

国外制药公司还在人才上占有优势。航母级制药公司的研发人员多在 5 000人以上,如罗氏 7 000人,葛兰素 6 500人,史克 5 000人。我国现有药学科科研人员 1万余人,直接从事新药人员仅 3 000多人。国外一名医药科研人员每年平均科研经费 12.5~22.6万美元,我国仅 5 000~6 000美元。国外开发新药费用来自企业,大制药企业的研发费用占销售额的 15%,我国仅为 1%。

3 结语

面对全球化经济中复杂的市场环境,中药企业应抓住机遇,迎接挑战。

3.1 提高研发水平:通过对国内企业形成研发的的压力和动力,推动企业增加研发投入的比重并加大研发活动的力度,通过加强市场机制的调节功能和政策的导向作用,推进以中药企业为主体的技术创新体系建设,发挥投融资机制,

尤其是风险投资基金对技术的有效转化和高新技术的产业化,全面提高中药工业的研发水平增强国际竞争力^[1]。

3.2 开拓销售市场:对外,利用入世带来的有利出口条件,通过对世界市场的分析,积极开拓东南亚、南美、中东、非洲和东欧等区域性市场,并努力扩大对北美、欧洲和日本等发达国家中成药出口。或“借船出海”,即借跨国公司先进的生产水平、技术水平、商业渠道进入国际市场。对内,积极开发适应老年市场、农村市场需求的产品,占领中低市场。

3.3 改善生产条件:加快技术更新改造,提高生产设备和工艺的技术水平,继续推行 GMP生产标准,提高产品质量。加快国有企业改革和所有制结构调整,增强中药企业竞争力。

References

- [1] Guo K S. WTO entry influence on China's medical and pharmaceutical products and its countermeasures [J]. *China Ind Econ* (中国工业经济), 2002(3): 37-38.

瓜蒌子的炮制历史沿革

修彦凤^{1,2},王兴发^{1,2},吴 骏^{1,3*},王峥涛^{1,3}

(1. 上海中医药大学中药研究所,上海 201203; 2. 上海中医药大学中药学院,上海 201203; 3. 上海市中药标准化研究中心,上海 201203)

瓜蒌子,历代用名为瓜蒌仁、栝楼子、栝楼仁、栝楼实等,为葫芦科植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* Maxim.或双边栝楼 *T. rosthornii* Harms的干燥成熟种子,具润肺化痰、滑肠通便之功,常用于燥咳痰黏、肠燥便秘。瓜蒌子古今入药有生熟之分,目前全国各地沿用的有生品、炒瓜蒌子、蜜瓜蒌子、瓜蒌子霜。为弄清瓜蒌子炮制的历史发展轨迹,了解其炮制目的及其应用,本文通过文献整理,对瓜蒌子的炮制沿革进行了探讨,为开展瓜蒌子的饮片规范化研究,提高其饮片质量,提供有益的借鉴。

1 历史沿革

1.1 南北朝时期:瓜蒌子的炮制,始于南朝刘宋时期的《雷公炮炙论》,书中记载“栝楼凡使,皮、子、茎、根效别……,若修事,去上壳皮革膜并油了”^[1]。由此可见,雷敫已经认识到了瓜蒌的皮、子、茎、根作用不同,需分离不同的药用部位,并提出“去油”的炮制方法,此理论沿用至今。北朝北周时期的姚僧垣在《集验方》的“下乳汁方”中提出“栝楼子,淘洗,控干,炒令香熟,瓦上掬令白色,为末”^[2],姚氏提出“淘洗,控干”的净制方法,以及“炒令香熟”的炮制方法,这是瓜蒌子净制方法和炒法的最早记载。

1.2 宋代:此时期炒法得到进一步的应用,如《重修政和经史证类备用本草》引用了《日华子本草》中瓜蒌子“炒用”^[3]的

方法;《三因极一病证方论》中记载栝楼“去瓢取子炒香熟”^[4]。这时出现较多的方法是瓜蒌子“去壳”^[5]应用,现今生瓜蒌子应用时不去种皮,但要求“用时捣碎”,应了《校注妇人良方》中的“研”法^[6],即“研”者,捣碎用也。

