

## 中药产业的可持续发展与 GAP

天津医药集团有限公司(300052) 刘振武\*  
天津中新药业集团股份有限公司 李满飞

**摘要** 从影响中药材质量的主要因素,论述了实施 GAP 和新技术的应用对中药产业可持续发展的重要意义。

**关键词** 中药产业 GAP 可持续发展

随着中药在人类健康事业中起的作用越来越大,中药产业的规模也日趋扩大,在全世界药品市场上,国际植物药市场份额超过 270 亿美元,欧共体国家植物药市场发展要快于化学药品,每年植物药的销售以 30% 左右的速度增长。英国自 1978 年以来植物药市场的购买力上升了 70%,法国上升了 50%,美国植物药市场每年以高于 20% 的速度增长。我国的中药产业已初具规模,据 1996 年统计,全国有中药工业企业 1 059 家,固定资产原值 133.4 亿元,年工业总产值 235.4 亿元,销售收入 230.8 亿元,中药工业实现利润 19.1 亿元,完成利税 37 亿元,出口创总值 5.89 亿美元。我国为中药大国,但在世界植物药市场所占份额仅为 2% 左右,我国国内中药产值仅占药品总产值的 21.5%,低于世界天然物质制成的药品占药品市场的 30% 的水平。制约我国中药产业可持续发展的原因是多方面的,包括产品水平不高,产品标准不规范,应用基础研究不深入,产业规模不集中,市场开拓不到位等,最关键的因素是药材的标准化,饮片的标准化和中成药标准化的实施。北京日报 1997 年 11 月 30 日报道,北京药材有 26% 不合格;张家口市 1996 年全年抽查 322 批次药材,最好的经营单位不合格率为 25%,基层和个体医疗机构的药材不合格率高达 97%<sup>[1]</sup>。药材标准化首先必

须认真实施 GAP 即《药材生产质量管理规范》,现就中药材质量对中药产业的可持续发展的影响以及实施 GAP 的重要性谈几点看法。

### 1 影响中药材质量的主要因素

1.1 药材来源:中华人民共和国药典 1995 年版一部收载中药材、植物油脂等 522 种,多来源的 123 种,占 24%,这是基于“异种异质”为基础的,但必须保证药性、效能与正品无大的出入才行。目前,商品中药材实际上多数是多来源的,同一药材不同来源其质量多有差异,有的化学成分和药理作用也不同,如石斛,药典收载环草石斛、马鞭石斛、黄草石斛、铁皮石斛和金钗石斛等 5 种。我们调查和实验结果<sup>[2~4]</sup>表明:商品石斛来源于 39 种以上的原植物,药典收载的铁皮石斛和金钗石斛不是主流商品,除环草石斛、马鞭石斛、黄草石斛是主流商品外,还有未收入药典的同属植物,以及金石斛属和石仙桃属一些植物也是主流商品,而且同名异物和异物同名等混杂现象严重,同一产地同一批药材混有几种甚至十种植物的茎、根茎和假鳞茎,如广西南宁医药站购的商品石斛叫“黄草节”,其中混有兰科 5 个属 13 种以上原植物的茎、根茎和假鳞茎,仅有少量的药典收载的马鞭石斛和黄草石斛。出口到日本和香港的石斛主要是非药典收载的品种。我们对 28 种石斛

\* Address: Liu Zhenwu, Tianjin Medical and Pharmaceutical Group Co., LTD., Tianjin

37 个样品作了 8 种成分的定性比较,并对药典收载的其中 3 种石斛作了化学研究,结果表明,各种石斛所含成分种类差异很大,共同成分少;对 28 种石斛的总生物碱、多糖作了含量测定,结果表明种间含量差异大;药典收载的 5 种石斛测定结果为:金钗石斛、黄草石斛、环草石斛、马鞭石斛和铁皮石斛的总生物碱含量(%)分别为 0.755, 0.446, 0.521, 0.146 和 0.105, 多糖含量(%)分别为 22.50, 22.35, 30.48, 23.55 和 18.20。同时对 20 多种石斛作了 15 项指标的药理实验,结果表明各种石斛药理作用差异大,有的作用强,有的作用弱,有的无明显作用,尤其药典收载的黄草石斛毒性大,有些药理作用与其它品种相反。据报道,与石斛同样情况的中药还有许多,如贝母、丹参、沙参、木香、白头翁、麻黄、甘草、龙胆、防风、天花粉等。由此可见,药物的安全有效性与植物来源有密切的关系,应该科学地鉴定植物来源才能保证用药安全有效。

