

Traditional Chinese Medicine
Research & Development

Reviews by Biotechnology
Research Institute Visiting
Scholars (1997-1999)

Chinese Version 中文版



研究与开发综述

— 生物技术研究所访问学者文集下



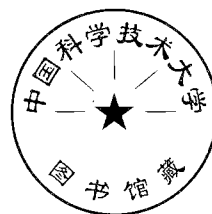
香港科技大学
生物技术研究所 编

科学出版社

中药研究与开发综述

—— 生物技术研究所访问学者文集

香港科技大学生物技术研究所 编



科学出版社

2000

内 容 简 介

中药的研究和使用在中国已有悠久的历史，为中华民族的医疗保健作出了重大的贡献。随着人们生活水平的提高，自我保健意识和回归自然意识的增强，中药以其丰富的资源、较低的毒性、非耐药特性及其在医疗保健方面独特的优势，越来越受到广泛的重视。本书辑录了1997年11月起至1999年6月国内15所著名大学及研究所约20多位资深学者在香港科技大学生物技术研究所进行访问及研讨中药研究与开发的有关文集。内容涵盖了近年来的生药学、植物化学、药理学、毒素学、植物生物工程、合成化学、复方中药等范畴。读者对象为中药研究、开发与生产的科研人员及大专院校相关专业教师与学生。

中药研究与开发综述

——生物技术研究所访问学者文集

香港科技大学生物技术研究所 编

责任编辑 陈沪铭 王红九 肖 宏

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码：100717

江苏省句容市排印厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

2000年6月第一版 开本：787×1092 1/16

2000年6月第一次印刷 印张：24 1/4

印数：0001—1 050 字数：563 000

ISBN 7 - 03 - 006049 - 0/R · 313

定价：60.00 元

序 言 一

人类世界已进入新的千禧年,知识经济初见端倪。在社会飞速发展的同时,重视人的价值,“以人为本”,追求人与自然的和谐已成为当今的潮流,加上老年化社会到来以后疾病谱的改变等都使人类更加关注保健事业,由此引发了海内外对中医药的新的重视。

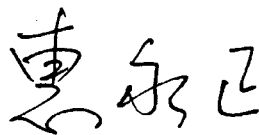
在中华民族生生不息,繁衍壮大的漫长历史中,中医药发挥了极其重要的作用。中医理论是中国古典哲学的主要组成部分,数千年来经临床实践总结了 12 000 种植物、动物和矿物可以用作药物,多达十万个方剂已总结成册,而散落在民间的验方更是多不胜数,凡此种均已成为世界人民的共同财富。

中药相对于现代药物有着许多独特之处:与西药相比,中药更多扮演着生物信息调节剂的功能;其发现途径也大异于现代药物从分子设计到小动物最后到人的模式,中药本身即是人类临床实践的积累;它更侧重于病人的个体特性,按人施剂是中医用药的基本方针;以煎服的汤剂为主的中药剂型表现水溶性成分的重要性,所有这些都为药物的开发提供了新的思路和机遇。

但是中药面向现代化尚有很长路程,还没有解决知物(何种是活性成分)、知因(通过什么机理起作用)和质量控制(同一性)的问题。因此要更多地吸引现代科学特别是生命科学的理论和方法的参与才可使中药现代化进而全球化,最终成为新经济中的一个新的亮点。

本书为香港科技大学生物技术研究所所长叶玉如教授所编,作者为应叶教授所邀来香港科技大学交流的中国内地有造诣的专家,众人各抒己见纷呈精采。我相信本书的出版一定会有力推动中药现代化的进程,对促进内地和香港的学术和经济交流也大有裨益。

国家新药研究与开发协调领导小组组长



2000年3月17日

序 言 二

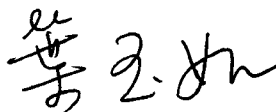
传统中药的历史源远流长,它们对多种疾病的治疗作用在几千年的使用过程中已得到印证。然而其化学成分、药理学特性和效用究竟如何,尚缺乏精确可靠的科学数据。近十年来,传统中药的使用日益广泛,促使科学家们深入探讨这些传统药物的科学本质,并试图充分阐明其生物活性。已有的科学方法和刚发展起来的新技术均被用于研究传统中药的特性和相互作用,以充分发掘中药的医疗潜力,并揭示疾病过程的新知识。中药为本的药物及健康产品开发更被视为重要的生物技术领域。

香港科技大学生物技术研究所是香港赛马会于1990年捐资成立,其宗旨是促进本地生物技术工业成长。在1997年研究所得得到香港特别行政区政府工业署的大力支持,成立“生物技术研究所传统中药中心”,协调多学科研究及发展活动,并提供技术服务,以积极推进中药发展。为了促进与中药研究和有关发展的科学交流,生物技术研究所组织了一项“访问学者计划”,这一计划取得了极大成功,促进了中药研究领域的国际交流,并加强了生物技术研究所与中国内地知名科学家和研究机构的合作。这一点从本文集的出版即可见一斑。从1997年11月至1999年6月止,生物技术研究所先后邀请了来自内地15所著名科研机构的23位优秀学者。这些学者均在中药研究领域有着突出贡献,他们的工作为中药现代化研究打下了稳健的基础。

