

1 中药现代化概述

1.1 中药现代化简介

1.1.1 中药现代化

20 世纪 90 年代以来，中药现代化已经成为人们议论的重要话题和工作内容，引起了各界人士的关注，但目前对其准确定义尚难以形成广泛的共识。

中药西制不是中药现代化，中药西方化也不是中药现代化。广义的中药现代化的内容应包括：首先研究的对象还是中药，且仍然是在中医药理论指导下应用的；中药现代化需对中药的基本内容给予现代科学的宏观阐述和微观解释。总之，中药现代化就是将传统的中医药的理论、优势及特色与现代科学技术相结合，并借鉴国际通行的医药标准和规范，研究开发安全、有效、可控、符合国际市场准入要求的中药产品，以适应当代社会发展的需求。狭义的中药现代化是指：根据中医药理论，应用现代科学技术、新工艺、新辅料、新设备，研究现代中药。它与西方国家所使用的草药有着本质的不同：国外所使用的草药是对症不辨证，且不经过炮制加工过程。

由于中医与中药二者是绝对不能分割的，因此，中药的现代化离不开中医药理论的现代化。中医药基础理论的现代化是指传统的中医药理论与现代科学、现代医学接轨，用现代科学的观点对中医药概念及理论进行客观、准确的描述，并采用现代分析方法，对中医药进行研究，使中医药的抽象概念可以用现代科学、现代医学知识进行阐述，而这一过程就可称为中医药理论的现代化。

1.1.2 我国中药事业发展概况

在我国的辽阔大地和海域，蕴藏着种类繁多，产量丰富的天然药材资源，包括植物、动物和矿物，古代本草书籍所载，已逾 3000 种。据 20 世纪 80 年代开始进行的全国中药资源普查统计，我国现有中药资源 12807 种。其中，药用植物 11146 种，药用动物 1581 种，药用矿物 80 种。按使用情况分为：常用中药材 1200 多种，民族药 4000 多种，民间药 7000 多种。目前全国经营的药材品种 1200 多种，中药材年收购总值 160 亿元左右。这些宝贵资源的开发与有效利用，已有很悠久的历史，也是我国医药学发展的物质基础。几千年来，中药在作为中华民族防病治病的主要武器的过程中获得了持续的发展，对于保障人民健康和民族繁衍起到了不可替代的作用。

中华人民共和国成立以来，政府高度重视中医药事业的继承和发扬，并制定了一系列相应的政策和措施，随着现代自然科学技术和国家经济的发展，本草学也取得了前所未有

的成就。

从 1954 年起，各地出版部门根据卫生部的安排和建议，积极进行中医药文献的整理刊行。在本草方面，陆续影印、重刊或校点评注了《神农本草经》、《新修本草》（残卷）、《证类本草》、《滇南本草》、《本草品汇精要》、《本草纲目》等数十种重要的古代本草专著。六十年代以来，对亡佚本草的辑复也取得突出成绩，其中有些已正式出版发行，对本草学的研究具有重大意义。

当前涌现的中药新著，不仅数量多，而且门类齐全，从各个角度将本草学提高到崭新的水平。其中最能反映当代本草学术成就的，有各版《中华人民共和国药典》、《中药志》、《全国中草药汇编》、《中药大辞典》、《原色中国本草图鉴》、《中华本草》等。《中华人民共和国药典》以法典的形式确定了中药在当代医药卫生事业中的地位，也为中药材及中药制剂质量的提高，标准的确定起了巨大的促进作用。《中药大辞典》、《现代本草纲目》等书收罗广泛，资料丰富，查阅方便，非常实用。

随着现代自然科学的迅速发展以及中药事业自身发展的需要，中药的现代研究无论在深度和广度上都取得了瞩目成就，并促进了中药鉴定学、中药化学、中药药理学、中药炮制学、中药制剂学等各学科的发展。

当代中药教育事业的振兴，为本草学和中药事业的发展，造就了一大批高质量的专业人材。1956 年起，在北京、上海、广州、成都和南京等地相继建立了中医学院，使中医教育纳入了现代正规高等教育行列。1978 年以来相继招收了中药学硕士研究生和博士研究生。至此，我国的中药教育形成了从中专、大专、本科到硕士、博士研究生不同层次培养的完整体系。为了适应中药教育的需要，各种中药教材，也多次编写修订，质量不断提高。

不仅如此，在中药产业的发展上也取得了重大成就。目前，我国已有注册的中成药 4000 余种，近 20 年来，国家相继批准了 1000 余种各类中药新药。当然这其中大部分是以传统中药汤剂为基础的，又吸收了当代的化学、生物学等现代科学，采用了现代分离、分析技术，结合中医药理论发展起来的。中成药已经从传统的丸、散、膏、丹剂型，扩大到片剂、针剂、浓缩丸、气雾剂等 40 多种剂型。中药水针已临床应用 30 多年，中药粉针也已临床应用 10 多年。自 1980 年以来，中成药产值以每年 20% 以上的速度增长，连同以中药为原料的中药保健品在内的中药类工业总产值已近 800 亿元。

经过建国 50 年的发展，特别是改革开放 20 年的发展，中药工业通过重建和技术改造，已经完成了由前店后坊的手工生产向具有现代化设备仪器和自动化控制的现代化工业的转变。特别是实施 GMP 认证后的中成药制药企业，更是向世界一流制药企业的方向发展，促进了企业的技术改造和规范化管理，中药产品质量和生产水平不断得到新的提高。

据不完全统计，截至 2002 年全国中成药厂 1092 家，生产中药的西药厂约 1000 家，中药保健品厂 3000 多家。统计内中药工业企业 2002 年实现产值为 724 亿元，中药保健品 300 亿元。2002 年全国中成药工业产值是 1980 年 8.7 亿元的 83 倍。90 年代的年增长幅度在 20% 左右，高于同期全国工业年增长幅度，是改革开放以来国民经济中发展最快的行业之一。中成药工业企业的发展也正在走向规模化、品牌化的道路。90 年代兴起了一大批以骨干品种为龙头的中药大型企业。

中药饮片工业从无到有，逐步发展壮大。建国初期，中药铺一般是前店配方，后坊进行饮片加工炮制，生产全是手工操作。从 1954 年中央提出试办中药加工部门的要求开始，到 1985 年，全国已有饮片厂 1501 家，年生产饮片 3.5 亿公斤。其中从 80 年代开始，国家对 50 家重点饮片组织技术改造，为饮片及炮制逐步走向规范化、规模化奠定了基础，生产条件和技术装备得到明显改善，增加了品种，提高了质量，饮片市场供应成方率一直稳定在 90% 以上。

1.1.3 国际上天然药物的发展趋势

尽管在中药的发展上取得了很大的成绩，但与发达国家相比我国还存在较大的差距。近几年中药出口基本维持在占国际天然药物市场份额的 4% ~ 5% 左右，且以低附加值的中药材为主。事实上，在国际天然药市场上，中国一直没有走出原料输出国的圈子。日本、韩国的“洋中药”占据主流位置，其市场份额远远大于我国，尤其是日本的汉方药材大约有 85% 依赖进口，但却覆盖了天然药物产品近 80% 的国际市场。日本、韩国和我国台湾地区多采用中药提取的颗粒剂或干粉作为药用原料。用标准化了的提取物作原料，配药方便，省却了煎制过程，而且称量准确，成分明确，这些原料可进一步制备成胶囊等口服中成药制剂，工艺更简单、规范。

