同时将 SPR 技术与分子对接结果互补验证,从分子结合层面为 PBC 调控 HSP90/GSK3β 通路的核心机制提供直接、定量的实验证据。

Zhao 等[24]采用网络药理学、分子对接、SPR 技术及分子动力学模拟等多种研究方法,系统探究了西甲奇方治疗慢性心力衰竭的活性成分及其作用机制。通过网络药理学方法构建“成分-疾病-靶点”网络,筛选出黄芪苷 Ⅳ、芒柄花素、奇壬醇等 6 个核心成分,以及 IL-6 和 STAT3 两个核心靶点。分子对接结果显示芒柄花素与 IL-6 和 STAT3 对接较好。SPR 结果显示芒柄花素与 IL-6 和 STAT3 亲和力较高,K_D 分别为 250、772 μmol·L^{-1},验证了分子对接和网络药理学的结果,明确了芒柄花素作为西甲奇方中调控 IL-6-STAT3 信号轴的关键成分。SPR 技术不仅验证了网络药理学所预测的成分-靶点相互作用,还提供了具体的动力学参数,为阐明西甲奇方治疗慢性心力衰竭的多成分-多靶点机制提供了坚实的实验依据。

心血管系统性疾病涉及离子通道等关键靶点,SPR 技术提供更精确研究手段,能精准测定中药活性成分与心血管相关靶蛋白的动力学参数,揭示结合特异性与作用强度。以 SPR 技术为核心筛选工具,靶向关键通路可快速识别高效活性物质。SPR 技术与其他先进技术联用形成多层次研究体系,为解析中药活性成分治疗心血管系统性疾病机制提供强大支撑,可快速鉴定有潜在治疗价值的成分并深入解析机制,为开发新型药物奠定基础。

3 小结

本文围绕 SPR 技术在中药领域的应用展开,聚焦病毒、肿瘤、代谢、心血管疾病四大核心方向。SPR 技术凭借实时、无标记、高灵敏的优势,在中药活性成分筛选、靶点鉴定、作用机制解析等方面发挥关键作用,为中药抗病原体侵袭、抑制肿瘤增殖、调控代谢紊乱、改善心血管功能提供了精准的研究手段。SPR 技术的无标记特性使中药活性成分与靶蛋白相互作用的研究更加接近生理环境,有效避免了荧光或同位素标记可能带来的空间位阻或功能干扰。该技术的应用打破了中药作用机制模糊的瓶颈,推动中药研究向标准化、科学化迈进,为中药现代化开发与临床转化提供了重要支撑。

尽管 SPR 技术已在中药相关研究中取得显著进展,但中药体系的复杂性与临床需求的多样性仍使其面临诸多待解难题,未来需在现有基础上进一步突破创新,为中药领域的发展开拓更广阔的空间。首先,膜蛋白是重要的药物靶点,这类靶点在 SPR 传感芯片表面的固定难度较大,且易发生构象变化,影响筛选结果的准确性[2]。虽然 Chen 等[2]提出了通过慢病毒载体膜蛋白稳定策略改善膜蛋白的稳定性,但不一定适用于其他靶点的固定。其次,中药提取物成分复杂,含有大量杂质(如多糖、鞣质),这些杂质可能与传感芯片表面的靶点发生非特异性结合,导致 SPR 信号受到干扰,影响活性成分筛选的准确性。如何有效去除杂质干扰、提高筛选结果的特异性,是当前面临的重要问题。再次,虽然 SPR 技术具有高通量筛选潜力,但在提高筛选通量的同时,可能会降低检测灵敏度,导致低亲和力但具有重要活性的成分遗漏。在高通量与高灵敏度之间找到平衡,是未来 SPR 技术优化的重点。最后,中药成分在体内需经过吸收、分布、代谢、排泄过程,其浓度与作用环境可能与体外 SPR 技术的筛选条件存在差异,因此 SPR 技术筛选出的高亲和力成分不一定具有体内活性。建立 SPR 筛选结果与体内活性的关联模型,是确保筛选有效性的关键[11]。