本论文集的出版标志着中药研究领域科学知识传播的一个重要成就。其中所载论文涵盖了中药研究领域各学科,包括:植物生物技术、生药学、植物化学、药理学、合成化学、毒理学、药物开发和方剂研究等方面的新进展。我们期盼科学家、学生、企业家均能从中获益,并引发更多思路。中药研究的前程虽然充满挑战,但我们深信传统中药有着美好的未来和应用前景。

香港科技大学

生物技术研究所所长



1999年8月

• iii •

目 录

序言一	惠永正(i)
序言二	叶玉如(iii)
·总论·	
传统中药的研究与开发.....	胡之璧(1)
生命科学进展中的化学机遇.....	张礼和(6)
中药现代化研究的两条思路.....	王晓良(10)
中药现代化开发研究应重视的原则.....	吕爱平(14)
中药发展的难点与对策.....	郑梁元(23)
我国中药研究开发及其产业化的现状与思考.....	王一涛(30)
·研究与开发的进展·	
中药新药开发进展.....	肖培根(38)
生物技术生产传统药材的探索.....	胡之璧等(45)
我国生药学研究进展.....	徐璐珊等(52)
生药的鉴定与质量评价研究概况.....	郭济贤(58)
中国本草化学进展.....	赵守训(62)
新药研究的发展趋势.....	张礼和(70)
发挥我国传统医药及资源优势进行新药研究和开发.....	朱大元(73)
一些中国药用植物最新的化学研究.....	秦国伟(90)
天然药物资源的化学研究与新药开发.....	赵守训(100)
·复方研究·	
我对中药复方有效成分研究的一些看法.....	张礼和(105)
中药复方化学成分研究进展及思考.....	罗国安等(108)
中药复方物质基础和药效相关性研究思路初探.....	罗国安等(118)
中药和中药复方的药物动力学研究评述.....	姜廷良(128)

·神经药物专论·

- 近几年来中医药治疗老年性痴呆症的概况····· 闵知大(136)
- 中药的神经药理活性研究进展····· 余伯阳等(149)
- 中医药治疗老年性痴呆研究进展····· 马世平(157)
- “中西交融”治疗阿尔采末病····· 韩怡凡等(162)
- 中药对脑中风作用的研究近况····· 蔡少青(172)
- 植物致幻药····· 木全章等(176)
- 中国乌头植物内生物碱的镇痛及抗炎作用····· 唐希灿(193)
- 复方克痛宁片止痛、戒毒研究进展····· 熊郁良等(199)

·其他·

- 毒素天然药物研究····· 熊郁良等(219)
- 植物 C₂₁ - 甾体化合物成分提取分离和结构鉴定····· 木全章(223)
- 皂甙的药用意义····· 俞 颺(255)
- 皂甙的化学合成····· 俞 颺等(268)
- 五味子科植物化学及药理研究概况····· 秦国伟等(280)
- 五种活血化瘀类中药的心血管药理学研究····· 郭济贤(319)
- 肝毒吡咯里西啶生物碱的化学与毒理学研究进展及其在药用植物(中草药)
 中的分布····· 王峰涛等(323)
- 肿瘤血管生成抑制剂及其作用机制研究进展····· 丁 健(341)
- 酶切技术在蛇伤治疗中的应用····· 熊郁良等(348)
- 蛇毒凝血酶样酶研究及临床应用····· 王婉瑜等(360)

传统中药的研究与开发

胡之璧

(上海中医药大学,上海,200032)

一、前言

经济体制转轨、科研体制改革、知识产权保护法的实施以及申请加入世界贸易组织,对我国医药工业与新药研制带来了巨大的冲击。中国药品市场面临世界医药工业强国的激烈竞争与强力冲击。在这一新的历史转折关口,如何把握好方向、制定相应的方针政策与有力措施,对我国医药工业今后的发展与处境、对促进我国拥有知识产权的新药的研制、对保持国产药品在国内临床用药中的占有率、对保障 12 亿人民的健康、对提高突发灾害的应变能力、对扩大我们药品出口乃至跻身世界医药工业强国行列,都将产生重大影响,并有着非常重要的战略意义。

传统中药是我国人民几千年来同疾病作斗争的实践总结,在世界上自成体系,是我国传统文化中的一颗瑰宝。它过去曾为中华民族的繁衍与保健作出了巨大贡献。至今仍发挥着重要的作用。在当今人类“回归大自然”的潮流中,传统中药更使世人注目与青睐。美国 FDA 已开始接受中药复方制剂进行临床研究。日本与韩国历来重视传统中药(汉方汉药)的使用与研究开发。西欧与北美各主要医药工业国对我国传统中药的兴趣正日益浓厚。目前国际中药市场的销售额已达 160 亿美元,并每年以 10% 的速度增长。因此,在发展我国医药工业、加速新药研制的战略中,传统中药的研究与开发应作为一个重要的项目。

