

依托科技创新发展三七产业^{*}

□丁艳芬^{**} 邓德山 苏 梅 陈金东

(云南省植物提取物工程技术研究中心 玉溪 653100)

张颖君 王 东 杨崇仁

(中国科学院昆明植物研究所 昆明 650201)

摘 要 :三七不仅是传统重要的中药材 ,且可再生 ,适用于工业化生产的特色生物资源。本文通过对三七研究开发状况进行分析讨论 ,提出依托科技创新发展三七产业的思路和建议。

关键词 :三七产业 发展 科技创新

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.06.031

三七主产于云南。云南以三七为原料的中成药制剂有 89 种 ,药品生产批文 200 多个 ,相关生产企业 67 家 ,以三七为原料的健康产品更加繁多。2009 年三七产业产值 52 亿元 ,其中加工业 40 亿 ,种植业 12 亿 ,仅为全国三七产品产值的 1/4 左右^{***}。

本文通过对三七研究开发状况进行分析讨论 ,提出依托科技创新发展三七产业的思路和建议。

一、三七的种植业

1. 三七种植的历史与现状

据记载 ,三七的种植已有 300 多年的历史。最早星散栽种于云南南部和广西西南部山区少数民族村寨的房前屋后。20 世纪 60 年代在云南文山州开始大量栽培 ,近年来已向周边地区扩散。2009 年

云南三七种植面积达 12 万亩左右 ,总产量近 900 万公斤 ,占全国总产量的 90% 以上。文山州在地种植面积约 7 万亩 ,周边地区 5 万余亩。2010 年以来 ,三七药材价格猛涨 ,刺激种植业发展 ,一些大型企业和社会资本投入 ,三七种植面积大大扩张 ,发展到红河、玉溪、普洱、昆明、曲靖、楚雄、大理、保山等 ,以及广西西南部地区。

20 世纪 80 年代以来 ,随着三七种植面积的扩大 ,片面追求生物产量 ,三七种质在形态特征、化学特征以及基因特性等不同层次上的变异^[1~3] ,导致三七生物学性状和经济性状变异 ,种质资源良莠不齐 ,生态适应性降低 ,对抗病原微生物功能减弱 ,根腐病等病害频繁。大量施用农药造成病原抗药性增强 ,农药残留和重金属含量超标 ,三七药材的整体品质不断下降。加之 ,连作障碍造成土地和环境的压力 ,严重制约三七种植业的可持续发展。

收稿日期 :2011-12-15

修回日期 :2012-04-09

^{*} 云南省州(市)党政“一把手”科技工程([2008]17 号文件) :中药制药现代化工程技术研究及产业化 ,负责人 :杨崇仁 ;国家发改委 2009 年关键产业领域自主创新及高技术产业化专项(云发改高技[2010]1161 号文件) :200 吨/年三七总皂苷生产高技术产业化 ,负责人 :杨崇仁 ;云南省发改委产业重大关键技术开发项目(云发改高技[2011]1586 号文件) :三七多糖提取物关键技术研究 ,负责人 :杨崇仁。

^{**} 通讯作者 :丁艳芬 ,工程师 ,执业药师 ,主要研究方向 :中药现代化研究 ,Tel 0877-2666755 ,E-mail :waj20050212@sina.com。

^{***} 云南省工信委 :云南省三七产业发展十二五规划内部文件,2011。

在对不同种植地区三七种植模式、生态环境和药材品质的比较分析中,发现无量山产三七种源具有显著的抗病特性,在无量山亚热带中山湿性常绿阔叶林森林植被周围的小环境栽种多年,无严重病害,不施化肥和农药,无连作障碍,三七质量和产量上乘。提示:根据三七的生态特性选择种植环境和地区,科学规划适宜种植区,有利于三七种植业的良性发展。同时,采取生态种植模式,可以保证药材质量,降低连作障碍现象。

