

寻找物质基础非当前中药现代化关键

蒋文跃*

(北京大学基础医学院 中西医结合教研室 中医药现代研究中心, 北京 100083)

摘要: 从寻找药效物质基础是否可能和必要以及成分不明能否实行中药质控三方面论述了寻找物质基础非当前中药现代化关键。指出成分清楚、机制明确及高效、速效等并非是现代中药所必需的特征, 分离寻找药效物质基础不是当前中药现代化的首要任务。在成分未完全明了的基础上进行中药质控和建立具有中医药特色的药效评估体系是中药现代化关键。中药质控应强调多环节、多手段和整体特征性模糊识别。而药效评估应在方法学符合现代科学基础上, 注重体现中药整体多系统调整、温和缓效、证效相关的作用特点, 并与质控相联系进行研究。

关键词: 中药现代化; 有效成分; 质量控制

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2003)01-0001-03

No key relevant to modernization of Chinese materia medica by searching efficacy substance

JIANG Wen-yue

(Department of Integrated Chinese Traditional with Western Medicine, Modern Research Center for TCM,
Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract: The question that searching efficacy substance is not the key relevant to modernization of Chinese materia medica (CMM) was discussed in the following three aspects: its possibility, necessity and the feasibility of quality control without knowing the effect substance. It is pointed out that definite understandings of active components and mechanism, high and immediate efficacy are not the necessary characteristics of CMM. Searching the active ingredients is not main task for the modernization of CMM. On the basis of not completely knowing the active components, quality control and establishing standard system of evaluating herbal medicine efficacy with the characteristics of TCM are two key problems. The quality control of herbal medicine should be concentrated on multi-steps, multi-means and vague recognition of general characters. The characteristics of multi-systematic, mild and slow, and pattern-associated effects should be seriously considered in assessing herb efficacy on the prerequisite of being methodologically in accordance with modern science. In the meantime, the quality control study of herbal medicine must be on such a basis.

Key words: modernization of Chinese materia medica; active components; quality control

许多学者认为由于传统中药复方成分不明, 因此给中药复方的质量控制、作用机制研究带来极大的困难; 中药的药效、毒理、制剂等也无法向现代化学药看齐。从而引发出所谓现代中药的概念, 即药物应具有三效(高效、速效、长效)、三小(剂量小、毒性小、副作用小)、三便(便于储存、携带和服用)。也有人认为现代中药应是成分明确、质量稳定可控、机制

基本清楚、安全有效。二者的内涵大致相同。而要达到上述目标, 最关键的是首先要基本知晓中药复方的药效物质基础, 这样使药效物质基础研究成为国家及各部委重点资助领域, 似乎只要一首方的药效物质基础与西药一样明了, 那么其他的一切问题就迎刃而解了。从冷静地分析中药现代研究的历程及国内外相关研究报道可以知道, 方剂药效物质基础

* 收稿日期: 2002-06-14

作者简介: 蒋文跃(1965-), 男, 副教授, 主要从事中医药延缓衰老及中医药治疗老年病的中药药理学研究, 多次撰文强调加强建立符合中医药特色的药效评估体系, 以第一作者在核心期刊发表论文近 30 篇。

Tel: (010) 62091404

E-mail: wjiang@mailbjmu.edu.cn

虽有助于中药规范化,但寻找物质基础并非当前中药现代化关键。

中药药效物质基础研究当前主要有两种基本模式:一是分离、追踪有效单体;二是对复方剂配伍规律与化学物质群的关系研究。可以说,复方的药效物质并不是一个或数个有效单体,这已成为中医药研究者的共识。当然,这并不影响天然药物化学工作者从中药药效及临床应用出发,分离有效单体或先导化合物,这也是中药现代化的一部分,但并不是主流,也不是中药复方研究要解决的主要问题,这只是将中医方药作为寻找单一化学药的一个资源和途径。因此,复方有效物质群成为众多研究者的焦点。要阐述复方药效物质基础研究是否为中药现代化的关键,我们首先要回答如下 3 个问题:1)搞清常用复方的药效物质是否可能;2)是否非常必要和十分关键;3)成分不完全清楚能否实行中药质控。本文对上述问题进行了分析。

