

。 中药现代化论坛。

中药指纹图谱及其对中药发展的影响

李 克,王曙东,宋炳生*

(南京军区南京总医院,江苏 南京 210002)

摘 要: 简要介绍了中药指纹图谱的原理,探讨了建立中药指纹图谱对提高中药质量控制标准的水平、加快中药现代化的进程、建立中药材规范化栽培,促进中药新药研制水平的提升和知识产权的保护以及对中药资源保护和开发的影响。

关键词: 中药;指纹图谱;中药现代化;质量控制

中图分类号: R282. 5, R284. 1 文献标识码: A 文章编号: 0253- 2670(2002) 11- 0961- 03

Fingerprint of Chinese materia medica and its effects on development of Chinese materia medica

LI Ke, WANG Shu-dong, SONG Bing-sheng

(Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, Nanjing 210002, China)

Key words Chinese materia medica; fingerprint; modernization of Chinese materia medica; quality control

中医中药是我国医药学宝库的重要组成部分,在几千年的发展历程中,为中华民族的生存、繁衍,以及对临床许多疑难杂症的诊治,做出不可磨灭的功绩。但是,长期以来中药在生产、使用中显现出的不足,阻碍了中药成为能持续增长的行业。这些不足表现在中药原药材生产原始且不具规模;中药及其制剂化学成分复杂且不稳定;而最为重要的是中药及其制剂生产质量标准缺乏且与临床存在着不对应性。这些不仅是长期困扰人们的问题,并且极大地限制了中药被国际市场认同和采用。随着我国成功加入 WTO 以后,中医药面临着前所未有的巨大发展机遇和挑战。作为具有我国自主知识产权的中药产品,如何能被世界所认同和接收,是一个摆在我们面前亟待解决的问题。

中药要走向世界,必须解决两个“瓶颈”问题:一是必须无公害,即重金属含量和农药残留量必须达标;二是必须要有中药内在质量的保证,即必须提高现行中药质量标准的技术含量,以达到能有效地说明和保证产品质量,使评价中药及其制剂质量的标准做到与国际水平接轨,得到国际认可和接受。2000年8月国家药品监督管理局决定,首先以建立中药

注射剂指纹图谱^[1]为突破口,提高中药的质量标准水平,逐步实现中药材、中成药质量标准的现代化。

中药指纹图谱是指中药材经适当处理后,采用一定的分析手段和仪器检测得到的,能够标示该中药及其制剂中的各种组分群体特性的共有峰的图谱^[2,3]。通过指纹图谱主要特征峰的相对保留时间及含量或比例的制定和比对,能够有效地控制中药材及中药产品质量,保证产品质量的相对稳定。与以往的中药质量检测方法相比,中药指纹图谱更具有特别的专属性,它不仅包括了已知成分,还包括了未知成分;不仅包括了对几个已知成分的分析,还包括了对已知成分与各未知成分之间的相对含量分析。因此,中药指纹图谱真正体现了对中药内在质量的综合评价和全面控制,尤其适用于有效成分不完全明确或不需要完全明确的情况下,对中药材及中药产品的质量控制,其推行实施对中药的发展和规范必将起到积极的影响。

1 中药指纹图谱的建立有助于提高中药质量控制标准

国家在制定医药科技“十五”计划和 2015 年发展规划时,提出要重点解决中药材质量规范化,按照

* 收稿日期: 2002-05-08

作者简介: 李 克 (1955-),男,山东章丘人,硕士,教授,主要从事药物分析及临床生化研究,在国内外已发表研究论文 40 余篇,参编专著 3 本,获得国家教委、军队科技成果奖励 11 项。