二、传统中药的现状与特点

1. 传统中药的地位

传统中药在我国目前医疗保健事业中起着相当重要的作用。它的地位并不亚于任何一类西药。据统计:中药约占我国目前药物消费总量的 40%。中成药的年产值已超过 190 亿人民币。自 1985 年我国实施新药审批办法以来,批准生产的中药新制剂超过 500 种。目前上市的中成药品种约 4 000 种。中医中药与现代医药互为补充,共同担负着保障我国人民健康的重任。

2. 传统中药有悠久的临床使用基础

传统中药的疗效一般都经历数百年甚至上千年长时间的临床使用与验证。由于历史的原因,它们的疗效观察都是直接从人体上取得的。这是它独具的长处。它摆脱了药效学研究中体内与体外试验之差异以及动物与人体间的差异。但由于受古代科技发展水平的限

制,一般疗效验证都是直观式的,缺少现代医学临床疗效观察的精确测试手段与可靠的数据,而且在病种命名与疗效的表达上与现代科学用语差异很大。

随着科学技术的发展,当今的医药学已进入分子水平。对新药研究的要求当然与古代社会有着天壤之别。新药研究与开发已成为一项复杂的系统工程。从实验室研究设计到投产上市,欧美国家目前平均耗资 10 亿美元,花费 10 年时间,平均从 10 万个初筛化合物中命中一个。新药研究与开发具有知识密集、耗资巨大、周期长、风险大、效益高的明显特点。新药的研究过程实际上是个评价过程,即从药学、药理学、毒理学、临床医学等各方面进行评价。当进展到其中任何一个环节发现其致命弱点时,就会遭到被否定、被淘汰的失败结局。愈是后期被否定,则开发者在财力与时间上所蒙受之损失就愈大。新药研究开发中,前期一帆风顺,直到Ⅲ期临床试验才显示出严重毒副作用而遭淘汰的事例,在国内外都不是个别的。新药评价过程中被否决的致命点往往是药效学与毒理学方面的问题。十万分之一的“瓶颈”主要卡在这里。而这正是传统中药之优势。从传统中药中寻找先导化合物发展成新药的机率绝对不会是十万分之一。传统中药是一个伟大宝库。它之所以能历经沧桑、生生不息之根本原因在于其有效性。这是祖先遗留下来的一笔巨大知识财富。所以在制订发展医药工业、加速新药研制战略中必须重视研究开发传统中药。

3. 传统中药研究资源十分丰富

我国传统中药的资源极为丰富。经有关部门自 1983 年至 1994 年对全国中药资源进行全面调查结果,查明我国天然药物共有 12 807 种之多。其中植物药为 11 146 种,动物药 1 581 种,矿物药 80 种。如此丰富的资源绝大部分尚未经现代医药手段的研究或较彻底的研究。我国传统医药古籍中积累的古方、验方不下数万个,近代中医文献中又有大量经方、验方。这为中医药理论指导下寻找新药提供了丰富的信息资源与依据。

4. 传统中药的古老性

我国传统中医中药数千年的辉煌历史与当今的重要地位决不容忽视与低估。但也应理智地认识到:对于其主体形成于漫长古代社会的中医中药存在着古老性的特征。这一现实,不容回避。其古老性主要表现为:绝大部分中药的有效组分及其化学结构不明;作用机制不清楚;难以制订合理有效的质量标准与检测方法;制剂及制备工艺陈旧落后;药效学用语往往与现代医学名词不一致;方剂水煎法从《黄帝内经》时代沿用至今,病家使用颇为不便。传统中医中药的古老性与现代医药科技发展形成很大的反差,也与日本及韩国的“科学中药”存在一定差距。

5. 传统中药的复杂性

在传统中药中,往往单味药本身就是一个小复方。在一种药材中存在多种活性成分是个普遍现象。这与西药的单一组分有着很大的区别。近代天然药物化学研究表明:人们从人参与长春花中分离得到的化学成分均已超过 80 种。而且随着新的药效模型的建立与微量分离分析方法的发展,还不断地有新的有效成分发现。“单方一味,气煞名医”在我国民间早有传闻。但一般地说,中医组方均为复方,而且有君、臣、佐、使之法则。可以推论,一个较简单的复方中可能有 400 种以上的化学成分。在这众多的化学成分中,哪些是活性成分,它们的作用特点与作用原理又如何?在炮制过程中又发生哪些变化?这确实是一个非常复杂的研究课题。以往,较多地采用传统天然产物化学研究方法,即分离主要组分单体,然后阐

明其化学结构与药理作用,进行化学结构修饰,合成药效高、毒性低的新药。这是一条国内外众多学者采用的方法,实践证明也行之有效。如我国药学界先驱赵承嘏先生在本世纪 30 年代从传统中药麻黄中分离到麻黄素以及近期我国药学界从中药青蒿中分离到青蒿素,制成蒿甲醚等衍生物,成为抗疟新药。但当今,国内外学者都已非常重视中药复方的作用原理。这是对传统中医中药进行整理提高的一种进步与深入。从单味药组分研究发展到复方研究,这是传统中药研究中的一个必然趋势,越来越被从事传统中医中药研究人员所重视。现代药效学的微量模型与分析化学微量检测手段的发展为复方研究提供了可能。