1.3 金元时期:这一历史时期,炒法和研用法被沿用下来。《儒门事亲》中记载瓜蒌子“炒”^[7]用。朱震亨在《丹溪心法》的“治心腹胀(肉多食积所致的伤食)”方中用瓜蒌仁要“研和润”^[8]后才能入药应用。

1.4 明代:明代继续沿用炒法和研用法,如《女科撮要》中瓜蒌仁“研”^[9]用;《本草品汇精要》中记载栝楼实“剥去壳及皮膜,微炒”^[10]。这一时期“去油”制霜的炮制工艺得到比较具体的描述,如《炮炙大法》中瓜蒌仁霜采用“捣碎,用粗纸压去油”^[11]的方法;《本草蒙筌》中有瓜蒌子“剥壳用仁,渗油(重纸包裹、砖压渗之),只一度,免人恶心,毋多次,失药润性”^[12]的记载,《审视瑶函》中瓜蒌仁的用法是“去壳油,为霜”^[13]。这一时期,还出现了辅料炒法,即干葛粉炒法和蛤粉炒法。《本草品汇精要》中记载瓜蒌仁“合干葛粉银石器中炒热调服”^[10];《先醒斋广笔记》中要求瓜蒌仁“蛤粉拌炒,研细”^[14]。

1.5 清代:这一历史时期,沿用了炒法和去油制霜的方法。《本草必用》中有瓜蒌仁“炒研用”以“润肺化痰”^[15]的记载;《本草备要》中瓜蒌仁“炒香酒服,止一切血”^[16];《集验良

* 收稿日期: 2003-03-16

基金项目:“十五”国家科技攻关项目(2001BA701A11);上海市“重中之重”重点学科建设项目经费资助

作者简介:修彦凤(1974-),女,山东栖霞人,上海中医药大学中药学院药剂教研室讲师,在读博士,主要从事中药质量控制研究。

Tel (021) 51322210 E-mail: xiuyf@sohu.com

* 通讯作者 Tel (021) 51322506

方》中的利膈化痰丸需要瓜蒌仁“去壳微炒”、宁嗽丸中瓜蒌仁要“略炒熟”^[17]。关于“去油”的方法有了进一步的论述,如《药品化义》中记载瓜蒌子“入丸去壳,夹粗纸敲压二三次,略去其油,又无多压,失其体润”^[18];《本经逢原》中亦有栝楼实“去壳,纸包压去油”^[19]。该时期出现了两种新的炮制方法——焙法和麸炒法。《握灵本草》中提出瓜蒌仁“连瓢瓦焙”^[20],《本草备要》是斋方中记载瓜蒌仁“清咽利肠,焙研”^[16]。在《类证治裁》的暑证论治篇,用以治疗暑湿犯肺,气室不利的医案中的瓜蒌仁要求“麸炒”^[21]。

1.6 近代:瓜蒌子炮制方法沿用至近代,继承了炒法和去油制霜法,增加了蜜炙法,摒弃了干葛粉炒法和蛤粉炒法。自1963年版以来的《中华人民共和国药典》(一部)均对瓜蒌子的炮制作了明确的规定,其中生瓜蒌子均要求除去杂质及干瘪的种子,洗净,晒干,用时捣碎。1963年《中华人民共和国药典》曾收载瓜蒌子霜,其余版本均收载生品和炒品两种规格。1998年版的《全国中药炮制规范》中收载瓜蒌子、炒瓜蒌子、蜜瓜蒌子和瓜蒌子霜。《中药炮制经验集成》中收载了全国各地的炮制方法,如炒法有炒黄、炒香、炒焦等炒制程度的不同,麸炒法、蜜炙法有先拌蜜后炒药和先炒药后拌蜜的区别且各地的用蜜量也不同,制霜法有(蒸热)压榨去油、日光晒去油等不同的方法^[22]。

