

药材生物学研究是 GAP 研究的前提和理论基础*

□都晓伟** (黑龙江中医药大学药学院 哈尔滨 150040)
刘鸣远 (哈尔滨师范大学生物系 哈尔滨 150080)

摘 要:生物药材的质量是由其物种的遗传性和环境条件决定的,规范药材生产过程,保证药材的质量,首先要用植物分类学来界定药材的种质来源,发现生态环境因子与药材生长发育的关系,探索道地药材的成因,使药材在适宜的环境中生长,达到最佳质量。在药用植物栽培过程中,研究种子的生物学特性和植物的生长发育规律,根据不同物种在不同时期的特殊需要提供必要的种植条件和管理措施。按照植物的生长发育节律,综合有效成分含量和产量两方面来考虑,以植物自身的阶段性性状发育特征为指标,客观判断药材的最佳采收期。掌握时间、空间环境条件对药材质量的影响,有针对性地制定药材的适宜加工方法和贮藏条件,使其在外观性状和内在质量上达到优质标准。

关键词:药材 生物学 GAP 质量

GAP(中药材生产质量管理规范)的颁布,使我国中药材的生产和质量管理有了一个基本准则,它以法规的形式规范中药材的生产,保证中药材的质量,进而促进中药的标准化、现代化和国际化

的发展。围绕着药材质量和可能影响药材质量的内在因素和外在因素的调控,GAP共制定了10章56款,从第2至第6章的内容均与生物学密切相关^[1]。我们在多年的药材生物学和质量学研究中也深刻体会到,生物学研究是质量学研究的前提和基础。弄清药材

的生物学特性,按照药材的生物学特点制定具体的生产标准操作规程,是保证正确实施GAP的先决条件。

一、生态学研究在 GAP 实施中的意义

GAP的第2章,对药材的产

收稿日期:2003-12-01

修回日期:2004-05-09

* 国家自然科学基金项目(30340001)植物药质量变化规律与最佳采收期确定方法的研究,负责人:都晓伟。

** 联系人:都晓伟,教授,黑龙江中医药大学药学院生药学教研室主任,主要从事药材的生物学与中药质量标准化研究,Tel: 0451-82196324,
E-mail: xiaoweidu@hotmail.com。

地生态环境做出了规定,指出除空气、土壤和灌溉水或动物饮用水要符合国家的相应标准外,首先生产基地应按中药材产地适宜性优化原则,因地制宜,合理布局。表明了产地生态学对保证中药材质量具有重要意义。一般来说,任何生物都是其遗传基因型和生活环境相互作用的产物,同一物种在不同生态环境中接受不同的选择,经常在遗传上、生理上、生化上和形态上有所不同,对于生物药来说,也就是药材质量上的不同。如果遗传型是一致的,那么适宜的生态环境条件就是决定其质量的关键因素了,只有具备其生长发育的最佳生态条件时才有可能达到最佳质量,也就形成了道地药材。

例如,黄连以川连为佳,地黄以河南产者质优,这些都是长期在特定的生态环境下所形成的优良药材品种。我们在对龙胆的调查发现,东北龙胆在栽培过程中病害普遍比较严重,几乎每月需要喷洒一次农药,长期使用势必造成农药残留,影响药材质量。但令人惊奇的是在黑龙江省杜尔伯特蒙古族自治县泰康镇附近生长的东北龙胆却长势良好,极少发生病害。虽然还不清楚其中抑制病菌生长的生态学因素,但至少表明生态环境在东北龙胆引种栽培中的重要作用,或许这正是药材道地性的重要内容之一。

因此,要制定出真正达到GAP要求的药材生产方法和措

施,就需要通过深入的生物学研究,找出环境条件中各个因子与药材生长发育的关系,即发现道地药材的成因。根据某一地区的自然条件,选择种植适宜的种类或品种,进而强化那些有利于优化药材质量的生态因素,为药材生长发育创造最佳的综合环境条件。

