

· 中药现代化论坛 ·

试论现代中药饮片

赵天增¹, 秦海林², 张海艳¹, 李倩¹(1. 河南省科学院 天然产物重点实验室, 河南 郑州 450002; 2. 中国医学科学院
中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘要: 在中药现代化取得长足进步但仍存在许多问题的背景下论述了现代中药饮片的概念。现代中药饮片在中医药理论指导下, 采用现代科学技术进行炮制, HPLC-¹³C-NMR 定量指纹图谱技术进行质控, 现代药理和中药评价理念进行评价。现代中药饮片是有效部位、提取物的质的提升。中药配方颗粒至多可认为是现代中药饮片的一种原始初级形式。现代中药饮片具有可行性、可控性、兼容性和实用性, 是中药现代化、国际化的关键。

关键词: 现代中药饮片; 现代中药; HPLC-¹³C-NMR 定量指纹图谱技术

中图分类号: R28 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2008)02-0161-04

Modernization of Chinese materia medica processing piece

ZHAO Tian-zeng¹, QIN Hai-lin², ZHANG Hai-yan¹, LI Qian¹

(1. Key Laboratory of Natural Products, Henan Academy of Science, Zhengzhou 450002, China; 2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: To elaborate the opinion on the modernization of Chinese materia medica (CMM) processing piece as CMM modernization has been fast developed with some blemish and obstacle yet. Modern CMM processing piece, guided by traditional Chinese medicine (TCM) theory, is made by science and technology of nowadays and the quality control is performed by HPLC-¹³C-NMR quantitative fingerprints. Also, it is evaluated through modern pharmacology and by TCM evaluation theory. Modern CMM processing piece is improved from the essence of "effective extract" and "effective fraction". CMM Granula in prescription is only considered as a primitive and junior form of the modern CMM processing piece. So modern CMM processing piece, which is feasible, controllable, compatible, and practical, is the key of the modernization and internationalization of CMM.

Key words: modern CMM processing piece; modern CMM; HPLC-¹³C-NMR quantitative fingerprints technology

中药现代化是一个继承和发展的过程, 即将传统中医药的优势、特色与现代科学技术相结合, 以适应当代社会发展需求的过程。其实质就是以中医药理论和经验为基础, 借鉴国际通行的医药标准和规范, 运用现代科学技术对中药进行研究、开发、生产、经营、使用和监督管理^[1]。从 1996 年原国家科委和国家中医药管理局开展“九五”攻关课题《中药现代化发展战略研究》至今, 中药现代化发展了 10 多年, 已经取得长足的进步, 但要真正实现中药现代化还是一个很漫长的过程, 其中蕴藏着很多复杂但也是诱人的科学问题, 给多学科的合作提供了发展空间。在 2002 年 2 月原国家计委正式发布的《现代中药产

业化专项实施要点》中指出, 中药质量规范与标准、现代中药饮片、濒危稀缺中药材繁育技术等领域为制约中药产业技术进步的关键领域, 作为政府管理决策机构在相关政策文件中首次提及现代中药饮片这一新领域和新概念。本文就现代中药饮片以及其对中药现代化的作用进行论述。

1 中药现代化现状及存在问题

1.1 中药现代化已取得的进展

1.1.1 中药材的 GAP 规范化种植: 国家对中药材规范化种植非常重视, “九五”期间国家投入 1 895 万元支持中药材种植研究, 占中药现代化总经费的 32%, 带动地方政府和企业投入 8 018 万元; “十五”

收稿日期: 2007-05-09

作者简介: 赵天增(1941-), 男, 河南郑州人, 研究员, 博士生导师, 研究方向为核磁共振波谱解析、有机化合物结构测定及天然产物化学。
Tel: (0371) 65724692 E-mail: tianzeng_zhao@163.com

期间国家投入 2 165 万元, 占中药现代化总经费的 21.6%, 带动地方政府和企业投入 9 393 万元。2003 年 6 月, 国家中医药管理局开始实施《中药材生产质量管理规范(GAP)》, 在东北、西北、西南等中药材生产区启动 GAP 示范基地^[1]。迄今为止, 我国已有近 20 种药材通过了 GAP 规范和种植工作。有的药材在 GAP 工作的大力推动下, 已部分满足了市场的需求, 如丹参、鱼腥草、板蓝根、人参、三七等。

