长春中医药大学黄晓巍出访澳门科技大学总结

概要：

2018 年 4 月 8 日至 15 日，本人参加了由中国科学技术交流中心和澳门特区政府科学技术发展基金共同主办、澳门大学和澳门科技大学承办的“第七届中药质量鉴定技术研修班”。此次研修旨在增进澳门中医药相关研究机构与内地中医药研究院所、种植和生产基地及企业之间在中药质量标准、控制和鉴定等领域的了解，促进双方交流，为最终达成实质合作，实现优势互补、互利共赢搭建平台。研修期间老师们厚重细致的授课内容以及丰富多彩的实践环节让我受益匪浅。

一、活动情况

2018 年 4 月 8 日，到达澳门报到。4 月 9 日，在澳门科技大学图书馆礼堂举办了研修班开班仪式。开班仪式结束后，由中国生物技术发展中心程翔林处长讲解《中医药现代化研究简介》；澳门卫生局药物事务厅李世恩处长讲解《澳门中药管理制度》；粤澳中医药科技产业园开发有限公司倪静云博士讲解《打造优势平台，带动产业发展——粤澳合作中医药科技产业园介绍》；广州市药品检验所江英桥主任药师讲解《高效液相色谱法（HPLC）在中药质量控制中的应用》；澳门科技大学张伟副教授讲解《化学计量学方法用于复杂体系的表征和分析及其在中药质量研究中的应用》。4 月 10 日，40 名学员分别介绍各自当前的研究情况和学习体会。4 月 11 日，北京大学叶敏教授讲解《中药分析新方法及其应用》；澳门大学李绍平教授讲解《中药质量可控性研究策略与实践》；澳门科技大学姚小军教授讲解《分子模拟方法在中药活性成分作用机理研究中的应用》；澳门科技大学白丽萍副教授讲解《现代质谱新技术的工作原理及其在中药研究中的应用》。4 月 12 日，澳门大学郑颖副教授讲解《中药质量稳定性研究关键技术》；澳门大学王一涛讲座教授讲解《中药质量评价及其关键技术群》；澳门科技大学周华教授讲解《DNA 与中药质量控制》；澳门科技大学王静荣副教授讲解《冬虫夏草的鞘脂组学研究》。4 月 13 日，澳门大学李铭源教授讲解《中药质量有效性研究关键技术》;澳门大学梁重恒教授讲解《中药质量安全性研究关键技术》。下午分别参观了澳门大学、澳门科技大学的中药质量研究国家重点实验室，参观结束后举行了研修班结业礼。4 月 14 日，参观澳门科技大学医院中药部诊室及

