

科学技术对中药发展的 巨大推动作用

□ 郝延军* 桑育黎 贾天柱 (辽宁中医学院 沈阳 110033)

摘 要: 概述了近代科学技术对中药发展的巨大推动作用, 列举了正反两方面的影响; 指出中药的发展只有紧紧依靠科技进步, 才能解决目前存在的问题, 实现中药现代化。

关键词: 中药现代化 方法学

近百年来科学技术的巨大进步显著促进了中药的发展, 甚至深刻的变革。本文着重回顾近百年来科技对中药发展的影响。

一、数学及其方法的引入使中药研究由经验走向科学

数学作为科学王冠上的明珠, 是其它自然科学发展的基础, 同时也为中药研究提供了重要的方法和手段。尤其是近现代以来统计学的建立和发展使得中药的研究更加科学化。1812年,《解析概率论》出版, 奠定了统计学发展的基础。随着近代统计学及计算机科学向试验科学的渗透, 现代科学研究中更注重试验设计的统计性及实用性, 使试验方案的选择具有效率高、信息丰富、统计性能优良、实用性

强的特点, 而且各种新的实用设计方法应用日趋广泛。如正交设计已成为中药研究的重要数学工具。又如: 1978年王元和方开泰发明的均匀设计已于20世纪90年代引入中药研究。随着计算机技术的发展, 特别是一些相关统计学应用软件的开发使得多元线性回归、聚类分析等一些复杂的统计学方法得到了普及, 中药研究的多因素复杂问题得到了较好的解决。

张学中教授在正交设计和均匀设计的基础上又提出了直接试验设计技术(DED), 该技术比均匀设计的优良性好, 比正交设计试验次数更少^[1]。1965年, 美国柴德创立模糊数学, 并由此发展的模式识别技术、数量分类等技术, 在探索植物科属、中药化学成分和疗效间的相关性、控制药材和中成药质量、探索传统疗效与现代药理作用间的联系, 以

收稿日期: 2004-04-27

修回日期: 2004-07-30

* 联系人: 郝延军, 辽宁中医学院 2003 级博士研究生, 研究方向: 天然药物化学与新药开发, Tel: 024-81260973, E-mail: haoyanjun@sina.com。

及每种中草药和其近缘药用植物类群所呈现出的疗效倾向性等方面,均显示巨大作用。于莲波教授等用模糊数学原理对进厂中药材进行综合评价,合理地考虑了各因素对药材质量的影响,评价结果精细、公正,为药材的定价及生产投料提供了科学依据。使生产管理更加规范化,降低了各种主观因素的影响^[2]。唯物论的创始者马克思曾在 100 多年前预言:“一种科学只有在成功地运用数学时,才算达到了真正完善的地步”。我们相信数学的发展必将对中医药的发展发挥日益显著的作用。

二、生物学的发展改变了丸散膏丹神仙难辨的历史

16 世纪,医药和化学最初被结合起来,称为医疗化学,其奠基人是帕拉塞尔苏斯。1674 年,列文·虎克发明了世界上第一台光学显微镜,从此开始了人类使用仪器来研究微观世界的新纪元。1838 年德国学者 Shleiden 阐明了细胞是植物体构造的基本单位,并利用显微镜观察了多种生药的显微构造,发现显微构造的不同,各种生药可以准确区别,从此掀开了研究生药显微结构的序幕,生药学的研究沿着形态学和化学两个方向发展。从而,改变了丸散膏丹,神仙难辨的历史。1938 年出现了扫描电镜,可以方便地从 10 倍到 20 万倍作连续的扫描,分辨率更高,特别适合孢子、花粉、叶、种子、果实表面构造的分析鉴定。目前电镜主要用于植物的种子、花粉、叶表面构造的研究和蛇类药的研究,在九里香属^[3]、地榆属^[4]、乌梢蛇^[5]等类药材鉴别中得到了不少有意义的结果和数据。随着对细胞工程研究的深入,染色体技术得以应用到中药的鉴定中。葛氏等^[6]将染色体技术应用于中药鉴定中,研究了 16 科 20 种山东地区药用植物染色体数目,为准确鉴定以上 20 种药用植物提供了依据。利用植物细胞工程学迄今已研究过 400 种植物,从培养细胞中分离得到 600 多种次生代谢物质,其中人参、紫草、老鹳草等少数几种药用植物的细胞培养达到了工业化生产规模^[7]。