1.2 生长环境:古代医学认为,药材生长环境不同,其禀受天地在阴阳之气亦不同,因而其疗疾治病亦有差异<sup>[5]</sup>。例如生高山之药,多主祛风散寒,如雪上一枝蒿;长深谷阴凉之品,则主清泄实火,如黄连;水泽卑湿之药,主利水渗湿,如泽泻;横行山岗脊梁之品能疏通经络,如络石藤;瘦瘠之地,其药性劣,如麻黄;沃土之药,性主补益,如人参。诸如此类,皆源本说。古代医学家,以之解释药性,亦不无道理。这些客观情况,不无规律可探,不同生活习性的药种是如此,同属一种药物,其生境不同,功能亦有强弱之别。现代生药学研究结果表明,由于药材生境的土壤、日照等条件不同,而使所含有有效成分有较大差异,要找出质量与生态因子<sup>[6]</sup>的相关性。生态因子主要指气候、土壤生态因子,要注意选择与植物的生长、体内生理生化活动(尤其是与酶活动、次生产物代谢等)密切相关的因子,如气候生态因子中反映环境的光、水热条件的因子(日照时数、植被覆盖率、降雨量、均温、昼夜温差

等);土壤生态因子中反映土壤肥力状况的因子(有机质、氮、磷、钾含量等)和有机元素含量等。土壤、水分、温度、光、大气、地形、生物等因子以及人为等因素对植物、动物、矿物药的质量均有显著的影响。如生长在石头上的金钗石斛总生物碱含量可达 0.9%,而生长在树上的仅含 0.5%,又如植物桑寄生寄生于桑、柿、柚、槐、枫、龙眼、荔枝、沙梨等植物上的干燥带叶茎枝,含槲皮素、蒹蓄苷等成分,具有补肝肾、祛风湿、强筋骨、养血、安胎和降压等功效;而该植物寄生于马桑的带叶茎枝不能作桑寄生用,其化学成分为马桑内酯等成分,可治疗精神病等,但毒性过大,不常用。再如,麦角菌科虫草菌寄生在蝙蝠蛾幼虫上便形成冬虫草菌;寄生在蚱蝉幼虫上便形成蝉花,二者的药性、药效均不同,因此,作为药材培养时应考虑到环境对药材质量的影响因素。

1.3 产地:“同种异地”的药材质量有明显差异,环境是化学物质形成和变异的重要因素(即生态地理因素),因此产生了“化学宗”的分类单位<sup>[7]</sup>,这是道地药材形成的理论基础。我国有道地药材约 200 种,如川药、广药、云药、贵药、怀药(四大怀药)、浙药(浙八味)、关药、北药、西药、南药等。因道地药材疗效好,历史悠久,配方出现率最高,所以其生产数量和产值在整个中药材中占比例很大。因此发展道地药材的生产是保证药材质量的重要措施。

1.4 采收:药材的合理采收与药用植物、动物的种类,药用部分和采收季节有密切关系。药用植物在不同生长发育阶段,其有效成分含量不同,因此采收时既要考虑到产量,又要注意有效成分含量,以期获得高产优质的药材。如小蔓长春花中长春胺的含量在 5 月份前为 0.5%以下,9~10 月可达 0.8%;蝻蒿中山道年含量有两个高峰期,7 月中旬叶中含量为 2.4%,8 月下旬花蕾中含量也为 2.4%,所以在这两个高峰期采收为宜。另外还应考虑到有效成分的总量,即单产量乘以有效成分含量,总量最大值时,即为适宜采收

期。土鳖虫主要依靠饲养提供商品药材,而饲养所用饲料、采收加工时是否喂食、加工方法等因素影响到药材质量;目前有不少土鳖虫商品药材腹内含物过多而质量欠佳<sup>[8]</sup>,原因是在采收时没有禁食,目的是增加药材的重量,结果影响了土鳖虫的质量。针对根和根茎、叶和全草、树皮和根皮、花类、果实和种子、菌、藻、孢粉类、动物类等的不同生物学特性,指定合适的采收期,对保证药材的产量和质量有重要意义。

