

从药用石斛研究进展 看生药学的发展趋势*

□范俊安** 邱宗荫 (重庆医科大学 重庆 400042)

夏永鹏 (重庆市食品药品监督管理局 重庆 400042)

摘要: 石斛的生药学研究经历了传统植物器官水平到组织水平、细胞水平和分子水平的发展过程。这一过程显示:社会需求是生药学发展的内在动力,新技术新方法的运用有力地促进了生药学的发展。生药学将在微观和宏观方面深入发展,为中药现代化做贡献。

关键词: 石斛 生药学 进展

生药学与中药炮制、中药化学、中药药理学与临床等学科是中药学的重要组成,广义的生药学包括药用动植物(含矿物药材)分类、资源分布及生态环境调查、生药鉴定、药材质量研究、种质资源与遗传育种及人工培植、产地加工等多方面的内容。建国以来,生药学得到了很大的发展,特别是近年来,由于科学技术和经济社会的全面进步,推动生药学以前所未有的速度向前发展。石斛是一种常用中药材,具有益胃生津、滋阴清热、清咽润喉等功效,来自兰科石斛属的多种植物。笔者从事药用石斛研究

多年,试图从近 20 年来药用石斛的研究进展,分析生药学的发展趋势。

一、社会需求为石斛生药学研究 提供了强大的内在动力

我国有中草药资源 12,807 种,其中药用植物达 11,000 多种。但至今常用的 1000 多种中药材中近 80% 的品种、60% 的用量靠野生资源供应^[1]。药材品种多,而大部分品种用量少,相当大一部分是地方习惯使用品种。但随着社会经济的发展,特别是

收稿日期:2004-04-08

修回日期:2004-06-29

* 重庆市科技攻关计划项目(01-6609-2):珍稀濒危野生药用植物铁石石斛快速繁殖技术研究,负责人:范俊安。

** 联系人:范俊安,重庆市食品药品监督管理局万盛分局在职博士生,Tel:023-48271868,E-mail:fanjunan@cqda.gov.cn。

{ World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica } 61

中医药事业的发展、中成药工业的发展壮大,一些社会需求量大的品种特别是中成药的原料药材,很快成为紧缺品种。社会需求的动力和资源的压力,对药材的生药学研究提供了内在动力。

石斛是一味常用中药材,中国药典收录了兰科石斛属的金钗石斛、铁皮石斛等5种药用植物作为石斛药材的来源^[2]。20世纪70年代以来,石斛的需求量大增,特别是石斛夜光丸、脉络宁注射液等中成药的问世,野生石斛资源已不能满足需求。由于生态环境日益恶化和过度开采,铁皮石斛等名贵品种已濒临灭绝,市场上的混淆品、假冒伪劣产品屡禁不止,迫使人们加强石斛鉴别、寻找新资源和发展人工资源的研究^[3,4]。经中国期刊网CNKI数字图书馆《医药卫生期刊全文数据库》检索,1989年以来,与石斛有关的中文文献报道近400篇,其中化学成分研究约60篇(16%);临床与药理作用研究约70篇,(17.5%);分子生物学研究17篇(4%);资源调查及生药鉴别近50篇(12.5%);组织培养及栽培研究共约140篇(35%)。其中与发展人工资源有关的资源调查、生药鉴别、组织培养、栽培技术及分子生物学研究,占全部文献的50%以上,以发展人工资源为目的的生药学研究成为近20年来石斛研究的重点,而组织培养、试管苗培育、栽培管理等石斛人工培植技术研究则成为石斛生药学研究的热门课题,试管苗的培育及移栽成活技术研究成为最大的热点和难点。

二、多学科研究为解决石斛药源紧缺提供了技术支撑

首先,我们在大量的资源调查和商品药材药源调研中发现,20世纪80年代以来,我国先后在河南、广西、四川等地共发现石斛新种7个,并发现多处石斛属新分布记录^[5-9]。到目前为止,全世界已发现石斛属植物约1000种,我国约76种^[10],其中供药用的石斛属植物约39种^[11]。