在国外，提取物是植物药应用的重要环节和方式。1993 年 9 月在德国 Dusseldorf 海涅大学召开的第 41 次世界药用植物研究年会上大会发言中，有 10 个为介绍植物提取物及成分活性的研究。日本于上世纪 70 年代末即将中药制成提取物应用，新加坡等地也相继研制并广泛使用。欧美各国 25% 处方至少含有 1 种来自高等植物的提取物或化合物。在美国，植物提取物占草药市场的 95% 以上，生药材和其他产品占有率不到 5%。在德国，以提取物为主要形式的草药产品占全国药品市场总额的 10%，占全国 OTC 市场近 30%，且其草药产品被认为是药品而不是食品补充剂，并为医疗保险所覆盖。

目前，国际社会对天然药物的需求日益扩大。在全世界药品市场上，由天然物质制成的药品已占约 30%，国际植物药市场份额已达 270 亿美元，对中草药和中药制剂的需求也迅速扩大，欧盟国家现有生产植物药的企业 2000 余家，在 1992 年天然药物的销售额达到 17.6 亿美元，5 年平均上升了 30% 以上，1993 年达 22 亿美元。据估计，美国每年的中药流通量有 27 亿美元。日本的汉方制剂从 90 年代开始，每年都以 15% 以上的速度增长，1993 年的销售额达到 500 亿日元。从国际市场上天然药物贸易情况看，天然药物新制剂约有九成是日本的，中药的优势未能发挥。具有确切疗效的传统中成药，因质量指标未能国际化，在国际市场上有日见萎缩的危机。而外来生产的“科学中药、科学天然药物”却日渐在国内增多。

1.1.4 中药现代化的必要性

1.1.4.1 我国中药发展的现状

近年来由于中药材过度开发，生产管理粗放，质量不稳定，部分药材残余农药、重金属超标，品种混乱，已经制约了中药产业的发展。中药饮片加工水平低，炮制规范不统

一，有效成分易流失，饮片质量难以保证。中成药国内有约 35 大类 43 种剂型共 5000 多个品种，但单一产品低水平重复生产严重，主要成分含量差异较大，产品的质检标准未能完全与国际接轨。2002 年国内药品销售收入 2342 亿元。其中中成药 672 亿，占销售总额的 28.7%。虽然 10 年内中成药销售额由国内药品总销售额的 13.7% 增加到 28.7%，增幅超过 100%，但仍只占国内药品消费市场的 1/4，相对滞后于西药的发展。

据不完全统计，国内现有的中药企业中绝大多数为中小企业，其中通过 GMP 认证的尚不多。涉足商业领域的中药企业以国有药材商店和少数老字号的药铺为主，形成现代连锁经营和取得 GSP 认证的中药商业企业为数不多。

国内新药开发能力和中药开发的投资相对不足，严重制约着中药的发展。据估计，在国际中药市场每年的销售额中，日本、韩国占了 80% 以上，而作为中药发源地中国，其产品只占 4%~5%。我国的出口额中，绝大多数是中药材原料，这与我国的中医药王国的地位极不相称。

1.1.4.2 实现中药现代化的必要性

随着社会的发展，人类疾病谱在现代已发生显著的改变，医疗模式已由单纯的疾病治疗转变为预防、保健、治疗、康复相结合的模式，各种替代医学和传统医学正发挥着越来越大的作用。由于生存环境的不断恶化，人类“回归自然”的呼声越来越高，传统医药倍受青睐。作为世界优秀传统医药文化，中医药具有系统的理论体系、独特的诊疗方法、显著的临床疗效，正被越来越多的国家和地区所认识和接纳。

目前，国际上约有 170 多家公司、40 多个研究团体从事传统药物的研究和开发工作，欧共体对草药进行了统一立法，加拿大和澳大利亚等国草药地位已经合法化，美国政府也已起草了植物药管理办法，开始接受天然药物的复方混合制剂作为治疗药，这些为中药作为治疗药进入国际医药市场提供了良好的国际环境。

然而，在新的世纪，机遇和挑战共存。随着全球经济一体化进程的加快，特别是我国已正式加入 WTO，中国医药市场融入国际医药大市场的广度和深度将进一步加剧。面临强大跨国医药集团的激烈竞争以及日本、韩国、印度、泰国等亚洲国家传统医药产品和德国、法国等欧洲国家植物药的巨大冲击，我国传统中药产生的众多产品由于尚不能符合国际医药市场的标准和要求，目前仅百分之五的国际市场销售份额有可能进一步萎缩。如何在继承和发扬中医药优势和特色的基础上，充分利用现代科学技术的方法和手段，借鉴国际通行的医药标准规范，研究开发能够正式进入国际医药市场的中药产品，初步建立我国中药研究开发和生产的规范体系，并争取使之成为国际传统药物研究开发的标准规范，实现中药现代化国际化，更好地满足人民保健和经济建设的需要，这已成为人们的共识。亦是新世纪中药研究与产业开发的必由之路。

何谓中药现代化？何谓现代中药？近年来，随着中药现代化进程的推进，“现代中药”已成为中医药人的口头禅和研发目标。严格说来目前尚无一个“标准”的现代化中药概念。比较公认的看法是：凡以有效成分或有效部位入药，药效物质基础基本明确的传统中药、植物药、天然活性单体药物，均可纳入现代化中药的范畴。如德国的银杏叶制剂、水飞蓟制剂，日本汉方制剂，国内的复方丹参滴丸、康莱特注射液、人参皂苷 Rg3、麻黄

素、三尖杉酯碱、长春花碱、紫杉醇、五味子素、葛根素、雷公藤甲素、山莨菪碱、齐墩果酸、甘草甜素、绞股蓝总皂苷等。

国家科技部和国家中医药管理局等在联合制订的《中药科技现代化发展战略》中对中药现代化的定义为：中药现代化就是将传统中医药的优势、特色与现代科学技术相结合，以适应当代社会发展需求的过程。具体而言，就是以中医药理论和经验为基础，借鉴国际通行的医药标准和规范，运用现代科学技术研究、开发、生产、经营、使用和监督管理中药。同样，这里的中医药理论和经验是指广义的中医药理论。中医药理论和经验在中药现代化的地位和作用既包括严格意义上的理论指导，也包括基于中医药理论和经验的各种启示、提示、借鉴和参考相关的国际标准和规范包括中药材生产质量管理规范（Good Agriculture Practice, GAP）、药品非临床研究质量管理规范（Good Laboratory Practice, GLP）、药品临床试验管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice, GMP）、药品经营质量管理规范（Good Supply Practice, GSP）、药品使用质量管理规范（Good Usage Practice, GUP）、药品提取质量管理规范（Good Extraction Practice, GEP）贯穿于中药研究、开发、生产、经营、使用和管理的各个环节。

由于文化背景和理论体系的差异，要使西方国家理解中医药理论体系和内涵进而接受和使用中药，必须在中医药理论和经验的基础上，参照国际通行的医药标准和规范，以国际市场为导向，发扬传统中药的优势和特色，形成国际认可的中药现代标准和规范体系，早日实现与国际市场接轨。

