

酶技术与中药现代化*

□姜彬慧 胡筱敏 左小红

(东北大学资源与土木工程学院 沈阳 110004)

赵余庆** (辽宁中医学院 沈阳 110032)

摘要:酶技术应用于中药领域,可以实现并提高中药有效成份的提取和分离,增加中药有效成份的含量,促进药用微量有效活性成份的转化,从而推动中药产业的技术跨越,促进传统中药产业为现代中药产业。

关键词:酶技术 中药 现代化

充分利用现代化科学技术的发展成果,推动中药产业的技术跨越,变传统中药产业为现代中药产业,使中药适应当代社会发展需求,就必须实现中药现代化。中药现代化的关键之一是技术现代化。

一、酶技术

酶是由活细胞产生,并可在细胞内或细胞外起催化作用的一

类蛋白质。生物体在新陈代谢过程中的化学反应,除极少数外,都是在酶的催化下进行的,离开了酶的催化作用,新陈代谢就不能进行。

早在 4000 年前的夏禹时代,我国劳动人民已经掌握酿酒技术;3000 年前,我国已经用麦芽制饴糖;2000 年前,我国最先用麦曲治疗消化障碍。只是当时人们并未意识到这是“酶”在起作用。

直到 19 世纪,人们认识了酶的高效、特异的催化特点和蛋白

质的本质,进行各种有关酶的工业生产,如酿酒、发酵、食品加工、纺织制革等等,并提取酶,进行酶的工业生产和应用。例如,1833 年派恩(Payen)和白尔索(Peroz)用乙醇从麦芽中提取到淀粉酶,用于棉布退浆;1836 年史万(Schwann)从胃膜中提取到胃蛋白酶,用作消化药;1908 年德国 Rohm 用胰酶进行皮革软化,后又用作辅助洗涤剂;1908 年和 1917 年 Boiden 和 Effront 先后由细菌中分离出淀粉酶,于 1923 年最早进行大规模生产,并将其用于织物退浆。从此,酶的生产进入工业化阶段。此外,其它几种酶也被陆续发现,并都实现工业化生产,如胰脂肪酶(1834 年)、纤维素酶(1912 年)、胰蛋白酶(1936 年)、菠萝蛋白酶(1937 年)、右旋糖酐酶(1949 年)、糖化酶(1951 年)、葡萄糖异构酶(1957 年)、异淀粉酶(1959 年)、 β -淀粉酶(1972 年)^[1]。

酶具有催化效率高,作用专一性强和催化条件温和等特点,用于工业可提高生产率,降低能耗,改善劳动条件,减少污染,还可以生产出其他方法难以得到的产品。因此,酶不仅用于食品和化工行业,还可用于基因工程、细胞工程等新技术领域。将酶应用于医药方面可以快速、准确的诊断疾病,作为药物使用也可以达到良好的效果。例如,临床上常用胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、菠萝蛋白

收稿日期:2003-11-04

修回日期:2003-11-12

* 辽宁省“国家与省级工程中心建设”项目(2002403004) 辽宁省中药现代化工程技术中心,负责人:赵余庆。

** 联系人:赵余庆,教授,辽宁省中药现代化工程技术中心主任,主要从事中药、天然药物活性成分及提取分离关键技术的研究, Tel: 024-86218025, Fax: 024-86224725, E-mail: zhaoyuqingtc@163.com。

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

酶治疗炎症、浮肿等疾患;用溶菌酶、尿激酶等治疗血栓静脉炎、关节炎等;谷氨酰胺酶能治疗多种白血病、腹水瘤、实体瘤等疾病;神经氨酸苷酶是一种良好的肿瘤免疫治疗剂。但是酶在医药方面的应用还未达到预期水平,在中药中的应用研究近几年才开始^[1]。

由于酶是蛋白质,可百分之百的被微生物降解,不会对环境造成危害。近年来,工业化用酶的用途已十分广泛。20世纪90年代中期以后我国也陆续有研究报道将其用于中药的提取制备中,并取得了较好的效果^[2,3]。

