

## 人类乙醛脱氢酶 II 及其激动剂的研究进展

田 巍,王 涛,郑灿辉,董国强,吕加国,朱 驹(第二军医大学药学院药物化学教研室,上海 200433)

**[摘要]** 人类乙醛脱氢酶 II (aldehyde dehydrogenases II, ALDH2) 具有脱氢酶和酯酶等多种酶的功能,ALDH2 活性的增强将减轻因酒精、缺血等多种因素引起的肝脏、心肌损伤及某些癌症的发生。本文通过对国内外文献的分析、整理和归纳,较为全面的介绍了 ALDH2 及其激动剂的研究现状。

**[关键词]** 乙醛脱氢酶 II (ALDH2); 激动剂; 阿达-1

**[中图分类号]** R730.54 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)02-0094-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.02.004

## Progress on Human aldehyde dehydrogenase II and its agonists

TIAN Wei, WANG Tao, ZHENG Can-hui, DONG Guo-qiang, LV jia-guo, ZHU Ju (Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** The aldehyde dehydrogenase II (ALDH2) could act as both esterase and dehydrogenase. The improvement of ALDH2 activity might reduce the damage caused by alcohol and ischemia and avoid the occurrence of some certain cancers. The outline of ALDH2 and its agonists were summarized concisely through literature analysis, collation and induction in this paper.

**[Key words]** aldehyde dehydrogenase II (ALDH2); agonist; alda-1

近年来,随着对 ALDH2 研究的逐渐深入,其在医学领域的应用价值越来越受到研究者的密切关注。提高 ALDH2 活性在临床上具有重要的意义:增强 ALDH2 活性可以缓解和治疗酒精中毒症状,减弱乙醇性肝损伤程度还能够减弱体内的氧化应激反应,减缓动脉粥样硬化的进展,因此,提高 ALDH2 的活性有望成为心血管疾病治疗的突破点。此外,提高 ALDH2 活性还可以降低消化道癌,如胃癌及直肠癌的发病率<sup>[1]</sup>,并可以治疗由醛类毒性、硝酸甘油耐受性、局部缺血、白内障、某些癌症及皮炎等引起的身体机能紊乱;研究还发现某些肿瘤细胞中的乙醛脱氢酶(ALDH)的活性会增加,这一特点对于胰腺癌的诊断有很大的帮助<sup>[2]</sup>,笔者对 ALDH2 及其激动剂近年来的研究进展作一综述。

### 1 乙醛脱氢酶

乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenases, ALDH)是一组 NAD(P)<sup>+</sup> 依赖性酶<sup>[3]</sup>,人体内有 19 种 ALDH,常见的有 ALDH1~ALDH4 4 种,其中 ALDH1、ALDH3 和 ALDH4 位于细胞液内<sup>[4]</sup>,而 ALDH2 位于线粒体内。根据酶活性高低把 ALDH2 分为两类,有

活性的 ALDH2 记做 ALDH2\*1,活性很低或没有活性的 ALDH2 记做 ALDH2\*2<sup>[5]</sup>。经调查发现有 40% 的东亚人携带突变型 ALDH2\*2 的基因<sup>[6,7]</sup>。ALDH2\*2 的基因为显性遗传,即不管无活性的 ALDH2\*2 携带者的基因型是杂合子还是纯合子,ALDH2 都没有活性或者活性较低,ALDH2 基因的突变可以导致 ALDH2 活力的严重缺失。ALDH2 基因位于染色体 12q24 上,包括 13 个外显子和 12 个内含子,由 43 437 个碱基对组成,可以编码 517 个氨基酸。ALDH2\*1 基因的第 12 个外显子碱基 A 被 G 替换而变成 ALDH2\*2 基因,这种替换导致第 504 位的谷氨酸突变为赖氨酸(E504K),人们把这种突变称为 E487K 突变<sup>[8]</sup>,这一突变使得 ALDH2 酶的活性下降甚至完全丧失。根据这一突变,ALDH2 基因可被分为 ALDH2\*1/\*1(野生型纯合子,酶活性正常),ALDH2\*1/\*2(杂合子基因型,酶活性下降 30%~50%) 和 ALDH2\*2/\*2(变异型纯合子,酶活性基本丧失) 3 种基因型。

