

• 中药现代化论坛 •

中药新药研究的思路方法和实践

张铁军

(天津药物研究院, 天津 300193)

摘要: 中药新药研究涉及学科理论体系、研究对象、服务对象等多个主、客体系, 是一个多因素的复杂的系统工程。对传统中医药学的朴素系统论、西医药学的近代还原论以及现代中医药学的现代系统论特征、优势和不足进行了归纳和辨析。从新药研究的系统思维的角度, 将中药药物形成过程划分为药物原料形成、药物制备和药物体内过程3个基本环节, 详细分析了各环节中诸影响因素。基于以上认识, 提出了中药新药研究应遵循的思维模式和研究方法, 并根据自己的科研实践, 探讨了目前新药研究的热点及在研制过程中应注意的问题。最后提出: 中药新药研究是一个系统工程, 在思维模式上要从整体的视角、普遍联系和多变性的观点出发, 以证实的实验手段和系统学的分析方法, 从生命运动的不同层面, 探索疾病的药物干预规律。秉承继承与创新相结合的原则, 不断实现对传统中药的“扬弃”, 从中“蜕变”出全新意义的现代中药。

关键词: 中药; 新药研究; 系统工程; 思维模式

中图分类号: R28

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)01-0001-05

Thinking mode and practice of study on newly-developed drug of Chinese materia medica

ZHANG Tie-jun

(Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: To study the newly-developed drug of Chinese materia medica (CMM) for clinic use is an intricate systematical engineering with multi factors between subject and object, such as the theoretical system of disciplines, the objects of study, and the consumers of the drug. The characters, advantages, and deficiency in the simple systematic theory of traditional Chinese medicine (TCM), the reductionism of the western medicine in the latter days, and the modern systematology of the neoteric TCM. Base on the view point of systematical thinking mode for study on new drug of CMM used for clinic, the forming process of CMM is divided into three stages, they are the formation of raw medicinal materials, the preparation of the drug, and the *in vivo* metabolism of the drug, among every stages each factor is analyzed. The thinking mode and the research method explored for the newly-developed drug of CMM are put forward by the above-mentioned rational knowledge. The focuses and key problems in the study are approached in scientific practice. Finally an argument on this topic is set fourth. That is, applying the thinking mode to observing the interference rule of CMM on diseases in clinic from various sides of life movement in an integrity, common relation, and varied way by means of the verified experimental measure and systematic analysis method. Acting on the principle of combining the inheritance with the innovation, keeping on developing what is useful and healthy, and discarding what is not in TCM, the modern CMM will be degenerated and obtained in a completely new sense.

Key words: Chinese materia medica (CMM); study on newly-developed drug; systematic engineering; thinking mode

中药新药是中药研究的主要产品形式, 服务于防病治病这一最终目的。中药新药研究过程既涉及理论依据、研究对象和服务对象等多个主、客体系,

又与目前科学认识水平、医药学理论体系特点、政策法规和市场动态等密切相关。因此, 正确把握研究的思维模式、手段方法, 对于研究结果的科学性、真实

性和现实性起到至关重要的作用。近些年来,随着中药现代化进程的广泛推进,新思维、新方法、新技术不断涌现,在对传统中医药进行现代化提升的同时,也对中医药的科学体系、思维方法产生巨大的冲击,进而也引起广泛的学术争鸣。争论的焦点对如何继承和发扬中医药学产生诘问,对一些研究思路和方法的真实性和科学性产生怀疑。同时,随着医药国际一体化进程的加速,市场互相占有,资本互相渗透,理论体系互相认同、共存和融合,评价标准日趋统一。在中药新药审评法规上,也不断调整和完善。这种客观现实给每一个中药新药研究者提出了不容回避的思维命题。笔者仅从中药新药形成过程的诸因素的联系和规律性出发,提纲挈领出中药研究应遵循的思维脉络,并以自己的科研实践为例,提出中药新药研究应遵循的思维模式和研究方法,抛砖引玉,籍此与同仁共同探讨。

1 中药新药研究的理论依据

毋庸置疑,中医学是一个复杂系统,无论是理论体系还是研究对象都符合系统概念的基本要素。回顾自然科学的发展历程,可清楚地展现整体论-近代还原论-现代系统论的基本脉络,这一过程也完全印证了医药学的发展历程,并实现了科学的跨越和攀升。