二、酶技术与中药现代化

实现中药现代化,应解决好中药产品的“三小”(服用剂量小、毒性小、副作用小)、“三效”(高效、速效、长效)等问题。因此,借助现代高新技术,改革传统的制药工艺,以获得高质量的有效活性成分,使之符合现代医药的严格要求,已成为当务之急。由于酶制剂具有专一性、特异性、在常温、常压条件下就能起催化作用,能有效提高植物药中稀有有效活性成分的含量,且减少了污染物的排放,实现了“绿色中药工业”。

中草药成分复杂,有活性成分,也有如蛋白质、果胶、淀粉、植物纤维等非活性成分,这些成分既影响植物细胞中活性成分的浸出,又影响中药液体制剂的澄清度。传统的提取方法提取温度高,收率低,成本高,消耗大量溶剂,

向环境中排放众多污染物,对人体产生危害。而选用恰当的酶,可通过酶反应较温和地将植物组织分解,加速有效成分的释放提取。选用相应的酶可将淀粉、蛋白质、果胶等杂质分解去除,有利于活性成分的提取。

三、应用现状

1. 利用酶技术实现中药有效成份的提取和分离

利用酶制剂或酶工程法提取天然产物的有效成分的研究是在20世纪90年代兴起的新技术,酶技术用于中药有效成份的提取和分离已有报导。

目前,对酶法在中药提取中的应用主要在纤维素酶的作用上。由于大部分中药材的细胞壁都是由纤维素构成的,有效成分往往包裹在细胞壁内,用纤维素酶可以破坏 β -D-葡萄糖链,有利于有效成分的提取。侯嵘首次将工业纤维素酶应用于中药及药渣中,结果表明:在50℃,pH4.5,底物浓度为15%的条件下,48小时可酶解得5%以上的 β -葡萄糖^[4]。在用黄柏、黄连提取小檗碱之前,以纤维素酶预处理去除细胞壁后,可显著提高小檗碱的收率^[5,6];将纤维素酶用于穿心莲的提取,可提高穿心莲内脂的含量和提取量^[7];用于补骨脂的提取中,则可使补骨脂素收率提高23%^[8]。利用纤维素酶和果胶酶的复合酶液,在50℃,pH4.5的条件下酶解120min,然后浸提,可提高总黄酮提取率16.9%^[9]。

其他各种酶在中药中也有极

广阔的应用前景:用复合酶酶解和热水浸提法分离纯化香菇中多糖蛋白,能显著提高香菇有效成分的浸提效果,总氨基酸和必需氨基酸的含量均提高2倍以上,香菇多糖的含量提高了4倍,一些特殊成分及较高分子量的葡聚糖含量也明显提高^[10]。日本学者用酶法转化银杏叶所含的油溶性或难溶或不溶于水的有效成分时,通过加入葡聚糖苷酶或转糖苷酶进行生物转化,使总黄酮含量增加,且在体内的吸收率大为提高^[11]。

2. 利用酶技术体内增加中草药有效成份的含量

许多药用植物活性成分含量很低,且资源短缺,加之中药化学成分在植物体内合成途径复杂,通常有10余个甚至几十个酶参与才能完成药活性成分的合成,故人工仿制合成很困难。应用酶分析技术,结合同位素示踪的方法,可以阐明药用活性成分在生物体内合成途径,找出限速步骤,再利用基因工程技术克隆这一关键步骤催化酶的基因,然后高效表达该基因,使有效成分含量增加^[12]。大部分中药中含有的次级代谢产物是其药理作用的物质基础。因此加强次生物质代谢途径调节的研究非常重要,在弄清复杂的次生代谢途径后,我们可以通过纯化关键酶,对代谢途径进行操作,从而加强我们需要获得的较多的有效成分,或是终止我们不需要的代谢途径,去除或减少不必要的或有毒的成分^[13]。

