

• 中药现代化论坛 •

基于鲜药材的中药现代炮制技术

曾建国

(湖南农业大学, 湖南 长沙 410331)

摘要:通过对植物药材中目标成分次生代谢积累过程的研究确定药材最佳采收期及采收部位, 以及通过对影响并降解次生代谢产物的微生物和酶的研究确定鲜药材的前处理加工方法, 并探索性提出运用代谢理论创新基于鲜药材的中药炮制思路。

关键词:鲜药材; 中药炮制; 次生代谢

中图分类号: R283.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)01-0001-05

Modern processing technology of Chinese materia medica based on fresh herbs

ZENG Jian-guo

(Hunan Agricultural University, Changsha 410331, China)

Abstract: The best harvest period and the best collected part are determined by the research on accumulating process of secondary metabolism for objective component in herbal plants; The pre-processing method of fresh herbs is obtained by the research on microorganisms and enzymes which have the impact and degradation for secondary metabolite, and processing technology of Chinese materia medica is exploratively proposed by using metabolism theory based on fresh herbs

Key words: fresh herbs; processing of Chinese materia medica; secondary metabolism

鲜药材应用是中国传统医药的最早应用方式, 炮制是中药商业流通的技术产物。随着现代植物化学、酶及微生物学、植物代谢组学等理论和现代分析技术的发展和运用, 已凸显传统的药材采收初加工及炮制技术体系存在严重的局限性。本文通过多年的植物提取物生产技术研究, 结合相关学科的研究成果, 探讨如何更科学的应用鲜药材进行中药炮制的相关理论及技术, 以期通过对药材次生代谢产物积累过程及适宜的鲜药材初加工技术研究, 达到高效利用中药资源, 提升中药炮制技术理论的目的。

1 鲜药材应用的历史及现状

鲜药材是指未经任何可能导致药材成分改变或损失的“原生药材”, 在药材采收后即行使用的中药原料, 在国内外均有悠久的历史。神农尝百草, 始有医药, 其实就是“鲜药材”, 因此, 药材鲜用是我国中医药起源的用药方式, 并贯穿于中医药学的整个发展过程。但随着中药作为商品进行流通, 药材鲜用却被边缘化了, 目前一般都将产地的鲜药材采

收后晒干或阴干, 再销售给药材公司或厂家, 然后再用干药材进行炮制加工成饮片, 或直接进行中成药的提取生产加工。这种鲜变干的过程, 不经意中可能使药材内在质量产生极大的变化。

其实在民间常用的 2 000 多种中草药中, 有近 1/3 在传统用法中是以“鲜”为主的。《神农本草经》中的“生者尤良”, 此“生”字乃指“鲜”。《金匱要略》百合地黄汤用生地汁益心营, 清血热;《时病论》用鲜石斛、鲜生地、鲜麦冬、参叶清热保津, 用鲜芦根凉解里热, 用鲜菖蒲祛热宣窍^[1]。新中国建立前后, 北京四大名医尤为推崇以鲜药治病, 处方中常有 2 或 3 味鲜药, 疗效甚佳。

现在成药的生产及中药房配药绝大部分用干品饮片。现代研究表明鲜药材与传统中药饮片在化学成分的量上存在着明显的区别, 药效作用亦有显著性差异。大量数据表明鲜药材中大多活性成分含量高。研究人员发现, 常用的干燥银杏叶中黄酮苷和萜内酯类成分的量与鲜品相比有明显差异, 鲜银杏

¹ 收稿日期: 2008-08-10

作者简介: 曾建国(1965—), 博士, 教授, 湖南省中药提取工程研究中心主任, 一直从事中药提取物研究开发。

Tel: (0731)4686489 E-mail: ginkgo@world-way.net

叶中二者的量高,故建议采用新鲜的银杏叶为生产银杏叶提取物的原料^[2]。国内从 20 世纪 80 年代已经开始加强鲜药的基础研究,在保鲜技术、鲜药制剂的开发、临床应用等方面取得不少成果,大大促进了我国的鲜药研究。如金龙胶囊、金水鲜胶囊是我国鲜药应用历史上最早运用鲜药材制成的用于防治多种肿瘤的制剂;鱼腥草、益母草等为原料的中药产品也大量使用鲜药材。国外对鲜药的研究报道很多,对鲜药的化学成分、药理等方面研究较深入;采用鲜药作为原料,获得了不少专利,开发了一些高水平的鲜药制剂。如 1985 年联邦德国低古萨有限公司向中国申请了鲜春黄菊提取有效成分的专利^[3]。

