

中药专业最新发展述评

薛春苗¹ 龙致贤² 曹俊岭¹

(1 北京中医药大学东直门医院, 北京, 100700; 2 北京中医药大学, 北京, 100029)

摘要 由于中药成分复杂、功效多样、作用机理不清等特点, 一直备受国内外研究者的关注, 并开展了大量的研究工作。近年来, 中药相关研究仍是科学研究的重要组成部分, 并且取得了一定的成绩, 但也存在一些不足。在广泛文献检索的基础上, 从中药研究新进展、研究热点及难点、存在问题、发展方向等方面作一述评。

关键词 中药; 研究进展; 热点与难点; 存在问题; 发展方向

Review on Recent Development of Chinese Materia Medica

Xue Chunmiao¹, Long Zhixian², Cao Junling¹

(1 Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Domestic and foreign researchers have attached great importance to the development of Chinese materia medica and much research work has been done because it owns the characteristics of complex composition, diverse effects and unclear mechanism. In recent years, the research on Chinese materia medica is an important part of the scientific study, and certain results have been achieved, but there are also some shortcomings. Based on extensive literature review, this paper summarizes the new researching progress, difficulty and focus of research, existing problems, and development direction of Chinese materia medica.

Key Words Chinese materia medica; Research progress; Hotspots and difficult problems; Development direction

中图分类号: R28 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.09.042

1 中药研究在许多领域取得了突破性进展

经过广大中医药研究者不懈努力, 中药在资源、鉴定、化学、药理、疗效、物质基础、质量控制、新药开发等不同领域均取得了一定成绩。

1.1 中药鉴定新技术的应用 基原、性状、显微、理化是中药经典的传统鉴定四大方法, 在中药鉴定过程中一直起主导作用, 而基于传统的鉴定已难以满足科学发展的需求。伴随着现代科技进步, 一些先进的技术也在不断引入到中药鉴定中。

1.1.1 DNA 条形码技术的应用 DNA 条形码是利用基因组中一段公认标准的、相对较短的 DNA 片段来进行物种鉴定的分子诊断新技术, 是近年来生物分类和鉴定的研究热点^[1]。赵莎等以党参药材作为研究对象获得 ITS 序列, 稳定、准确地鉴别党参药材及其混伪品。谷巍等以芡实及其近缘种药材为研究对象获得 ITS2 序列, 以验证 DNA 条形码对芡实及其近缘种药材鉴定的稳定性与准确性, 为芡实的快速准确鉴定及其开发利用提供科学依据。张辉^[2]选取药典中 45 个动

物药, 涉及基原物种 51 种, 分析样品 COI 序列的种内种间变异情况。

1.1.2 生物芯片技术的应用 近年来, 生物芯片技术在中药研究领域也取得了较多新进展^[3]。如以中药材石斛的 5 个品种作为实验材料, 用抑制性差减微阵列技术筛选品种特异性 gDNA 探针, 并以尼龙膜为载体制得 gDNA 芯片。待鉴样品 DNA 与 gDNA 芯片杂交后, 经化学发光或荧光扫描检测得到杂交结果。通过对结果进行分析, 可以快速准确地确定石斛物种的属性。

1.1.3 中药系统鉴定法的提出 中药系统鉴定法指基于 DNA 测序技术及开放的 DNA 数据库, 结合传统的中药性状鉴别、显微鉴别和理化鉴别等多种技术手段, 对未知药材、饮片及其粉末等的基原和真伪, 进行多方法、多角度的佐证和鉴别, 达到中药鉴定客观化、标准化和精确化的目的。该方法不仅大大弥补了单纯依靠鉴定者经验的性状鉴别的不足, 实现中药鉴定客观化的目的, 同时又利用了飞速发展的 DNA 开放数据

基金项目: 北京中医药大学自主选题项目 (编号: 2013-JYBZZ-JS-063)

作者简介: 薛春苗, 女, 山西人, 博士, 研究方向: 中药药性理论、中药安全性与有效性评价, Tel: (010) 84013382, E-mail: xuechunmiao9501@163.com

通信作者: 曹俊岭 (1972.5—), 男, 博士, 副主任药师, 研究方向: 中药基础与合理用药评价研究, Tel: (010) 84013381, E-mail: caojunling72@163.com

