



国内中药化学成分库建设的现状分析与思考

赵丽梅^{1,2}, 谭宁华^{1*}

(1. 中国科学院昆明植物研究所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南昆明 650201; 2. 中国科学院研究生院, 北京 100049)

[摘要] 源于中药的天然产物是新药发现的重要源泉, 中药化学成分深入认识是中药新药创制的基础和关键, 因此中药化学成分库(实物库和数据库)的建设对中药现代化和创新药物研制具有重要的意义。该文对我国近年来中药化学成分库建设情况进行了概述, 并对存在的问题进行了分析, 认为拥有一个高储量、高品质、综合、规范、共享的中药化学成分实物库和数据库, 并将其与质量控制和活性筛选评价等系统结合, 意义重大, 还提出承担的国家“重大新药创制”科技重大专项课题“中药化学成分库”(eCL-TCMs)建设的思路, 以期对国内中药化学成分库的研究与建设提供参考。

[关键词] 中药化学成分库; eCL-TCMs; 实物库; 数据库

天然药物, 特别是中药, 是中国传统文化的重要组成部分, 它为中华民族的繁衍和发展作出了不可磨灭的贡献, 是我国新药创制最具潜力的突破口。中国拥有丰富的药用植物资源, 据报道药用植物来自 383 科 2 309 属 11 146 种植物, 占中药资源种类的 87%^[1], 而常用中药据 2010 年版《中国药典》记载有 159 科 511 属 826 种^[2]。几千年的中药临床应用历史, 证明中药疗效确切, 而且具有完整的中医药理论体系和丰富的文献资料。在传统中药现代化的发展过程中, 中药化学日益彰显出其重要性, 大家认识到中药化学成分深入认识是基础和保障, 是中药新药创制、质量控制、产品国际化的关键。另一方面目前国际创新药物的研发在很大程度上还是依靠随机筛选大量化合物的方法从中发现先导化合物, 进行深入研究, 最终创制出具临床应用价值的新药^[3], 可以说化合物样品库是孕育新药的“温床”。而天然产物由于其具有结构多样性和较好的生物活性等特点, 成为药物筛选样品库中最宝贵的资源。近一个世纪以来我国每年都有一大批科研工作者投入到中药化学研究中, 是国际中药化学研究实力最强的国家, 随着现代分离、分析技术的不断发展, 中药化学研究取得了较大的进展, 每年都能分离得到很多单体化合物和活性成分, 但是由于样品分散, 信息不全, 常常面临急需的中药化学成分无处获得(实物库问题), 获得的成分不能及时进行结构确认, 亦不能尽早知道拟研究的中药材含什么成分等(数据库问题), 造成大量的低水平重复研究和资源浪费。2011 年国家“重大新药创制”科技重大专项“十二五”实施计划指南提出建立中药化学成分库的要求, 作为主要承担

单位, 作者认为拥有一个高储量、高品质、规范、共享的中药化学成分实物库和数据库, 并将其与质量控制和活性筛选评价等系统结合, 对我国中药现代化及创新药物研究具有重要的意义。本文对我国近年来中药化学成分库建设情况进行了概述, 并对存在的问题进行了分析, 提出课题组正在建设的中药化学成分库的思路, 以期对国内中药化学成分库的研究与建设提供参考。

1 中药化学成分实物库建设现状

1.1 单体化合物库 目前国内一些科研院所和单位建立了自己的化合物样品库, 其中最大的是上海国家化合物样品库, 该库是由国家新药筛选中心、中国科学院上海药物研究所和上海张江生物医药基地开发有限公司共同承建的大型基础科研设施。据报道该库目前储量接近 70 万个, 到 2015 年将超过 100 万个^[4], 该库与国外相比最大的特点是含有大量我国特有的植物提取分离样品。中国人民解放军第二军医大学张卫东等^[5]建立了中药样品库和数据库, 该库涵盖 8 000 种中药提取物、6 000 个中药单体成分、100 个中药有效部位和 200 个中药复方, 并采用 MDL ISISBase 数据库软件, 对收集的中草药和单体化合物进行信息化管理, 建设了 NPID 数据库(Nature Products Information Database 天然产物信息数据库, 管理中草药提取物和模式标本)和 CNPD 数据库(Chinese Nature Products Database 中国天然产物数据库, 管理单体化合物)。中山大学顾琼^[6]等也设计构建了天然产物及结构修饰的有效单体化合物库, 由实体库和信息库 2 部分构成, 信息管理系统由美国 MDL 公司创建的 ISIS/Base 化学信息管理系统构建, 形成了数据较为齐全, 可满足多种功能需求的综合性化学信息库, 目前已经收集整理近 5 000 个化合物单体。另外有很多制药企业也在尝试建立自己的化合物库。杭州市高通量新药筛选中心构建了百万级小分子化合物库, 化合物主要来自 ChemDiv, Asinex, BioFocus 等国

