

中药走向世界的障碍剖析与思路

中国科学院上海药物研究所(200032) 丁 侃* 方积年

摘 要 分析中药走向世界所面临的几个方面的困难与障碍,并提出了扫除障碍的一些思路。

关键词 中药 中药基因疗法 障碍

中药走向世界的标志应是世界上承认中医药学,对中医药同样纳入法律、法规管理,批准允许中药在医药市场上流通,同西药一样进入临床应用和医疗保险系统。

随着世界医药发展趋势,美国 FDA 不再要求中药是一纯品,可以是成分固定、临床疗效稳定的混合物。欧共体也有对中医药的统一立法^[1]。笔者分析了中药走向世界的 9 种障碍,并提出了扫除障碍的一些思路。

1 战略思想

中药走向世界是一系统工程,需要各学科专家、经贸专家和企业家认真研讨发展战略。近期一些传统出口药已制定出与国际接轨的质控标准,创原料药出口优质产品;同时加速单味药、复方制剂的作用机理研究,发挥中药善治慢性病和疑难杂症的特长,创制优质新药,并采用 GMP 标准生产中药以作为长期发展方向。

2 理解差异

中药用药是在中医理论,如辨证施治指导下防病治病,如果一些中药理论能用现代科技理论论证,西方人就可以正确地理解。如中药基因疗法学说认为中药核酸类物质口服后,在胆汁的作用下形成脂质体,通过脂质体转基因过程或以胞吞方式,使核酸物质在空肠上部与肠上皮细胞相互作用,使脂质体包裹的基因导入肠上皮细胞,行使基因治疗的作用。上述推论的正确性已被实验验证,这一

机制的揭示西方人就可以接受。

3 发挥特长

3.1 复方用药:中药用药精华是复方,要想使其被世界接受,就必须开展复方药理机制及药代动力学的研究。中药新药研究特别是复方研究难度大,没有成熟模式,70 年代复方新药研制以发现其中有效成分为研究主流,一般对有效成分进行分离与提取,以提取物为基础制成新药^[2],复方已完全失去其真正有机配伍的特性。现在的思路改为根据处方中药的配伍理论,研究处方中药所含化学成分,再进行工艺及药效毒理研究,以进一步拟订质量标准。可把复方当作一味药来研究,首先结合复方剂型及临床疗效,优化最佳提取方案,然后对优化提取物进行成分分析,如发现新成分,再根据有机化学理论推导可能的来源。基于上述结果,反推复方配伍的科学性,优化配伍,再进行药效检查。如此再深入研究药代动力学,定出质控指标,即可获得高质量的复方制剂,这应是一更为合理的研究模式,其间药效的验证应尽可能多结合靶受体竞争筛选,以节省时间,提高研究水平。

3.2 中药新药研究:有三方面优势,即首先中药进入体内组分多为复合物,对一个疗效确切的单药或复方深入研究直至发现高效的组分,这在理论上是可行的;其次,中药对调节人体免疫功能有独到之处,对老年性疾病、慢性病以及一些疑难杂症有优势;再者,由于

* Address: Ding Kan, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai

丁 侃 男,1996 年 6 月获中国药科大学药理学专业理学硕士学位,现为中国科学院上海药物研究所植物化学专业博士研究生。已在全国专业会议和国家级刊物上发表研究论文 10 余篇。

中医药理论以及数千年的临床经验指导,使在中药新药开发上能克服盲目性。

3.3 发挥基础理论和资源的优势:我国有31所中医药学院,167所中医药研究机构和人员,是开发新药的基本力量。通过大企业优化组合可组建我国高水平的科研-生产-营销一体化的中药制剂高科技园,形成中药新药研究方面的优势,以12772种中草药为源泉,1000种左右已在近年批准的中药新药和4000种注册上市的中成药作基础,进一步深加工,一定可以创制出自己的拳头产品^[3]。

