

## • 中药现代化论坛 •

## 建立以临床功用为导向的中药质量评控格局与适宜模式的设想

鄢 丹<sup>1</sup>, 熊 吟<sup>1,2</sup>, 马丽娜<sup>1</sup>, 李俊贤<sup>1</sup>, 肖小河<sup>1</sup>

1. 解放军 302 医院 解放军中药研究所, 北京 100039
2. 北京中医药大学, 北京 100102

**摘 要:** 中药质量稳定可控是保证其临床有效性与安全性的重要前提。为体现中药质量评控标准与临床使用的关联性, 拟从临床功用角度, 探讨中药质量评控格局的科学性与合理性, 提出“功用-格局-模式-方法”为主线的中药质量评控格局与适宜模式的研究设想, 以期为中药质量标准的建设与发展提供参考。

**关键词:** 中药质量评控; 临床功用; 格局; 模式; 方法

**中图分类号:** R282; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)01-0001-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.01.001

## Proposal on establishment of quality evaluation pattern and proper mode for Chinese materia medica based on clinical efficacy

YAN Dan<sup>1</sup>, XIONG Yin<sup>1,2</sup>, MA Li-na<sup>1</sup>, LI Jun-xian<sup>1</sup>, XIAO Xiao-he<sup>1</sup>

1. 302 Military Hospital of China, China Military Institute of Chinese Materia Medica, Beijing 100039, China
2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

**Abstract:** The stable and controllable quality of Chinese materia medica (CMM) is an important premise to guarantee its effectiveness and safety for the clinical use. In order to ensure the close relationship between the quality standard of CMM and the clinical practice, the research team inspects the rationality of CMM quality evaluation and control pattern in the way of the clinical use, putting forward the idea of building CMM quality evaluation and control pattern and proper mode which follows the main line of efficacy-pattern-mode-method, hoping to provide the reference for the research and development of quality standard for CMM.

**Key words:** quality evaluation of Chinese materia medica; clinical efficacy; pattern; mode; method

中药质量稳定可控是保证中药安全、有效的重要手段,也是中药现代化发展的重要基础。中药质量控制的研究一直是我国中医药领域研究的热点和难点,体现或关乎临床功用的质量控制格局尚未全面建立,从而难以有效地评控中药的内在质量。如检测板蓝根中精氨酸和冬虫夏草腺苷的量,但精氨酸和腺苷既不是其主要有效成分,也不是其专属性成分,检测它们对中药在临床上的使用几乎没有实际意义。这不禁引发思考:中药质量评控究竟应走什么样的发展之路?是技术手段跟不上、质控模式不适宜,还是质控格局本身出现了问题?本文尝试

从临床功用角度,探讨中药质量评控新格局及其适宜模式的构建,以期为中药质量标准建设与发展提供参考。

### 1 中药临床功用与质量标准格局单一之间的矛盾

中药常以“多成分、多靶点、多效应”描绘其物质内涵与作用特点,一味中药往往具有多种截然不同的临床功用,如大黄同时具有泻热攻下、活血逐瘀等功用;然而自首版《中国药典》发布以来,中药质量标准一直保持着固有的单一格局,多是收载品种的增减、检查项目的补充、检查手段的提升,尚未涉及或有效区分不同检查项对中药临床功用评

收稿日期: 2012-09-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30873385, 81274078); 北京市自然科学基金资助项目(7112128)

作者简介: 鄢 丹, 四川渠县人, 主要从事结合临床的中药质量生物控制与安全性评价研究。 Tel: (010)66933325 E-mail: yd277@126.com

网络出版时间: 2012-12-19 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20121219.1643.004.html>

控力的孰轻孰重,这将直接导致两种局面出现:(1)“单对多”现象,即标准的单一格局难以支撑临床多功用;(2)“不吻合”现象,即固有单一格局难以关联临床功用。这就好比“用一把刻度直尺,既要求其来测量长度,又希望其能称量质量”。

综览世界药物(含化学合成药、生物制剂和中药)质量评控格局,可以发现化学药成分单一、临床功用单一;生物制剂成分类别单一(如肽类等)、临床功能单一,可以说二者质量标准与临床功用是“一对一”式关联;中药成分复杂,往往是多类成分、多种临床功用,质量标准与临床功用关联不强,呈现“单对多、不吻合”现象。而临床实际应用中,往往是针对药物某一项主要功用进行的。因此,以临床功用为导向的质量评控格局应是世界药物的共同特点,在此方面中药与化学药、生物制剂是相通的,中药标准应创建以临床功用为导向的质量评控新格局。