### 2 乙醛脱氢酶 II

**2.1 乙醛脱氢酶 II 的残基** 乙醛脱氢酶 II (ALDH2) 为一个四聚体(结构见图 1),4 个亚基分别用不同的颜色标注,辅助因子 NAD(P)<sup>+</sup> 和 Glu487 分别着青色和粉红色。每个亚基含有大约 500 个氨基酸残基,但它缺乏 17 个前导肽,即 ALDH2 多肽缺

**[作者简介]** 田 巍(1988-),男,硕士研究生。Tel: (021) 81871232, E-mail: tianwei0702@163.com.

**[通讯作者]** 吕加国。Tel: (021) 81871234, E-mail: ljg20060508@yahoo.com.cn.

乏 MLRAAARFCGPRLLGRLL 序列肽而包含 18 到 517 号的氨基酸残基。Steinmetz 等发现 ALDH2 的酶活性部位被烟酰胺环分为两个部分 A 部分由三个半胱氨酸(Cys301, Cys302, Cys303) 组成, B 部分由 Thr244, Glu268, Glu476 和一个与 Thr244, Glu476 结合的水分子组成。其中, Cys302 与亲核试剂容易相互作用, Glu268 易形成半缩醛和具有脱酰的作用<sup>[9]</sup>。ALDH2 的催化中心含有三个巯基基团, 其中两个作为电子供体参与某些物质的催化, 如硝酸甘油的催化反应, 另一个以二硫键的形式留在催化中心。ALDH2 每个亚基上都有一个 Na<sup>+</sup>, 但 Na<sup>+</sup> 的作用还尚待进一步研究。配体分子与 ALDH2 结合的重要氨基酸残基包括: Met124, Phe170, Leu173, Phe292, Phe296, Cys302 和 Phe459。



图 1 ALDH2 四聚体结构

## 2.2 乙醛脱氢酶 II 在体内的生物化学效应

### 2.2.1 乙醛脱氢酶 II 与醛类物质的消除

体内脂质在过氧化过程中产生的醛类有 200 多种, 其中包括 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE) 和乙醛等。4-HNE 是由脂质过氧化过程中产生的具有很高的细胞毒性的物质<sup>[10]</sup>, 它也是线粒体渗透性转换的引物和导致再灌注心肌细胞坏死的主要物质。乙醛诱导的细胞凋亡, 部分是通过激活 ERK1/2、SPAK/JNK 等信号通路所致, 而 ALDH2 基因超表达和活性的增强可磷酸化 ERK1/2、SPAK/JNK 等信号分子, 抑制氧化还原信号途径的激活, 从而减轻乙醛对心肌细胞凋亡的诱导而保护心肌细胞。但是乙醛和 4-羟基壬烯醛在体内的累积对 ALDH2 也有失活作用, 其机制是乙醛或者 4-羟基壬烯醛与半胱氨酸、组氨酸、赖氨酸等进行迈克尔加成而抑制 ALDH2 的活性。其它醛类物质也可以对机体细胞造成损伤, 从而加速衰老过程的产生。因此, 醛类物质的清除对于细胞的保护意义重大, 肝脏细胞中的 ALDH2 对醛类的清除极为重要<sup>[11]</sup>。

乙醇在体内经过乙醇脱氢酶催化生成乙醛, ALDH 催化生成乙酸, 后者经过三羧酸循环代谢, 在整个代谢过程中, 乙醛脱氢酶是限速酶<sup>[12]</sup>。参与乙醛氧化的 ALDH 主要有两种, 即线粒体 ALDH2 和胞浆 ALDH1, ALDH1 和 ALDH2 是人体肝内的两种主要的同工酶, ALDH 的同工酶中以 ALDH2 的活性最强。

### 2.2.2 乙醛脱氢酶 II 与硝酸甘油的生物激活

硝酸甘油是近一百多年来治疗心绞痛急性发作和抗局部缺血的经典药物之一, 它在体内通过生物活化代谢途径生成 NO 或 NO 相关的中间介质, 中间介质可以直接作用于鸟苷酸环化酶, 使血管平滑肌中第二信使 cGMP 的生成量增加, 继而激活下游靶蛋白 PKG(AMP 依赖性蛋白激酶), PKG 主要通过降低平滑肌细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度和降低肌球蛋白对 Ca<sup>2+</sup> 敏感性来使血管平滑肌舒张<sup>[13]</sup>。但是持续应用硝酸甘油可导致超氧阴离子、过氧亚硝基等活性氧大量产生, 阻止硝酸甘油的生物转化, 减少 NO 生成, 从而产生耐受。在硝酸甘油耐受期间, ALDH2 的活性降低, 蛋白表达水平也降低。

