

· 中药现代化论坛 ·

从单方成药到“分子中药学”和“组合中药学”

吴凤镔*

(中国科学院成都生物研究所,四川 成都 610041)

摘要: 对中药现代化的问题进行评述,从中药研究的现代基础理论到方法学所提出的一系列创新的观点和方法进行了系统的阐述。主张从 3 个方面对中药进行现代化研究,三方面同时进行,不要只顾一方面而忽视其他,不要互相排斥,生药、单方颗粒和组合中药 3 种产品同时进入市场。一方面直接使用生药,完全保留传统中药的处方、煎药和服用的治疗方法,仅仅加强生药的质量研究和管理,定点栽培中药,制定中药饮片的质量标准;另一方面保留中药的全成分,用现代制药技术将中药制备为单方颗粒,并以此进行复方的配制,做到质量可控,服用方便,以期最大程度保留中药的传统,这类中药主要面向国内市场及海外华人;第三方面,在“组合中药学”理论指导下,将极其复杂的中药成分组成按化学结构和活性分解为若干群体,使问题简化,然后分别研究这些群体的化学组成和结构,将这些群体分为单味中药的表征性成分和非表征性成分,使其系统化。在查明组合分子的组成和药效以后,以单味中药的主要组合分子群组合成新型中药。该中药质量可控,疗效确切,符合国家关于一、二类新药的标准,接近现代药物的要求,可以面向国内外的广大市场。

关键词: 组合中药学;中药;天然药物;生药学

中图分类号: R28 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2002)09-0769-03

Form patent medicine prepared by extract of single herbal plant to “Molecular Chinese materia medica” and “Combinatorial Chinese materia medica”

WU Feng-e

(Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China)

Key words “Combinatorial Chinese materia medica”; Chinese materia medica; natural medicines; pharmacognosics.

日本的《汉方》源于中国。近年来日本医药学家用现代科技对“汉方”进行了深入研究,发表了一些很有见解的研究报告^[1-3],对我国中药现代化的研究很有启发。国外大量关于天然药物成分和活性的研究^[4],可以帮助我们从现代科技的观点来理解中药。作者在从事中药现代化十多年的研究中,对国内外大量关于天然药物和中药的研究成果进行了深入的分析,在此基础上,从保留传统中药的现代制药方法到中药现代化基础理论的研究,提出了系统的新理论和新方法。主张从 3 个方面对中药进行现代化研究,三方面同时进行,不要只顾一方面而忽视其他,不要互相排斥,生药、单方颗粒和组合中药 3 种产品可以同时进入市场。

1 完全保留中药传统,加强生药的质量控制和管理
直接使用生药,完全保留传统中药的处方、煎制

和服用的治疗方法,有其重要的意义。中药现代化在这方面不是无所作为。因为这一套煎制、服用中药的方法已有千年以上的历史,积累了大量资料,有许多成功的经验和失败的教训,是无可替代的。每一味中药的药性已经确认,可以在中医理论的指导下成功地进行处方。事实上,可以在生药上做很多研究。例如:道地中药材品种的认定;定点栽培中药;制定中药饮片的质量标准等。由于中药材的品种比较混乱,药材质量参差不齐,对中药疗效的影响很严重。通过对生药科学、系统的研究,可以稳定中药的疗效,发挥传统中药的威力,这是中药现代化首先应该做的很重要的工作。

2 用现代制药技术将中药制备为单方颗粒

早在 1989 年,当时国家尚未提出中药现代化行动纲领的时候,笔者已意识到了中药现代化势在必

* 收稿日期: 2002-05-08

作者简介: 吴凤镔(1943-),男,研究员,博士,博士生导师,美国普渡大学(Purdue University)药学院博士后,日本东邦大学药学部高级研究员,美国弗吉尼亚大学生物与化学系客座教授,长期从事天然药物及中药研究。1985年获国家教委科技进步二等奖,已发表论文 100 余篇。Tel (028)85229073 E-mail fewt@icb.ac.cn