20 世纪中期,由于人口数量和医疗保健需求的快速增长,国内中药临床使用量急剧增加,加上国际上天然保健品流行,对植物(中药)资源的消耗性需求越来越大,使得植物资源的高效利用尤为重要,而药材鲜用能最大限度保留有效成分,但鲜药材的应用并没有形成适应时代需求和中医药特色的规模化产业。因此,应积极开展药材鲜用技术研究,将其作为一个广泛关注的课题进行理论延伸研究,以推动中药现代炮制的产业化发展。

2 中药炮制发展的历史及现状

根据传统中医药理论,在使用中药材时多对药材进行炮制加工,炮制是药物在应用前或制成各种剂型以前必要的加工过程,包括对原药材进行一般修治整理和部分药材的特殊处理。由于中药材大都是生药,其中不少药材必须经过特定的炮制处理,才能更符合适时用药的要求,充分发挥药效。我国现存的第一部医学理论典籍《黄帝内经》中记载的“治半夏”即是炮制过的半夏。炮制工艺是否得当,直接影响到药物的性能与疗效,正如前人所说:“不及则功效难求,太过则性味反失”。中药炮制工艺的应用与发展,有着悠久的历史,方法多样,内容丰富。

众所周知,中药炮制的发展大约可分为 4 个时期:春秋战国至宋代(公元前 722 年至公元 1279 年)是中药炮制技术的起始和形成时期;金元、明时期(公元 1280 年—1644 年)是炮制理论的形成时期;清代(公元 1645 年—1911 年)是炮制品种和技术的扩大应用时期;现代(1912 年以后)是炮制振兴、发展时期。中药炮制经过上千年的发展,已经形成了较为完善的具有中国特色的理论体系,是祖先留给我们的宝贵文化遗产。我国第一部炮制专著《雷公炮炙论》记载了 300 种药物的炮制方法与技术,其中的许多炮制方法一直沿用至今。

随着科学技术的不断发展,古老的中药炮制也被赋予了时代的气息。但目前对炮制工艺改进的关注点更多在于对炮制设备的改进,而缺乏从本质上提升炮制工艺方法的技术性、科学性。

3 鲜药材在中药炮制应用中的技术瓶颈

由于受科学认知的时代背景的限制,传统的药材炮制加工不可能对鲜药材与炮制的饮片进行化学成分的比较研究,先人未能阐明药材炮制前后活性成分的变化情况及该变化对药效活性的影响,故中药炮制方法所具备更多的是经验值而非理论值。

近代,经过广大科研人员的深入研究,阐明了许多药物发挥临床治疗作用的物质基础,对比研究了许多药物在炮制前后主要有效成分的变化情况,对于深入研究中药炮制作用和原理产生了重要的影响。但问题是传统的中药炮制,使用的原料一般是在产地采摘(挖)后,经晒、阴干后的干性药材,而此时的干性药材与新鲜的原生药材有很大区别,而炮制后的药材与干性药材也有一定的差异,这样就使鲜药材与中药饮片在化学成分种类、所含成分的量和治疗效果方面的差异就更大了,而这方面的研究工作才开始起步。近年来,通过对比传统炮制所需药材的产地粗加工(晒干、阴干等)制得的干药材与鲜药材研究发现,干性药材中目标化学成分的量多数明显低于鲜药材,这表明药材传统的产地前处理加工采取阴干、晒干等便利方式造成了活性成分大量降解,事实上还未进行炮制药材品质就已经受到了影响。湖南省中药提取工程研究中心的研究人员发现,无论红车轴草处于哪一个生长期,其新鲜品活性成分的量均大大高于干品的量,故采用新鲜植物作为红车轴草异黄酮提取工艺的原料^[4]。又如在干制过程中,地黄所含有的苷类成分有不同程度的分解,单糖苷分解最多,双糖苷次之^[5];鲜金银花中绿原酸一般在 5% 以上,甚至高达 10%,而其炮制品在 2% 左右。在鲜药转化为干品或者制剂的过程中其所含成分的变化相当大,因而引起的疗效变化也就可想而知了。因此,如何从炮制源头控制药材质量,然后通过适宜的炮制加工使药材达到最佳的应用状态,最大程度地保留中药的活性,使炮制后的药材在品质方面完全可以与新鲜的原生药材媲美,减少药材在采集、炮制、运输过程中有效成分的流失,成为了判断炮制方法好坏的重要因素。还应关注的是由于未经过任何加工炮制,鲜药材中毒性成分也大量保留下来。因此,基于鲜药材的炮制技术研究成为了提升中药炮制水平的重要方向。

