

## · 中药现代化论坛 ·

## 浅述中药二次开发在中医药发展中的重要性

刘 敏, 王庆国\*

(北京中医药大学, 北京 100029)

**摘 要:** 近年来中药的二次开发受到了愈来愈多的重视。现对中药二次开发在中医药发展中的重要性进行探讨。从分析目前形势入手, 指出中医药发展虽机遇颇佳, 但其本身却优势与不足并举, 彼此相互错杂, 甚至相互矛盾, 形成了中医药发展的复杂形势, 并造成了不可避免的困难。中药二次开发是应对目前形势的积极方式, 其既适应了现在开发新药的迫切局面, 又保持了中医的固有特征, 还针对了传统中成药工艺落后的不足。还从开发对象的选择、基础研究的深入、中药工艺的革新等几方面对中药二次开发的方法和途径做了详述, 并对有关问题提出了几条建议。

**关键词:** 中药二次开发; 中医药发展; 重要性

中图分类号: R 28

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2004)07-0721-04

### Importance of secondary exploitation for Chinese materia medica in traditional Chinese medicine field

L U M in, WANG Q ing-guo

(Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**Abstract:** To explore the Chinese materia medica (CMM) for the second time has been attached increasingly importance in recent years. The author discusses the importance of the secondary exploitation to the development of traditional Chinese medicine (TCM). At the same time, the author analyzes the current situation of TCM, and points out that the advantages and disadvantages of TCM. They are complicated with each other, and this complicated situations have brought about the difficulties of development of TCM. So the author brings forward that the secondary exploitation for CMM is a positive approach to solve the current problems, for it not only adapts to the complexion of exploring the new drug, but also keeps inherent characteristic of TCM, and aims at the disadvantages of the traditional techniques of TCM. In addition, the author recounts the method of secondary exploitation for CMM from choosing the object, deepening the base research to reforming the techniques. In the end, the author tables some proposals for the secondary exploitation for CMM.

**Key words:** secondary exploitation for Chinese materia medica; development of traditional Chinese medicine; importance

近年来我国政府决定将中药产业作为重大战略产业加以发展, 并强化对中药产业的政策扶持。2002 年, 国家正式公布了第一部中药现代化发展的纲领性文件《中药现代化发展纲要》。其中提出的战略目标之一为“开发出一批疗效确切的中药新产品。在保证中药疗效的前提下, 改进中药传统剂型, 提高质量控制水平。加快疗效确切、使用安全、质量可控的中药新产品的开发。到 2010 年, 开发出 100 个中药新产品, 完成 100 个传统中成药的二次开发; 完成现有

国家中成药标准品种整理、提高工作; 扩大高附加值、高科技含量中药产品的出口份额, 争取 2~3 个中药品种进入国际医药主流市场”。从中可以看出, 国家非常重视中药的二次开发。本文旨在就中药二次开发在中医药发展中的重要性作一探讨。

#### 1 中医药目前的发展形势

1.1 中医药发展势在必行: 随着社会的发展, 疾病谱发生了变化, 现有药物很难适应新的疾病治疗要求。而化学新药研制却越来越困难, 且投资大、时间

\* 收稿日期: 2003-11-13

基金项目: 国家“863”课题(2002AA 23220)

作者简介: 刘 敏(1978-), 女, 山西霍州人, 在读博士, 发表论文 3 篇, 研究方向为清开灵注射液的二次开发。

长、风险大,并易产生耐药性和药源性疾病。与之相反,天然药物受到了愈来愈多的重视。

加入WTO之后,我国新药研制面临着空前的机遇和挑战。但是,从未来十年发展看,可能得出比较悲观的结论,这主要是我国化学工业新药开发的历史沉淀、资源配置量、结构及方式的现状和经济体制改革步伐不大决定的。非常值得借鉴的是,日本在20世纪70年代实行药品专利后,其医药工业并没有被欧美医药产业挤垮,其中汉药的发展起到了至关重要的作用<sup>[1]</sup>。而中医中药正是我们国家的优势。所以,加紧研制与国际接轨的、具有我国自主知识产权的中药新药符合我国的国情,必将成为我国新药研制的重中之重。

1.2 中医药发展独具优势: 中医药是我国人民几千年积累的瑰宝,长期的临床应用证明了中医药疗效的科学性。中医药的使用对象绝大多数为天然植物药,还具有多途径、多靶点的作用方式,更能切中难治疾病复杂的病理生理改变,及副作用小等优点。

从研究开发的角度讲,我国也拥有深厚的积淀。首先,临床疗效良好的方剂数量庞大,临床各科、各病、各证皆有涉及;其次,中药资源非常丰富,我国现有的中药资源种类已达12 807种;再次,研究开发力量较强,据统计,到1995年底,全国建有中医医院2 552所,高等中医药院校30所,中等中医药学校51所,独立的中医药科研机构77所和上百个中药新产品开发机构,专业技术人员达数万人<sup>[2]</sup>。