行,提出了“中药生药系统加工为单方成药及其配方的新设想”^[5]。后又提出关于保留传统中药的现代制药方法与理论分析^[5,6],主张采用现代制药方法将生药转变为全成分提取物,并做成现代剂型,以与生药当量的新剂型进行处方。新型中药制剂质量可控,解决了生药质量不可控以及服用不便等问题,并基本保留了中药传统用药方法。该方案的优点在于既保留了传统的中药,又用现代的制药方法提升了中药的质量,使中药逐渐向现代药物接近。后来又对该思想进行了理论分析,阐明了其理论根据^[6]。近几年一些制药公司已意识到研制单方成药的经济价值,纷纷开展研究,如南方制药公司已推出三九颗粒剂。国家已很重视这方面的研究,定点进行单方成药的试制,单方成药很快将在全国推广,预料将产生巨大的社会效益和经济效益。当然任何一项与传统相关的方法与理论的重大改革,其新的方法和观点都不可能普遍被接受,需要不断补充与完善,需要实践来证明。尽管单方成药颗粒剂的制药方法还存在这样那样的问题,例如生药煎煮过程中成分可能发生变化,由此而影响疗效。但单方成药颗粒剂毕竟是一种可行的方法,解决了传统中药质量不稳定和服用不方便的问题。在未研究出更好的能解决这一复杂问题的方法之前,用单方成药颗粒剂部分替代生药,并在实践中加以检验,产生一种类似于传统中药,但又不等同于传统中药的新型现代中药,可以称之为“仿中药”。“仿中药”可能产生与传统中药相同或相似的疗效,作为一种治疗剂,将是中药现代化的一种可取方案。这类中药从传统中药脱胎而出,按传统的方剂进行处方,其疗效与传统方剂相比可能有些改变,总结这些改变,可以形成针对颗粒剂的新型方剂学。“仿中药”可以定位为传统与现代之间的一种新型中药。

3 组合中药

将生药转变为全成分提取物,并不等于不对生药作更深入的疗效与化学成分相关性的研究。中药现代化,一方面在用现代科技手段研究中药的时候,应更多地保留传统,如单方成药;另一方面,需要根据国内外医药市场的需求,研究疗效更好、质量更易控制的一、二类新药。单方成药主要面向国内及国外华人市场,一、二类新药可以面向国内外的广大市场。要使国外,特别是西方接受中药,就必须在新的理论指导之下研发中药。中药的成分必须明确,成分与药效的相关性要有科学依据。但中药成分极其复杂,活性与非活性成分混合为一体。为了解决这一难题,就必须将问题简化。首先必须在分子水平上来解

决这个问题。经过多年研究药用植物化学成分的积累,并对大量研究结果的分析,笔者提出了“分子中药学”的理论体系^[7]。“分子中药学”试图从分子的水平上研究中药,指导现代中药的开发。中药是一个天然的庞大分子库,“分子中药学”就是将这些天然分子按化学结构和活性分成若干群体,分别研究这些群体的化学组成和结构,将这些群体分为单味中药的表征性成分和非表征性成分。表征性成分为与疗效有关的成分,通常为生物碱、黄酮、萜类、皂苷等小分子化合物。每一味中药的特异药效主要与这些分子群的组成和结构相关。非表征性成分的组成较复杂,如多糖、蛋白质、鞣质等高分子化合物,这类成分的组成和结构很复杂,很难查明。大部分中药都含有这些物质,不能用其表征单味中药的治疗特性。为了将问题简化,我们应该将研究工作的重点集中在单味中药的表征性成分,着重研究其组成、结构和活性之间的关系。“分子中药学”就是要从分子水平上研究中药疗效的物质基础,使传统中药从宏观认识问题向现代科学的微观世界接近,拉近了中西药理论和方法的距离,可以用一种新的思维来研究中药。其与国外的“分子生药学”的理念很接近,只不过研究对象是中药。中药属于天然药物的一部分。但“分子中药学”与天然药物的研究内容和方法不尽相同,而与传统中药结合较为紧密。虽然如此,“分子中药学”却未反应出中药的本质。后来经过深入研究,发现中药不同与西药的本质就是多种化学成分的组合。于是提出“组合中药学”的新概念^[7-9]。

3.1 “组合中药学”的含义:就是从组合分子水平上研究中药及其药效的物质基础,阐明中药的功效活性部位的相互作用与药效的相互关系及其作用机制。“组合”有三层意思:生药的组合、分子群的组合与特定药效功能的组合。要了解“组合中药学”就必须了解3个新概念:①中药功效分子族:具有药效作用的相同或相似分子骨架的一类分子的组合。②中药表征性组合分子:单味中药药效的代表性功效分子,即主要药效分子组合。③中药非表征性组合分子:单味中药表征性分子以外的其他功效分子,即辅助药效分子组合。

3.2 “组合中药学”的研究内容:主要包括(1)生药的组合原理(生药学、传统中医药理论);(2)中药功效分子的组合分子学基础(植物化学、药物化学、结构化学);(3)中药功效分子作用机制的理论基础(药理学、细胞生物学、分子生物学)。

3.3 “组合中药学”须解决几个关键的科学问题

3.3.1 中药作用机制的组合分子学基础: (1)单味中药药效表征性组合分子及其作用机制的组合分子学基础研究; (2)单味中药具有药效的非表征性组合分子及其作用机制的组合分子学基础研究; (3)单味中药药性的化学本质及组合分子学基础的研究; (4)表征性组合分子和非表征性组合分子多成分相互作用的组合化学及组合分子学基础研究; (5)现代中药新配方的定性定量组合模式和标准化研究; (6)对现代中药按新系统进行分类