一般认为,鲜药材应用受到季节的制约,适宜的产地粗加工又受到装备条件限制,这都局限了规模化药材鲜用,也是“药材鲜用”要解决的技术瓶颈。如茶叶的杀青,技术的应用使千家万户都能制绿茶就是药材鲜用炮制的典范。新鲜的茶叶通过瞬间高温破坏多酚氧化酶(杀青),防止儿茶素氧化为聚合多酚,使绿茶原料中儿茶素类成分的量达到最高。现在大型隧道式烘干、蒸制杀酶装备完全可以完成产地规模化的粗加工。

鲜药材是植物次生代谢刚刚被强行中止状态的中药,此时植物产生的某些应变机制(如特定酶)起到氧化分解其次生代谢产物的作用。另外,植物由于代谢被强行中止,将失去体内特殊“免疫”功能,从而使周围环境的微生物趁机大量滋生而发挥生物降解的作用,导致活性成分的损失。

4 基于鲜药材的中药炮制技术路线构想

提高药材鲜用价值的关键在于如何得到较多量指标成分的炮制加工产品。解决这一问题,可以从两个方面切入:一是如何求证最佳状态(采收期及部位)的“原生药材”;二是寻找通过最佳初加工工艺使得有效成分被最大程度保留的炮制产品。具体技术路线见图 1。

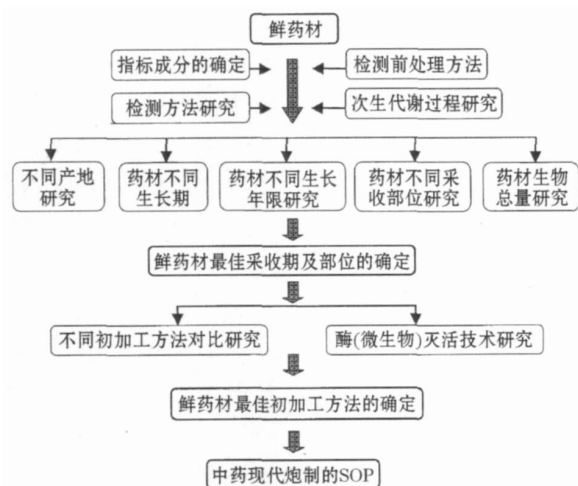


图 1 基于鲜药材的炮制技术路线

Fig. 1 Technical pathway based on fresh herbs processing

本文将沿着这一技术路线,结合研究实例,阐述基于次生代谢理论和药材鲜用的中药现代炮制技术,以期获得目标成分高效保留的炮制产品的总体思路。

4.1 代表药材质量的指标成分的确定:要对鲜药材质量进行研究并做出正确判断,关键在于正确选择能代表药材质量的指标成分(单个或多个或群)。如

红车轴草中含有芒柄花素、鹰嘴豆芽素 A、大豆黄酮、染料木素 4 种主要异黄酮,但大豆黄酮和染料木素在原药材中的量较低,芒柄花素和鹰嘴豆芽素 A 的量之和能相对准确地反映红车轴草中总异黄酮量的高低,因此选其作为衡量红车轴草的检测指标^[6]。同样,能够制定准确反映原生药材中指标成分的前处理方法及检测方法也非常重要。前处理方法不恰当往往造成检验结果的失真,这点需引起高度关注。如紫锥菊的研究选取了 4 个主要的有效成分(咖啡酒石酸、绿原酸、海胆苷、菊苣酸)为指标,研究表明它们的量能够代表紫锥菊的质量,并采用重现性好的 HPLC 检测方法。