6. 传统中药研究的长期性

对天然药物与传统中药的研究,如以对阿片生物碱的研究阐明吗啡的化学结构为起点的话,已经有一个多世纪的历史。并由此产生了生药学与植物化学两门学科。大大丰富了人类对自然界的了解,并发展出一批有效的药物。著名的如喹啉、阿托品、利血平、地高辛、长春花碱以及近期发现的青蒿素衍生物、紫杉醇、银杏叶中分离出的一系列活性成分等。但这对资源极为丰富的传统中药来说,事情远非解决。尤其以中医药理论为指导来研究开发传统中药复方中的有效成分及其作用原理,可以说仅处于起始阶段。由于其本身的复杂性与研究开发现代新药的长周期与高难度,没有几代人孜孜不倦地努力,是难以有所作为的。对传统中药研究开发的长期性必须要有充分的认识与准备。

三、对传统中药研究开发的几点建议

1. 继承是基础,提高是出路

既然传统中医中药是我国人民数千年来与疾病作斗争的实践经验总结,是民族文化中的瑰宝,且至今仍对我国医疗保健事业起着重要的作用,就不能因为它的一些论证尚缺乏现代科学解释或依据而加以菲薄、忽视甚至轻视。中医中药之所以能治病有其一定的物质基础。近 40 年来,我国已从传统中药中开发出约 40 种新药就是很好的例证。又如:传统中药自古以来强调“道地药材”。当时说不清楚其所以然,只是临床用药积累的经验。经近代科学方法研究才逐渐得到解释。如浙贝,不仅产地不同所含生物碱不同,而且同一产地不同季节采集,甚至早晨采与夜晚采,药材中的生物碱含量与组分都有明显差异。科学研究就是揭示大自然现象的本质与其规律。因此,继承传统中医中药知识宝库是前提,是基础。没有继承就谈不上发展与提高。对此必须有明确的认识与相应的措施。

西方医学传入我国仅有 100 多年的历史,但已成为我国临床诊断与治疗的主要手段。近 40 年来,分子生物学与现代生物技术发展迅速,并广泛地向医学与药学领域渗透。生命科学的崛起与进展正不断地改变着现代医药学的面貌。人类对生命本质的认识将已不是遥远的事,它将随着核酸与蛋白质等生物大分子的结构与功能的深入研究而得到阐明。人脑活动的物质基础正在不断被发现,人脑的奥秘正在不断被揭示。一些重大疾病的发病机制也正在基因与分子水平上得到阐明。21 世纪将是人类进入自我认识的全新时代。基因工程、细胞工程、酶工程与发酵工程的发展正为新一代高效药物的生产开辟崭新的途径。现代微量高效分离分析方法的发展与建立,波谱技术在天然产物化学结构测试中的应用,大大扩展了我们的视野,提高了进行天然产物研究的能力。现代科学技术与现代医药学正日新月异

异地迅猛发展,传统中药怎能满足于药材有效成分不明、质量无法合理控制的“遵古炮制”呢?据报道:目前日本占中成药科学制剂国际市场 160 亿美元年销售额的 90%。而日本中成药工业的原药材主要从我国进口。事物总要不断发展、不断提高。停滞就意味着落后,就会遭自然淘汰。从传统中药自身发展来看,提高才是唯一出路。

2. 阐明中药材有效物质的化学结构与作用原理是传统中药现代化的根本问题,也是我国新药研究开发的主要途径之一

阐明中药材中有效物质的化学结构并运用药物化学知识与手段予以修饰,对其作用机制进行深入研究,以获得毒性低、疗效高的新药,这已成为药学界的一个共识。也是发展我国医药工业,加速新药研究开发的主要途径与战略措施之一。

中成药的主要问题是有效成分的化学结构大多不清楚,作用原理不明。因此,也就无法制订科学的质量标准与建立合理的质量控制方法,制剂的改进与加工工艺的革新也缺乏药效考核依据。传统中药要现代化需要从这一根本问题着手。

(1)单味中药与复方的研究。过去一般均采用单味药材研究的思路,分出其中有效成分,阐明其化学结构。现在很多人提议要研究复方。这一思路与中医临床用药趋于接近,值得提倡,也增加了不少研究难度。但不能因此而否定单味药的研究途径。很多天然产物的有效成分是通过这种方法研制成功的。单味也好,复方也好,问题的关键是要把其中真正有效成分分离出来。从一味中药中分出一个或多个活性成分,阐明其化学结构,在药效模型中有一定疗效,但其疗效远不及粗提物。这种情况不是罕见的个别现象,在过去很多种药材研究过程中都曾遇到过类似情况。究其原因,可能是没有把主要有效成分分离出来,也可能是几个成分“复方”使用增强了疗效。从方法学来说,由于有的专做生物碱,有的专做黄酮,有的专做酯溶性不做水溶性成分等。因此,难免会发生以上情况。原因错综复杂,不一定完全是单方与复方的问题。如果单味药的粗提物没有效或者效果不如复方粗提物,那么就需用复方粗提物作为起始材料。反之,就不一定都得从复方开始。应该是两种方法并重。根据具体情况而定。