[稿件编号] 20120818001

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09307-002-02); 云南省自然科学基金项目(2012GA003)

[通信作者] * 谭宁华, 研究员, 主要从事植物环肽化学与化学生物学研究, Tel: (0871) 5223800, E-mail: nhtan@mail.kib.ac.cn



际知名药物化学合成公司。也有一些化合物库由艾森生物公司内部药物开发项目组合成,包含多样性化合物库、Focus化合物库、靶点特异性化合物库、多肽类似物库、核苷类似物库等,所有化合物库都经过里宾斯基五原则筛选。

1.2 中药组分库 中药具有多组分、多靶点的特点,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,因此建立中药组分库对中药现代化研究意义重大。目前国内也有不少企业和单位建立了自己的中药组分库。如南京军区联勤部军事医学研究所参照国际植物样品库的建库方法,建立了植物中药材微量样品库^[7],他们根据疾病的类型,收集用以治疗某一疾病的中药复方并进行分解,建立单味药样品库,对各味药的成分进行有限拆分,使该混合物中的活性成分、毒性成分和干扰成分尽量分散,并建立了相应疾病的细胞筛选模型,充分缩小了药物筛选的规模;目前已收集抗病毒中药材 112 种、抗肌营养不良(萎症)药材 108 种、治疗糖尿病药材 200 种、抗肿瘤药材 200 种、神经类药物 80 种。2004 年由 中国中医药科技开发交流中心立项的“供高通量筛选用 100 种中药分离组分样品库建设”项目通过了国家中医药管理局论证^[8],该项目建设完成的中药成分样品库和综合信息资源库囊括由专家精选的 100 种有代表性的中药材共计约 2.5 万个流分,并对多种活性组分的活性成分追踪分离。浙江大学药学院程翼宇教授带领研究团队,历时 5 年创建了数字化中药组分库^[9],储备了 13 000 个中药组分和 235 个化合物;同时浙江大学药学院、天津中医药大学、天士力集团通过产学研联盟形式联合组建“天津市组分中药技术工程中心”,该中心研发一系列组分中药,构建组分中药理论体系。中国科学院大连化学物理研究所梁鑫淼等^[10]通过多种现代分离技术的集成构建了中药系统分离制备的标准化平台,并制定了一序列标准操作规范控制提取分离过程,完成了 50 味中药和 8 个复方的 100 多个标准组分的分离制备,建立了一定规模的标准组分库和相应的标准操作规范。贵州大学段震^[11]等以贵州本地的 86 种民族药材为样品,建立了一个样品库,并对其进行了抗菌活性筛选。

2 中药化学成分数据库建设现状

随着现代计算机技术以及互联网信息的不断普及,数据库逐渐被广泛用于中药信息的保存和查询。加强中药科技信息数据库的建设及加速中药信息的全球性传播、共享和利用,已成为中药现代化、信息化、产业化向前发展的关键所在。目前国内有多家单位建立了具有不同特色的中药化学成分数据库,其中具有代表性的有中国科学院过程工程研究所的中药化学数据库^[12-13];中国科学院上海药物研究所与创腾科技公司合作开发的中国天然产物数据库;中国科学院上海有机化学所的中药与化学成分数据库、药物和天然产物数据库;上海创新中药研究中心的 SIRC-TCM 中药化学信息系