其次,为遏制假劣石斛充斥市场,石斛真伪鉴别研究不断深入。鉴别技术已从植物形态鉴别的器官水平,向以显微粉末为基础从维管束、薄壁细胞、石

细胞等形态和结构来鉴别的细胞水平发展,并正向以DNA鉴别和多态性分析、化学成分鉴别等为特征的分子水平深入。如马国祥等报道了对药用石斛药用部位茎的显微构造的聚类分析^[12]。刘学平等报道了对10种石斛类中药粉末的显微分析,重点比较不同种间的显微特征,在粉末研究的基础上对“石斛夜光丸”进行了显微分析^[13]。近几年来,人们开始从遗传物质DNA角度研究石斛的准确鉴定^[14,15],从rDNA IST序列-生活型性状特征-居群类型三者之间的相关性研究石斛的地理性^[16],使石斛的生药学研究进入分子水平。

第三,由于现代植物生物技术的运用,石斛的人工培植在以组织培养为基础的快速繁殖研究方面取得可喜成果^[17]。先后对金钗石斛、铁皮石斛、鼓槌石斛、曲茎石斛、霍山石斛等多种药用石斛进行组织培养研究,通过茎节、茎段、种子等材料的培养获得石斛再生植株^[18-22]。此外,遗传转化、菌根技术等生物技术在药用石斛研究中均进行了成功应用。笔者研究表明,诱导金钗石斛茎节的潜伏芽萌发,并通过在无菌培养条件下“以芽生芽”技术,可以每年10-12代,每代3倍左右的繁殖系数大量繁殖金钗石斛试管苗^[18];铁皮石斛种子萌发成原球茎,球茎继代培养过程中能以高达每代20倍的速度增殖,以球茎萌发成的小苗培育试管苗;以“多因素复合梯度炼苗”法炼苗后,金钗石斛和铁皮石斛试管苗移栽成活率可达90%以上,人工栽培的石斛成熟后开花并结果,人工栽培的石斛材料又可作为外植体进行组织培养,从而实现以生物技术为基础的石斛快速繁殖和人工培植的生产循环(另文发表);经过初步比较,组织培养试管苗栽培的石斛与野生石斛在品质上没有显著差别^[23]。石斛快速繁殖和人工培植技术的推广应用,将克服野生石斛自然繁殖率极低、生长缓慢的缺陷,在试验室大量繁殖石斛种苗,在适度人工控制条件下进行石斛的规模化生产,进而从根本上解决石斛资源紧缺的问题。

可以预见,随着生物技术、分子生物学技术、现代仪器分析技术、现代中药化学与中药药理研究等多种高新技术和方法的应用,石斛在遗传育种、植

物生理、品质改良、产业化生产、药理作用及资源深度开发等方面,必将取得新的进展和突破。此外,解决石斛资源紧缺问题的技术同样适用于其他中药材,而且对药用植物人工培植各个环节的深入研究从而按《中药材生产质量管理规范》(GAP)的要求制定规范化种植的标准操作规程(SOP),从源头控制中药材质量。

三、从石斛研究看生药学的发展趋势

广义的生药学包括药用动植物(含矿物药材)分类、资源分布及生态环境调查、生药鉴定、药材质量研究、种质资源与遗传育种及人工培植、产地加工等多方面的研究内容。从近20年来石斛的研究进展,可以看出生药学研究的某些规律和趋势。

1. 生药学逐步深入到分子水平

传统生药学研究,基本停留在从简单的形态进行药用植物分类研究、从药材性状、色泽、气味等进行生药鉴别的植株水平和器官水平,一些近缘植物特别是一些混淆品的鉴别常常出现偏差。20世纪中后期,我国科学家开始从组织的显微结构、细胞形态、细胞内容物等微观层次进行生药鉴别的研究,使生药学研究向组织水平、细胞水平深入,而电子显微镜的应用将生药学推进到亚细胞水平。中药材在生产成中成药之后,药材已经过粉碎、研磨、过筛、提取、浓缩等处理,药材形态已不复存在,传统形态鉴别已不可能对中成药进行鉴别。但中成药还保留了原料药材的许多粉末特性和显微特征,从组织和细胞水平可以鉴别中成药中的原料药材是否有误。因此显微鉴别已成为中国药典采用的中药材、中药饮片和中成药鉴别的经典方法之一。