回顾上世纪，可以看出中药的发展其实是一个“古为今用、洋为中用”的过程。中药发展至今，对其的定义是：在中医药理论指导下，用于预防、诊断和治疗疾病及康复保健等方面的物质。可包括传统中药、民间草药、民族药、现代中药、保健食品、保健用品，甚至西药中用等。

因此，广义的中药范畴既包括汉族药，也包括少数民族药；既包括已上市的中药和天然药物，也包括未上市的中药和天然药物；既包括国内传统药物，也有引自国外的传统药物；既有天然产物，也有人工合成产物；既有混合物，也有单体化合物。不论是洋人还是国人率先研发和使用的，也不论是西医药学家还是中医药学家率先研发和使用的，都可以算是中药。

此外，中药的发展并不排外，我们的祖先早已采取“拿来主义”，中药恰恰由于吸收了其他民族和国家的精华而获得了不断的发展。如西洋参、象牙、玳瑁、乳香、丁香、豆蔻、沉香、槟榔、砂仁、龙脑、苏木、番泻叶、胖大海、藏红花、儿茶、血竭等早已被我们的老祖宗“洋为中用”了。因此一些现代中药制剂如复方甘草片、莪术油注射液、黄连素类、青蒿素类、莨菪碱类、阿托品类、吗啡类、咖啡因类、水飞蓟素类、甘草酸类、斑蝥素类、七叶皂苷类、苦参素、秋水仙碱、三尖杉碱、喜树碱、鬼臼毒素、石松杉碱、延胡索乙素、芦丁、川芎嗪、穿心莲内酯、薏苡仁内酯、人参皂苷 Rg3、熊去氧胆酸、三氧化二砷（砒霜）等实属中药的精华药物而非西药。

所以，中药不应拘于传统，应该“与时俱进”，只有不断创新、发展并与国际接轨，中药才能在当今世界激烈的竞争中立于不败之地。从某种意义上说，实行中药现代化不仅非常必要，而且已迫在眉睫。

1.1.5 中药现代化的实施

1997 年，“中药现代化科技行动计划”实施，标志着中药现代化作为一项具有战略意义的国家政策正式确立。国家计委 2001 年发布了“现代中药产业化专项实施方案”，并列入“十五”重中之重项目。计划通过实施中药产业现代化，使我国中药产业规模到 2005 年达到产值 800~1000 亿元，年平均递增 16% 以上；中药产品年出口额达到 100~120 亿元，占中药工业产值的 10% 以上，年均递增 20%。计划建设 20 个中药材种植、加工示范基地；培育 20 个具有国际竞争力的现代中成药产品；培育 20 个具有自主知识产权，单品种年销售额可达到 5 亿元以上的现代中成药；示范 20 项先进单元制造技术及其装备，建成 10 条先进制造技术集成的自动化控制示范生产线；建设 10 个工程研究中心，显著提高大型中药企业的创新能力等。国家科技部 2001 年提出“十五”“中药现代化研究与产业化开发”计划，课题包括：中药生产关键技术及优质高效中药品种示范研究，重大难治疾病的中医药诊疗研究，创新中药研究开发能力建设，中医药知识产权保护及国际化战略研究等。国家经贸委在 2015 年发展规划中拟定了推动中药现代化的 5 个切入点：中药材的标准化种植；中药提取物的产业化、商品化及扩大出口；用新技术改造名优中成药传统工艺，按现代药理学理论制定新的质量标准；推广免煎饮片；利用生物技术生产濒危和稀缺中药材。

由此可见，中药现代化是一个系统工程，它包括：高质量和稳定可靠的中药材原料；对所生产的中药原料及其制成品建立起一整套符合国际标准的质量标准；对现代中药中的各单味药及其复方中的药效物质基础和作用机理有更深入的了解和揭示；对现代中药的疗效和安全性的评估达到国际普遍认可的标准；在充分了解中药药效物质基础和药代动力学的基础上，采用先进的工艺流程，制成药物利用度最佳并方便消费者使用的现代剂型。与此同时，还将在中药的生产、流通、贸易各环节建立一套完备的管理系统。实现中药现代化是时代的要求，是中药发展的必由之路。

中药现代化的主要目标是：中药现代化（科学内涵建设）和现代化中药（医药产业开发）。也就是要满足人民不断增长和变化的医疗保健需求，全面提升我国民族医药产业，促进中医药事业可持续发展。中药现代化、国际化的现实目标应定位在：能与“洋中药”抗衡，敢与国产化学合成药媲美，能与生物制剂比肩；巩固和扩大中药作为食品补充剂或保健品在海外非主流医药市场的占有率，同时逐步开拓出一条出击国际主流医药市场的通道。

围绕实现中药现代化这一目标，有关专家认为可以采取以下主要措施：

加强中药药效物质基础的研究：中药药效物质基础是制约中药现代化发展的瓶颈，也一直是中药科研的热点和难点。任何一种中草药所含成分成百上千乃至上万，更不用说中药复方成分的复杂性了。因此，可采取“去粗取精、去伪存真”的方法筛选中药活性物质：在肯定其药效的情况下，可采用现代分离方法除去无效及有害成分，最大限度地保存中药的有效成分。

加强中药提取、分离、分析共性技术平台的建设：建立规范化的中药提取、分离、分析共性技术平台，是中药现代化的重要基础，也是中药现代化的重要标志。在中药现代

化中，一方面不仅要积极采用新方法、新技术、新工艺，而且还要加强对新技术应用的科学性和合理性等基础研究；另一方面对简单易行的中药传统提取分离分析技术实现规范化、自动化和智能化改造和提升，以保证制剂质量和临床疗效的稳定性，也是非常必要的。

建立中药系列标准、规范，可以借鉴国际通用的医药标准和规范，主要包括：《药材生产质量管理规范》（GAP）、《药品非临床研究质量管理规范》（GLP）、《药品临床试验质量管理规范》（GCP）、《药品生产质量管理规范》（GMP）、《药品经营质量管理规范》（GSP）、《药品使用质量管理规范》（GUP）、《药品提取质量管理规范》（GEP）等，逐步使之建立并成为传统药物研究开发的国际标准与规范。

加强新药开发的临床试验：在中药研制和审评中，重基础（药学、药理、毒理）轻临床的现象较普遍，新药临床试验的中心地位尚未得到应有的重视，新药上市后的临床再评价更是稀有。鉴于中医药的优势与劣势，目前中药新药临床试验普遍采用与西药并无二致的临床试验策略，可能会抹杀中医药治病的特色和优势，损害中医药医疗的地位和作用。为了突出中医药的特色和优势，中医药临床适应症定位及临床试验方案设计显得非常重要。中医药长于对证治疗，亦可对症治疗，但全能型的对病治疗已是不可能的了。中药临床试验治疗方案既可采取单独治疗，更应考虑联合治疗（特别是与西药联合）；既可重在对抗治疗，也可强化辅助治疗；既可采取序贯治疗，也可考虑替代治疗（中药替代西药）。中医药治疗指数既要重视有效性，也要重视安全性；既要考察近期效果，更应考察远期效果。

