

高通量分子捕捉系统 研究中药的思路与方法

□韩宇萍* 王宁生* 宓穗卿

(广州中医药大学临床药理研究所 广州 510405)

摘要:目的:本文提出以高通量分子捕捉系统研究中药的思路和方法。方法:以简单的分子系统和复杂的生物系统对信号分子捕捉和响应的特点为基础,分析了简单的单一蛋白质分子系统对中药混合物中的活性分子具有的特异性捕捉作用,蛋白质分子捕获活性分子后产生的信号变化可被检测系统检知,且反应易于分析,因此,以蛋白质分子为基本构件构建分子捕捉系统,可将目前所有药物作用机制涉及的约500种蛋白靶标分子构建成适于分析、研究的高通量分子捕捉阵列,从而对中药进行全方位研究。结果:将含药材料的获得和处理技术、高通量分子捕捉阵列、高通量检测技术和自动化数据处理系统整合、集成为高通量分子捕捉系统,可以突破现有研究方法的限制,对中药进行多方位的研究。结论 采用高通量分子捕捉系统研究中药可突破目前中药研究的方法学限制。但将此设想用于研究实践尚需大量工作。

关键词:高通量 分子捕捉 中药 蛋白质分子 分子检测

20年来,中药作用机制^[1]、配伍规律^[2]、药物化学^[3]等方面的研究取得长足进步,尤其血清药理学理论的提出^[4]是中药研究方法的重大突破。但中药成分极其复杂,大量的复方及大复方导致中药

制剂成分益发复杂,这一复杂的药物体系作用于机体可引起复杂的生理效应,其中蕴含的生物信息量极其丰富,仅用现有研究方法和技术的难以充分揭示中药的复杂效应所包含的复杂动因^[5],致使中药无论在药理学、药动学、毒理学还是

药效学、药物化学方面的研究都面临极其棘手的问题,成为理解中药配伍规律、作用机制以至新药研发的关键障碍和瓶颈,能否全面揭开中药给药的黑箱效应也引发中药研究领域的激烈争论^[6-7]。如果不突破现有研究方法和思路的限制,

收稿日期:2003-09-12

* 联系人:韩宇萍,硕士,从事中药复方相关领域研究,Tel:13640207226,E-mail:hyp604@hotmail。王宁生,博士生导师,本刊编委,国务院学位委员会学科评议组成员,广州中医药大学首席教授,副校长,国家新药(中药)安全评价研究重点实验室主任,Tel:020-86591233,E-mail:wanns@163.net。

30 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

就不可能解读中药作用于机体产生的复杂生物信息。因此,我们设想高通量分子捕捉系统研究中药的思路和方法,试图从另一个角度解决困扰中药研究的方法学难题。

一、以分子捕捉系统研究中药的思路

与外界环境进行不间断的物质、能量及信息的交流是生物机体存在的首要条件,这些能量、物质以及信息等可概称为信号,中药的生物活性成分即是一种信号分子。在响应这些外界信号的同时,生物机体自身也释放信号来反作用于外界的环境,从而与环境形成相互独立又相互依赖的统一体。

通常,生物有机体可视为一个复杂的系统,这一系统由相对简单的次级系统构成并最终可以

分解为最简单的分子以及亚分子系统。比如人就是由具有不同生物学功能的细胞群构成的细胞社会,是一很复杂的生物系统;单个细胞是具有生命功能的最小单位,是构成人体系统的单位系统,具有类似或互补功能的细胞可构成器官、组织等相对较复杂的高级系统;而细胞系统又可分解为蛋白、核酸等简单的分子系统。当接受外来信号时,简单的分子系统产生的反应信号较为单纯,如对于酶和受体系统,仅限于酶催化活性的升高或降低、受体结合配体分子能力的上升或下降等改变。而复杂系统由多种次级简单系统构成,不仅可接受的外界信号种类较多,而且参与反应的简单系统种类也较多,由多层次、多途径引起的综合效应也较为复杂。及至人体这一很复杂的生物系统,进入体内的物质均可视为