(2)传统中药研究中的药效学模型。一药多筛是常用的筛药原则。这样可以提高命中率,做到物尽其用。但传统中药情况不同。因为它已经在中医临床治疗中有明确的适应证。因此,首先要考虑的问题是在选择筛药模型时应选择与中医临床疗效相一致的模型,即选择能正确反映中医临床效果的模型。并作为分离有效成分研究过程中跟踪依据。可是,这个问题非常复杂,很多中医理论与现代医学在概念与表达上差异很大。选用什么样的模型来代表中医的某一药效并非易事。需汇集有关专家讨论研究。有的尚需探索建立新的模型。很多中药之所以有效,往往不是直接作用于病原体,而是作用于机体的某一系统而增加了机体内源性活性物质的产生而起到治疗效果。如现已发现很多中药的多糖化合物能诱导机体产生内源性活性物质干扰素与白介素而起治疗作用。因此,筛选模型如选择不妥,就会把整个研究工作引入歧途,所分离出来的化合物就不是该药的主要有效成分。而一个新的筛药模型的建立,往往能发现新的先导化合物,引出一类新药。这也是传统中药中需十分重视与有待逐步解决的一个难题。

(3)传统中药是我国开发新药的宝库。从天然产物中寻找新的先导化合物是国内外新药研究的一条主要途径。3年前的机率为万分之一,最近国外有公司声称其机率为十万分

之一。而根据中医用药原理,选择合适的药效学筛选模型使寻找新的先导化合物与发展成新药的机率大大提高。这是我国得天独厚的优势,应予充分利用。

3. 加强现代生物技术在中药学中的应用

传统中药的现代化是多学科、多领域的含义。它应包括:有效成分化学结构的明确、作用机制的阐明、合理的质量标准的制订与有效检测方法的建立、制剂的改进、生产工艺与设备的规范化现代化等等。而加强现代生物技术在中药学中的渗透与应用也是一项重要的内容。传统中药的现代化应有高起点。现代生物技术的兴起为我国传统药材的现代化提供了机会和可能。现代生物技术是随着分子生物学、分子遗传学、分子微生物学与近代工程学的发展而应生的一门新技术,是 20 世纪后期继微电子技术后另一个对人类有重大影响的技术革命。它的产生将广泛影响着生命科学、农业、医药、环境、食品与轻工业的发展。生物技术主要包括基因工程、细胞工程、酶工程与发酵工程四方面内容。近 20 年来,已在农业与医药等领域取得了极大的进展。美国 FDA 批准临床使用的基因工程药物已有几十种。有上百种新品种正在等待 FDA 审批。基因工程药物已成为新药研究的另一热点。生物技术在农业科学中的应用,正引起一场新的绿色革命。转基因植物的研究在近 10 年中已取得了很大的进展。应用基因重组技术改良药材品种、通过细胞培养与发酵工程实施工业规模生产人类所需的传统药材或从中获得有效成分,制成药品,已不是一件遥远的事。这将从根本上改变目前中药种植式的生产方式。借助生物技术可望保存和繁殖那些濒临灭绝的药材资源。对于广泛使用传统药材的我国来说,更应重视现代生物技术在中药中的应用与研究。这将对我国传统中药的现代化有着至关重要的作用。

4. 开发“现代中药”应作为近期重点目标

中成方一般都有明确的临床适应证,其疗效又经过长期使用的验证,对目前上市供应的品种应统一规划,按 GMP 制成现代剂型,经药效与安全性复验后批准上市。对各生产厂家完成本厂产品的“现代中药”化要有明确的期限与审批验收程序。此项工作应在 3~5 年内可以完成。生产厂家无技术力量的可出资委托有关科研单位或高等院校完成。这对于改变有些药厂只想盈利、不搞产品质量提高,对于扩大我国中成药出口量,对改变原药材出口让外国企业制成“现代中药”后倾销国际市场甚至返销中国的现象,都是一项重要的措施。

传统中医中药历史悠久、疗效确切,过去有过辉煌的历史,今天仍与现代医药共同担负着保障广大人民健康的重任。但由于种种原因,在继承与提高方面均遇到些困难。在 world 科技发展日新月异的今天,我国的传统中医中药学应该急起直追,在继承的前提下,努力提高,为发展我国知识产权的新药贡献力量。

生命科学进展中的化学机遇

张礼和

(北京医科大学药学院,北京,100083)

