

· 专论 ·

论中药质量管理模式的挑战与发展

鄢丹^{1,2}, 肖小河^{1*}, 金城¹, 董小萍²

(1. 解放军 302 医院中医药研究所, 北京 100039; 2. 成都中医药大学, 四川 成都 610075)

摘要:通过比较分析中药、化学合成药与生物制剂质量管理模式异同点, 结合近年来笔者开展的中医药生物热力学研究进展, 提出中药质量管理新模式的构想。相对于化学合成药来说, 中药与生物制剂在物质组成形式、质量控制模式等方面具有更大相似性, 中药质量管理模式应“接轨”生物制剂而不是“迎合”化学合成药, 融汇生物热力学的研究思路和方法, 构建主要基于生物热活性检测的仿生物制剂的中药质量控制与评价模式, 将为建立更加行之有效的中药质量管理模式提供可能, 也将为中医药现代化研究提供新的技术平台。

关键词:中药; 质量控制; 管理模式; 生物热力学; 中医药现代化

中图分类号:R28 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2006)06-0806-04

Challenge and development of quality administration mode of Chinese materia medica

YAN Dan^{1,2}, XIAO Xiao-he¹, JIN Cheng¹, DONG Xiao-ping²

(1. 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China; 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Key words: Chinese materia medica (CMM); quality control; administration mode; biothermodynamics; modernization of traditional Chinese medicine

中药质量控制一直是中药研究与生产中的难点和热点问题, 也是中药现代化的重要基础和关键。由于中药本身的复杂性, 研究技术条件和经费投入的限制以及中药生产质量管理模式问题, 常用中药的药效物质基础仍不明确, 现行的以化学定性鉴别与指标成分测定为主要内容的中药品质评价与质量控制模式难以体现中医药的整体观念, 难以客观的评价中药质量。

为了寻求中药质量管理的新突破, 本文在比较分析中药、化学合成药与生物制剂质量管理模式的基础上, 结合生物热力学的优势, 提出了主要基于生物热力学检测的中药质量管理模式, 以期为中药现代化研究提供新的研究思路和技术平台。

1 中药质量管理模式的现状与问题

1.1 中药有效成分与量效关系不明确: 中药质量的有效控制应是对其有效成分的控制。尽管对中药的化学成分研究已进行了很长时间, 但化学成分与生物活性研究的脱节, 至今大部分中药的有效成分仍未得以阐明。据统计, 《中国药典》2005 年版(一部)

共收载中药材(含饮片和提取物)572 种, 其中只有 60% 有过化学成分研究报道, 约 20% 进行过较系统的化学成分研究, 至今已阐明其有效成分的品种不到 5%。即使明确了有效成分的中药, 也存在量效关系不明确, 或者本身就没没什么量效关系等问题。

1.2 现行中药质量标准的局限性: 目前中药质量大多以定性鉴别或指标性成分定量为主进行控制, 近几年又兴起了指纹图谱技术用于中药生产质量管理控制。但亦存在如下问题: (1) 已建立的中药定性鉴别方法由于缺少特征成分或对照药材的对照, 很多鉴别缺乏专属性; (2) 所选指标性成分与中药整体的药效的相关性如何? (3) 目前中药指纹图谱还未正式收入中药质量标准的组成部分, 其重现性、耐受性、专属性以及谱效关系等方面的内容还需深层次的研究。

目前, “唯成分论”的中药质量控制模式还未能全面有效的控制中药质量, 更难以反映临床有效性和安全性。因此有必要从研究角度、思路、方法和指标体系等方面加以调整和创新, 建立一套既能反映

收稿日期: 2005-11-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39970911)

作者简介: 鄢丹(1975-), 男, 四川渠县人, 药学博士, 主要从事中药质量控制研究。 Tel: (010)66933324 E-mail: yd277@126.com

* 通讯作者 肖小河 Tel: (010)66933322 E-mail: xiaoxh@hotmail.com

中医药整体性、整体效应,又具有高通量性、普适性和经济性等特点的中药质量管理新模式。

2 中药、化学合成药和生物制剂生产质量管理模式的比较分析

目前中药质量管理模式基本上“套用”化学合成药的模式,但从中药与生物制剂和化学合成药的物质内涵、生产工艺与质量控制特点等方面分析,中药产品应“接轨”生物制剂的主要以活性检测为主的质量管理模式,而不应“迎合”化学合成药的以有效成分定量为主的质量管理模式。

2.1 物质基础的组成形式方面:中药特别是有效部位制剂与众多的生物制剂有很大的相似性,即二者一般不是由单一化合物组成,而是由一类甚至多类化合物组成,而化学合成药几乎都是单一成分。