1.5 加工:多数药材需要加工,目的是纯化药用部分,缩短干燥时间,防止霉烂虫蛀,增加疗效。常用的方法有:取舍加工、水洗、水煮、蒸、浸、蒸馏、烟熏、火燎、硫磺熏、自然发酵、石灰拌、切,还有加工成一定形状、捆扎、干燥等加工步骤也影响药材的质量。例如,石斛经火烤加工成“枫斗”后,多糖含量增加,疗效亦加强,国内外市场价格提高上百倍;又如,石斛加工中烘烤温度过高,水烫或蒸的时间过长,均可使成分含量损失,但对石斛繁杂的去叶鞘加工步骤,因叶鞘中生物碱等的含量也很高,是否可免去这一工序值得探讨。再如人参和蟾酥等加工要忌用铁器,由此可见,加工的每一步骤都有可能影响药材的质量,应加以重视。

1.6 干燥:药材水分含量在15%以下,可防止虫霉之害,便于贮藏。方法有晒干、阴干、烘干、焙干、远红外加热干燥、微波干燥、冷冻干燥等。因干燥方法和温度对药材质量影响很大,如要保证色泽鲜艳的叶类、花类、草类以及含挥发性成分的药材质量要采用阴干方法;久晒麻黄,颜色变黄,生物碱含量降低;药材烘干温度以不超过60℃为宜。

1.7 炮制:炮制的目的有三个,一是改变药物的性能,缓和或提高疗效,如生用大黄泻下,酒炒或酒蒸后能缓和其泻下,炒炭后能止泻、止血。生首乌可润肠通便,制后能补肝肾、益精血。黄芩酒制后在水煮汤液中黄芩苷含量较未处理的高出30%以上。二是降低或消除药材毒性、刺激性或副作用,如川乌、草乌、

马钱子、半夏、南星、甘遂、肉豆蔻、巴豆等的炮制。三是增加有效成分的提出率,如穿山甲炮制后的丝酪环二肽含量比未炮制的要高得多<sup>[9]</sup>。还有葛根、当归、远志、延胡索、天麻等的炮制亦有此类情况。炮制方法在古代“炮制十七法”的基础上有了一些改正和发展,科学实验为中药材炮制提供了理论依据,从而形成了《中药炮制学》,这对提高药材质量和疗效有重要意义。

1.8 贮藏:药材多贮藏于货棚和仓库中,影响药材质量的因素有:生霉、虫蛀、污染、贮藏时间过长等,使药材受虫、霉、霉害、变形、变味、变色、走油、有效成分降低等,所以要采取措施加以保护。如用物理方法:保持清洁、干燥、低温、避光、充氮降氧储藏、空调、红外线、微波和<sup>60</sup>Co照射等;生物方法:用病毒、真菌或激素防止虫霉;化学方法:“触杀剂”和“熏蒸剂”;也可经验贮藏如:花椒、山苍子、天然樟脑、丹皮、大蒜等可防止某些药材虫霉。贮藏时间过长,药材质量亦下降,如金钗石斛、黄草石斛、罗河石斛等贮藏时间越长,总生物碱含量越低。

1.9 伪品或掺杂:中药的伪品或向中药中掺杂其他物质是人为的造成伪劣药品,严重地影响到药品的安全性和有效性。最近我们对安国药材市场等地的调查发现,目前中药材的伪品、代用品和向中药材中掺杂其他物质的现象日趋严重,如出售以猪血等制成的假血竭,以九节菖蒲冒充冬虫夏草,用淀粉加杂物以模子成形后冒充冬虫夏草,以水蛇的幼蛇冒充白花蛇,以塑料压成片冒充穿山甲,向炮炙穿山甲中浸入大量盐分,向鸡内金中加入食油使其增加重量,向金银花上喷洒糖浆,再沾上沙子,以增加重量,以云南石仙桃代替石斛等,尽管药检部门、工商部门在中药市场管理上做了大量工作,但少数唯利是图的不法分子不断变化伪造和掺杂中药的手段,所以仍无法控制中药伪品和掺杂品在市场上的流通,这是值得有关部门高度重视的问题。

另外还有运输过程雨淋、曝晒、切制饮片

类型、厚薄和操作、处方配制、煎煮方法和服药方法等环节均影响药材的质量和疗效。

## 2 中药产业的可持续发展与 GAP 计划的启动

影响中药材质量因素是多方面的,应从各个环节加强管理,实现规范化生产。目前,国家药品监督管理局、科技部、经贸委提出的中药材生产将启动 GAP 计划,并着手起草 GAP 指导原则及有关项目的标准操作规程(SOP)<sup>[10,11]</sup>,这表明我国推行 GAP 已迈出了可喜的一步,将成为我国药材生产的里程碑,这是中药产业可持续发展的重要保证。