生物学在 20 世纪取得巨大进展,以基因重组技术为代表的一批新成果标志着生命科学研究进入了一个崭新的时代,人们不但可以从分子水平了解生命现象的本质而且从更新的高度去揭示生命的奥秘。生命科学研究从宏观向微观发展,从最简单的体系去了解基本规律向最复杂的体系去探索相互关系。1990 年美国决定启动的人类基因组计划(Human Genome Project)可能是 20 世纪在生物学领域内最大胆、最富有想象力的研究工作,该计划预期在 2005 年完成人类的全部约 10 万条基因的结构和位置,测定这些基因的全部 3×10^9 个核苷酸的序列。目前已测定了线虫(*C. elegans*)的全部 DNA 序列,这是第一个动物的全基因组序列,被认为是生物学研究中的里程碑(Science, 282, 1998)。因此人们已经开始把注意力转向后基因组计划上去,从序列基因组(Sequence Genomics)转移到结构基因组(Structural Genomics)和功能基因组(Functional Genomics)。这一宏伟计划的进行必将影响到其他基础学科,特别是化学学科。生命过程的大量化学问题也将成为化学家关心的焦点。最近美国化学学会召开的“21 世纪化学的挑战”讨论会上,加州理工大学的 P. Dervan 认为“人类基因组计划的完成将向化学家提出 8 万个有兴趣的问题”(Chemical & Engineering News, 27 April, 1998)。

近代科学技术的发展带有明显的多学科协同促进的性质,特别是基础研究是科技和经济发展的推动力和新学科发展的源泉。20 世纪生命科学的进展包含了无数化学家基础研究的成果。J. Watson 和 F. Crick 在 DNA 纤维的 X 射线衍射图像的基础上于 1953 年提出了双螺旋结构的分子模型,为今天分子生物学奠定了基础。在这模型中碱基之间形成氢键相互配对的原则,决定了各种生物的遗传本质和 DNA 复制的化学基础。1985 年 H. Smith 和 K. Mullis 利用 DNA 双螺旋解链再以每条单链为模板进行复制、再聚合的性质,发明了聚合酶链式反应(PCR)从而使分子生物学在技术上有了一个突破和飞跃。H. G. Khorana 开创的磷酸二酯法合成寡核苷酸不但证明了 DNA 上每三个碱基组成一个三联体密码子编码一个氨基酸,从而提出了一套遗传密码,而且也开始了人工合成 DNA 的研究。从此,磷酸三酯法和结合固相合成的亚磷酰胺法,氢亚磷酸三酯法使 DNA 的合法方法日趋完善,使每步收率达到 99% 以上。目前每一个分子生物学的实验室都可以利用 DNA 自动合成仪合成所需要的寡聚核苷酸。DNA 合成成为一项常规技术,基因重组在此基础上成为人类改造物种、改变遗传过程的一个崭新的技术。化学学科的成就在这一过程中推动了生命科学的进展,而近年来生命科学的进展又给化学家提出很多问题,也必将推动化学学科的发展。

随着后基因组计划的进行将给结构生物学(Structural Biology)和蛋白质化学(Protein Chemistry)和糖化学(Carbohydrate Chemistry)带来很多新的课题。生物大分子的结构研究

将提高到一个新的水平。1998年4月国际生物大分子精细结构的数据库中蛋白质、肽、病毒的三维结构已达6617个,核酸536个,而糖只有12个。蛋白质的结构研究中对难度较大的膜蛋白、糖蛋白的结构研究将成为热点。除了晶体结构的研究外,人们发展高分辨、高磁场的核磁共振技术研究蛋白质在溶液中的构象。蛋白质的溶液构象直接关系到蛋白质的生理功能。近年来对分子伴侣(Chaperon)的研究热情说明这一问题的重要性。基因表达出蛋白质的氨基酸序列以后如何进一步折叠成具有三维空间的高级结构,分子伴侣起着重要的作用。从化学的角度如何研究这种大分子之间的相互作用仍然是一个重要问题。疯牛病发病机制的发现对这一问题的研究提供了一个绝好的素材。疯牛病(BSE, Bovine Spongiform Encephalopathy, Mad Cow Disease)产生于牛脑组织发现海绵状病灶,由朊病毒(Prion)引起,这也是第一个由蛋白质传染的疾病,与人的一种脑软化疾病(CJD, Creutzfeldt-Jakob Disease)有类似的情况。S. B. Prusiner发现正常的蛋白PrPC(Prion Protein Cellular)结构中含有多个 α 螺旋结构,而且可以被蛋白酶水解,而病变后的蛋白PrPS(Prion Protein Scrapie)的结构中虽然氨基酸的序列没有变化,但立体结构改变很大,含有多个 β 折叠,而且不被蛋白酶水解。因此蛋白质构象的改变形成了疾病(Chemical & Engineering News, 9 Feb. 1998)。关于传染过程有以下几种假设:1. PrPC和PrPS形成杂化的二聚体(heterodimer)从而诱导产生都是PrPS的均一的二聚体(homodimer),后者解聚后再去传染正常的PrPC(Griffith & Prusiner)。2. PrPS作为一个坏的种子(Bad Seed)去传染PrPC(Gajdusek & Lansbury)。3. PrPC在分子伴侣(Chaperon)作用下形成PrPS(Prusiner & DeArmond)。现已证明一些热休克蛋白(Heat Shock Protein)如Hsp60, Hsp104, GroEL等都可以以PrPS为模板使PrPC生成PrPS。这中间的反应过程、影响因素等一系列化学问题都值得深入探讨。