1 搞清常用复方的药效物质是否可能

1.1 复方的物质成分是全部有效还是相对部分有效:罗国安等^[1-4]进行的复方药效物质研究思路基本上是将某一复方为研究对象,对复方及单味药的有效部位、有效成分在整体、器官、细胞及亚细胞、分子 4 个药理水平,以多指标活性筛选体系对目标成分进行系统评估。这种研究思路面临的最主要挑战是:是否承认中药复方具有人工组合的系统质,即复方是否可分解。我们不单要考虑复方药效成分的量,同时必须考虑化学成分的存在形式的相互关系。近年来的研究结果已经初步表明绝大多数复方的作用并非数个成分的简单相加。而且至今尚没有一首复方的药效物质已阐明。笔者对复方化学成分间内在的复杂关系在短期内阐明表示怀疑。其次是药效指标的定义与选择。成分的有效与无效取决于药效的定义与药理指标,如果西瓜与芝麻尚未清楚,怎知丢掉的是西瓜还是芝麻?而药效与药理指标的确定又与人类对疾病的认识程度有很大关系,尤其是对全身性慢性疾病。英国《自然》杂志主编曾说,人类对自身的认识尚是初始阶段,我们对复杂疾病的认识也是如此。以目前有限认识的几个病理指标来衡量、筛选被长期临床实践证明有效的复方的药效物质显然有失偏颇。至于要阐明复方配伍规律的物质基础,对一首具体的复方已是如此困难,对临床大夫每天纷繁多变的复方临证加减有多少指导意义值得怀疑。

1.2 进入体内的化学成分是否为相对有限的:黄熙等^[5,6]基本持体内药效物质有限论的观点。应该承认

汤剂进入体内时较高浓度的成分可能有限,但要论证“药效物质进入体内有限论”面临着许多的困难:

1) 进入体内化学成分的数目与对能检测到的成分的下限浓度的规定有关,而下限浓度的确定可因不同成分的药效强度差异而不同;2) 多种微量成分的微效累积是否可以忽略不计,则需要进一步探讨;3) 消化道药理效应无法保证;4) 与检测手段有关;5) 未知成分的体内检测尚有一定的技术难度。

2 搞清复方药效物质是否必要和关键

就药物本身的目的而言寻找药效物质基础是否为中药现代化所必需,中西药应是一致的,中药作为药物最本质的要求是安全、有效及相对可控。除上述三者外,即所谓中药现代化所要求的机制相对清楚、高效、速效等并非是药物属性所必需的。药物的作用机制是锦上添花之事,知之更好、更方便,不知妨碍亦不大。即便是象阿托品、阿司匹林这样的老药其治疗机制仍在被不断发现,因此中药复方的作用机制在短期内阐明则是一厢情愿的盲目乐观。其次,由于中西药产生模式存在着重大差异,以西药的模式来要求中药是不公正的,也是没有必要的。西药开发的基础是基于对疾病病理环节的认识,针对病理环节来设计合成药物,然后再经过动物药理、毒理实验,但最后要检验的仍是对病人的疗效与安全性。这种模式优点是治疗靶点针对性强,量效确切,作用机制相对清楚,然而也有着不容回避的缺点是开发的主观盲目、周期长、耗资大。许多西方生物医药学家对此开始质疑,甚至建议可以借鉴传统药物的开发模式。而中医的常用方药是在长达千百年的临床实践中反复检验修正中已对方药的安全及有效性有了较为详尽的试验,只是需要规范化。也就是说中药的临床终点评估已有基本事实,勿需再用低层次的实验来验证,动物实验作为基础研究有一定的意义,但以药物的目标属性来衡量并不是必需的,以当前有限的资金及技术条件更是应重视终点评估的规范化。