1.1 传统中医学——整体论(朴素系统论)的特点和评述:传统中医学具有多组分、多靶点、整体效应的特点,在方法上以取类比象、司外揣内、演绎推理为特征,它的先进性在于整体视角,有机性、普遍联系性,符合生命现象及事物存在形式及运动规律。但也存在自身的不足:如存在“黑箱”和模糊性,不能在微观层面更深入探索和细致阐释生命运动规律和药物干预规律。

1.2 西医学——近代还原论的特点和评述:近代还原论的出现归功于近代化学和物理学的研究成果,它将研究客体还原为终极要素,是西医学的理论体系特点。单一化学物质基础、单靶点的作用机制,它的先进性在于便于机制的阐释,具有实证性、分析性;不足之处是存在机械性,割断要素之间的联系;在还原过程中会漏掉某些要素;难以再现生命过程的全貌。

1.3 现代中医学——现代系统论的特点和评述:现代中医学符合现代系统论的基本要素,首先,研究对象是生物有机体,具有生物多样性特征,遵循遗传与变异的规律,与生态环境之间存在千丝万缕的联系,是开放系统;服务对象是人体生命现象,具有

整体性、内生性、复杂性、普遍联系性、外延性、动态性、开放性、有序性、自组织性。现代中医学在系统论的基础上已经纳入和融合了大量还原论的研究方法,正在逐步探索微观层面与宏观层面的联系,阐释生命过程、病理过程及药物干预规律。

2 中药新药形成过程的系统学认识

中药新药形成过程可归纳为 3 个阶段:即药物原料形成过程、药物制备过程及药物体内过程。每个过程与药材生物种质、自然环境、工艺条件和体内环境等之间存在千丝万缕的联系,并且,这些联系互为因果,共同构成中药新药的复杂系统。因此,在中药新药研究过程中,应以科学的系统观,从整体的视角,全面审视、分析诸因素多样性变化和普遍的联系,提出科学、准确的科研设计和措施。

2.1 中药原料形成的系统观:中药原药材大多来源于生物有机体,其必然遵循生物遗传与变异的规律。药材的性味、归经、功能主治是整个药材的化学物质群总体属性的综合体现,即系统论中的“整体取性”,而绝非某一个单一化学成分的单独作用。按照系统与进化植物学的理论和观点,动植物的化学成分(化学性状)的种类、绝对量和相对量是由该种群在系统发育过程中的系统位置、种群间的亲缘关系、化学成分的生源途径、地质历史(种群地理演进历史)、生态历程(种群形成过程中的生态位的选择过程)以及整个个体发育过程的生态背景所决定的。由于该过程中,生物种群之间以及与其所依存的生态环境诸因素之间在时空变化过程中,存在广泛性、复杂性和规律性的联系,这种联系决定了药材品质的多样性。基于这一认识,在新药研究中应考虑以下几方面问题。

2.1.1 药材基原的多样性:自然界中没有两个完全一样的生物个体,因此也没有两个品质完全一样的个体药材。大多数中药材(多基原药材除外)的生物学界定是一个“种”,但种内尚有不同的分类阶元,如亚种、变种、变型(化学型、生态型)等。环境饰变虽然不产生新的分类阶元(类群),一般也不会下传子代(获得性遗传除外),但对次生代谢产物的生物合成、有效成分的积累至关重要,进而影响药材的品质及疗效。药物研究、生产和临床应用要求原料的“同质性”,而中药原料又存在质量的“多样性”。这既是一对矛盾,又是一把“双刃剑”,药材基原的生物多样性造成药材品质不稳定,同时也为优质品种选育提供多样的素材。关键在于在研究与应用过程中要客观面对、全面认识和正确把握。对于种内变异式样和变异幅度的认识和掌握也是制定真实、合理的质量标

准的基本前提。

2.1.2 药材种群间的亲缘关系:药材品质不仅取决于药材种质、个体发育过程及生态背景,还与该种的种系发生、起源与演化过程相关。大多数属是单元发生的,是一个自然的类群,具有共同的祖先(祖种),属内不同种之间的差异无不是演化过程中地质历史和生态历程演变的结果。亲缘关系相近的类群之间具有相似的化学成分;与祖种相近的类群更可能保留属的原始化学成分,分布于属的起源中心或原始种保存地;与祖种亲缘较远的进化类群更可能含有较多样的新类型的化学成分,分布于分布区边缘或分化中心或生态特异区:形态地理学与化学地理学具有普遍的联系,地理上或生态上的替代种在化学成分上也可能存在替代。引入系统与进化植物学的理论和研究方法可以指导新药寻找。

