



卫生部“十一五”规划教材  
全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等中医药院校研究生规划教材  
供中医药、中西医结合各专业研究生使用



# 中药现代生物技术

[主编] 胡之璧



人民卫生出版社

中药系列





全国高等中医药院校研究生规划教材

供中医药、中西医结合各专业研究生使用

# 中药现代生物技术

主 编 胡之璧

副主编 王峥涛

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁志山(浙江中医药大学)	俞年军(安徽中医学院)
王峥涛(上海中医药大学)	贺 红(广州中医药大学)
刘春生(北京中医药大学)	贾 伟(上海交通大学)
陈 新(成都中医药大学)	徐 红(上海中药标准化研究中心)
赵 健(华东理工大学)	高文远(天津大学)
赵淑娟(上海中医药大学)	谢小梅(江西中医学院)
胡之璧(上海中医药大学)	潘 扬(南京中医药大学)

学术秘书 赵淑娟(兼)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

中药现代生物技术/胡之璧主编. —北京:人民卫生出版社, 2009. 7

ISBN 978-7-117-11761-6

I. 中… II. 胡… III. 生物技术—应用—中成药—生产工艺—研究生—教材 IV. TQ461

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 085878 号

门户网: [www.pmph.com](http://www.pmph.com) 出版物查询、网上书店  
卫人网: [www.hrhexam.com](http://www.hrhexam.com) 执业护士、执业医师、  
卫生资格考试培训

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

中药现代生物技术

主 编: 胡之璧

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京市顺义兴华印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 19.5

字 数: 547 千字

版 次: 2009 年 7 月第 1 版 2009 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11761-6/R · 11762

定 价: 38.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

# 全国高等中医药院校研究生教育 卫生部“十一五”规划教材指导委员会名单

**主任委员** 张伯礼

**副主任委员** (以姓氏笔画排序)

王永炎 王庆国 王新陆 匡海学

吴勉华 范昕建 洪 净 徐志伟

曹洪欣 谢建群

**委 员** (以姓氏笔画排序)

于 越 王 华 王 键 王之虹

尤昭玲 左铮云 石 岩 尼玛次仁

刘宏岩 刘振民 严世芸 李庆生

李佃贵 李灿东 李金田 李德新

余曙光 苗 茂 范永昇 周 然

周永学 周铭心 郭伟星 唐 农

梁光义 彭 勃 鲁兆麟

**秘 书** (以姓氏笔画排序)

孙 勇 呼素华 周桂桐

近些年来,随着中医药院校研究生教育规模的不断壮大,中医药研究生培养中硬件及软件水平相对不足与中医药高层次人才需求的矛盾日益突出,如何解决这一矛盾,成为当前中医药研究生培养教育中迫切需要解决的问题。

为了适应新时期中医药研究生教育和教学的需要,全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室自2006年开始,对全国各高等中医药院校的研究生院(处)、研究生导师、院士、名老中医、在校和毕业后的研究生,进行了大量、深入的调研和专家论证工作。在深入探讨“研究生规划教材在研究生培养过程中应该发挥的作用;研究生教材与五年制本科教材、七年制教材,以及专著之间的区别与联系;研究生教材与导师个性化培养的关系”的基础上,根据中医研究生教育的实际需要,策划组织了这套全国高等中医药院校研究生规划教材。

本套教材以“提高文化底蕴、加强基础知识;突出中医药经典原著研究;提高临床诊治技能;吸纳现代科技手段与方法”为宗旨,构建了基础、经典、临床、中药4个系列的40种书目。全套教材在内容的组织上,突破传统应试教育教材系统、全面的特点,紧紧围绕研究生的培养目标,着眼于学生进一步获取知识、挖掘知识和实践创新能力的培养;以问题为中心,围绕本学科的重点、难点、热点和疑点进行取材,深入展开某些方面的理论探讨和实践研究,在提高中医药研究生的动手能力、创新能力和思维能力上下功夫。4个系列中,基础系列主要以“够用”、“深度和广度”为基点,从中医研究生文化专业基础到科研能力各个方面可能遇到的实际问题展开。经典系列主要以条文内容为核心,进行勾勒理论、梳理观点、联系临床实际,阐发经典理论精髓,引导学生深入探索和挖掘。临床系列在中医优势病种的基础上,着重学科的重点、难点、热点内容,以问题为中心,深入探讨中医临床预防、诊治的理论与方法,启迪和培养研究生临床思辨能力。中药系列以当前学科领域研究的热点入手设立专题进行展开,深入探索和阐释本专业的理论与技术,启发学生的创新性思维。