库的强大资源,有利于实现对全世界范围生物类药材的准确鉴定,尤其对疑难药材的鉴定具有不可比拟的优势^[4]。

1.1.4 光声光谱技术的应用 光声光谱的波长范围很宽,从紫外区经可见区一直到红外区,能检测和分析弱吸收、高反射和散射样品的光声和吸收特性,是一种非破坏性和普适性比较强的光谱探测方法。罗泽鹏等^[5]将光声光谱技术应用于中药检测,利用自组建的紫外、可见光光声光谱系统,测量了四种常见的中药的光声光谱,得到了重复性较好的光声光谱图。此方法的应用是中药检测技术的有益补充具有一定的探索性和实用意义。

1.1.5 三维荧光技术的应用 和其他现代分析技术(如色谱,质谱等)相比,三维荧光具有一些独到的特点,如测试简单快速、灵敏度高、信息丰富、荧光峰位置不随仪器条件而变化等。中药成分复杂虽然给分离带来困难,但却给三维荧光指纹图谱带来良好的指纹性,但三维荧光灵敏度高,给带来良好指纹性的同时,也给图谱的重现性带来一定的困难,三维荧光不能像色谱那样具有很好的分离效果,但其荧光峰的位置不受仪器条件的影响,并且还为我们按荧光官能团解析中药三维荧光图谱提供了可能^[6]。

1.2 中药的潜在功能被不断发掘 中科院昆明动物所赖仞研究组发现了一系列作用于离子通道的蜈蚣神经毒,并从中国金头蜈蚣中识别了一个专一的钠离子通道 1.7 亚型(NaV1.7)抑制剂多肽 μ -SLPTX-Ssm6a。NaV1.7 离子通道是研究无成瘾性镇痛药物的重要靶标,该通道的选择性抑制剂几乎可用于各种疼痛的治疗。研究发现金头蜈蚣来源的 μ -SLPTX-Ssm6a 对离子通道 1.7 亚型(NaV 1.7)具有高度选择性,对其他离子通道没有作用或作很弱。通过小鼠镇痛动物模型研究表明, μ -SLPTX-Ssm6a 具有比吗啡更强的镇痛作用^[7]。

1.3 中药药效物质基础研究新思路 构建符合中药自身特点的药效物质基础研究方法,有助于在该研究领域取得突破。王庆国研究团队提出了特异性敲除法研究物质基础的思路。用特异性敲除法研究药物成分与该药物功效间关联度的原理类似于“基因敲除”,目前证明这是一种研究特定基因功能的有效途径而被广泛采用。同样中药的化学成分也是复杂多样的,某一特定成分在整体药味中的作用亦可通过比较分析将其敲除前后功效的变化,揭示该成分与整体药物功效间的相关性。该团队利用葛根素免疫亲和色谱柱,成功地对葛根药材提取物中的葛根素进行了特异性敲除,

并研究了葛根素敲除前后对人脐静脉内皮细胞分泌 ET-1 水平的影响。结果提示葛根素与葛根影响人脐静脉内皮细胞分泌 ET-1 的生物效应密切相关,为葛根素与葛根功效之间的相关性提供了明确的数据^[8]。

1.4 中药新成分发现 黄建华等^[9]利用葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20、硅胶、RP-18 反相柱、中压等色谱方法进行化合物的分离纯化从中药金铁锁中分离得到两个环七肽成分,根据化合物的理化性质、光谱数据进行结构鉴定,结果证实 Tunicyclin K 是一个新的天然产物。彭文文等^[10]从中药枳壳甲醇提取物的乙酸乙酯部位经硅胶、RP-18、HPLC 等色谱技术分离纯化分离得到 3 个化合物,即 citrauranoside (1)、limonexin (2)、柠檬苦素(3),根据理化常数和波谱数据鉴定,化合物 1 为一个新的色原烷苷衍生物。