2 炮制目的及炮制品的应用

2.1 瓜蒌子的现代常用炮制方法的目的:炒后瓜蒌子质地酥脆,易于煎出有效成分,从而增强疗效,且炒后寒性减弱,味微香,可避免恶心的不良反应;蜜炙后可增强润肺止咳、滑肠的作用;瓜蒌子含油脂,能刺激胃黏膜,引起恶心、呕吐和腹泻,制霜后除去了大量油脂,“免人恶心”^[12],无滑肠通便作用,主要用于脾虚便溏之燥咳痰稠患者。

2.2 临床应用:生品与炒制品功效差异不太大,虽然炒瓜蒌子清热和滑肠作用逊于生品,但清肺化痰和滑肠通便作用仍然较明显。故一般情况下,二者在应用时区分并不十分严格,但在肺、肠燥热偏盛时,仍以生品为佳;由于炒瓜蒌子气味较生品为好,作用相似,故以炒制品作为常规给药;瓜蒌子霜则作用差异较大,虽不滑肠,但清肺热作用不及生瓜蒌子,润肺燥作用又不及炒瓜蒌子,所以现在用者较少;蜜炙品仅在部分地区应用。

3 小结与讨论

3.1 瓜蒌子的炮制方法先后出现的有去油制霜法、炒法、干葛粉炒法、蛤粉炒法、焙法、麸炒法、蜜炙法等。其中干葛粉炒、蛤粉炒与焙法分别仅出现在一部著作中,以后再也没有出现,原因可能是如果采用干葛粉进行炒制,干葛粉中含有较多淀粉,可作为加热介质,使得瓜蒌子在炒制时受热均匀,避免生熟不均,但含有较多淀粉的粉状辅料在炒制时易粘锅、焦化或炭化,操作不便,故不被应用;蛤粉炒法多用于炮制胶类药物,因为蛤粉传热缓慢,很少用于炮制种子类的药物,但从中医角度分析,蛤粉具有清热化痰作用,与蛤粉同炒,既增强瓜蒌子化痰止咳作用,又能除去部分油脂,减轻或消除滑肠的不良反应,有研究的价值;焙法现代多用烘法来代替。另

外,麸炒法最早在《类证治裁》的医案中出现,后来湖北省曾采用过,现今没有人用来炮制瓜蒌子,经实验发现清炒法与麸炒法所得瓜蒌子的外观、色泽和气味相差不大,可能是为了节约辅料,现代多采用清炒法炮制瓜蒌子。蜜炙法是在北京和天津首先应用,主要因为蜜具有润肺止咳的作用,与瓜蒌子同炙可以产生协同作用。

3.2 生用瓜蒌子时,古代采用“去壳”或“研”后应用,与现代用时捣碎的目的是相同的,主要为了除去或破坏致密的种皮,使有效成分更多地煎出,而且现代省去了“去壳”的步骤,使工艺简单化。同样,瓜蒌子炒用前“去壳”,易于产生香气,避免发生服用时恶心的不良反应,但操作麻烦,现代多采用炒香后捣碎应用,操作简单。