被人体系统所捕捉,由无数简单分子系统响应多途径信号而产生的综合效应极其复杂,用传统研究方法无法将综合效应分解到每个简单的反应。可见,捕捉信号是系统响应信号的必要步骤,复杂的系统可以捕捉并响应多种信号而产生复杂的综合效应,对信号的识别能力较低、敏感度也不高;而简单分子及亚分子系统对信号具有很高的识别能力和敏感性,可捕捉并响应单一的信号。系统由于复杂程度和规模不同而产生对信号分子识别和响应能力的差异(图1~2),不同系统所捕捉的分子种类及数量差异极其显著。据此可以推测大分子蛋白质所捕捉的分子就应该是具有引起反应效能的活性药物分子。另外,人体内酶、受体、离子通道等简单的大分子蛋白系统仅能识别和响应立体结构可与其配合的分子,对于

具有相同化学组成的同一种化合物,即使仅有旋光性的不同,也可被蛋白分子所识别而不能与之结合,其识别能力极高。

由于大分子蛋白质具有特异性地捕捉药物分子的能力,同时由于蛋白分子捕捉配体分子后其生物学功能如催化活性或结合内源

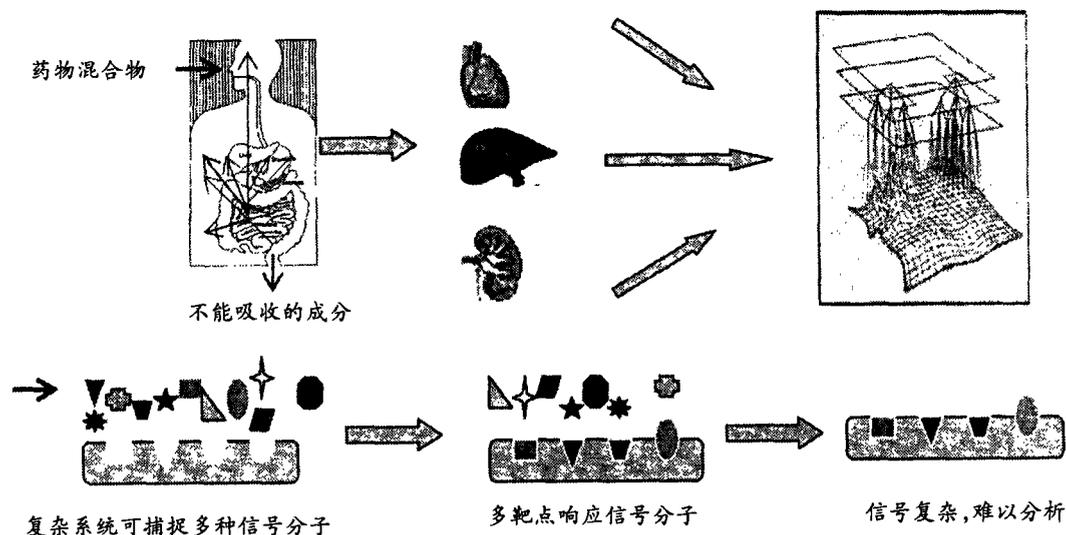


图1 复杂系统对生物活性成分的捕捉和产生响应信号的特点

性配体的能力改变强度可被检测，所以我们形成了以蛋白质大分子为捕捉构件进行中药研究的思路，此思路与传统研究思路的显著区别在于选用的药物分子捕捉体系不同，分析对象的复杂程度也不同。针对中药构成成分和作用途径复杂的问题，我们拟以由多种蛋白质分子构成的高通量分子捕捉阵列加以解决。

二、用高通量分子捕捉系统进行中药研究的方法

近年来，中药领域的各种研究基本以复杂系统如整体动物或器官、组织为研究模型体系，较少深入到细胞水平，能够研究到分子水平的更少。由 n 种不同化合物组成的中药混合物体系作用于这些复杂系统后产生的反应是由很多种简单反应相互作用、相互影响而产生的综合效应，以目前的技术，尚无法将这一综合反应