ALDH2 是介导硝酸甘油生物转化的关键酶<sup>[14]</sup>, 它能介导硝酸甘油的生物激活, 从而减少硝酸甘油耐受性的发生。ALDH2 可防止硝酸甘油转化为亚硝酸盐和 1,2-二硝酸甘油(1,2-GDN), 而后两者可以降低硝酸甘油诱导的血管舒张功能, ALDH2 发挥着酯酶功能, 不需要辅助因子的参与就可将羧酸酯或者其它酯转化为相应的羧酸或者醇。最近研究还发现, 硝酸甘油代谢产物亚硝酸盐能够诱导 ALDH2 的磷酸化, 从而进一步增加 ALDH2 的活性, 形成级联反应<sup>[15]</sup>。

### 2.2.3 乙醛脱氢酶 II 与 PKC $\epsilon$ 的关联

PKC $\epsilon$  能够与 ALDH2 相互作用<sup>[16]</sup>, PKC $\epsilon$ (蛋白激酶 C) 的氨基己酸同工酶活性大小与心肌保护之间有密切的关系<sup>[17]</sup>。PKC $\epsilon$  的作用机制如下所述: PKC $\epsilon$  可以直接进入线粒体将 ALDH2 磷酸化, 从而使 ALDH2 的活性提高 29% ~ 47%。PKC $\epsilon$  能引起 ALDH2 二个位点的磷酸化, 即第 185 位的苏氨酸和 412 位的苏氨酸或者 279 位的丝氨酸。在心脏局部缺血之前进行乙醇处理, 对于 PKC $\epsilon$  向线粒体的易位具有重要意义。乙醇预处理可以引起 PKC $\epsilon$  的激活, PKC $\epsilon$  易位至线粒体, 与 ALDH2 耦联从而引起 ALDH2 活性增强, 达到减轻心肌损伤的保护作用。反之, 抑制 PKC $\epsilon$  会阻碍 ALDH2 的活化。

## 3 ALDH2 激动剂及其激动作用机制

### 3.1 阿尔达-1(Alda-1)

Alda-1(分子结构见图 2)

是 ALDH2 的特异性激动剂<sup>[18~20]</sup>,它能直接提高 ALDH2 的活性,促进乙醛的代谢,减少乙醛在体内的积累,并且能降低硝酸甘油或 4-HNE 对 ALDH2 的失活作用<sup>[21]</sup>。Alda-1 能激活 ALDH2 \* 1 和 ALDH2 \* 2,使 ALDH2 \* 1 的活性提高 1.5 倍,ALDH2 \* 2 的活性提高 6 倍,在有 NAD(P)<sup>+</sup> 存在的条件下,Alda-1 可以使 ALDH2 \* 2 的活性增加 100 倍,也能相应提高 ALDH2 \* 2 对脂类的催化活性。

Alda-1 与 ALDH2 中 Val120, Met124, Phe170, Leu173, Phe292, Phe459 等残基有疏水作用力, Alda-1 中连接两个环的酰胺态氮与 Asp457 主链的羰基氧可以形成氢键作用,两个苯环可以与 Val458, Phe292, Met124 形成疏水作用<sup>[22]</sup>。在 ALDH2 \* 2 与阿尔达-1 晶体结构复合物中,活性环包括 465~477 氨基酸序列, $\alpha$ -螺旋包括了 245~262 氨基酸序列。Alda-1 与 ALDH2 在活性腔的开口处相互作用并且沿着腔延伸至腔内,它没有与有酶催化作用的关键残基直接作用,从而可以使关键残基 Cys302 和 Glu268 能够自由的作用<sup>[22]</sup>。经过实验可以推测,ALDH2 活性大小与作用物的大小或许有着紧密联系,从 ALDH2 与 Alda-1 的复合体结构模型中,可以观测到 Cys302 与 Alda-1 苯环之间可以容纳四个碳原子长度的酰基酶中间体。Alda-1 对 ALDH2 的激活不通过 PKC $\epsilon$  对酶进行磷酸化的环节,也不需要乙醇的预处理,这样的直接激活可以避免酒精预处理代谢所引起的副作用。