二、种质资源和种子生物学研究在GAP实施中的意义

对于药材的种质和繁育材料,GAP规定要准确鉴定其物种,包括亚种、变种或品种,记录其中文名及学名。这就要求用(动)植物分类学来界定药材的种质来源,判别药材的真伪优劣。从生物学观点来说,任何一个物种都有其区别于其他物种的特点。其有效成分或活性成分主要属于植物的次生代谢产物,是由种质即基因决定的。从理论上讲,每一个生物药应该是同一物种,甚至是同一生物型或品种,才能保证其特点的一致,药效的稳定。当然药材中的某一种或一类有效成分,可能同时存在于不同的种类中。因此,常有几个近缘种作为同一药材使用的。例如麻黄来源于同属三种植物的草质茎,龙胆来源于同属四种植物的根及根茎,但这并不意味着它们的所有特点都是完全相同的。因为,尽管同属近缘植物所含的成分可能类似,但这些成分的含量或相对比例往往有一定的差异,在使用时,即使用药量相同,疗效也会不一致。

这种种质来源的复杂性,给中药材和中成药的标准化带来了一定的难度。比如我们在对药典收载的正品柴胡进行有效成分积累动态研究时发现,其有效成分柴胡皂苷和挥发油在东北地区采收的野生和栽培两年生的南柴胡(*Bupleurum scorzonrifolium*)和北柴胡(*B. chinense*)根中的含量有明显差别:北柴胡中各发育期皂苷的含量均高于相应时期的南柴胡,约为3~5倍;而南柴胡中挥发油的含量均高于北柴胡,约为2~3倍^[2]。进一步的药理实验表明,南柴胡的解热作用明显强于北柴胡,北柴胡的保肝作用明显强于南柴胡。据此,我们建议在临床上使用以柴胡为主药的方剂疏肝理气时,应选用北柴胡;而清热解表时应选用南柴胡^[3]。类似的现象提示我们,要想使我国中药符合国际化的质量标准,与国际接轨,首先要从生物学的角度在入药源头上解决药材种质资源问题,必要的话甚至要在近缘种之间作出区分,制定标准。

药材生物学研究对了解种子的生物学特性,进而实现药用植物的人工繁育同样具有重要意义。关于龙胆的引种栽培工作曾经历了长时间的停滞和失败,后来我们在野外调查中发现,东北龙胆分布于黑龙江省松嫩平原的半湿润草甸草原地区,主要集中在季节性积水地段的局部较高处,群众将其生境形象地概括为“洼中岗”,揭示了本种的生存依赖于足够的水分而又在一定程度

上耐水淹的生态特点。通过进一步的生物学研究,发现了其种子萌发既需要高温高湿又需要光照的生物学特性,改变了以往播种直接覆土的方法,才在龙胆种子的繁殖上取得突破。

三、植物生物学研究指导 药用植物 GAP 栽培管理和采收

植物生物学是研究植物有机体生长发育规律的科学,应用于中药材生产管理,就是研究植物性中药材的生长发育规律,尤其是在生长发育过程中质量变化的规律,以指导中药材生产与应用的实践。在 GAP 有关药用植物栽培管理条文中,第 11 条、12 条、14 条和 15 条明确规定,要根据药用植物生长发育要求、营养特点、发育时期和生长发育特性,制定相应的种植规程,施肥、灌溉、排水和田间管理。这就要求首先要对植物的生长发育规律进行深入的研究和掌握,根据不同植物生长发育的特点和要求,提供必要的栽培条件和管理措施,制定药材的生产标准操作规程,以保证药材的质量,提高药材的产量。

例如,防风在野生情况下生长 8~10 年以后才抽薹开花,但引种栽培后个体发育时间大大缩短,一般第三年即可抽薹,开花结实后根部不堪入药,而如在开花结实之前采收,则其根部小,产量低。为了解决这一问题,防止防风抽薹开花,我们对防风进行了生物学研究,发现其根部的截断损伤可诱导再生芽,在第三年开花

之前人为诱导根部生芽,使植株呈现幼龄形态,从而加速了根的生长,提高了药材质量,缩短了生长周期,解决了这一栽培品种的药材质量问题^[4]。

药材适宜采收期的确定同样需要以植物生物学研究为基础。植物药在其个体发育中,从种子萌发,经过营养生长,进入生殖生长,最后衰老死亡,其外观形态和内在生理生化性质会发生很大变化。化学成分是植物生理代谢过程中的产物,它必然随着植物的生长、发育、物质在植物体内的运转和贮存而变化,因此药材适宜采收期的确定是要按照植物的生长发育节律,综合有效成分含量和产量两方面来考虑。