1.1.2 现代分离和制剂及其他新技术的应用: 柱色谱、超临界萃取、大孔吸附树脂、膜分离、微波萃取、超声萃取、酶解分离、半仿生提取等现代分离技术^[2]和靶向制剂、控释制剂、透皮给药系统、脂质体、微乳、纳米给药系统^[3-5]等现代制剂技术的应用以及活性成分生物转化^[6]、基因技术^[7,8]、微米中药^[9]等其他新技术的应用, 使得传统中药向具有“三效”(高效、速效、长效)、“三小”(剂量小、毒性小、副作用小)和“三便”(便于贮藏、便于携带、便于服用)的现代中药大大前进了一步。

1.1.3 中药指纹图谱技术^[10-13]的开展: 中药指纹图谱是在中医药理论指导下, 针对中药的品种和质量, 在现有认识水平的基础上, 以整体信息和药效指标为依据, 采用多种分析方法和技术, 建立的客观、整体和多指标评价的综合评价体系。中药指纹图谱技术是一种综合的、可量化的鉴定手段, 借以鉴别真伪, 评价原料药材、半成品和成品质量的均一性和稳定性。中药指纹图谱技术被认为是中药质量控制的一种有效手段。整体性和模糊性是中药指纹图谱的基本属性。模糊性强调的是对照品与待测样品指纹图谱的相似性, 而不是完全相同; 整体性是强调完整地比较指纹图谱的特征“面貌”, 而不是将其“肢解”。中药指纹图谱包括化学指纹图谱、蛋白质指纹图谱、DNA 指纹图谱及生物效应指纹图谱等。随着中药现代化的深入, 各种中药指纹图谱技术也将得到迅速发展。目前, 中药指纹图谱技术已得到国际共识。我国从 2000 年起正式推行中药指纹图谱, 以控制中药质量。

1.1.4 中药药效物质基础研究^[14]的深入: 中药饮片和中药方剂(尤其是经典名方)集几千年临床经验, 可谓疗效肯定, 但其物质基础至今不明。探求中药药效物质基础是中医药现代化发展的必然要求, 已经引起中医药界乃至整个药学界的广泛关注。中药药效物质基础一般是指单味与中药复方制剂中产生药效的物质, 现在多指中药中的有效成分, 如无机元素、小分子化合物(苷类、生物碱、有机酸、黄酮等)及生物大分子物质(多肽、蛋白质、多糖等), 即药效物质基础是指这些成

分中的有效部分, 且成分间针对具体药效有最佳的比例组合。随着中药现代化的深入, 在中医药理论指导下, 对中药的组合理论, 即君臣佐使、整体概念、协同配伍的物质基础研究已得到逐步深入。随之, “中药成分组合效应假说”^[15]、“现代组合成分药物”^[16]应运而生, 这些理念的提出与研究的深入是传统中药饮片和饮片配伍理论的发展, 为中药现代化发展提供了理论基础。

1.1.5 中药评价体系的建立: 几千年来, 中药的功用和主治主要是经验的积累。要实现中药现代化, 必须要采用现代科学技术建立一套中药评价体系, 即选择适宜的医学实验动物, 建立符合中医理论的症候动物模型, 使之更好地反映中医病因、病机变化, 更符合临床实际。自 1988 年来, 在中医理论的指导下, 我国已建立了不少中医证候模型^[17], 如脾虚证模型、肾虚模型、血虚模型等, 并进入了适用期, 为中药现代化研究提供了必要工具。

1.2 中药现代化存在的问题

1.2.1 两头快中间慢: 中药包括中药材、中药饮片和中药制剂, 所谓两头快中间慢是指中药材和中药制剂有较大发展而中药饮片仍停留在传统模式。中药材 GAP 规范种植和中药复方的深入研究, 促进了中药材和中药制剂的发展, 而中药饮片却长期在低水平徘徊。自“八五”计划以来, 国家已加强了中药饮片炮制规范化及其质量标准的研究; 国家规定 2008 年 1 月 1 日起, 所有中药饮片企业必须在 GMP 条件下生产; 《中国药典》2005 年版突破了单一成分控制质量的模式, 更多地采用了多成分或特征色谱峰群综合控制质量的方法。但是, 中药饮片在原料筛选、生产环境、工艺流程、质量检测等方面均存在严重问题, 中药饮片产业现在仍然是中药各行业中最薄弱的环节。