2.1 发展优质中药材生产基地:目前我国引种栽培的药用植物有 2 000 余种,其中野生药材变家种的约计 200 余种,从国外引种的有 30 余种,饲养的药用动物有 30 余种;但就商品药材而言,仍有相当大数量的药材靠野生资源提供,要确保药材质量的稳定性,应加快野生药材变家种的速度。天津的某些药厂对用量大的药材,如川芎、丹参等多采用固定进货渠道,固定产地的道地药材,并准备建立药材生产基地,以确保药材质量稳定性,实现中药材的“名牌战略”。

2.2 启动中草药资源可持续利用工程:绿色中药材<sup>[12]</sup>是指无污染、安全、优质的中药材。栽培过程应严格控制与药材质量密切相关的主导生态因子,重点是病虫害防止方法,土壤、水质、肥料、空气质量等的控制,使生产的中药材无化学农药的残留,重金属含量低,有效成分含量稳定,疗效高。完善中草药区划,根据中草药最适宜的生态环境积极发展道地药材,推广优良品种,对特殊生活类型中药材的栽培要加强研究,如附生药材石斛,寄生性药材冬虫夏草,共生药材茯苓等。珍稀濒危重要动物药要采用生物技术如克隆技术等扩大繁殖或寻找代用品。要保护中草药的多样性<sup>[13]</sup>,建立药用动物、植物保护基因库,建立药用动、植物的自然保护区,合理利用资源以防中药材资源的过度耗竭。

2.3 新技术的推广应用:在中药产业推广应

用新技术使中药产品产量和质量提高,成本降低。

2.3.1 小植物的大规模培养:铁皮石斛的种子极细,一个果实中有无数种子,但在自然条件下其种子不萌发,通过组织培养的方法可使其萌发成试管幼苗,再移栽到自然环境中去,该技术在浙江等地已获得成功。铁皮石斛加工成枫斗出口,每公斤价值超过 3 000 美元。

2.3.2 代谢产物的发酵生产:日本利用人参细胞培养工业化生产人参皂苷取得成功,韩国用红豆杉植物细胞培养大规模生产抗肿瘤药紫杉醇取得成功。

2.3.3 转化器的扩增研究:人参毛状根培养系统已可商品化生产。

2.3.4 转基因药用植物研究:利用转基因生物作为反应器以生产外源基因编码的产物如水蛭素、干扰素和胰岛素等。

2.3.5 诱导子技术:文献<sup>[14]</sup>报道用蜜环菌作为诱导子,促进了延胡索培养物中次生代谢产物的合成,提高了延胡索乙素、黄连碱、海罂粟碱、原鸦片碱等成分的含量。

另外,人工选种、激光育种、遗传工程定向改变遗传特性培育新种等,都为中药产业可持续发展提供了不竭的动力。

英国《金融时报》1997 年 1 月 27 日刊登一文,题目为“联合国就世界资源使用情况发出警告”,意为由于世界对自然资源的消耗速度超过自然资源再生的速度,呼吁悬崖勒马扭转环境恶化<sup>[15]</sup>。由此可见,保护生态环境和可持续发展已超越国界,成为 21 世纪全人类共同面临的问题。中药材是取之于大自然的生物资源,中药要走向世界,21 世纪中药产业必须走可持续发展的道路,而 GAP 的实施和新技术的应用<sup>[16]</sup>是其重要保证。

### 参考文献

- 1 郝琳青. 基层中药杂志, 1997, 11(4): 40
- 2 李满飞, 等. 中草药, 1986, 17(10): 32
- 3 李满飞, 等. 中草药, 1990, 21(10): 10
- 4 李满飞, 等. 中草药, 1991, 22(4): 173
- 5 李中文. 全球华人中药现代化学术会议论文集. 南京: 国家科学技术部, 1998: 178

### 大锥香茶菜中新的细胞毒二萜

大锥香茶菜 *Isodon megathyrsus* 采自云南省福贡县。以前曾从该植物中分离出 4 种有细胞毒作用的对映-贝壳杉烯(ent-kaurene)型二萜, 现又从中分离出一种新的细胞毒二萜, 命名为 megathyrin B。现报道它的分离、结构及细胞毒性。