药房后。在澳门科技大学实验室进行质谱研究实验《利用 UHPLC-QQQMS 定量分析人参皂苷》。4 月 15 日，离开澳门。

二、心得体会

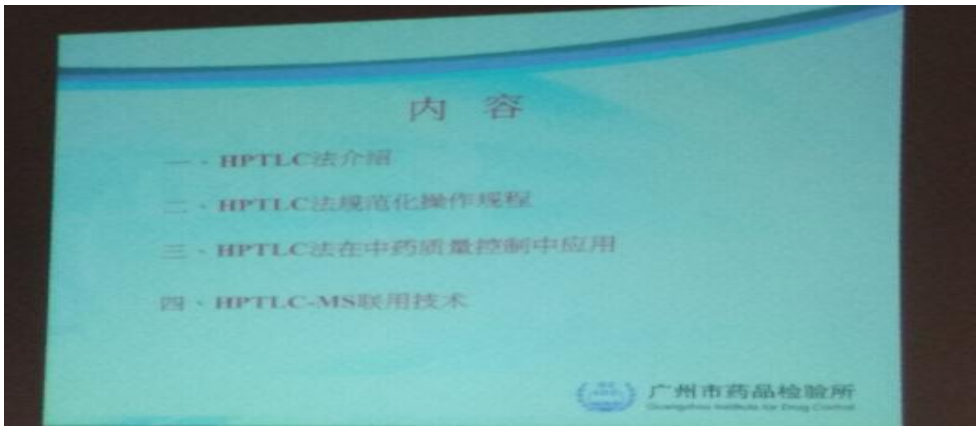
中国生物技术发展中心程翔林处长讲解《中医药现代化研究简介》，“中医药现代化研究”重点专项主要任务：1）基于经典名方与中药大品种的药性理论和复方配伍理论研究；2）中药材生态种植及安全性保障；3）珍稀濒危中药资源新来源开发及中药材综合利用；4）常用中药材药效物质及质量控制研究；5）中药材大健康产品研发；6）中药生产、制剂关键技术研究；7）中药饮片与中成药整体质量控制及一致性评价技术；8）中药临床用药精准性及中药上市后临床再评价研究；9）中医药国际科技合作；10）中医药国际标准研制。项目申报及评审流程：指南发布、预申报和形式审查、首轮评审、正式申报、视频评审、预算评估、立项公示、立项通知和任务合同书。

澳门卫生局药物事务厅李世恩处长讲解《澳门中药管理制度》。《澳门中药管理制度》颁布实施的目的在于加强中药的管理：1）确保澳门市民使用到安全、有效、高质量的传统药物，提高使用传统药物的合理性；2）对中成药进口、出

口、批发、分销及中药房业务进行监管；3）评审中药房技术主管的专业资格。根据新法规，澳门政府批准 456 种中药材在中药房销售。名单包括两大类：一类指毒性中药材名单，另一类指常用于治疗的药材。中药房必须要有一名具有下列资格之一的技术责任人：1）中药房技术员；2）中医生或中医师；3）具有 5 年传统中药配制及调剂经验的职员，其专业资历必须由他们自己的声明以及他们获得经验期间所在的中药房或中药业公会予以证明。目前，澳门政府还实施新的简便有效的进口中医药产品的注册程序，称之为“替代医学注册体系”。

粤澳中医药科技产业园开发有限公司倪静云博士讲解《打造优势平台，带动产业发展——粤澳合作中医药科技产业园介绍》。“粤澳合作中医药科技产业园”位于横琴新区高新技术片区，占地面积 50 万平方米。产业园充分发挥国际窗口的作用，以功能平台建设，带动产业发展；以中医药文化传承推广，带动大健康产业发展。结合产业园的地域、优惠政策、国际窗口、技术服务等优势，打造质量控制平台，为园区的产品研发、检测服务及中试生产等产品孵化提供技术支撑，在产业园形成“以大带小”的创新药物与健康产品的研发与推广集群；建立养生保健与中医药文化传承基地，开拓包括治未病、健康护理等产业的发展空间，形成健康产业与文化推广集群；发展中医药的健康技术与产品的交流与交易，包括成果转移、技术的交流与展示、进出口贸易等。