当然,植物药并不等同于中医药,两者的根本区别在于有没有中医理论的指导。之所以其他国家曾经使用天然药物的传统医学绝大多数都已消亡,而中药仍然存在的原因就在于中药的应用必须依靠中医理论的指导<sup>[3]</sup>。所以,我国中医药的优势就在于有完善的中医药理论。针对在中医药理论指导下的疗效良好的中药进行开发,只要采用正确的方法就会比日本等外国做得更好。

1.3 中医药发展问题重重: 时代赋予了中医药千载难逢的发展契机,前景十分乐观。但现状却未能尽如人意。这其中有很多原因,源于中医药研究自身者也不在少数。只有勇敢面对这些问题,才能切实可行地搞好中医药研究和开发。

1.3.1 中医药基础研究并非简单: 中医药研究的动力源于良好的临床实践,同时临床应用的复杂性也造就了中医药研究的复杂性。中药方剂是在中医药传统理论指导下组合而成,方中药物有君臣佐使之分,其相互配伍并非简单叠加,而依“相须”、“相使”、

“相畏”、“相杀”、“相恶”、“相反”组合成方,以强其功效,调其偏性,制其毒性;相同的组成会因剂量不同而组成新的方剂。在临床应用时,又需因人、因地、因时制宜,加减变化微妙无穷;同一方剂,针对证候不同、体质不同,甚至会有完全相反的作用,讲求具体情况具体分析,突出个体性,其使用标准很难用科学的现代语言表达出来。这种临床的复杂性直接导致中医药研究的复杂性。

作为中医药学防治疾病的主要手段和载体,中药复方在中医药临床治疗过程中应用较中药单方更为广泛,所以复方研究是中医药研究一个不可避免的问题,近年来成为中医药研究领域的热点。然而,复方研究的最大障碍就是其复杂性。这里有两个层次。

第一层次,即现代研究的层次。中药成分极其复杂,各成分之间又相互协同或拮抗,其性味功能还受到产地、时间、炮制方法的影响。单味中药尚且如此,更何况复方是由几味到几十味中药组成,其复杂性可想而知。中药复方中具疗效作用的活性物质是一个复杂体系,包括无机物、小分子有机化合物(如挥发油、生物碱、黄酮、皂苷等)及生物大分子(如肽、蛋白、糖肽、多糖等)等几种或多种化合物。中药复方的复杂性造就许多复方制剂难以搞清其作用的物质基础,其疗效缺乏基本一致的内在质量标准,适应症不明确、不良反应不清。一方面,药物成分的复杂性决定了方剂组成的复杂性<sup>[4]</sup>,要想研究中药复方中全部化学成分不太可能;另一方面,因为近年来对复方疗效物质基础研究的开展,发现复方配伍中有新的成分生成,如以薄层扫描对六味地黄汤进行“三补”、“三泻”配伍和全方成分比较,发现复方成分不同于单味药物化学成分的加和,在薄层扫描中,出现了一些新峰,可能是配伍中生成的新化合物<sup>[5]</sup>。所以,即使每味中药的各种化学成分都搞清楚了,还有大量的药效学、药理学和药动学工作等待研究。只有这几者结合,才能真正阐明中药复方的作用机制。

第二层次,即如何将现代研究的成果有机地整合到传统中医药理论体系中,这较前更为复杂,也是中医药研究的长期目标。

中医理论的指导造就了中药的长盛不衰的生命力,但同时也成为复方本身的复杂性的主要成因之一,这是一对矛盾体。但毋庸置疑的是,这种矛盾对中药现代研究开发造成了不可避免的困难。

1.3.2 中药生产工艺十分落后: 经过多年的市场开发,创造出一批疗效与经济效益较好的传统名特优中成药,国内外有很高的知名度,但是国内外市场却

难以进一步扩大。究其原因,我国创制的中成药还难以在国外注册、合法销售和使用,市场份额远远达不到。虽然文化背景不同造成西方人理解中医药理论体系十分困难,但主要原因还在于中药技术含量及附加值不高。

新药开发应达到安全有效、质量可控、携带方便、作用(适应证)明确、机制大致清楚等要求,而我国现有中成药的各种生产工艺、制剂技术落后,都远远达不到这些要求。其一,我国现有中药材质量不稳定,不同产地、不同季节、不同时间收获的中药材的质量还不能稳定统一;其二,中成药的制备工艺和提取工艺还很落后,很多环节缺乏严格的工艺操作参数,有效成分的损失和质量的不稳定以致于疗效不稳定,国家虽然制定了 GMP(药品生产管理规范),但这些工作尚处于起步阶段;其三,制剂品种单一,服用剂量大,起效慢,产品外观颜色差等状况尚未扭转,虽有一些方剂进行了剂型改造,但总的来说,品种较少。因此,中药要想现代化,要想走出国门,采用先进的科学技术是必备前提。