此外,从中药产业链角度分析,中药材具有多种临床功用,中药提取物的临床功用则相对稳定化与集中化,中成药的临床功用往往只定向采用中药材或中药提取物的某项主要临床功用,更加固定化与单一化。现行标准是简单地将药材的标准平移至提取物或成药中,多只是在量上的变化,缺乏有针对性的设计与制订。因此,应从临床使用的角度反观中药质量标准的构建问题,即建立以临床功用为导向的质量评控新格局。

## 2 中药质量评控模式现状及利弊分析

在中药质量评价控制模式中,如今研究应用较多的主要有以下3种类型。

### 2.1 感官评价模式

感官评价模式即传统模式,是中国历代医家经过长期实践所总结出的一套评价标准,包括基于感官评价的方法手段以及药材商品规格等级。这些传统的感官评价手段和指标因其简便有效,快速易行,在判别药材质量真伪优劣时发挥着重要作用,其承载的文化内涵与科学性是不可否定的,也一直是使用最广泛、最有效的手段之一<sup>[1]</sup>。但是由于其存在一定的模糊性概念,缺乏明确的定量特征,因此易出现主观性强而可操作性差的局限。

### 2.2 化学评价模式

这是基于指标性化学成分或活性成分定性定量分析的评控手段,也是当前我国中药质量评控的主要模式。从理论上说,中药独特的功效既不是某一

种或一类成分的作用结果,也不是所含化学成分效果的简单相加,中药大多化学组分复杂、药效物质基础不明确,因此个别或部分指标性成分或活性成分难以体现其整体效应。中药化学指纹图谱模式在质控领域的引入,一方面考虑了中药多成分的整体作用,显现出了一定优势;另一方面亦存在一些不可避免的问题,如有相当一部分药物成分(多肽、多糖等)难以用常规的色谱、光谱方法检识,且难以反映中药产品的安全性和有效性,其重现性、专属性和代表性尚需深入研究。

### 2.3 生物评价模式

这种模式基于药物-生物反应的质量控制理念,利用生物体评估药物的生物活性(包括药效和毒性),迄今对某些抗生素及众多生物制剂仍在卓有成效地应用<sup>[2-3]</sup>。对于中药质量控制来说,生物评价不仅能表征物质组分的量,还能量化生物反应、药理毒理作用,帮助深层次地认识到药物的安全性、有效性,探索到药物作用机制等,适用于结构复杂或理化方法不能测定其量或理化测定不能反映其临床生物活性的药物。目前的困难主要集中反映在生物模型、检测方法及评价指标的选择上,且影响因素多,精密度相对较低,消耗实验动物和材料多,还需提高研究中的重现性和耐用性。

由此看来,感官评价、化学评价与生物评价这三大类评价模式具有各自的特点及利弊。依据与临床功用的相关性选择适宜的质量评控模式或其组合,是建立符合中药临床作用特点、切实提升中药质量评控水平的可行之道。

## 3 构建以临床功用为导向的中药质量评控格局与模式的研究策略

本课题组提出从临床功用角度探讨中药质量评控格局的合理性和科学性,以与临床功用相关性为标准,结合感官评价、化学评价与生物评价进行系列研究,分析不同质控模式与临床功用的关系,判断其评控能力,筛选符合中药临床功用特点的适宜模式及相应关键技术,建立以“功用-格局-模式-方法”为主线的中药质量评控新格局与适宜模式(图1),以期切实提升中药质量评控水平,为确保临床用药安全有效提供理论与技术支持。