本套教材的主编大多为目前各学科内较有影响和威望的资深专家,他们从事研究生教育工作多年,具有丰富的教学经验,并对编写本学科研究生教材有很多独到的见解。教材编写中经过主编人会议、各科目编写会议、审定稿会议、主编及副主编统稿会议,参加编写的各位专家(包括港澳台、境外及其他学科专家)对教材的编写深入研讨,积极探索,确保了教材的科学性、先进性和适用性。

本套教材是自有中医药研究生教育制度以来,首次规划出版。这套教材为研究生基础教育搭建了平台,对开展和促进导师的个性化培养,提高中医药高素质人才的水准,无疑是非常必要的,对推动中医药更大的发展具有重大的现实意义和历史意义!

然而,毕竟是首次组织编写中医药研究生教材,其中不乏有不尽人意之处,或不妥或缺憾,冀海内外专家学者及广大读者朋友提出宝贵意见,以便不断完善和提高。

人民卫生出版社

2008年12月

# 教材目录

## 一、基础系列

中国古代哲学与中医学	主编	孙广仁
自然辩证法概论	主编	张宗明
古代汉语	主编	许敬生
中国传统文化概论	主编	张其成
中医古籍校读法	主编	段逸山
中医各家学说专论	主编	鲁兆麟
医学科研思路方法与程序	主编	贲长恩
中医药文献信息获取与利用	主编	蒋永光
中医临床辨证思维方法	主编	张伯礼
中医药研究常用分子生物学技术	主编	方肇勤
中医基础理论专论	主编	郭霞珍
循证中医药临床研究方法	主编	刘建平
临床医学影像学	主编	周伟生

## 二、经典系列

黄帝内经理论与实践	主编	王庆其
伤寒论理论与实践	主编	郝万山 李赛美
金匱要略理论与实践	主编	张家礼 陈国权
温病学理论与实践	主编	杨进
难经理论与实践	主编	烟建华
针灸甲乙经理论与实践	主编	李鼎
神农本草经理论与实践	主编	张树生

## 三、临床系列

中医外感病证临床研究	主编	吴银根 黄永生
中医内伤杂病临床研究	主编	金实
中医急诊临床研究	主编	姜良铎
中医外科临床研究	主编	唐汉钧
中医妇科临床研究	主编	肖承惊
中医儿科临床研究	主编	汪受传 俞景茂
中医骨伤科临床研究	主编	施杞 王和鸣
中医眼科临床研究	主编	段俊国

中医耳鼻咽喉科临床研究  
针灸学临床研究  
推拿学临床研究  
中医心理临床研究  
中医养生保健研究

主编 王士贞  
主编 王玲玲  
主编 严隽陶  
主编 何裕民  
主编 谭兴贵

#### 四、中药系列

中药化学专论  
中药药理学专论  
中药鉴定学专论  
中药炮制学专论  
中药资源学专论  
中药药剂学专论  
中药现代生物技术

主编 匡海学  
主编 沈映君  
主编 康廷国  
主编 蔡宝昌 龚千锋  
主编 万德光 王文全  
主编 张兆旺  
主编 胡之璧

# 编写说明

随着国际国内科学技术的迅猛发展，现代生物技术已渗透到中药学的各个领域。它对中药材的资源拓展与可持续利用、种质鉴定、遗传育种、次生代谢产物的调控、药用植物活性蛋白多肽的表达、中药的作用机制乃至新药筛选等各领域产生了重大的影响。但中药现代生物技术作为一门学科，目前仅具雏形。本书作为卫生部“十一五”规划的研究生教材，适用于相关专业研究生、教师、科技人员、有兴趣的大学生及中药领域工作人员。