拆解成不同的简单反应，从而无法确定反应所涉及的分子靶点，因此由实验得到的生物信息意义十分有限，无法清楚地获得与中药作用的活性成分、作用靶点、效应动力学、代谢动力学和配伍规律相关的生物信息。因此，中药研究的困难是由于无法对复杂综合反应进行充分拆解引起的，此难题只有借助于可将综合效应恢复到大量的简单反应水平的研究方法来解决。高通量分子捕捉系统可通过高通量分析大量简单系统产生的生物学信息，从而可在分子水平上洞察中药药理学和毒理学效应，解读混合物所产生的复杂生物信息。

这一技术思路包含四大技术核心：含药材料的获得与处理；分子捕捉体系的构建；高通量检测、分析方法的建立及对大量信息进行处理、分析的技术。

1. 含药材料的获得与处理

总的来看，中药成药剂型以口服为主，传统中药基本上是煎剂、丸剂、散剂等，有的甚至是原药材，要通过口服吸收后才能产生作用，有些以前体药物形式存在的成分还需要经过肠道菌群或机体代谢系统的转化方可发挥活性作用^[8]。同时，这些给药系统中还含有大部分不能被机体吸收的物质如多糖、蛋白、核酸等大分子物质以及一些难以吸收的小分子物质，如果以这些含有大量杂质成分作为含药材料加入高通量分子捕捉体系，无疑会加大分析难度、造成假阳性或假阴性结果。因此，中药研究必须首先去除不能被机体捕捉的成分，避免其对研究结果的影响，中药原材料或粗提物不完全适合这一分析系统。

尽管中药注射剂是中药的精提物，但由于有效成分不清，其含量测定通常又仅以中药的代表成分为主，因此，很难说中药注射剂已充分提得了中药的所有活性成分；再者，这些成分未经肠道菌群的作用而直接进入体内，其中部分需经肠道菌群代谢转化方可产生药理活性的物质可能产生假阴性结果，因此，传统中药和中药提取物，均无法作为高通量分子捕捉系统分析的理想含药材料。