3.3.2 “组合中药学”的理论框架及其关键科学问题: 中药系统是一个复杂的功效系统, 又是一个庞大的分子库系统, 认识中药必须从本质和机制上具有的共性和联系入手。首先是中药药效成分化学本质的组合分子学基础: 依据功效选择功效分子族, 确定其组成和结构, 阐明中药单味药表征性组合分子的化学本质、非表征性组合分子的化学本质以及表征性组合分子与非表征性组合分子相互关系的化学本质。其次是单味中药功效分子族作用机制的组合分子学基础: 通过现代药理模式 (包括机体水平、细胞水平和分子水平) 对单味药的药效进行系统研究, 阐明中药单味药表征性组合分子药效作用机制、非表征性组合分子药效作用机制以及表征性组合分子和非表征性组合分子协同作用的机制。再次是复方中药功效分子相互作用的组合分子学基础: 通过现代药理模型对中药表征性组合分子和非表征性组合分子多成分 (配伍即君臣佐使) 相互作用进行研究, 以阐明其作用机制

3.4 现代中药新配方模式: 图 1表明对不同中药中“功效分子族”进行拆分、组合的系统研究

“组合中药学”的研究有 3 个基本环节: 功效分子族将由要实现的特定功效 (通过药理机制和药物筛选受体) 来确定; 根据已确定功效分子族的组合来预测及确证新方剂的功效; 依据已确证的功效分子族的性质和它们之间的相互作用、联系方式、条件等来组合新方剂, 实现设计的预定功效, 以实现表征性组合分子和非表征性组合分子定性、定量新配方组合模式——新型复方。

4 结语

中药现代化是一个系统工程, 需要建立一套科学的指导思想和可行的研究方法。生药、单方颗粒和组合中药 3 种产品同时进入市场是可行的。3 种产品各有其特色和理论依据, 各有其可行的研制方法和市场。

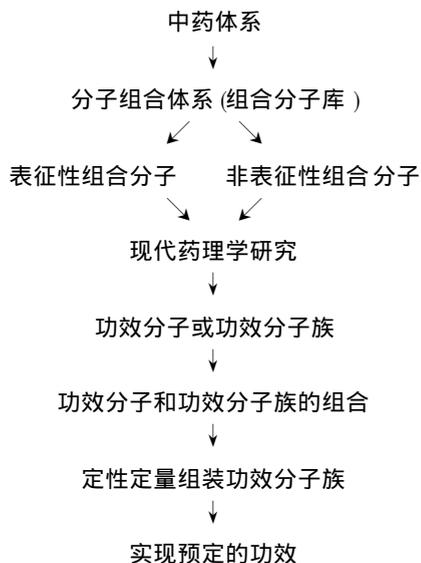


图 1 “组合中药学”研究思路及方法模式图

组合中药学的理论框架已基本构成。该理论抓住了中药现代化研究中中药的共性和联系, 也就是抓住了中药的本质。通过拆分、组合的研究方法进行研究, 使复杂的中药成分和作用机制问题简化。着眼点不再是中药的全部分子或单一分子, 而是活性分子组合, 使中药学的研究内容清晰、充实、科学、合理, 可操作性和可行性强, 对新型复方中药的开发提供了新的思路。可以直接用来自单方的功效分子族进行组合, 使新型复方中药的疗效更高, 质量完全可控, 促进中药研究的现代化。

经过近年来的研究, 中药现代化的思路已越来越明确。只要沿着上述 3 条道路走下去, 必定会创造出新概念中药, 使传统中药在全世界大放光芒。

参考文献:

- [1] 田代真一. 汉方代谢分析 [J]. 临床和研究, 1996, 73(5): 8-12.
- [2] 荻原幸夫. 汉方处方基础研究 -20- [J]. 日本东洋医学杂志, 1995, 46(6): 50.
- [3] 风间八卫门. 汉方最适人群研究 [J]. 临床和研究, 1996, 73(5): 179-185.
- [4] Wagner, Wolff P. New national products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutical activity [M]. New York: Springer, 1997.
- [5] 吴凤镔. 中药生药系统加工为单方成药及其配方的新设想 [J]. 天然产物研究与开发, 1989, 1(2): 82-86.
- [6] 吴凤镔. 中药现代化的理论和方法研究 [J]. 天然产物研究与开发, 1999, 11(2): 93-97.
- [7] Wu F E, Wu W. A new field of inquiry, combination Chinese pharmacognosics, UNESCO regional symposium on chemistry of medicinal plants [R]. Kunming: Kunming Institute of Botany, CAS, 2000.
- [8] 吴凤镔. 《组合中药学》及其理论系统的建立, 中国中西医结合学会中药专业委员会, 全国中药研究与开发学术研讨会 [R]. 昆明: 中国中西医结合学会中药专业委员会, 2001.
- [9] 吴凤镔. 《组合中药学》及其理论系统的建立 [J]. 天然产物研究与开发, 2001, 13(6): 57-62.