有学者认为成分不明无法解决“中药作用慢”的缺点,这仍是受固有西药治疗学思想的束缚。虽说在传统中医药中有“急则治其标”等迅猛的方药疗法,但客观地说必须承认中药作用的整体趋势是温和缓慢的。笔者以为温和缓慢的药效特点恰恰是中药的优势所在,并非缺点。需要速效药物的病种大概有两类:一是疾病的某些病理环节严重到危害生命,需药物迅速纠正这一病理状态,如高血压危象、急性心肌梗死等;二是疾病病因相对单一,只需迅速针对这一关键病理环节,其他继发病理损伤由机体的自身调

整修复机能来完成,如急性感染性炎症虽有渗出、代谢毒素、中枢兴奋等,但用抗生素阻断关键环节后,对全身状态较好的患者其余病理由自身来修复。然而当今疾病谱的改变,这两类疾病并非今后医学要解决的主要难题,也不是中医药治疗所长。中药复方多环节的温和调整对治疗高血压病、糖尿病、骨质疏松症等老年慢性病及精神类疾病等正是优势所在。JAMA 指出^[7],循证医学结果显示将降压作为衡量治疗高血压病的新药的基础是不全面的。治疗高血压现在普遍认为缓慢降压更有利于机体,同时必须考察药物对高血压病其他相关因素的作用。同样临床上速效、高效的降血糖药并不等同为治疗糖尿病的良好药,许多患者过分快速降低血糖往往出现各种不良反应。按系统学观点,人体是个自组织系统,在慢性病形成过程中,机体各系统已对病理作出调整适应,因此治疗慢性病时过分强调针对某一环节的高效、速效的单刀直入式对抗而忽视了机体的自组织,不能取得最佳效果。近年来不少西方学者开始探讨改变现代医学固有的治疗学思想,这也启示现代药物学家了解医学思维模式对研究新药大有裨益。此外,中药多矢量作用合力的微效累积也是中药副作用较轻、较少的原因。由于一首复方中各有效物质的浓度相对于化学药品而言是较低的,进入体内分布后会更低。化学药品可提高药物剂量以使对单一治疗靶点产生迅速的效应,而作用于非治疗靶点的效应即成为副作用。在一定范围内,剂量与副作用成正相关。而中药多种微量单体对众多环节微调使机体复归平衡是中药副作用较少、较轻的重要基础。

3 成分不完全清楚能否实行中药质量控制

有人认为成分清楚才能实行质量控制。那么成分不明能否实行质量控制?答案是肯定的。在质控中必须明确三点:一是采取多环节多手段,所谓“多环节”指在成分未完全明了的现状下不能将质量控制的“重担”全部交给中成药最后一关——“指纹图谱”,而必须在药材生产、加工、药品生产等每一步实行规范化,如 GNP, GAP, GMP, 减轻最后一关的风险;所谓“多手段”指应用多种理化技术手段获得有关中药材或中成药的多维特征性信息与计算机模糊智能识别相结合,如化学计量学^[8],其中的一些技术性难点相信是完全可以解决的。二是应强调相对可控,绝对的“指纹图谱”的重现性不可能,也无必要。谢培山^[9]指出的中药指纹图谱的基本属性应是“整体性”和“模糊性”。三是开展与药效评估相联系的质量控制,可以说当前有关中药质量控制与药效相联

系的研究最为薄弱。虽说在中药材及中成药的栽培至生产每一环节对中药有效成分及指纹图谱有不同影响,但这种影响对药效的变化怎样却知之甚少。如产于湖北罗田的苍术成分主要为茅术醇,而湖北麻城的为 β -桉叶醇、苍术酮,江苏金坛的为苍术酮^[10];但药理学研究显示苍术酮、 β -桉叶醇、茅术醇均对肝损伤有预防作用^[11]。因此因产地不同导致药材成分差异对治疗结果的影响均有待探讨。孤立地研究道地药材或中成药的所谓“有效”成分或其指纹图谱没有实际意义。邓文龙教授提出的创建中药质量的药理学评价体系^[12],梁逸曾提出的将中药指纹图谱中化学成分变化与中药药效联系起来建立实际意义的“谱效学”^[13],及周立东提出的定量组效关系均是针对这一问题的^[14]。严格意义上说,药材和药品质量评价的最后—关不是指纹图谱,而是药效。