高通量分子捕

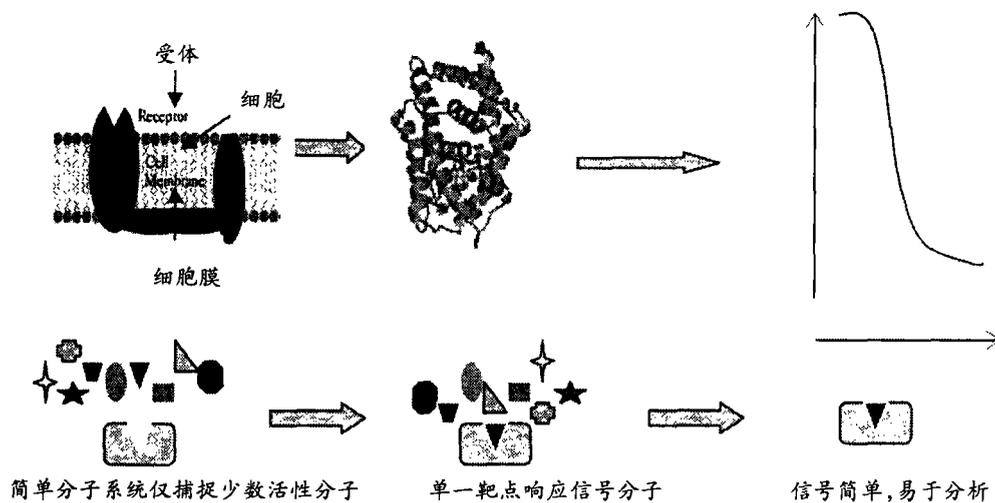


图2 简单分子系统对生物活性成分的捕捉和产生响应信号的特点

捉系统理想的含药材料应该含有全部或绝大部分可进入机体中的活性分子,同时也含有经肠道菌群以及机体代谢而产生的具有生物活性的次生成分和机体诱生的内源性活性成分,用以通过高通量分子捕捉系统进行较为全面的研究,另外不含或尽量少含影响分析的无关物质,既不丢失活性成分,也不增加干扰因素。血清药理学为制备含药材料提供了很好的思路,通过用中药灌胃实验动物可获得含药血清,这种含药血清基本上符合较为理想的含药材料制备条件^[9],其吸收代谢过程以及产生的生物背景也类似于人体环境,可以作为高通量捕捉系统的含药材料的首选来源;但由于含有生物体的内在成分,在有些分析中成为干扰因素。在实验中,应根据研究目的制备含药血清,以减少干扰信号的来源,同时,研究中应严格设定平行对照组,以免产生假阳性结果,具体的处理方法应根据不同的研究分析目的而适当调整。

另一种含药材料来源是喂食中药的动物尿液,尿液中含有绝大部分机体的代谢产物,但由于这些产物多数是经代谢以后产生的次生物质和灭活物质,因而难以代表体内的分子分布情况。其中也有部分药物分子可经尿液以原形排出,对于这部分物质的研究,由于尿液含蛋白少,可能是较好的含药材料,但在研究早期,尿液显然不具备理想的含药材料所应具备的全部特征,只能作为次

选材料来源。

2. 高通量分子捕捉体系的构建

蛋白分子在整体上可以看作是反映环境变化的生物传感器,体内绝大多数调控过程、疾病的发生过程以及药物对靶标的影响均发生在蛋白水平^[10],是生命活动的直接体现者^[11]。由蛋白构成的简单系统对配体分子的捕捉具有高度的特异性^[12],同时,蛋白分子捕获化合物分子后可引起其本身简单生物学特性如催化活性^[13-14]、结合能力的改变,这些改变及其强度可通过适当的检测体系检知,因此,单一蛋白分子由于具有对活性成分的特异性捕捉和特异性生物传感器的双重功能,而成为高通量分子捕捉系统的基本构件。

另外,中药是由多种分子构成的混合体系,对机体的作用不大可能仅通过单靶点和单一途径来完成,而可能通过多种靶点和途径的参与人体机能的调节,需要从多种靶点和途径进行研究。从目前化学合成药物的作用机制来看,所有化合物药物所涉及的重要药物分子靶标的数目约为500个^[15],其中,细胞膜受体(多数为G蛋白偶联受体)约占靶标总数的45%,酶占28%,激素和因子类占10%,离子通道占5%,核受体占2%,其它占7%。这些药物靶标几乎全都是蛋白质,基本囊括了目前上市药物的所有作用靶点,这些靶点均应作为中药研究对象。在研究中,可根据研究侧重点和方向的不同,将与同一类疾病(如

心血管疾病)相关的的所有的重要蛋白靶标构建成组装模块,以利对作用于这类疾病的中药集中进行研究;而如果对多系统或全系统进行详细研究,就可将各组装模块整合、集成为可用于生物实验平面的高密度蛋白阵列或微阵列^[16-19],以捕捉中药含有的全部或大部分活性成分,并以检测系统来感知生物信号的改变。由于目前技术水平已达到在微小平板上集成高达数万个生物反应^[20],由此阵列或微阵列组成的技术平台可以成为对多种生物活性分子捕捉研究的强大工具,用于捕捉其它蛋白(如抗体)^[21,22]以及结合从核酸到小分子配体的不同分子^[23],从而对含药材料进行高通量分析。

基于配体结合具有高度特异性的特点,能够与含药材料发生可检测反应的蛋白靶标即是材料中某种生物活性成分的作用位点。如果含药材料可引起多种蛋白靶标发生作用,则提示中药多途径作用的分子机制,这一多向性的作用对于阐释中药的作用机理及配伍规律极为重要。高通量分子捕捉系统中作为捕捉分子的蛋白靶标捕捉到含药材料中相应活性成分分子后,生物反应产生可检测信号的强度可评估活性成分的药理和毒理活性;不同浓度含药材料在不同的作用时间引起检测信号强度的改变可评价中药的效应动力学过程及特点;也可取喂食动物后不同时间制备的含药材料加入系统,以获取中药在生物机体内