20世纪90年代PCR技术发明并广泛应用,分子生物学技术的应用,使整个生药学研究深入到分子水平。DNA分子作为生物遗传信息的直接载体,同种药用植物或动物的每一个体的所有细胞均包含相同的遗传信息,具有相同的遗传物质DNA,它不受气候、土壤等环境影响,也不会随个体发育阶段或因组织器官的不同而变化。因此DNA分子标记技术为鉴别原植物或动物形态已遭到破坏的药材

的鉴别提供了新的技术途径。

DNA测序技术^[24-26]、限制性长度多态性分析^[27-29]、基于PCR反应的鉴别^[14,30]、蛋白质鉴定与免疫技术鉴别、蛋白质电泳图谱鉴定^[31-33]、动物药材的血清免疫技术鉴别^[34,35]、利用基因芯片鉴别中药材^[36-38]等方面均取得了一定的进展。中药材的分子鉴定以其准确性高、需要样品少、不受样品形态干扰等优点,而表现出很好的发展前景。分子生物学技术的应用,使中药鉴别、品种改良、人工资源培育的研究进入了分子水平的新时代。

2. 生药学以满足社会对中药资源的需求为终极目标

建国以来生药学深入研究的集中在三类:社会需求量大的中药材;濒临灭绝的中药材;社会需求量大且野生药用植物(动物)濒临灭绝的中药材。野生药材濒临灭绝的根本原因是社会需求量大而野生资源再生能力有限。如人参、三七、天麻、鹿茸、熊胆等100多种常用中药材,由于社会需求量大而对其原植物(动物)种类、生物学特性、生药性状及鉴别、人工培植技术等进行了较为系统的研究,目前已实现人工种植或养殖。如石斛、红豆杉、冬虫夏草等野生中药材资源枯竭,使其以发展人工资源为重点的生药学研究成为各方面关注的热门课题。

1992年美国FDA批准从太平洋红豆杉的树皮中提取的紫杉醇用于治疗乳腺癌以来,迅速形成全世界的红豆杉热,含有紫杉醇的野生红豆杉属植物遭到灭顶之灾。我国的重点保护野生植物西藏红豆杉、云南红豆杉、东北红豆杉等被大量偷伐,仍远远不能满足提取紫杉醇的需求。巨大的资源压力促使人们开始寻求新的资源,包括从枝叶等新部位、新的近缘物种中提取紫杉醇或同系物,研究红豆杉的生物学特性和人工培植技术^[39],相关文献不断涌现。目前四川、重庆等地已建成初具规模的红豆杉种苗和人工种植基地。冬虫夏草有巨大的国内外需要,但长期资源紧缺,价格大幅度上涨。国家科技攻关项目从“六五”开始启动冬虫夏草人工培植的研究,已经历整整4个五年计划,取得了巨大进展。目前国家投入大量资金启动的冬虫夏草人工培植产

业化项目已经展开, 最终将突破冬虫夏草人工培植技术, 解决资源紧缺问题。

生药学发展的这种趋势, 要求广大生药学工作者要有发展的眼光和市场意识, 对于市场潜力大的中药材应尽早开展相关研究, 积累资料, 在市场潜在需求转变为现实需求时研究成果将会转变成现实生产力。

3. 提高中药材质量是生药学的当务之急

目前, 中药发展面临前所未有的机遇和挑战^[40]。中医药在国外进一步普及, 英国、荷兰、加拿大、澳大利亚等国家已发展了大量的中医诊所。很多国家政府开始关注中医药, 一些国家对中医药进行立法, 中医药在国际上走向合法化。同时, WTO 的规则、世界各国特别是西方发达国家对药品的严格的审批, 也对中药提出了非常严格的要求, 我国中药材及中成药的出口已遭遇一些国家的技术壁垒。由于野生药材来源复杂、生长环境差异大、采收加工不规范等原因, 野生药材质量极不稳定, 中药材、中药饮片和中成药在国际市场上的地位和声誉受到影响。而且, 由于国外资本进军中国医药领域, 我国中药产业面临跨国医药公司资金、技术、人才的激烈竞争。提高中药材质量及其稳定性, 为中药材饮片和中成药生产提供质量稳定可控的中药材原料资源, 已成为生药学的当务之急。

