



视觉中国供图

编者按 在我国抗击新冠肺炎疫情的过程中,中医药发挥了独特作用。中医药的传承、创新和发展对我国医疗卫生事业的发展具有积极的现实意义。近年来,人工智能、大数据等高科技为传统中医药的发展不断赋能,中医药领域取得了大量的创新成果。为此,本报推出“科技赋能中医药”系列报道,将中医药在诊疗方法、药材研发与鉴定等方面的创新成果一一呈现。

DNA条形码：让中药材鉴定摆脱经验依赖

科技赋能中医药①

◎本报记者 代小佩

中药材造假的现象自古有之。近年来,由于中药材种类繁多、来源复杂以及受市场利益的驱使,中药材品种混淆、掺伪现象时有发生,不仅导致中药材的声誉受损,而且也对患者的生命安全造成了威胁。以白鲜皮为例,许多患者由于服用

了与植物白鲜皮相似的伪品中药材加工成的饮片,导致药物性肝损伤。

因此,识别药材真假伪劣尤为重要。然而,许多混伪品与药材形态相似,用传统的理化鉴定方法区别较为困难。人们亟待发现一种能准确、快速、可靠地鉴定药材的新方法。在此背景下,中国科学院中药研究所所长陈士林研究员带领科研团队研发出一种新的中药材鉴定方法——中药材DNA条形码鉴定技术。

为中药材量身定做“基因身份证”

中药材传统鉴定方法主要包括基原鉴定、性状鉴定、显微鉴定和理化鉴定。

这些鉴定方法各有侧重。基原鉴定应用植物、动物或矿物的形态学和分类学特征,对中药材的来源进行指认,因而对所鉴定材料的完整度有较高的要求;性状鉴定是对药材宏观性状的感官鉴定;而显微鉴定主要依据的是药材微观构造和特征;理化鉴定则是根据药材的某些物理性质或化学性质,采用物理或化学手段,对其进行真伪鉴别。

“不过,这些方法在一些近缘种、易混种的中药材鉴定上存在局限。此外,传统鉴定方法依赖经验,对鉴定人的专业素质要求较高。由于相关人才培养周期长,很多地方的老药工已经很少,面临人才断代的困境。”中国科学院中药研究所所长陈士林告诉科技日报记者,中药材DNA条形码鉴定技术很好地解决了这一难题,让中药材鉴定不再依赖药工。

陈士林介绍,DNA条形码的概念由加拿大动物学家保罗·赫伯特首次提出,是指使用一段较短的、标准的、易扩增的DNA片段对物种进行快速、准确、标准化的鉴定。而中药材DNA条形码主要记录的是现行分类系统下代表中药材物种的DNA序列信息。中药材DNA条形码鉴定技术就

是适用于中药材物种鉴定的DNA条形码,通俗来讲,就是为中药材量身定做的“基因身份证”。中药材要获得属于自己的“基因身份证”,需要利用分子生物学手段,进行DNA提取、PCR扩增和序列测定、序列分析等。

陈士林认为,相比传统的中药材鉴定方法,中药材DNA条形码鉴定技术具有多方面优势。“该技术具有通用性,只需选用一个或少数几个基因片段即可对绝大部分物种进行准确鉴定;鉴定过程更加快速;重复性和稳定性高;实验过程标准、操作简单;可通过互联网和信息平台对现有物种序列信息进行集中统一管理;可有效缓解分类鉴定人才缺乏的现状。”陈士林说。

近年来,DNA条形码鉴定技术在中药材鉴定中已得到成功应用,摆脱了传统形态鉴定方法依赖长期经验的束缚。陈士林强调,该技术有利于标准化,是中药分子鉴定方法学上的创新。

不过,这项鉴定技术也存在短板。陈士林解释:“由于DNA条形码鉴定技术主要在核酸层面对物种进行鉴定,不包含物种的性状和物理化学质量标准信息。所以,对于在炮制或加工过程中DNA降解的药材鉴定能力有限。另外,DNA条形码不能鉴定矿物药材。”

让中药材鉴定更趋标准化

近年来,国内相关团队正在推动中药材DNA条形码鉴定技术体系的建立。

比如,陈士林本草基因组学团队在大样本量中药材基因序列筛选研究基础上,出版了《中国药典中药材DNA条形码标准序列》和《中药DNA条形码分子鉴定》,建立了中药材DNA条形码分子鉴定体系。