1.5 中药质量控制研究 当前国家中药质量控制与评价体系由药品鉴别、药品检查、成分含量测定以及浸出物四个项目组成。上述四个检测项目通过对中药及其产品各种指标的检测,在一定程度上可以全面有效的控制产品质量,是一个较为严密的中药质量评价系统。然而,有一部分中药,因为成分复杂,药效与所含成分关系不确定,或者不好确定有效的定量分析模型,使得上述评价体系不能科学有效的对其进行测评。基于此,研究工作者从理念和方法上不断创新质量控制研究。例如,提出了基于谱效整合指纹谱和基于中药药效物质基础研究的两种中药质量控制与评价模式^[11]。

生物活性测定因具有整体可控、药效相关等技术优势,其用于中药质量控制受到越来越多的认可,作为符合中医药特点的适用质量控制模式及方法,已逐渐成为中药质量控制和评价的重要发展方向之一。生物测定法在中药质量控制和评价中具有独到的优势,主要表现在:1)直接反映中药的有效性和安全性;2)量效关系确切,可为临床用药剂量提供参考;3)忽略了中药具体的物质组成,不受物质基础研究进程的限制,符合中药物质基础研究现状;4)生物检定不仅可量化中药的效价,生物效应谱还为中药品种品质定性鉴别提供重要依据^[12]。

林建云等^[13]提出了应该丰富中药的多指标质量控制模式。除了继续加强定性鉴别方面各药味的鉴别,建立中药的指纹图谱外,主要是建立多指标的含量测定控制模式,建立多指标的含量测定控制模式需要从以下几个方面以确定含量测定的指标:1)充分考虑中药中各药味所含的成分种类,需要综合考虑各药味所含有的成分种类,对所含成分种类进行归纳分析。

2) 考虑中成药的功能主治与各药味的关联性。3) 充分考虑中成药的制备工艺与各药味成分的关系, 尤其对于采用多种工艺的制备工艺, 可尽量一种工艺选择一个含量控制指标, 这样也比较符合工艺的需要。此外, 还有如申明金^[14]以各地产金银花中微量元素含量为指标, 用人工神经网络中的自组织特征映射(Self-Organizing Feature Map, SOM) 网络对不同产地的金银花进行分类, 结果令人满意。

1.6 中药药理研究 中药药理研究是中药现代化的重要组成部分, 也是当前重要的科研领域之一。许多研究者不断开拓思路, 探索创新。一些新的研究理念、研究方法不断涌现。

支持向量机是在 20 世纪 90 年代中期由 Vapnik 教授根据统计学习理论提出的, 可用于模式分类和回归估计。该技术已经广泛应用到中医药领域。如蕾蕾等基于已经发表的中药药理实验数据, 使用支持向量机的方法构建了中药药理作用预测模型, 对《中华人民共和国药典》(2010 版) 收录的 624 味中药进行了中药药理作用的预测, 得到了一些有意义的结果, 为药理实验研究提供参考。

近年来, 以核酸为靶向的药物研究日益引发药物学家的兴趣和关注, 已经取得一系列重要进展, 设计开发了一系列可与核酸分子结合的小分子药物并且阐明了它们与核酸分子的结合机制。许多中药活性成分可以与核酸分子发生相互作用, 并呈现出一定的抗病毒和抗肿瘤活性, 这些得到研究的成分包括生物碱、黄酮和皂苷类等。基于中药学理论和中医临床用药经验从中药活性成分中筛选以核酸分子为靶向的先导化合物或新药物是一个富有潜力的方向^[15]。

目前, 网络靶标思想在中药方剂现代研究的多个领域都取得发现。从生物网络的角度能够较好地理解中药复杂化学体系与病证复杂生物系统的相互作用, 从而为解释中药方剂的作用机制提供一定的科学依据。同时, 深入发掘中医组方用药的经验与特色, 也有助于推动复杂疾病的组合用药, 个性化用药研究^[16-17]。

1.7 中药药剂研究 药物-磷脂复合物作为一种非常有潜力的给药系统, 近年来受到了越来越多的关注。采用磷脂复合物技术, 有效地改善了药物的溶解性能, 为其进一步制剂学研究奠定了基础。磷脂复合物的各种制剂新技术提高了磷脂复合物的分散性, 有助于药物的溶出, 延长了药物在体内的循环时间, 从而有利于进一步提高药物的生物利用率^[18]。