4.2 药材最佳产地的确定:通过不同区域对植物(药材)生长及代谢影响的研究,确定最佳产地(适宜气候及地域等)。如紫锥菊,通过研究证实其适宜的生长区域广泛,但南方温暖气候为佳,酸性土壤为宜。

4.3 药材最佳采收期的确定:通过对药材生长周期及生长年限指标成分的变化研究确定最佳采收期。药材可分为一年生植物和多年生植物两种类型,其中一年生植物通过考察其生长周期中指标成分的含量动态变化规律确定其最佳采收季节(结合采收部位和资源利用最大化原则下的生物总量综合评判)。多年生药材还要结合考察不同生长年限的药材中指标成分的动态变化规律来确定适宜的采收季节和生长年限。如紫锥菊为一年生植物,将其生长周期划分为幼苗成长期、花蕾期、始花期、花期、盛花期、结籽期、枯萎期,并对不同生长期指标成分的量进行了跟踪。结果表明紫锥菊不同生长期中以幼苗成长期、花蕾期全草总酚的量最高。相关实验和应用表明:以银杏叶中黄酮醇苷和萜内酯的为考察指标量,在 6~8 月采收来自 3~10 年树龄的银杏叶为最佳原料。有专利显示:生产玉米叶提取物采用的原料应为新鲜状态,植株高度不超过 50 cm 的这一生长时期的玉米叶,可有效提高产品得率,增大效益^[7]。

4.4 药材最佳采收部位研究:考察药材不同采收部位中指标成分量的变化规律,确定药材适宜的采收部位。如紫锥菊的研究中,比较了花蕾期 4 个部位(叶、茎、花蕾、全株)有效成分的量,结果显示花蕾和叶的量较高,茎的量较低,故花蕾和叶是最佳使用部位。

4.5 鲜药材生物总量研究:鲜药材生物总量主要包括鲜药材总量和药材中有效成分总量两个方面,通过考察药材生长周期中植株质量变化规律和有效成

分总量变化规律来确定药材整个生长周期中各生物总量的积累规律。同时还需要考察药材各采收部位生物总量的变化情况,为确定最佳采收期、最佳采收部位提供选择依据。对紫锥菊主要指标成分的跟踪,在幼苗成长期指标成分的量最高,但亩产量过小,即生物总量过小;而在初花期的亩产量基本达到最高,生物总量最高;花蕾期量也高,与初花期接近;盛花期的总酚量开始下降;结籽期下降很快,故选择在 6~7 月花蕾期到始花期采收紫锥菊。实验研究表明,紫锥菊最佳采收期为 6~7 月的花蕾期,最佳采收部位为花蕾和叶^[8]。

4.6 酶或微生物对目标成分降解的影响研究:药材采收后在采收、加工、储存过程中受到酶、内源性 & 外源性微生物的影响,会造成植物体内指标成分降解、转化、流失,故通过对比研究不同酶或微生物灭活技术处理后指标成分的变化情况,结合药材的实际情况及方法的可行性,有针对性地对影响植物体内指标成分代谢的酶和微生物灭活,是提高炮制技术的关键之一。

酶是由生物体内细胞产生的一种生物催化剂,主要由蛋白质组成(少数为 RNA),针对这一特性,结合实际情况,可造成蛋白质失活的方法都可以考虑用作酶灭活技术,如瞬时高温灭活、酒精等有机溶剂处理。黄芩中主要有效成分黄芩苷在酶的作用下,降解为黄芩素,黄芩素结构中含有 3 个邻位的酚羟基,易被氧化转变为醌类衍生物而显绿色^[9];黄芩变绿后,有效成分受到破坏,品质随之降低。黄芩的初加工方法目前多采用冷浸法、蒸法或煮法^[10]。其中蒸法的热量高、穿透力强,杀酶效果也最好,测得有效成分的量最高^[11]。另外,由于微生物通过生物降解可使药材质量降低,故需尽量避免滋生微生物的环境。

4.7 鲜药材不同加工方法研究:目前鲜药材采收后采用的常规加工方法主要有:晒干、阴干、烘干(不同时间及不同温度)、切碎晒干、榨汁后处理、蒸制,此外还有远红外加热干燥法、微波加热干燥法等。通过对比研究经过不同处理方法处理后药材中指标成分的变化规律确定药材适宜的初加工方法,使处理后的药材中指标成分最大程度地保留。如将花蕾期的紫锥菊经全株烘干、全株晒干、切碎晒干、全株阴干处理后,4 种处理方式处理后有效成分的量顺序为:全株烘干>全株晒干>切碎晒干>全株阴干。

