

浅议日本汉方制剂及西欧标准提取物的研究经验

沈阳药科大学中药系(110015) 沈 嘉*

摘 要 从几个方面浅议并探讨日本汉方制剂及西欧标准提取物的研究经验,可资借鉴,以促进中药现代化并走向国际市场。

关键词 汉方制剂 标准提取物 分子水平 细胞水平 医疗保险

日本传统的草药治疗称汉方医学,它渊源于中国,又融合了日本民族的特点,所用制剂称汉方制剂,其处方几乎全部出自中国古代经典医著。西欧最著名的标准提取物为银杏标准提取物和人参标准提取物,都是传统中药,经过吸收现代科学的新技术发展成为国际通用的药物。他们的成功经验对促进我国中药的现代化将有益处,笔者拟以亲身体会,从几个方面加以介绍。

1 汉方制剂及标准提取物的研究经验

1.1 保持传统中药特点和优势:汉方制剂除采用经典中药复方外,还应用现代科技,生产出保持汤剂品质的萃取物粉末,在药理研究、临床应用方面也保持了中医药注重整体调节、标本兼治、同病异治、一方多用等特点。以黄连解毒汤为例,药理研究已包括对实验性高血压、慢性脑缺血的作用,对胃粘膜的保护及对自身反应性的影响等方面;在临床治疗高血压处方中应用率较高,并较多地应用于治疗脑血管病,如脑梗死、脑出血后陈旧性半身不遂、阿耳茨海默型老年痴呆症及带状疱疹、湿疹、失眠、上消化道出血等^[1~5]。

1.2 注重治疗疑难疾病:据1991年统计,日本临床上应用120种汉方制剂及150种汉方生药的传统处方治疗的主要病症中,慢性疼痛、变态反应、消化系统及肝病患、循环疾患、

植物神经失调及免疫系统疾患分别占24%、12%、10%、10%、9%和6%^[6]。

以治疗变态反应疾患为例,日本医生报道,用黄芪建中汤、归芪建中汤、小建中汤、四物汤、黄连解毒汤、柴胡剂、活血化瘀剂等复方制备的汉方制剂显示了较好疗效。其它报道如:并用清热剂与活血化瘀剂治疗特应性皮炎颜面红皮病型皮疹;用黄连解毒汤及白虎人参汤治疗泛发性脓疱性牛皮癣^[7,8]。

日本汉方公司致力于汉方制剂的国际化,据《汉方医药新闻》1991年报道,历来主张“汉方药是违法的药”的美国FDA终于给“TJ114 津村柴苓汤”签发了临床实施许可证(IND)。据称原因是:研究资料完整,可信性高,疗效确切,制造技术合乎规范。美国的类风湿关节炎患者很多,目前西药尚无特效药。柴苓汤对治疗免疫反应疾患有效,由此顺利获准并于1994年在美国完成了Ⅱ期临床实验^[9]。日本也关注着中国临床行之有效的抗类风湿中药复方制剂,广州中医药大学的“通痹灵”表现出良好的抗类风湿及强脊炎效果,日本与其合作,对此制剂作了标准DBA/1J鼠关节炎模型(CIA)及明确有效成分之一的调节细胞亚群作用等系列研究^[10~15]。

1.3 遵循西方新药的开发程序和方法:除研

* Address: Shen Jia, Department of Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang

沈 嘉 女,1982年毕业于沈阳药学院,学士,高级工程师。从事药用植物有效成分富集提取及活性测定工作。1991年~1993年在瑞典Uppsala大学生物医学中心进行药用植物中血小板活化因子(PAF)拮抗剂、5-脂氧合酶、环氧合酶抑制剂的体外筛选工作,参加银杏标准提取物研究工作。1996年8月~1997年3月应日本岛根医科大学邀请,参加文部省课题,进行复方中药中抗炎及免疫调节成分研究等。在国内外刊物上发表论文10余篇。“无糖富集有效成分提取物及其制品”获国家发明专利。

究及质量水准限制外,中药在欧洲等发达国家未被普遍接受的重要原因之一是研究的方法学问题^[16]。西方开发新药经过系列研究,包括特殊,一般药理,急、慢性毒性试验,三致试验,动力学,体内代谢,临床前药理,1期~3期临床,并进行双盲法、安慰剂对照等。对提取物而言,只有标准提取物才可以进行上述研究,如银杏标准提取物,BN52021及其同系物,黄酮糖苷类所作的深入研究、质量标准的精确控制为临床前研究及大批量临床提供了科学保证^[17]。