4　展望

针对上述挑战,未来 SPR 技术在中药活性成分研究中的应用可从以下方面展开。如:①开发新型传感芯片材料(如石墨烯修饰芯片、纳米材料修饰芯片),结合膜蛋白载体技术(如纳米盘、病毒样颗粒),提高膜蛋白等复杂靶点的固定稳定性与活性保留率[2,25]。例如,Cao 等[8]提出的慢病毒颗粒稳定策略可进一步拓展至其他膜蛋白靶点,为膜蛋白相关疾病的中药活性成分筛选提供技术支持。②运用 SPR 技术之前,先利用固相萃取、分子印迹技术、高效液相色谱等样品前处理方法,对中药提取物进行纯化,去除杂质干扰,提高筛选的准确性。③联用质谱、高效液相色谱、转录组学、代谢组学等技术,实现"筛选-鉴定-验证"的一体化流程,全面解析中药活性成分的作用机制。例如,SPR-MS 技术联用可在筛选出活性成分的同时直接鉴定其结构[26],SPR-转录组学联用可进一步分析活性成分的作用机制,深化对于药效机制的理解[27],此外,SPR 技术与质谱、分子对接等多学科手段的联用,可进一步增强中药活性成分识别的准确性与可靠性,并提高了药效物质筛选效率。④结合药代动力学与药效动力学模型,将 SPR 筛选得到的亲和力参数与体内药物浓度、药效指标关联,建立 SPR 筛选结果与体内活性的预测模型,提高筛选结果的可靠性[15]。例如,通过 SPR 检测中药成分与靶点的亲和力,结合 PK 研究得到体内浓度,预测其在体内的作用效果,为后续动物实验与临床研究提供指导[20]。⑤随着微流控技术与人工智能算法的深度融合,SPR 技术也定会朝着自动化、智能化方向演进,结合人工智能算法对 SPR 结果的深度挖掘,人工智能可以为揭示中药的药效物质和作用机制提供新方案,推动中医药研究走向精准化与标准化。

总之,SPR 技术凭借其独特的优势在中药活性成分研究中展现出巨大潜力。通过不断优化传感芯片材料、改进样品前处理方法、与其他先进技术联用以及结合药代动力学与药效动力学模型等策略,SPR 技术将能够更精准、高效地筛选出具有体内活性的中药成分,并深入解析其作用机制,为中药研发提供从筛选到验证的全方面技术支撑,推动中药现代化研究与临床转化迈向新的高度。

参考文献:

[1] Olaru A, Bala C, Jaffrezic-Renault N, et al. Surface plasmon resonance (SPR) biosensors in pharmaceutical analysis[J]. Crit Rev Anal Chem, 2015, 45(2): 97-105.

[2] Chen L, Lv D, Wang S, et al. Surface plasmon resonance-based membrane protein-targeted active ingredients recognition strategy: construction and implementation in ligand screening from herbal medicines[J]. Anal Chem, 2020, 92(5): 3972-3980.

[3] Liu J, Zhang Y, Li M, et al. Surface plasmon resonance biosensors: principles, optimization and applications in natural product screening[J]. Anal Chim Acta, 2022(1184): 339345.

[4] Rich R L, Myszka D G. BIACORE J: a new platform for routine biomolecular interaction analysis[J]. J Mol Recognit, 2001, 14(4): 223-228.

[5] Piliarik M, Homola J. Surface plasmon resonance (SPR) sensors: approaching their limits?[J]. Opt Express, 2009, 17(19): 16505-16517.

[6] Zheng X, Shi C, Xie Y, et al. Bioactive components of Jiedu Sangen decoction against colorectal cancer: a novel and comprehensive research strategy for natural drug development[J]. Phytomedicine, 2025(142): 156795.

[7] Wang J, Zhou H S. Aptamer-based Au nanoparticles-enhanced surface plasmon resonance detection of small molecules[J]. Anal Chem, 2008, 80(18): 7174-7178.

[8] Cao Y, Cao Y, Shi Y, et al. Surface plasmon resonance biosensor combined with lentiviral particle stabilization strategy for rapid and specific screening of P-glycoprotein ligands[J]. Anal Bioanal Chem, 2021, 413(7): 2021-2031.

[9] Roychoudhury S, Das A, Sengupta P, et al. Viral pandemics of the last four decades: pathophysiology, health impacts and perspectives[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(24): 9411.

[10] Cohen F S. How viruses invade cells[J]. Biophys J, 2016, 110(5): 1028-1032.

[11] Zhang Y, Wang D, Wang X, et al. A dual-target SPR screening system for simultaneous ligand discovery of SARS-CoV-2 spike protein and its receptor ACE2 from Chinese herbs[J]. J Pharm Biomed Anal, 2024(245): 116142.

[12] Chen X, Wu Y, Chen C, et al. Identifying potential anti-COVID-19 pharmacological components of traditional Chinese medicine Lianhuaqingwen capsule based on human exposure and ACE2 biochromatography screening[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(1): 222-236.

[13] Xu H, Li J, Song S, et al. Effective inhibition of coronavirus replication by Polygonum cuspidatum[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2021, 26(10): 789-798.

[14] Du A, Zheng R, Disoma C, et al. Epigallocatechin-3-gallate, an active ingredient of traditional Chinese medicines, inhibits the 3CLpro activity of SARS-CoV-2[J]. Int J Biol Macromol, 2021(176): 1-12.