种植面积和产量与社会需求之间的马鞍型发展,市场不稳定,种植风险增大,影响农民种植的积极性,造成农业产量和工业需求的不平衡,是制约三七种植和加工业持续发展的重要因素。近半个世纪以来,三七从农户房前屋后少量栽种发展到专业化种植,从个体散户种植发展到专业大户种植,个别专业户的种植面积达数百亩,仍未能跳出马鞍形发展的怪圈。推广农场化种植,组建专业合作社,鼓励加工企业建设种植基地,打造工业原料的第一生产车间,形成种植业与加工业协调发展的有效机制,将有利于现代农业技术的推广应用,有利于保证种植户和农民的长远利益,有利于促进三七农业和三七工业持续发展。对于促进边远山区农村生态经济与民族地区社会经济建设也有积极的意义。

2. 三七的种质资源

种质资源是种植业的基础。多年来,三七种苗处于半原始的无计划生产状态。种苗(子秧)以七农自繁、自选、自留、自用的传统形式生产。目前,多在文山州(文山县马塘,砚山平远街,邱北县等地)较低海拔地区养种和育苗,在较高海拔地区种植。种苗市场自然形成、任意流通,导致种源混杂、种质退化、种子品质无保证、种苗质量差。经过长期的无序繁育,三七已成为混杂的农家品系。同一地块植株个体间表型变异多样,皂苷含量差异达10余倍,皂苷组成的变异幅度大,生物学性状和经济性状差异显著,药材质量和生物产量极不稳定^[1,2]。优化种质资源已成为三七农业现代化的首要制约因素。

(1)从混杂品系中筛选优质种源。

三七农家品系的遗传变异及形态特征与经济性状的多样性,为优质种源的筛选提供了基础。随机收集不同种源的大量代表性样本,通过形态特征、显微结构、化学指纹图谱、细胞和基因检测,以及药材品质的综合分析,与近红外光谱的化学计量

和多元校正技术结合,建立关联模型。通过模糊计算,进行系统识别,开发优质种源检测技术与评价方法。应用种质筛选的创新技术,进行活体在线快速检测、筛选、优化、复壮和选育,为优质种苗繁育和种苗产业化提供基础。

(2)建立三七优质种苗产业^[7]。

种子和籽秧是中药种植的基本生产资料,是优质药材的源头。纯正优良的种源和健壮的籽秧是提高三七质量的先决条件,也是三七GAP生产的首要问题。

建立优质种苗繁育基地,工厂化培育壮种壮苗,形成优质种苗繁育和生产产业,用良种替换混杂的农家品系。同时,培育良种品牌,制定种子和籽秧质量标准,建立种苗检验和监督管理机制,规范种子和籽秧的流通管理,使三七种苗的生产向良种化、标准化、产业化发展,从源头促进三七种植业的现代化建设。

(3)利用野生基因资源培育优良品种。

三七对环境因子十分敏感的生态脆弱型植物,在自然界分布有限。我国西部地区是人参属植物的物种多样性中心,云南亚热带山区的常绿阔叶林与混交林中人参属植物种类繁多^[4,5]。在人参属植物物种多样性中心地带及其周边地区建立迁地保护基地,系统收集野生人参属植物资源,特别是对文山当地群众称为“野三七”的人参属植物,进行物种鉴别和分子鉴定,并与栽培三七基因组进行比对,发现近缘类型,为三七优良新品种培育提供有用的基因资源。

(4)三七的生物技术工程。

应用生物技术手段,建立三七优质种源无性繁育和快繁技术体系,建设三七良种繁育基地;开发三七愈伤组织、外植体以及细胞发酵培养技术,用现代生物工程技术集约化生产三七或三七有效物质,形成新兴产业,是促进三七产业发展的另一个重要途径。