1953 年,沃森、克里克提出了脱氧核糖核酸 DNA 的双螺旋结构模型,并阐明了 DNA 是遗传信息的携带者,从而开辟了现代分子生物学的新纪

元。1985 年, Mullis 等人首创了一种 DNA 扩增技术(PCR),从而促进了分子生物学的快速发展。近年来在中药鉴定领域,已出现多种分子生物学的鉴别方法,如随机扩增多态 DNA 技术(RAPD),限制性片段长度多态性分析技术(RFLP)等,极大地提高了中药材中近缘品种、易混淆品种、珍稀品种鉴定的准确性和可靠性,为中药质量标准规范化奠定了坚实的基础^[8]。DNA 分子标记已经有许多应用,如对木蓝属^[9]、铁线莲属^[10]、姜属^[11]、白芷属^[12]等属的原植物或药材的鉴别中取得实效。对蛋白质谱的分析,目前一般采用凝胶电泳技术进行。如通过聚丙烯酰胺凝胶电泳图谱鉴别国产榧属 7 种植物^[13]。近年迅速发展的新型分离分析技术毛细管电泳法用于鉴别中药材,取得了较好的效果。如狗脊及混淆品的鉴别^[14]。随着生物技术的发展,基因芯片技术逐渐成熟并应用到中医药研究领域。利用基因芯片技术快速筛选对某一病种有效的中药,并针对一些因多基因的缺陷而导致的疾病,也可用这种方法筛选出一批根据中医理论配伍组成的复方新药,使得中医药对人体多层次、多靶点的作用特点得到充分的发挥。还可以建立方剂或药物的基因表达谱,并通过处方分析筛选优化靶标,观察不同中草药成分的作用与毒副反应,多层次揭示中草药作用机理,这对解决中草药成分很复杂、难以分析其生物活性的问题提供了新思路^[15]。

三、色谱技术使中药质量控制显著提高

中药质量问题一直困扰中药发展,虽然历代医药学家对中药品质都非常重视,并建立了一些有效的方法,如确定道地药材,确定采收时限,规范炮制方法等,但缺少客观、科学、系统的标准。近代色谱理论和技术的发展使得中药的质量控制显著提高。俄国植物学家 M. S. Tswett,在研究植物色素的过程中,于 1906 年创立简易的色谱分离技术,奠定了传统色谱法基础。从此之后,化学家、生物化学家和生理学家们在制备高纯化合物、分离和鉴定复杂混合物时便有了一条崭新的有效途径。20 世纪 30 年代产生了薄层色谱法,50 年代 Kirchner 等人,规

范了薄层色谱法的术语、器材及操作方法,由于其高效、方便、灵敏度高的特点,目前已成为中药检验的常规或强制性的手段^[16]。50年代创立了气相色谱法。它的出现把色谱法由分离技术提高到分离与在线分析的新水平,60年代推出了色谱-质谱联用技术(GC-MS),70年代高效液相色谱法的掘起,大大扩大了色谱法的应用范围,80年代以后出现的超临界流体色谱法,空间排斥色谱法、亲合色谱法、胶束色谱法、毛细管电泳法,高速逆流色谱(HSCCC)等技术^[17]。这些分离、分析方法的产生和成功应用,使中药的质量有了定性和定量研究。尤其是高效液相色谱集经典液相色谱和气相色谱的优势于一身,无论柱效、选择性还是分析程度日臻完善。目前高效液相色谱已经广泛应用于生物碱、皂苷、黄酮、蒽醌、香豆素等各种中药有效成分的测定。近年来新型检测器的研制成功扩大了高效液相色谱法的应用范围。如蒸发光散射检测器最早由澳大利亚的Union Carbide实验室研制成功并在20世纪80年代初转化为商品。80年代后期在国外已广泛用于与HPLC、超临界流体中药中大分子活性物质的研究,如多糖、多肽、蛋白质和氨基酸等,已引起科学工作者的重视,也是目前中药研究的热点之一。国内张氏等^[18]首次利用ELSD检测器测定云芝糖肽的单糖组成成分,建立了云芝糖肽的单糖组分的检测方法。可见,未来HPLC-ELSD法将会在糖类、多肽类等大分子分析中有广阔的应用前景。近几年来, HPLC法在中药炮制研究中的应用也有很大发展。贾天柱等^[19]采用高效液相法对肉豆蔻及其炮制品挥发油中肉豆蔻醚、黄樟醚进行了测定。此法快速、准确地证明肉豆蔻醚在炮制后有不同程度的降低,从而使毒性降低,阐明了炮制机理。