全书分十二章，各章分别简述各种生物技术的基本原理、重要概念、技术手段及其在中药研究领域的应用与前景。力求理论与实践紧密结合，加深理解，拓宽知识领域，启迪思路，提高中医药科研人员解决实际问题的能力。

本书在编写过程中，编写大纲经卫生部“十一五”规划教材指导委员会和人民卫生出版社主持召开的主编人会议审议确定，同时又经编写启动会各编委补充修订。各章节内容分别由各编委按编写大纲要求完成，最终由定稿会定稿。本书既是集体智慧的结晶，又是各编写人员辛勤劳动的结果。

在本书编写过程中，得到卫生部教材办公室、人民卫生出版社的指导和帮助，参编院校的各级领导给予了大力支持，许多老师和同学亦协助做了大量工作，在此一并致以诚挚谢意！

由于中药现代生物技术各项研究启动较晚，内容涉及面广，编写时间不足，遗漏、不妥或错误之处在所难免，敬请广大读者以及各院校师生在使用过程中，提出宝贵意见，以便不断完善和提高。

胡之璧

2009年3月于上海



# 目 录

绪论 .....	1
第一节 中药现代生物技术内涵 .....	1
第二节 现代生物技术在中药研究领域中的现状及发展前景 .....	2
主要参考文献 .....	4
第一章 药用植物组织培养技术 .....	6
第一节 概论 .....	6
一、基本原理 .....	6
二、基本操作 .....	8
第二节 技术与应用 .....	17
一、药用植物细胞培养 .....	17
二、药用植物快速繁殖 .....	22
三、药用植物的脱毒培养技术 .....	25
四、药用植物种质资源的离体保存 .....	27
第三节 研究现状及发展前景 .....	29
主要参考文献 .....	30
第二章 药用植物原生质体培养与体细胞杂交技术 .....	32
第一节 概论 .....	32
一、原生质体培养技术 .....	32
二、体细胞杂交技术 .....	41
第二节 技术与应用 .....	46
一、原生质体培养技术应用实例 .....	46
二、原生质体培养在药用植物高产细胞系筛选中的应用 .....	48
三、体细胞杂交技术在药用植物资源研究中的应用 .....	49
四、原生质体培养与体细胞杂交技术用于药用植物遗传育种 .....	51
第三节 研究现状及发展前景 .....	51
主要参考文献 .....	52

<b>第三章 药用植物生物技术育种</b> .....	54
第一节 概论 .....	54
一、传统育种技术 .....	54
二、诱变育种 .....	56
三、多倍体育种 .....	60
四、其他育种方式 .....	62
第二节 技术与应用 .....	64
一、传统育种技术 .....	64
二、诱变育种 .....	68
三、多倍体育种 .....	69
第三节 研究现状及发展前景 .....	73
主要参考文献 .....	75
<b>第四章 药用植物抗性基因工程技术</b> .....	76
第一节 概论 .....	76
一、抗性基因工程原理 .....	77
二、目标基因 .....	83
第二节 技术与应用 .....	89
一、药用植物抗病基因工程 .....	90
二、药用植物抗虫基因工程 .....	91
三、药用植物抗除草剂基因工程 .....	92
四、药用植物抗逆基因工程 .....	93
第三节 研究现状及发展前景 .....	93
一、研究现状 .....	93
二、发展前景 .....	94
主要参考文献 .....	95
<b>第五章 中药研究领域的分子标记</b> .....	97
第一节 概论 .....	97
一、基于 Southern 杂交技术的分子标记 .....	98
二、基于 PCR 技术的分子标记 .....	98
第二节 分子标记数据的处理与分析 .....	103
一、DNA 指纹标记数据的处理与分析 .....	104
二、DNA 序列标记数据的处理与分析 .....	105
第三节 分子标记在中药研究领域的应用 .....	106
一、分子标记在药用植(动)物分类与中药鉴定中的应用 .....	107
二、分子标记在药用植物遗传多样性与种质资源评价中的应用 .....	113
三、分子标记在中药材道地性评价中的应用 .....	114
四、分子标记辅助药用植物育种 .....	115
第四节 研究现状及发展前景 .....	116
主要参考文献 .....	117