### 3.1 研究对象及其主要临床功用的确定

研究对象可选择临床功用多、质量标准格局单一的中药材和产业链中药(提取物、中间体、成品),分别从道地产区和三甲医院获取,以确保来源的可

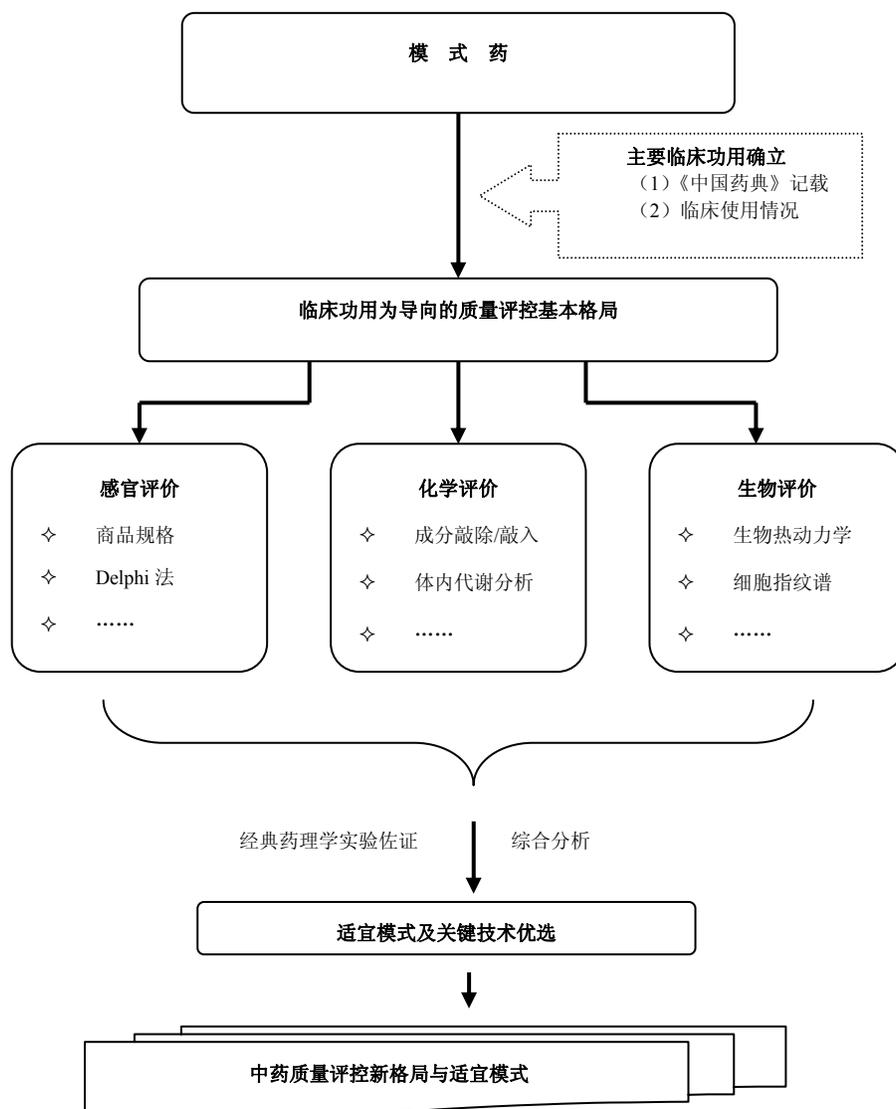


图1 以临床功用为导向的中药质量评控格局与适宜模式

Fig. 1 Evaluation pattern and proper mode for CMM based on clinical efficacy

靠性和贴近临床使用实际;主要临床功用可参照《中国药典》,并结合临床使用调研的情况,依据“合并同、洞察异类”的原则确定。

### 3.2 感官评价模式及关键技术研究

在梳理老药工对中药材商品规格等经验鉴别基础上,采用 Delphi 法<sup>[4]</sup>,并借鉴国际重要农经产品(如烟草、茶叶、咖啡、香料等)的品质评测管理经验,建立客观、可重现的中药材感官评价标准和规范,使传统经验鉴别更具科学性、重现性、可操作性和可传承性。本课题组利用 Delphi 法,对药材大黄和黄连的商品规格感官评价进行了研究<sup>[5-6]</sup>,并借助计算机图形学、计算机三维重建、体视学与图像分析系统等手段,系统规范了经验鉴别特征和术语,并逐步使之数量

化,建立了川贝母、川郁金、川芎等道地药材的显微图像模式识别系统和计算机三维仿真模型及其可视化技术,使从形态性状评价中药品质成为可能<sup>[7-8]</sup>。

### 3.3 化学评价模式及关键技术研究

在现行多指标成分定量测定和化学指纹图谱的基础上,仿照“基因诊断治疗”模式,采用目标成分敲除/敲入和体内代谢分析等技术手段筛选中药药效物质<sup>[9]</sup>;在此基础上,建立基于药效物质检测的中药质量化学评价模式,找到能代表方药整体的药效物质。本课题组采用目标成分敲除策略筛选出牛黄的活性组分主要为去氧胆酸与猪去氧胆酸,为药材药效组分的筛选提供了新的研究思路<sup>[10]</sup>;在双黄连注射液质量评控研究中引入响应面设计

