

· 中药现代化论坛 ·

中药大质量观及实践

肖小河*, 金城, 鄢丹, 王伽伯, 袁海龙, 赵艳玲

(解放军第 302 医院全军中药研究所, 北京 100039)

摘要: 中药质量标准问题是制约中药现代化国际化发展的关键瓶颈之一。长期以来, “找成分, 测含量”一直是中药内在质量标准研究的基本方式, 而“量而不准, 难关药效, 难控难评”一直是中药质量标准研究的主要困局。为了寻求中药质量标准研究的新突破, 提出并论述了面向临床的中药标准研究模式和方法, 即中药标准“大质量观”的研究思想和模式, 以期进一步丰富中药标准研究的内涵, 创新中药标准研究的思路, 为实现“量而又准, 关联药效, 可控可评”的愿景提供新的视角、思路与方法。

关键词: 中药标准; 大质量观; 质量一体观; 综合评价

中图分类号: R28 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2010)04-0505-04

Proposition and practice on “integrative quality” in quality control for Chinese materia medica

XIAO Xiao-he, JIN Cheng, YAN Dan, WANG Jia-bo, YUAN Hai-long, ZHAO Yan-ling

(China Military Institute of Chinese Materia Medica, 302 Military Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Abstract: The issue about the quality control for Chinese materia medica (CMM) has been one of the main bottlenecks to restrict CMM modernization. For a long time, finding and determining the indicative constituents have been the basic way for the establishment of CMM quality standard, by which there are many inherent defects such as inaccuracy and little relationship between quality and effects. To get a radical and significant breakthrough in the investigation on the quality control of CMM, the proposition “integrative quality of CMM” and its preliminary performance route have been put forward in this paper. And its main aim is to provide some creative and practical ideas as well as methods for the establishment of CMM quality control standard, and to meet with the requirements that the quality control standards for CMM should be effectiveness-related, quantitative and accurate, controllable and assessable.

Key words: quality control standard of CMM; integrative quality; quality-quantity dependency; comprehensive evaluation

中药标准是中医药领域最重要的标准之一, 近年来中药标准研究不断取得新的重大进展, 中药质控水平明显提高。但是, 目前中药标准主要是面向药品检验, 对中医药临床的指导与参考意义不大。通常说, 中医中药不分家, 如何建立一套既能有效服务生产药检、又对临床具有指导作用的中药标准, 这是一项既富现实意义又具有战略意义的重大课题, 也将是重铸中医药事业辉煌的重要之计。

1 中药标准的基本现状和主要问题

中药标准的概念和内涵比较宽泛而模糊, 至今尚无一个明确而规范的界定。《中国药典》可以说是中药标准的集中体现, 从检测项目看, 以药材为例,

中药标准包括来源、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、性味与归经、功能与主治、用量与用法等。其中, 来源、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定属于质量或品质标准范畴; 性味与归经、功能与主治、用量与用法等属于临床或药性标准范畴。可以说, 与临床关联最大的质量标准是含量, 与质量关联最大的临床标准是用量; 含量和用量是中药标准中仅有的两个定量标准, 二者关系可谓微妙, 应有却无, 似无却有。建立和发展以“效”为中心的中药标准研究模式与方法, 是一项既富现实意义同时具有战略意义的大课题。

品质与药性是中药最重要的两大属性, 二者关

系是内在统一的,相互关联,相互依存^[1]。品质是中药物化属性的高度概括,药性是中药功能属性的高度概括;品质是药性发挥的重要基础,药性是品质表达的重要体现;品质为体,药性为用,体用一元。

2 中药大质量观的基本内涵

“找成分,测含量”一直是中药质量标准研究的核心内容,其局限性也日益显现^[2,3]。如何破解中药标准“量而不准,难关药效,难控难评”的困局,建立“量而又准,关联药效,可控可评”的中药标准,笔者提出应构建中药标准“大质量观”的研究模式,重新审视中药标准的概念和内涵,调整中药标准研究的对策和思路,以寻求中药质量标准研究的重大突破。“大质量观”的中药标准研究模式的基本思想是:(1)中药质量控制模式多元化。中药质控模式不能拘泥于“成分论”,感官评价、生物评价、化学评价均是中药质量控制与评价不可或缺的模式和手段。(2)中药质(品质)-量(用量)一体化。用量也是中药的重要标准,用量与质量相互关联,密不可分,量从质变,以质定量。