<b>第六章 药用植物功能基因组学</b>	119
第一节 植物功能基因组结构特点	119
一、断裂基因	120
二、基因家族	120
三、基因簇	120
第二节 功能基因组学研究方法	120
一、功能基因克隆策略	120
二、功能基因的克隆方案	123
三、植物功能基因组的结构研究	131
四、基因功能研究	134
五、生物信息学	140
第三节 功能基因组学在药用植物研究中的应用	143
一、药用植物功能基因克隆与分析实例	144
二、药用植物 cDNA 文库研究实例	145
三、丹参的功能基因组学研究	146
第四节 研究现状及发展前景	148
主要参考文献	149
<b>第七章 药用植物次生代谢调控技术</b>	151
第一节 概论	151
一、萜类及甾体化合物	152
二、苯丙素及酚类化合物	154
三、生物碱	158
第二节 技术原理与方法	164
一、次生代谢调控策略	165
二、受体系统选择	166
三、基因转化方法	166
四、转基因植株的鉴定与检测	169
第三节 技术与应用	170
一、毛状根培养技术用于药用植物次生代谢调控	170
二、关键酶基因工程技术对药用植物次生代谢调控	171
三、转录因子应用于药用植物次生代谢调控	173
四、RNA 干扰技术用于药用植物次生代谢调控	174
五、microRNA 技术在药用植物次生代谢调控中的应用	175
第四节 研究现状及发展前景	176
主要参考文献	177
<b>第八章 多肽类中药活性成分生产技术</b>	178
第一节 概论	179
一、微生物表达系统	179
二、转基因植物表达系统	188

三、其他表达系统·····	192
第二节 技术与应用·····	194
一、动物来源中药活性多肽的生产·····	194
二、植物来源中药活性多肽的生产·····	198
第三节 研究现状及发展前景·····	200
主要参考文献·····	204
<b>第九章 发酵工程及其在中药中的利用</b> ·····	<b>205</b>
第一节 概论·····	205
一、基本概念及原理·····	205
二、技术与方法·····	207
第二节 发酵工程在中药生产中的应用·····	212
一、药用植物组织培养与发酵工程·····	212
二、发酵工程与药用菌生产·····	220
三、内生菌在中药活性成分研究中的应用·····	223
第三节 中药发酵工程的研究现状及发展前景·····	233
一、药用植物细胞大规模培养·····	233
二、药用菌发酵工程·····	234
三、内生菌在中药研究中的问题与展望·····	234
主要参考文献·····	235
<b>第十章 中药活性成分的生物转化</b> ·····	<b>237</b>
第一节 概论·····	238
一、生物转化的概念、特点·····	238
二、生物转化的应用范围·····	238
三、生物转化方法与技术关键·····	241
第二节 生物转化在中药活性成分研究中的应用·····	244
一、萜类与甾体化合物的生物转化·····	244
二、苯丙素及酚类化合物的生物转化·····	247
三、生物碱类化合物的生物转化·····	249
第三节 研究现状及发展前景·····	251
主要参考文献·····	254
<b>第十一章 生物芯片技术</b> ·····	<b>255</b>
第一节 概论·····	255
一、基因芯片·····	255
二、蛋白质芯片·····	258
三、芯片实验室·····	262
第二节 中药研究领域的生物芯片技术与应用·····	265
一、生物芯片技术在中药作用机制研究中的应用·····	265
二、生物芯片技术在中药有效成分筛选与新药发现中的应用·····	267
三、生物芯片技术在中药毒理与安全性评价中的应用·····	268