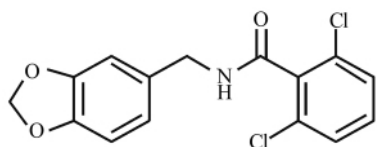


图 2 阿尔达-1 (Alda-1)

Chen 等发现 Alda-1 能够增强 ALDH2 对醛类及脂类物质的催化活性,其激动机制可以由以下三个方面进行解释:①正常活性的 ALDH2 \* 1 中的谷氨酸残基突变为赖氨酸(E504K)后,ALDH2 的活性部位结构变得相对无序和不稳定。其中,重要残基 Glu268 和 Glu399 的功能受到严重影响,Glu268 是 ALDH2 进行醛类及脂类催化的重要残基而 Glu399 对于稳定 NAD(P)<sup>+</sup> 中的烟酰胺环的位置具有重要作用。Alda-1 没有直接与前面提到的氨基酸残基进行作用,但其与 Phe459 和 Trp177 有较强的相互作用,Phe459 和 Trp177 与 Phe465, Glu268 靠得较近。因此,通过这些作用,Alda-1 可以通过提高 ALDH2

\* 2 的有序性从而提高酶的催化活性。②酶催化的限速步骤在于底物在活性部位的催化反应过程而非底物进入活性部位的过程,Alda-1 虽然封住了反应底物进入活性部位的一个口子,但它却没有阻止催化反应的进行<sup>[23,24]</sup>。相反,Alda-1 可以阻止已进入的反应底物由通道流出从而大大的增加了催化反应的底物浓度从而促进反应的进行。③ALDH2 催化作用的大小很大程度上依赖于醛类底物的长度和本身性质,通过研究发现 ALDH2 只对较小的线性脂肪族醛类分子的催化作用才能够被 Alda-1 增强,活性增强的程度随着醛类分子的增长而递减,如 alda-1 对苯甲醛的催化基本上没有增强作用。Alda-1 催化产物的大小应该限制在 4 个或者更少的碳原子<sup>[25]</sup>,通过复合物结构可以知道 Cys302 与 Alda-1 苯环之间的空间最多只能容下 4 个碳原子。有些大分子醛类,如 4-HNE 能够进入活性中心与关键残基作用而使酶失活,Alda-1 能够封住通道而让大分子醛类物质不能接近重要残基,如 Cys302 及相邻的 Cys302, Cys303。④辅酶 NAD(P)<sup>+</sup> 的柔性较大<sup>[26,27]</sup>,其沿着 ALDH2 的狭缝由外面沿伸到活性腔部位。NAD(P)<sup>+</sup> 的构象的改变有利于醛类及脂类物质进入活性部位及催化产物的排出。Alda-1 虽然封住了反应底物进入活性部位的一个口子,但 NAD(P)<sup>+</sup> 较大的柔性使酶的催化效率没有太大的影响,NAD(P)<sup>+</sup> 提升了 ALDH2 的酶催化活性<sup>[28,29]</sup>。

**3.2 黄酮类化合物** 黄酮类化合物(flavonoids)是一类存在于自然界的,具有 2-苯基色原酮(flavone)结构的化合物。大量研究表明,黄酮类化合物具有消除自由基、抗氧化、抗突变、抗肿瘤、抗菌抗病毒和调节免疫等功能。ALDH2 在进行醛催化氧化时,会产生大量的自由基,黄酮类物质通过清除自由基而使 ALDH2 的活性增强从而增强酒精的代谢活动。4 种黄酮类化合物中,如图 3 所示,化合物 1-4 依次分别命名为 Hydroxy-kensanone B(1), Sophoronol(2), sophoraisoflavanone A(3) 和 kensanone H(4)(geranyl 是香叶基)。Choi 等发现 sophoronol 更具有增强乙醛脱氢酶(ALDH)活性的潜力,在 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  和 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  浓度下 相对阴性对照组,ALDH 的活性都增加了 9 倍。在 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  浓度条件下,化合物 1,3,4 让 ALDH 的活性水平分别增加 1,3,4 倍<sup>[30]</sup>。