1.2.2 硬件快软件慢: 所谓硬件快软件慢是指许多中药企业引进了各种大量分离、分析、制剂及其他现代化的硬件设备, 发展很快, 但如何用好这些仪器设备, 特别是中药活性成分是什么, 如何分析、控制, 难度很大, 质控技术软件跟不上, 发展缓慢。由于中药组成成分异常复杂, 单味药材中成分就有几十种甚至更多, 复方成分更复杂, 中药疗效的物质基础和分子机制难以科学阐明。目前, 我国 III~V 类中药新药的审批要求很低, 如对有效部位的要求, 只要求有效部位量占提取物 50% 以上, 可以说是无法对中药进行质控的, 这就给中药现代化、国际化带来了困难。

1.2.3 单一快配伍慢: 所谓单一快配伍慢是指中药的单一活性成分研究得多, 发展快, 而活性成分配伍

研究得少,发展慢。建国以来,我国科学家利用提取和结构分析技术对常用中草药进行了系统化学成分研究,从中发现了以青蒿素为代表的一系列单体化学成分新药,但也发现,一些中药成分越纯,活性越低的反常现象。其实这些反常现象恰恰说明传统中药的活性更多地有赖于其中多味药的组合配伍,而不仅仅是其中单一的某种成分起作用。虽然配伍是中药的核心,但目前对活性成分配伍的研究仍很薄弱。因此,充分利用现代最新科学技术,保持中药原有特色和优势,从中药中研发出成分明确、比例清楚、质量可控的活性成分配伍提取物已成为中药现代化的重要挑战和机遇。

1.2.4 药化快评价慢:所谓药化快评价慢是指研究中药药效物质基础时,化学成分的研究较深入,发展快,而这些化学成分如何用中药性能和归经理论指导评价它们,发展缓慢。中药的性(气)代表中药的生理活性或功效;味代表中药所对应的活性成分;归经实质是指中药对机体作用的选择。中药的四气、五味和归经是对传统中药饮片而言,是中医长期临床实践总结出来的用药规律,如何将中药的四气、五味和归经与药效物质基础明确地对应起来,传统中药饮片是无法实现的,这也是中药现代化最严重的瓶颈。

2 现代中药饮片

2.1 现代中药饮片的概念:传统中药饮片是在中医药基础理论指导下,将中药材通过净选、切制和炮炙等制作的一定规格的炮制品。传统中药饮片可细分为精制饮片、普通饮片、制剂生产用饮片、特殊管理饮片和中药配方颗粒饮片。由于传统中药饮片从炮制到质控仍存在着许多问题,如炮制方法不统一、炮制机制不清楚、质控标准不明确等,严重制约着传统中药饮片的发展。因此,发展现代中药饮片势在必行。

笔者认为现代中药饮片的概念应为:在中医药理论指导下,采用现代科学技术对道地药材进行炮制或对传统中药饮片进行进一步炮制,然后用中药指纹图谱对其活性成分进行定性和定量分析,量一般要超过 50%,达到活性成分清楚、比例明确的要求。这样得到的产品经过现代药理和中药评价体系进行评价后即现代中药饮片,既可用于中医辨证施治开方的单味药,又可用于中药制剂的原料。

2.2 现代中药饮片的炮制技术:现代中药饮片采用的炮制技术有柱色谱、超临界萃取、大孔树脂吸附、膜分离等多种现代分离技术,道地药材或传统中药饮片经过这些现代分离技术分离后,得到的一种或几种有效部位以及几种有效部位组合,经药理评价

后,即为现代中药饮片。这里强调的炮制技术与传统将中药材通过净选、切割、炮炙等制作的炮制技术完全不同,发生了质的变化。有利于将药材中化学成分去粗取精,有利于指纹图谱的解析,有利于中药药效物质基础的研究,有利于现代药理和中药评价体系评价,有利于饮片的质量控制。使中药饮片向“三效”、“三小”、“三便”大大前进了一步。