[15] Miao K, Liu W, Xu J, et al. Harnessing the power of

traditional Chinese medicine monomers and compound prescriptions to boost cancer immunotherapy[J]. Front Immunol,2023(14):1277243.
[16] Zhou C, Yu T, Zhu R, et al. Timosaponin AIII promotes non-small-cell lung cancer ferroptosis through targeting and facilitating HSP90 mediated GPX4 ubiquitination and degradation[J]. Int J Biol Sci,2023,19(5):1471-1489.
[17] Li H, Luo K, Yang Z, et al. Berbamine suppresses the growth of gastric cancer cells by inactivating the BRD4/c-MYC signaling pathway[J]. Drug Des Devel Ther,2022(16):129-141.
[18] Hao B, Lin S, Liu H, et al. Baicalein tethers CD274/PD-L1 for autophagic degradation to boost antitumor immunity[J]. Autophagy,2025,21(5):917-933.
[19] Yu D, Li J, Wei Q, et al. Trichosanthis Pericarpium injection ameliorates non-alcoholic fatty liver disease via inhibiting the KLF6/ABCC5 pathway in mice[J]. Phytomedicine,2025(145):156998.
[20] Zhang Z, Chen M, Xu Y, et al. A natural small molecule isoginkgetin alleviates hypercholesterolemia and atherosclerosis by targeting ACLY[J]. Theranostics,2025,15(10):4325-4344.
[21] Luo Z, Liu Y, Han X, et al. Mechanism of Paeoniae Radix Alba in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease based on sequential metabolites identification approach, network pharmacology, and binding affinity measurement[J]. Front Nutr,2021(8):677659.
[22] Wu Q, Jiao Y, Luo M, et al. Detection of various traditional Chinese medicinal metabolites as angiotensin-converting enzyme inhibitors: molecular docking, activity testing, and surface plasmon resonance approaches[J]. Molecules,2023,28(20):7131.
[23] Chen S, Yao H, Lou Y, et al. Pharmacological upregulation of macrophage-derived itaconic acid by pubescenoside C attenuated myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. J Adv Res,2025(74):571-587.
[24] Zhao D, Guo K, Zhang Q, et al. Mechanism of XiJiaQi in the treatment of chronic heart failure: integrated analysis by pharmacoinformatics, molecular dynamics simulation, and SPR validation[J]. Comput Biol Med, 2023(166):107479.
[25] Ji G, Tian J, Xing F, et al. Optical biosensor based on graphene and its derivatives for detecting biomolecules[J]. Int J Mol Sci,2022,23(18):10838.
[26] Jiang H, Xu W, Bi T, et al. Screening of ligands for carbonic anhydrase II from traditional Chinese medicine Kansui by combination of in silico target prediction, surface plasmon resonance, and UPLC-HR-MS/MS[J]. Anal Bioanal Chem,2025,417(17):3879-3892.
[27] Wang Y, Wang J, Zhou T, et al. Investigating the potential mechanism and therapeutic effects of SLXG for cholesterol gallstone treatment[J]. Phytomedicine, 2024(132):155886.

(收稿日期:2026-03-24)

(上接第 1023 页)

[3] 国家药品监督管理局.关于进一步做好国家疫苗批签发机构体系建设工作的通知[Z].2020.
[4] 中国人大网.中华人民共和国疫苗管理法[EB/OL].(2019-09-29)[2026-03-16].http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201907/11447c85e05840b9b12c62b5b645fe9d.shtml.
[5] 国家市场监督管理总局.生物制品批签发管理办法(国家市场监督管理总局令第 33 号)[EB/OL].(2004-07-13)[2026-03-16].https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20040713010101941.html.
[6] 住房城乡建设部,国家发展改革委.关于批准发布生物制品(疫苗)批签发实验室建设标准的通知[Z].2024.
[7] 丁文静,顾颂青,陆明,等.疫苗类批签发检验流程中的风险点控制分析[J].中国药事,2024,38(2):143-146.
[8] 中国合格评定国家认可委员会.检测和校准实验室能力认可准则(CNAS-CL01):[S].2018.
[9] 朱价,丁宇琦,项新华.基于生命周期理论的疫苗产品质量管理研究[J].中国药学杂志,2021,56(18):1449-1452.
[10] 高晓明,项新华,陈国庆,等.疫苗批签发网络实验室质量体系的构建[J].中国药事,2021,35(8):908-914.
[11] 国家药品监督管理局.关于印发疫苗批签发机构评估工作程序实施细则(试行)的通知[Z].2022.
[12] WHO.WHO Global Benchmarking Tool(GBT) for Evaluation of National Regulatory Systems of Medical Products-Revision VI[EB/OL].(2021-05-10)[2026-03-15].https://www.who.int/publications/I/Item/9789240020245.
[13] WHO.Manual for the performance evaluation of regulatory authorities seeking the designation as WHO-listed authorities[EB/OL].(2023-11-14)[2026-03-16].https://www.who.int/publications/I/Item/9789240076969.
[14] Guzman J, O'connell E, Kikule K, et al. The WHO Global Benchmarking Tool: a game changer for strengthening national regulatory capacity[J]. BMJ Glob Health,2020,5(8):e003181.

(收稿日期:2026-05-06)