现代药理学理论制定新的质量标准^[4]。经过近 30 年的努力,中药已由原来传统的丸、散、膏、丹,发展成为目前的几十种新剂型。其质量控制亦从原来的外观鉴别发展到使用高新科学仪器,对其中的化学成分进行提取、分离纯化、检测等。这些新工艺、新方法、新技术的采用,极大地促进了中药的发展,是中药走向现代化的重要步骤。但是,由于中药是一个极其复杂的复合体,中药化学成分的多样性与复杂性是发挥其疗效的物质基础,同时也是质量评价的重点与难点。加之在中医理论指导下,多以复方形式使用中药,所体现的是综合效应和整体疗效。这不仅是中医药几千年的传统习惯,也是中医药区别于现代医药的重要方面之一。如何有效地评价中药材及其制剂质量,保证中药的疗效,是一个越来越需要迫切解决的问题。这无疑也更增添了中药分析的难度。然而,多年以来在中药的研究中,往往采取了与化学药品相同的研究思路,结果将药材本身内部各成分的综合作用和相互关系彼此独立、分割。在中药材质量标准的研究制定中,也往往是采用各种分析检测手段测定其中某种有效成分,并以其含量多少来判断比较某种药材的质量,甚至对复方制剂也以同样的观点和方法制定其质量标准。如果仅对中药及其制剂其中的几个成分加以独立控制,很难做到全面衡量中药及其制剂的质量、疗效和稳定性。某个单一组分质量合格,但并不能说明该药材在临床上就一定可以取得预期的疗效,也无法辨别某一药材的真伪。如黄连和黄柏分析中均含有小檗碱,但中医临床上决不会因为二者小檗碱含量检验合格而将二者互为代用。同样,也无法仅凭对药材中小檗碱的定性、定量分析而鉴定出是黄连或是黄柏。因此,建立更科学、更先进的质量控制手段已成为必然趋势。作为中药指纹图谱鉴别,可通过对一组主要相关峰的相对保留时间以及各组分相对含量比例的鉴别,以中药材及其制剂进行综合分析。虽然它不能代替某一成分的含量测定,但由于它综合反应了某一特定药材各主要组分的情况,以及彼此相对含量的内在质量状况,因此它比测定任何单一或某几个成分所提供的信息都丰富和有用得多。中药指纹图谱是使中药材及其制剂的现行质量标准走向宏观的、综合的、彼此联系的质量管理和质量控制标准的重要步骤,也是目前国际公认的控制中药或天然药物质量的最有效手段。

2 中药指纹图谱的建立有助于中药材规范化栽培

中药材质量的提高和稳定直接关系到中药及其

制剂的质量和临床疗效。目前国际上正大力倡导和推行中药材规范化栽培,即 GAP 生产。实施 GAP 可以解决制约中药发展的重金属含量和农药残留量超标问题,提高中药材的质量稳定性、均一性,是中药材规模化生产的前提和保障。但 GAP 的推进,离不开中药指纹图谱质量要求的拉动^[5]。中药材质量要相对稳定,必须符合 GAP。但在产地稳定,种植规范的情况下是否就一定能够培育、种植出符合内在品质要求和中医临床疗效的中药材,其衡量标准就必须通过中药指纹图谱的鉴定给予规范和确认。中药指纹图谱的实施对于有效地控制和提高中药材的内在质量有着重要意义。它将直接引导中药材的种植,发挥着工业对农业的主导作用。这也是人类进入系统科学时代以后,科学认识观念更新,综合分析 with 整体分析能力增强的必然反映。

3 中药指纹图谱的建立有助于促进中药新药研制及中药知识产权的保护

中药在我国的历史上源远流长,其在临床治疗中显现出的独特疗效,已日益为现代人们所重视和关注,然而,长期以来,在其生产中很难形成独立的知识产权保护。缺乏能综合评判和衡量中药及其制剂内在品质的标准,尤其是缺乏可以量化的可控质量标准 and 特异性的鉴别指标是一个重要的原因^[6,7]。中药的知识产权保护面临着两个挑战:组方和工艺。在中药新药的研制和申报中常会面临这样的问题:中药处方上增或减几味药,虽然其本质上大同小异,但仍被认为是不同的处方。这时,仅凭以往中药新药申报中只对某一个或某几个有效成分的分析鉴定,很难对这种情况作出合适的评估,对中药新药的保护也就往往难以真正实现。建立了中药指纹图谱这一鉴别手段之后,可以从图谱上以量化的方式判别两个药的处方是否雷同,或者是否有本质上区别,从而做到在中药新药的研制申报中,引入可以进行量化评判的特异性鉴别指标,促进中药新药的开发研究和保护,避免在中药新药研制中低水平的重复。

目前中药的生产工艺大多采用提取、浓缩、干燥等技术,其工艺流程基本大同小异,易于重现。仅通过现有的质量标准和分析鉴定方法,很难区别工艺改进前后中药产品其内在品质上的综合差异,企业生产难以形成制剂的知识产权。建立和引入中药指纹图谱这一可量化的鉴别手段之后,可以有助于做到生产工艺全过程的质量稳定、可控;综合地反映出如中药材的品种、产地和采收期,以及中药材的有效部位和投料配比的改变对中药产品内在质量上产生

的变化;指导生产工艺的改进,发展出企业各自的中药材生产采集基地,形成独特的投料配比和制取工艺。同时,还可以以中药指纹图谱的变化指导生产工艺及流程的改进,促使企业引进新的工艺技术,如超临界流体萃取,大孔径树脂吸附以及分子拆分技术等,形成中药生产技术专利和企业秘密以及各中药生产厂家独特的自主知识产权产品,从整体上提升我国中药的水平,推动中药现代化向高层次的发展,使中药达到走向现代化、走向国际化的目标。