4 中药现代化的关键

在现有技术条件及国家资金有限的情况下,笔者认为中药现代化(更准确地说应是中医药规范化)的两大主要任务是药材及药品质量控制和符合中医药作用特点的药效学评估体系的建立。由于“病证动物模型”目前尚不成熟,药效评估体系对于经典方及毒理学研究证明很安全的中药暂时可以不走动物药效学评估这一步。中药的临床评估体系在方法学符合 GCP 标准情况下,应充分考虑中药整体多系统多环节调整、温和缓效、证效相关的特点^[15]。主观性指标可以通过模糊数学及计算机技术进行解决。只有建立了中医药特色的 GCP 才会使中药的质控真正完整。美国替代医学研究中心所资助的有关临床试验项目中重要的一点就是在设计中充分尊重传统医药的诊疗体系使其发挥出最佳疗效为出发点^[16],这对我国中药研究同样有借鉴意义。同时我们也相信中药及天然药物研究中分离或组合单体和化学组分及以中医固有理论为基础的复方原有形式进行应用等多种研究模式将长期存在,且互相促进、借鉴。

References:

- [1] Luo G A, Wang Y M. Chemistry study system on Chinese herbal compound [J]. *World Sci Tech - Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术- 中药现代化), 1999, 1(1): 16-19.
- [2] Yao X S, Hu K. Studies on the modernization of Chinese traditional compound [J]. *Prog Chem* (化学进展), 1999, 19(2): 192.
- [3] Luo J B, Yu L Z, Tan X M. Study strategy for the law of herbal compatibility [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1999, 15(3): 48-49.
- [4] Yu Y H, Wang Y Y, Zhao Y J, et al. Study on the law of herbal compatibility [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, 24(4): 219-222.

石油醚(60 ~ 90)、氯仿、正丁醇萃取,回收溶剂后分别得到石油醚提取物 498 g,氯仿提取物 172 g,正丁醇提取物 274 g;水浓缩得水提取物 3 425 g。在浓缩 95% 乙醇渗漉液中有黄白色结晶析出,经乙醇重结晶得白色结晶 34 g(经鉴定为蔗糖),通过对水罗伞提取物石油醚、氯仿、正丁醇及水提取物的抗炎、镇痛、镇静及益智药效学试验,对东莨菪碱所致小鼠记忆获得障碍有一定对抗作用的氯仿提取物进行柱色谱分离。

取上述氯仿提出物 27 g,用 100 ~ 200 目硅胶拌和均匀后低温干燥,研细后上硅胶柱(100 ~ 200 目,湿法装柱),用氯仿、氯仿-甲醇梯度洗脱,收集到 147 个组分,TLC 检识,合并 Rf 相同组分,从 11 ~ 16、18 ~ 19、32 ~ 34、35 ~ 50、51 ~ 55、64 ~ 69 组分,经反复柱层析,分别得化合物 ~ ,并多次重结晶纯化。

3 结构鉴定

化合物 : 无色针状结晶, mp 156 ~ 157 (氯仿),用高分辨质谱确定其分子式为 $C_{18}H_{12}O_4$, 相对分子质量为 292.073 6, 不饱和度为 13, UV λ_{max}^{EOH} nm: 217.20 (ϵ 43 537.8), 260.80 (ϵ 31 039.6), 303.40 (ϵ 20 761.2); IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3 132, 3 052, 1 624, 1 604 (C = O), 1 569, 1 527 (-Ar), 1 371, 1 285, 1 227, 1 081. EI-MS m/z : 293 (M + 1, 100%); 292, 291, 160 (M - 132, 60%), 132 (M - 160, 20%), 277, 249. 1H NMR (CDCl₃): 8.19(1H, d, J = 8.5 Hz, H-5), 8.13(2H, d, H-2, 6), 7.75(1H,

d, J = 2.3 Hz, H-8), 7.54(1H, dd, J = 8.5 Hz, H-6), 7.52 ~ 7.57(3H, m, H-3, 4, 5), 7.17(1H, dd, J = 2.3 Hz, H-9), 3.93(3H, s, OCH₃). ^{13}C NMR (CDCl₃) δ_c : 154.82(C-2), 141.82(C-3), 175.03(C-4), 121.86(C-5), 109.96(C-6), 145.71(C-8), 104.21(C-9), 119.69(C-4a), 158.14(C-6a), 116.99(C-9a), 149.93(C-9b), 130.98(C-1), 128.36(C-2, 6), 128.61(C-3, 5), 130.64(C-4), 60.19(C-OCH₃).