面对这种机遇和挑战, 推进中药现代化已成为中药发展的必由之路, 并愈来愈被政府有关部门所重视^[41-43]。中药现代化有着丰富的内涵, 目前一些观点已引起广泛关注, 如“中药现代化要从中药材种植规范化”做起; 要“建立量化与可控的中药质量标准”; “中药现代化要以国际化为目标, 国际化程度是中药现代化的重要标志”; “以国际标准和规范研究开发新药”等。笔者认为中药现代化的根本目的是确保广大人民使用中药安全有效, 中药产业为国民经济发展做出应有贡献, 中药在国际医药中占有一席之地。要实现这些目标, 首先必须能够提供安全有效、质量稳定可控的中药材资源。因此中药材的人工培植、中药材生产的规范化、规模化和集约化是中药现代化的根本和基础^[28], 是历史发展的

必然趋势, 而且变得越来越迫切^[1, 40]。

在这种历史背景下, 生药学作为中药现代化的基础将在宏观与微观两方向继续深入。在微观方面, 将继续从分子水平或更深入的研究, 阐述中药的生物学特性、生物活性、药理作用及防病治病的机理。在宏观方面, 将以实施《中药材生产质量管理规范》(即 GAP, good agricultural practice)为契机, 综合传统和经典生药学、农学、管理学等学科的理论和技术, 研究中药材生产的技术规范, 为中药材生产基地建设和中药材产业化发展提供技术支撑^[44-48]。如近 20 年来对药用石斛的生药学研究, 在组织培养的材料、培养基、培养条件、试管苗壮苗、炼苗移栽、栽培过程中的光温控制、肥水管理、人工种子、菌根研究等方面取得的重要进展, 积累了大量的技术资料, 已为药用石斛的人工培植和石斛资源的产业化发展创造了条件。可以预见, 在不远的将来, 石斛产业化将产生巨大的经济效益和社会效益, 而丰富的石斛人工资源必将为石斛的综合开发, 特别是以石斛为原料的具有自主知识产权的中药新药研发打下坚实的基础。

参考文献

- 1 范俊安. 充分认识中药材生产全面实施 GAP 的紧迫性[J]. 中国药业, 2004, 13(2): 15 ~ 16.
- 2 中华人民共和国药典委员会, 中华人民共和国药典, 2000 年版一部, 70.
- 3 彭锐, 范俊安, 张艳等. 石斛属药用植物种质资源研究进展[J]. 时珍国医国药, 2001, 12(3): 273 ~ 275.
- 4 王康正, 范磊, 高文远. 药用石斛栽培的研究概况[J]. 中国中药杂志, 1998, 23(6): 340 ~ 343.
- 5 金效华, 张玉武等. 中国石斛属一新种[J]. 植物分类学报, 2001, 39(3): 269 ~ 271.
- 6 李江陵, 肖小河. 四川石斛属药用植物资源调查[J]. 中国中药杂志, 1995, 20(1): 7 ~ 9.
- 7 赵无榜, 陈志秀. 中国石斛属一新种[J]. 植物研究, 1992, 12(1): 119 ~ 121.
- 8 卢炯林, 高立献. 河南石斛属一新种[J]. 植物研究, 1990, 10(4): 29 ~ 31.
- 9 李满飞, 徐国钧. 广西产石斛属植物两新种[J]. 中国药科大学学报, 1989, 20(2): 67 ~ 68.
- 10 陈心启, 吉占和编著. 中国兰花全书[S]. 中国林业出版社, 1998,

