

中药现代化基础理论研究的几点思考

王小如 孙大海 庄峙厦 陈曦

(厦门大学化学系 国家教育部材料与生命过程分析科学开放实验室 厦门 361005)

Considerations of Basic Research on Modernization of Chinese Traditional Medicine

Wang Xiaoru Sun Dahai Zhuang Shixia Chen Xi

(Department of Chemistry, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

我国中药现代化基础理论研究应立足于提高我国人口素质及健康水平,促进国民经济发展(国家目标)。以传统中医药理论为基础,以现代生物医学与技术为指导(指导思想),围绕以下几个方面来进行:(1)治疗常见病、疑难病、多发药新药的创制;(2)为创制新药所需要的稳定、可靠、高质量的药材资源;(3)中医药的安全质量标准;(4)中药的现代化生产。

中药物质基础研究是上述 4 个方面的核心,贯穿于中医药现代化基础研究工作的全过程,也是中医药现代化的关键所在。化学家在中药物质基础研究中可起重要作用。

在中药物质基础的研究中,最重要的是方法学的研究,应该冲破传统的中药研究方法,进行(1)中药药效成分多维、多模式、新技术、新方法的系统研究;(2)中药复方中重金属形态分析以及微量元素的作用与限量标准研究;(3)中药复方药效成分在制备及服用后,主要过程中组成、结构、构象与药理活性的相关研究;(4)中药复杂体系中化学成分和复合体的组成、结构、构象、形态、过程变化等各种化学信息及其与药效、活性关系研究。

以上研究为现代中医药药理方法学及创制新药提供理论依据和有力保证。

中医药复杂体系研究中,另一个重大问题在于创建中医药理论基础上的现代中药药理学。应用现代科技的最新技术,科学地定量地阐明传统中医药理论,从整体、器官、组织、细胞和基因水平上研究药效物质在人体内的分布、转化和代谢途径,以及药物和蛋白质、核酸等生物分子相互作用的机理;阐明药效物质和其作用的多靶点的关系;创建先进的研究方法,如原位、微区、瞬时、单细胞及活体的在线监测,运用生物显微电视-计算机图像处理技术、超微生物传感技术、激光共聚焦扫描显微技术、放射性配基分析和放射自显影计算机图像处理技术、流式细胞技术、HPLC-微透析技术和化学信息工程学等国际先进技术手段,在整体、器官、细胞和分子不同层次进行中药的时间分辨、空间分辨、分子分辨药效检测,建立科学规范的中药药理研究新方法。在整体、器官、细胞和分子水平以及系统调控等方面,进行中药筛选和中医药药理研究的新方法和新技术研究。探索中医药的药效动力学、药代动力学、中医药细胞药理学等研究新途径和新方法,为科学选药、用药、尤其是研制新药提供理论依据。

第三个问题是中药复杂体系信息系统的研究及建立。开展计算机科学在中医药复杂体系中的应用研究,包括:

(1) 中医药信息系统 完善中药药材及方剂等相关的传统与现代信息数据库。在此基础

上,采用人工智能计算机科学和神经元网络等数理统计方法以及现代计算机多媒体技术,研究中药配伍规律等知识的现代表征,建立智能化、准确度高的推理机,为中药新药配伍的设计提供理论支撑。在安全和稳定的前提下,实现中医药知识库和数据库更大范围内的、在统一的智能化平台下的共享。

(2) 中医药复杂体系中分析数据的解析。充分利用多维测量仪器所产生的信号,发展一系列多元校正、多元分辨及结构解析方法,最大限度地获取中药中定性定量及结构化学信息。作为处理多维信息空间问题最新技术的虚拟现实技术,将为中药的作用机理研究带来重大技术革命。借助蛋白质等生物大分子的虚拟三维环境,根据分子动力学等计算理论,研究中药有效化学成分与大分子之间的作用机理、作用部位等,为阐述中医药药理及开发新药提供理论支撑。

为了确保中药的稳定性,尤其是在新药创制过程中,最重要的一环是要保证有高质量的、稳定可控的中药材原料。中药原料来源于中药材资源,因此要特别注意进行中药材资源可持续利用的研究。

研究濒危紧缺中药材资源的活性药效成分生长规律和生长特性,运用细胞工程、发酵工程、基因工程和酶工程等生物工程新技术,保存和繁殖珍稀濒危的野生资源。利用生物技术扩增、生产临床上急需的数量稀微而又有价值的新结构药材,增加或减少传统药材的遗传成分,从而创造新一代“转基因药材”。拟重点进行以下基础研究:(1) 建立濒危物种基因库,探索克隆技术在濒危物种再生过程中的应用;(2) 进行珍稀濒危中药材资源的试管繁殖,去除病毒,改进市场药材的供应,提高药材的品质;(3) 筛选高产细胞株系,改进培养技术,设计合理的培养基和反应器,合成在特定器官中形成的有效物质;(4) 开展“代谢基因工程”,利用代谢途径控制、培养减毒高效中药材;(5) 建立优良药材种子库,开展对中药材优良种子的遗传标记、识别和克隆的研究;(6) 对所培养的中药材进行相关的药理和毒理实验。