1.1.6 中药现代化研究的技术和方法简介

中药现代化涉及范围很广，首先最关键的问题是提取、分离、精制工艺现代化和工程化，质量控制标准化、规范化，从而使中药产品达到国际认可的标准和规范，即实现“有效、安全、可控”。为此，在国家组织撰写的“中药现代化发展战略”中，专家们明确提出要高度重视采用先进的工艺技术进行中药研究开发及产业化，例如：超临界萃取（SFE）技术，超微粉碎技术，膜分离技术，新吸附技术，外加能量（微波等物理场）协助萃取技术，缓释、控释技术，造粒新技术，靶向给药技术等，下面择要加以简介。

1.1.6.1 超临界萃取技术

超临界萃取技术简介：在实现中药现代化进程中，超临界萃取技术受到广泛重视并被视为一种洁净的高效提取技术。

所谓超临界流体（supercritical fluids, SF）是指其温度与压力均高于其临界温度与临界压力的流体。由于SF的密度接近液体，而扩散系数和粘度则接近气体，因而SF不仅具有与液体溶剂相当的萃取能力，而且具有优良的传质效果。尤其SF在其临界点附近的压强或温度的微小变化都会导致流体密度的相当大的变化，从而使溶质在流体中的溶解度也产生相当大的变化，故通过调节温度和压力可改变溶剂的性质，使萃取物能得到分离。SFE技术就是利用这些非同寻常的性质，在20世纪70年代形成了一个独特的新的化工分离工艺。可作为超临界流体的物质很多，一般为低分子量的化合物，如水（ H_2O ）、二氧化碳（ CO_2 ）乙烷（ C_2H_6 ）、乙烯（ C_2H_4 ）、氨（ NH_3 ）、一氧化氮（ N_2O ）等，但目前最常用的

是 CO_2 。超临界 CO_2 ($\text{SC}-\text{CO}_2$) 萃取技术在用于对药物、食品等的提取和纯化研究方面尤其具有以下优点： 适合于分离热敏性物质：由于 CO_2 的临界温度 ($T_c = 31.4^\circ\text{C}$) 易于达到，故可在室温下对天然植物有效成分进行提取，从而防止了热敏性物质的氧化和逸散，而且能使高沸点、低挥发度、易热解的物质远在其沸点之下就可被萃取出来； $\text{SC}-\text{CO}_2$ 萃取为环境无害工艺：所用溶剂 CO_2 具有无毒、无味、不燃、不腐蚀、价格便宜、易于精制、易于回收等优点，与传统溶剂提取法相比，无溶剂残留。同时不仅避免了大量有机溶剂的使用，也防止了提取过程对人体健康的危害和对环境的污染； 萃取速度快、效率高、能耗少：由于 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 萃取能力取决于流体密度，因而很容易通过调节压力和温度使 CO_2 与萃取物迅速分为两相（气、液），达到迅速地、选择性地提取中药中有效成分的目的。不仅萃取效率高、耗能低，而且萃取物杂质减少、有效成分高度富集； ④ $\text{SC}-\text{CO}_2$ 还具有抗氧化灭菌作用：有利于保证和提高天然药物的质量； 超临界萃取比溶剂萃取的步骤相对少，流程短，操作参数也易于控制，使产品质量稳定且无有害溶剂的残留。

综上所述，由于环境友好的超临界萃取技术具有适合于提取天然热敏性物质、产品无溶剂残留、产品质量稳定、流程简单、操作方便、萃取效率高且能耗少等特性，这些优势无疑为中药生产现代化提供了一种高效的提取与分离的全新方法。

超临界萃取技术在中草药有效成分提取中的应用

采用 SFE 技术从中草药中提取有效成分有着非常广泛的应用前景。用超临界萃取技术对单味中药进行提取，既要考虑有效部位的提取效率，又要考虑药理效果。近十多年来日本学者宫地洋等，对紫草、蛇床子、茵陈蒿、连翘、桑白皮、红花、月见草油等的 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 萃取工艺进行了研究，结果发现超临界萃取与传统的溶剂法相比，收率高，有效成分高度浓缩，药理效果好，且毒性降低。近年来国内这方面的研究也非常活跃，至少有 50 种中草药用 SFE 方法进行了研究，并有不少论文发表，总结出了一些规律： 超临界萃取中草药的温度一般选择在 $30 \sim 70^\circ\text{C}$ 之间，压力一般在 30MPa 左右，但依原料和萃取目的物不同也有高达 42MPa 或低至 8MPa 的萃取条件； 用纯 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 作溶剂的超临界萃取物多是脂肪、挥发油一类的混合成分，符合相似相溶原理； 非极性的 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 对那些亲脂性、分子量小的非极性物质具有较高的溶解度，其萃取效果常优于传统的提取方法。如在 35°C 、 15MPa 条件下，用 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 萃取木香挥发油，收率达到 2.52% ，而用传统的水蒸气蒸馏法，挥发油收率只有 0.53% 。又如，葛发欢等在 30°C 、 20MPa 条件下，用 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 萃取柴胡挥发油，收率达到 1.86% ，而用水蒸气蒸馏法，挥发油收率只有 0.24% 。

研究表明，压力的提高会增加 SF 的密度，从而提高 SF 的萃取能力。而适当提高温度可提供待萃成分克服其解离时动能势垒必需的热能，同时也有利于提高其挥发度和扩散能力。然而对于中药中的某些极性有效成分，单一组分的 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 萃取仅靠改变压力和温度常难以达到理想的效果，这是由于 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 本身的分子结构和物理特性限定了它的溶剂功能。 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 的特点之一是它具有极强的均一化作用，能与众多的非极性溶剂或极性溶剂混溶。在 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 流体萃取体系中，加入一种少量的、可以与之混溶的、挥发性介于二者之间的物质即改性剂可以大大增加溶质在 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 流体中的溶解度和选择性，增

加溶质对温度、压力的敏感程度，改变溶剂的临界参数。常用的改性剂有水、醇、酮、酯等。例如在 30℃、20MPa 条件下提取中药柴胡时，萃取出来的主要成分是柴胡挥发油，而在将温度提高到 65℃、压力提高到 30MPa 条件下则可萃取出 2.3% 的柴胡皂苷。但加 60% 的乙醇作改性剂时，柴胡皂苷的收率会提高到 3.06%。据文献报道，已达工业化生产规模的产品包括青蒿素浸膏、穿心莲内酯、蛇床子浸膏、姜黄浸膏、艾叶浸膏等。

另外，一些难挥发性亲水性物质如蛋白质、糖等难溶于 SC-CO₂ 中。Johnson 等的研究发现：氟代醚、氟代酯等表面活性剂与水在 CO₂ 中形成稳定透明的囊状物，能使蛋白质溶于 SC-CO₂ 中而被萃出，并且不改变螯合的蛋白质构型和生物学活性。这一发现为超临界萃取天然药物中难挥发性亲水性物质提供了一种新的方法。