膜蛋白的研究更是联系到很多受体和离子通道的功能,这些蛋白在维持人体的正常生理过程以及药物治疗中都有着重要意义。R. Mackinnon研究了膜的钾离子通道,得到了钾离子通道蛋白的X衍射晶体结构(Science 280, 69, 1998)。发现该蛋白由4个亚单位组成,每个亚单位有2个跨膜的 α 螺旋结构。离子通道开口处的氨基酸决定什么离子通过,氨基酸侧链围绕着离子通道的开口处形成一个屏障,以氢键或范德华力驱动离子通道口的打开或关闭,这些离子通道是如何识别不同的离子的?又如何保持着一定的离子浓度维持一个平衡?受哪些因素的影响来调节通道的开关?都是有趣的生物大分子与无机离子相互作用的化学课题。

糖蛋白的研究不仅是蛋白质化学的问题,更多的是糖化学的问题。不像蛋白质和核酸,多糖的结构测定和简便的测序方法以及高效快速的多糖合成都有待解决,这是一块有待开垦的处女地。然而多糖的生理功能又联系到很多重要的生命过程。W. A. Hendrickson得到了HIV-1病毒进攻T细胞的gp120蛋白的晶体结构(Nature 393, 648, 1998)发现蛋白的表面被糖分子覆盖,蛋白与T细胞表面的CD4受体结合,结合部分的蛋白含有可变的结构区域,因此不易被免疫系统识别,同时由于糖的覆盖也使得免疫系统无法接近蛋白,这些都造成了制造抗艾滋病疫苗的困难。其他一些重要的生理过程如炎症反应、受体的识别、免疫反应等都要求对多糖分子的结构了解,合成相应的目标分子以研究其生物活性。近年来Chi-Huey Wong在多糖的合成领域所开创的自动合成程序将给生物学家提供方便的工具(Science 283, 911, 1999)相信这一领域今后将会有更快的发展。

基因的转录表达在生命过程中有着非常精确的“时”“空”控制机制,在这一过程中联系到一系列的生物大分子与生物大分子的相互作用如 DNA, RNA 与蛋白, 蛋白与蛋白, 也联系到一系列生物大分子与传递信息的有机小分子和无机离子之间的相互作用。模拟这些复杂过程的人工模型研究, 搞清基本规律将有助于这些生命过程的了解。为此仿生化学(Biomimetic Chemistry)、生物有机化学、生物无机化学将有用武之地。例如已经知道 ATP 合成酶合成 ATP 以及 ATP 水解释放能量都伴随着质子的转移使细胞膜内外产生电位差。活化的质子化的酶(F_1 -ATP 酶)显示高度的水解活性, 而释放的质子被一种称之为 F_0 蛋白所接受, 该蛋白通过细胞膜。在 F_1 -ATP 酶和 F_0 蛋白之间有 80\AA 的距离, 通过 ATP 酶的 γ 亚单位把它们连接。生物化学已经证明 F_1 -ATP 酶有 3 个 α 亚单位 3 个 β 亚单位和 1 个 γ 亚单位组成。 F_1 -ATP 酶在工作时亚单位是交替反应的, 但并没有直观的看到这些亚单位在工作时是如何交替反应的。日本年轻的研究生 Hiroyuki Nogi 人工组装了一个 ATP 酶, 他使 α 和 β 亚单位固定在一个膜上, 同时用荧光标记的肌动蛋白与 γ 亚单位连接, 结果在荧光显微镜下发现 ATP 酶在高浓度 Mg^{2+} 存在下荧光标记的 γ 亚单位按逆时针方向作圆周转动, 而在低浓度 Mg^{2+} 存在下这种转动每次旋转 120° 。完全证明了 α 、 β 亚单位交替反应的机制, 直观地看到生物大分子的动态变化。目前单分子激发的技术、单分子操作的技术在小分子中已经使人们有可能更微观地看到分子的真实情况。研究单分子反应动力学, 利用这些技术研究生物大分子也将使人们对生命过程的了解提高到一个新的层次。

后基因组计划的一个更直接的结果是将发现一批功能基因(Functional Genomics)和对研究新药具有指导作用的药用基因(Pharmacogenomics)。因此世界各大制药公司都已大量投资于功能基因的开发, 希望从中带来巨大的经济利益。如 Novartis 公司投资 2.5 亿美元在美国建立研究所, 计划 10 年研究与疾病与治疗有关的功能基因。其他如 Bristol-Meyer Squibb 与 Affymetrix, Millennium Pharmaceuticals 合作 5 年每年投资 800 万美元; Smith-Kline Beecham 与 Human Genome Science 合作投资 1.25 亿美元; Hoechst Marion Roussel 和 Ariad Pharmaceuticals 也签订 5 年合同投资 8 500 万美元。功能基因的发现, 其编码蛋白的结构研究以及相应的与其相互作用的有机小分子的合成将形成一个新药发现的生产线。化学家将有可能合成出各种对功能基因起调节作用的有机小分子或生物大分子的类似物、模拟物, 这不仅会创造出新的药物, 也将进一步揭示人体复杂调控机制的奥秘。最近发现的 2 个与饥饿有关的多肽“Orexins”(Cell, 92, 573, 1998)引起了人们从中发现新的减肥药的兴趣。