中药经皮导入给药治疗是在中医理论指导下, 将

中药单方或复方经提取、分离、纯化等工艺所得的有效成分或提取物加入适宜辅料或基质制成膏剂, 通过皮肤表面给药, 使中药有效成分恒速通过皮肤各层进入体循环, 从而发挥全身或局部的治疗作用。江苏省盱眙县中医院^[19]应用中药经皮导入新技术佐治喘息样支气管炎, 与对照组相比, 虽然总有效率比较差异无统计学意义, 但喘息持续时间、咳嗽持续时间、住院时间均明显缩短, 且未见明显不良反应, 仅 2 例患儿在贴药局部皮肤出现少许红色皮疹, 停药后自行消退。说明中药贴片经皮导入治疗方法简单, 性能可靠(微机自动调控), 疗效良好, 无创伤和明显不良反应, 是理想的喘息样支气管炎辅助治疗方法, 值得临床推广应用。

在中成药的制备中超微粉碎工艺占有一定优势, 特别是原粉直接入药的中成药, 可用超微粉碎工艺替代传统粉碎工艺, 使生物利用度增加, 同时减少药物用量。细胞级微粉碎技术的应用, 对提高药品生物利用度与质量, 降低药品浪费, 有重要意义^[20]。

1.8 中药疗效及机制研究的新理念 王凤霞等从石膏地质成因角度出发, 采用地质学与中医学结合起来分析的新方法, 探讨其中药疗效与作用机制。分析得出 1) 石膏形成经过强烈的蒸发作用, 因而它具有辛味、寒凉的特点, 能够发散解肌、清热泻火除大热; 2) 石膏形成时的水溶液中具有很高的 mg/Ca 比值, 能促使 Ca^{2+} 在动物体内的吸收; 3) 石膏由钙的盐类矿物组成, 能供应丰富的钙盐, 促进骨愈合。这一研究对中药的研究与开发带来了新的启迪, 特别是对矿物类中药的研究应具有重要的参考意义。

1.9 中药资源研究的新突破 中国中医科学院中药资源中心黄璐琦研究员负责的国家自然科学基金资助项目“丹参酮类化合物中下游合成途径研究”获重大突破。项目采用合成生物学策略, 解析天然产物生物合成途径并转化微生物创建“细胞工厂”, 力求在实验室合成中药活性成分丹参酮, 具有不受自然环境影响、生产规范化、生产周期比药材种植提取短、质量产量更稳定等优点, 为中药活性成分低成本、可持续的生物合成产业化获取提供技术路径, 有望成为中药材保护性生产的一个新途径, 尤其对珍稀濒危中药资源保护利用意义重大^[21]。

2 中药研究中的热点和难点

2.1 中药新品种的培育^[21] 药用植物组织培养是现代生物技术在药用植物学领域中研究与应用的一个重要组成部分, 随着大规模药用植物组织培养技术的成功, 药用植物组织培养技术在中药领域得到了更深的研究和应用。如目前培育成功了丹参多倍体、枸杞多

倍体、半夏多倍体、黄精四倍体等。此外,可以产生一些新的化合物和转化药用成分,并提高某些药用植物有效成分含量。

原生质体融合也称为体细胞杂交,分为自发融合和诱导融合两种类型。目前,科研工作者已经从很多药用植物中成功分离得到了原生质体,如毛头鬼伞、半夏、西红花、灵芝等。利用原生质体融合技术可加强中药的开发利用。

2.2 中药的饮片质量 目前,中药饮片质量标准研究主要集中在:1)中药饮片有效部位的定量分析;2)中药饮片挥发性成分的定性分析;3)中药饮片指标性成分的定量分析;4)中药饮片的重金属和微量元素含量分析。研究借助的方法有光谱技术结合化学计量学,生物分析技术,色差计和电子鼻技术及生物热力学技术等。

2.3 中药的安全性问题 随着中国加入世界贸易组织,中医药面临着良好的发展势头和难得的发展机遇,但中药的安全性评价研究日渐成为阻碍其发展的瓶颈之一。最近几年,关于中药饮片的质量问题的报道逐年增加,而且造成的不良反应已经成为危害人类健康的主要杀手,相关研究表明,目前全球死亡人数中超过 1/7 的死亡病因是由中药饮片质量存在问题导致的,而在中国,这个比例却高达 20%^[22]。