2.2 物质内涵、质量标准与制备工艺的关系方面:化学药的物质内涵和质量标准是唯一的,与制备工艺流程和条件无关;而生物制剂和中药制剂的物质内涵和质量标准与制备工艺流程和条件关联密切,制备工艺流程或条件不同,生物制剂和中药制剂的物质内涵就不同。

2.3 质量管理模式方面:化学合成药质量标准是独立的,与制备工艺和条件几无关联,《中国药典》(二部)只刊载化学药品的质量标准,但不刊载其制备工艺;生物制剂质量标准是不独立的,与制备工艺相依存,《中国生物制品规程》将质量标准与制备工艺相结合,并且原料、半成品和成品生产质量控制实行一体化管理;中药制剂的质量控制标准是相对独立的,一般只有最终的成品检测,没有紧密关联的半成品和原料药材检测。

2.4 内在质控技术方面:化学合成药主要采取化学成分测定的方式,成分量与药效有直接关系;生物制剂主要采取生物效价检测的方式,也有测定蛋白或氨基酸量,但其量的测定只作为纯度考察的参考指标,对生物制剂的质量控制不具有决定性意义;中药制剂采取的是化学定性鉴别和指标成分定量的方式,一般没有生物活性或生物效价检测项。对于中药产品,从某种意义上讲,生物活性或生物效价测定与化学成分测定相比,具有更大的实用价值和优势,不仅可以鉴定品种和质量,而且可以评价药效,甚至观察不良反应,适合于中药质量控制与评价。

3 仿生物制剂的中药质量管理模式的理论与实践

仿生物制剂的中药质量管理模式的核心是生物活性(或生物效价)的检测与评价,其实生物性的理念早在中药研究中就有一定的体现,如洋地黄叶研

究中就有生物效价的评价。但应用面不广、可量化程度不高,亟需建立具有实时、在线、无损、微量、高效、快速、普适性好等特点的中药质量仿生物制剂的管理模式。

3.1 生物热力学与中医药的关联分析^[1]:中医药学的特点与优势表明中医药学与热力学是“灵犀相通”的,二者具有许多的共性和相关性。

3.1.1 “整体观念、以平为期”是中医药学和热力学共同的理论思想基础,两者都重在研究系统的存在状态(初态和终态)和变化方向,而不关注系统的内部构成和变化过程;两者都讲求系统平衡与调节,开放条件下的生命体系和化学体系都属于耗散结构,众多的生理病理现象和物理化学现象都可以用耗散结构理论加以阐释。

3.1.2 从某种意义上讲,生命体系就是一个热力学系统,生命活动规律也符合热力学定律。热力学第一定律研究能量守恒,热力学第二定律研究反应进行的方向、限度和条件。中药的治疗作用即生物活性作用,从本质上讲就是中药与生物机体之间的相互作用,无论是物理反应,还是化学反应,其能量的转移和热变化,均遵循热力学定律。

3.1.3 借鉴或融汇热力学的研究思路和方法,探求中医药基本理论的现代科学内涵,可能将为中医药学研究打开一个新的突破口。据此,笔者大胆提出中医药热力学观或中医药热力学(Traditional Chinese Medicine thermodynamics)。中医药热力学就是从热力学角度审视中医药、研究中医药,也就是利用热力学的基本理论和方法阐释中医药学的现代科学基础。中医药热力学认为:(1)生命体系是一个开放的巨系统,或自组织系统,或耗散结构,一切生命活动都包含能量流、物质流和信息流的转换(代谢)。(2)机体出现异常或生病,就是生命系统内部出现“混乱”、“无序”,不是平衡状态,也不是稳态,患者在接受中医药治疗时,无论是吃药,还是针灸、按摩,实质上是生命系统从外界吸取“负熵流”(在热力学上,与无序相对抗的自由能和信息都称为负熵),使系统熵增减少,降低混乱度,使其达到新的有序状态或形成新的稳态,从而恢复正常和健康,实质上体现了热力学的基本理论,特别是开放系统的热力学第二定律。(3)任何中药的药性功能都是通过干预生命活动的能量流、物质流、信息流的转换(代谢)而实现的。中药的气、性等属于能量流元素;中医血、津、液等属于物质流元素;经络、穴位等属于信息流元素。能量是守恒的,信息是可以放大的,物质和能量是可以转换

的,信息流可以调控能量流和物质流。通过能量流、物质流和信息流的有序调配,生命体系才能维持正常运转。(4)在生命体系能量—物质—信息的相互转换(代谢)过程中,能量流是生命活动的主导,正常生命体系的能量转换(代谢)和热变化,对于进一步揭示生命现象活动的客观规律,阐明中医药诊治疾病的现代科学基础,具有重要的理论和应用价值。