3 中药大质量观的研究实践

根据“大质量观”的中药标准研究模式和思想,在回顾性分析和前瞻性研究的基础上,笔者提出并阐述了中药质量标准研究的新内涵、新思路及可能的突破。

3.1 中药质量控制模式——从单一走向综合:世界药品(含化学药、生物药和中药)质量控制模式包括感官评价、生物评价和化学评价。从技术先进性看,化学评价胜于生物评价,生物评价胜于感官评价。但最先进的不一定是最好,关键在于适用。目前,中药质量控制模式主要拘泥于单一的“找成分,测含量”的化学评价模式。“模式单一,量而不准,难关药效,难控难评”已成为中药标准研究的主要困局。

回顾世界药品质量控制模式发展历程(图1),不难发现,随着物质结构的不断被阐明和化学分析手段的不断提高,化学药质控模式走过感官评价、生物评价,发展到以化学评价为主;大多数生物药是在感官评价的基础上,仍以生物评价为主,化学评价为辅;中药则是在感官评价的基础上,越过了生物评价,直接跃升到以化学评价为主(图1)。技术模式越先进,不一定适合于中药质量控制。对中药而言,化学评价为主的质控模式也许有些超前了,或者说偏单一了。

无论从产品物质内涵组成形式的多样性看,还是从生产过程对产品质量和药效的影响力看,中药

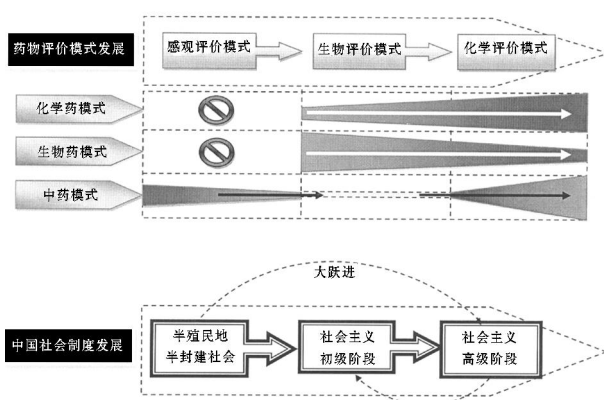


图1 世界物质控模式和方法发展历程

Fig 1 Development history of quality control pattern for drugs in whole world

实际上是“接近”生物药,而不是“接近”化学药;中药、化学药与生物药的生产质量控制管理模式是不尽一致的,中药质控模式应参照生物药模式而非化学药模式;在中药质量控制体系中,生物评价是不可或缺的;生物测定可反映与安全性、有效性直接相关的信息^[4,5]。

“药材好,药才好”。道地药材在中药质量控制与评价中具有重要的历史作用和现实意义^[6]。道地优质药材是历代中医评价中药质量的独特的综合的“物化标准”,道地药材商品规格等级是经过长期实践,沿袭下来,“老中医认可,老百姓认可”的“金标准”,可作为中药材感官评价的半定量标准。

综上分析,笔者认为,中药质量控制模式不应拘泥于单一的“找成分,测含量”的化学评价模式;以生物评价为核心,感官评价和化学评价并重,将是今后中药特别是中药材质量控制研究的重要方向和举措。从1999年来,本课题组在常规中药质控研究的基础上,一直致力中药质量的生物评价与控制,重点是探索建立“基于道地优质药材和生物测定的中药质量评价方法体系”,并在板蓝根、动物角类药材、大黄、黄连、清开灵注射剂、双黄连注射剂等进行示范应用研究,取得了较满意的结果^[7~12]。

2010版《中国药典》也特别注重中药质控模式的多元化和生物评价手段的应用,并在编写大纲中明确指出:中药的质量标准要逐步由单一指标成分定性、定量测定,向活性有效成分及生物测定的综合检测过渡。并且还专门制定了《中药质量生物测定指导原则》(试行),代表了今后我国中药质量标准研究与制定的新的发展方向。

3.2 中药含量标准——从量而不准到量而又准:“找成分,测含量”是目前中药质量控制研究的主要

方式,定量标准与安全性、有效性之间很难建立直接或必然的联系。但是,究竟测什么成分?测几个成分?量的上下限量如何确定?如何使定量标准能够直接关联安全性和有效性,使之真正成为“多也多得,少也少不得”的“金标准”?