从制订的炮制研究技术路线显示,首先从鲜药材出发确定代表质量的指标成分后,研究指标成分

在药材不同产地、不同生长期、不同部位变化规律(即次生代谢产物积累规律),从而确定药材的最佳产地,最佳采收期及部位,为最佳状态的鲜药材采收提供依据;其次以最佳状态的鲜药材为研究对象,比较鲜药材不同炮制初加工方法及使用正确的酶(微生物)灭活技术,为最佳炮制初加工工艺提供依据,最终得到指标成分得以高效保留的炮制原料。

5 了解次生代谢产物的积累过程是提升传统炮制的科学要求

药材来源于植物、动物和矿物,其中 95% 以上来自植物,其所含的有效成分主要是指植物抗逆代谢所产生的次生代谢产物。故从植物的次生代谢过程及影响次生代谢的因素出发,追踪鲜药材中指标成分生物合成、积累、降解机制,为实现鲜药材中指标成分的量最大化提供理论依据和技术指导,从而更有效地确定药材的最佳采收期、部位和最佳初加工工艺,构建中药现代炮制规范。有研究表明红车轴草生物次代谢产物异黄酮的积累综合水平在花蕾期最高,并经实验证明,采用新鲜状态下的处于花蕾期的红车轴草的地上部分用作红车轴草提取物的原料,可使产品获得最佳得率^[4]。

5.1 次生代谢产物合成途径:植物次生代谢途径通常以不同类别的次生代谢物合成途径为单位即代谢频道(metabolic channel)的形式存在^[12]。天然化合物的主要生物合成途径:醋酸-丙二酸途径生成脂肪酸类、酚类、醌类等;甲戊二羟酸途径生成萜类;桂皮酸及莽草酸途径生成具有 C₆-C₃ 骨架的苯丙素类、香豆素类、木脂素类和具 C₆-C₃ 骨架的黄酮类;氨基酸途径生成生物碱类成分;复合途径多生成结构复杂的天然化合物^[13]。分析鲜药材指标成分结构类型,明确其生物合成途径,可以为研究指标成分的变化规律指明大体方向,对资源改良和规范化种植(GAP)有非常现实的指导意义,也是进行鲜药材应用及炮制加工工艺的创新的起始点。

5.2 影响次生代谢的因素:影响植物次生代谢的因素有很多,包括物理、化学和生物因素,如激素、光、温度、氧、诱导子、酸碱性和金属离子、微生物等^[14]。气候条件是影响萜类物质形成的重要因素之一,其种类、数量和释放量都会随季节的变化而变化^[15,16]。酶对次生代谢的调控起着至关重要的作用。植物体内存在决定合成反应速度和方向的关键酶和限制生物反应速率限速酶。同样类型的化合物具有专属的生物合成途径和代谢途径,并有特定的酶对其过程进行调控。如 3-羟基-3-甲基戊二酸单

酰 CoA 还原酶 (3-hydroxy, 3-methylglutaryl CoA reductase, HMGCR) 为异戊二烯代谢途径途径的第一个限速酶^[17]。苯丙烷代谢途径中 PAL、CHS、芪合酶、异黄酮合酶等为形成特定立体结构的专一性酶,对底物具有较强的专一性^[18]。深入研究影响次生代谢的因素(特别是酶),阐明调节次代谢产物合成、积累、代谢的机制和方式,对指导设计并完成鲜药材目标成分的高效生源合成、积累,具有显著意义。

5.3 次生代谢产物降解机制研究:植物次生代谢产物积累与酶相关,植物代谢被强行中止(生长过程中采摘)时,应急酶对相关合成产物有破坏作用;植物中的酶或其他条件(如微生物环境)的影响使次生代谢产物形成降解代谢机制,导致一些活性成分被降解,影响药材品质和资源利用率。故研究相关酶及微生物对指标成分的降解机制,破译酶及微生物对指标成分的降解过程,并进行酶(微生物)最佳灭活技术工艺研究,是解决减少炮制过程中指标成分降低的技术关键。