四、光谱学的发展极大地促进了中药化学的研究

中药化学成份是发挥药效作用的物质基础,也是对中药进一步深入研究的前提。而这项工作的完成完全依赖于物理学、化学在理论和技术上的发展。正所谓:工欲善其事,必先利其器。没有先进的检测仪器是无法完成这项工作的。如1804年人类就

已经分离出了吗啡,直到1925年才确定其结构。自从1910年诞生了世界上第一台质谱仪,对于中药中化学成份的鉴定有了强有力的武器。近代物理学、电子学及数学等相关学科的发展促进了光谱学的产生。40年代中期,光电倍增管的出现,促进了原子发射光谱、红外吸收光谱、紫外-可见吸收光谱及X射线荧光光谱的发展。1945年布洛赫、珀塞尔发现了核磁共振,精确地测量了核磁矩。70年代以来核磁共振技术在有机物的结构测定,特别是在中药中化学成分的结构阐明中起着极为重要的作用。随着波谱手段的不断进步,中药化学成分的结构测定工作越来越高效、准确。HR-MS, 3D NMR, X-射线单晶衍射在设备性能及测试技术方面均有显著提高,一些化合物的结构测定仅需几毫克就可以完成。分子量在1000以下的化合物仅用常规NMR技术就可以决定其分子结构^[20]。为快速、准确分析中药有效成分提供可能。正是这些理论和技术的巨大突破极大地推进了中药中化学成份的研究。使人们逐渐地认识了中药药效的物质基础,也为中药的质量控制,炮制机理及作用机理的研究提供了依据。近年来光谱法(UV、IR、MS、NMR)用于品种鉴定研究也日益受到重视。姜氏运用红外光谱法鉴别动物药。例如对龟甲、蛤蚧等及其伪品54种进行了红外光谱的鉴别,结果80%有鉴别意义^[21]。在中药炮制的研究中,通过紫外光谱法确定了生南星、制南星、胆南星分别在270nm、230nm、275nm有明显吸收峰,可用于三者的鉴别^[22]。过去只有UV和IR作为药材鉴定的辅助手段,近期秦海林等开展了核磁共振氢谱鉴别植物中药的研究,并取得了一定成果^[23]。

五、新技术新设备的应用改变着中药的面貌

随着新技术的广泛应用,结束了中药“小作坊”的生产方式。尤其是应用新工艺、新辅料、新设备研发成药新剂型,从整体上提高了中药的水平。这些进步的取得主要得益于前处理工艺技术、制剂工艺技术、分离纯化技术的突破。前处理工艺技术:超微细粉化技术能把中药粉碎到5~10μm以下,极大地提高了中药中有效成分的溶出度^[24]。浸提新方法、