的代谢动力学资料。另外,由于靶标蛋白对化合物分子识别和捕捉的特异性,一旦经高通量分子捕捉体系获得阳性结果,即可用产生可检测信号的靶标蛋白另外构建分离体系(如以该靶标蛋白为吸附材料制备分离柱),分离得到作用于该蛋白的药物分子单体,供进一步研究。

3. 高通量信号检测、分析方法的建立

高通量分子体系捕捉到靶分子之后,如何确定这一捕捉行为已经发生是该系统的第三组成要素,这就需要建立适用于分析捕捉行为发生的一系列检测方法。对于酶蛋白来说,一旦捕捉到生物活性分子,则其催化活性将发生改变^[13, 14],通过酶催化底物反应速度的变化可检测到这一改变;而对于受体,一旦捕捉到活性分子,则该受体与其内源性配体的结合就会受到影响,可以用放射性核素^[24]或荧光^[25]等标记的内源性配体来检测结合能力的改变,其他种类分子靶标也有相应的检测、分析方法。由于该500种左右的蛋白分子已成功用于化学合成药物的筛选,均有一定的成熟方法来揭示这些蛋白捕捉到其配体分子后产生的效应,所以,信号检测与分析方法基本有现成体系可供借鉴^[26],不需做很大改动,只需使之适用于本分析系统的检测即可。

4. 对研究中获得的大量信息的处理和分析

采用高通量分子捕捉体系进

行中药研究涉及到大量的靶标蛋白以及不同作用时间、浓度以及含药材料的处理等不同的变化因素,因而研究中会获得大量生物信息,其中大部分信息为无关信息,仅有部分信息与捕获分子产生的生物效应紧密相关。如何处理这些信息,则需建立适当的自动化分析程序^[27],以便对获得的全部信息进行处理、分析,确保相关的生物信息不被忽略,同时也要避免无关信息的干扰,由此获得准确的结论。另外,由于利用分子捕捉体系进行中药研究是高通量的,操作十分复杂,必须建立适当的自动操作控制程序,实现自动化研究,既可减少工作量,同时避免了人为误差。

在整个高通量分子捕捉系统中,含药血清或处理后的含药材料可以提供中药吸收进入机体后的化合物分子群以及经肠道菌群和机体代谢转化生成的次级产物和由中药诱生的内源性活性成分。高通量分子捕捉体系可完成对中药活性成分的有效分离和捕捉,分子捕捉是否发生可通过一系列反应或标记物来显示,高通量检测分析技术可完成对反应信号是否发生的甄别并对信号强度进行定量,研究产生的大量信号及其强度可由数据处理系统进行自动分析,排除假阳性及假阴性结果的干扰,同时可对整个过程进行自动化操作和监控,减少误差和降低研究人员的工作量。4种技术核心相互依存、相辅相成,共同完成中药药理学、药效

学以及药动学研究。同时,也可为药物化学研究提供有益的线索和分析工具。

三、采用高通量分子捕捉系统开展中药研究的优势及其缺陷

与传统研究方法相比,采用高通量分子捕捉系统进行研究具有高通量阵列分析技术所具有的优势,另外,该法独具以下优势:

1. 集成化程度高

高通量分子捕捉体系基本上囊括了所有药物作用的重要靶标,系统中集成的生物反应数可高达数十万个,随着技术的发展,集成数目还会提高,通过一次分析研究即可获得中药含药材料对所有靶标蛋白的详细生物信息,从而可确定药物的作用靶点、作用强度、效应动力学数据,并可通过不同时间获得的含药材料对靶标的作用强度反映代谢动力学过程,因此,不仅获得信息量大,而且也易于解读。

2. 准确性和敏感性高

高通量分子捕捉体系由小的蛋白靶标为基本分析单位集成而得,系统的每一个点即一个基本分析系统由微量的靶标蛋白和含药材料构成,小的分析系统相比大的分析系统,其检测敏感性明显升高^[28],有利于对中药含量极少、活性明显的成分进行分析;同时,研究基本上以自动化形式完成,避免了人为误差的产生,也相应提高了结果的准确性。