3.2 基于生物热力学表达的中药质量评价原理^[2-6]:仿生物制剂的中药质量管理模式是基于生物热力学——微量热分析技术构建的。微量热分析技术(又称生物热活性检测技术)是主要用来研究生命体系的热力学过程以及化学反应的微量热量变化的手段。在生命体生长、繁殖、衰亡过程中,伴随代谢有热量释放,释放的热量随生长期的变化关系就是热谱图。

3.2.1 生物体的新陈代谢就是机体内进行的一系列化学反应的总和。新陈代谢包括物质代谢和能量代谢两个方面,二者密不可分。生物体内机械能、化学能、热能及光、电等能量的相互转变就是能量代谢,在这些过程中,有一部分能量不可避免地会以热的形式散发出来,这就是代谢热,并且这种能量的转移和热变化在一定的阈值范围内呈现规律性变化,生物热活性就是在这个基础上建立起来的。

3.2.2 中药的生物活性实质上就是中药药效物质对生物体新陈代谢过程中能量代谢或物质代谢的干预作用,这种作用不可避免地将影响生物体生长代谢的能量转移和热变化。

3.2.3 无论是生物体自身新陈代谢还是药物机体间的相互作用伴随的能量转移和热变化,都可以用生物热活性定性定量地测定,可以用不同生长代谢热动力学数学模型加以刻画,用热力学和中医药的整体观、动态观和平衡观加以阐释。

3.2.4 通过测定正常情况下和不同药物作用下这种能量和产热的变化,可以间接地了解生物体新陈代谢状态和变化规律,并结合中医药基础与临床应用,从而客观定量地评价中药的生物活性。

3.3 生物热活性检测技术参数与特点:生物热力学可以作为检测中药活性的基础方法之一,热焓变化、生长速度常数、代谢产热率、热输出功率、传代时间、热谱图等参数可作为评价中药生物活性大小的客观指标。不同中药作用于生命体系,或同一中药作用于不同生命体系,其生物热谱图及主要热力学参数值特别是热量输出变化即焓变呈现明显而有规律的变化,并存在一定的量效关系,因此可用这些热力学参

数进行有效地评价。

中药的生物热活性检测技术具有实时在线、灵敏、准确、高效、经济、普适性好的特点,符合中药药效评价的客观现实和发展方向,有利于解决中医药现代化进程中中药质量控制和药效评价等复杂性难题和制约瓶颈,在理论上比现行的中药指标性成分定性、定量分析具有较明显的优越性。所谓“普适性好”是指对不同的研究对象(如微生物、组织、细胞、分子、基因),均只需用一个方法(生物热活性测定方法)、一台仪器(生物热活性检测仪)、一套指标(生物热谱图和热动力学参数)即可完成检测和评价,而不像一般的药理活性筛选,研究对象不同,则检测方法不同,检测仪器不同,检测指标也不同;所谓“实时在线”是指生物热活性检测仪有如多导生理检测仪,可以在第一时间及时地、直观地反映生命体系的宏观状态变化;所谓“灵敏、准确”是指生物热活性检测所需的药物样品量少,一般是毫克级,同时由于研究对象和环境的可控性好、操作步骤简单、自动化程度高,所以方法的精密度、重现性和稳定性较好;所谓“高效”是指一台生物热活性检测仪可拥有 8~16 个检测通道,甚至更多,可同时多个研究对象或目标进行检测和分析,“经济”也因此显现出来了。

3.4 仿生物制剂的中药质量管理模式构建思路

3.4.1 整合作用与药效物质基础:中药发挥治疗作用的物质基础一般不是某种单一成分,而是多种成分或组分经天然配比(生品)或人工调控(炮制品)整合后发挥整体疗效的;另一方面,通过调整不同组分或成分的组成及配比(整合作用)后与中药整体在生物活性或临床效果上进行比较,寻找与之相当(即可以代表原中药整体)或更佳的各组分的组成及最佳比例,从而阐明其药效物质基础及进行品质评价研究。

3.4.2 基本思路:首先,依据中药的既往研究结果进行初步植化分离,得到不同的化学组成或成分,进行生物热活性检测并与中药整体对比分析,筛选出生物热活性与中药整体表达相当或更佳的组成及配比(即物质基础),并建立相应的生物热活性参数及热谱图;然后,对其以常规药理实验验证,进一步建立化学成分分析及相应指纹图谱;最后形成在宏观上以生物热活性参数及热谱图和微观上以化学成分分析及指纹图谱的仿生物制剂的中药质量管理模式。

