

· 专论 ·

中药研究与开发现代化探讨

李十中¹,王淀佐²,李晓岩^{3*}

(1. 天津大学化工学院,天津 300072; 2. 中国工程院,北京 100038; 3. 香港大学土木工程系,香港)

摘要: 探讨了我国中药业现状和中、西药之间的差异,提出在继承传统精华的基础上实现中药提取、分析、制剂技术现代化。给药剂量准确,吸收效果好,生物利用度高的中药制剂将是未来中药理想的剂型。指出由于中药适用于人类追求回归大自然的需要,最终现代化的中药将与西药并驾齐驱,甚至取代西药的主导地位。

关键词: 中药;现代化;药物浓度;生物利用度;指纹图谱

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)05-0385-03

Discussion on modernization of research and development of TCM

LI Shi-zhong¹, WANG Dian-zuo², LI Xiao-yan³

(1. School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Chinese Academy of Engineering, Beijing 100038, China; 3. Department of Civil Engineering, University of Hong Kong, Hongkong, China)

Abstract The present status of traditional Chinese medicine (TCM) and the discrepancies between TCM and Western medicine were reviewed. It was suggested that modernization of the research and development of TCM should be established on the basis of the essentials of TCM senses to upgrade its extraction processes, analytical precision, and rational pharmaceutical preparations, which can be accurately prescribed, easily absorbable with better bioavailability to achieve a more favorable patient compliance and therapeutic results. It was also pointed out that TCM, with its thousands years of practical clinical experiences, has its unique features and promising future to meet the desire in pursuit of return to Mother Nature. It was believed that eventually, the modernized TCM will keep pace with or even surpass the Western medicine for the general welfare of mankind.

Key words traditional Chinese medicine (TCM); modernization; drug concentration; bioavailability; finger printing gram

中药有几千年的历史,是中国人的专利,在当前形势下研究、开发中药符合国情,适于人类追求回归大自然的需要。在我国优先发展的医药高科技产业化 12 个领域中,中药占了其中的 2 个:即中药现代化品种(第 2 项)和中药制剂先进工艺及成套设备(第 8 项)。香港特区政府亦把中药作为新的经济增长点,要把香港建成中药港和国际中医药中心。目前对于中药的研究主要有两种方法:一种是仍按传统方法进行,在提取方法和剂型上没有改变,没有成分分析和药效成分标识,现在的中药市场已无情地证明这种方法是行不通的。正如美国内科医生 Barrett 对草药的评价所言“没有标识活性化学物质含量的草药制剂,服用剂量过大会发出危险,而剂量过小又不起治疗作用,让人无所适从”^[1]。另一种方法是效

仿日、韩等国的做法,如有人提出对单味中药提取有效成分,进行纯化后再制成各种剂型应用于临床^[2],令人遗憾的是这种观点尚占主导地位。显然这仅是西药的变种,将通常由化学合成或生物合成得到的西药从植物中提取,已经抛弃了中药的精髓和传统,不过是由植物合成的西药而已。实践亦证明了这点,例如,麻黄具发汗功能,可治哮喘且疗效明显,自古沿用至今,而早在几十年前就从麻黄中提取麻黄素,但麻黄素治疗哮喘的效果却不明显,现主要作为复合制剂中的一味辅药;人们熟知的人参具有消除疲劳、强壮身体的功效,连续饮用泡参(人参或西洋参)水几天后,就会有精力充沛的感觉,而连续服用人参提取物人参皂苷,则无此显著效果,这是因为人参中含有多种化学成分,仅已测知的人参皂苷就有 3 种

* 收稿日期: 2000-10-10

作者简介:李十中(1962-),男,天津大学化工学院副教授,北京科技大学在读博士生。长期从事药物分离研究工作,特别是在中药和天然产物分离与提取的理论和技術方面进行了较深入的探索,并取得一定成果。发表相关学术论文 20 余篇。Tel 13902057828
E-mail lishizhong@hotmail.com

