

· 中药现代化论坛 ·

编者按: 根据第七届编委会编委们的建议, 本刊拟从今年第 1 期推出“中药现代化论坛”新栏目。中药现代化和中药如何走向世界的问题, 是一个复杂的、涉及方方面面的知识创新系统工程。该问题虽已讨论了多年, 不少学者也发表了很多的见解, 有很多共识, 但由于从不同学科和不同的立场上, 仍有一些不同的看法。本刊贯彻百家争鸣、百花齐放的方针, 欢迎大家结合自己的实践经验, 踊跃投稿。

中药现代化两种不同思路的剖析

陈建海*

(第一军医大学南方医院 药学部, 广东 广州 510515)

摘要: 概述了中药现代化的内涵; 探讨了中药现代化的两种思路; 列举了两种思路的利与弊; 指出在当前情况下, 应采取两种思路并举方针来加快中药现代化步伐。

关键词: 中药; 现代化; 指纹图谱

中图分类号: R28 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)01-0001-03

Review on modernization of TCM via two different ways

CHEN Jian-hai

(Department of Pharmaceutical Science, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou Guangdong 510515, China)

Key words traditional Chinese medicine (TCM); modernization; fingerprint spectrum

中药是我国传统药学的宝库, 它的含义包含中药材、药材饮片及中成药。中药与西药相比, 由于自身药效成分浓度低, 吸收差, 药效慢以及无严格的质控指标, 加之“形形色色变相方剂”的泛滥, 曾被西药所排斥而处于劣势地位。随着中药现代化全面开展, 特别是在慢性病治疗中, 西药副作用日趋暴露出来, 中药的优越性也逐步被外国人所认识。但要使中药走出国门, 占有世界市场, 仍有许多艰巨工作要做, 很长的路要走。

1 中药现代化是一个庞大的系统工程

中药现代化已为医药界所共识, 但什么是中药现代化, 它包含有哪些内容与涵义, 医药界却未得到一致性意见。多数人认为中药现代化应包括从中草药种植、提取、加工、分析、质检、动物试验到中成药临床检测的检测指标等全过程, 具体的说, 它包含以下几个工程:

1.1 原料药材生产的 SOP 制定, 与建立符合 GAP 的药材原料基地: 采用过去那种分散的小规模农民

自主式生产和自由采购药材方式, 药材质量不可能得到保证。大量资料表明, 不同产地的同一药材其组分含量差异很大, 不少品种指标成分含量相差 10 多倍, 如黄芪所含黄芪甲苷, 高的有 0.300%, 低的只有 0.013%, 而且许多地方中草药污染严重, 重金属离子与有害物质, 如农药残留量严重超标。因此不实行原料药材 SOP 制度与建立符合 GAP 药材原料基地, 就不可能使中成药产品达到现代化质控指标。

1.2 制备方法的现代化使生产符合 GMP 标准: 中药提取方法要采取现代化手段, 不是过去单纯的水提醇沉法或醇提水沉法, 而要用现代的萃取法 (如 CO₂ 超临界萃取)、树脂法、沉淀法 (结晶法) 等。一方面保证所有有效成分的不流失, 另一方面达到最高的有效成分提取率。

1.3 分析手段的现代化: 对每一步的提取工艺要用现代分析手段加以控制, 不仅包括全成分的分析, 还应包括其生物活性检测。对中成药产品要有产品现

* 收稿日期: 2001-09-02

作者简介: 陈建海 (1946-), 男, 教授, 博士生导师, 1969年北京大学毕业, 1982年北京大学获理学硕士学位, 长期从事药物控释与药物微粒工程研究工作, 曾两次赴比利时和英国进修与合作研究, 以第一作者名义在国内外发表论文近 60 篇。Tel (020) 85142173 E-mail jhchen@fimmu.edu.cn

质控指标 如目前国家药监局提出的“指纹图谱质控”等,没有质控指标,就意味着假劣产品可以随意占领市场

1.4 中药剂型的现代化: 中药剂型已由原有的蜜丸、水丸、散剂,发展到中药注射剂以及单体中药的粉针剂,这是个突破 但中药药效成分浓度低,吸收程度差,仍是当前中药制剂现代化的主要障碍,不解决这两个主要问题,什么控制释放、靶向给药都只是一句空话 我们要利用现有某些领域的新技术,如纳米技术、微乳技术等,使中药剂型改革推向新的水平。

1.5 动物试验与临床试验检测指标化: 任何药品必须符合三个基本要素: 安全、有效、可控 中药与西药相比,第一要素较容易做到;第二要素比较模糊,即中药不象西药在整个动物实验与临床试验中可明确检测血药浓度及其他指标,相反中药临床试验多以病人主观感觉为判断标准,这就使中药药效的确定带有一定的人为主观性,这是中药未能打入国际市场的重要因素之一;第三中成药产品质量指标的不确定性,即无明确可靠的具体检测指标,或无法控制每一批产品的同一质量标准,易被假、劣药品钻空子,这就增加外国人对中药的不可信度