1.1.6.2 超微粉碎技术

中药加工中粉碎技术应用的现状：

粉碎是中药材加工和中药制剂生产工艺中的重要环节。我国传统粉碎加工中药的工艺设备，多为锤击式、球磨式、流动式、截切式、滚筒式及万能粉碎机等多种粉碎设备，均存在机械能转变为热能，造成物料受热，以致药材的一些有效活性成分分解，或有的变黏、变软，影响粉碎的正常进行。超微粉碎等高新技术等可使中药材在粉碎过程中保持其药性，避免药物污染，便于对设备清洁、洗涤、消毒，以达到我国 GMP 要求，采用超微粉碎技术也是中药现代化进程中一项十分重要的技术。

超微粉碎技术在中药生产中应用研究的概况：

超微粉碎技术是近 20 年发展起来的一种高新技术，用于中药领域能把原材料加工成微米甚至纳米级的微粉。其特点为：粉碎速度快、耗时短、低温处理；粒体超细、超纯、分布均匀，收粉率高；节省原料，提高利用率。

国内已有一些对单味中药或复方中药应用超微粉碎与传统粉碎进行对比研究的报道。

增加溶出、利于吸收、提高生物利用度：如对单味的三七、苍术、黄柏、山茱萸、红参及复方当归散中黄芩苷、愈风宁心片中葛根素等药物或成分的溶出性对比试验，均发现超微粉碎组溶出率增加、被吸收性增大、生物利用度提高。增强药效：如对鳖甲、水蛭等单味中药以及桂附地黄丸、金桂肾气丸和六味地黄丸等中药复方，进行超微粉碎技术与传统粉碎工艺成品的药效学对比试验，均显示前者较后者有明显增强药效的作用。改进制剂工艺：如对知母及蒲公英经不同粉碎工艺提取后代表成分的含量测定，发现经超微粉碎处理后，知母中菝葜皂苷元的静置提取时间可明显缩短，蒲公英中咖啡酸可快速在甲醇及水中呈释放状态溶出，由此提示可改进提取工艺。此外，对珍珠、炉甘石采用超微粉碎较传统粉碎可明显缩短生产周期，既降低成本，又提高效率。

超微粉碎技术与中药现代化：

超微粉碎技术引入中药精细加工之中，将迅速提高我国中药行业的科技水平，提高中药的质量和疗效，增强我国中药产品在国际市场的竞争力。其作用在于：提高有效成分的提取率：由于超微粉碎的中药细粉粉体粒度细微均匀，比表面积增加，孔隙率增大，再加上细胞壁破裂率一般在 90% 以上，有效成分无需通过细胞壁，能较好地分散、溶解在胃肠液中或提取液中，可提高药物的生物利用度或有效成分的提取率。对生产企业可简化

提取方式，缩短提取时间，达到既缩短生产周期、节约能源，又提高原料的综合利用率；

改善现有中药固体制剂的品质：对以粉体为原料的中药散剂、丸剂、颗粒剂等，经微粉化后，药材中的纤维达到超细化，一般可不加辅料直接造粒，制备相应制剂。不但制剂外观性状改观，而且其溶解度、溶出度、吸收率、附着力、生物利用度等方面的药学参数也将随之而改观。此外，药材中一些虫卵也会被破壁杀死，利于贮存；开发中药新剂型新品种：一些名贵中药材如珍珠、麝香、鹿茸、人参、冬虫夏草等均可经超微粉碎后，制成直接口服的散剂、胶囊、微囊等制剂。也可利用中药微粉化后分散性好、渗透率增加、刺激性小，制成外用制剂及与适当基质混合后，制成透皮制剂；或将一些疗效好，不良反应大的药物与超微细磁粉制成靶向制剂。此外，尚能对药食同用的中药微粉作为食品添加剂，加入饮料及食品中制成各种保健滋补品。

超微粉碎技术可提高中药加工工艺的科技水平，必将开拓高新技术在中药现代化中应用的新领域。但我们必须认真思考刚刚起步不久的该项技术中存在的问题，并寻找对策，方能结合中医药本身的规律，全面提高中药制剂的质量和疗效，大大增强中药制剂在国际市场上的竞争力。

1.1.6.3 纳米载药技术

纳米技术在医学领域的研究和应用日益广泛，其中纳米载药控释系统是运用纳米技术而产生的一种新型药物载体，具有靶向性、缓释性和表面可修饰性等特点，为当今医药研究的前沿课题。运用纳米技术，对中药进行必要的改造，将有助于提高中药的研究和治疗水平。

纳米控释载药系统基本特性：

纳米载药控释系统是纳米级的胶态给药系统，又称为毫微粒，是粒径介于 10 ~ 1000nm 的固态胶体颗粒。纳米载药系统的药物可通过囊壁沥滤、渗透和扩散释放出来，也可通过基质本身的溶蚀释药。它具有较高的包封率，能控制药物的释放，避免药物的降解或泄露以及良好的靶向性，可以静脉给药、口服及局部或眼部给药，也可制成乳液进行肠内、肠外注射或通过动脉进行局部的介入治疗。纳米载药系统的缓释性可达到延长药物作用时间的目的，在保证药效的前提下，减少药物的剂量，减轻药物的毒副作用。纳米载药的另一个优点是能够提高药物的稳定性，有利于储存及建立新的给药途径。

纳米技术在中药领域中应用的探讨：

近年来，人们逐渐认识到中药现代化的重要性，中药的生产、实验也有了长足的发展和进步。尤其现代科技在中药领域的运用日益广泛，提取技术的提高使中药的高度纯化得以实现，因而进一步研究微型化的中药剂型有了可能。目前已针对不同疾病设计出不同的剂型，使得中药的剂型种类大大增加。近年来，在增强药物的靶向性、提高药物的有效性方面作了一些有益探索。如靶向性制剂人参皂苷脂质体、丹参多相脂质体、黄芩前体脂质体等的研究；莜术油明胶微球肝动脉栓塞治疗荷瘤大鼠的研究； β -环糊精包裹为环状中空圆筒型的空间结构，其空隙的开口处或外部呈亲水性，常用于包含疏水性药物以增加药物的溶解度和溶出速率；中药巴豆霜 β -环糊精制剂可有效地减少药物的毒性和刺激性。

半数以上的药物存在溶解和吸收的问题，中药也同样存在溶解性的问题，而当药物的

颗粒缩小时，药物与胃肠道液体的有效面积增加，将提高药物的溶解度、吸收度，因而通过缩小药物的颗粒尺度，提高药物的利用率是可行方法。纳米晶体技术可将药物颗粒转变成稳定的纳米粒子，同时提高溶解性以提高难溶性药物的药效性。喜树碱和羟基喜树碱是从中国特有的植物喜树中提取出来的生物碱，20世纪60年代分离出来，但由于其水溶性差，该药物直到80年代才得到应用。此类生物碱细胞毒性强，在治疗骨癌、肝癌、膀胱癌和白血病等肿瘤疾病方面卓有成效，而这一类药物的载药系统的研究也很深入，从混悬液脂质体到脂质体纳米粒逐步深入，使之成为极有前途的抗癌新药。紫杉醇是一种新颖的抗肿瘤生物碱，采用聚乙烯吡咯烷酮制备的紫杉醇纳米粒对小鼠的淋巴瘤的治疗作用明显高于单纯紫杉醇。