中医药的安全质量标准也是中药基础理论研究中的重大科学问题之一。许多国家已对传统药和草药保健食品增加了微生物、防腐、农药残留物、重金属含量及至黄曲霉素检查,并分别制定了各自的标准。我国除将微生物检查纳入部颁标准外,其余各项尚在研究之中。由于缺少与国际接轨的质量标准体系,严重影响了我国中成药的出口贸易。因此,进行与中医药安全质量标准相关的基础研究十分重要。应重点研究:(1) 中药中微量元素、重金属、有效成分及相应的元素化学形态以及结构等的标准样品的表征、标定及规范化检测方法的制定;(2) 在中医药理论的支持下,充分利用现代科学技术,按照国际规范要求,深入进行中药材制备工艺、质量控制、药理与安全性评价以及临床疗效等方面的基础研究,以指导新药创制及中药现代化生产。

最后一个方面是中医药产业现代化。中医药现代化是中医药走向世界的基础,其核心在于发展和创新。我们应在继承传统、保持特色的基础上,充分运用、吸收现代科学技术,使中医药既保持传统药物的优势与特色,又体现时代和国际化特征,成为现代国际社会接受的医药产品。因此,应进行中药产业现代化的基础问题研究。中药产业现代化主要建立在制备工艺和剂型现代化的基础上。在制备工艺现代化方面,研究高效提取分离、制备的新方法;探索中医药产业现代化中的新工艺、新技术,例如制备色谱、膜分离、固相萃取以及超临界萃取等新技术的应用;在制备和干燥成型过程中,利用现代化工新技术,解决中医药产业中与分离、浓缩等过程相关的关键问题。在中药制剂现代化方面,借鉴和引进现代药剂学的新理论、新

辅料和新技术;开展能提高药效和生物利用度,改进给药方式的剂型及辅料的研究,发展缓释制剂、控释制剂、速效剂型的研究工作;积累中医药复杂体系完整的科学资料 and 标准样品,参照国际 GLP/GMP 及 QA/QC 的要求,制定中药生产和中药安全性评价规范,使中药生产更加规范化、标准化。

经过 5 年的研究,应达到以下目标:初步建立中医药复方物质基础研究的完整思路以及相应一系列检测的新方法、新技术及药效成分和活性相关性的研究方法;完善现代中医药药理学研究思路和相应的研究方法;初步建成中医药信息处理和信息系统;解决若干中药生产工艺和剂型的关键问题;建立若干濒危、紧缺药材的生物工程技术的制备方法。

中药组分智能统一指纹数据库

卢佩章 梁鑫淼 肖红斌

(中国科学院大连化学物理研究所 大连 116012)

Intelligent Unified Fingerprint Database (IUF) of Components in Chinese Traditional Medicine

Lu Peizhang Liang Xinmiao Xiao Hongbin

(Dalian Institute of Chemical Physics,

Chinese Academy of Sciences, Dalian 116012, China)

1. 总体设计

中药复方治疗的特点是多组分综合对人体本质的医疗,其基础当然是其所含的各种化学成分。中药是整体协同作用,因而在研究方法上不能局限于个别“有效成分”的做法,而应进行中药复方全组成的研究。我国中药已经积累了丰富的实践经验并有深厚的中医理论指导,一旦能全面地得到各组分的信息,采用计算机技术就不难揭露其本质。而且将在理论、治疗、质量控制上有根本性的突破。因而,建立中草药单味药和复方全组成的指纹数据库十分重要。

由于中药是天然产物的混合物,不仅组成极为复杂,而且受产地、气候、采集、制备等方面的影响也很严重,因而中药复方的化学组成研究也是目前研究的难点。但随着分析技术的日益发展,采用以液相色谱为主体的各种色谱手段,配合质谱和各种光谱的综合分析,得到各组分的信息已越来越成为可能。而且作为数据库,必须有通用性。我们发展出的智能液相色谱专家系统可能将高效液相色谱智能化、统一化。在质谱分析上也同样有类似的研究工作,当然也可以推广到其它方法。因此,中药组分的数据库应是智能的、统一的。

2. 计划和方法

在 5—10 年内建立以智能统一液相色谱法为基础的中药组成指纹数据库,以及直接用质谱、光谱等手段测定中药组成的数据库。进一步利用色谱和质谱、光谱等的联用技术建立分离后各组分的质谱和光谱数据库。对数据进行比较、归纳,形成色谱、质谱、光谱综合数据