## 2 中药二次开发是当前中医药发展的必经之路

目前,中药复方研究从以下 3 方面进行:一是新药开发,总结临床应用经验,发现新的或独特功效,研究中药有效部位和有效成分,开发一、二类新药;二是整理提高,包括已有中成药的二次开发,以现代科技阐明药效作用,提高临床用药的准确性,完善内在质量,强化“可控”、“稳定”,提高制剂工艺,改进剂型,适应当代社会需要;三是进行基础研究,阐明中药及其复方的药效物质基础和作用机制,发展和促进药学新的生长点,推陈出新<sup>[6]</sup>。中药的二次开发受到了国家和中医药行业的重视,其实并非盲目。

中药二次开发的对象一般集中于已经经过临床验证的,疗效可靠且有了一定的药物开发基础的复方成药。这种中成药在组方和临证上符合中医理论,保持了中药的本质特征;其临床的有效性亦提高了新药开发的针对性,减少了盲目性,可缩减开发费用,加速开发周期,意义重大。并且通过二次开发可以建立一个新的平台,对传统是一个继承,对未来也是一个发展。总之,中药的二次开发是应对当前形势的一种积极方式。

在此以清开灵注射液为例。众所周知,清开灵注射液以往在脑出血治疗上取得了丰硕的成绩,研究中发现其在急性出血性中风的治疗上,具有阻断脑出血后脑缺血级连反应的优势,能够抑制脂质过氧化损伤,并减轻脑水肿、保护神经元,从而显著降低

死亡率和致残率,正可弥补目前西药的不足,国内市场约在每年 10 亿元左右。但是,长期的临床应用中也暴露了诸多问题,如其具有血管刺激反应、致热反应、过敏反应等不良反应,因过敏性休克致病人死亡的案例也偶有发生。同时,原有工艺已不适宜当前对质量控制的要求,从而使得这一制剂的广泛应用受到了限制。所以,以上几方面因素促使着对清开灵进行二次开发。其他中成药亦不例外。

## 3 中药二次开发的途径和方法

本文所提倡的中药的二次开发是以提高疗效、改进不足为中心,涵盖内容很广的一种新药开发。

3.1 开发对象的选择:二次开发以疗效为中心,所以应选择一些已获得广泛市场基础、具有广阔市场前景的中成药作为开发对象。选定开发对象后,应总结其以往的成就和不足。只有这样,才能使二次开发扬长避短,针对性地使一个好的品种得到提高与升华。如清开灵注射液以往在治疗脑血管病、上呼吸道感染、肝病、小儿疾病以及其他多种疾病等皆取得了良好疗效,但其应用广而不精,且不良反应较严重。所以二次开发就针对这些特点,力图对其功能和运用进行细化,并把消除不良反应作为重点。

3.2 基础研究的深入:总结了过去的成就与不足之后,就到了前期基础研究的阶段。这个过程包括运用现代药理学、药效学、药动学、毒理学等研究方法,阐明中药药效、作用机制,提取有效部位。任何一个药物必须具备安全、有效、可控、稳定这个前提,而药理研究和毒理研究是评价药物安全、有效的基本手段和方法。应以中医药理论为指导,运用现代科学方法,制定具有中医药特点的试验方案,根据新药的功能主治,选用或建立相应的动物模型和试验方法。中药新药的毒理研究包括急性毒性、长期毒性和特殊毒性试验等。进行中药的二次开发,药理药效试验方法应比以往有所改进,毒理试验比以往更加重视。

3.3 生产工艺的革新:如前所述,中药生产工艺的落后是影响和制约中药扩大竞争力的重要因素。所以对中药工艺进行革新是中药二次开发必不可少的一步。这其中包括中药提取、分离、浓缩、干燥技术的改革、新剂型的引用、新型辅料的研制以及质量控制等多方面。

目前,较先进的中药提取、分离、纯化技术有超临界 CO<sub>2</sub> 萃取法、超滤法、大孔树脂吸附技术、半仿生提取法、超声提取法、旋流提取法、加压逆流提取法、酶提取法、中药动态逆流提取、絮凝沉淀法、高速离心法、固体分散等技术。这些技术的应用,可对中

药去粗存精,从中药中提取出有效单体、有效部位或有效部位群,最大限度地去除无效成分,较好地解决中药“粗、大、黑”老难题。在提取液的浓缩干燥方面,真空浓缩、喷雾干燥技术的应用,可有效地解决这一问题。