2.1.3 药效物质基础:药性和药效是药材整体化学成分生物效应的综合体现,单一成分不能代替原药材的药性和药效,并且“整体不等于各部分之和”,是系统与构成要素之间的关系。药性与药材产地关系密切,产地不同,性味迥异。因此,在新药研究过程中,不可仅凭某指标成分的量就做出主观臆断,应从整体成分的视角和性味药效兼顾的原则做出客观的分析。

2.1.4 药材的品种和产地、炮制方法存在历史的沿革与变迁:同一种药材在不同的历史时期所用品种可能不同,产地(道地药材产地)和炮制方法亦可能不同,对功效的认识也可能不断丰富和完善。因此,在新药研制时,尤其是在对经典古方的新药研制时,应客观分析当时所用的品种,正确继承传统经验的精髓。

2.2 中药制备过程的系统学认识:药物制备过程是指自药材采收开始,加工炮制、提取、纯化直至制剂制备的全过程。在这个过程中,药物的形式、性味、功效、化学成分都可能发生变化。

采收时间对药材质量影响已有许多论述,不再赘述。加工方法也影响药材质量。香豆素是草木犀的主要活性成分,药材采收后,高温强光晾晒有利于香豆素的积累,而阴干特别是霉变则有利于毒性成分双香豆素的积累;含挥发性成分的药材在储存过程中成分的总量和各种成分的相对量都有变化;炮制可减毒增效、改变药性,还可通过改变药材组织结构 and 有效成分的存在状态而提高有效成分的煎出率。

中药提取时化学成分常常发生变化,如钩藤碱

热不稳定,药材煎煮 20 min 后钩藤碱的量开始下降,应用醇冷浸较好。不同的提取方法对于药材的组织构造、物质迁移通路、热力学传质过程也不尽相同;复方药物提取时化学成分变化更为复杂,不同药材共煎时存在化学成分之间的助溶、化合、络合、分解、沉淀等变化,许多含生物碱的药材与含有机酸药材共煎时,能提高煎出率,而黄连等含生物碱药材与芍药等含鞣质类药材共煎时则发生络合而降低煎出率。中药配位化学理论认为,中药的作用并非仅是有机化合物的作用,而是这些有机化合物与无机元素形成配位化合物后的作用。石膏是常用的具有清热作用的矿物药,在经典方白虎汤、麻杏石甘汤中均有应用。但单煎石膏钙的溶出率很少,而石膏在处方中与甘草共煎,则大大提高钙的煎出率。中药的提取还与药材生长的生态环境有关,如干燥环境的药材,表皮组织致密,叶片气孔少,提取时有效成分浸出较慢;阴湿环境药材,叶片质地柔软,表皮细胞较稀疏,叶片气孔较多,提取时有效成分浸出较快。

中药的纯化是一个去粗取精、去伪存真的过程,但因中药的多组分的整体效应及许多未知性存在,在实际操作过程中经常存在“取舍两难”的境况。加之同一药材在不同复方中的用途不同、同一成分不同给药途径的体内过程不同等原因,给纯化过程的“取舍”带来很多判断的难度。因此,应根据实际新药研制的目的,作出客观的判断。如当归中含有阿魏酸、藁本内酯、川芎嗪、丁基苯肽和多糖等成分,在以佛手散为依据研制新药时,取其活血化痰作用,提取阿魏酸、藁本内酯、川芎嗪、丁基苯肽等成分,去掉无效的多糖成分。若以当归补血汤为依据开发肿瘤升白新药,则应保留具有增强免疫作用的多糖成分。