四、生物芯片技术在药物代谢研究中的应用.....	270
五、生物芯片技术在生物多样性评价与中药材基原鉴定中的应用.....	271
第三节 生物芯片技术在中药研究领域的现状及发展前景.....	272
主要参考文献.....	273
<b>第十二章 系统生物学</b> .....	274
第一节 概论.....	274
一、系统生物学的概念和特点.....	274
二、系统生物学的研究范围.....	276
第二节 基本原理、技术与方法.....	277
一、基因组学.....	278
二、转录组学.....	279
三、蛋白质组学 .....	280
四、代谢组学.....	282
五、生物信息学.....	284
第三节 系统生物学在中药创新研究中的应用.....	285
一、中药新药及先导化合物的发现.....	285
二、诠释中药效应物质基础及其作用机制.....	287
三、应用于中药毒性及其安全性评价.....	288
四、系统生物学在植物代谢组学研究中的应用.....	290
第四节 系统生物学在中药研究领域中的现状及发展前景.....	290
主要参考文献.....	292
<b>附录</b> .....	294
一、常用名词术语中英文对照及缩略语.....	294
二、常用植物组织培养基配方.....	297
三、药用植物组织培养反应器.....	298

# 绪 论

## 第一节 中药现代生物技术内涵

应用现代生物技术探索传统中药是近年来备受关注的研究领域。随着它的进展,将对中药材的资源拓展、保种育种、栽培技术、生产途径、种质鉴定、活性成分提高以及作用机制研究等方面产生重大影响。

生物技术(biotechnology)一词最初由 Karl Ereky 于 1917 年提出,而其应用历史则可追溯到远古时代的酿造技术。20 世纪 40 年代,伴随抗生素、维生素、激素等近代发酵工业的建立,将生物技术提高到一个崭新的发展阶段。

现代生物技术范畴,包括基因工程、酶工程、细胞工程和发酵工程。它是以生命科学与分子生物学为基础,以微生物学、免疫学、遗传学、生化生理等学科为支撑,结合了化学、化工、计算机、微电子等多学科相互交叉渗透的综合性科学技术体系。基因工程(genetic engineering)是现代生物技术的主体,也是 20 世纪最重要的技术成就之一。基因工程是用人工方法把特定基因从供体生物 DNA 中切割下来,进行拼接、重组、复制、表达,实现生物遗传特性的转移,获得人类需要的各种基因重组工程菌或转基因动植物,从而产生了新的领域,如基因工程药物与转基因农产品等。酶工程(enzyme engineering)是将酶学理论与化工技术结合而形成的一种新技术,它利用酶或微生物细胞、动植物细胞、细胞器的特定酶功能,进行物质转化,从而提供产品的一项技术。细胞工程(cell engineering)根据生命体细胞的性质,应用细胞生物学的方法,按照人们预想的方案,在细胞水平上进行精细操作,把一种生物的染色体或细胞核等移植到另一种生物细胞中去,从而改变其细胞的遗传性,达到改良物种或创造新物种的目的,如植物的体细胞杂交。发酵工程(fermentation engineering),应用现代工程技术手段,利用微生物或动植物细胞的特殊功能在生物反应器内生产有用的物质。它有机地结合了生物学与工程学原理,实现在人工可控条件下大量生产人们所需要的产品。微电子与化工先进技术的介入,使生物体培养装置实现了多元化与可控化,极大地满足了现代发酵工业的需求。

现代生物技术已渗透到农业、医药、环保等各个领域,取得了巨大的进展:如在农业中已育成多种抗病、抗虫、高产的农作物新品种;在医药中利用工程菌生产干扰素、胰岛素、生长因子等新药和疫苗;在环保中培育成能降解工业污染物的微生物;在食品工业中利用发酵技术生产酶、氨基酸、维生素等制品。现代生物技术已与人类的日常生活密切相关。

我国的传统医药经历了数千年的实践锤炼,是中华民族文明的一个组成部分,至今仍对国家卫生保健事业发挥着重要作用,并已引起各国医药界的高度关注。如何将近代科学技术成果,尤其是现代生物技术引入中药资源、产业、质检、作用机制等研究领域,是我国医药工作者义不容辞的职责。