类型(人参二醇、人参三醇、齐墩果酸)、几十种成分之多^[3],由于性质不同,提取物仅为其中的一部分,所以效果不明显。

1 中药特点与现状

中药的特点是配伍和辩证施治,通过有针对性地调节和强壮人体机能,如神经系统、心血管系统、消化系统、免疫功能等达到治病的目的,即人们常说的“治本”。仅有一小部分中药同西药一样起直接作用,如抗疟特效药青蒿素是通过干扰疟原虫的表膜功能而导致虫体结构全部瓦解^[4];用于治疗心脑血管疾病的银杏叶总黄酮类成分,临床证明具有极强的抗磷酸二酯酶的作用^[5];还有已从中草药中提纯的抑制细菌生长的抗生物质如常山碱、黄连素、白果酸、白果醇等^[6]。实际上这小部分中药是从中药植物中提取的西药,青蒿素被证明是一种含有过氧基的倍半萜内酯^[7]。单纯提取某一组分,即使在初期有一定疗效,但很快就会产生抗药性而降低疗效,如广泛使用青蒿素的地区已出现有抗药性的疟原虫^[2]。所以对于中药的研究,首先必须继承中药配伍的传统,不能单纯提纯某一成分,而是浓缩、提取全部药效成分;其次要把先进的化工单元操作和现代分析手段应用于中药提取,遗弃传统中药生产中落后的方法;再是把中药制成先进的剂型,使之易于吸收,见效快。植物中药效成分含量很低(一般 $< 3\%$),加之以往提取方法不当又损失一部分,而丸、散、膏、丹中主要是淀粉、蜜等添加物,所以传统中药制剂中药效成分所含无几,造成疗效缓慢。采用先进方法浓缩制剂中的药效成分,使之有足够的浓度发挥疗效,从而改变人们认为中药见效慢的传统观念。以西药中人们熟知的青霉素为例,其注射剂浓度已由当初问世时的几万单位增加到现在的上百万单位,提高了数十倍。致病菌通常很快对抗生素产生抗药性,并且由于抗生素的滥用,使其抗药性越来越强。万古霉素被认为是目前人类抗格兰氏阴性致病菌的最后防线^[8],但不幸的是1987年就发现了对万古霉素具有抗药性的致病菌^[9],并且仅从1989年到1993年间在医院中发现具有抗药性的致病菌就增加了20倍^[10]。中药因是复方制剂,全体组分做为一个整体发挥作用,及时“因病施治”、“因症施治”、“因位施治”调整配方,可杜绝耐药性。西医亦认为,对不明的发热或抗生素对其无效的病毒性感染,宜用中草药治疗^[6]。只要中药制剂克服目前自身存在的药效成分浓度低、吸收效果差的缺点,改进剂型和给药途径,提高药效成分浓度并使之易于吸收,迟早会占据医药领

域的主导地位。

2 中药研制技术现代化

2.1 提取技术:对于中药提取的研究要遵循“从复杂到简单,再从简单到复杂”的原则,而不是传统中药的“从复杂到复杂”或日、韩等国采取的“从简单到简单”的方式,借鉴西药“分析”的方法,发挥自身“综合”的优势,保持中药原方配伍,并在提取过程中去除非药效成分的大分子物质(蛋白质、鞣质、树脂等)和小分子物质(重金属离子、钾离子、砷、草酸等),仅保留黄酮类、皂苷类、生物碱类、有机酸类和部分多糖类药效成分^[11-15]。传统的中药提取方法主要是水提醇沉法和醇提水沉法两种,药效成分损失严重,一次醇沉损失率依成分不同在 $10\% \sim 60\%$ ^[16]。因此,中药提取技术的现代化至关重要,如不能有效地提取中药中的药效成分,则无论如何好的配方也不能发挥治疗作用。把现代的化工单元操作应用于中药提取,已有用萃取法、树脂法、沉淀法(结晶法)提纯中药中的单体;还有用絮凝法代替醇沉法,但效果尚不及醇沉法^[17],亦同醇沉法一样存在药效成分损失问题。膜分离技术可能是取代传统醇沉(包括水沉)工艺而又保持中药原方配伍的理想方法,这是因为膜分离是较为理想的大、小分子分离的单元操作^[18]。已有超滤法用于中药提取的实验探索^[19-24],但由于中药提取液浊度高、粘度高,膜分离法用于生产较为鲜见,大多用于中药制剂的终端处理。作者采用膜分离法在中药口服液(蜂乳精)生产中取得了良好效果^[16],于1996年通过天津市科委鉴定;在中药红花注射液(三九集团万荣制药厂)生产中亦有显著成效。虽然目前中药的配伍机制尚不清楚,但按照现阶段中药研究成果,对中药液进行有效的分子量“切割”,得到仍保持原方配伍组成、但药效成分浓度提高且易吸收的药液,再制成所需要的制剂,可以提高疗效和降低成本。