新技术如：半仿生提取法、超声提取法、超临界流体萃取法、旋流提取法、加压逆流提取法、酶法提取等不断被采用，提高了中药的提取效率。超临界流体萃取法产业化大大推进了中药制剂现代化的进程。1879年，Hanuary 和 Hogath 发现超临界流体对许多物质具有溶解能力，但直到 20 世纪 60 年代才有应用研究。我国科技工作者在 80 年代将超临界萃取法引入，90 年代该技术开始被引进用于中药提取领域，大大提高了中药有效成分的提取率^[25]。分离纯化技术近年来出现了一些分离和精制的新方法。如絮凝沉淀法、大孔树脂吸附法、超滤法、高速离心法，分子蒸馏等^[26]，这些方法的目的是从溶液中有选择地吸附各种生物活性物质，从而使有效部分与无效部分分开，达到精制分离目的，既减少了服药量又可除去重金属、农药残留和微生物毒素的污染。中药制剂工艺技术：1930 年薄膜衣有了首次报道，50 年代以后，该技术被应用于制药工业中，近年来，随着各种新型高分子聚合物的诞生及高效包衣锅的研制成功，薄膜包衣技术迅速发展，解决了中药传统制剂吸湿性强、易裂片、酶变的缺点^[27]。目前中药新药涉及 40 多种剂型，应用现代技术开发的中药新剂型有：注射剂、气雾剂、涂膜剂、巴布剂、穴位贴敷剂等。基本上改变了传统丸、散、膏、丹的局面。如由湖北中医药研究院成功研制的我国第一个中药缓释制剂—雷公藤双层片，主要采用国际先进的新型骨架缓释技术和双层压片新工艺精制而成。药物恒定释放，服用后不仅起效迅速，有效血药浓度时间长，而且还减少了药物对胃肠道的不良刺激，减少了服药次数，使服用更为方便^[28]。

1977 年德雷克斯勒提出，可以模拟活细胞中生物分子，制作人工分子装置，并第一次提出“纳米技术”，从此纳米技术在材料科学、化工、电子、超微传感器等领域开始应用。现有人提出“纳米中医药学”的概念。对纳米中药有效部位或组分、纳米中药原药材、纳米中药复方制剂、纳米外用药物及纳米保健食品的研发，促进中医药现代化^[29]。20 世纪 80 年代后期发展起来的高通量筛选分离技术，可在短时间内对数以千万计的样品进行测试，并以相应的数

据库支持整个技术体系的运行，获取中药的多靶点活性信息^[30]。

六、信息技术加速中药研究及交流

1946 年，电子计算机在美国诞生，使人类的劳动方式发生了革命性的变革，开始了人类智力劳动的新纪元。90 年代互联网技术的成熟以及相关应用软件的开发极大地推进了中药的现代化进程。它能帮助人们从传统经验和现代科研的海量信息中准确、快捷地获取信息。目前计算机已经在中药的来源、性状、显微、理化鉴定等方面得到初步应用。如《中国中草药名鉴》数据库是目前国内外收载中草药品种数量最多、名称收录最全的数据库^[31]。美国化学文摘社 (CAS) 研发的 SciFinder，可在几秒钟内从几千万条化学物质记录中检索到所需的信息，这在以前是难以想象。

七、科技发展对中药发展的影响及相关问题

科技对人类发展的双面效应在中药的发展中也不断出现。如 1936 年，瑞士化学家米勒发明了高效杀虫剂 DDT，由于其成本低廉，广谱高效的杀虫效果，得到了广泛应用。之后又合成了六六六等多种有机氯杀虫剂。20 世纪 70 年代人们开始认识其危害性，但已造成全球性污染。上海中医药大学曾对全国 300 多种中药材的农药残留进行过普查，结果显示全部样品均有六六六残留，绝大多数均有 DDT 残留，同时土壤中重金属铅、汞、砷等含量超标，传统的中药受到了污染^[32]。再如，中药纯化技术的提高，使中药的服用剂量减小，药效提高，但毒副作用也越显突出。然而，这些问题的解决也依赖于科技的进一步发展。这也从另一侧面验证了科学技术的重要任务之一就是解决由于科技发展所带来问题的论断。