二、三七的加工业

1. 三七的初加工

中药材的初加工是将农产品加工为规范的、符合药典质量要求的中药饮片或中成药原料的过程。长期以来,三七采收后的初加工都是将未经清洗的三七分成剪口、主根、侧根、须根等部位,而后晒干

或烤干。另外,主根在干燥过程中,捏紧剪剩的侧根,根际土粒及其附带的农药残留或重金属等杂物不可避免的混入。初加工的粗放无序,缺乏规范的工艺规程,严重影响药材质量,特别对直接粉碎入药的质量影响较大。因此,按不同的使用目的、市场渠道制定出规范的初加工工艺和产品质量标准,规定只有按中药饮片生产管理规程加工的、符合质量标准的三七药材才能进入市场流通。三七茎叶、花蕾以及果盘、果皮等均富含皂苷成分,亦入药或作为健康产品的原料,建立相应的采收和初加工规范化操作规程,制定初加工产品的质量标准,有利于保证产品质量和产业化生产。除此之外,在传统工艺的基础上,目前已研究开发熟三七炮制新技术,从熟三七中分离到大量具有生理活性的转化皂苷,并阐明了转化的机理^[5]。熟三七现代制备工艺的工业化生产将开发新的三七新产品,形成产业化。

2. 三七的深加工

人参皂苷成分是人参的主要活性物质,也是三七深加工提取的主要目标。

(1)人参皂苷的分子多样性及其与生理活性多样性的联系。

人参皂苷(Ginsenosides)是一类达玛烷型四环三萜配糖体,是五加科(Araliaceae)人参属(*Panax*)植物人参(*P. ginseng* C.A.Mey.)、三七(*P. notoginseng*(Burk.) F.H.Chen)、西洋参(*P. quinquefolium* L.)的主要化学成分。人参皂苷按达玛烷型四环三萜骨架上连接的羟基不同,可分为20(S)原人参二醇型及20(S)原人参三醇型两大类。

人参皂苷分子母核上的C-20位构型发生变化,侧链双键氧化或降解,或取代糖基种类、数量、连接位置、连接方式等不同,形成丰富的分子多样性。目前,已分离到200余个天然的达玛烷型四环三萜皂苷,确定了化学结构^[5]。

现代药理学研究表明,人参皂苷对血液系统、心血管系统、脑血管系统、神经系统、代谢系统、免疫系统均有显著的生理活性。同时,还具有抗氧化、抗衰老、保肝、保护皮肤等作用。分子药效学揭示,人参皂苷生理活性的多样性与其分子多样性有直接联系。结构不同的皂苷分子有不同的生理活性。如以人参皂苷Rb1为代表的20(S)原人参二醇型和以人参皂苷Rg1为代表的20(S)原人参三醇型有不同的生理活性。Rb1可促进神经纤维形成,抑止

中枢神经系统,镇静,安眠,促进血清蛋白合成,促进胆甾醇合成与分解,抑制中性脂肪分解,抗溶血的作用;而Rg1则能兴奋中枢神经,增强记忆,恢复疲劳,促进DNA、RNA合成,抗血小板聚集等。人参、西洋参和三七对免疫、血压及心律等方面的双向调节作用,与含有两类达玛烷型四环三萜皂苷有关。有的两类人参皂苷也有某些相同的生理活性,但作用机理却有差异。如Rb1和Rg1均具有促智作用,Rg1可改善记忆全过程,而Rb1对记忆获取和记忆再现过程有易化作用。Rb1和Rg1均可改善小鼠性功能,Rb1通过提高雄激素水平、激活NO/cGMP通路起作用,而Rg1则刺激血管上皮细胞与血管神经,促进NO的释放^[5]。

(2)从甾体药物产业化展望人参皂苷的产业化前景。

人参皂苷丰富的分子多样性和生理活性引起广泛的重视,是生物医药领域研究和天然药物开发的热点。目前,人参皂苷Rg1、Rb1、Rg3等已开发为天然药物上市销售,人参皂苷Rd、Re、Rb3、Rc、Rh1、Rk、Rh4、三七皂苷R1、姜状三七R1等新药的开发也正在积极进行中。人参皂苷的产业化将对医药产业产生巨大的影响。人参皂苷对人类医疗健康的贡献,有可能与20世纪50~60年代的甾体激素类药物相媲美。