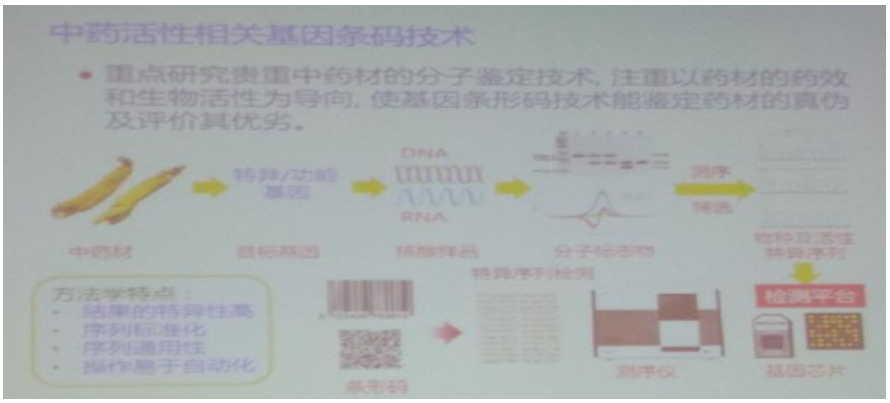
广州市药品检验所江英桥主任药师讲解《高效液相色谱法（HPLC）在中药质量控制中的应用》。高效液相色谱法，简称 HPLC 法，是在经典液体柱色谱的基础上，参照色谱理论，进行改进发展起来的一种现代液体色谱法，其基本方法是将具有一定极性的单一溶液或不同比例的混合溶剂作为流动相，用泵将流动相注入装有填充剂的色谱柱，注入的试样被流动相带入柱内进行分离后，各成分先后进入检测器，用记录仪或数据处理装置进行数据处理得到测定结果。高效液相色谱法具有高压力、高速度、高效率、高灵敏度等诸多优点，在中药业及其他行业都有广泛的应用。



澳门科技大学张伟副教授讲解《化学计量学方法用于复杂体系的表征和分析及其在中药质量研究中的应用》。化学计量学是一门通过统计学或数学方法将对化学体系的测量值与体系的状态之间建立联系的学科，可以应用于优化实验方法以获得较好的实验数据，例如实验参数的最优化、实验设计、信号处理等。与其他以理论计算的化学分支如量子化学不同的是，化学计量学是以化学实验数据为基础的学科，其一切理论和方法都是建立在实验数据的基础上。

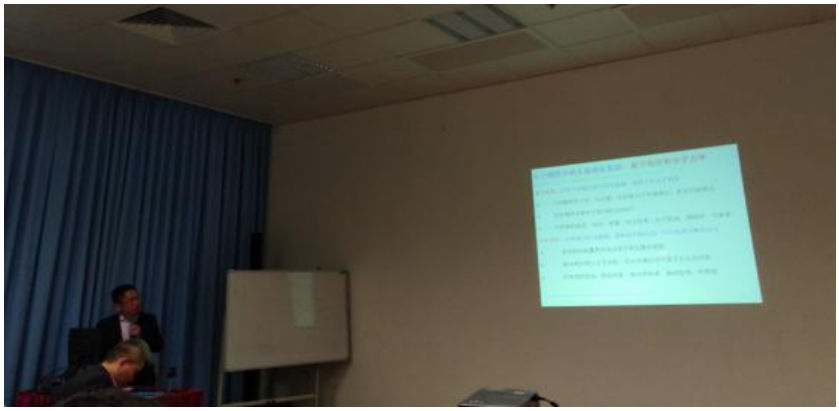
北京大学叶敏教授讲解《中药分析新方法及其应用》。中药与天然药可分为

单组分药物和多组分药物。中药的化学组成很复杂，基于 LCMS 技术的中药分析新方法全面表征中药的化学成分。例如全二维液相色谱，新颖质谱扫描提高中药成分的搜索能力，，可以从一味中药快速检测数百个成分，从而比较全面地表征中药的化学组成。中药质量控制的新趋势：1）化学分析仍然是主体；②一标多测，减少对标准品的依赖（价格昂贵）；③指纹图谱等整体检测方法；④越来越灵敏的分析技术。2）有害物质检测：农药残留、重金属、真菌毒素；3）生物活性检测：灵敏、重现、活性明确；4）品种鉴定：DNA 条形码。



澳门大学李绍平教授讲解《中药质量可控性研究策略与实践》。中药质量的可控性包括中药现代化研究、中药材生产质量控制、中药复方有效成分的研究、中药疗效评价。中药现代化是中药国际化的必要基础,中药国际化是中药现代化的重要目标。现代中药是中药现代化国际化的产物。现代中药应具有“三效” (高效,速效,长效),“三小” (剂量小,毒性小,副作用小)以及“三便” (便于储存,携带和服用)等特点,符合并达到国际主流市场对产品的标准和要求,可以在国际上广泛流通。可建立中药的化学-药效-毒性指纹图谱，利用这个指纹图谱不仅能够进行定性的鉴别,更主要的能够根据某药材的化学信息，利用建立的特定药材的数学模型,进行其药效和毒性的估算，从而达到综合评价中药质量的目的。