2 中药现代化两种基本思路的剖析

“中药现代化”的途径与实施,有许多方案 概括起来,有两条大的思路: 一是从中药材中提取有效的单体成分,再将这些有效成分以一定的配伍方式制成一定的制剂,即所谓“复杂→简单→复杂”原则;二是用各种手段,从中药材中全面提取所有成分,去除非药效的大、小分子物质(指蛋白质、鞣质、树脂等及重金属、砷、草酸等小分子)。发挥植物自身“综合”优势,利用中药经验原方配伍,即“复杂→复杂”原则 这两种思路目前都在进行,也都各有优缺点

2.1 关于第一种思路: 这是日、韩等国目前采用的“中药西化”的途径,这种途径是从中药材中提取有效的单体(化合物),然后将该单体或几种单体配伍的混合物进行临床筛选,找出最佳的单体配伍方案 这种方法,药物成分含量确切,生产过程与质量可控,动物实验与临床检测指标可测 从现阶段来说,容易与国际西药规范接轨 这一条途径实际上是中药的“植物化学”化或者说是由西方的化学合成药改为天然药物的混合物,这一条途径如能得到确切的药效,有两项艰苦的工作要做: 一是有效成分的筛选与提取,众所周知,每一种药材中都有几百种乃至上千种不同的化合物,要找出其活性物质,并加以提取

与分离,不是一件容易的事,其工作量之巨大,不亚于从几千种化学合成药物中找出具有生物活性化合物来的工作量;二是找出有效成分后,这些单一成分不一定有明显药效,而中药强调“整体作用”,必须将这有限种类化合物加以合理的“配伍”(量化),方能起到中药方剂作用 这一条途径的优点是:① 可严格控制各项生产工艺指标及产品的质量,与西药一样达到 FDA要求;② 不需要严格的原料药材的生产基地;③ 容易进行剂型的改革,即可以根据每种单体化合物的各种物理、化学特性,寻找合适的药物载体与制备技术;④ 可大大提高药效成分的浓度,从而克服中药作用缓慢的致命弱点,增强药效在人体内吸收能力;⑤ 可以完全控制有害物质,如重金属离子、残留农药,及其他有害物质的污染。

因此,全面否定这一条途径的所谓“背离我国传统中医理论”的说法是站不住脚的。中国的“传统方剂”本身就是以“经验”为基础,其中仍含有相当的非有效药物成分,中药强调的“整体协同作用”也并非方剂中所有成分都起着协同作用,因此这种改革思路,仍有许多可取之处

2.2 关于第二种思路: 从方剂的各味中药材中全面提取所有成分,去除非药效的蛋白质、鞣质、树脂等大分子与重金属离子、砷、草酸等小分子物质,保留黄酮类、皂苷类、生物碱、有机酸类与部分多糖类药效成分,即所谓“继承中国配伍的传统”,走“中国式的有效药物改革之路”。这种方法的优点是:① 不必弄清所有确切有效药物成分,避免了繁重的提纯、分离复杂工序,只需要提取全部药效成分;② 不必弄清各种有效成分的配伍,即有效成分的“量的关系”;③ 用中成药的最后一道“质控指标”即“指纹图谱”做为质控的手段 可基本保证药品的质量,但仔细分析,这种改革途径也存在以下不足:

2.2.1 该途径有可能偏离了原有中药方剂中配伍的药效成分“量的关系”;要全面提取原中药材中有效成分就必须通过多种溶剂的多道工序的萃取,而每种溶剂对不同药效组分的萃取效率差别是很大的 因此,经这种多次、不同溶剂萃取并浓缩后,有效成分的关系并不完全等同于原有传统多味方剂中有效成分的量比例,而且同样方剂采取的不同溶剂与工序制备出来,中成药(产品)有效成分中比例是不同的。

2.2.2 “中药指纹图谱”作为中成药最后的质控指标的不足之处,即可能会出现两个问题: 一是“不同批号产品”“指纹图谱”的重现性不易达到,不管是中

药原料药材差异,或制备工艺中任何细小操作的变化,甚至色谱柱本身在实验过程中的变化都可能出现“指纹图谱”差异;二是由于中药样品中大量化合物存在,当增加极微量有害物质时,由于大面积峰值的覆盖,可能不会引起“指纹图谱”明显变化,相反由于生物样品的个体差异,同一样品可能出现不同的色谱峰。洪筱坤等^[3,4]出色谱峰相对值与相应的相对峰面积构成各样品的色谱相对保留值指纹谱以及沈平娘^[5]提出调整逆流色谱技术,为解决上述部分问题提出有益思路与方法,而其他指纹谱,如:紫外、红外、核磁共振指纹谱等还相当不成熟,尚有许多问题急待解决