- 第1版,P:153.
- 11 马国祥,徐国钧,徐璐珊等.商品石斛的调查及鉴定[J].中草药,1995,26(7):370~372.
 - 12 马国祥,离寅龙,徐国钧等.中药石斛显微构造的聚类分析[J].中国药科大学学报,1996,27(4):208~210.
 - 13 刘学平,汤明辉,戴涌等.中药石斛类粉末的显微鉴定研究[J].中国药科大学学报,1992,23(3):148~151.
 - 14 王爱民,季申.两种药用石斛 RAPD 反应的实验简报[J].中药材,2002,25(5):324.
 - 15 徐红,丁小余,李晓波等.中药黄草石斛 rDNA ITS 序列分析[J].药科学报,2001,36(10):777~783.
 - 16 丁小余,周开亚,徐璐珊等.F型、H型居群的铁皮石斛 rDNA ITS 区序列差异及 SNP 现象的研究[J].中国中药杂志,2002,27(2):85~89.
 - 17 张艳,彭锐,范俊安.药用石斛离体培养研究概述[J].时珍国医国药,2000,11(8):763~764.
 - 18 张艳,范俊安,李泉森等.金钱石斛培养初步研究[J].时珍国医国药,2001,12(2),189~190.
 - 19 邵华,张玲琪,李俊梅等.铁皮石斛研究进展[J].中草药 2004,35(1):109~111.
 - 20 徐红,刘峻,王峥涛等.鼓植石斛组织培养研究[J].中国中药杂志,2001,26(6),378~381.
 - 21 杨联河,王倩嵘,石拓等.曲茎石斛组织培养研究[J].中国中药杂志,1998,23(11),658~659.
 - 22 杨显志,邵华,周成等.生物技术在药用石斛研究中的应用[J].中草药,2002,33(2),173~175.
 - 23 王昌华,范俊安,任凌燕等.金钱石斛组培品与野生品的薄层鉴别研究[J].时珍国医国药,2003,14(8):478.
 - 24 吴平,周开亚,徐璐珊等.用聚合酶链反应直接测序技术鉴定中药材鳖甲[J].中国药科大学学报,1998,29(1):67.
 - 25 王建云,何牧.鹿鞭的微量 DNA 提取及序列鉴定[J].中国中药杂志,1997,22(10):579.
 - 26 王义权,周开亚,徐璐珊等.中药材乌梢蛇及其混湖品的 DNA 序列分析鉴别[J].药科学报,1999,34(1):67.
 - 27 Yamazaki M, Saito A, Saito K, et al. Molecular phylogeny based on RFLP and its relation with alkaloid patterns in *Lupinus* plants, *Biol Pharm Bull*, 1993, 16: 1182.
 - 28 马小军,汪小全,肖培根等.人参 RAPD 产物的限制性内切酶消化[J].中草药,1998,29(9):625.
 - 29 吴平,周开亚,张朝晖等.海马类药材的分子遗传标记鉴定研究[J].药科学报,1998,33(3):226.
 - 30 黄璐琦,王敏,周长征等.RAPD 方法在细辛属药材鉴别研究中的问题及对策[J].药科学报,1998,33(10):778.
 - 31 许重远,陈振德,刘建武等.狗脊及其混滑品蛋白多肽高效毛细管电泳法鉴别[J].中药材,1999,22(7):337.
 - 32 陈振江,姚明全.金钱白花蛇可溶性蛋白凝胶电泳图谱研究[J].中草药,2000,31(5):374.
 - 33 赵华英,陈永林.苋科 6 种种子类药材的蛋白质电泳鉴别[J].中国中药杂志,2000,25(1):52.
 - 34 冯振波,郭柏,朱爱民等.应用免疫学方法进行虎骨鉴别的研究[J].中国中药杂志,1992,17(4):196.
 - 35 郭月秋,陈代贤,刘辉等.鹿心及其伪品的免疫凝集试验鉴别探讨[J].中医药学报,2000,28(1):62.
 - 36 Cai ZH, Li P, Dong, TTX, et al. Molecular diversity of 5sRna Spacer domain in *Fritilaria* species revealed by PCR analysis[J]. *Plant Med.* 1999, 65(4): 360~364.
 - 37 Shi MM. Enabling large-scale pharmacogenetic studies by high-throughput mutation detection and genotyping technologies. *Chin chem*, 2001, 47(2): 164~172.
 - 38 杨忠,张亚鸥,董文秀等.基因组学与生物芯片技术在中药研究与开发中的应用[J].药科学报,2002,37(6):490~496.
 - 39 范俊安,汤国华,舒光明等.论红豆杉植物资源的保护和再生[J].中国中药杂志,1996,21(7):389~391.
 - 40 范俊安.关于重庆市中药材产业化发展的思考[J].中国药业,2003,12(3):28~29.
 - 41 张南平,肖新月,林瑞超.中药国际化、现代化探讨[J].现代中药研究与实践,2003,17(4):3~6.
 - 42 李泊溪.论我国中药产业化发展的战略背景与目标——中药现代化产业推进战略的若干思考(上)[J].世界科学技术—中药现代化,2001,3(5):8~11.
 - 43 李泊溪.论我国中药产业化发展的战略背景与目标——中药现代化产业推进战略的若干思考(下)[J].世界科学技术—中药现代化,2001,3(6):7~10.
 - 44 赵中振,姜志宏.中药的 GAP 与国际市场[J].GAP 研究与实践,2003,2(4):59~60.
 - 45 徐鸿华.实施中药材 GAP 推进中药现代化[J].世界科学技术·中药现代化,2001,3(1):37~39.
 - 46 黄璐琦,戴汝为,崔光红等.中药材 GAP 实施的复杂系统论[J].中国中药杂志,2002,21(7):481~483.
 - 47 范俊安,张艳,王昌华等.铁皮石斛快速繁殖研究进展及存在对策[J].重庆中草药研究,2002,(1):47~48.
 - 48 易思荣,申明亮,蒲盛才等.中药材栽培技术研究概况[J].现代中药研究与实践,2003,17(4):7~11.