3. 利用酶技术体外提高中药微量有效活性成份的转化

酶的专属性很强,利用酶催化水解苷键时,所用条件温和,还可以保护糖和苷元的结构不变,也可保留部分苷键得到次级苷,同时可知苷元与糖、糖与糖的连接方式。20世纪80年代,很多学者开发稀有人参皂苷产品,但并未找到合适的生产方法。赵立亚等利用从微生物中分离得到一种人参皂苷-葡萄糖苷酶,改变人参中含量较高的二醇组皂苷 Ra、Rb、Rc 和 Rd 等糖基,使之定向转化为具有较强抗肿瘤活性的人参稀有皂苷 Rh₂,纯度大于 90%^[14]。近年来,已证实糖链在皂苷的生物活性方面起着重要的作用,皂苷糖分子越少,其活性越高。田晶等利用酶水解大豆皂苷分子上的部分糖基,使之生成低糖、高活性的皂苷^[15]。甘草苷是从天然植物中提取的天然化合物,甜度是蔗糖的 177 倍,对人体无害、无毒,并有保肝、抗癌、治疗胃溃疡及十二指肠溃疡等作用,同时它又是具有很强的增香效能的食品甜味剂。但是,大量食用甘草苷可使体内钠排除减少而钾排除增加,产生副作用。因此,国际上严格限制它在食品中的应用量。甘草苷去掉一个葡萄糖醛酸基,生成单葡萄糖醛酸基甘草苷,其甜度为蔗糖的 1000 倍,同时也使甜味明显改善,并有可能去除排钾阻钠的副作用。鱼红闪等利用-葡萄糖醛酸苷酶水解甘草苷葡萄糖醛酸基生成甜度极高的单葡

萄糖醛酸基甘草苷^[16]。有人曾报道利用苦杏仁酶可将绞股蓝总皂苷水解成糖和皂苷元(PPD)。利用酶技术,还可从中药中发现和生产具有新结构的有效成分^[13]。

四、存在问题与展望

酶法提取中药有效成分,均有较高的收率,具有较大应用潜力,但该技术也存在着局限性——酶法提取对实验条件要求较高,为使酶发挥最大作用,并将其用于工业化时,必须综合考虑酶的浓度、温度、pH、作用时间、底物浓度等对提取物的影响。

同时,某些物质能使酶的活性增强,成为酶的激活剂,某些物质能使酶的活性降低,成为酶的抑制剂,例如,氯化钠为唾液淀粉酶的激活剂,硫酸铜为其抑制剂。很少量的激活剂就会影响某种酶的活性,而且常具有特异性,但激活剂和抑制剂并不是绝对的,有些物质在低浓度时为某种酶的激活剂,而在高浓度时则为该酶的抑制剂,例如氯化钠达到 1/3 饱和浓度时就可抑制唾液淀粉酶的活性^[17]。这些因素应引起重视。

随着酶技术在中药中日益广泛的应用,今后研究的主要方向应集中在(1)对次生代谢产物的产生进行调控;(2)一些重要中药化学成分的酶转化^[18];(3)建立酶反应产物药理活性的快速筛选;(4)酶反应产物结构的快速测定;(5)特殊活性酶的筛选^[19]。总之,酶技术应用为开展中药生产和研

究提供了新的机会和方法,应该加强酶技术在中药基础和应用的

参考文献

- 1 钱铭镛. 酶工程基础与酶应用实例 [M]. 江苏科学技术出版社, 1989: 137.
- 2 李冠忠等. 高新工程技术在中药提取分离中的应用 [J]. 山东医药工业, 1999, 18(4): 17~18.
- 3 杨丽, 刘亚娜. 酶法在中药提取制备中的应用 [J]. 中药材, 2001, 24(1): 72~73.
- 4 侯嵘桥等. 以酶解法从中药及药渣中制备β-葡萄糖的研究 [J]. 沈阳药学院学报, 1994, 11(4): 289~293.
- 5 马田田. 纤维素酶用于中药的提取的初步研究 [J]. 中草药, 1994, 25(3): 123.
- 6 马桔云等. 纤维素酶在黄连提取工业中的应用 [J]. 中草药, 2000, 31(2): 103~104.
- 7 马桔云等. 纤维素酶用于中药穿心莲提取的初步研究 [J]. 黑龙江医药, 2000, (30): 16~17.
- 8 曾慧芳等. 纤维素酶在补骨脂提取的研究 [J]. 时珍国医国药, 1998, 9(4): 312~313.
- 9 王晓, 张红侠等. 酶法提取山楂叶中总黄酮的研究 [J]. 食品工业科技, 2002, 23(3): 37~39.
- 10 陈哲超等. 复合酶用于提取香菇多糖蛋白的研究 [J]. 生物工程进展, 1995, 15(1): 47~50.
- 11 李兆龙等. 用树脂法和酶法从银杏叶中提取黄酮类化合物的专利介绍 [J]. 中成药, 1994, 16(10): 522.
- 12 林桂云. 生物技术与中药现代化 [J]. 成都大学学报, 2001, 20(2): 34~36.
- 13 胡之璧, 刘涤. 生物技术在中药现代化中的地位和作用 [J]. 世界科学技术-中药现代化, 2000, 2(5): 23~26.
- 14 赵立亚等. 酶法生产稀有人参皂苷及其产物成分的分析 [J]. 大连轻工业学院学报, 2002, 21(2): 112~115.
- 15 田晶等. 酶法改变大豆皂苷糖基的研究