2.2 分析方法:目前国外对于中药药效成分的研究主要是追踪生物活性,认为具有生物活性的物质才是有效成分,所谓生物活性是指抗癌、抗病毒、抗菌、抗氧化等活性。国内则侧重于全成分分析,中国科学院上海药物研究所已从中药中发现了400多个新化合物。配伍是中药的精华所在,但可借鉴西药的分析方法,如用色谱、质谱联用,核磁共振,红外、紫外光谱法等分析中药的化学成分,作者亦做了有益探索^[25],进而再研究其配伍机制。指纹图谱可以比较全面地反映中药的主要化学成分,国家药管部门已起草制订了《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求》

(暂行),虽然其主要目的是确保质量稳定、可控,但客观上促进了对中药成分的研究。

2.3 制剂技术:采用先进剂型是中药现代化的关键。在现有的中药剂型中,以注射剂疗效最为显著,这是因为静脉给药吸收效果好,剂量准确。中药注射剂是中药在给药途径和剂型方面的重要突破,是扩大临床应用,治疗危急重症病人的速效制剂。河北石家庄华光医院研制的抗癌中药复方太极胶囊有明显抑癌作用,是有一定临床疗效的抗癌药物。1997年在原方的基础上,由固体剂型改为注射剂太极针,其治疗效果有了显著提高。经中国医学院药物研究所筛选中心鉴定,太极针对肿瘤抑制效果优于目前普遍认为疗效较好的单体抗癌药物紫杉醇、高三尖杉酯碱。用量均为 $5\mu\text{g}/\text{mL}$,抑制食道癌、口腔癌和肝癌体外活性筛选实验结果如表 1

表 1 体外活性筛选实验结果 (%)

样 品	食道癌、口腔癌抑瘤率	肝癌抑瘤率
太极针	95.5	87.3
紫杉醇	93.6	80.8
高三尖杉酯碱	93.7	86.3

采用膜分离技术制备的太极针药液和制剂的 HPLC 检测表明,该注射剂含有的主要化学成分经膜处理后组成不变。其疗效显著的原因是在充分利用注射剂给药准确、作用迅速、药物吸收快的基础上,发挥了中药配伍的优势,所以抗癌效果优于紫杉醇等单体提纯制剂。目前国内外采用的治疗癌症的方法仍以放、化疗为主要手段,虽有直接迅速的抑癌效果,但同时对患者有很严重的副作用和毒害^[26]。而中药则不会出现此类明显的现象,近年来中草药在治疗癌症方面的低毒性和低成本已引起医药界的极大关注^[27]。

目前中药疗效慢的原因,除了剂型落后外,主要是药效成分浓度太低。因此具有高浓度药效成分且易吸收的中药制剂是发展方向,同时引入西药中的最新研究成果,如控制释放、靶向给药等先进技术。中药粉针是目前比较理想的剂型,其药物浓度提高了近百倍,作用迅速,剂量准确,生物利用度高,能有效地发挥治疗作用。虽然已有单体中药粉针,但存在着如前所述西药的缺点,中药粉针的开发尚待进行以下几方面工作:

- 1)对药液进行全成分分析,并借鉴生物活性分析方法确定药效成分和标示有效成分,建立指纹图谱;
- 2)选择适宜的单元操作将药效成分纯化、浓缩;
- 3)去除热原及其他不溶杂质;
- 4)去除过敏质、鞣质等杂质;
- 5)干燥制得粉状针剂;
- 6)溶解性能试验;
- 7)按

注射剂标准检验所得针剂质量; 8)临床试验

中药注射剂代表着中药制剂的发展方向,值得深入研究。但中药注射剂(水针,粉针)要安全、有效、质量稳定和可控,特别是必须保证制剂质量的稳定和可控,才能得到更广泛的应用。

3 结语

中药研究与开发现代化主要是提取技术现代化、分析方法现代化和制剂现代化,更要遵循“从复杂到简单,再从简单到复杂”的原则,继承中药传统的“配伍”精华,借鉴西药方法,运用现代技术方法和制药手段,按国际认可的标准和规范,改造传统产品,开发中药新药,促进我国中药业的发展,占领国际市场。由于中药自身的优势,决定了现代化的中药最终会占据医药领域的主导地位,中药业亦将成为我国国民经济的支柱产业。

致谢: 本文承蒙中国天然药物资源专业学会(CSNR)主任委员会,中国药科大学教授,香港中文大学客座教授周荣汉先生指教,谨此致谢

参考文献:

- [1] Fischman J. Herbs and prescriptions can make a risky mixture [J]. U S News & World Report, 2000, 1: 64-65.
- [2] 钱鹤声. 放眼中外看中药 [N]. 华北制药报, 1995, 520期.
- [3] 梁生旺, 刘伟. 中药制剂定量分析 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997.
- [4] Meshnick S R. The action mode of antimalarial endoperoxides [J]. R Soc Tr Med Hygiene, 1994, Suppl 1: 31-32.
- [5] 周维书, 黄振安, 郑爱云. 银杏叶及其制剂 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1995.
- [6] 俞文和, 杨纪根. 抗生素工艺学 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1988.
- [7] Zaman S S, Sharma R P. Some aspects of the chemistry and biological activity of artemisinin and related antimalarials [J]. Heterocycles, 1992, 32: 1593.
- [8] Støl W R. Biotechnology of antibiotics [J]. 2nd. New York: Marcel Dekker Inc, 1997.
- [9] Uttley A H C, Collins C H, Naidoo J, et al. Vancomycin-resistant enterococci [J]. Lancet, 1988, 1: 57-58.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci: Resistant to vancomycin—United States [J]. Morb Mortal Wkly Repm, 1993, 42: 597-599.
- [11] 南京药学院. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978.
- [12] 北京师范大学. 人体解剖生理学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 1985.
- [13] 中华人民共和国卫生部. 中药注射剂研制指导原则(试行) [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(12): 756-757.
- [14] 韩桂茹, 徐韧柳, 冯丽, 等. 水提醇沉对中药各类有效成分的影响 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(5): 286-287.
- [15] Beil S. Paulsen, Bioactive carbohydrate polymers [M]. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000.
- [16] 李十中, 吴丽莉, 陈炜. 中药口服液生产新工艺及其设备 [J]. 中草药, 2001, 32(2): 120-122.
- [17] 毕建伟, 张乃慧. 口服液澄明度的研究概况 [J]. 山东医药工业, 1998, 17(3): 25-26.
- [18] Patrick M. Membrane Separation Process [M]. Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Company, 1976.

纯化步骤的工作量。

2.2 制备聚戊烯乙酸酯的纯度测定: 称取 14.9 mg 制备的聚戊烯乙酸酯配成 50.00 mL 正己烷溶液, 稀释成 0.178 8 mg/mL 的正己烷溶液, 以 HPLC 外标法检测其纯度。聚戊烯乙酸酯同系物的峰型分布见图 2 经测定提取的聚戊烯乙酸酯纯度为 84%。所提取得到的聚戊烯乙酸酯各主要同系物的链长, 经与标准品(见图 3)对照可能为聚戊烯乙酸酯-16, -17, -18, -19和 -20(简称为 PA-17, PA-18, PA-19和 PA-20), 其准确链长有待通过液相色谱仪确定

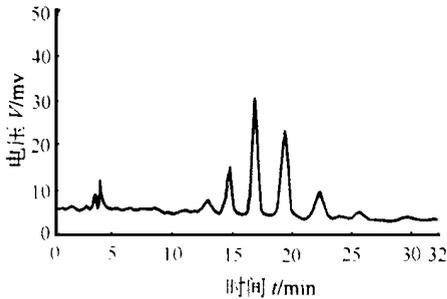


图 2 制备的聚戊烯乙酸酯的 HPLC 图

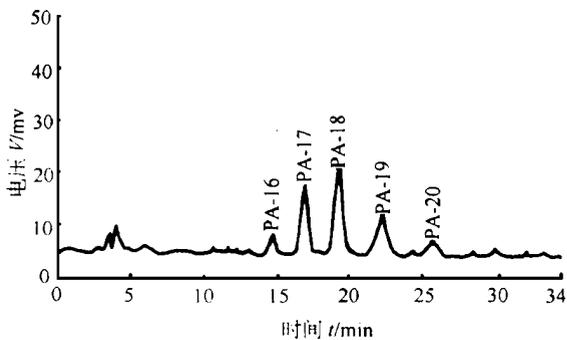


图 3 聚戊烯乙酸酯标准品的 HPLC 图

比较聚戊烯乙酸酯标准品和自制的聚戊烯乙酸酯的 HPLC 图可见, 二者都以聚戊烯乙酸酯-18 的峰高为最高, 而聚戊烯乙酸酯-17 和-19 的峰高则有所不同。标准品中聚戊烯乙酸酯-16, -17, -18, -19 和-20 各同系物的含量分布按其 HPLC 面积比约为