3. 系统构件和研究程序标准化

对于与某一类疾病相关的蛋白靶标可以首先构建基本研究模块,以集中研究该类疾病的治疗药物作用靶点及其效应;然后可以与多种疾病和人体生理、病理过程相关的几个基本研究模块构建成子系统,可研究目的药物的作用机制、效应以及配伍规律、不良反应发生机制等;最后可将多个子系统集成、优化成完整的研究系统,对各种中药或复方进行研究。由于系统构件和研究程序标准化,便于根据研究目的构建不同的子系统,也利于检测、分析的。

4. 高通量分子捕捉系统的研究思路新颖

传统研究方法以大的复杂系统为研究体系,试图以从整体的复杂综合系统为研究体系获得的复杂综合反应深入到简单的分子水平,因为受试中药是混合物构成的复杂系统,其中活性成分不明,因此对获得的生物信息无法解读,可以说,传统的研究思路试图由未知推知未知,因此,造成中药研究举步维艰、处境艰难;而高通量分子捕捉系统以活性分子可能作用的蛋白靶标构成的简单系统为研究对象,可直接获得中药活性成分对靶标的作用信息,确定活性分子作用的分子机制,同时还可以获得作用强度的相关数据,在确知这些相关的生物信息后,再用这些已知的信息为基础研究中药对更高级和复杂系统的作用,思路是由已知研究未知。因而可能依次对不同层次的系统进

行研究,从而获得中药或其复方的全方位的数据,这是高通量分子捕捉系统研究方法与传统研究方法的根本不同之处,也是其最大优势。

高通量分子捕捉系统研究方法也有困难和缺点:

1. 构建这一研究体系需要庞大的投入,其组成中四个技术核心都有一些问题需要投入时间和精力去解决;另外这四种技术核心所处的技术领域不同,在进行系统整合、集成时,需要跨学科、多领域的密切协调,同时,必须有跨学科人才的精心组织和管理才能实现。

2. 研究获得的生物信息和数据仅限于微观水平,药物对宏观水平的复杂系统产生的综合效应仍需采用传统方法进行研究。

四、结 论

采用高通量分子捕捉系统进行中药研究可以将复杂的中药混合成分产生的综合效应分解为多个简单的效应,并可在分子水平了解药物的作用靶点及机制,最终获得中药作用的丰富信息,适用于对复杂混合药物体系的研究,不仅能够克服传统研究方法研究片面、获得信息量有限的内在缺陷,同时可从多种角度获得中药作用的相关信息,从而可经多途径和多靶点阐明中药作用的较全面信息。

对这些信息的整合有助于获得大部分中药及其复方在分子水平作用的比较清晰的客观资料,

有助于阐释中药及其复方的作用机理、配伍规律以及药效学和药动学等作用特点。但是,由于高通量分子捕捉系统在中药研究中基本构件为蛋白质分子,因此其主要的着眼点仍是微观水平,对于中药在整体动物上引起的复杂效应研究意义有限,所以,在中药研究应将两种研究方法有机结合,这样才能得到丰富而完善的研究的信息。

中药的研究是一个复杂的课题,采用高通量分子捕捉系统进行中药研究的思路也仅是一个框架,在具体应用于研究之前,尚有大量工作,也有部分的技术问题需要解决。但总的来说,该思路所涉及的方法与技术目前都已基本成熟,并国际研究具有很高的可行性,可以借鉴。在完成几个技术平台的集成和整合后,可望对中药的研究产生积极影响。

参考文献

- 1 王秀坤,李家实.受体技术与中药研究.世界科学技术-中药现代化.2002,4(3):42~46.
- 2 王阶,张林国,孟淑环.中药复方配伍规律研究的思考.中国中药杂志.2001,26(12):799~801.
- 3 王喜军.中药及中药复方的血清药物化学研究.世界科学技术-中药现代化.2002,4(2):1~4.
- 4 田代真一.“血清药理学”と“血清药化学”-汉方の药理学か始末つた药物血中浓度测定の新しい.世界TDM研究,1988,(5):54.
- 5 郝勇,滑莉莎,曲军.论中药现代化.中医药信息.2002,19(5):1~3.