军事医学科学院高月团队运用系统生物学、生物信息学、分析化学等技术,近期在中药安全性关键技术领域取得突破性进展,建立了基于药物代谢酶和受体通路的中药相互作用减毒增效评价方法,建立了适合于中药量毒关系研究的评价方法,为配伍禁忌研究提供了新手段。同时,创建了包括中药早期毒性预测、毒性物质分析和配伍禁忌评价等 3 类技术和 8 种方法的综合技术平台,并利用该平台对临床易发生不良反应的 7 大类中药的安全性进行了系统研究^[23]。

2.4 中药新药研究 目前,近 1/3 的人类疾病还没有非常理想的治疗药物,加上新的疾病不断出现,以及人类对现有药物的耐药性不断增加,使得新药研发成为人类社会长期而重要的任务^[24]。随着人民生活质量提高的需要,中药新药的开发生应顺应人们对高质量生存方式的追求,满足人们个性化和多样性消费的需求,顺应人类医疗服务模式转向自助预防保健的大趋势,解决人类疾病谱改变所产生的新课题,发挥其自身特色和优势,吸收当代科技的最新成果,开发出有中药特色的新品种。

3 中药发展面临的主要问题

3.1 中医药仍不被国外医药领域认可 中药在我国

历史悠久,有着深厚的国学传承,从古至今,中医药在我国疾病斗争史中占有重要地位,应用范围十分宽广。但在西方国家,由于缺乏对中国传统文化的了解,对中医药理念存在一定的偏歧。如何让西方国家更全面的了解和接受中医文化,是关系到他们是否接受中药、发展中药的重要途径。

3.2 中药质量标准无法与国际接轨 中药走不出国门的原因之一就是标准问题。一是中药质量标准,二是疗效标准,由于这些原因不能被国际上承认,故出现养在深闺人未识的局面。

3.3 研究技术有待进一步提高 我国中药相关产业的科技实力偏低,出口中药材和相关产品动能明显不足,对于中药的科研项目、质量检测、安全检测、生产监管等领域尚缺乏统一指标,不符合国家市场对于医药产业的准入指标。

3.4 中药知识产权需要得到保护 中医药在我国虽然有上千年的应用历史,因我国知识产权保护意识差,其专利和产权保护制度建立较迟,相关法律条文缺乏约束力,从而使我国中医药产业在对外贸易中处于弱势,保护范围涉及面较窄,这些现象不利于我国中医药产业的健康发展。

3.5 国家扶持力度仍需进一步加强 在国际市场的冲击下,我国中药产业人力资源、政策保护、资金力度都缺乏竞争力,政府应当对中药产业及相关企业的长远发展进行规划,打造适应现代化需要的中药产业品牌,积极探索适合中国国情的中药事业发展道路。

4 未来发展方向

4.1 中药资源的可持续发展 随着中药需求的不断扩大,我国中药资源可持续发展面临严峻挑战。目前,世界上中药需求不断扩大,中药工业加速发展,对中药资源依赖更大,部分中药资源已经濒危或质量下降,不能满足日益增长的市场需求。面对传统中药资源可持续发展面临的重大挑战,采用新方法、新思路、新技术针对中药资源领域的热点、难点问题开展研究,为我国中药资源的综合开发、利用及保护贡献力量,提供技术支持。

4.2 关于中药饮片质量标准 有关部门需要迅速建立起较为有效全面的质量标准和检验方法,让中药饮片在被检验的时候有据可依;制定合理的采购计划:医院中药房在进行采购的时候需要掌握用药情况、药物库存情况等,同时制定出合理的计划防止出现药物堆积、贮存不规范的问题;改进炮制方法:在继承传统炮制的继承上,我们仍需进行进一步深入研究,建立起全国统一的、较为规范的中药饮片炮制规范标准。

4.3 中药研究成果与于临床实践相结合 目前,中药研究仍然是重基础,轻临床。许多基础研究,如某一中药中发现了上百个甚至更多化合物,仅限于发了若干篇研究论文,对发挥临床作用意义很少。不管是基础研究,还是应用研究,一定要以“临床疗效”为最终目的。

