

对中药现代化中有效成分研究的思考

中国药科大学(南京 210009) 孔令义* 杨 智** 闵知大

摘 要 根据作者在天然药物化学领域的研究经验,提出了在中药现代化中对中药有效成分研究的思路和方法,以与同行学者商榷,并供有关部门参考。

关键词 中药现代化 有效成分

中药有效成分是指中药中能够起到治疗疾病作用的化学成分,是几千年来我国传统中药治疗疾病的物质基础。我国传统应用最普遍的复方中药的有效成分可能是一系列多个化合物,包括组成复方的单味药的有效成分,复方煎煮过程中形成的复合物以及单味药成分的某些衍生状态,这些有效成分作用于体内多个靶组织或靶器官上,具有协同作用,产生显著并且全面的药效作用,最大限度地达到中医从整体上治疗疾病的目的。这就是复方有效成分的多样性,作用部位的多靶点,从而起到单味药不可替代的治疗作用。

中药有效成分的研究对中药现代化起决定作用。按照现代科学观点,如药材产地、真伪优劣、加工炮制、质量规范等,均应以其有效成分有无及含量高低为科学依据。我国有丰富的中药资源,在临床应用等许多方面更有着几千年来积累的经验,仅中药大辞典中就收载 5 767 种中药,但较深入做过一些化学成分或药学研究的仅近 100 种,对中药复方化学成分的研究更是微乎其微,即便是化学成分研究得比较深入的中药单味药,也都普遍存在着化学成分和生物活性研究的严重脱节。甚至我国 1995 年版药典收载的 522 种中药单味药中,真正搞清楚与临床记载药

效作用相一致的有效成分的也只是少数。由此可见,中药有效成分的研究在我国仍处于起步阶段,还有很多工作要做。笔者拟重点谈谈对中药有效成分研究的几点思考。

1 对中药单味药有效成分的研究

对中药单味药有效成分的研究目前至少有三方面:一是搞清楚单味药药效作用的物质基础;二是发现先导化合物并进行结构修饰,发展新药;三是为中药复方有效成分的研究奠定基础。但需要强调的是进行单味药有效成分的研究不能象过去一样走纯化学研究的老路,而需要化学工作者和药理工作者紧密配合,首先建立能够代表该药在中医理论中所能治疗症或接近于症的某一疾病的动物模型,在其跟踪指导下进行分离和研究,直至搞清楚有效成分的结构。在研究过程中要注重实效,不能在低水平上重复,对在我国传统医药学中有重要影响的一些中药,国家应增加研究投入,在一些有条件的单位建立相应的研究所或研究室,进行多学科协同作战,从药材质量、加工炮制、有效成分、药效毒理,临床应用等方面系统研究,阐明其中有效成分对诸方面的影响。

有效成分如系新化合物,且疗效确切,毒性较小,则有可能发展成为西药一类新药,如

* Address: Kong Lingyi, China Pharmaceutical University, Nanjing

孔令义 男,1964-03 出生。1992-07 沈阳药学院药物化学专业天然药物化学研究方向博士研究生毕业,获理学博士学位。1992-10~1994-12 在中国药科大学药学博士后流动站做博士后研究,现任中国药科大学中药学院院长,天然药物化学教研室教授,博士研究生导师。主持和完成了中国博士后科学基金、国家科委医药技术创新博士项目、江苏省杰出青年基金等科研课题。先后对短梗五加、白花前胡、紫花前胡、麻疯树、大戟、一品红、淫羊藿等中药的化学成分及其生物活性进行了深入系统的研究,在国内外刊物发表学术论文 30 余篇。

** 国家科委生命科学技术发展中心

青蒿素、鹤草酚等。但这种情况必须首先注意专利保护,使发展成为我国自己拥有专利权的新药。以有效成分为先导化合物,进行结构修饰,发展新药,也是目前药学科学中的一个热点,如果我们对中药中的有效成分进行结构修饰,寻找活性更高,毒性更低的新化合物,实际上也是我国发展新药的一个捷径。

2 对中药复方有效成分的研究

由于中药复方中有效成分的复杂性,研究有一定的难度,文献中也未见对复方有效成分深入的研究报道,实际上复方的化学成分并不等于组成复方的单味药化学成分之和,复方的有效成分也并非组成复方的单味药有效成分的简单相加。

中药复方在煎煮过程中可能生成了新的有效成分,我们认为中药复方有效成分的研究应严格按照中药传统用药方式,重点对其水煎剂进行全面系统研究,在研究过程中紧密结合已建立的能确切反映该复方疗效的动物模型。可将水煎液先进行醇沉,得到醇沉物(一般为大分子的多糖、蛋白质等)和醇溶物(一般为小分子化合物)两部分,经药理实验跟踪,确定有效部位。接着应建立有效部位的高效液相指纹图谱,并按照图谱应用经典分离技术和现代分离技术,如正反相硅胶柱层析、聚酰胺柱层析、葡聚糖凝胶柱层析、大孔吸附柱层析、高效液相层析、逆流分布层析和膜分离等,在动物模型跟踪下进行系统分离,在分离过程中一定要注意不接触酸碱,低温操作,以避免生成新的某些复合物或衍生状态等有效成分的结构被破坏。最后分离到的有效化合物和有效物质采用现代手段,如UV、IR、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、2D-NMR、X-ray、CD等,并参考有关各类化合物的光谱规律确定结构。无效组分或物质仅进行毒性实验,以确定是否有毒副作用。但要注意,由于复方有效成分的多靶性,有时用单一的动物模型不能完全反映复方疗效时,应同时采用多个动物模型进行跟踪筛选,以保证最大限度地反映复方的全面疗效,不发生漏筛现象,

分离鉴定出复方应用过程中全部的有效成分。还可根据这些有效成分在复方有关单味药中的含量或有效成分的前体在单味药中的含量进行配比,在动物模型上进行实验,并和复方药理实验结果比较,确定研究出的有效成分是否全面反映中药复方的药效。

3 重点进行几种常用中药复方的研究,力争打入国际市场

我国是中药的发源地,几千年来中药为中华民族的繁衍生息起到了不可估量的作用,同时也为提高世界各国人民的健康水平做出了一定的贡献。但由于中药的科学研究和技术水平较落后,影响了中药在国内外市场的销售,特别是影响中药在国际市场的占有份额。为了尽快改变这种不利局面,尽快将中药打入国际市场。在现有工作的基础上,我们应该选择几个在国内外有较大影响、疗效确切、使用方便、药味相对简单的代表性中药复方为研究对象,按国际规范进行全面研究。在这个过程中有效成分的研究应该得到足够的重视,按前述方法投入力量,经过努力应使复方的有效成分基本搞清楚。在此基础上,重点进行组成复方药材的基础研究,制剂及工艺的研究,质量标准的研究,药效学和毒理学的研究。在整个研究过程中,要将各项研究内容和有效成分紧密结合,应以有效成分这个药效作用最根本的物质基础作为科学依据,阐明各项研究内容的结论。为了与国际接轨,我们不仅对复方制剂中有效成分进行研究,还要对其中无效的化学成分进行系统研究,分离和确定这些化学成分的结构,并进行毒理学试验,评价其安全性。这样,我们就能把复方制剂中的有效成分,其它化学成分及以有效成分为依据制定的质量标准全部讲清楚。只有通过这样的系统研究,中药才能真正地得到国际上的承认,才能打消国际上对中药存在的疑虑和偏见,使中药真正地走向世界。

(1997-11-04 收稿)