中药现代生物技术目前尚处于发展的初始阶段,涉及内容大致分为:药用植物组织培养技术、药用植物原生质体培养与体细胞杂交技术、药用植物抗性基因工程技术、中药材分子标记技术、药用植物次生代谢调控技术、多肽类中药活性成分生产技术、中药现代发酵工程技术、中药活性成分生物转化技术、生物芯片技术以及药用植物功能基因组学与系统生物学等。这些技术的基本原理及技术要点将在本书各章节中详细介绍。概要地讲,药用植物组织培养、原生质体培养与体细胞杂交技术等以植物细胞全能性理论为基础,是中药材脱毒、快速繁殖,以及创造具有新遗传性状的物种的关键技术,也是建立在细胞水平的生物技术育种主要技术依据;分子标记技术则是分析药材遗传多样性、药材鉴定及替代品发掘等的有效手段,同时也是药材分子水平育种的前提和关键。这些技术是解决中药材资源短缺、品质下降、栽培药材病虫害等问题、实现中药材资源种质保护与可持续利用的重要保证。

药用植物次生代谢调控技术、多肽类中药活性成分生产技术、中药现代发酵工程技术、中药活性成分生物转化技术,以具有重要药用价值的中药活性成分为研究对象,应用基因工程、发酵工程及酶工程等现代生物技术手段,促进药用活性成分生物合成与生物转化,为解决现代中药开发提供新的资源。药用植物功能基因组学研究是次生代谢调控技术的基础,它以参与有效成分主要是次生代谢产物的生物合成密切相关的基因功能研究为切入点,阐述基因分离克隆与功能研究的分子生物学技术。

生物芯片技术与系统生物学以生物群体信息为研究对象,结合中医药注重整体的研究特色,立足于中药创新研究领域关键问题,应用生物芯片技术和系统生物学阐述中药药效物质基础、作用机制、新药筛选与评价等等诸多重要问题,为中药现代化提供新的科研思路与方法。

## 第二节 现代生物技术在中药研究领域中的现状及发展前景

现代生物技术渗透到中药研究领域,包括中药材资源保护、中药资源生产、中药药效物质基础评价以及中药新药开发等诸多方面呈现出蓬勃的发展趋势与前景。

药用植物组织培养技术是目前生物技术中最为成熟的技术之一,在中药材快速繁殖、脱毒培养、种质保护等方面都取得了卓越成效,并被广泛应用于中药材资源生产实践中。珍稀濒危药材铁皮石斛的大规模人工培养就是一个很好的例证。自然条件下,铁皮石斛繁殖生长较为缓慢,药材远不能满足生产需求。应用快速繁殖技术,首先在实验室获得大量的组培苗,然后在温室进行炼苗,最后转移到具有遮阴设施的温室中进行大面积栽培,或者栽培到阴湿的林下,由此实现了铁皮石斛的工业化规模繁育和生产。

药用植物悬浮细胞大规模培养也是目前工业生产药用资源的一个重要途径。我国科学工作者已经建立了三七、三分三、人参、西洋参、三尖杉、紫草、洋地黄、长春花、丹参、红豆杉等十几种药用植物的液体培养系统,经过对培养基和培养条件的优化改进已使有效成分达到或超过原植株。在国外,一些药材更是达到了工业化生产的规模。如:人参(*Panax ginseng*)细胞的工业化发酵培养,已到达 20 吨发酵罐的规模。

药用植物原生质体培养与体细胞杂交技术在药用植物高产细胞的筛选、克服传统育种的远缘杂交的有性不亲和、双亲花期不育、雌/雄不育等障碍的遗传育种方面取得了一定的进展。体细胞杂交技术在多基因控制的重要农艺性状遗传物质转移方面也受到科研工作者的重视。此外,多倍体育种及诱变育种等生物技术与传统育种技术相结合,也为中药材的优良品种选育提供了更多的

技术思路与方法。植物分子标记育种在农作物育种中发挥了重要作用,但在药用植物育种与品质定向调控方面尚有待发展。在加强药用植物传统育种的基础上,利用分子遗传标记技术,构建重要药用植物遗传连锁图,从野生类型筛选优良目的基因,实现药用植物杂交强优结合,将成为今后药用植物育种的重要方向之一。迄今为止,已经构建了药用植物红豆杉属几种植物、银杏等植物的遗传连锁图谱,为遗传育种奠定了基础。