4.4 继续加强中药的安全性研究 中药是多种成分共同起作用,联合作用于多个靶器官和靶点,其有效成分和毒性成分可能是两种完全不同的化合物,所以中药的安全性评价研究思路、方法、处理分析应该具有特殊性。另外,中药毒理学研究需要大量验证工作,并根据研究结果不断地进行修正和补充。这是一项长期工作。

参考文献

- [1]陈士林. 中药 DNA 条形码分子鉴定[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:4.
- [2]张辉,姚辉,崔丽娜,等. 基于 COI 条形码序列的《中国药典》动物药材鉴定研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2013,15(3):371 – 380.
- [3]翟金萍,邓月影,郎爱东. 生物芯片技术用于中药研究的新进展[J]. 药物生物技术,2013,20(1):072 – 075.
- [4]王学勇,廖彩丽,刘思琦. 一种中药精确定量方法—中药系统鉴定法[J]. 中国中药杂志,2013,38(9):1451 – 1454.
- [5]罗泽鹏,黎志勇. 光声光谱技术在中药方面的应用[J]. 科技创新与应用,2013,3(22):9 – 10.
- [6]史训立,张琳,胡家文. 3 维荧光应用于中药检测一些问题的探讨[J]. 光谱实验室,2013,30(3):1152 – 1156.
- [7]中国科学院. 昆明动物所在动物中药成分研究方面取得新成果[J]. 成果与项目,2003,28(6):794.
- [8]赵琰,屈会化,王庆国. 利用单克隆抗体特异性敲除技术解析中药药效物质基础的新方法[J]. 中国中药杂志,2013,38(17):2906 – 2910.
- [9]黄金建,肖建青,刘锡葵. 中药金铁锁中一个新的环七肽[J]. 中国实

验方剂学杂志,2013,19(22):120 – 123.

- [10]彭文文,闫合,谭宁华. 中药枳壳中一个新的色原烷苷衍生物[J]. 中国中药杂志,2013,38(1):60 – 63.
- [11]张晗. 中药质量控制与评价模式的创新与发展[J]. 大家健康, 2013,7(7):199.
- [12]郭玉东,王志斌,周建平,等. 中药生物活性测定法中标准品建立的研究[J]. 药物分析杂志,2013,33(4):706 – 709.
- [13]林建云,易延遂,蔡光先. 中药多指标质量控制体系的研究分析[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(8):1674 – 1676.
- [14]申明金. 基于自组织特征映射神经网络的金银花分类研究[J]. 化学分析计量,2013,22(2):35 – 37.
- [15]冯前进. 基于中药药性的进化生态药理学和系统发生药理学研究发现新型核酸或小分子核酸药物[J]. 山西中医学院学报,2013,14(2):77 – 78.
- [16]张博,李慧颖,李梢. 网络药理学:中医药与转化医学研究新途径[J]. 转化医学研究,2013,3(3):1 – 11.
- [17]张贵彪,陈启龙,苏式兵. 中药网络药理学研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(8):103 – 106.
- [18]郝海军,张红芹,贾幼智,等. 采用制剂新技术提高中药磷脂复合物的溶出度和生物利用度研究进展[J]. 中草药,2013,44(17):2474 – 2479.
- [19]林文龙. 中药经皮导入新技术佐治喘息样支气管炎疗效观察[J]. 儿科药科学杂志,2013,19(3):23 – 25.
- [20]袁林. 中药细胞级微粉碎技术在中药制剂中的应用[J]. 实用中医药杂志,2013,29(8):691 – 692.
- [21]吴潇湘. 我国丹参酮类生物合成研究获重大突破[N]. 中国中医药报,2013 – 8 – 2, 第一版.
- [22]吕迪,李伟平,熊明星,等. 利用组织培养技术开拓中药研究开发的新空间[J]. 中华中医药学刊,2013,31(8):123 – 125.
- [23]赵侠. 中药饮片质量标准的研究现状及相关思考[J]. 大家健康, 2013,7(4):77 – 78.
- [24]潘锋. 中药安全性关键技术研究取得突破[N]. 中国科学报,2014 – 01 – 23, 第4版.

(2014 – 03 – 06 收稿 责任编辑:徐颖)