References

- [1] Lei X. *Lei's Theories of Preparation* (雷公炮炙论) [M]. Shanghai: Shanghai University of TCM Publishing House, 1986.
- [2] Yao S Y. *Experimental Collection of Prescriptions* (集验方) [M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 1986.
- [3] Tang S W. *Remodified Materia Medica of Different Symptoms* (重修政和经史证类备用本草) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1957.
- [4] Chen Y. *Prescriptions Assigned to the Three Categories of Pathogenic Factors of Diseases* (三因极一病证方论) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1957.
- [5] Yan Y H. *Revised Mr. Yan's Prescriptions for Succouring the Sick* (重订严氏济生方) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1980.
- [6] Chen Z M. *Revised Complete Effective Prescriptions for Diseases of Women* (校注妇人良方) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishers, 1958.
- [7] Zhang C Z. *Revised Works on Confucians' Duties to Their Parents* (儒门事亲校注) [M]. Zhengzhou: Henan Science and Technology Publisher, 1984.
- [8] Zhu Z H. *Danxi's Experiential Therapy* (丹溪心法) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishers, 1959.
- [9] Xue J. *Outline of Diseases of Women* (女科撮要) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1983.
- [10] Liu W T. *Essential Collection of Herbal Species* (本草汇精要) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1982.
- [11] Miao X Y. *Regulations of Preparation* (炮炙大法) [M]. Beijing: Chinese Bookstore of Beijing, 1985.
- [12] Chen J M. *Suitable Herbal for Begimer* (本草蒙筌) [M]. Vol 2. Shanghai: Shanghai University of TCM Publishing House, 1994.
- [13] Fu R Y. *A Book on Treating Diseases of Eyes* (审视瑶函) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishers, 1959.
- [14] Miao X Y. *Notes of Xianxing Study* (先醒斋广笔记) [M]. Nanjing: Jiangsu Science and Technology Publisher, 1983.
- [15] Gu J Y. *Revised Medical Methods of Gu Songyuan* (顾松园医镜校注) [M]. Zhengzhou: Henan Science and Technology Publisher, 1985.
- [16] Wang A. *Outline of Herbal* (本草备要) [M]. Shanghai: Business House on Printing Books, 1954.
- [17] Liang W K. *Experimental Collection of Effective Prescriptions* (集验良方) [M]. Guiyang: Guizhou Science and Technology Publisher, 1996.
- [18] Jia S X. *Simplified Meanings of Drugs* (药品化义) [M]. Beijing: Beijing Yuwen Publishing House, 1904.

- [19] Zhang L. *Discovering Sources of Herbal* (本经逢原) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishers, 1959.
- [20] Wang H. *Woling Herbal* (握灵本草) [M]. Edition Supplied by Zhu Zhongxun, 1740.
- [21] Lin P Q. *Therapy Methods of Similar Symptoms* (类证治裁) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1988.
- [22] Institute of CMM of China Academy of TCM, Beijing Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products. *Collection of Experience on Chinese Medical Preparation* (中药炮炙经验集成) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1974.

葛根素药理作用的研究进展

高风英

(山东省潍坊市肝胆医院, 山东 潍坊 261041)

葛根素为豆科葛属植物葛根异黄酮的主要有效成分之一,其化学名为 4,7-二羟基-8-*D*-葡萄糖醛基异黄酮,相对分子质量为 416。随着现代药理研究方法的改进和临床实验的开展,有关葛根素许多药理作用被发现证实,目前已被制成各种制剂广泛应用于多种疾病的治疗。本文总结了 30 多年来有关葛根素各种药理作用的研究发现,供临床用药参考。

1 葛根素的药动学

葛根素在人体内具有吸收快、分布广、消除快和不易蓄积的特点,在人体内呈二室开放模型的代谢方式,分布半衰期、消除半衰期分别为 10.3, 74.0 min,平均滞留时间 (MRT)为 1.28 h,稳态表观分布容积 V_{ss} 为 0.298 L/kg。