**3.3 开口箭与筒鞘蛇菰提取物** 开口箭(*Tupistra chinensis* Bak.) 又名开喉箭、万年青,系百合科(Liliaceae) 铃兰族开口箭属植物;筒鞘蛇菰(*Balanophora involucreta* HK. f.) 又名文王一枝笔、鸡心七、鹿仙草,是筒鞘蛇菰科筒鞘蛇菰属草本寄生植物。汤子春等通过实验证实开口箭、筒鞘蛇菰提取物可以提

高 ADH ,ALDH ,SOD ,GSH-Px 的活性 ,加快乙醇在体内的代谢 ,减少自由基在体内的蓄积 ,降低脂质过氧化物的含量 ,从而起到保肝护肝的作用<sup>[31]</sup>。开口箭、筒鞘蛇菰提取物具有醒酒作用 ,但它们的作用机制还不明确 ,有待进一步研究。

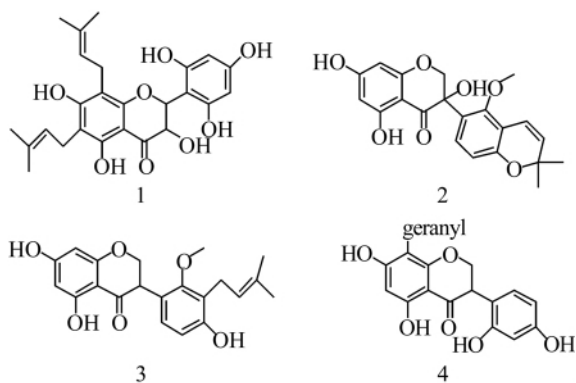


图3 4种黄酮类化合物结构

#### 4 展望

随着人们生活水平的提高 ,人们对酒的需求量也不断增加。由于过量饮酒而导致的酒精中毒事件及相关性疾病经常发生。提高 ALDH2 活性可缓解和治疗酒精中毒症状和乙醇性肝损伤 ,对酒精相关性心血管疾病及癌症具有重要的医学价值。近年来 ,随着生物技术日新月异的发展 ,对 ALDH2 的研究越来越深入。但研究较多集中在 ALDH2 的分离提取 ,基因多态性以及其与疾病的相关性方面 ,并未见将 ALDH2 制成预防和治疗药品或保健品的报道 ,也未见其在工业上进一步应用的报道 ,目前关于醒酒药研究的文章比较多 ,但真正从醒酒作用机制方面系统开展研究的还不多。ALDH2 的作用受到研究者的日益关注 ,随着新的分离纯化技术出现 ,ALDH2 将会得到更好的分离 ,届时 ALDH2 及其激动剂将得到更加广泛的应用。

#### 【参考文献】

[1] 毛根年 ,李 鑫 ,瞿建波. 乙醛脱氢酶及其医疗领域研究进展 [J]. 天然产物研究与开发 2011 23:193.  
[2] Wojciech J , Emilia K , Magdalena LD , et al. Alcohol Dehydrogenase ( ADH ) and Aldehyde Dehydrogenase ( ALDH ) as Candidates for Tumor markers in Patients with Pancreatic Cancer [J]. J Gastrointestin Liver Dis 2011 , 20 : 255.  
[3] Jose C , Jimenez L , Emma WG , et al. The maize ALDH protein superfamily: linking structural features to functional specificities [J]. BMC Structural Biology 2010 , 10: 43 .  
[4] 何 岚 ,彭 军. 线粒体醛脱氢酶对心脏保护作用的研究进展 [J]. 中国药理学通报 2009 25:1548.