曾有人将人参在某地的最佳采收期固定在每年的某月某段时间,我们认为这种做法是不客观的,因为即使同一地区也会因不同年份而在气候节律上有所不同。仅就温度这一因素而言,就有高温年和低温年的差别。高温年可使植物的生长发育周期缩短,而在低温年植物生长发育缓慢,生长发育周期延长。此外,还有很多其他因素制约着植物的生长发育。从生物学的观点来说,植物性状的变化都客观地反映着环境因素的影响,同时,地上器官的宏观性状变化又反映着植物地下部位的质量变化。如果搞清楚这两种变化的相关规律,就可以从地上器官宏观性状的变化判断人参根系的质量变化。

为此,我们连续 3 年在对黑

龙江铁力市参场进入采收年度的人参进行折干率及皂苷含量测定的同时,平行进行地上性状的系统观察与记录,对照折干率和皂苷含量高峰出现的时间,找出与之相关的代表最佳采收期的相关性状组。结果发现折干率和皂苷含量高峰出现的时间,虽然在不同年度可相差 10 天以上,但各年人参地上器官的若干性状表现却是基本一致的。概括起来这些性状即为相关性状组,也就是用来判断最佳采收期的客观指标。有了这样一个基于生长发育规律的便于掌握的宏观指标,虽然在不同地区、不同年度由自然条件的差别造成人参生长发育的超前与错后,只要出现上述相关性状组,就表明人参根的质量达到了最佳状态,从而为人参高产优质的生产提供了最佳采收期的保证^[4]。

四、生物时空变化规律研究对 GAP 药材产地加工和贮藏的意义

所谓生物药材时空学就是研究药材的形成与时间和空间的关系。在加工贮藏过程中,就可以理解为是研究加工贮藏的时间和条件与药材质量的关系。当药材采收后,其外观性状和有效成分仍处于动态变化状态,而且会随着加工贮藏的时间和方法条件的不同而改变。因此,适宜的加工和贮藏方法的选择对保证药材质量同样具有重要意义。

例如,红参的传统加工是蒸鲜参 3~4 h,然后取出晒干或烘

干,目的是易于储藏保存。人们一般认为由于加热过程使一些化学成分发生变化,结果红参中所含皂苷含量提高,其质量优于生晒参。我们在考察红参的加工工艺时发现,随着蒸制时间的延长,人参中的几种指标性的人参皂苷的含量确实增加,但相应其他有些皂苷的含量却显著降低,而且总皂苷的含量也随之降低,表明在加工过程中化学成分之间有一个动态转化过程和损耗,实际上并没有发生有效成分的增加。因此,在红参的加工过程中,需要适当控制加工时间,既要使红参的外观性状达到商品要求,又要尽量减少有效成分的损耗,保持人参质量。

我们在考察西洋参的适宜贮藏条件时,同样观察到了这种人参皂苷之间的转化过程和损耗。相对于低温、低湿、避光的贮藏条件,在高温、高湿、光照的环境条件下,随着贮藏时间的延长,西洋参样品中的几种主要人参皂苷的含量逐渐升高,但实际总皂苷的含量却呈现下降趋势,从而从机理上明确了西洋参的适宜贮藏条件,以保证其药材质量。

因此,真正弄清生物药材与其周围环境的时空关系,掌握时间、空间环境条件对药材质量的影响,才能有针对性地制定药材的适宜加工方法和贮藏条件,使其在外观性状和内在质量上达到优质标准。

中药材是通过一个复杂的生产过程而形成的,要想通过调控

可能影响药材质量的那些内在和外在因素,保证药材质量稳定、可控,就要了解植物药的个体发育全过程的生长发育规律,即生物学特性,了解诸因素在种质、繁育、栽培管理、采收加工、包装、运输与贮藏等环节中可能对药材质量所产生的影响,从而强化和正确应用那些有利因素,避免和尽量减少不利因素,形成一条从种植到市场柜台的中药生产绿色通道,为准确可靠地实施 GAP 奠定理论基础。

参考文献

- 1 国家药品监督管理局. 中药材生产质量管理规范(试行). GAP 研究与实践, 2002, 2(2): 3~5.
- 2 都晓伟, 姜传名, 刘鸣远. 柴胡皂甙含量的动态变化研究. 中国中药杂志, 1991, 16(11): 652~655.
- 3 李廷利, 都晓伟, 赵景和等. 南北柴胡药理作用的比较研究. 中医学报, 1992, 3, 34~37.
- 4 刘鸣远, 王栋, 都晓伟. 根类药材植物生物学. 北京: 中国农业科技出版社, 1995, 19, 59, 70.