“该体系包括以ITS2+psbA-trnH为主体的植

物类药材DNA条形码鉴定体系和COI+ITS2的动物类药材DNA条形码鉴定体系。”陈士林介绍。

2010年,陈士林团队比较了7个候选DNA条形码,筛选的标准包括PCR扩增效率、种内/种间遗传变异等。通过对7个门753个属4800个物种6600多个样品的ITS2序列鉴定能力进行分析,显示ITS2在物种水平的鉴定效率高达92.7%。

因此,陈士林团队建议将ITS2作为药用植物



中药材DNA条形码鉴定技术具有通用性,只需选用一个或少数几个基因片段即可对绝大部分物种进行准确鉴定;鉴定过程更加快速;重复性和稳定性高;实验过程标准、操作简单;可通过互联网和信息平台对现有物种序列信息进行集中统一管理;可有效缓解分类鉴定人才缺乏的现状。

陈士林

中国科学院中药研究所所长、研究员

标准DNA条形码,同时建议ITS2可作为新的通用条形码用于鉴定更广泛的植物类群。2011年,中国DNA条形码植物工作组对来自75科141属1757物种6286样本的4个DNA条形码进行研究,建议把ITS/ITS2作为种子植物的核心条形码。

为了保证鉴定结果的准确性,陈士林团队还建立了DNA条形码数据库。DNA条形码数据库不仅是存储样品信息和DNA条形码序列的工具,而且是DNA条形码研究和物种鉴定分析的生物

助力中药材产业发展

“中药材DNA条形码鉴定技术近年来发展迅速。”陈士林表示。

2019年,陈士林团队与深圳华大智造科技股份有限公司合作开发了我国具有自主知识产权的首创中草药基因测序智能鉴定仪——中草药DNA条形码高通量基因测序一体机,成功攻克产业链条上游壁垒,完成硬件仪器的自主知识产权和国产化,让我国中草药基因鉴定摆脱了对国外仪器的依赖。

此外,通过将DNA条形码技术与等温DNA扩增技术、侧向流检测试纸(LFD)装置相结合,陈士林团队还成功研发出一种快速鉴定剧毒植物物种的方法。

“该方法易于执行且不需要专业设备,可在30分钟内产生可靠结果,适用于钩吻的现场快速鉴定,也为包括植物和动物在内的其他物种的快速现场鉴定提供了新的思路。”陈士林说。

随着科学技术的发展,高通量测序具有测序读长更长、测序深度更深的优势,成为潜在的测序方法。陈士林表示:“我们基于中药材条形码数据

信息学平台,对推进中药材鉴定方法通用化、标准化和国际化具有重要作用。

在研究基础上,陈士林团队建立了中药材DNA条形码鉴定系统,核心数据库涵盖了《中国药典》(2010年版,2015年版)收录的几乎所有动物、植物药材及常见混伪品,并包含了《韩国药典》《日本药局方》《印度药典》《欧洲药典》以及《美国药典》所记录的草药药材,扩展数据库中涵盖的物种数超过十多万种,序列超过百万条。

据介绍,中药材DNA条形码已被纳入《中国药典》(2020),为中药材建立了“基因身份证”,从基因层面解决了中草药与混伪品的物种识别问题,同时也被纳入了《英国药典》,应用于中药的种植、生产、加工、流通及临床应用等多个环节。

提及中药材产业的发展,陈士林建议,要以无公害种植为抓手,瞄准药材品质提升领域关键技术,尽快开展中药材品质提升工程战略,种植、生产安全且优质的中药材,从源头上提升中药材的质量,保障用药安全,助力中药材产业的发展。

“中医药产业发展必须依靠科学和技术,只有掌握原创性的技术才能更好地助力中药材产业发展。”陈士林强调。

医线传真

新型化合物可改善阿尔茨海默病病理变化

科技日报讯(记者陈曦)阿尔茨海默病是引起老年痴呆的重要原因,它能导致患者记忆的退化、认知的损伤和人格的改变,严重威胁老年人寿命和生活质量。日前,南开大学生命科学学院张涛教授团队和化学学院郭东升教授团队在治疗阿尔茨海默病药物研究方面取得了新进展,相关研究成果近期发表在《国际权威期刊《先进材料》》上。