3.5 生物热活性检测技术在中药研究中应用实例:本课题组已将生物热力学融入中医药特别是在中药四性、复方配伍关系、药效物质筛选等研究中。先后

运用生物热活性检测技术对生晒参和红参的药性^[7]、参叶和参花的药性^[8]、左金丸与反左金的药性^[9]、黄连品质评价与药效物质筛选^[10]、黄连不同炮制品药性的微量热学比较^[11]等进行了研究与阐释,在实践中完善和提高了生物热活性检测技术,同时也证实了生物热力学用于中药研究的科学性、合理性和可操作性。

4 结语

4.1 生物热活性检测技术实际上是一种实时在线、微量、高效的生物活性评价方法,具有良好的普适性和经济性。中药品种不同、质量不同,所含化学物质不尽相同,其作用于生物体的生长代谢的热力学参数和热谱图不同,因此构建中药生物热活性图谱,使基于此构建的以生物活性或生物效价检测为核心内容和手段的中药质量控制管理模式更具有科学性、客观性。

4.2 基于中药多组分整合作用的特性,结合生物热力学的优势,借鉴生物制剂质量管理模式,构建以生物热活性检测为核心的、融入多组分整合作用的仿生物制剂的中药质量管理新模式,符合中医药学的整体观、系统观,有望在传统的中药研究中引入新的视角、新的思路。

References:

[1] Xiao X H, Wang Y Y. *Theory of the International Biological Information and Traditional Chinese Medicine* (国际生物信息与中医药论丛) [M]. Singapore: Singaporean Medical and Health Publishing House, 2004.
 [2] Wan H W, Zhan Z K. *Physical Chemistry* (物理化学) [M]. Beijing: Higher Education Press, 2002.
 [3] Shen X F, Hu G, Jiang L. *Structure Theory of the Dissipa-*

tion (耗散结构论) [M]. Shanghai: Shanghai People's Publishing House, 1987.
 [4] Zhou C P, Chen W S, Liu Y. *Calorimetric Analysis of the Biology* (生物热分析) [M]. Beijing: China's Scientific Fund, 2000.
 [5] Wadso I. Microcalorimetric technique for characterization of living cellular systems will there be any important practical application [J]. *Thermochim Acta*, 1995, 33 (269-270): 337.
 [6] Anmin T, Bo X, Suqiu H, et al. Thermochemical study on the growth metabolism of human promyelocytic leukemia HL-60 cells inhibited by water-soluble metalloporphyrins [J]. *Thermochim Acta*, 1999, 37(333): 99-101.
 [7] Dai C M, Xiao X H, Wang D, et al. Studies on four properties of traditional Chinese medicine based on the biothermokinetic [J]. *J Jinzhou Med Coll* (锦州医学院学报), 2004, 25(3): 48-51.
 [8] Zhou S H, Xiao X H, Zhao Y L, et al. Biothermokinetic studies on four properties of traditional Chinese medicine; comparison of properties of Zuojinwan and Fanzuojin by microcalorimetry [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(12): 1183-1185.
 [9] Yu H M, Xiao X H, Liu T S, et al. Biothermodynamic study on four therapeutic features of TCM II. Comparison of therapeutic features of *Radix Ginseng* and *Radix Ginseng Rubra* by microcalorimetry [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2002, 27(5): 393-395.
 [10] Yu H M, Xiao X H, Liu T S, et al. Biothermodynamic study on four therapeutic features of TCM II. Comparison of therapeutic features of *Folium Ginseng* and *Flos Ginseng* by microcalorimetry [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(10): 910-912.
 [11] Zhou S H, Pan W J, Xiao X H, et al. Biothermokinetic studies on four properties of traditional Chinese materia medica comparison of different preparation properties of *Rhizoma Coptidis* by microcalorimetry [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(11): 1230-1233.

欢迎订阅《中草药》杂志 2001 年增刊

2001 年第 32 卷增刊为“第三届中药新药研究与开发信息交流会”会议论文集,特邀了中国工程院院士、国内十多名专家和中青年学科带头人就加快中药现代化的进程、我国入世后中药产业的发展新对策及西部药用植物资源的保护、开发和利用等撰写综述文章 20 多篇,另有反映近年来中药化学、药理分析、制剂、药材及临床等方面的科研论文和综述文章 140 多篇。

每本定价 60 元,另加 5.00 元邮费。欢迎广大读者直接向《中草药》杂志编辑部订阅,款到寄刊。

编辑部地址:天津市南开区鞍山西道 308 号 邮编:300193 网址:www.tjpr.com

电话:(022)27474913 23006821 传真:(022) 23006821 E-mail: zcyzjb@tjpr.com