另外,对中药进行二次开发也不能忽略剂型的因素。药物剂型决定着制剂的有效性、安全性、适用性和精密性等。只有剂型选用得正确、合理,药物才能被机体充分吸收、利用,最大限度地发挥药效。药物剂型是药物应用于临床的桥梁,与制药工艺、给药途径、用药剂量、用药间隔、血药浓度、生物利用度,以及临床疗效和不良反应密切相关。结合中药特点,将中药传统剂型逐步改进成更先进的剂型,是中药现代化必经之路。应该考虑到临床需要、药物性质、治疗对象、处方剂型、生产等因素。还要善于利用先进制剂技术,如超微粉碎技术、制粒技术、干燥技术、包衣技术、促崩解技术、控缓释技术、透皮吸收技术、靶向给药技术、包合技术等,并创新一些符合中药特色的剂型。

以往中成药中加有新型辅料的为数尚少,加入新辅料开发新产品的潜力很大。从某种意义上说,能否生产出高质量的制剂,能否开发成功新剂型,有时就取决于药用辅料的配套供应。

要想发展中药产业,加强中药的质量控制是必不可少的,中药的二次开发亦不例外。所以,应研究有效成分检测、监控方法,强化“可控”、“稳定”,提高中药质量。HPLC法在中药分析中适用范围很广,对生物碱、苷类、黄酮、有机酸、酚类、木脂素类等均可采用;HPLC-MS联用,对成分复杂的中药可以直接分离,且不需提纯,根据质谱参数可以确定出结构;针对中药来源及成分的复杂性、作用的整体性,在质量标准的监控方面要求不仅控制单一成分的含量,同时要控制总体成分即某一药材或制剂中的一群成分,中药指纹图谱技术,可全面反映中药所含内在化学成分的种类与数量,进而反映中药的质量。尽管目前绝大部分中药有效成分仍未明确,但借助指纹图谱仍能有效地检测中药质量,从而达到质量监控的目的。

#### 4 结语

中药的二次开发是应对当前中医药发展形势的一种积极方式,起着至关重要的作用。基于中药以往的成绩与不足,其二次开发的前景可谓任重道远。笔者提出以下几条建议,希望能有所裨益。

其一,中药二次开发的主体是企业,目前我国鼓

励企业与科研机构合作开发。要充分发挥高等院校、研究所的作用,组织高校、科研院所的科技攻关和协同开发,为企业提供高水平的研究开发、设计、咨询和人才培养服务。但是,这种研发应以市场为指挥棒,整个研究队伍以及研发过程都应打破原有机制,运用现代管理体制。中药二次开发虽然是为中医药研究事业作贡献,但其本身却是一种现代经济行为,其研究对象以及研究者都存在于现代社会环境中,必须符合现代社会的运行机制和发展趋势。只有这样,才能在外界强烈的竞争形势下真正开发出有生命力的产品,才能真正振兴中医药事业。

其二,中医药研究者应注重市场素质的培养,在研究过程中,及时发现有良好市场前景的中药有效部位、有效单体,不应放过。虽然支持中医药开发研究应遵循传统中医药理论,认为中医药现代化研究以传统理论吸收为最远目标,但应当处理好长期目标和短期目标的关系,如果发现有效部位或单体,就应当打破惯性思维,积极把握时机,将其研发出来。

其三,在中药进行二次开发的过程中,应充分重视知识产权的重要性,吸取过去的众多教训,做好专利申请工作,一有苗头马上申请专利,保护自己的知识产权。

其四,针对我国新药开发资金不足的弱点,应结合现代市场机制,利用多种方式扩大融资渠道,更有力地支持研发工作。

其五,药物研发成功并不是开发的结束,相反,在其之后,更应注意后期追踪调查其临床疗效及副作用等。这对于改进工艺、完善产品、成熟品牌有着很重要的意义。

#### References

- [1] Wang Y. Strategic chance and advance of exploitation of Chinese materia medicine [J]. *Stud Sci Sci*, 1994, 12(12): 26-34.
- [2] Wen C L. Stratagem for development of Chinese materia medicine modernization [J]. *World Sci- Technol Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术·中药现代化), 1999, 1(1): 7-10.
- [3] Tong X L. Perplexity and countermessure to development of Chinese materia medicine [A]. 2002 Doctor Forum of Chinese Medicine [C]. Beijing: Beijing Publishing House, 2002.
- [4] Zhong J B, Wang J, Wang Y Y. Complexity of prescription and the new drug exploitation of Chinese materia medica [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2002, 27(5): 321-323.
- [5] Li Z Y, Yue X L. Recent situation of chemical ingredients of Chinese medicinal compound prescription [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 1996, 2(1): 41-44.
- [6] Qiu R X, Meng J. Consideration for research of substance elements of Chinese medicinal compound prescription [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 2002, 22(5): 388-389.