澳门科技大学姚小军教授讲解《分子模拟方法在中药活性成分作用机理研究中的应用》。分子模拟方法的特征是由计算机来执行代替实验测量的研究方法，获取相关的物理和化学信息，可适用于复杂的体系。分子模拟的优势：降低实验成本、可以研究通常条件下较难或无法进行的实验、对实验现象进行解释以及预测、从微观角度认识反应的机理及药物的作用机理。中药活性成分分子模拟的建立：建立和显示分子结构、优化分子的几何构型、研究分子的反应性、计算产生和显示分子轨道等、估计化学反应途径和机理、研究分子的动态性质、研究分子的结构-性质（活性）关系（QSPR/QSAR）。



白丽萍副教授讲解《现代质谱新技术的工作原理及其在中药研究中的应用》。核磁共振、红外光谱、紫外光谱和质谱是物质结构鉴定的四大波谱工具。目前，将电感耦合等离子体电离源与质谱成功地结合的电感耦合等离子体质谱(ICP －MS) ，成为无机质谱的典型代表，使质谱法更广泛地用于无机物的分析。有机质谱针对有机化合物进行定性定量分析，可获得有机物分子的质荷比及相关结构信息。该技术适合于对自然界小分子代谢物及大分子代谢物如多肽、蛋白质和核酸等多种有机物质进行分离分析。

澳门大学郑颖副教授讲解《中药质量稳定性研究关键技术》。中药制剂研究和质量控制内容主要包括：物质基础、剂型设计、生产工艺。首先中药饮片通过提取分离、活性筛选、体内外评价获得活性组分/组分群。其次对剂型进行改进，例如丸剂、栓剂、注射液、软胶囊、雾化吸入剂等。多晶型现象是指一种物质能以两种或两种以上不同的晶体结构存在的现象，又称同质多象或同质异象。药物晶型的差异会影响药物的多种物理化学性质以及加工性能、稳定性，从而影响药物的质量、安全和有效性，药物晶型问题是控制原料药质量的关键问题，新药和仿制药迫切需要晶型研究。

王一涛讲座教授讲解《中药质量评价及其关键技术群》。鉴定和评价中药材真伪及质量优劣的常用方法有基源鉴定、性状鉴定、显微鉴定和理化鉴定。其中中药材的基源鉴定、性状鉴定和显微鉴定属于对中药材外在情况的衡量和评价，而理化鉴别主要针对中药材所含有的化学成分而进行的，属于对内在指标的评价和衡量。实际业务中，对中药材的质量判断，要综合考虑其内外指标，通过基源鉴定、性状鉴定与理化鉴定综合运用的方法，整体衡量中药材的质量状况。

澳门科技大学周华教授讲解《DNA 与中药质量控制》。现有的主要中药质量评价方法：植物基源鉴定、性状鉴定、显微鉴定、理化鉴别、定量分析、DNA 分子标记鉴定。DNA 分子标记技术也称 DNA 分子诊断技术，是基于研究 DNA 分子由于缺失、插入、易位、倒位、重排或由于存在长短与排列不一的重复序列等机制而产生的多态性。检测这种多态性的技术，亦即 DNA 分子标记技术。DNA 条形码技术指利用一段或几段标准 DNA 序列实现动物、植物和真菌等物种的快速鉴定，是基于分子生物学进行物种分类研究的重要工具。近年，DNA 条形码技术在中药鉴定中的应用日益增多，使中药质量控制进入一个崭新的时代。