纳米技术是本世纪最有前途的技术之一，从20世纪80年代开始研究的纳米技术是在纳米级水平上对物质或结构进行制造，在20世纪90年代获得突飞猛进的进展。它对生物医学的发展也产生了深远的影响，利用生物大分子进行的物质组装、分析检测技术的优化、药物靶向性与基因治疗等研究引入微型、微观领域并对中药进行进一步的改造，不但可行，而且在很大程度上可以提高其疗效，降低不良反应，也是中医药现代化的一种尝试。

1.1.6.4 分子生物学

随着人类基因组计划的完成，后基因组时代揭开了序幕，促进了药物基因组学的产生。基因工程技术的诞生，时间较短，但其发展异常迅速，其基本原理和技术方法，都已被生命科学各相关学科（包括药学在内）广泛应用。中药新药的研究和开发同样应该借鉴其新观念和新技术，完善和发展自身理论体系，推动中药现代化进程。

中药研究与基因组学：

人类基因组学研究方法与中医学的整体观、辨证观有很多相似之处。如基因组学研究是在过去对单个基因研究的基础上认识到基因之间相互联系的复杂性，即一种疾病可能由多个基因的改变所致，而同一个基因的不同表达状态又可能造成多种疾病。尤其是从结构研究向功能研究方式的转变，对基因之间相互联系相互作用的日趋重视，反映出中医学与基因组学在思维方法上的趋近特征，亦反映了分子生物学在中医药领域应用的依据和前景。

近来中医药基因组学已成为一个非常热门的话题，有关部门在研讨是否将中医证候基因组学、中药（药效）基因组学等列入重点或重大研究课题。试图仿照人类基因组的研究模式，研究并构建中医的某一个“证”或某一个中药或方剂对人类基因组的影响和改变的全息图或对应关系，从而有利于发现新颖和高效药物，亦可用于药物疗效的客观评价。

基因组学由于数据库庞大，分子生物学实验技术先进，只要我们能找到有效的切入方法，就可以发挥中医药综合优势的作用。过去引入的现代科学指标、中西结合，是发展中医药之“标”；把基因组学融入中医学，突破基础理论，才是战略目标，是发展中医之“本”。可以预见，中药新药开发将迎来一个以分子层次（主要是基因组学）为主导，全层次（包括整体和群体）发展的新时期。

DNA 分子标记技术在中药新药开发中的应用：

DNA 分子标记技术，亦称 DNA 分子诊断技术，是指通过直接分析遗传物质的多态性来诊断生物内在基因排布规律及其外在性状表现规律的技术。DNA 分子标记技术大致可分为两大类：一类是以电泳技术和杂交技术为核心的分子标记技术，如 RFLP (restriction fragment length polymorphism) 技术，DNA 指纹 (DNA fingerprinting) 技术等。另一类是以 DNA 扩增技术和电泳技术为核心的分子诊断技术，如 RAPD (random amplified polymorphism DNA) 技术。

在进行新药开发和中药资料研究中常需了解中药有效成分的分布规律，以便寻找和开发新药源。DNA 分子标记技术可以象 DNA 分子标记辅助性状选择一样，以指导药用有效成分方便、快速、正确地寻找与开发利用。利用分子标记技术，寻找与药用有效成分连锁的基因或直接应用控制该成分的基因标记，寻求新资源。山崎等采用 RAPD 和 RFLP 标记研究甘草属的遗传关系，富含甘草甜素的甘草和光果甘草遗传关系非常接近，二者与不含或含量少的刺甘草等则亲缘较远。Shirota 等采用 RAPD 和 RFLP 标记可有效地辨别不同类型的大麻品系。

利用 DNA 分子诊断技术，直接分析药材的 DNA 多态性，找出具有高度特异性的 DNA 片段，针对生物体内 DNA 分子的不同区段，其遗传的保守性和变异性不同。找出真品特有的 DNA 片段，对此进行测序，进而制备 DNA 探针，来检测相应的药材，从而达到鉴定的目的。有学者应用 RAPD 分析法对木蓝属 (*Indigofera*) 八种生药进行鉴定研究，效果较好，证明 RAPD 分析法是一种有效的中药鉴定方法。随着分子生物学技术的发展和对各种生物体的分子遗传特征研究的深入，必将为传统中药材的研究提供更多有效、实用、经济的 DNA 分子诊断技术。

基因芯片技术在中药新药开发中的应用：

1996 年底，美国 AFFYMATRIX 公司创造了世界上第一块基因芯片，它是生命科学研究方法上的革命，能较系统地分析真核细胞的基因表达。近年来，基因芯片技术已可作为相关基因确定及药物筛选等的重要工具，且以快速方便的优势广泛用于药物等多方面的研究。

如何分离和鉴定药物的有效成分是目前新药开发遇到的重大障碍，基因芯片技术是解决这一障碍的有效手段。它能大规模地筛选，在药物和基因之间架起一座桥梁，从基因水平解释药物的作用机制，即可以利用基因芯片分析用药前后机体不同组织器官基因表达的差异，从而发现一组病症相关基因和药物效应基因作为药物筛选靶标。生物芯片高通量、多因素、微型化和自动化检测的特点，给中药分析带来了极大的便利条件。可以根据中药不同化学成分的分离条件，设计中药不同成分提取分离、鉴定的中药分析专用生物芯片，如可以设计分离生物碱的芯片，分离黄酮的芯片，也可以设计同时分离筛选生物碱、黄酮、皂苷等成分的综合分析芯片，用于单味药进行成分筛选性分析，对复方进行尝试性归类分析。从技术革新角度看，生物芯片可进行多因素的检测分析，必将推动中药药理学的发展。生物芯片可以用来筛选单味中药的有效成分，进而在此基础上筛选复方的有效成分。在人体方面，可以利用生物芯片来分析疾病发生的过程和药物对机体的作用过程，阐明中药药理作用，同时还可以利用生物芯片来分析中药在体内的药物代谢动力学过程。

中药现代化是时代发展的必然，“中药基因组计划”是其重要组成部分，中药基因芯

片作为其研究的重要手段，将从根本上改变长期以来人们对中药的研究手段和认识层次。中药基因芯片将是高通量、高效率地从分子水平上研究中药的最新技术手段。对中药物种的分类鉴定、发现新中药基因、新中药品种、中药药效筛选及药理分析等都有巨大潜力。基因芯片为中医微观整体研究提供了一个前所未有的工具，中医基于自身特点应抢先利用这一方法，以揭示中药有效成分，进行中药临床试验。但基因芯片要揭示其他实质仍有很大的难度，原因在于微观基因方面难于做大面积多基因的综合分析。要在广泛分子水平做研究，目前基因芯片就是最优选择方案。

随着新基因的不断克隆和 的完成，可以预见基因芯片技术也一定会象计算机芯片那样不断扩大容量，升级换代，在医药研究（包括中药新药开发）中得到广泛应用。充分利用人类基因组学和蛋白质组学的研究成果，通过分子的完成，以可见因芯技术而定新计 0 . 6