1.4 符合发达国家的市场、生产及社会需求:银杏标准提取物,如EGb761、GK501中的主要有效成分银杏内酯和黄酮糖苷的生理活性,对在西方发病率较高的心脑血管疾病的治疗极为对症^[18,19],并且随着人口老龄化的加速,其应用量将逐年增加。这种适应症广、用量大的特点决定了它们的价值。高投入、国际公认的高水准研究使其可在欧洲联盟免检通销,并在国际大市场流通。如瑞士Pharmaton设在各国的子公司可以GK501、G115为原料,加工成单、复方的药品和保健品;各国的一些小制药公司购买Pharmaton的标准提取物,加入乳糖即可直接打片制成银杏人参复方、单方的保健品或口服液(如Gin-Gin),再免检销到欧洲其它国家。

1.5 分子水平、细胞水平研究:以柴苓汤的产品介绍书为例,在“药效药理”一项内容上作了如下报道:1)抑制实验性过敏反应(土拨鼠、大鼠);2)抑制拮抗化学中间体的游离和产生(体外);3)抑制 β -受体的减少(体外);4)抑制葡萄糖类皮质激素的减少(体外);5)抑制IgEFc ϵ 受体-CD₂₃的出现(体外);6)改善气管粘膜纤毛的运输作用(体外)^[17]。

银杏标准提取物中明确结构的活性化合物数目达40个以上,对其都有精确的定性、定量测定手段。其中主要活性成分(或同系物中活性最强者)的生物学、药理学研究达到了受体、酶、细胞等分子水平^[17,20,21]。

1.6 运用现代高新科学技术:日本政府在

70年代初开始在制药企业(包括汉方制药厂)全面推行最佳生产工艺规范(GMP),最佳实验规范(GLP),最佳供应规范(GSP),市场信息反馈规范(PMS),使汉方药的科研、生产、销售等环节全面实现了科学化、规范化管理,为汉方制剂现代研究的持续、稳定、高水平的发展与国际接轨提供了保障^[9]。

标准提取物在分子的化学结构确定,生物学的特异性受体、酶活性、细胞通道、植化分离、质控等方面全面应用了高新技术^[17,20~22]。现代化的生产还体现在可集中处理、综合利用植物残渣,消除环境污染,也带动了银杏大规模人工栽培研究,使其管理、采集等方面达到机械化、半机械化水平。

1.7 符合西方医疗保险制度的要求:在欧洲,部分国家的保险公司只负担在正规医院及合法开业诊所中实施的中医药治疗费用,并要求实施者必须为西医大夫。在日本,保险公司负担日本产的被政府纳入国家健康保险制度中的汉方制剂的费用。

标准提取物制品符合保险公司的认保范围,90年代初银杏标准提取物在德、法两国已进入处方量最大的药品行列之中,1991年处方额为28.7亿马克^[23]。1976年日本政府将百余种汉方制剂纳入国家健康保险制度时,其生产金额为100亿日元,5年后就急速增长为1673亿日元。可见医疗保险制度是重要的制约因素之一,制造商对研究的高投入完全可从临床应用及医疗保险体系的运营中得到回收。

2 借鉴经验,促进中药现代化研究

2.1 注重发展确有特殊疗效的传统中药:“通痹灵”治疗类风湿关节炎及强脊炎效果明显,这两种疾病在日本、西方都属于难治疾病,西药对其疗效欠佳。日本人抓住这一课题,给“通痹灵”立项为“日中合作研究汉方制剂对难治性疾病的临床、药理作用的客观评价”,由于注重及时开发治疗这类疾病的复方药,因而取得良好的效果。同样原因,瑞典政府投资研究南美洲抗银屑病传统药用植物提

取物 Calaguala;英国用防风、荆芥、赤芍、木通等 10 余种中药治疗湿疹获得良效,故也进行了这些中药的质量及临床的研究^[24,25]。

德国西医是世界一流的,故经西医可治疗病症不会找中医治疗,而且保险公司也不会同意为此支付费用。德国唯一的一家中医院开诊 6 年以来,共收治 5 785 例次住院患者,均为经过西医多年治疗而疗效欠佳者,有的病例是经过西医多次手术治疗后而病情加重者^[26]。有文章介绍德国保险公司对“富贵病”的治疗很感兴趣,如:慢性肾功能衰竭、类风湿性关节炎、过敏性疾患、癫痫、小儿大脑不全等。对这些疾病的治疗,中医药虽不能说有绝对优势,但蕴藏着巨大的潜力^[27],雷公藤制剂即是一个实例。西方对中国开发的这一制剂极为关注,也进行了大量的研究,如雷公藤中免疫抑制成分鉴定;提取物对人的免疫反应;提取物对标准 DBA/1J 鼠的 CIA 的免疫抑制等^[28~30]。所以我们应注重开发那些西药难以治愈而对此确有疗效的中药。临床上的大量需求可以使这类中药超越发达国家药政法规的限制及医疗保险体系的经济制约,通过各种渠道进入发达国家,这种事实上的中西药互补现象将是一种发展机遇。