干燥叶(230 g)磨碎, 用甲醇(0.5 L×3)回流提取, 真空浓缩。残余物(3 g)行硅胶(700 g)柱色谱, 先用石油醚(4 L), 后用甲醇氯仿液(10%, 5 L; 20%, 4 L), 最后用甲醇(2.5 L)分别洗脱, 氯仿-甲醇(8:2)部位用氯仿-丙酮(8:2, 2 L)上硅胶(200 g)柱进一步分离, 获得一种由化合物 I (megathyrin B) 和化合物 II (megathyrin A) 组成的复合晶, 命名为 DCIM(28 mg)。将 DCIM(22 mg) 溶解在沸甲醇中, 放置冷却过夜, 使之结晶, 获得化合物 I 针晶(3.5 mg), 即 megathyrin B, 随后作 X-线结晶分析。I 的分子式为  $C_{20}H_{30}O_5$ , mp 224 C~226 C。经 1D 和 2D-NMR 及 X-射线作立体化学分析, 其结构为 1 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 11 $\beta$ , 15 $\beta$ -四羟基-ent-7 $\alpha$ , 20-环氧-贝壳杉-16-烯(图 1)。

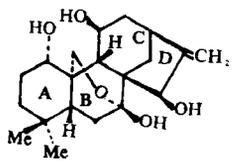


图 1 megathyrin B 的结构

实验结果表明, megathyrin B 在 KB 和 KB-V(± VLB) 细胞株中显示潜在细胞毒作用, ED<sub>50</sub> 分别为 0.9, 1.6 和 1.3  $\mu$ g/mL。到目前为止, 从大锥香茶菜分得的 5 种二萜(包括 megathyrin B)均具有细胞毒性。

(沈东杰摘译 陈泽乃校)

[Qiu S X, et al. *Planta Med*, 1998, 64:728]

### 测定植物提取物对细菌 MIC 的一种敏感快速的微量反应板法

琼脂扩散技术虽被广泛用来测定植物提取物的抗菌活性, 但仍存在不少问题, 包括琼脂的种类、盐浓度、孵育温度, 以及抗菌组分的分子大小都会影响所得到的结果。一种用 96-孔微量反应板和四唑(tetrazolium)盐来指示细菌生长的微量稀释法得到了应用。此法快速且效果好, 使用金葡球菌、粪肠道球菌等以及来自许多不同品种植物的非水溶性提取物, 这种技术均能给出重复结果, 只需 10~25  $\mu$ L 提取物即可测定最小抑制浓度, 区分杀菌和抑菌效果, 并提供一个永久性的结果记录。使用金葡球菌和一种风车子属植物毛风车子 *Combretum molle* 提取物进行测试, 这一技术比琼脂扩散技术敏感 32 倍, 且对培养期达 24 h 的受测菌体并不敏感。金葡球菌培养物可在冷库内储存至 10 d 而对测试结果几乎没有影响。这种方法对筛选具抗菌活性的植物很有用, 并可用作生物导向以分离植物中的抗菌化合物。用此法对磺胺异唑, 诺氟沙星, 庆大霉素及呋喃妥因等所测得最小抑菌浓度(MIC)值与文献报道值相似, 但用甲氧苄啶和氨苄西林对某些细菌所得到的值则较高。

实验表明, 常用以显示细菌生物活性的四唑盐类中, 经上述几种菌和 30 种以上不同植物测试所得结果, 发现 *p*-iodonitrotetrazolium (INT) 所生成的甲臍(formaza)衍生物最稳定, INT 最低有效浓度为 0.2 mg/mL, 而其他四唑盐如 tetrazolium red (TTC) 和 thiazolyl blue (MTT) 的甲臍衍生物在溶液干后均会褪色。

(陈晓鸣摘译 陈泽乃校)

[Eloff J N. *Planta Med*, 1998, 64:711]

6 钟国跃. 中药材, 1998, 21(3):155  
 7 胡世林. 中国地道药材论丛. 北京: 中国古籍出版社, 1997:7  
 8 马雪梅, 等. 中草药, 1999, 30(增刊):180  
 9 马雪梅, 等. 中草药, 1990, 21(9):19  
 10 周荣汉. 国外医药-植物药分册, 1998, 13(6):254  
 11 段金殿, 等. 中草药, 1999, 30(增刊):17

12 程惠珍, 等. 中国医药情报, 1996, 2(4):225  
 13 肖培根. 中国药学杂志, 1997, 32(11):671  
 14 刘铁成. 中国药学杂志, 1993, 28(10):579  
 15 程惠珍, 等. 中国医药情报, 1998, 4(2):109  
 16 刘振武, 等. 天津药学, 1999, 11(3):32

(1999-08-09 收稿)