专家表示,随着人口老龄化程度的不断加深,阿尔茨海默病的患病人数呈升高趋势,然而用于临床治疗阿尔茨海默病的药物只有几种,远远不能满足广大患者的需求。

目前的研究认为,淀粉样蛋白-β(Aβ)沉积在脑内形成的淀粉样斑块是阿尔茨海默病最显著的病理特征和致病机制。因此,Aβ已经成为治疗阿尔茨海默病药物最重要的靶点。

然而,开发一种既能识别Aβ,又能抑制和消除淀粉样斑块的药物是目前阿尔茨海默病药物研发的重大挑战。为此,张涛和郭东升的研究团队首次将杂多价共组装的概念运用到阿尔茨海默病的治疗中,根据Aβ的氨基酸序列设计了由环糊精和芳香烃组成的共组装体,并探讨了该纳米材料在疾病治疗中的应用前景。

研究团队发现,共组装体表现出很好的解聚Aβ纤维和阻止神经细胞死亡的能力。通过动物实验发现,共组装体可以降低阿尔茨海默病模型小鼠脑内诸如斑块、寡聚体和单体等不同形式的Aβ水平。更重要的是,共组装体可以显著改善阿尔茨海默病模型小鼠的认知障碍、氧化应激、神经元的死亡和神经炎症等一系列病理变化。

业界认为,这样的共组装体将为研发治疗阿尔茨海默病的新药物提供重要借鉴。

首个人类椎间盘单细胞图谱出炉为椎间盘退行性疾病提供线索

科技日报讯(通讯员王奕璇 记者雍黎)近日,我国科学家绘制的首个人类椎间盘单细胞图谱在《骨研究》杂志以封面论文的形式发表。该研究是国际上首次针对人类椎间盘细胞异质性的系统性研究,旨在为椎间盘退行性疾病的防治提供重要线索。

据了解,陆军军医大学陆军特色医学中心(大坪医院)骨科刘鹏课题组联合解放军总医院第五医学中心刘兵课题组,在陆军特色医学中心(大坪医院)陈林课题组的支持下,历时近两年,首次绘制了人类椎间盘单细胞图谱,从空间上解析了细胞异质性和维持椎间盘稳态的关键分子事件,在单细胞水平上更新了对人类椎间盘的理解和认识,从转录组和功能学层面鉴定得到一群全新的髓核祖细胞(NPCC)。

椎间盘退行性疾病(DDD)是引起颈肩痛与腰痛的主要原因,严重影响患者的生活质量,给家庭和社会造成了沉重的负担。为此,科学家不断探索椎间盘生理学和病理学机制,寻求重建椎间盘稳态的创新治疗方法。然而,椎间盘细胞的高度异质性以及微环境的高度复杂性,给椎间盘生理病理机制的探索带来了重大挑战。

既往研究发现,人类椎间盘存在细胞异质性,与其生理病理事件有潜在关系。例如,椎间盘干细胞可能在椎间盘发育、损伤和修复过程中发挥关键作用。但是,迄今为止仍难以精确解析人类椎间盘细胞亚群的种类、分子特征、起源及其调控机制。

科研团队摸索出人类椎间盘单细胞分离方法后,从13—31周岁的研究人群中收集健康椎间盘,从中分离髓核、纤维环和终板组织,分别进行高通量单细胞转录组测序;对108108个椎间盘髓核、纤维环及终板组织的细胞分别进行了单细胞转录组测序和分析,系统绘制人类椎间盘单细胞图谱。

通过解析这一图谱,科研团队有了四个核心发现。即:解析了椎间盘的细胞异质性,发现9类细胞亚群,突破了椎间盘细胞成分单一的传统认识;鉴定了多种功能各异的软骨细胞亚群,根据胞外基质调控特征的差异,重新定义为调控型、稳态型和效应型软骨细胞;发现了一群特异表达PDGFRA和PROCR的髓核祖细胞,具有集落形成和三系分化等干性特征,具有较强再生潜能;构筑了椎间盘细胞相互作用信号调控网络,发现多种生长因子相关信号通路共同参与微环境稳态的维持。

刘鹏介绍,人类椎间盘单细胞图谱将为椎间盘领域的深入研究提供重要资源库,为深度解析椎间盘生理与病理机制奠定了基础,为椎间盘退行性疾病的生物治疗提供重要线索。



视觉中国供图

◎本报记者 张佳星

近日,一款儿童专用无针注射器被获批应用于儿童生长激素的肌肉注射。

这款利用高压透皮弥散技术的注射器有哪些不同?它能否针对性地解决什么问题?