致谢: 中国医学科学院药物研究所国家药物及代谢产物分析中心测定光谱。梁晓天院士指导分析。

References:

[1] Guangxi Health Department. *Selected Works of Guangxi Herbal* (广西本草选编) [M]. Nanning: Guangxi People's Publishing House, 1974.
 [2] Guangxi Health Department. *Records of Guangxi Chinese Materia Medica* (广西中药志) [M]. Nanning: Guangxi People's Publishing House, 1963.
 [3] General Survey Office of Natural Resource of Guangxi TCM. *Natural Resource Names of Guangxi Chinese Materia Medica* (广西中药资源名录) [M]. Nanning: Guangxi National Publishing House, 1993.
 [4] Gu W, Xu M J, Chen Y J, et al. Studies on the chemical constituents of *Fordia cauliflora* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1999, 24(2): 98-99.
 [5] Zhang C, Zhou X M, Xu M J. Anlysis of trace element, amino acid and polysacchride from root of *Fordia cauliflora* [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 1997, 18(3): 145-146.
 [6] Gu Z Y, Liu J L, Zhang C C. *Fordia cauliflora* to influence rat's memory [J]. *Nanjing J Railway Med Coll* (南京铁道医学院学报), 1993, 12(2): 84, 86-.
 [7] Talapatra S K, Mallik A K, Talapatra B. Carbon-13 NMR spectra of angular and linear furanoflavones [J]. *J Indian Chem Soc*, 1982, 59: 534-535.

(上接第 3 页)

[5] Huang X. The concepts of recipe-derived component spectrum and target component *in vivo* serum and their significance [J]. *J Fourth Mil Med Univ* (第四军医大学学报), 1999, 20(4): 277-279.
 [6] Wang B X, Zhou Q L. Opinion about herb active ingredients and study methods [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, 26(1): 10-13.
 [7] Lasagna L. Diuretic vs α -blockers for treatment of hypertension: lessons from ALLHAT [J]. *JAMA*, 2000, 283: 2013-2014.
 [8] Liang Y Z. On the significance, role and manipulability of chromatography fingerprint of Chinese herbal medicine [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2001, 12(3): 196-200.
 [9] Xie P S. A feasible strategy for applying chromatography fingerprint to assess quality of Chinese herbal medicine [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2001, 12(3): 141-169.
 [10] Ji L, Ao P, Pan J G, et al. GC-MS analysis of essential oils from rhizomes of *Atractyodes lancea* (Thunb.) DC. and *A. chinensis* (DC.) Koidz. [J]. *China J Chin Mater Med* (中国

中药杂志), 2001, 26(3): 182-185.
 [11] Kiso Y, Tohkin M, Hikino H. Antihepatotoxic principles of *Atractyodes rhizomes* [J]. *J Nat Prod*, 1983, 46(5): 651-654.
 [12] Deng W L. Establishing pharmacological assessment system for the quality of Chinese herbal medicine [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2001, 17(1): 1-2.
 [13] Liang Y Z, Gong F, Yu R Q. Chemometrics applied to researches on Chinese traditional medicine [J]. *Prog Chem* (化学进展), 1999, 19(11): 208-212.
 [14] Zhou L D. Opinion about establishing the concept of "Quantitative Composition-Activity Relationship" for the study of natural products [J]. *World Sci Tech - Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术—中药现代化), 1999, 1(2): 33-34.
 [15] Jiang W Y. Raising standards of efficacy of Chinese herbal mixture [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med* (辽宁中医杂志), 2002, 29(4): 230-231.
 [16] Nahin R L, Straus S E. Research into complementary and alter native medicine: problems and potential [J]. *BMJ*, 2001, 322: 161-163.