4 质量控制

中药原药材、成药质量尚未达到国际标准,这是目前中药走向世界的主要障碍。日本占有世界中成药出口额的90%^[4],我国中药仅占世界市场的3%左右。其根本原因是未有满足国际市场要求的质量标准。WHO编制的第三版国际药典中,编写了植物药的质量检验通则^[5],对此,我国应参照此标准;同时,国家医药信息部门应迅速收集西方各国有关进口药的质量标准,制定出口中药质量标准,首先要解决药材的基原鉴定、同名异物、同物异名、道地药材不道地等问题。

道地药材的化学成分可能由遗传基因产生,也可能是地理生态因子形成的^[6]。成分的不同也带来毒性的不同,如银花药材中的LD₅₀:蜜银花<济银花<山银花^[7]。对此应严格执行国家药典标准对种的鉴定,同时应用分子生物学技术来弥补依据分类学划分物种的宏观观测水平上的不足,因为经典形态分类研究药材来源易引起争论^[8]。90年代在多聚酶链式反应(PCR)技术基础上发展起来的随机扩增的DNA多态性分析(RAPD)^[9]就可用于药材鉴定,这种技术的应用将大大增加药材传统鉴定的现代科学“含金量”,同时为生产科研用药正确,出口药材的道地性以及创世优产品作出根本保证。其次,近期内应尽快解决重金属、农药残留检查和中药毒物应用等标准,因为这是各国对中药反映强烈

的地方,如韩国还要求消除栽培、保管储藏中可能产生的有害化学物质污染,其中包括重金属、农药残留、真菌、霉素^[10]。虽然我国也开展了一些中药重金属与农药残留量的研究^[11],但力度远远不够。中药有毒药物的应用是国外反映强烈的又一焦点,例如日本禁用朱砂、雄黄;马来西亚禁用附子、川乌、草乌、火麻仁;新加坡禁用马钱子、牛黄、蟾酥。所以我国应有的放矢地在生产中成药时避开一些有毒中药的应用或寻找替代品。

此外应有计划地加强中药质量标准研究,采用一些先进的分析方法,诸如毛细管电泳、激光底物辅助解吸电离/飞行时间质谱法以及各仪器的联用等。

5 提高研究水准

中药生产上未全面实施GMP,科研上没有GLP是走向世界最根本的障碍。1987年~1994年审批的新药中,一类药仅占5.98%,二类也只占4.34%^[12];而各类药中,原料药及药材占72.73%,涉及剂型为比较简单的粗制剂,无一是从中药材中提取的成分及其制剂。1990年,中成药只占出口中药的1/3,大部分仍为原药材。此外,中药新药研究宏观调控未能发挥作用,重复研究浪费人、物、财力,限制中药走向世界的速度。中药新药品种的结构也欠合理,补益药比例较大,占23.58%,而对急重症,如心脑血管疾病、肿瘤、肝炎、艾滋病等治疗用药比例较小。国家应成立新药研制咨询中心,分期向各科研单位、企业发布新药申报研究动态,同时实行新药查新预审制度,防止低水平重复。

6 原药材生产

对一些大宗药材,国家应统一栽培地点,因为生态地理环境对药材有效成分有直接影响,如青蒿素的含量因原药材种植地点不同而有显著差异^[13]。药材栽培尽可能少用农药,以免产生残留量。对入药部位为地上的应向无土栽培发展。开展栽培中药的地质研究,改良土壤,使重金属问题控制于萌芽状态。栽培应引入高科技,如抗病毒方面:可利用植物

病毒的 DNA 基因及利用反义 RNA 等 3 种方法^[14]；又如烟草花叶病毒(TMV)^[15]、黄瓜花叶病毒(CMV)^[16]和马铃薯 X 病毒(PVX)^[17]的外壳蛋白基因分别可在烟草、番茄和马铃薯中表达。这些病毒对药用植物也造成危害^[18]。抗虫害方面：可用生物类毒素杀死危害中药生长的鳞翅目害虫，这些内毒素基因能稳定表达和遗传^[19]。加工炮制同样影响中药质量^[20]，所以全国应在开展中药炮制原理研究的基础上统一炮制规范。仓储保管中应消除一些有毒成分的使用，以杜绝有毒成分在中药中出现。