6.3: 27.32: 39: 19: 7.51; 而自制的聚戊烯乙酸酯各同系物的含量按其 HPLC 面积比约为 1.3: 17.4: 44.4: 22.5: 14.5 这种聚戊烯乙酸酯同系物分布的差异可能与植物生长的地域不同有关

3 结论

银杏叶石油醚提取物中除含有聚戊烯乙酸酯外, 还含有叶绿素、胡萝卜素、脂肪酸、蜡质、碳水化合物等。该提取物经过硅胶吸附除杂, 制备薄层分离、脱蜡和制备薄层纯化后, 所得产物经 TLC 检测显示 1 个斑点, 确定为聚戊烯乙酸酯同系物的混合物。再经 HPLC 测定该聚戊烯乙酸酯同系物的混合物纯度为 84%, 其同系物主要链长可能为聚戊烯乙酸酯-16, -17, -18, -19 和-20

致谢: 本试验所用标准品由 T. Takigawa 博士赠送, 在此表示衷心感谢!

参考文献:

[1] Sharon S, K. Break throughs and views the importance of being dolichol [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998, 243: 1-5.

[2] Tadcusz Chojnacki, Gustav Dallner. The biological role of dolichol [J]. *Biochem J*, 1988, 251: 1-9.

[3] Tetsuo Takigawa, Koichi Iyata, Masao Mizuno. Synthesis of mammalian dolichols from plant polyprenols [J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 1989, 51: 171-182.

[4] 勘解由昭. 免疫增强剂 [P]. 日本专利: 昭 62-39521, 1987-02-20.

[5] 勘解由昭, 中川直, 水田野夫, 等. 肝功能改善剂 [P]. 日本专利: 昭 62-29517, 1987-02-07.

[6] Takak Fuminaro, Urabe Akio, Shimamura Michiya, Methods for enhancing differentiation and proliferation of hematopoietic progenitor cell [P]. United states patent, 4, 812, 433, 1989.

[7] Yamatsa Isao, Suzuki Takeshi, Abe Shinya. Therapeutic and preventive agent containing dolichol [P]. United states patent 4, 791, 105, 1988.

[8] 王成章, 沈兆邦, 陈祥. 银杏叶聚戊烯醇化学研究 [J]. *林产化学与工业*, 1992, 12: 279-286.

[9] 王成章, 沈兆邦, 陈祥. 落叶松和水杉针叶的聚戊烯醇 [J]. *植物资源与环境*, 1996, 5(4): 21-25.

[10] 虞杏英, 庄向平, 方涌强. 高效液相色谱法分析银杏叶中的银杏萜内酯 B [J]. *药物分析杂志*, 1993, 13(2): 85-87.

(上接第 387 页)

[19] 李十中, 闫之果, 葛英. 超滤处理蜂乳精口服液的初步研究 [A]. 90 全国膜技术论文报告会论文预印集 [C]. 中国海水淡化与再利用学会反渗透专业委员会, 天津, 1990: 215-217.

[20] 李莉, 俞加林. 超滤在中药制剂中的应用 用超滤法制备中药注射液 [J]. *黑龙江医药*, 1988, 3: 30-32.

[21] 简惠. 超滤技术应用于中药口服液可行性研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 1994, 5(1): 44-45.

[22] 杨张谓, 张善政, 邓丽仪, 等. 超滤工艺用于人参精口服液生产的实验 [J]. *中成药*, 1991, 13(2): 49-50.

[23] 杨张谓, 张善政, 邓丽仪, 等. 人参精口服液采用超滤工艺的中试研究 [J]. *中成药*, 1994, 16(1): 46-48.

[24] 周强. 超滤法在中药水提液分离的应用 [J]. *川药校刊*,

1992, 3: 56-58.

[25] 李十中, 陈炜, 李振花. 不同制备工艺对中药标示有效成分的影响及药物成分分析方法探讨 [J]. *中草药*, 2000, 31(9): 668-669.

[26] Bosset J F, Ginoux M, Triboulet J P, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of esophagus [J]. *New England Med*, 1997, 337: 161-167.

[27] Iizuka N, Miyamoto K, Okita K, et al. Inhibitory effect of Coptidis Rhizoma and berberine on the proliferation of human esophageal cancer cell lines [J]. *Cancer Letters*, 2000, 148(1): 19-25.