2.3 药物传输及体内过程的系统观:中药制剂的剂型是药物进入体内的方式,是连接药材化学物质基础与体内过程的纽带,是药物功效的载体,因此对于药物发挥疗效至关重要。中药的成分复杂,其体内过程更为复杂,以系统论的观点,可以看作外源化学物质群进入、通过生命系统的过程,即药物成分对人体生理病理过程的干预以及人体如何接受、处理外源药物成分的过程。中药的体内过程至少包括以下几个方面:①药物成分以原型直接进入血并(或直接)作用于靶点。②药物成分仅是前体药物,经口服给药后,经过胃肠道微生物代谢及肝脏代谢产生代谢产物,代谢产物发挥作用。③药物成分不是直接的活性成分,而是通过激活人体内源性物质的分泌来调节人体的“内稳”失衡状态而发挥“中介治疗”作用。④

药物成分不对人体病理过程发挥作用,而是干预(或改善)体内微生态(如肠道菌群),并通过改善肠内菌群来增加其他原型药物代谢成有效成分或抑制有效成分代谢成无效成分而发挥治疗作用。⑤起到协同或拮抗、促吸收、转运作用,如冰片。因为中药是多组分的,因此中药的体内过程可能以上5个途径同时存在,并且,各成分作为构成一个有机系统的不同要素之间存在密切的联系,而且“整体不等于各部分之和”。基于以上认识,就不能妄断某种成分就是代表药物的有效成分,而另外的成分就是无效成分。

3 中药新药研究思维模式的构建

近些年来,有关中医药继承与发展的争论和分歧主要归结在科学的思维模式和方法论上,也就是在对中医药理论基础和科学体系的认识上,归根结底是在对生命过程的认识上。如中医的系统论思维方式及整体观、非加和观、联系观、功能观、自组织观等;西医的还原论思维方式及结构主义、实体中心论等。在生理病理、病因病机的认识上,中医的气化学说、阴阳学说、脏腑学说、经络学说以及正邪交争、阴阳失调、气机失常等病机理论;西医的以解剖学为基础、以物理、化学、生物学知识解释的生理病理、病因病机学说。在治疗学上,中医以辨证论治为纲,扶正祛邪、整体调理、中介治疗;西医以消除病因、纠正病理为目标,注重特异治疗。在临床用药上,中药是以生物为原料、经组方理论配伍和制备的多组分、多靶点的发挥协同作用;西药一般是单一组分、单靶点的特异性治疗。中医药的系统论认为疾病状态(证)存在“系统质”,即“证型”,中药也有“系统质”,即方剂的整体性味和功效。中药的系统质是系统本身特有的,具有“非加和性”,如交泰丸由黄连、肉桂两味中药组成,两味中药单独对大脑皮质和中枢神经均无兴奋和抑制作用,当相伍为用则产生“系统质”,能“交通心肾于顷刻”,治疗心肾不交之失眠。西医药的还原论将整体拆分、还原,并且不进行“再组装”,而是以拆分后的“终极要素(靶分子、受体)”来解释整体的药效和机制。客观地讲,无论是中医药系统论的思维方式还是西医药还原论的思维方式,其研究对象都是人的生命现象,都是在多种规律中仅仅各自认识了一部分规律,都没有认识规律的全部。在这种认识阶段下,中药新药的研究,应根据中医药自身的源流、理论体系特点和研究对象的复杂多变性,构建科学的思维模式和研究方法。

3.1 运用物种的观点认识中药基原的生物变异的多样性以及药材品质与生态环境因子的联系和规律

性。保证药物原料的优质和稳定。

3.2 运用居群取样方法,保证实验样品的代表性和研究结果的真实性。

3.3 研究和了解种内变异式样和幅度及其与疗效间的联系,制定合理的质量标准限度范围。

3.4 研究和贯通本草,充分了解处方、药味的古代使用的历史状况、传统疗效积累的历史背景以及基原、产地的沿革与变迁。正确继承中医药遗产的精髓。

3.5 以化学物质基础为主线,以普遍联系的观点,将药材基原、采集、加工、炮制、储存、处方、提取、纯化、制剂和体内过程等全部纳入中药新药的科研设计。

3.6 根据适应症的病因病机以及辨证分型、治法治则,方剂的临床背景资料,方剂和处方中各药味的药理研究资料及之间的可能协同作用,分析和判断组方的合理性,选择合适的处方。