重组基因的技术不仅在生物学领域带来了革命性的变化, 也给化学学科创造新的化学结构和构建结构多样性的化合物库带来了新的技术。随着用组合化学的方法构建分子库, 利用生物技术来构建分子库也越来越受到重视, 组合生物合成(Combinatorial biosynthesis)也随之产生(Chemical & Engineering News, 14 Sept. 1998)。人们在天然产物研究中搞清楚了很多天然成分的生物合成途径, 知道了相应的酶和底物, 因此可以通过重组基因的技术克隆这些酶或改造这些酶, 从而使天然成分的结构按人们的意志得到改造。C. Carreras 对 Polyketide 的生物合成研究是一个成功的例子。Polyketide 合成酶是一个大的多功能酶, 由独立的活化位置的各种催化酶装配而成, 因此改变酶中的功能区即可影响到生成的 Polyketide 的结构。这样不但可以人为生成很多新的结构类型, 也可以无序地把这些功能区组合

起来则将产生一个结构多样性的 Polyketide 的分子库。这种组合基因(Combinatorial Genomics)和随之产生的组合生物学(Combinatorial Biology)对天然资源将会产生深远影响,人们将会探索能否利用这些技术创造新的高分子材料,创造出新的橡胶、新的木材以求给人类带来新的资源。

化学在过去较长的时间里对小分子之间的反应研究得很多,这些反应都是一些相对较快的反应和比较简单的体系。而生命科学的进展带给化学家的问题都是大分子与大分子或者大分子与小分子之间的反应。这些都是一些相对比较慢的过程和比较复杂的体系。作用的形式也不仅仅只是化学键的断裂、组合或重排,而是包含了很多的弱相互作用(氢键、偶极作用、范德华力等)。大分子与大分子的相互作用以及大分子与小分子的相互作用又联系到复杂的结构层次上的变化。不像小分子之间的反应分子在反应体系中作布朗运动无序碰撞而反应。大分子可能通过有序的高级结构重组,其中的能量传递、信号分子的传递又会产生新的变化。化学家对小分子之间的相互作用已经有了一系列的监测、跟踪、定性、定量以及理论计算等方法,而对大分子与大分子、大分子与小分子相互作用的复杂体系的慢过程却缺乏相应的方法和工具。总之,化学家面临的将是一个过去不熟悉的领域,有待在理论上、实践上及相应的技术上进行更深入的研究。

中药现代化研究的两条思路

王晓良

(中国医学科学院,中国协和医科大学药物研究所,北京,100050)

中药与西药的最大区别是:中药多为复方,而西药则多为单一化合物;中药复方在体内的作用位点多不明确或不能用现代科学解释,而西药的作用靶点都很明确,因而使西药的推广使用在现代社会中更为容易。从中医理论看,中药就是通过复方来发挥作用的,即使是一味中药,也是一个复方,因为里面含有多种有效成分,如果几味药、几十味药组成的方剂,就更是一个大复方。不能否认,中药复方有它的优点,可以根据病人情况灵活调整用药,可以根据不同的症状,通过多个药物位点进行治疗,也可以整体上进行全面调节。由于治疗位点多,药物各种成分的用量可相对减少,因而安全度相对较高。不利的地方是由于研究不够,对复方的作用机制不清楚,再加上开方的灵活度过大,使复方难以规范化,在使用上也难以掌握,如同一个医生针对同一种疾病,但对不同的病人所开的药方不一样,而不同的医生给同一个病人开的药方也往往相差很大。对此,国外很多人难以理解,也限制了中药的使用。

由于以上原因,既要保留中医中药传统,又要使中药现代化,明确它们的作用靶点和作用机制,使中药尽快走向世界,因此应从不同的侧面开展中药研究。

一、以传统中医药理论为基础的中药现代化研究

1. 中药复方及成分的研究

传统中成药及方剂多为复方,即由多味中药组合而成,在长期的应用中已证明,复方是一种有效的药物组合应用的形式,是有别于“西药”联合用药的形式,后者是根据不同的症状和明确的药物作用靶点而进行的较简单的加和,而中药复方则是以传统中医药理论为依据,对机体进行综合调节。这就是中药的独特之处,世界上虽然还有其他的民间传统医药,但是具有完整的系统理论、并在这种理论支持下的各种药物复方,恐怕没有能与中药相比的了。尽管我们今天还不能完全认识中药,尤其是多种中药复方的作用原理,但我们应该对这一中药理论和中医药宝库进行保护和挖掘。

当前有一种观点,认为中药复方的作用原理说不清楚,水平低,因而忽视这类研究,转而研究中药的有效成分和单体,甚至一部分从事中药传统研究的人也这样认为。实际上这是两个方面的工作,哪个方面都很重要,不能只重一方面而排斥另一方面。单体化合物在分子水平上的作用靶点和作用机制虽很重要,但实际上已脱离了中医药理论,严格上讲已不属于中药,而归为“西药”了。即使在国内,有许多专家学者,甚至主管部门也认为中药的粗提物、混合物制成的药物水平低,不值得开发,限制其发展,而只注重纯化合物、单体药物的开发。