- [J]. 食品科学, 2001, 22(4): 14~17.
- 16 鱼红闪等. 酶法改变甘草苷糖醛酸基甜度的研究 (1) [J]. 食品与发酵工业, 1999, 25(3): 10~15.
- 17 北京大学生物系生物化学教研室编. 生物化学指导[M]. 北京: 人民教育出版社, 1979, 144.
- 18 戴均贵, 果德安. 现代中药生物技术研究综述及展望 [J]. 世界科学技术—中药现代化, 2000, 2(5): 27~30.
- 19 金凤鸾, 鱼红闪等. 中草药活性物质转化与其酶学. 中国天然药物研究与发展论坛, 2003, 108~109.

(责任编辑: 柳莎 郭静)

社区卫生服务中心中医药服务管理基本规范

一、总则

(一) 为加强中医药社区卫生服务规范化管理, 充分发挥中医药在社区卫生服务中的作用, 根据《中华人民共和国中医药条例》, 制定本规范。

(二) 本规范适用于依法设立的社区卫生服务中心。社区卫生服务中心民族医药服务管理, 以及其他社区卫生服务机构中医药服务管理, 可参照执行。

(三) 县级以上地方人民政府负责中医药管理的部门负责对本行政区域内社区卫生服务中心中医药服务进行监督管理, 并安排专人负责。

县级以上地方人民政府负责中医药管理的部门应当将中医药服务纳入区域卫生规划和社区卫生服务发展规划, 合理配置和利用中医药的资源, 发挥中医药在社区卫生服务中的优势和作用。

二、中医药业务建设

(四) 社区卫生服务中心应当将提供中医药服务作为其业务工作的重要内容, 并配置开展中医药服务工作所需的基本设施和体现中医特色的诊疗设备。

(五) 有条件的社区卫生服务中心可设置中医科, 开设中药房, 或者开设中医特色专科(专病)。

三、人员配备和人才培养

(六) 社区卫生服务中心应当配备类别、层次和数量适宜的中医药专业技术人员。

中医药专业技术人员, 应当依照有关卫生管理的法律、行政法规、部门规章的规定取得执业资格, 并经注册取得执业证书后, 方可从事中医药服务活动。

中医执业医师应当占执业医师总数中的一定比例, 具体比例由省级中医药管理部门制定。社区卫生服务中心应当至少有1名中级以上职称的中医专业技术人员。

(七) 50% 以上的临床执业医师接受过省级中医药管理部门认可的相关中医药知识与技能培训; 中医执业医师应当接受全科医师岗位培训。

建立鼓励二三级中医医疗机构有关在职及退休中医人员到社区卫生服务中心兼职服务的制度。

四、中医药服务基本内容

(八) 预防

1. 充分发挥中医药特色和优势, 积极参与传染病的预防工作;
2. 开展2种以上常见病、多发病、慢性病中医药防治一体化的服务, 运用中医理论与技术, 参与健康指导和行为干预;
3. 居民健康档案中体现中医内容。

(九) 医疗

1. 提供基本的中医医疗服务, 在门诊、病房、出诊、家庭病床等工作中运用中医理论辨证论治处理社区的常见病、多发病、慢性病;
2. 根据“简、便、验、廉”的原则, 运用包括中药、针灸、推拿、火罐、敷贴、刮痧、熏洗、穴位注射、热熨等在内的4种以上的中医药治疗方法;
3. 提供中成药和中药饮片品种数量应当满足开展中医药服务需要。中成药品种应当在50种以上, 中药饮片应当在250种以上。