八、结 语

中药发展要在遵循中医药传统理论精髓和继承中医药临床特色的基础上，吸收和借鉴一切人类科学发展的成果和现代高科技手段，并结合现代学术

思想和科学文化,走中药现代化之路。目前困扰中药发展的许多重大问题将会不断解决,中药将以崭新的面貌,为人类健康作出更大贡献。

参考文献

- 王停,张建军,张德芹. 中药新药研发思路与方法的探索. 中国中药杂志, 2004, 29(4)附3~附4.
- 于莲波,张红梅. 用模糊数学原理评估中药材质量等级. 烟台师范学院学报(自然科学版), 1997, 9(13): 206~209.
- 邹联新,张崇仁,郑汉臣. 扫描电镜技术在九里香属植物生药学和分类学鉴定中的意义. 中国中药杂志, 1999, 24(12): 711~713.
- 李峰,万鹏. 5种地榆属植物花粉形态的扫描电镜鉴别. 中国中药杂志, 1999, 24(12): 715~718.
- 杨小平,屈菊兰,林劲松. 中药乌梢蛇的光镜及扫描电镜鉴别研究. 中草药, 1999, 30(8): 613~614.
- 葛传吉,万鹏. 山东地区药用植物染色体数目的观察. 中草药, 1989, 20(6): 34~36.
- 邱德有. 试论药用植物有效成分基因调控的研究进展. 世界科学技术—中药现代化, 2000, 2(3): 19~21.
- 肖小河,史成和,刘峰群等. 中药DNA分子标识鉴定研究进展. 中草药, 2000, 31(8): 561~564.
- 张荣,杨静,张步振等. 用RAPD分析法鉴定木蓝属生药. 中国中药杂志, 1996, 22(2): 72~74.
- 张荣,邵建本,田学明等. 用RAPD分析法对铁线莲属7种生药的鉴定研究. 中草药, 1996, 27(11): 686~688.
- 陈毓亨,刘念,白守梅等. 温郁金和川郁金的RAPD研究. 中国中药杂志, 1999, 24(3): 131~134.
- 黄璐琦,王年鹤,王敏等. 中药白芷种子资源的RAPD分析. 中国中药杂志, 1999, 24(8): 457~459.
- 陈振德,郑汉臣,侯连兵等. 国产榧属植物种子蛋白多肽凝胶电泳鉴定. 中药材, 1999, 22(8): 394.
- 许重远,张玉民,陈振德等. 狗脊及其混淆品蛋白多肽高效毛细管电泳法鉴别. 中药材, 1999, 22(7): 337.
- 许忠能. 生物信息学发展与中草药研究. 中草药, 2003, 34(6): 481~486.
- 卫生部药典会. 中药薄层色谱技术(中药薄层色谱规范化学习班讲义), 1990.
- 王冬梅,杨得坡. 色谱技术在中药指纹图谱研究中的应用. 中山大学研究生学刊: 自然科学与医学版, 2002, 23(4): 91~103.
- 张吉吉,邹巧根,宋吉吉等. 云芝糖肽的单糖组成分析. 中国药科大学学报, 2001, 32(2): 137~140.
- 贾天柱,沙明,曹爱民等. 肉豆蔻不同炮制品挥发油中肉豆蔻醚、黄樟醚的HPLC法测定. 中国中药杂志, 1997, 22(7): 410~412.
- 王金辉. 天然药物化学的研究现状. 中药研究与信息, 2002, 4(8): 5~7.
- 姜大成,张洁,邓明鲁等. 16组54种动物药材的红外光谱鉴别研究. 中草药, 1999, 30(2): 137~139.
- 袁存效. 我国炮制学的研究进展. 陕西中医函授, 1999, (6): 34~36.
- 秦海林,赵天增. 核磁共振氢谱鉴别植物中药的研究. 药学报, 1999, 34(1): 58~59.
- 杜晓敏,刘璐,何煜. 生药材超细微粉制剂的药效学研究. 中草药, 1999, 30(9): 680~684.
- 郑荣波. 超临界CO₂萃取技术在中草药上的应用. 中草药, 1999, 30(1): 62~65.
- 王波. 中药制剂现代化的探讨. 中药材, 2002, 25(3): 671~674.
- 丁平田,王成曾. 薄膜包衣技术在中药制剂中的应用. 中成药, 1995, 17(3): 39~40.
- 杨德森,刘祖军,陈汇. 雷公藤双层片对系统性红斑狼疮治疗作用及机制的实验研究. 时珍国医国药, 2003, 14(7): 387~388.
- 郭国荣. 纳米技术在中药现代化中的作用及应用前景. 湖南中医药学报, 2003, 9(9): 34~38.
- 石建功,王紫娟,莫顺燕等. 高通量技术在天然药物和中药现代化研究中的应用. 世界科学技术—中药现代化, 2003, 5(4): 48~51.
- 于友芹. 电脑检索全国中草药名鉴数据库的研制与应用. 中国中药杂志, 1993, 18(9): 562~563.
- 黄璐琳. 用植物修复技术解决土壤重金属污染问题. 中药研究与信息, 2002, 4(11): 10~11.