西方多数国家现仍把中药视为一种辅助治疗药而非作为真正具有疗效的药品，根本的措施应是实行生产高科技化。日本、韩国中草药生产已实施 GMP 要求^[21]，我国也应坚决实施。

7 保密处方

中药处方的保密问题未能解决。保密处方多具有其适应症的良好功效，且经过长期临床验证，疗效确切，是最有希望和前途的可创新药的复方。但由于审批必须公开处方，从而使得这类药走向世界存在顾虑，对此应首先申请专利后再进行研制生产。

8 加大宣传力度

中药宣传交流还不够，使得世界了解中药缺乏应有窗口与机会。对此国家应多派些知名中医药专家到西方各国进行学术交流活动，尽可能使得国外一些知名大学增设中医药课程，进行国际间中药合作研究。同时国内一些有一定水准的中医药大学、相关研究机构应吸引国外有志之士前来学习，每年定期召开一些国际中医药研讨会、成果展览会，全面、多层次地宣传中医药特点与优点。

9 经营管理

中药营销贸易水平不高，使中药出口处于竞争劣势。一方面应学习国外一些先进的营销贸易经验，另一方面应成立专门机构研究各国审批进口传统药注册的各项要求，做

到知己知彼，从而制定正确的营销策略。天然产物在发展中国家所占比例较高，我国应加强同发展中国家以及东欧的传统药交流合作及贸易往来，使得中药能在这些国家获得承认及应用，最后占领欧美市场。

此外，现在中药可通过 5 种形式申办 FDA 认可手续：1) 食品类；2) 健康食品；3) 营养补充剂；4) 国家验证号；5) 国家新药。后两种形式需花相当长时间，而前三种形式相对容易一些，作为星火计划可优先开发以发挥中药“药食同源”的特点。

1997 年已有 10 个品种的中药在美国获得“绿卡”，首次通过美国 FDA 机构审批，可在美合法上市。应该说中药正面临着前所未有的挑战，只要抓住机遇，制定对策，知难而上，就一定能堂堂正正地走向世界。

参考文献

- 1 黄连帅. 中药临床药理学与治疗学杂志, 1997; 2(2): 145
- 2 谢 鸣. 北京中医药大学学报, 1996; (5): 15
- 3 肖培根. 中草药, 1996; 27(增刊): 1
- 4 牛建昭. 中国医药学报, 1994; 9(5): 55
- 5 田颂九. 中草药, 1996; 27(增刊): 3
- 6 黄璐琦. 中国中药杂志, 1995; 20(11): 643
- 7 王玉英. 中药材科技, 1982; 2: 7
- 8 邓务国. 生物学通报, 1994; 29(1): 7
- 9 Williams J G K, *et al.* Nucleic Acids Res, 1990; 18: 6531
- 10 李 力. 中药新药与临床药理, 1993; 4(4): 17
- 11 朝桂茹, 等. 中国中药杂志, 1996; 21(10): 591
- 12 原思通, 等. 中国中药杂志, 1996; 21(9): 571
- 13 陈和荣, 等. 中药通报, 1986; 7: 9
- 14 程玉惠. 遗传, 1981; 13(4): 49
- 15 Power A P, *et al.* Science, 1986; 232: 738
- 16 Cuzzo M M, *et al.* Bio/Technology, 1988; 6: 549
- 17 Hoekemo A, *et al.* Bio/Technology, 1989; 7: 273
- 18 姚宗凡, 等. 常用中药种植技术. 北京: 金盾出版社, 1993: 32
- 19 Naeck M, *et al.* Nature, 1987; 328: 33
- 20 唐恢天. 中草药, 1986; 17(2): 26
- 21 姜廷良, 等. 国外中医药市场预测与分析. 北京: 学苑出版社, 1993: 60

(1997-11-10 收稿)