3.7 以系统思维的观点,根据中药多组分、多靶点、协同作用的特点,并结合现代化学、药理学的研究成果,进行合理的提取纯化路线设计。

3.8 以动态变化的视角,充分认识中药新药研究过程中几个关键环节化学物质基础的变化,包括中药基原的物种、产地及生态、采收期差异,炮制的增效减毒而改变药性的化学实质;提取过程的助溶、络合、化合、分解、沉淀物理化学作用;体内过程的释放、吸收、分布、代谢、排泄过程。提高对中药新药疗效、安全性及质量可知性的把握,将中药的多样性、复杂性、变化性的正面效应发挥到极致。

4 中药新药研究的热点及实践

4.1 以经典古方为依据开发新药:经典古方是中药新药研发的主要课题来源之一,也是中医药继承与发展的重要内容。在以经典古方为依据开发新药时,应把握好以下几个关键环节。

4.1.1 宜选用名医名方:名医名方是经过多年临床应用证实确有疗效的方剂,有着极为丰富的人种药理学经验,其安全性有效性更有保证。以其为依据开发新药线索明确。如我院中药现代研究部选择研制的血府逐瘀滴丸,源于王清任《血症论》的血府逐瘀汤,为著名活血化瘀方剂,疗效确切。

4.1.2 选择所擅长的疾病:古代医药学家各有所擅长的领域,在选择古方时也要注意选择其医学流派和所擅长治疗的疾病。如本部研制的时疫性感冒新药——达原滴丸,处方源于明代吴又可《瘟疫论》中的达原饮,吴又可一生经历了数次瘟疫大流行,具有极为丰富的治疗瘟疫的经验,是治疗温病的鼻祖,《瘟疫论》被后代奉为治疗温病的圭臬,达原饮是“膜

原”理论和治疗膜原病的代表方剂。因此新药特色明显,疗效确切。

4.1.3 了解古代医学家从事医疗活动的地域及人群的体质特点:不同地域、不同体质人群对疾病的易感性、病理过程、传化、转归、愈后等不尽相同,由于交通不便,古代医学家从事医疗活动地域范围有限,其经验的积累、总结及方剂的形成依据于所治疗的患者群。在开发新药时要充分了解这些历史情况,客观分析其组方立义的出发点,进而合理确定消费群体和目标市场。如本部研制的抗风湿新药——痛痹宁颗粒,处方源于药王孙思邈《备急千金要方》,孙思邈一生主要在北部地区从事医疗活动,这一地区寒冷干燥,人们感受风邪与寒邪较多,湿邪则较少,因此易患痛痹和行痹,治疗此类疾病应是孙思邈之所擅长,为此,选择的处方以温经散寒止痛为所长,目标人群定为疼痛为重的患者,目标市场定位北部地区。

4.1.4 注意药材品种的历史沿革及地区习惯用药:以古方开发新药,既要依据传统经验“一脉相承”,又要清楚存在的“沿革与变迁”。同一药材在不同时期所用的品种可能不同,如活血化瘀药中的三棱,唐代始用,来源于莎草科荆三棱 *Scirpus yagara* Owhi,自宋代始有黑三棱科的黑三棱 *Sparganium stoloniferum* Buch-Ham. 也作三棱药用,虽然目前《中国药典》记载三棱基原为黑三棱,但若选用含有三棱的唐代处方,应以荆三棱为原料。所以,选择古方时,应清楚处方形成的年代及所用的品种,这样才能真实继承传统经验,不然则“古方虽效,今用无功”。

4.1.5 重视处方组成药味的成方及其现代药理学研究报道:与传统医学经验相比,现代化学和药理学研究更具有实证性,不但可为新药的安全性和有效性提供有价值的线索,还可通过化学成分-疗效、组-效关系的线索,为新药制备工艺、新型等的设计提供依据。

4.2 以现代医院制剂为依据开发新药:医院制剂是经过地方药监部门审批,纳入医疗管理的固定的成方制剂,医院制剂有其自身的优势,大多是有古方化裁而来,其中含有很多当代名医的经验,更适合现代人的病理特点。在选择医院制剂时,应把握以下几个方面。

4.2.1 名院名医成熟制剂:如本部开发研制的耳聋中药新药——聪耳胶囊,来源于天津市南开医院,为中国中西医结合学会耳鼻喉科专业委员会副主任委员林文森教授所创,临床应用近20年,具有可靠的