[5] 罗怀荣 ,张亚平. 乙醛脱氢酶 2( ALDH2) 基因研究进展及其与饮酒行为的关系 [J]. 遗传 2004 26: 263.  
[6] Che HC , Li HS , Daria MR. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase and cardiac diseases [J]. Cardiovascular Research ,2010 , 88:51.  
[7] Samantha PM , Hina YRV , Che HC , et al. Alda-1 is an agonist and chemical chaperone for the common human aldehyde dehydrogenase 2 variant [J]. Nature Structural & Molecular Biology , 2010 ,17: 159.  
[8] Chen CB. Crystal structure of aldehyde dehydrogenase and methods of use thereof [J]. World intellectual property organization , 2009 ,18: 1.  
[9] Curtis GS , Pei X , Henry W , et al. Structure of mitochondrial aldehyde dehydrogenase: the genetic component of ethanol aversion [J]. Structure ,1997 5: 701.  
[10] Jiali W , Haigang W , Panpan H , et al. Inhibition of Aldehyde Dehydrogenase 2 by Oxidative Stress Is Associated with Cardiac Dysfunction in Diabetic Rats [J]. MOL MED ,2011 ,17: 172.  
[11] Grant RB , Marie HD , Daria MR , et al. Aldehyde Dehydrogenase 2 in Cardiac Protection: A New Therapeutic Target [J]. TCM , 2009 ,19: 159.  
[12] 刘非凡 ,唐 瑛 ,陈忠庆 ,等. 地塞米松治疗双硫仑样反应的临床和实验研究 [J]. 内科急危重症杂志 2008 ,14: 205.  
[13] 陈玉国 ,张 运. 乙醛脱氢酶 2 与硝酸酯耐药关系的研究进展 [J]. 心血管病学进展 2010 31: 50.  
[14] Martin WH , Sonja S , Michael W , et al. Inhibition of aldehyde dehydrogenase type 2 attenuates vasodilatory action of nitroglycerin in human veins [J]. The FASEB Journal ,2008 22: 2561.  
[15] 王群英 ,刘新伟. 硝酸甘油及线粒体乙醛脱氢酶对心肌保护作用的研究进展 [J]. 心血管病学进展 2010 31: 708.  
[16] Grant RB , Marie HD , Che HC , et al. Activation of aldehyde dehydrogenase 2 ( ALDH2 ) confers cardioprotection in protein kinase C epsilon knockout mice [J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2010 48: 757.  
[17] Eric NC , Marie HD , Daria MR. Time-dependent and ethanol-induced cardiac protection from ischemia mediated by mitochondrial translocation of  $\epsilon$ PKC and activation of aldehyde dehydrogenase 2 [J]. J Mol Cell Cardiol ,2009 ,46: 278.  
[18] Che H C , Lihan S , Daria MR. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase and cardiac diseases [J]. Cardiovascular Research , 2010 , 88: 51.  
[19] Perez M , Samantha YH , Vanam R , et al. Alda-1 is an agonist and chemical chaperone for the common human aldehyde dehydrogenase 2 variant [J]. Nature Structural & Molecular Biology , 2010 , 17: 159.  
[20] Matteo B , Antonius CF , Gorren M , et al. Characterization of the East Asian Variant of Aldehyde Dehydrogenase-2 [J]. JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY ,2010 285: 943.  
[21] Grant RB , Marie HD , Daria MR. Aldehyde Dehydrogenase 2 in Cardiac Protection: A New Therapeutic Target [J]. TCM , 2009 ,19: 159.  
[22] Samantha PM , Hina Y , Ram V , et al. Alda-1 is an agonist and chemical chaperone for the common human aldehyde dehydrogenase 2 variant [J]. Nature Structural & Molecular Biology ,2010 , 17 : 159.

自模型。对于其余的5个假阳性样品,它们与真阳性样品相聚较远,且与真阳性样品间有明显界限,在第二步中可判为阴性样品,这5个样品均来自自制的仿冒药。因此,模型预测集的假阳性率未能降低,而额外预测集的假阳性率降低为0,PCA法同样有效地降低了额外预测集样品的假阳性率。

**2.5.3 应用展望** 本方法在第一步判别中建立了SVM的分类模型,可快速将样品进行分类。若可疑样品为模型中某一类样品的类别,则样品会准确归类到该类别中。在实际的现场快检中,应搜集尽可能多仿冒药的种类,模型一旦建立之后,就无需对样品进行再建模。所建立模型可直接调用来对可疑样品进行预测,并且可以为阴性判别结果进行溯源,为司法部门提供可参考的证据信息。另一方面,现场检测所遇到的新的仿冒药也应该及时纳入到模型中来,使模型不断更新完善,模型中包含的仿冒药越多,对于可疑样品的判别就越准确,阴性样品的溯源也越可信。

在实际中,新的仿冒药总是会不断出现,此时若只调用模型来判别则容易出现假阳性结果,因此需采用第二步的判别方法作为补充对阳性样品进行确证。在第二步中,我们建立了HQI与PCA两种方法,对额外的预测集样品中出现的阳性结果进行进一步分析,有效地发现了假阳性样品,提高了方法整体的正确率。