2.2 注重开发市场需求量大的药用植物:西欧不受传统中医药理论的限制,注重的是社会及市场的需求,因为事实上不是很多药用植物都有这样大的市场需求,可以或有必要被开发为标准提取物。除银杏、人参外,一些公认具有适应原作用的药物,如刺五加、北五味子、红景天及睡茄也适于开发成标准提取物,而前三种即为中草药。

标准提取物的深入研究也可带动系列副产品的开发,如银杏标准提取物的系统研究生产出系列产品,包括:临床上用于移植排斥、血液透析的静注 BN52021;各种单、复方制剂及保健食品、口嚼糖、化妆品、浴用品等。一些临床适应症广、用量大并可综合利用的药用植物如葛根、丹参、黄芪等完全可以开发出相似的系列产品,产生类似的市场流通规

模并创造出巨大的效益。

2.3 应用高新技术提高研制水平:汉方制剂和标准提取物的物理性状好,有效成分富集程度高(银杏标准提取物中有效成分含量是原料中的 50 倍),故可应用现代制剂技术将其制成质量稳定、剂量小、服用方便的剂型,这也是其在快节奏的发达国家中得以流行的因素之一。

总之,学习汉方制剂和标准提取物的研究经验,最重要的是为我所用,使传统的中药与现代自然科学融会贯通,才可促进中药走向世界,成为国际通用的药物。

参考文献

- 1 ツムラ医療漢方制剂. Tsumura Kampo Medicine for Ethical Use. 株式会社ツムラ, 1996;3
- 2 崔存利,等. 国外医学-中医中药分册, 1992;14(5):1
- 3 张丽娟. 国外医学-中医中药分册, 1992;14(2):45
- 4 王克勤. 国外医学-中医中药分册, 1992;14(4):35
- 5 李求兵. 国外医学-中医中药分册, 1992;14(6):33
- 6 王克勤. 国外医学-中医中药分册, 1993;15(4):34
- 7 张志军. 国外医学-中医中药分册, 1993;15(4):39
- 8 樊海. 国外医学-中医中药分册, 1992;14(4):42
- 9 陈耀祖. 科学, 1997;49(2):41
- 10 陈纪藩,等. 中国中西医结合杂志, 1994;(增刊):163
- 11 Li Songhua, et al. Clin Experim Pharm Physiol, 1996; (23):236
- 12 李颂华,他. 日本临床风湿杂志, 1993;(5):123
- 13 奥西秀树. 汉方制剂の難治性疾患にわけ治療效果. 1997;3,108
- 14 小林裕太,他. 日薬理誌, 1997;110,(補冊):132
- 15 沈嘉,等. 中草药, 1997;28(12):718
- 16 Scheid V. 国外医学-中医中药分册, 1994;16(4):12
- 17 Kleijnen J, et al. Lancet, 1992;340(7):1136
- 18 Braquet P, et al. Pharmacol Rev, 1987;39:97
- 19 Wenche N A R, et al. Drugs Future, 1990;15(6):597
- 20 Sticher O. Planta Med, 1993;59:2
- 21 沈嘉. 沈阳药科大学学报, 1996;13(1):63
- 22 Hosford D, et al. Prog Med Chem, 1990;27:325
- 23 Kimbel K H. Lancet, 1992;340(12):1474
- 24 Tuominen M, et al. Planta Med, 1992;58:306
- 25 Sheehan M P, et al. Lancet, 1992;340(1):13
- 26 廖家桢. 中国中西医结合杂志, 1997;17(11):698
- 27 杜念春,等. 国外医学-中医中药分册, 1995;17(4):64
- 28 Gu W Z, et al. J Rheumatology, 1992;19(5):682
- 29 Tao Xuelian, et al. J Pharmacol Exper Therapen, 1995; 272:1305
- 30 Tao Xuelian, et al. Arthritis Rheum, 1991;34(10): 1274

(1998-03-16 收稿)