2 葛根素对心率和血压的影响

葛根素具有抗心律失常及降血压的作用。曹永荣报道,13例早搏患者(室性早搏 10例,房性早搏 3例)应用葛根素治疗后,改善症状有效率为 53%,减少早搏次数有效率为 38%。柴象枢研究发现,葛根素有对抗氯仿-肾上腺素诱发的家兔的心律失常,也有对抗豚鼠因哇巴因中毒引起的室早和室速,这表明葛根素有抗心律失常作用。宋雪鹏^[1]发现,静脉滴注葛根素 100 mg/kg 能显著降低清醒自发性高血压大鼠的血压并减慢心率,同时使自发性高血压大鼠的血浆肾素活性显著降低。陈沪生等对 50例高血压患者 iv 葛根素,平均动脉压由 (16.89±2.13) kPa 降为 (14.90±2.13) kPa,有效率为 76%。有的研究证实葛根素在降压同时对肾素-血管紧张素系统有抑制作用,同时还降低儿茶酚胺含量^[2]。王磊一在猫股静脉条上研究证明,葛根素能够阻滞异丙肾肾上腺素的抗甲氧明缩血管效应^[3]。有关其作用机制,吕欣然等证明葛根浸膏和葛根素均有 β -肾上腺素能受体阻断作用,葛根素对于离体兔右心房和豚鼠气管条标本中异丙肾肾上腺素所致正性变时性和负性变力性的量效曲线平行右移,测得 PA_2 值分别为 7.79 和 5.53,表明对心房肌的 β_1 受体的选择性阻断作用强于气管条的 β_2 受体。iv 葛根素 20~100 mg/kg 可拮抗 5~10 μ g/kg 异丙肾肾上腺素引起的猫心率增加和血压下降,葛根素能减弱和完全阻断 10 μ g/kg 肾上腺素引起的降

压效应及所致的心电图变化^[4]。吕宝璋等用放射配基结合分析法证明: iv 100 mg/kg 葛根素,能与大鼠心肌膜制剂中 β_1 受体结合,并可完全拮抗肾上腺素激活的腺苷酸环化酶 (AC),从分子受体水平表明葛根素属于 β_1 受体阻断剂。

3 对心肌缺血的影响

葛根素具有扩张冠状动脉,保护心肌超微结构,减少心肌梗死范围等作用。范礼理发现 iv 葛根素能使犬的血压下降,心率减慢,总外周阻力降低,左室压力和左室压力上升最大速率降低,降低心肌耗氧量,同时还扩张冠脉血管,增加冠脉血流量,还发现 iv 葛根素能使犬中度缺血区的心肌血流量明显增加,进入缺血区的侧枝血流增多,但严重缺血区的心肌血流量无明显变化^[5]。某些学者研究发现:葛根素能明显降低犬缺血再灌注时心肌乳酸的生成,降低氧耗量和肌酸磷酸激酶释放量,对缺血再灌注后心肌的超微结构改变有所改善,从生化和形态学方面阐明了葛根素对心肌缺血-再灌注的保护作用^[6]。董士勤采用低温体外循环下原位犬动物实验模型,用电镜观察和比较冷钾停搏液和添加葛根素的冷钾停搏液灌注后,停搏 140 min 全心缺血心肌的超微结构变化,结果显示:含葛根素的心脏停搏液对心肌超微结构具有良好的保护作用。葛根素能明显缓解心绞痛,改善缺血心肌心电图,降低心肌耗氧量,同时提高患者血浆 6-酮-PGF_{1 α} 及 HDL 水平,使 TXA₂/6-酮-PGF_{1 α} 比值降低^[7]。李小鹰对 30例心肌梗死患者用葛根素治疗后,结果表明:患者心肌耗氧指数下降,磷酸激酶含量降低,心电图明显改善,心肌梗死率降低,最终梗死范围减少。综合上述研究证明,葛根素有明显改善冠心病患者及病理模型的血供,减少心肌缺血-再灌注损伤,在治疗冠心病方面具有扩展性重要作用。

4 对脑血管的作用

葛根素具有扩张脑血管,增加脑血流量,改善大脑氧供的作用。研究发现,葛根总黄酮使大鼠脑血流量增加,脑血管阻力下降,剂量增大作用亦加强,但不如罂粟碱的作用强^[8]。葛根素注射液注入麻醉犬的颈动脉发现,葛根素具有扩张脑血管,加快脑血流速度,增加脑血流量的作用。

* 收稿日期: 2003-03-17

作者简介: 高风英 (1973-),女,山东省青岛市人,心内科主治医师,主要研究方向为心血管疾病的诊治 E-mail: Gaofengying995@163.com