狭义的中药指纹图谱仅指后者，是表达中药代谢产物化学特征的指纹谱；包括光谱、波谱和色谱指纹图。色谱指纹图谱发展最早，也是迄今为止最为重要的指纹图谱。中药色谱指纹图谱是一种综合的、可量化的鉴别手段，是当前符合中药特色的评价中药真实性、稳定性和一致性的质量控制模式之一。整体性和模糊性是它的基本属性。色谱指纹图谱应满足专属性（或称惟一性）、重现性和实用性的技术要求。

植物药指纹图谱的产生与发展和植物药日益受到重视密不可分。美国自 20 世纪 30 年代到 60 年代，植物药的研究几乎完全停止。然而，随着西药研制日见其难，回归自然的呼声与日俱增，到 2000 年，全球草药市场的销售额已达 196 亿美元。植物药指纹图谱的研究始于 20 世纪 70 年代，但主要限于学术界。德国和法国联合开发银杏叶提取物 Egb 761，找到最佳银杏提取物的指纹图谱，导致植物药在欧美重新流行。日本汉方药主要生产企业在 80 年代末就已普遍采用色谱的方法来监控其产品质量。现行欧洲草药典及美国《植物药产业指南》都要求进入其市场的植物药产品提供色谱指纹图谱。

我国从事中药指纹图谱研究最早可以追溯到 20 世纪 40 年代，如采用薄层色谱、紫外光谱、红外光谱制定中药材的指纹图谱等。但由于当时的主客观条件限制和时机不够成熟，这些探索没能继续下去。自从广州现代化中药产业关键技术系列研讨会以来，中药指纹图谱的研究已成为全国中药科研和产业界的热点。

近年来，随着中药现代化、国际化的深入发展，政府、企业和研究人员越来越清醒地认识到：控制中药的质量是我们亟待解决的关键技术之一。大约与此同时，现任全国指纹图谱首席专家谢培山先生也对中药的质量控制模式进行了卓有成效的探索，并倡导采用指纹图谱来控制中成药的质量。这一新技术引起了国家药监局的高度重视。2001 年在广州会议上，国家药品监督管理局任德权副局长做了这样的评价：中药指纹图谱技术已成为中药现代化这一庞大系统工程中“四两拨千斤，牵一发而动全身”的关键技术。2002 年，国家药典委员会在上海召开的“全国中药注射剂指纹图谱工作会议”决定正式全面启动中药注射剂指纹图谱研究工作。这次会议确定，用于中药指纹图谱研究的技术平台《中药注射剂色谱指纹图谱试验研究操作规程指南》和《计算机辅助中药指纹图谱相似度计算软件》业已建立，标志着我国在指纹图谱研究的技术方面已经走在了国际前列。由科技部等八部委联合签署的《中药现代化发展纲要（2002~2010）》已将指纹图谱列入重点攻关项目。

中药指纹图谱的研究进展：前已述及，通过基因工程的分析手段来获得中药的 DNA 指纹图谱，可以从分子水平上对药材的种质进行准确可靠的鉴定。此处仅对中药材化学成分指纹图谱，包括光谱、波谱和色谱指纹图谱进行介绍。

中药光谱指纹图谱包括紫外光谱（UV）、红外（IR）和拉曼（IR、Raman）光谱。不同品种中药材所含的物质基础不同，相应的光谱性质也会有所差异。如果采用适宜的技术手段，使得同种药材之间的光谱有着良好重现性和特征性，则可用于中药材的真伪鉴别。孙素琴等采用红外指纹图谱并结合计算机辅助对比软件技术，对 9 个省份的 45 个山药样品进行了道地性与非道地性的鉴别研究，结果表明该技术能够快速地对道地药材进行质量鉴别研究，适合大量样品的快速鉴别研究，有一定的可靠性和实用性，为道地药材的质量鉴别研究提供了科学理论依据。该小组还对傅里叶变换红外（FT-IR）和近红外傅里叶变

换拉曼 (NIR FT-Raman) 光谱法无损鉴别技术进行了研究, 结果表明: 红外和拉曼光谱法相互印证, 相互补充, 具有快速、准确、操作简单、重复性好、不必对样品进行分离提取、可直接鉴别等特点。与 DNA 指纹图谱类似, 光谱指纹图谱虽可用于不同药材的鉴别, 却难于表达出中药材中不同组分浓度分布的整体状况, 因此, 用其评价中药质量的均一性和稳定性时存在一定难度。

波谱指纹图谱: 核磁共振 (NMR) 和质谱 (MS) 是研究有机化合物分子结构的最好方法。近年来, 波谱技术用于植物药的品种鉴别和植物的化学分类研究屡见报道。在国内秦海林博士对核磁共振指纹图谱研究较多, 所用的基本方法是首先得到特征总提取物的 NMR 指纹图, 然后对特征总提取物进一步分离, 获得单体化合物后, 再通过结构鉴定和 NMR 研究对指纹图中的特征谱线进行归属。研究表明, ^1H NMR 指纹图谱有高度的特征性和重现性。继 1994 首次以核磁共振谱对天麻及其伪品做了鉴别, 秦海林等先后对人参、天麻、黄连、虎杖、何首乌、大黄、肉桂、牡丹皮和苦皮藤根皮等进行了氢谱 (^1H NMR) 指纹图谱的研究。质谱常常做为联用技术用于中药指纹图谱的研究, 单独的质谱指纹图谱鲜有报道。

色谱指纹图谱: 目前, 普遍意义上的中药指纹图谱指的就是色谱中药指纹图谱, 国家药品监督管理局在《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求 (暂行)》中推荐使用色谱中药指纹图谱。色谱指纹图谱包括薄层色谱 (TLC)、气相色谱 (GC)、高效液相色谱 (HPLC)、高效毛细管电泳 (HPCE) 以及它们与光谱、波谱联用的指纹图谱。

薄层色谱 (TLC) 指纹图谱: 薄层色谱一开始就是以简单快速的分离鉴别为起点, 迄今为止, 仍然是各国药典中最常用的分析方法。薄层色谱由于操作简单、快速, 展开剂组成灵活多样, 色谱后衍生简单方便, 可以提供一幅色彩斑斓的图像, 形象生动, 易于辨认而用于中药鉴别的频率最高, 比较适合原药材的指纹图像分析。谢培山先生先后使用 CAMAG 系列薄层扫描仪对人参及其制剂、黄连和高良姜中的黄酮类成分等进行了薄层色谱指纹分析; 比较了紫锥花药材、紫锥花干浸膏及其制剂的 TLC 测定与 HPLC 分析。结果显示薄层扫描法和高效液相色谱法是互为补充的两种不同体系的色谱法。薄层色谱法用于天然药物的分析, 简便快捷, 同板同时可获得多达 12 份以上的样品数据。

但是, 由于薄层色谱是一种开放系统, 外界影响因素较多, 必然增加了实验的难度; 而且, 目前国内通常所做的薄层色谱, 由于器材、操作所产生的误差, 还不能满足指纹图谱 (图像) 研究的要求。因此, 做薄层色谱指纹图谱分析时, 须采用符合 GLP 要求的薄层材料, 同时要严格实验操作。