法也为药材药效组分黄金比例的发现提供了方法学支持<sup>[11]</sup>。

### 3.4 生物评价模式及关键技术研究

针对研究对象的主要临床功用开展相应生物测定适用方法的筛选与验证、中药生物效价检测用对照品的筛选和标准化、中药生物效价的实验设计和标准制订等研究,建立基于生物效价检测的中药质量生物评价方法及标准。根据效用性、可量化、灵敏性、便捷性、特异性、普适性、经济性、安全性等原则,可重点引入生物活性指纹谱技术(如生物热动力学、细胞指纹谱等),从定性(生物活性谱)、定量(生物效价值)双重角度表征中药生物活性。本课题组提出基于生物测定的中药质控新模式与方法,先后以黄连<sup>[12-13]</sup>、大黄<sup>[14]</sup>、板蓝根<sup>[15-19]</sup>、角类动物药<sup>[20-21]</sup>等为模式药,围绕中药质量生物评价研究中工作参照物的选定与生物测定的方法两个重要技术问题开展了系列研究工作。并在“工作参照物选择与标准化”研究的基础上<sup>[22]</sup>,进行了基于生物热动力学技术的黄连抑菌活性测定方法研究<sup>[23]</sup>,为现行中药质量评控模式的变革与发展提供了研究参考。

### 3.5 质量评控新格局的建立及适宜模式的优选

在建立不同生物模式及关键技术的基础上,开展能体现研究对象主要临床功用的经典药理实验佐证,采用化学计量学手段分析不同质控模式与临床功用(经典药理学实验表征)的关系,判断其评控能力及相互关联关系,在能达到相同评控能力条件下可合并或剔除某些检查项,抽提其内在规律,确定符合中药临床功用特点的适宜模式及相应关键技术,建立以“功用-格局-模式-方法”为主线的中药质量评控新格局与适宜模式。

## 4 结语

中药质量评价和控制是保证中药临床有效性和安全性的重要前提,也一直是中医药研究的难点和热点,更是制约中药现代化发展的关键科学问题之一。现行的质控格局单一,难以应对临床的多功效使用,而仅用任何一种评价模式都不能在真正意义上控制中药质量。中药质控需要一种综合、系统、有效、可控的标准去体现中药质量及临床功效。为此,本文提出以“功用-格局-模式-方法”为主线的中药质量评控新格局与适宜模式,在感官评价和化学评价的基础上,将与临床疗效密切相关的生物评价模式和适宜的生物检测方法引入中药质量评价控

制标准,针对不同中药品种或同一药物的不同功用采取各自适宜的质控格局,以期从常规、化学、生物等多角度认识和把控中药质量。目前该研究方案已示范应用于板蓝根、大黄等药材,相关研究结果将陆续报道。

## 参考文献

- [1] 张学儒,王伽伯,肖小河,等.从大黄药材商品规格市场现状论中药材感官评价定量化研究的必要性[J].中草药,2010,41(8):1225-1230.
- [2] 周海钧.药品生物检定[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [3] Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference materials[S].WHOBS/04.1995,2004.
- [4] Hejblum G, Ioos V, Franc J, et al. A web-based Delphi study on the indications of chest radiographs for patients in ICUs[J].Chest,2008,133:1107-1112.
- [5] 王伽伯,张学儒,楚笑辉,等.基于Delphi法的大黄药材商品规格感官评价科学性的研究[J].中国中药杂志,2010,35(20):2657-2661.
- [6] 楚笑辉,王伽伯,孔维军,等.基于Delphi法的黄连药材商品规格感官评价的重现性研究[J].世界科学技术——中医药现代化,2011,13(2):321-327.
- [7] 肖小河,金城,赵中振,等.论中药质量控制与评价模式的创新与发展[J].中国中药杂志,2007,32(14):1377-1381.
- [8] 肖小河,乔传卓,苏中武,等.郁金类连续切片组织形态的计算机三维重建与显示图鉴[J].中国药学杂志,1998,33(4):206-208.
- [9] 肖小河,鄢丹,袁海龙,等.基于成分敲除/敲入的中药药效组分辨识与质量控制模式的商建[J].中草药,2009,40(9):1345-1348.
- [10] Kong W J, Wang J B, Zang Q C, et al. A novel “target constituent knock-out” strategy coupled with TLC, UPLC-ELSD and microcalorimetry for preliminary screening of antibacterial constituents in *Calculus bovis* [J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879(30): 3565-3573.
- [11] 邱玲玲,陈龙虎,鄢丹,等.基于响应曲面设计的抑制流感病毒神经氨酸酶活性的组分中药筛选—以双黄连注射液为例[J].药学学报,2012,47(4):466-471.
- [12] Yan D, Cheng J, Xiao X H, et al. Antimicrobial properties of berberines alkaloids in *Coptis chinensis* Franch by microcalorimetry [J]. *J Biochem Biophys Methods*, 2008, 70: 845-849.
- [13] Yan D, Wei L, Xiao X H, et al. Microcalorimetric investigation of effect of berberine alkaloids from *Coptis*