4 中药指纹图谱的建立有助于中药资源保护及开发

随着中医药为人们所认可和接收,中药生产正呈现日益增长的趋势,市场对中药材的需求量愈来愈大。尤其在加入 WTO 后,中药材不仅要满足国内生产的需要,还要应对国际医药市场的巨大需求。另一方面,随着人们环保意识的增强和对绿色植被重要性的认识,对中药资源的开发和保护问题也投入了越来越多的关注^[8]。然而,据全国中药资源普查结果显示,由于各种社会因素和对动、植、矿物药需求量的增加,给自然环境和资源造成了巨大的压力。中药资源特别是濒危物种资源正日益减少,自然资源破坏的严重程度已达到令人担忧的地步^[9],呼吁有关部门制定一套切实可行的保护政策和法规的呼声已愈来愈强烈。

在注重保护野生动植物生态环境平衡的同时,又要满足全社会对中药资源的需求,处理好资源保护与资源开发二者的关系显得十分重要。资源保护与资源开发是相互联系,相辅相成的。主要开发途径包括开发新药源;扩大药用部位(如种子、叶);寻找代用品;综合利用;人工栽培、育种驯养及合成,提高产量及有效成分含量等。但在中药材资源开发研究中,一个被长期困扰的问题就是如何评判替代资源或人工培育驯养资源与野生中药材资源内在品质上的差异及其相关程度。在以往的药用替代研究中,是以分析某一个有效成分的含量作为评判标准。而有时虽然人工栽培、驯养的中药材资源,其有效成分含量接近甚至高于野生资源,但临床用药效果却不及野生中药材。同一药材的不同部位虽然都含有某一有效成分,但其临床疗效却是不同的,这些现象用以往的有效成分分析方法很难解释。中药指纹图谱的建立,可以为中药资源开发以及扩大药用部位研究,提供一种有效的分析手段。通过中药指纹图谱分析,

可以量化地、综合地评判中药材不同部位,或是其代用品内在质量以及所含成分比例的异同点以及相关性,从而选出适合临床要求的药用部位或代用品,加快中药资源开发研究的进度。

5 展望

建立于中药成分系统相关研究结果之上的中药指纹图谱,是现阶段可以全面反映中药内在质量的一个有效手段。实施中药指纹图谱难免会有一个提高、完善的过程。从技术上说,中药指纹图谱的建立是可行的,但在实际应用中,还应注意科学性与可操作性的结合,兼顾考虑当前中药研究、生产的实际情况,循序渐进,逐步形成并完善、规范。同时,指纹图谱的评判也应逐步完善和规范:(1)在进行指纹图谱的比对中,引入更为科学合理的判析标准,如可运用某些数理统计分析方法^[10]等。(2)在积累大量数据信息的基础上,建立多维信息数据库,以达到中药质量的现代化科学管理^[11]。(3)建立科学的指纹图谱的计算机评估模式。以计算机程序客观判断两个类似图谱间的相似程度及相关性,减少人工判断的随意性和主观性,提高中药指纹图谱评判量化的客观标准。

由于中药指纹图谱能较全面地反映所含成分的相对关系,较好地体现中药成分的复杂性和相关性,从而更好地评价、控制中药质量。因此,中药指纹图谱必将成为中药质量评价的发展趋势。规范、标准的中药指纹图谱的实施,将会有利地促进实现中药现代化的进程。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 关于印发《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)》的通知[J]. 中成药, 2000, 22(10): 671.
- [2] 国家药品监督管理局. 中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)[J]. 中成药, 2000, 22(10): 671-675.
- [3] 聂晶, 田颂九, 王国荣. 中药指纹图谱的研究现状[J]. 中草药, 2000, 31(3): 881-884.
- [4] 刘明言, 元英进, 朱世斌. 中药现代化进展[J]. 中草药, 2002, 33(13): 193-196.
- [5] 任德权. 抓住机遇, 迎接挑战[J]. 中成药, 2002, 24(1): 1-2.
- [6] 姜廷良. 中药的研究与开发[J]. 世界科学技术: 中药现代化, 2002, 2(3): 22-24.
- [7] 郑永峰. 从专利保护的角度看中药新药研制的方法学[J]. 世界科学技术: 中药现代化, 2000, 2(3): 48-49.
- [8] 杨世林, 张昭, 张本刚, 等. 珍稀濒危药用植物的保护现状及保护对策[J]. 中草药, 2000, 31(6): 401-403.
- [9] 袁桂京. 近年来中药资源研究概况[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(8): 451-453.
- [10] 吴昊, 田燕华, 郭平平. 多元统计学在丹麦注射液指纹图谱中的应用[J]. 中成药, 2002, 24(1): 3-6.
- [11] 王龙星, 肖红斌, 梁鑫淼. 中药材全息指纹图谱的建立[J]. 色谱, 2002, 20: 78-80.