统^[14];中国中医科学院的中国中药化学成分数据库;中国医学科学院药物研究所的中国天然产物化学成分库、药用天然产物提取物活性库等(表 1)。

还有很多科研院校和单位在进行中药化学信息数据库的研究和开发,如天津药物研究院在科技部生命中心支持下,收集、整理了 1982 年以来分散在各书刊上的植物活性成分,建立了动态型的植物活性成分数据库^[15],该库已有 8 000 多个植物活性成分可供查询。北京大学徐筱杰等^[16]研究开发了中药有效成分三维结构数据库,该数据库收录了 6 000 多个中草药有效成分的二维和三维结构以及其他各类相关信息。安徽大学高素莲等^[17]对药用植物中具有生物活性的多糖类、黄酮类、皂苷类和生物碱类天然化合物提取分离手段的文献资料进行整理分析建立了药用植物中有效成分综合智能提取数据库。周家驹等^[18]对海洋天然产物信息进行了分析,设计建立了海洋天然产物数据库,该数据库包括海洋天然产物的分子结构及其生物来源、生物活性、生物物种、物理化学参数和参考文献等信息。刘志刚等^[19]建立了一个涵盖中国西部地区天然药物生态特性到分子结构方面多种信息的天然药物数据库,并在数据库中引入了量子化学计算。李想等^[20]利用先进的计算机检索方法,收集常用的 400 多味中药,将其基本信息和有效成分及药理作用总结于光盘中,采用 Visual Basic 数据库引擎 ADO 及 Microsoft 公司的 Access 数据库系统对常用中药进行了分类排序,在新药申报(中药材及中药制剂)中需要的资料也被整理分类归纳其中,另外还可以对不同植物中含有的相同成分及复方中多个成分进行比对,找到其药理作用的异同。云南省药物研究所基于 B/S 结构,利用 ASP 技术建立了一个实用的互联网药物信息查询系统,该系统可用于储存和查询药物信息^[21],系统已收录云南天然药物 3 000 多种,每种天然药物包括药名、别名、植物名、拉丁名、科名、植物形态、分布生境、性味归经、采收加工、功能主治、现代研究等资料。四川大学李梦龙等^[22]设计构建了多层次天然药物数据库,数据库信息横跨宏观、微观两大层次,并引入量子化学计算。乔延江等^[23]针对目前中药组分数据库缺少相关中药的药性、功效和药理作用等信息,难以适应中药组分数据挖掘的要求的现状,按作用机制相同或相似等原则规范功效和药理数据,以 ISIS Base 数据库管理系统为平台,建立了常用活血化瘀类中药组分数据库。

3 中药化学成分库建设存在的问题

①实物库规模偏小,储量不多,共享不足。目前国内虽然在不同层面上建立了一些国家、企业或科研院所的中药化学成分库,但单个成分库存量不大,多在 10 mg 左右,其建库规模和水平远不能和国际同行相比,实现资源共享的更少。

②目前建立的数据库多为文献型数据库,进行数据挖掘和统计分析有诸多不便。目前大部分数据库只能提供文献检索和其他数据检索,是一种被动利用模式。而在智能化数据库中可以利用数据分析、信息挖掘等工具对大量的文献做



表1 国内代表性中药化学成分数据库

Table 1 Major compound databases of traditional Chinese medicines in China

数据库	开发单位	技术特点	数据特点
中药化学数据库	中国科学院过程工程研究所	商业数据库, 有ISISbase 和 Chemfinder 2 种版本	收录了中药近5 000种、化合物20 000多种, 具有较全面的传统药效描述和最新药理活性数据, 化合物结构信息具有较高的准确性
中国天然产物数据库	中国科学院上海药物研究所、创腾科技公司	商业数据库, 使用ISISbase 为引擎	收集了包括黄酮、萜、苷等27类12 000余种天然产物的化学结构及性质等信息, 主要用于药物设计研究
中药与化学成分数据库	中国科学院上海有机化学所	在线数据库	1个疾病用药-中药药材-化合物性质的多层次信息数据库, 包括5万余个处方、1 400多种疾病及其用药、22 000多种中药材、以及药材中的19 700多种化合物
药物与天然产物数据库	中国科学院上海有机化学所	在线数据库	收录了化合物标识信息、药物信息、天然产物信息、专利信息, 可通过多种途径检索
SIRC-TCM 中药化学信息系统	上海创新中药研究中心	在线数据库	1个由疾病、方剂、中药、中药化合物和受体等多个数据库组成的信息平台, 提供数据分析服务
中国中药化学成分数据库	中国中医科学院	在线数据库, 数据库引擎为 Oracle 9	根据《植物活性成分辞典》、《植物有效成分手册》、《中药有效成分药理与应用》等专业工具书编制而成, 目前收录4 000多种中药化学成分
中国天然产物化学成分库	中国医学科学院药物研究所	在线数据库	收录了目前研究较为深入的中草药化学成分的相关信息, 包括化学名称、化学结构、化合物性质、生物活性等, 目前数据量为12 000条
药用天然产物提取物活性库	中国医学科学院药物研究所	在线数据库	整合了9 000多个药用天然产物提取物的原材料信息、提取方法信息、生物活性评价方法、生物活性数据活性评价相关人员信息等, 数量在5万条以上, 可以通过数据库的高级搜索进行数据的综合查询