气相色谱 (GC) 指纹图谱: 气相色谱方法具有高效、高灵敏度、样品用量少和分析速度快等优点, 主要用于中药挥发性成分指纹图谱的研究方法。在中药指纹图谱的研究中, 更多地采用气相色谱-质谱 (GC-MS) 联用的技术。李晓宁等利用色谱联用仪 GC/MS 产生的双线性数据, 藉化学计量学发展的二维色谱质谱数据解析方法, 对辽五味子果实挥发油、熟地黄石油醚酸性提取物进行了解析与鉴定。魏刚等建立了醒神滴鼻液中间产物的 GC-MS 特征指纹图谱, 用于产品质量控制。

高效液相色谱 (HPLC) 指纹图谱: 高效液相色谱是近 30 年发展起来的一种具有高灵敏度、高选择性、高效、快速的分离分析技术。在药品的质量控制、中药的成分研究等方

面都是重要的分析手段，药典中鉴别项下越来越多地使用此方法。它给出的是高分辨率的轮廓图谱，重现性好、操作相对容易，而且相比于薄层色谱是封闭系统色谱，在线操作外界影响因素小，色谱稳定性好，在线检测设备可选性较大，很适合指纹图谱的实验研究和应用。因此，建立中药色谱指纹图谱，HPLC 方法是最基本的选择。同气相色谱（GC）一样，液相色谱联用技术是中药研究中最受重视的手段。HPLC - DAD、HPLC - MS、HPLC - NMR、HPLC - MS - MS、HPLC - ELSD 等联用技术给复杂样品的分析带来了无限的活力，为中药研究提供了最丰富的信息，成为中药指纹图谱研究最强大的武器。翟为民等报道了人参、西洋参及三七指纹图谱鉴别。游松等发表了银杏叶注射剂指纹图谱的研究论文。由国家药典委员会组织实施的 74 个中药注射剂指纹图谱的研究任务，绝大部分要求 HPLC 指纹图谱。

高效毛细管电泳（HPCE）指纹图谱：高效毛细管电泳是近十几年迅速发展起来的一种新型分离分析技术，具有分离效率高、分析速度快、分离模式多、所需样品少、应用范围广、自动化程度高的特点，在生命科学、生物技术和环境科学等领域显示了极其重要的应用前景，目前正广泛应用于天然药物研究之中。叶能胜等综述了近年来 HPCE 指纹图谱鉴别天然药物的研究进展。最近，王钢力等采用 HPCE 的 MECC 的分离模式，对 18 个卷柏属植物样品的乙酸乙酯提取物进行测定，以相对迁移时间和相对峰面积为参数，建立了 18 个样品的毛细管电泳的指纹图谱。

中药指纹图谱分析评价：

加强中药质量标准研究是实现中药现代化的必要前提。以现代分析技术为依托的指纹图谱分析是现阶段可行的中药质量控制模式。但是，中药指纹图谱并不是万能的，发挥其质控作用有前提条件。实施中药种植与加工的规范化（GAP 与 GMP），是获得合格指纹图谱的先决条件。

中药指纹图谱质控技术涉及的问题范围广、数量多，它的完善及其在全行业的推广应用不是一蹴而就的，还会碰到方方面面的问题。中药指纹图谱将随着人们认识的深化、分析技术的快速发展和计算机功能的日益强大以及中药药理、生化和临床研究与中医理论的逐渐逼近和融合做到谱效结合。我们有理由相信，中药指纹图谱技术的发展和运用，必将为中药现代化及中医药走向世界发挥重要的作用，同时也将带来丰厚的经济效益和良好的社会效益。

1.2 WTO 与中药现代化

1.2.1 进入 WTO 带给中药现代化发展的严峻挑战

入世后的中国制药企业面对纷争多变的世界经济必须审时度势，求得更大发展。

1.2.1.1 形势

在西药领域，绝大多数的品种是仿制品（约 98%），入世后，过去那种主要依靠仿制的路已难以为继，新品种或自主创新或购买专利，负担将是巨大的，我国经过 20 多年改

革开放，国力虽然大大提高了，但短时间内还难以达到化学药自主创新的能力。出路在哪里？

还应看到，当前在制药产业领域内，国际上掀起了一股强劲的分化改组风潮，其特点是强—强联合，如葛兰索—威康—史克必成、法玛西亚—普强、汽巴加基—山度士、赫斯特—罗那普朗克等，这将大大提高其开发新药的实力，增强其调整产品品种结构的力度，强化其技术壁垒，更有利于其产品进入世界各国市场（尤其发展中国家的市场），而发展中国家的产品将更难进入发达国家高技术壁垒的市场。他们宣称：要不了多久，十大跨国公司可供应全球的用药需求。有鉴于此，只有发展我国独具优势、具有自主知识产权的中药产业，才能提高我国的竞争力。

1.2.1.2 中药发展现状

建国 50 多年来，特别是改革开放 20 多年来，中药领域人才的培养、新产品的研究、产业的发展取得了长足的进步。以中药工业生产为例，截至 2002 年产值已达 724 亿元左右，占全国制药产业的 28.7%。如以全国医药工业总产值为 3430 亿元，创利税 391 亿元计，则占全国医药工业总产值和总利税的 19.6% 和 35.0%，2002 年中药品种销售额超亿元的有 43 个，其中超 6 亿元的品种有 2 个，超 2 亿元品种 16 个，如大家所熟知的乌鸡白凤丸 7.2 亿，青春宝片 3 亿元，参麦注射液 2.6 亿元，西瓜霜润喉片 2.8 亿元，洁尔阴洗液 1.3 亿元，消渴丸 3.6 亿元，龙牡壮骨冲剂 1.5 亿元。从这里可以看到中药产业发展之快，优势是明显的。但同时也应清醒的看到，我国中药产业厂家多，规模小，底子薄，设备陈旧，技术相对落后等因素严重制约着产业的发展，人世后面临的形势非常严峻。

1.2.1.3 出路——中药现代化

面对加入 WTO 的新形势，以中医药科学研究为基础，通过产业与科学研究的互动，推进中药现代化，推进中药国际化，是中药产业发展的主要方向之一。

根据 10 年前中药产业的状况，中药业虽有长足进步与提高却仍不如人意，而目前的中药产业，实力尚难达到参与国际竞争的能力。因此，必须着力从源头——中药材，中间环节——中药饮片，终产品——中成药三个环节全面提升生产水平，以增强企业的市场竞争力。

要想生产优质中药（包括中药饮片和复方制剂），必须有质量得到保证的中药材，这是尽人皆知的，而且已在国内药品生产 GMP 中有明确规定：“药品生产所用的中药材，应按质量标准购入，其产地应保持稳定”。但是，中药材品种多，来源复杂，是自然环境状态产出，受外界因素影响大，要做到这一点并不容易。在过去的漫长历史过程中，是以讲求药材的“道地”来保证的，即特定自然环境、条件、地域生产的药材质量最好。如东北长白山兴安岭的人参、五味子、辽细辛；四大怀药（河南怀庆府出的地黄、牛膝、山药、菊花）；四川灌县的川芎、江油的附子、石柱的黄连；杭州的麦冬、白芍、白芷、菊花；广东的广藿香；福建的泽泻；甘肃的岷当归；青海的大黄等。现在，首先要从用量大，能大量生产的植物来源在其传统产地的种植栽培做起，即实施中药材生产的规范化管理（GAP）。这是从源头抓起、通过规范中药材的生产来保证药材质量的稳定性和高质量，而