疗效。因此,开发新药依据充分。

4.2.2 严谨的临床及药理研究:医院制剂经严谨的临床及药理研究,其安全性和有效性更具有实证性,研发新药的风险进一步缩小。如本部研制的糖尿病肾病新药——糖肾康胶囊是天津市第一医院的医院制剂,曾两次列入天津市自然科学基金项目,进行了较深入的药理毒理及作用机制的研究,进一步肯定了其疗效。

4.2.3 获科技奖励:科技奖励一方面表明该项目具有较扎实的基础研究;另一方面也是对其疗效的肯定;第三还有利于新药上市后的市场宣传。如本部研制的聪耳胶囊、糖肾康胶囊等都多次获得天津市的各级奖励。

4.2.4 特色:新药特色是市场切入和拓展的关键。中药新药的特色应在适应症上体现中医药的治疗优势和特长,中药对于复杂疾病、慢性病、老年性疾病具有一定的优势,是中药新药选题的重点。糖尿病肾病是糖尿病的主要并发症之一,涉及内分泌、代谢机能紊乱,也引起器官的病理损伤,是难治性的复杂疾病,目前有效的中、西药物很少。本部研制的糖肾康胶囊为治疗该类疾病的新药,药理研究已显示对糖尿病肾病具有多方面的显著药理活性,临床研究也证实有可靠的疗效。

4.3 以特色药资源为原料开发新药

4.3.1 民族药:我国56个民族有55个民族有自己的民族药,如藏药、维药、蒙药等有自己的系统的医药体系,与中药相比,在药材资源、医药理论以及某些特殊病的治疗上有自己的特点。因此,在利用民族药开发新药时,扬长避短、凸显特色至关重要。藏药是综合了中医药和印度医药的、独立的、历史悠久的传统医药,本部利用藏药资源开发研制止痛新药定痛胶囊和肝炎药物肝必复等,充分体现了藏药的资源特色和治疗优势,产品显示了一定的市场竞争力。

4.3.2 民间药:民间药中不乏大量的有效验方,以民间药为依据开发新药也不乏大量成功的例证,但民间验方大多来源不清,临床应用面小,实验数据不完整,实证性差,应注意甄别。

4.3.3 特有资源药物:特有属、特有种、区域性分布或特殊生态分布的药用植物常常会含有特殊的化学成分,具有特殊的生物活性,以特有资源药物开发新药可能会有重大的发现和突破。

4.4 组分中药:组分中药是由具有协同作用的有效部位组成的有效部分组群,是以传统中药为基础经

(下转第35页)

(OMe), 54.25(C-8, 8')。以上数据与文献报道一致^[6], 化合物Ⅱ鉴定为丁香脂素(syringaresinol)。

化合物Ⅲ: 无色片晶, mp 243~244 °C。¹H-NMR (Me₂CO-d₆, 400 MHz) δ: 12.17 (1H, s, OH-5), 9.57 (1H, s, OH-7), 8.5 (1H, s, OH-4'), 7.39 (2H, dd, J=8.48, 2.86 Hz, H-2', 6'), 6.88 (2H, dd, J=8.62, 2.10 Hz, H-3', 5'), 5.96 (1H, d, J=2.23 Hz, H-6), 5.95 (1H, d, J=2.23 Hz, H-8), 5.45 (1H, dd, J=2.99, 12.87 Hz, H-2), 3.17 (1H, dd, J=17.13, 12.87 Hz, H-3a), 2.7 (1H, dd, J=17.13, 2.99 Hz, H-3e), 以上数据与文献报道的化合物柚皮素一致^[7], 鉴定化合物Ⅲ为柚皮素(naringenin)。

化合物Ⅳ: 白色针状结晶。mp 216~218 °C。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.86 (2H, dd, J=8.75, 2.71 Hz, H-2, 6), 6.80 (2H, dd, J=8.78, 2.70 Hz, H-3, 5)。以上数据与文献报道的化合物对羟基苯甲酸一致^[8], 鉴定化合物Ⅳ为对羟基苯甲酸(*p*-hydroxybenzoic acid)。

化合物Ⅴ: 黄色粉末。mp 343~344 °C, FAB-MS *m/z* (%): 271[M+1]⁺ (100), 207 (10), 185 (39), 145 (26), 137 (9), 115 (24), 93 (67), 75 (19), 57 (15), 43 (21)。¹H-NMR (400 MHz, Pyr-d₅) δ: 1.75 (1H, s, OH-5), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz, H-2', 6'), 7.19 (2H, d, J=8.4 Hz, H-3', 5'), 6.89 (1H, s, H-3), 6.80 (1H, d, J=2 Hz, H-8), 6.73 (1H, d, J=2 Hz, H-6)。以上数据与文献报道一致^[6], 鉴定化合物Ⅴ为芹菜素(apigenin)。