将上述两步方法结合后,一方面充分利用了SVM建模的稳健性,使得模型预测样品可准确归类判别,并保证了较高的阴性预报率;另一方面利用HQI或PCA直观、准确的优势,对阳性样品进一步确证,可降低假阳性率,提高现场快检的准确率及效率。

### 3 结论

目前,品牌药仿冒的现象层出不穷,仿冒技术也不断提高,有时采用常规方法难以检测。本研究针对市面上出现品牌药仿冒行为,以不同厂家生产的相同规格的头孢氨苄胶囊,以及实验室自制的胶囊作为工具药,恰当地模拟了市面上出现的品牌药与仿冒药关系,并建立了一套较为完整的判别方法。

本方法将拉曼光谱技术的优势与化学计量学的相关算法充分结合,准确、可靠,为品牌仿冒药的现场快速检测提供了一种简便、有效的手段。

### 【参考文献】

- [1] 闫冬梅. 仿冒知名品牌药的现状与对策分析[J]. 中国医学科学, 2012, 2(2): 125.
- [2] Been F, Roggo Y, Degardin K *et al.* Profiling of counterfeit medicines by vibrational spectroscopy [J]. *Forensic Sci Int*, 2011, 211: 83.
- [3] Dégardin K, Roggo Y, Been F *et al.* Detection and chemical profiling of medicine counterfeits by Raman spectroscopy and chemometrics [J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 705: 334.
- [4] Storme-Parisa I, Rebiereb H, Matogaa M *et al.* Challenging Near InfraRed Spectroscopy discriminating ability for counterfeit pharmaceuticals detection [J]. *Anal Chim Acta* 2010 658: 163.
- [5] Dégardin K, Roggo Y, Been F *et al.* Detection and chemical profiling of medicine counterfeits by Raman spectroscopy and chemometrics [J]. *Anal Chim Acta* 2011 705: 334.
- [6] Been F, Roggo Y, Degardin K *et al.* Profiling of counterfeit medicines by vibrational spectroscopy [J]. *Forensic Sci Int* 211: 83.
- [7] Westerhuis J, Hoefsloot H, Smit S, *et al.* Assessment of PLS-DA cross validation [J]. *Metabolomics* 2008 4: 81.

[收稿日期]2013-01-08

[修回日期]2013-02-18

(上接第97页)

- [23] Feldman RI, Weiner H. Horse liver aldehyde dehydrogenase II Kinetics and mechanistic implications of the dehydrogenase and esterase activity [J]. *J Biol Chem*, 1972 5: 267.
- [24] Takahashi K, Weiner W. Nicotinamide adenine dinucleotide activation of the esterase reaction of horse liver aldehyde dehydrogenase dehydrogenase [J]. *Biochemistry*, 1981 20: 2720.
- [25] Mukerjee N, Pietruszko R. Human mitochondrial aldehyde dehydrogenase substrate specificity: comparison of esterase with dehydrogenase reaction [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1992, 299: 23.
- [26] Perez MS, Hurley TD. Coenzyme isomerization is integral to catalysis in human aldehyde dehydrogenase [J]. *Biochemistry*, 2003 42: 7100.
- [27] Hammen PK, Allali HA, Hallenga K, *et al.* Multiple conformations of NAD and NADH when bound to human cytosolic and mitochondrial aldehyde dehydrogenase [J]. *Biochemistry*, 2002, 41: 7156.
- [28] Suzuki Y, Ogawa S, Sakakibara Y. Chaperone therapy for neuropathic lysosomal diseases: competitive inhibitors as chemical chaperones for enhancement of mutant enzyme activities [J]. *Perspect Medicin Chem*, 2009 3: 7.
- [29] Lowe ED, Gao GY, Johnson LN *et al.* Structure of daidzin, a naturally occurring anti-alcohol-addiction agent in complex with human mitochondrial aldehyde dehydrogenase [J]. *J Med Chem*, 2008 51: 4482.
- [30] Eun JC, Hak CK, Young CS, *et al.* Four Flavonoids from *Echinophora koreensis* and their Effects on Alcohol Metabolizing Enzymes [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32: 851.
- [31] 汤子春, 邹坤, 陆海华. 开口箭与筒鞘蛇菰提取物醒酒作用机制的研究 [J]. *时珍国医国药* 2007, 18: 2958.

[收稿日期]2012-04-26

[修回日期]2012-11-12