(责任编辑: 李书祯)

我国成功克隆流感病毒复制基因

哈尔滨医科大学对流行性感冒病毒体内具有复制功能的蛋白质 RNA 聚合酶基因的克隆, 日前获得成功。

负责此项研究的哈医大流感病毒研究课题组专家曲章义博士介绍, 对于流感病毒遗传基因的亚克隆, 并绘制出该基因的图谱这在世界上尚属首次。这次流感病毒遗传基因的成功克隆, 标志着利用基因克隆技术, 控制流感病毒传播的研究, 已取得了重要的突破性进展。

据介绍, 流感病毒的 RNA 聚合酶相当于人类的 DNA, 它具有复制等遗传学功能。同时流感病毒与其他病毒相比, 具有高度变异性。这种特性, 直接导致了应用流感疫苗研制、开发跟不上病毒抗原变异的尴尬局面。曲章义说, 通过非对称定向克隆法, 将流感病毒 RNA 聚合酶的 3 个亚基分成 21 个片段进行基因克隆和测序, 经表达、分离和纯化后, 研究每一个片段的功能。课题组下一步将根据每一个片段功能鉴定结果, 筛选切断流感病毒传播途径的有效药物。曲章义教授说, 此项研究的目的是破坏这种高度变异性 RNA 聚合酶的结构, 抑制其功能, 以便彻底阻断流感病毒的遗传和传播途径。

流行性感冒病毒, 简称流感病毒, 是引起流行性感冒的病原体。在 20 世纪人类遭受了 4 次流感大流行, 致使数千万人失去了生命, 至今仍没有能够有效控制流感病毒的措施和方法。

曲章义认为, 这项研究不仅具有重要的科学理论意义, 还有助于建立完善的社会公共安全体系。

(文 摘)

and assessing its resources and the experiments of studying its top application, preventing and controlling its diseases and insect pests and processing.

Key Words: Radix Paeoniae Alba, standardization, cultivation technology

Biological Study of Chinese Medicinal Plants, The Prerequisite and Theoretical Foundation of GAP

Du Xiaowei(College of Material Medical, Heilongjiang University of TCM, Harbin, 150040)

Liu Mingyuan(Department of Biology, Harbin Normal University, Harbin, 150080)

The quality of Chinese medicinal plants is determined by the heridity of their species and the environmental conditions under which they grow. To standardize the production procedures of medicinal plants and ensure their quality, people should first define the sources of their species with the knowledge of botanical taxonomy, find out the relationship between ecological environment factors and the growth and development of medicinal plants, and explore the cause of genuine medicinal plants so that medicinal plants are able to grow in an appropriate environment and attain their high quality. During the cultivation of medicinal plants, it is necessary to study the biological characteristics of their seeds and the regulations of their growth and development and provide cultivating condition and managing measures in accordance with special demands of different plant species in the different periods of their growth and development. And the objective judgement of the best harvesting time of medicinal plants should be based on the regulations of their growth and development, the content of their integrated effective constituents and their yields and the index of their own characters shown at different stages of their development. In addition, necessary attention should be paid to the impact of time and environmental conditions on the quality of medicinal plants, and suitable processing methods and storage condition be arranged for specific medicinal plants. As the result the characters and quality of medicinal plants can afford to achieve a high level.

Key Words: medicinal herb, biology, GAP, quality

A Tentative Discussion of Ecological Medicine Industry

Pang Yuxin, Wang Zhunian and Liu Guodao

(Institute of Tropical Crop Germplasm Resouces, Danzhou 571737, Hainan Province, China)

Zeng Yu, Yang Junbin and Zheng Caicheng

(Drug and Food Administration of Hainan Province, Haikou 570203)

Zheng Huanqiang (Hainan Science and Technology Development Corporation of Green Chinese Medicine, Haikou 570205, Hainan Province, China)

The industry of ecological medicine is a new concept put forward under the background of cycling economy, which should aim at establishing, by the principles of ecological economics and the methodology of system engineering, the mode of "TCM resources—TCM products—renewable TCM resources" with sound ecological cycle in economic activities, thus achieving the transformation of TCM economy into a ecological type. This article expounds the content, the principles of development, the theoretical research and development and the opportunity and challenge of ecological medicine industry systematically and all – roundly in the hope of providing a theoretical basis of its development.

Key Words: industry of ecological medicine, theoretical research, cycling economy