药用植物的抗性基因工程是另一值得关注的问题。目前,我国的大部分药材依靠栽培,而栽培药材的病虫害与重金属残留等严重影响了中药材质量。应用抗性基因工程解决植物的病虫害问题已在一些农作物中应用。但药用植物有别于一般的农作物,它们的有效成分是植物细胞的次生代谢产物,这一特点决定了药用植物与农作物的遗传转化有着不同的侧重点。即在转基因药用植株的筛选和评价过程中,转基因对药用植物有效成分乃至药效的影响是首要考虑因素。对于只应用于提取有效部位或有效成分的药用植物来说,这个过程相对简单;但是对于中药材而言,由于其整体本身就是药物,转基因药材面临着重新评价药物的有效性和安全性问题。药用植物抗性基因工程研究大都尚处于试验阶段。抗性基因工程在药用植物抗性育种中的应用,还有赖于对药用植物抗性生理、抗性机制及抗性基因的克隆等方面的探索和研究。

分子标记技术已成为中药研究领域探究传统中药生物本质与进化关系的常规标记技术之一,它与形态标记、小分子化合物标记的分析研究成果相结合,为现代中药研究中有关药用植(动)物分类与鉴定、种质资源评价、中药材鉴定与道地性评价等问题的阐明提供了很多重要的科学依据,给经典的中药鉴定学与中药资源学的发展赋予了新的生机。目前真正应用于指导药材鉴定实例十分有限,相信今后随着 DNA 分子标记技术的日趋发展,新的分子标记的不断涌现,特别是与中药材质量相关的分子标记的挖掘与发现,以及 DNA 条形码(DNA barcodes)理论的发展与成熟,分子标记技术将在中药研究领域得到更广泛的应用。

以活性成分生产为目的的药用植物次生代谢调控技术起步较晚,然而发展迅速。目前在甘草、丹参、黄芪、青蒿等多种常用中药材建立了农杆菌转化器官培养系统。对黄芪毛状根的大规模培养技术和化学成分与药理活性进行了深入的研究并获得可喜成果,成功地进行了黄芪毛状根转基因研究,证明了转双基因对药用活性成分生物合成的促进作用,初步展示出次生代谢调控技术在中药研究领域中的应用前景。

在药用植物中转入代谢途径的关键酶及转录因子调控植物次生代谢产物生物合成等已有不少相关研究报道。然而,由于植物次生代谢的复杂性和种属特异性,一些转基因效果与预期目标并不一致,因此,目前真正应用于工业化生产的实例尚不多见。对植物次生代谢途径及其调控机制缺乏足够的了解是影响次生代谢调控技术最终效果的根本原因。相对于植物庞大的基因组来说,鉴定和克隆了的功能基因为数甚少。因此,开展药用植物功能基因组学研究就显得至关重要。

药用植物功能基因组学的研究对象主要是与有效成分生物合成密切相关的功能基因组,即编码次生代谢途径中酶的相关基因。在基因水平上研究得最清楚的药用植物次生代谢途径是黄酮类及花青素的次生代谢途径,对萜类化合物的生物合成途径也基本清楚,其中许多关键酶(如 CHS、HMGR 等)的基因已经克隆。随着研究的深入,将会有更多的基因功能得到注释。与关键酶基因克隆不同的是,EST 序列数据的增量十分可观,由于其高通量、大规模的特性,预计将会成为药用植物功能基因组学的主要支撑点。

蛋白质多肽类药物在现代临床上有着广泛的应用。随着现代基因工程技术的发展,原本采用传统分离纯化方法获取的蛋白质多肽类药物大都被尝试采用重组基因克隆的方式进行大规模的表达。现代生物技术也已介入蛋白质多肽类中药资源研究,如应用微生物系统表达重组水蛭素、重组天花粉蛋白,应用植物表达的水蛭素、天花粉蛋白、蝎毒肽等。只是此类工作目前尚处在初始发展阶段,应用成功的例子还不是很多。但相信随着生物技术的整体蓬勃发展,中药中含有的功能蛋