20世纪30~40年代发现甾体激素的重要生理作用。直到20世纪50年代后期,甾体激素天然资源薯蓣皂素(Diosgenin)的发现,才推动甾体激素的工业化生产,形成现代医药产业的重要分支。迄今上市的甾体激素类药物达400余种,产品覆盖全球,市场份额2000年为200亿美元,2010年已达500多亿美元,成为不可缺少的治疗药物,产生巨大的社会效益。

目前,人参皂苷正处于产业化的前夜,具有不同医疗保健作用的人参皂苷的工业化生产将推动新兴医药产业的形成和发展。人参皂苷以其天然存在、分子多样性、生理活性多样性及无副作用安全性等特性,在医药健康产品中有显著的竞争优势。

(3)三七是生产人参皂苷最好的天然原料。

三七是人参属植物中皂苷含量最高、分子多样性最丰富、最有深度开发利用潜力的种类。与人参、西洋参相比较,被认为是最好的一种人参,在药品和天然保健品等健康相关产品方面均有重要的开

发价值。

三七含有与人参相似的化学成分,迄今已从三七中分离到 76 个达玛烷型配糖体,其中 40 余个为三七特有的化合物。通过三七皂苷结构转化,还分离到 30 多个新型配糖体。三七的茎叶、花蕾、果实、果梗等都含有丰富的皂苷成分,且化学组成各不相同,是达玛烷型配糖体分子多样性最丰富、皂苷含量最高、最适合工业化生产的天然资源^[5]。

(4)以三七为原料的人参皂苷工业化。

①人参皂苷标准提取物的产业化

药用植物标准提取物是以现代提取分离技术为依托,采用规范的制备工艺生产,且质量可控稳定的植物提取物及其制剂,是在植物原料药和植物提取物基础上发展的新兴高技术产业。在传统加工工艺基础上,应用现代制药工程的提取、分离和纯化技术,进行提取单元关键技术的改造与提升,通过优化整合和系统集成,开发特有的分离提取工程技术,发展中药标准提取物产业化,是中药现代化和中药产品进入国际市场的基础。

三七总皂苷是生产血塞通等药物的原料中间体,近年市场需求量已达 500~600 吨。三七皂苷的标准化和规模化生产是三七产业发展的重要前提。传统生产工艺繁琐,皂苷得率低,产品质量不稳定,生产成本低。应用超声波提取、大孔吸附树脂层析富集、离子交换树脂脱色、喷雾干燥等化工工程技术,通过提取单元的优化整合和系统集成,实现生产过程中的信息控制和智能化管理,实现生产全过程的质量可控。可实现三七总皂苷高效率、低成本、规模化生产,保证产品质量的稳定。

根据三七总皂苷的特性和生理活性,应用物理方法、化学方法及生物技术手段制备不同皂苷组成和规格的三七皂苷标准提取物(如三七分组皂苷标准提取物,以及目标活性物质富集的标准提取物等),实现工业化生产,为医药品、保健品以及化妆品等健康产品的提供新型天然原料,是短期内实现人参皂苷产业化的有效途径。

②人参皂苷单体的产业化

人参皂苷单体具有不同的生理活性,是新药研制与开发的天然原料。应用现代提取分离技术和生物工程技术进行工业化生产,实现达玛烷型四环三萜配糖体提取工程的产业化,将为新药研究与开发提供基础,推动特色天然药物产业的发展。三七根

(人参皂苷 Rg1、Rb1、Rd、Re 以及三七皂苷 R1)、三七茎叶(人参皂苷 Rb3)、三七果梗(人参皂苷 Rc)等主要成分,以及其他可以工业化制备的活性物质,是人参皂苷单体产业化生产与开发的首选目标。