2.3 现代中药饮片的质控技术:制约中药现代化、国际化进程的一个重要因素是中药质控技术难度较大、标准规范体系尚未建立。中药指纹图谱技术的开展给中药质控技术的解决带来了希望。目前,各种中药指纹图谱技术发展很快,主要倾向于 HPLC 和 NMR 以及它们的联用指纹图谱技术。利用 HPLC 定量和 NMR 图谱整体性和易辨性的特点,对现代中药饮片可采用 HPLC-¹³C-NMR 指纹图谱技术进行质控,不仅可以知道现代中药饮片 50% 以上的主要活性成分是什么,而且知道这些活性成分的量及其之间的比例,可基本达到现代中药饮片质量的控制。

2.4 现代中药饮片与有效部位和提取物的区别:有效部位、提取物的概念已在中药研究与开发中广泛应用,但现代中药饮片与有效部位、提取物的概念有着质的区别,现代中药饮片是有效部位、提取物质的提升。

2.4.1 现代中药饮片属现代中药范畴:现代中药饮片是在现代中药理念的基础上提出来的,是传统中药饮片的升华。中药现代化的目标就是要把传统中药提升为现代中药,传统中药饮片提升为现代中药饮片就是其中目标之一。也就是说,现代中药饮片就是现代中药,它可以在中医药理论指导下,进行配伍使用。而有效部位、提取物只能认为是制剂过程中的中间体,只是特定某个制剂过程的产物,不能在中医药理论指导下直接进行配伍使用。

2.4.2 现代中药饮片质控严密:现代中药饮片的质控要求严格,不仅 50% 以上的活性成分清楚,而且这些活性成分配伍比例明确,具有可控性。而有效部位、提取物的质控要求太粗,不具可控性,使用时需对其进一步检测,然后根据检测结果做进一步处理。

2.5 关于中药配方颗粒^[18]:中药配方颗粒开始是在日本、韩国和中国台湾兴起,我国大陆起步较晚,大约有 10 年的历史。其名称很多,如中药免煎颗粒、免煎中药饮片、中药饮片浓缩颗粒等,虽然名称各异,但均是作为中药临床调剂的一种形式,现在倾向于称为中药配方颗粒。随着实践的深入,中药配方颗粒的发展方向倾向于以经方中药配方颗粒为主,单味中药配方颗粒为辅。

需要指出的是本文所指的现代中药饮片与中药配方颗粒完全不是一个概念, 双方有着质的区别。中药配方颗粒只是为方便使用, 对传统中药饮片或复方用现代技术做成颗粒, 即为单味中药配方颗粒和经方中药配方颗粒。其有效成分是什么、如何进行质控以及如何在中医药理论指导下进行药理药效评价均与现代中药饮片要求差异甚大, 中药配方颗粒至多可以认为是现代中药饮片的一种原始初级形式。事实上, 中药配方颗粒归属于传统中药饮片。

3 现代中药饮片的作用和意义

3.1 可行性: 中药现代化开展以来, 虽取得了长足进步, 但仍存在严峻的挑战。虽然中药材和中药制剂有较快的发展, 但举步唯艰, 其主要原因在于中药的复杂性。中药材药效物质质量差别很大; 中药制剂成分复杂, 药效物质基础研究难度大。由中药材、中药制剂入手研究中药, 使其现代化, 必然带来不可想象的困难, 可行性差。现代中药饮片采用非常成熟的现代分离、分析技术, 先从单味药入手, 研究其活性成分以及它们的组合, 可行性强。在德国, 研究植物药复方, 就是用各种单味药提取物进行配制的方法解决的^[19]。现代中药饮片研究的开展必然起到承上启下的作用, 带动中药材和中药制剂的研究。

3.2 可控性: 质控技术是中药现代化目前遇到的主要瓶颈之一。虽然引进了大量的现代化分析检测设备, 但分析测试软件跟不上; 虽然中药指纹图谱技术已取得进展, 但指纹图谱的分析是一项艰巨而复杂的任务。HPLC-¹³C-NMR 定量指纹图谱技术, 利用优势互补、取长补短的方法, 使其具有易操作、易分析、实用性强、准确性强等特点, 使得现代中药饮片的质量完全可控, 在中药质控技术上取得了突破。