6 展望

通过药材中活性成分次生代谢过程的研究,明确药材生长过程中不同生态环境、生长期、部位中活性成分的积累水平,确定其最佳的产地及采收期,得到最佳使用状态的药材,然后通过适宜的前处理加工将原药材活性成分损失控制到尽可能小的情况下,炮制加工为可以稳定储存的、活性成分量最高的中药饮片。即从鲜药材源头控制药材质量,并从植物次生代谢、酶及微生物等多个角度研究改进鲜药材前处理加工方法,并赋予传统鲜药材应用和中药炮制理论以新的研究思路与研究内容,完善中药现代炮制理论,这必将有效指导我国鲜药材采收前处理加工和中药炮制技术的科学发展,从而高效利用药用植物资源。这符合“十一五”国家实施资源节约型社会战略。具体对于中药生产企业来说,这必然为尽可能低的消耗创造有利条件,促使中药生产企业由资源投入增长型经济向企业技术创收经济的

转变,增强行业科技水平,以提高企业有效节省资源的能力和竞争力,推行资源投入与效率并重的发展策略,也可有效解决中药产业是一个资源依赖型产业,长期以来处于“吃资源”、“污染环境”的生产方式,缓解药用植物资源日益匮乏的局面,促进我国中医药事业的健康、快速、稳定的发展。

参考文献:

- [1] 毛兆雄,刘和善. 浅谈鲜药的应用与开发[J]. 中药材, 1995, 18(10): 532-533
- [2] 曾建国,缪建荣,欧阳勇,等. 银杏叶提取物的制备方法[P]. 中国专利: CN 1957958A, 2007-05-09
- [3] 奥托·伊萨克,雷恩霍尔德·卡利. 富含活性物质的可储存春黄菊膏的制备方法[P]. 中国专利: CN 85107994, 1987-05-06.
- [4] 曾建国,缪建荣,罗琪,等. 红车轴提取物的制备方法[P]. 中国专利: CN 1981799A, 2007-06-20
- [5] 刘成基,苏孝礼,曾诠. 国外中药炮制研究[J]. 中药材, 1990, 13(5): 25-27.
- [6] 刘晗,杜方麓,曾建国. 红车轴草的最佳采收期和前处理加工方法研究[J]. 中草药, 2007, 38(12): 1821-1823
- [7] 曾建国. 玉米叶提取物用于抗抑郁及改善性功能的应用[P]. 中国专利: CN 1958048A, 2007-05-09
- [8] 曾建国,刘铁琛,邹剑,等. 紫菀菊提取物的制备方法[P]. 中国专利: CN 1957961A, 2007-05-09
- [9] 管美英. 黄芩的炮制学研究[J]. 现代中药研究与实践, 2003, 17(1): 63-64.
- [10] 欧阳玉文. 从黄芩变绿谈其饮片加工工艺的改进[J]. 时珍国药研究, 1996, 7(4): 240
- [11] 宋双红,王炳利,冯军康,等. 不同加工方法对黄芩炮制品质量影响的研究[J]. 加工炮制与养护, 2006, 29(9): 893-895
- [12] 何水林,郑金贵,王晓峰,等. 植物次生代谢:功能、调控及其基因工程[J]. 应用与环境生物学报, 2002, 8(5): 558-563
- [13] 吴立军. 天然药物化学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1988
- [14] 周立刚. 植物抗菌化合物[M]. 北京:中国农业科学技术出版社, 2005
- [15] Wens M K, Lin C D, Taylor J C A, et al. Seasonal patterns of plant flammability and monoterpenoid content in Juniperus communis [J]. J Chem Ecol, 1998, 7(4): 2115-2126
- [16] 冷平生,王天华,苏淑钗,等. 银杏黄酮苷和萜类内酯含量的季节变化[J]. 植物资源与环境学报, 2001, 10(3): 15-18
- [17] Chappell J. Biochemistry and molecular biology of the isoprenoid biosynthetic pathway in plants [J]. Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol, 1995, 46: 521-547.
- [18] 王莉,史玲玲,张艳霞,等. 植物次生代谢物途径及其研究进展[J]. 武汉植物学研究, 2007, 25(5): 500-508