(责任编辑:刘维杰 许有玲)

美国国立卫生研究院出台新规定

NIH副院长金斯顿通过媒体,公布了对该院科学家在外兼职的各种新规定。金斯顿说:“新监督系统甚至禁止对NIH的拨款具有间接权利的任何人为药物或生物技术的公司提供咨询。但对于那些较低层的科学家(指无拨款权利的科学家),将允许他们为公司提供咨询工作。科学家为公司提供咨询,一方面可以增加收入,另一方面可提高他们的声望,鼓励他们经常进行知识性思考,并有可能加速其研究成果向疾病治疗领域的过渡。”但是,金斯顿表示:“新规则将限制低层科学家对外咨询的工作量,即每年最多不能超过400小时(约为每周8小时),同时不允许他们占用在联邦政府部门的工作时间,并且在外兼职的总收入不能超过其个人基本工资的25%,单一兼职收入来源不能高于总兼职收入的一半。”新规定还包括,NIH的雇员不允许接受用股票或股票期权作为兼职收入。制定此条款的原因是,一旦拥有某一公司的股票。该公司就将与店员产生了利益关系。此外,一些科学家还将被限制拥有某一生物医药公司的股票。

(文 摘)

Key Words: fundamental theories of TCM, modern research, classics, the Internal Canon of Medicine Yellow Emperor, Treatise on Febrile Diseases, difference between traditional Chinese medicine and Western medicine

Great Impetus of Science and Technology to Development of Traditional Chinese Medicine

Hao Yanjun, Sang Yuli and Jia Tianzhu

(Liaoning Institute of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110033)

This article generally describes the great impetus of modern science and technology to the development of traditional Chinese medicine and enumerates their positive and negative impacts, indicating that only the development of traditional Chinese medicine closely relies on the progress of science and technology, can the existing problems of it be resolved and the modernization of it be realized.

Key Words: *traditional Chinese medicine, modernization of traditional Chinese medicine, methodology*

Some Foremost Problems in Study on Protection of Intellectual Property Right of Chinese Medicines

Chen Jiannan, Lin Ji and Lai Xiaoping

(Center for Study on New Medicines, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405)

This article emphatically discusses the relatively weak aspects in the study that has been carried out in the protection of intellectual property right of Chinese medicines up to now and proposes that the departments concerned of the government should pay much attention to the problems concerning the protection of intellectual property right, which have newly emerged in the progress of the modernization of the industry of Chinese medicines, and should start early warning exploration and studies of it, including the digitalization and the intellectual property right of Chinese medicines, the protection of intellectual property right in GAP agriculture of Chinese medicines, the protection of the traditional knowledges of traditional Chinese medicine and materia medica in the world, the mechanisms of the protection of intellectual property right in bio – genetic resources of Chinese medicines, the protection of the intellectual property right of the technical standards of Chinese medicines and barriers in it, and the strategy for the protection of intellectual property right in the industry of Chinese medicines in international cooperation.

Key Words: Chinese medicine, intellectual property right, technical standard, technical barrier, early warning study

The System of Through Management of Intellectual Property Right Should Be Implemented in the Management of Scientific Research of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica

Song Xiaoting

[World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 81