- chinensis* Franch on intestinal diagnostic flora growth [J]. *Chin Sci Bull*, 2009, 54(3): 369-373.
- [14] 王伽伯, 金城, 李会芳, 等. 泻下类中药质量的生物控制方法及基本问题探讨 [J]. *药学报*, 2009, 44(5): 500-505.
- [15] 唐慧英, 鄢丹, 张少锋, 等. 基于凝集活性检测的板蓝根颗粒质量生物测定方法研究 [J]. *药学报*, 2010, 45: 479-483.
- [16] 李寒冰, 鄢丹, 王伽伯, 等. 基于神经氨酸酶活性检测的板蓝根品质的生物评价 [J]. *药学报*, 2009, 44: 162-166.
- [17] 李寒冰, 鄢丹, 武彦舒, 等. 基于抗病毒活性检测的板蓝根质量生物评价方法及优化研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(8): 1560-1565.
- [18] 孙琴, 李寒冰, 鄢丹, 等. 基于抗菌效价检测的板蓝根颗粒制备过程质量变化评价 [J]. *中草药*, 2012, 43(2): 259-264.
- [19] 谭曼容, 鄢丹, 邱玲玲, 等. 中药生产过程质量生物评控方法研究—以板蓝根颗粒为例 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(8): 1122-1126.
- [20] 鄢丹, 周丹蕾, 唐慧英, 等. 角类动物药质量控制模式与方法的创新和发展 [J]. *中草药*, 2009, 40(5): 673-676.
- [21] Yan D, Han Y M, Luo J Y, *et al.* The action of medicinal animal horns on *Escherichia coli* growth investigated by microcalorimetry and chemometric analysis [J]. *Chin Sci Bull*, 2010, 55: 2945-2950.
- [22] 李寒冰, 鄢丹, 曹俊岭, 等. 中药生物效价检测用对照品的选择与标化 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(3): 363-365.
- [23] 鄢丹, 肖小河. 基于道地药材和生物测定的中药质量控制模式与方法研究—黄连质量生物测定 [J]. *药学报*, 2011, 46(5): 568-572.

## 封面照片——球果假水晶兰



球果假水晶兰 *Cheilotheca humilis* (D. Don) H. Keng, 别名坛果拟水晶兰、长白拟水晶兰、球状拟水晶兰、长白假水晶兰、东北假水晶兰; 是被子植物门双子叶植物纲合瓣花亚纲杜鹃花目鹿蹄草科假水晶兰属植物, 多年生腐生草本, 高 615 cm, 肉质, 白色, 干后变黑褐色。根细多分枝, 结成鸟巢状; 叶鳞片状, 互生, 在茎基较密集, 长圆形至宽卵形, 长 9~15 cm, 宽 0.6~1 cm, 全缘; 花单一, 白色, 顶生, 下垂, 花冠管状钟形; 萼片 3~5, 长圆形, 长 1.2~1.5 cm, 宽 5~7 mm, 先端钝; 花瓣 3~5, 长圆形, 长 1.4~1.8 cm, 上部较宽, 7~10 mm, 先端截形, 基部稍成囊状, 内面具长毛; 雄蕊 8~10 (~12), 长 1~1.2 cm, 花丝扁平, 向下渐宽, 具长毛, 花药橙黄色, 被细小疣; 子房卵状球形, 无毛, 光滑, 花柱短, 柱头宽大, 凹入呈漏斗状, 有疏长毛。浆果卵球形, 长约 2 cm, 直径 1.5 cm, 俯垂, 平滑无肋; 种子多数, 细小, 浅褐色, 外面有网状突起。花期 6~8 月, 果期 9~10 月。

产于中国东北地区及浙江、台湾、湖北、云南、西藏, 印度和日本也有分布。全草: 补虚。用于虚咳。

(封面照片由通化师范学院 周 繇 教授提供)