王静荣副教授讲解《冬虫夏草的鞘脂组学研究》。冬虫夏草是我国传统的名贵中药材，具有调节免疫系统功能、抗肿瘤、抗疲劳等多种功效。采用超高效液相与飞行时间质谱联用技术(UHPLC-TOF-MS)分别对野生冬虫夏草的草部位和虫部位的鞘脂进行分析，质谱采用正离子模式，利用精确分子量、同位素分布以及与鞘脂数据库匹配的方法；对冬虫夏草鞘脂类成分指纹图谱中的 100 多个色谱峰进行了推测和指认。冬虫夏草中鞘脂类成分以鞘氨醇类、中性糖鞘脂类和神经酰胺类为主。其中中性糖鞘脂类和神经酰胺类丰度较高，鞘氨醇类丰度低。冬虫夏草中富含的神经酰胺类成分可能是冬虫夏草中一类重要的抗肿瘤活性成分。

澳门大学李铭源教授讲解《中药质量有效性研究关键技术》。中药质量控制技术发展主要针对中药材、饮片、提取物、中成药等对象进行质量控制技术研发和创新。基源鉴别、显微鉴别、性状鉴别等技术在中药材、饮片的质量控制中发挥着重要的作用，这些技术目前已经比较成熟。中药质量控制技术发展将以现代分离技术和表征技术为基础，主要发展方向包括中药质量控制关键技术、中药安全性控制技术、中药质量控制标准体系、中药质量控制原创性技术和中药标准品、对照品生产技术。中药质量控制的关键技术包括分离技术和表征技术。分离技术是中药质量控制技术发展的关键。

梁重恒教授讲解《中药质量安全性研究关键技术》。中药是一个复杂体系，其临床有效性说明其中包含着大量有效物质。但中药中也同时存在一些带来安全隐患的有毒有害物质。中药安全性控制技术的主要内容是进行有毒有害物质的高灵敏度检测和高选择性脱除。内源性有毒有害物质是指中药自身含有的有毒有害物质。根据这些成分的结构特点，制备高选择性的新型分离材料，发展高选择性的分离技术，比如高选择性膜分离技术、选择性分子筛吸附脱除技术等，实现中药中内源性有毒有害物质的脱除。

实践环节分别参观了澳门大学、澳门科技大学的中药质量研究国家重点实验室、科大医院中药部诊室及药方，并在澳门科技大学 H 座实验室学习《利用 UHPLC-QQQMS 定量分析人参皂苷》。

三、可行性意见

1、进一步加强基础研究，为中药药效与安全的质量标准研究提供科学数据

目前对中药质量标准认定、中药有效部位筛选以及中药毒理学研究等方面的研究相对较少。基础研究可从药材资源学、中药药理学、植物化学、中药毒理学、重金属含量控制、致癌物质研究等多个方面齐力并进，注重加强各学科交叉配合与协调，深入进行全面的中药药效、作用机制、相关物质基础、方剂配伍原则和规律等方面研究。

2、中药的生产过程及其安全性（毒性）检测应受到重视

目前对中药质量控制主要集中于原料药和最终药品两方面，忽略了其生产过程中诸多环节的质量控制，因此，应充分考虑中药本身特性，结合实际需要引进新技术、新方法对中药生产全过程进行在线和实时监控以确保中药质量。

3、中药质量标准模式应“接轨”生物制品的质量标准模式

中药成分十分复杂，其质量标准应体现多元化的特点，感官评价、生物评价、化学评价均是中药质量标准控制不可或缺的模式和手段。生物学评价，能较好地反映中药内在质量，尤其当中药有效成分尚不明确，或者不确定时，生物活性效价更能体现其优越性。

4、中药质量标准研究方法应提倡方法学与实际操作性并重

不同的药物应选择适宜的分析技术和方法，在达到安全、有效、质量可控的基础上，应着重考虑成本因素，尽可能选择低成本技术路径，以适应实际需要。