- 6 黄熙,任平. “复方效应成分动力学”新假说的科学证据,要素,意义及前景. 中国中药杂志. 1997, 22(4): 250~252.
- 7 潘思源. 试论中药药理学的基础研究. 中药药理与临床, 1993, 9(5): 40.
- 8 潘卫松,刘美凤,石钺等. 血清药理学、血清化学和中药药代动力学. 世界科学技术-中药现代化. 2002, 4(3): 53~56.
- 9 王宁生,雷燕,刘平. 关于血清药理学的若干思考. 中国中西医结合杂志. 1999, 19(5): 263~266.
- 10 Pennington SR, Dum MJ 编著. 钱小红译. 蛋白质组学:从序列到功能. 科学出版社. 2002, 第一版. 181~183.
- 11 虞伟,孙永康,顾宁等. 蛋白质与抗体微阵列及其在生物医学研究中的应用. 生物化学与物理进展. 2002, 29(3): 491~494.
- 12 MacBeath G, Koehler AN, Schreiber SL. Printing small molecules as microarrays and detecting protein-ligand interactions en masse. J AM Chem Soc. 1999, 121(34): 7967~7968.
- 13 Zhu H, Snyder M. Protein arrays and microarrays. Curr Opin Chem Biol. 2001, 5(1): 40~45.
- 14 Caveman A. “I’ll have a genome with chips, please”. J Cell Sci. 2000, 113(Pt 20): 3543~3544.
- 15 Drews J. Drug discovery: a historical perspective Science. 2000, 287(5460): 1960~1964.
- 16 Sanders G, Manz A. Chip-based Microsystems for genomic and proteomic analysis. Trends in Analytical Chemistry. 2000, 19(6): 364~378.
- 17 Mendoza LG, McQuary P, Mongan A, et al. High-throughput microarray-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Biotechniques. 1999 Oct, 27(4): 778~780, 782~786, 788.
- 18 Clark MD, Panopoulou GD, Cahill DJ, et al. Construction and analysis of arrayed cDNA libraries. Methods Enzymol. 1999, 303: 205~233.
- 19 Cahill DJ. Protein and antibody arrays and their medical applications. J Immunol Methods. 2001, 250(1~2): 81~91.
- 20 Lueking A, Horn M, Eickhoff H, et al. Protein microarrays for gene expression and antibody screening. Anal Biochem. 1999 May 15, 270(1): 103~111.
- 21 Arenkov P, Kukhtin A, Gemmell A, et al. Protein microchips: use for immunoassay and enzymatic reactions. Anal Biochem. 2000, 278(2): 123~131.
- 22 Silzel JW, Cercek B, Dodson C, et al. Mass-sensing, multianalyte microarray immunoassay with imaging detection. Clin Chem. 1998, 44(9): 2036~2043.
- 23 Zhu H, Bilgin M, Bangham R, et al. Global analysis of protein activities using proteome chips. Science. 2001, 293(5537): 2101~2105.
- 24 Zhu H, Klemic JF, Chang S, et al. Analysis of yeast protein kinases using protein chips. Nat Genet. 2000 Nov, 26(3): 283~289.
- 25 Joos TO, Schrenk M, Hopfl P, et al. A microarray enzyme-linked immunosorbent assay for autoimmune diagnostics. Electrophoresis. 2000, 21(13): 2641~2650.
- 26 Anderson NL, Anderson NG. Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words. Electrophoresis. 1998, 19(11): 1853~1861.
- 27 Dalton R, Abbott A. Can researches find recipe for proteins and chips. Nature. 1999, 402(6763): 718~719.
- 28 Templin MF, Stoll D, Schrenk M, et al. Protein microarray technology. Trends Biotechnol. 2002, 20(4): 160~166.