白、酶等活性多肽完全可以借鉴已经建立起来的各种表达系统,实现大规模表达生产,以解决可能存在的来源短缺、含量少、纯度低、自然生长时间长等问题。

中药材中有许多是疗效明确的单一天然活性成分,如果能够通过工业化生产获得这些天然产物将会大大缓解对野生资源的依赖。天然化合物往往结构复杂,常有多个不对称碳原子,化学合成难度较大或成本较高。利用发酵工程使生物细胞在人工条件下快速增殖并产生次生代谢产物,为人工资源的生产提供了技术平台。

近些年的研究发现,蛇足石杉和红豆杉中分别含有治疗老年痴呆和抗癌活性成分——石杉碱甲和紫杉醇,但这些活性成分在植物体内的含量很低,而植物在自然状态下生长又都很缓慢,即使引种栽培也因种种问题难以满足市场的需求。如果能利用发酵工程进行细胞的大规模培养,无疑可提供一个新的资源途径。科研工作者正试图在这些植物体内寻找参与次生代谢的某些内生菌,希望通过内生菌的发酵生产获得有关的活性物质。目前,紫杉醇的研究已取得阶段性的结果。

将生物转化技术融入天然活性先导化合物研究在很大程度上加速了天然活性先导化合物的开发进程。我国的生物转化研究与发达国家相比仍存在较大的差距,尤其在天然活性先导化合物生物转化方面。今后,大力发展生物转化中性质优良的新型生物催化剂、天然活性先导化合物组合生物转化研究、进行天然活性先导化合物非水相生物转化研究、从细胞水平和分子水平阐明生物转化机制等将对研发具有自主知识产权和中国特色的创新药物,或开发新型药物资源具有重要的理论意义和实用价值。有理由相信,随着现代生物技术的不断交叉渗透,将推进天然活性先导化合物生物转化的快速发展,生物转化会为天然药物的研发提供更有力的支持。

以现代科学通用的语言诠释中药的临床疗效及作用机制是发扬中医药事业的关键因素之一。目前普遍认为中药的药理作用是多靶点和多种机制共同作用的结果。生物体中各因素的相互作用并不是孤立的,往往形成一个相互作用的复杂网络,对单个位点的作用可能对其他相关基因的表达产生影响。生物芯片技术的出现,为从细胞整体水平分析药物对生物体蛋白质和基因组的作用,寻找多基因作用位点及其对生物体中基因网络的调控作用,从分子水平上寻找出调节体内阴阳平衡的分子机制提供了可能。生物芯片已经成为药物蛋白质组学和基因组学研究应用的一种不可替代的工具,在中药作用机制的研究、中药活性成分筛选及新药研发、中药毒理研究、中药代谢研究以及中药鉴定等方面都得到了应用,并发挥着越来越重要的作用。生物芯片技术具有其他传统的研究方法无法比拟的优势,随着该技术的日益完善,必将大大推进中医药现代化的进程。

系统生物学的出现是生命科学研究发展的必然产物。系统生物学利用了高通量测试技术和先进的计算机硬件,软件算法和数学方法,代表着生物学的整合研究思路与方向。它是多学科的交叉,要求大量的数据信息知识,最终实现系统理解基因型到表型的过程机制。系统生物学在细胞、组织、器官和生物体整体水平上,来研究结构和功能各异的各种分子及其相互作用,注重整体性及组分之间相互作用。系统生物学的系统整合观点与中医理论的整体观念不谋而合,为科学阐明中医药的机制、促进中医药学发展开辟了新思路。

现代生物技术在中药研究各个领域取得了显著成绩。中药现代生物技术作为一门新生学科,目前尚处于初始阶段,有些技术还不尽如人愿。随着本学科的迅速发展,中药现代生物技术必将为我国医药事业的发展产生深远的影响。

(胡之璧)

### 主要参考文献

- [1] 戴均贵,果德安. 现代中药生物技术研究综述与展望. 世界科学技术——中医药现代化, 2000, 2(5): 27-30
- [2] 何光源. 植物基因工程. 北京: 清华大学出版社, 2007