整理和归纳, 进行动态预测。这样不但有利于减少用户大量的时间和精力, 还可以促进中药化学信息化发展。

③全文数据库较少。获得原始文献是资料查询的最终目标, 而目前建立的数据库只有少数可以查到全文, 大部分只能查到相关摘要, 无法给使用者提供全面的信息。

④专题数据库多, 综合性数据库少。随着现代中药化学研究新思维、新方法的不断发展, 广大中药化学研究者不仅需要专题型数据库, 更需要综合性数据库, 可以通过一个数据库查询到用户所需要的资料。

⑤数据库利用率低, 实现资源共享的较少。单机数据库在同一时间, 只能提供一个人使用, 而网络数据库则不受时间和空间的影响, 可以在同一时刻供多名用户使用, 大大提高了数据库的使用率, 既节省资源, 又方便用户使用。在现有的中药化学数据库中, 可以实现网上查询, 资源共享的信息数据库不多。

4 中药化学成分库建设的发展趋势

目前我国中药化学成分库建设水平和规模与国际同行相比还存在较大的差距, 针对国内中药化学成分库建设的不足, 借鉴国外发展经验, 结合笔者承担的国家“重大新药创制”科技重大专项“中药化学成分库”建设课题(2011ZX09307-002-02), 提出正在建设的“中药化学成分库”(eCL-TCMs)的总技术路线(图1)和几点想法, 以期建立一

个高储量、高品质、综合、规范、共享、实物库与数据库关联的智能中药化学成分库, 引领中药化学成分库建设。

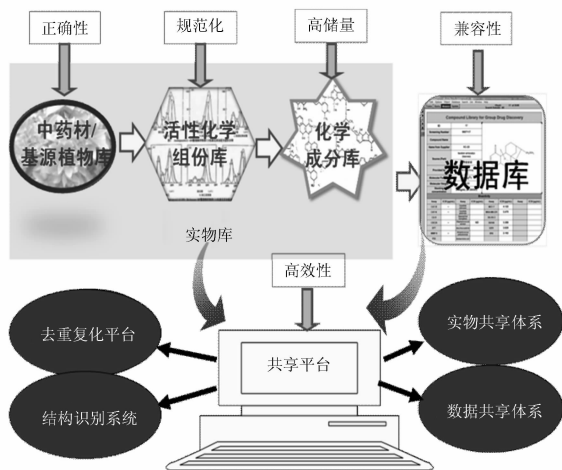


图1 正在建设的“中药化学成分库”(eCL-TCMs)总技术路线
Fig. 1 Strategy of the running "constituent library of traditional Chinese medicines" (eCL-TCMs)

①建立大规模、高储量、高标准的中药化学成分实物库, 并与质量控制和生物活性筛选配合, 为中药功效成分阐明和新药候选分子的发现提供坚实的物质保障和技术支撑。另



一方面应建立基于中药理论基础和中药功效的定向活性筛选模型,减少中药化学成分研究的盲目性,使中药化学研究和认识更加合理。

②建立与实物库相对应的中药化学成分智能数据库,对中药化学成分、化学组分和植物样品的实物和数据进行维护和管理。(a)数据库建成后可以提供丰富的信息检索,如植物名称、化学组分名称与活性,化合物的名称、结构、分子式、相对分子质量、CAS号、活性等多种检索功能,以及中药化学成分、化学组分和植物样品实物与数据间的相关关联查询,实现中药化学成分、化学组分和植物样品数据的信息化管理,以及中药化学成分、化学组分和植物样品实物的信息化、网络化和流程化管理;(b)应利用先进的计算机及数据库技术,提高数据库的智能性,以方便用户进行数据挖掘和统计分析,如:化合物波谱图谱结构智能解析、活性预测等;(c)充分利用互联网技术,建立基于Web的数据库,以实现中药化学成分库的在线智能化查寻、管理及真正意义上的实物及信息数据共享。

③运行机制上一方面对中药化学成分库进行会员制管理,共建共享,使中药化学成分库不断更新和完善;另一方面建立在线的开放式共享服务平台,进行最大化公益性服务,并激励非建库单位参与库的建设。

[参考文献]