(责任编辑:刘维杰)

drug is very short. In view of this, studies on systems of new administration with high effectiveness but low toxicity and set direction should be strengthened in order that As_2O_3 may become an ideal drug in the treatment of the cancer of the liver.

Key Words: As_2O_3 , cancer of the liver, new form of preparation

Judging Development Trend of Raw Pharmacognosy from Progress in Study on Medicinal Herb Dendrobii

Fan Jun'an and Xia Yongpeng

(Administration of Food and Drug Supervision and Control of Chongqing Municipality, Chongqing 400800)

Qiu Zongying (Chongqing University of Medical Science, Chongqing 400042)

The study in the raw pharmacognosy of Herba Dendrobii has gone through the development process of traditional organic level, tissue level, cellular level and molecular level. This process shows that social demand has produced the intrinsic power of the development of raw pharmacognosy and the application of new technologies and methods has strongly propelled the development of raw pharmacognosy. Raw pharmacognosy will undergo deep development microscopically and macroscopically and make its contributions to the modernization of traditional Chinese medicine.

Key Words: Herba Dendrobii, raw pharmacognosy, progress

Considerations and Proposals in GAP Identification and Industry of Chinese Medicinal Plants

Zhou Chengming and Zhou Fenghua (Shizhen Research Institute of Chinese

Herb Medicine Technology in Daxing District of Beijing Municipality, Beijing 102609)

Jin Guangqian (Shandong Academy of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000)

Fu Jianguo and Yang Shihai (Jilin University of Agriculture, Changchun 130018)

Li Gang (Jilin Advanced Junior College of Special Products, Jilin 132109)

Dong Xuehui (China University of Agriculture, Beijing 100094)

Wang Kangcai (Nanjing University of Agriculture, Nanjing 210095)

Han Jianyu (Guizhou Center for Cultivation Guidance of Chinese Medicinal Plants, Guiyang 450000)

Yang Shengya (Henan Research Institute of Chinese Materia Medica, Zhengzhou 450000)

Pen Fei (Hunan Institute of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410000)

This article expounds the characteristics of the industry of Chinese medicinal plants and the importance in the inheritance of traditional cultivation technology of Chinese medicinal plants and points out that problems in the quality of Chinese medicinal plants mainly occur not in the process of their cultivation but in the processing of their prepared pieces and from adulteration in them. It also maintains that the production of Chinese medicinal plants is of a problem concerning agriculture, village and peasants, thus putting forward the proposals that the government should give its aid to every cultivation household of Chinese medicinal plants just as its subsidies to grain-producing households in the spring of 2004 instead of implementing the present measures and system of management and that a governmental agency for the

[*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*] 93