化合物Ⅵ: 黄色粒状结晶。mp 258~259 °C。盐酸-镁粉反应阳性。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ:

13.17 (1H, s, OH-5), 10.78 (1H, s, OH-7), 10.35 (1H, s, H-4'), 8.03 (2H, d, J=8.8 Hz, H-2', 6'), 6.89 (2H, d, J=8.8 Hz, H-3', 5'), 6.78 (1H, s, H-6), 6.27 (1H, s, H-3), 4.99 (m, glu-OH), 4.68 (1H, d, J=10 Hz, H-1''), 3.24~3.87 (6H, m, H-2', 6')。以上数据与文献报道一致^[9], 鉴定化合物Ⅵ为牡荆素(vitexin)。

References:

- [1] Department of Health of Guangxi Zhuangzu Autonomous District. *The Standard of Guangxi Medicinal Materials* (广西中药材标准) [M]. Nanning: Guangxi Science and Technology Publishing House, 1992.
- [2] Zeng Q, Liu C J, Liu L G. Constituents from petroleum ether fraction of the stem bark of *Premna fulva* Craib [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 199, 20(2): 94-96.
- [3] Lin Q T, Zhang C L, Zhu P. Injection compositions for bone diseases [P]. CN: 1098004, 1995-02-01.
- [4] Zeng Q, Liu C J, Meng B H. Constituents from ethyl acetate fraction of the stem bark of yellow hairy premma (*Premna fulva*) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1990, 21(5): 8-.
- [5] Chen Q, Wu L J, Ruan L J. Chemical studies on the constituents of *Lophatherum gracile* Brongn. (I) [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2002, 19(4): 257-259.
- [6] Gu H F, Chen R Y, Sun Y H, et al. Studies on chemical constituents from herb of *Dracocephalum moldavica* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(3): 232-234.
- [7] Zhang G N, Zhang C F, Wang Z T, et al. Studies on chemical constituents of *Dendrobium thyrsiflorum* Rchb. f (I) [J]. *Chin J Nat Med* (中国中药杂志), 2004, 2(2): 78-82.
- [8] Wang F, Liu J K. Chemical constituents of *Basidiomycete calodon* *Suaveolens* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2004, 16(3): 204-206.
- [9] Si J Y, Chen D H, Gao X Y. Study on the chemical constituents from the leave of *Crataegus scabrifolia* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1998, 23(7): 422-423.

(上接第 5 页)

现代化学和药理研究提升形成的安全、有效、质量可控、药效物质基础清楚、作用机制明确的现代中药。是未来中药新药发展方向之一。其主要来源有:(1)实验室筛选方;(2)对药;(3)小复方。本部研制的脑栓塞新药脑栓康复、哮喘新药喘宁、止咳新药克咳等均属于此类新药。

4.5 新剂型: 中药的制剂技术较为落后, 因此, 中药新制剂的研究具有极大的空间, 同时也是中药现代化的重要内容。在中药新剂型研究中, 应注意以下几个方面:(1)适应症与剂型统一;(2)药效物质基础与剂型统一;(3)重视药物传输, 体内过程;(4)根据适应症的需要, 积极开发速释、缓释、迟释、控释、靶向

制剂。本部开发的血立止冻干粉针、奇丹分散片、达原滴丸、威琪胃内漂浮片、喘宁气雾剂等属于在中药新剂型方面的初步尝试。

5 结语

中药新药研究是一个系统工程, 在思维模式上要从整体的视角、普遍联系和多变性的观点出发, 以实证的实验手段和系统学的分析方法, 从生命运动的不同层面, 探索疾病的药物干预规律, 坚持继承与创新相结合的原则, 不断实现对传统中药“扬弃”, 从中“蜕变”出全新意义的现代中药。同时, 从现实的科技水平、国际国内的药品注册法规、市场需求及文化认知之中开辟出一条携同和引领之路, 进而推动整个中医药的科技创新和现代化的发展。