2.2.3 对“有效成分”概念不明确“有效成分”现有许多不同观点:一种认为除蛋白质及大分子鞣质、树脂与重金属离子、草酸等小分子外都是“有效成分”,即所谓“全成分论”或“多成分论”^[6];另一种观点则认为,真正的“有效成分”是有限和少数的^[7],并提出只有真正吸收入血后的成分才真正起治疗作用。前者观点为第二种思路提供理论依据,后者实验为第一种思路提供有力证据。因此,用全面提取办法得到的并不完全是“有效成分”,仍有许多非有效成分包含之中,这就导致了无法彻底提高“有效成分浓度”的问题,无法彻底解决“中药作用慢”的难题。

2.2.4 大大增加了新剂型设计与制作的难度:由于

全面提取方法不可能知道有效成分的具体化合物是什么,或许只能知道几个主要成分,也无法判断它们之间量的关系。提取物仍是几十种甚至上百种“身份不明”的混合物,这就给新剂型的设计(如缓释、靶向)带来困难,甚至不可行性。

3 结语

中药的现代化是中药今后赖以生存与发展的根本出路,是一个庞大的系统工程。中药的现代化是前人从未做过的探索,应允许与鼓励更多的新思路脱颖而出,不断试验,不断探索,以实践做为判断的最终标准。相信不久的将来,中药将以“现代化”崭新的面貌占据国际药学界的舞台。

参考文献:

- [1] 任德权. 中药指纹图谱质控技术的意义与作用[J]. 中药材, 2001, 24(4): 235-239.
- [2] 李十中,王淀佐,李晓岩. 中药研究与开发现代化探讨[J]. 中草药, 2001, 32(5): 385-387.
- [3] 洪筱坤,王智华,郭济贤,等. 柴胡属 10种植物挥发油气相色谱-相对保留值指纹分析[J]. 药学学报, 1998, 23(11): 839-845.
- [4] 洪筱坤,王智华. 色谱指纹谱在中药质量标准研究中的应用[J]. 中成药, 2001, 23(3): 157-159.
- [5] 沈平娘. 高速逆流色谱(HSCCC)技术与色谱指纹[J]. 中成药, 23(5): 313-315.
- [6] 吴风镔,吴蔚,田军. 中药现代化理论和方法研究[J]. 天然产物研究与开发, 1999, 11(2): 93.
- [7] 王本祥,周秋丽. 关于中药活性成分的认识及其研究方法[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(1): 10-13.

葡萄籽提取物的专业厂家

天津市尖峰天然产物研究开发有限公司

天津市尖峰天然产物研究开发有限公司是上市公司浙江尖峰集团在津投资兴建的新型高科技股份制企业,几年来一直致力于葡萄籽提取物的研究、生产和开发,目前产品全部出口欧美及日、韩,现已被接纳为美中国际合作交流中国企业。

天津市尖峰天然产物研究开发有限公司拥有多名植物化学专家,从1995年开始从事葡萄籽提取物(原花青素 proanthocyanidin)的研究开发工作,并迅速投入产业化,目前该公司是国内葡萄籽提取物专业生产厂家,产品通过美国 ALPHA实验室的认证。同时长期聘请国外专家在公司从事研究信息工作。公司拥有多台进口精密仪器:梯度 HPLC 色谱仪、GC 色谱仪、紫外分光光度计等,研发中心还拥有第一台进入中国的日本东京理化株式会社的实验室微型喷雾干燥机,最少只需 20 mL 溶液就可喷出所需干粉,保证了科研工作与大生产的高度平行性,为迅速产业化打下了基础。生产车间全部设备均为不锈钢材料,同时拥有 30 套大型层析柱系统,适合多种植物有效组分的生产,葡萄籽提取物的日生产量为 80 kg(原花青素含量 $\geq 95\%$),全年产量可达 20 t,

在此基础上开发生产出低聚原花青素(OPCs) $\geq 85\%$ (HPLC),可以作为二类新药的原料。

科研成果的迅速产业化为公司的迅速发展提供了强大动力,公司研发中心对天然产物开发的独特嗅觉,保证了公司产品的先导性。目前除葡萄籽提取物外,红景天提取物、玫瑰花提取物、玉米须提取物、白藜芦醇、漏芦提取物、松树皮提取物均已产业化。

公司愿意利用生产提取物的丰富经验及雄厚的科研力量为国内厂家研制加工生产各种粗提物及生产一、二类中药原料。

公司建立了中国葡萄籽网: <http://www.china-grape-seed.com>,拥有自己的网站 <http://www.jf-natural.com>,欢迎大家浏览。

地址:天津市新宜白大道北辰科技园北辰科园路

电话: 022-26721040 传真: 022-26721041

邮编: 300402

E-mail: tjjf@public.tjuc.com.cn