3.3 兼容性: 中药实现现代化争议很多, 一些老中医对中医有感情, 认为改来改去把传统的中医都改丢了; 一些现代科学家认为, 这样改很可能不伦不类。

现代中药饮片既用现代药理理论来诠释, 又用中医辨证施治来开方; 既用现代科学技术进行炮制, 又用中医理论进行指导; 既要用现代药理评价, 又要用中医评价体系评价; 既指出了其中主要的活性成分, 又指出了这些活性成分的配伍比例, 完全体现了中西医结合和兼容, 取长补短, 互为补充, 相互渗透。

3.4 实用性: 现代中药饮片既可用于中药辨证施治开方的单味药, 又可用于中药制剂的原料药, 解决了中药制剂的质控问题, 实用性非常强。

4 结语

中药现代化已在中药材 GAP 规范化种植、现

代分离和制剂及其他新技术的应用、中药指纹图谱技术的开展、中药药效物质基础的研究、中药评价体系的建立等方面取得长足进步, 但仍存在许多问题, 如中药饮片仍停留在传统模式, 质控技术软件跟不上、活性成分配伍研究得少、中药药效物质基础按照性能和归经进行评价难度大。

现代中药饮片在中医药理论指导下, 采用现代科学技术进行炮制, 采用 HPLC-¹³C-NMR 定量指纹图谱技术进行质控, 采用现代药理和中药评价理念进行评价。现代中药饮片与有效部位、提取物有着质的区别, 是有效部位、提取物的质的提升。现代中药饮片与中药配方颗粒是完全不同的概念, 中药配方颗粒至多可以认为是现代中药饮片的一种原始初级形式。

现代中药饮片具有可行性、可控性、兼容性和实用性, 是中药现代化、国际化的关键。

现代中药饮片是一个新的理念, 需要有一个认识过程。现代中药饮片的研究是一个系统工程, 中医学、天然药物化学、现代药理学等多学科交叉相互渗透, 需要中医药工作者共同来完成。随着现代中药饮片研究的深入, 必将促进中医药学科的发展, 必将促进中医药现代化、国际化进程。

参考文献:

- [1] 于海, 黄泰康, 吴春福. 中药现代化发展的进程和趋势 [J]. 中草药, 2005, 36(1): 147-149.
- [2] 姚新生. 天然药物化学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [3] 张兆旺. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
- [4] 张正全, 陆彬. 微乳给药系统研究概况 [J]. 中国医药工业杂志, 2001, 32(3): 139-142.
- [5] 李泳雪, 王春龙, 李杰. 纳米技术在现代中药制剂中的应用 [J]. 中草药, 2002, 33(8): 673-675.
- [6] 于荣敏. 天然药物活性成分的生物合成与生物转化 [J]. 中草药, 2006, 37(9): 1281-1288.
- [7] 肖乐义, 薛歧庚, 董建军, 等. 开展“中药基因组计划”的研究 [J]. 中草药, 2001, 32(1): 1-3.
- [8] 王兴, 闫智勇, 郝晓锋. 基因技术与现代中药 [J]. 中草药, 2003, 34(7): 577-579.
- [9] 陈力, 吴懿平. 微米中药及其制备技术 [J]. 中草药, 2002, 33(10): 865-868.
- [10] 罗国安, 王义明. 中药指纹图谱的分类和发展 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(1): 46-51.
- [11] 周玉新. 中药指纹图谱研究技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [12] 赵天增, 秦海林, 梁晓天. ¹H-NMR 指纹法鉴定植物中药 [J]. 中草药, 2000, 31(11): 868-870.
- [13] 谢培山. 中药色谱指纹图谱 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [14] 张勇忠, 郑晓珂, 毕跃峰. 中药复方药效物质基础研究进展 [J]. 世界科学技术- 中药现代化, 2001, 3(4): 37-40.
- [15] 朱心红, 沈群, 高天明. 中药成分组合效应假说及实验研究 [J]. 中草药, 2004, 35(2): 122-124.
- [16] 周兴旺. 生物医学新兴学科与中药现代化——现代组合成分药物的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(3): 321-326.
- [17] 陈小红. 实用中医症候动物模型学 [M]. 北京: 北京医科大学联合出版社, 1993.
- [18] 王智民, 叶祖光, 肖诗鹰, 等. 对中药配方颗粒发展的几点建议和应用前景分析 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(1): 1-3.
- [19] 王智民, 肖诗鹰. 对现代中药研究开发的几点看法 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(4): 244-245.