- [1] 丁建,夏燕莉. 中国药用植物资源现状[J]. 资源开发与市场, 2005, 21(5): 453.
- [2] 中国药典. 一部[S]. 2010.
- [3] 胡立宏. 漫谈国家筛选样品库的建设及重要性[J]. 世界科学, 2003, 6:28.
- [4] 许琦敏. 我国投巨资为新药创制助力,到2015年——化合物样品库将达百万级[N]. 文汇报, 2011-4-19(3).
- [5] 陈怡. 搭建创新中药研发基础性平台——记二军大中药样品库建立与新药研究项目[N]. 上海科技报, 2011-3-11(A01).
- [6] 顾琼. 小分子化合物库的构建及几种天然产物化学成分和生物活性的研究[D]. 广州: 中山大学, 2010.
- [7] 沈月, 王晓春, 招倩倩, 等. 植物中药材微量样品库的建库方法学研究[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(5): 344.
- [8] 陆静. 百种中药分离组分样品库建设启动[N]. 中国中医药报, 2004-2-12.
- [9] 魏玮. 全球最大天然药物组分库天津落成[N]. 中国高新技术产业导报, 2008-6-23(D05).
- [10] 丰加涛, 徐青, 薛兴亚, 等. 中药标准组分制备与组分库的构建[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2006, 8(3): 95.
- [11] 段震. 贵州民族药材高通量筛选样品库的初步建立及抑菌活性研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2007.
- [12] 彭涛, 周家驹. 基于web的中药化学数据库[J]. 计算机与应用化学, 2004, 21(2): 181.
- [13] 刘海波, 乔颖欣, 刘冰, 等. 中药化学数据库的数据仓库改造[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(9): 645.
- [14] 刘海波, 彭勇, 肖培根, 等. 当前中药数据库建设中的几个问题[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2009, 11(3): 339.
- [15] 周北君, 陈蕙芳. 建立植物活性成分数据库——为新药研究服务、为中药现代化服务[J]. 药学实践杂志, 2000, 18(5): 35.
- [16] 侯延军, 乔学斌, 徐俊杰. 中药有效成分三维结构数据库的开发和研究[J]. 化学学报, 2001, 59(10): 1788.
- [17] 高素莲, 陈均, 张秀真. 药用植物中有效成分的综合智能提取分离数据库[J]. 安徽大学学报: 自然科学版, 2002, 26(3): 65.
- [18] 雷静, 周家驹. 海洋天然产物数据库的设计与建立[J]. 化学通报, 2002, 5: 353.
- [19] 刘志刚, 李梦龙, 马波, 等. 中国西部天然药物信息数据库的开发[J]. 药学进展, 2001, 25(5): 294.
- [20] 李想. 中药成分与药理作用数据库系统的研究[D]. 长春: 吉林农业大学, 2000.
- [21] 王红彬, 王京昆. 云南天然药物信息数据库的开发与应用[J]. 云南中医中药杂志, 2005, 26(4): 43.
- [22] 刘冀昆, 马波, 李梦龙, 等. 多层次天然药物数据库的构建[C]. 马治中. 2000年中南、西南分析化学学术会议论文集. 广西: 广西化工研究院, 2000:23.
- [23] 刘颖, 王耘, 乔延江, 等. 常用活血化淤类中药组分数据库的构建[J]. 计算机与应用化学, 2006, 23(11): 1129.



Analysis and thinking on status of constituent library of traditional Chinese medicines in China

ZHAO Li-mei^{1,2}, TAN Ning-hua^{1*}

- (1. *State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201, China;*
- (2. *Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)*

[**Abstract**] Natural products from traditional Chinese medicines (TCMs) are one of the important sources for drug discovery. Systematic investigation on chemical constituents of TCMs plays one key role in TCMs R & D. Research and development on the constituent library of TCMs including the constituent repository and database (eCL-TCMs) is significant for the modernization of TCMs and new drug R & D. This paper reviews the status of current compound libraries and databases in China, analyzes some key problems, and proposes the necessity and ideas of the running eCL-TCMs supported by the National New Drug Innovation Great Project of China (2011ZX09307-002-02). The eCL-TCMs are large-scale, high-quality, comprehensive, standard, open-access, and are integrated with quality control system, drug screening and discovery platforms.

[**Key words**] constituent library of traditional Chinese medicines; eCL-TCMs; constituent repository; database

doi:10.4268/cjcm20122003

[责任编辑 孔晶晶]