注射时将无针注射器垂直对准注射部位,按下按钮,高压力压透药品经过微孔进入身体,注射在0.3秒内完成。由于无针注射器没有针头,消除了患者的恐惧心理,也没有了被针头刺伤的风险。

“无针注射此前获批上市用于胰岛素注射治疗糖尿病。”8月18日,北京大学人民医院内分泌科纪立农教授表示,该产品获批上市前进行的临床试验设计与新药注册要求相一致。研究还显示,无针注射可有效节省胰岛素使用剂量。

重组人生长激素(以下简称生长激素)被用于临床治疗矮小症,可促进患儿生长发育。它与胰岛素有着相似的特点,价格昂贵且治疗周期长。

既然胰岛素用无针注射效果好,而且能节约用药,那么,无针注射是否可以用于治疗矮小症

呢?首都医科大学附属北京儿童医院教授巩纯秀表示,国外已有权威研究论证,无针注射在保证与有针注射同等安全和疗效的基础上,还可以有效减轻患儿及家长心理障碍。

为此,研究人员开启了无针注射器用于生长激素这一新的应用领域的临床研究。近日,基于对临床试验数据的严格审查,无针注射器成功获批用于矮小症患儿生长激素注射,应用于儿童。

“接受生长激素治疗的儿童中,超过60%依从性不佳。”巩纯秀表示,对724位接受生长激素治疗的患儿和家长的问卷调查,注射频率高、时间长、恐惧、疼痛、断针等问题,严重影响生长激素治疗的依从性。

相关资料显示,全国大约有700万需要接受治疗的4岁—15岁矮小症患者,但接受治疗的患儿却不足3万人。也有研究显示,60%矮小症患者具有社交障碍、认知功能障碍。

如何提高我国矮小症患儿的治疗率?

“前期的注册实验结果显示,无针注射生长激素可以保证生长激素治疗的疗效和安全性。”巩纯秀认为,如果无针注射广泛应用于生长激素的使用,将使患者依从性更好。

无针注射通过不同直径大小的微孔将药物注射至人体组织中,最大注射深度在5毫米以下,注射速度极快,保证有效透皮的压强,对皮下组织损伤极小。由于注射深度有限,神经末梢受刺激小,因此无针注射一般不像有针注射那样疼痛。不仅如此,无针注射还可以节省用药量,而且能够使药物发挥效果更加平稳。

巩纯秀引用的一项国外研究显示,无针注射通过不同直径大小的微孔将药物注射至人体组织中,最大注射深度在5毫米以下(平均约4毫

米),注射速度极快,保证有效透皮的压强,对皮下组织损伤极小。由于注射深度有限,神经末梢受刺激小,因此无针注射一般不像有针注射那样疼痛。

无针注射可以节省胰岛素的用量,而且能够使注射药物发挥效果更加平稳。这一研究结果由国内十家三甲医院历时两年追踪完成,相关研究发表在《柳叶刀》上。

其他药品使用无针注射会不会产生相似效果呢?北京快舒尔医疗技术公司创始人张宇新介绍,目前还未进行大规模的临床研究,但已经有小规模的研究验证了趋势,例如有阶段性观察统计结果显示,注射生长激素的患儿,有针注射单月增高1.7厘米,无针注射单月增高2.4厘米。此外,很多文献也显示了无针注射在大分子药物注射方面的优势。

张宇新解释,无针注射时液体以较高速度、弥散地进入身体,更像人体自己产生的内源性物质。

据介绍,因为儿童的皮肤特性与成年人不同,研发团队针对胰岛素和生长激素的蛋白质类药物特性,再根据儿童皮肤的大量采样情况,通过建模设计了无针注射器。