(责任编辑:刘维杰)

药包材的概念、分类与管理

概念 药包材是指直接接触药品的包装材料和容器,它是药品不可分割的一部分,伴随药品生产、流通及使用的全过程,包括药用玻璃、金属、药用明胶制品、橡胶、塑料(容器、片材、膜)及其复合片(膜)等5大类60多个品种。

分类 现行的《药品包装用材料、容器管理办法(暂行)》是原国家药品监督管理局于2000年4月29日颁布的,该办法将药包材产品分为I、II、III三类。

I类药包材指直接接触药品且直接使用的药品包装用材料、容器。

II类药包材指直接接触药品,但便于清洗,在实际使用过程中,经清洗后需要并可以消毒灭菌的药品包装用材料、容器。

III类药包材指I、II类以外其它可能直接影响药品质量的药品包装用材料、容器。

管理 2000年10月以前,我国对药包材采取的是许可证管理制度,亦即有关部门要求生产企业必须在获得《药品包装材料生产许可证》后才可生产药包材;2000年10月,原国家药品监督管理局颁布《药品包装用材料、容器管理办法》,变原有的管理方式为注册制——对每个品种进行认证、注册,并重新制定了行业标准。该办法对药包材生产企业的硬件条件要求更加严格,尤其是增加了“生产I类药包材产品,须同时具备与所包装药品生产相同的洁净度条件”的要求,并规定生产I类药包材的须经原国家药品监督管理局批准注册,并发给《药品材注册证书》。

(文摘)

Five – elements theory is theore of TCM theories and the theoretical basis of diagnosis and treatment based on an overall analysis of diseases and patients' condition in TCM as well, but there is a saying that this theory is short of quantitative basis. In this article human organs and tissues are firstly divided into eight kinds categories by means of quantitatively calculating the parameters of the statistic dynamics of sub – clusters in the distribution of power elements of life and the relationship between the traditional five – elements theory in China and the parameters of theory of statistic dynamics of quantum (sub – clusters) is quantitatively explored so that the scientific content and rationality of the five – elements theory in TCM theories are quantitatively explored and verified and a solid foundation is provided for the establishment of the modernization of TCM theories.

Key Words: power elements of life sub – cluster parameters, five – elements theory

Ideas and Methods in Study of Traditional Chinese Medicine by Capturing System of High Through – put Molecules

Han Yuping, Wang Ningsheng and Mi Suiqing

(Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405)

Objective: To explore ideas and methods in the study of traditional Chinese medicine by the capturing system of high through – put molecules. **Method:** To analyze the specially capturing functions of a simple system of unitary protein molecules on the active molecules in the compound of Chinese medicines on the basis of the characteristics which the simple molecular system and complex bio – system possess in their capture of and response to signal molecule. The change of signals emerging when protein molecules capture active molecules can be shown by the detecting system and be analyzed easily. Therefore, the molecule – capturing system made up by protein molecules as its basic components is able to form around 500 types of protein – targeting molecules involved in the mechanisms of all drugs into capturing arrays of high through – put molecules, which are suitable to analyses and studies. As a result Chinese herbal medicines can afford to be studied in an all – round way. **Result:** The processing technology, the capturing arrays of high through – put molecules, high through – put detecting technology and the automatically data – processing systems used in Chinese medicinal materials can be integrated into a high through – put molecule – capturing system which can break the barriers existing in the present methodology of studies so as to promote the study of traditional Chinese medicine in many ways. **Conclusion:** The study of Chinese medicines through high through – put molecule – capturing system is able to break restrictions in methodology applied in the current studies of Chinese drugs. It is necessary, however, to do plenty of work before such a system is put into practice.

Key Words: high through – put, molecule – capturing, protein molecule, molecule detection

On Theories of Traditional Chinese Medicine and Modernization and Internationalization of Chinese Herbal Medicines

Xiao xiaohu (Drug Department, 302 Hospital of the People' s Liberation Army of China, Beijing 100039)

Wang Jie (Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100092)

This article holds that the generalized theories of traditional Chinese medicine (TCM) should be the summarization of highly abstract basic theories, unique art of diagnosis and treatment and rich experience of practice, and even those vast materials from studies should be included. Since the theories of TCM play significantly guiding or prompting roles in the