③人参皂苷的转化与合成

三七中生理活性的微量皂苷提取分离困难,可用现代物理、化学及生物学技术手段将主要皂苷进行降解或定向转化,富集目标分子,建立制备工程技术,实现工业化生产。这将推动人参皂苷的抗肿瘤、抗病毒、抗糖尿病等天然药物的研制与开发。同时,应用生物转化技术和有机合成手段,对皂苷进行结构优化和改造,合成新型的目标活性分子,实现工业化生产,开发高效新药,是人参皂苷产业化的技术创新途径。

(5)三七地上部分皂苷的产业化。

三七的茎叶、果盘、果皮等地上部位富含原人参二醇型达玛烷型配糖体。三七茎叶是七叶神安片等中成药的中间体,也是工业化生产人参皂苷的原料。地上部位是三七种植过程的副产物,生物量大,年年均可采收。研究发现,三七茎叶皂苷有抗忧郁等生理活性,且茎和叶的皂苷组成有明显差异。实现三七地上部位皂苷的标准化、规范化、规模化工业生产,充分利用三七生物资源,不仅有利于相关产品的开发和质量的稳定,也可为三七皂苷单体的产业化提供原料。

(6)三七多糖产业化。

提取皂苷后的三七原料富含多糖,三七多糖具有特殊的组成与结构,有保护肝脏,修复化学性肝损伤、降低血糖、调节免疫、保湿美白等功效。应用现代提取工程,开发大分子物质提取分离工程技术,以提取皂苷后的三七渣为原料,工业化生产三七多糖,开发天然药物、保健食品、化妆品等健康产品,不仅可产生显著的社会经济效益,也将实现三七资源的综合利用。

参考文献

- 1 Wang D, Hong D, KOH HL, et al. Biodiversity in cultivated *Panax notoginseng* populations. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(9):1137~1140.
- 2 Deborah YQ Hong, AJ Lau, CL Yeo, et al. Genetic Diversity and Variation of Saponin Contents in *Panax notoginseng* Roots from a Single Farm. *J Agric Food Chem*, 2005, 53:8460~8467.
- 3 张金渝,肖慧,金航,等.三七栽培居群间表型变异式样研究.中国中药杂志, 2009, 34(24):3295~3298.

- 4 杨崇仁, 周俊, 田中治. 人参属植物的化学分类和资源利用. 云南植物研究, 1988(增刊 1): 47~82.
- 5 张均田主编. 人参冠百草. 化学工业出版社, 2008: 3~16, 34~44, 267~271.
- 6 Liao PY, Wang D, Zhang YJ, *et al.* Dammarane-Type Glycosides from Steamed Notoginseng. *J Agric Food Chem*, 2008, 56: 1751~1756.
- 7 Wang D, Zhu HT, Chen KK, *et al.* Saponin accumulation in the seedling root of *Panax notoginseng*. *Chinese Medicine*, 2011, 6: 5.

Notoginseng Industry Development based on Technology Innovations

Ding Yanfen¹, Deng Deshan¹, Su Mei¹, Chen Jindong¹, Zhang Yingjun², Wang Dong², Yang Chongren²

(1. Yunnan Engineering Research Center of Plant Extracts, Yuxi 653100, China;

2. Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201, China)

Abstract: Notoginseng [*Panax notoginseng* (Burk.) F.H. Chen] is not only one of the important traditional Chinese medicine (TCM) herbs, but also a renewable specific bio-resource which is suitable for industrial production. In this article, through the discussion of current research and development of notoginseng, as well as its production situation and market trend, the developing strategy of notoginseng industry was presented based on scientific and technical innovation.

Keywords: Notoginseng industry, development, scientific and technical innovation

(责任编辑 李沙沙 张志华, 责任译审 王 晶)