(十) 保健

1. 制定有中医药内容的适合社区老年人、妇女、儿童等重点人群以及亚健康人群的保健方案, 并组织实施;
2. 开展具有中医特色的养生保健工作。

(十一) 康复

运用中医药方法结合现代理疗手段, 开展中医康复医疗服务。

(十二) 健康教育

运用多种形式, 宣传中医药防病、保健知识, 能够提供有中医药内容的健康教育。

(十三) 计划生育咨询以及技术指导

运用中医药知识开展优生优育、生殖保健和孕产妇保健的咨询及指导。

(十四) 提供中医药服务应当严格遵守国家有关中医诊断治疗原则、医疗技术标准和技术操作规范。

(卫生部、国家中医药管理局 2003 年 11 月 25 日印发)

(文 摘)

Key Words: membrane separation, preparation of Chinese drugs, ultrafiltration, reverse osmosis

Progress in Study of Curcuma Wenyujin

Li Min and Tang Yuan

(School of Materia Medica, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075)

Fu Fuyou(Department of Botany, School of Garden and Horticulture,

The Southwest University of Agriculture, Chongqing 400716)

Diao Shanqing(Xiansen Biological Science and Technology Corporation LTD, Chengdu 610041)

This article summarizes the studies on the investigation and examination of materia medica, the processing and preparation, the chemical elements and the pharmacological functions of Curcuma wenyujin as well as the prospects of its development in recent years.

Key Words: Curcuma wenyujin, investigation and examination of materia medica, collection and processing, Chemical element, pharmacological function

A New Act for Natural Health Products Issued in Canada and Its Influence on Entry of Chinese Medicines into That Country

Guo Zhixin, Zhao Libin and Wang Limin(Tianjin Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300402)

Yuan yinJin(School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072)

A new act for natural health products has been approved by the Canadian Ministry of Health, which will exert great influence on the importation of Chinese medicines into that country. From the sides of the history of legislation and management this article analyzes new difficulties and chances Chinese medicines would be faced with in Canada.

Key Words: natural health products, Canada, laws and regulations

Enzyme Technology and Modernization of Chinese Medicines

Jiang binhui, Hu Xiaomin and Zuo Xiaohong

(School of Resources and Civil Engineering, Northeast University, Shenyang 110004)

Zhao Yuqing(Liaoning College of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032)

The application of enzyme technology to the area of Chinese medicines is able to improve the extraction and separation and increase the content of the effective components of Chinese medicines and facilitate the transformation of
84 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

effectively active microconstituents of medicines in order to promote technical transcendence in the industry of Chinese medicines and bring the traditional industry of Chinese medicines into a modern one.

Key Words: enzyme technology, Chinese medicine, modernization

Theoretical Identification of Common Peaks in Fingerprint of Chinese Medicines

——A W Testing and Discriminatory Method

Zou Huabin(*School of Chinese Materia Medica, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250014*
and *School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100*)

Yuan Jiurong(*School of Chinese Materia Medica, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014*)

Wang Wei (*Office of Drug Inspection of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010020*)

In this study the changes of the physico-chemical properties of the chemical components of Chinese medicines have been analyzed in accordance with the laws of biological evolution. These Changes generally show in the change of substituents linking up to the groups of absorption bases of electromagnetic waves in molecules, in which the wave-length of absorption peaks of base groups is forced to shift in different degrees and assumes normal distribution. Equally, the change of the wave-length of absorption peaks in the superimposed spectra of the mixture of similar compounds presents normal distribution as well. Some changes would lead to noted variation in the structure of molecules and results in the occurrence of new absorption peaks. In this article a method of theoretical identification of common peaks in fingerprints——W testing method is first introduced according to the analysis of evolutionary laws. The analysis of experimental data shows that the said theory is rigorous and rational in the discrimination of common peaks.

Key Words: Chinese medicine, fingerprint, common peak, Theoretically discriminatory method

Determination of Content of Polysaccharides of 18 Varieties of

Ganoderma Lucidum Karst with Different Origins

Xu Lingchuan and Xu Changsheng(*Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014*)

Objective: To compare the content of polysaccharides of 18 varieties of Ganoderma Lucidum Karst with different origins. **Method:** To extract their content by ultrasonic method, colour them with anthrone(- H₂SO₄) and determine them by ultraviolet spectrophotometry. **Result:** The content of polysaccharides in Ganoderma Lucidum Karst with different origins is remarkably different. The Ganoderma Lucidum Karst cultivated in the Northeast China is the highest in

[*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*] 85