“量而不准”是目前中药质量难控难评的主要症结。现行中药质控标准指标成分的限量范围也主要是根据数批样品量的大小分布而人为地设定,缺少药效毒理试验或临床试验支持。如 10 批中药中,有 8 批成分含量超过 1.0%,有 2 批低于 1.0%,则往往会制定其指标成分量不得少于 1.0% 的规定,而缺少药效毒理试验或临床试验支持,成分限量范围与中药安全性和有效性实际上没有多大关联。

为了解决中药标准“量而不准”的突出问题,近年来课题组辟蹊径,以中药谱效关系为切入点,借鉴基因诊断治疗(gene diagnosis and gene therapy)策略^[13,14],建立基于目标成分敲除/敲入(component knock-out / knock-in)的中药谱效关系与量效关系研究模式(图 2)^[15],以期多快好省地确定中药质量控制的关键组分(含主要药效组分和/或药效相关组分)及其限量,为建立“量而又准,关联药效,可控可评”中药质量标准提供技术手段和科学依据。

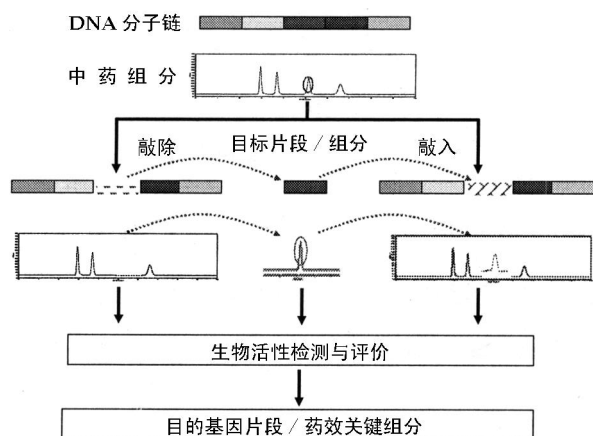


图 2 基于目标成分敲除/敲入的中药药效物质辨识与质量控制模式

Fig 2 Efficient component recognition and quality control for CMM based on constituents knock out/ knock in

“敲除/敲入”模式主要有以下特色和优势:(1)中医药特色。该模式始终把方药作为一个整体或系统来考量,目标组分的药效作用始终与方药整体进行等效性(包括生物效应谱和生物效价值)比较,能较好地体现中医药的整体观、系统观以及多成分协同或拮抗作用的特点。(2)又快又准。该模式可“又快又准”地辨识中药谱效关系的客观真实性,“又快

又快”地辨识中药量效关系的客观真实性,在此基础上可实现中药(化学)成分质量标准研究 3 个转变:从指标性成分测定向关键药效组分测定升华;成分标准限量从人为主观规定向科学试验推定过渡;质量控制结果从“量而不准,难关药效,难控难评”向“关联药效,量而又准,可控可评”飞跃。

3.3 中药用量标准——从无据可依到有据可依:如果说中药是中医治疗疾病的重要武器,那么剂量则是这一武器发挥威力的关键“火候”。然而,如何把握好中药“火候”,或者说如何认识和把握中药量效关系,这是一个不容回避同时又鲜有探究的重大课题,其核心关键科学问题可概括为两大方面:(1)中药的传统剂量是否合理?合理或者不合理,其依据何在?(2)如何合理制定或调整中药的现代剂量?其依据又何在?为此,笔者一直呼吁国家有关科技主管部门,重视并加强中药量效关系的研究,为中医药临床合理用药,特别是为实现中药用量标准从无据可依到有据可依跨越提供有力的科学依据。

然而,中药量效关系研究是一项极具探索性和挑战性的课题,目前尚无现成的研究模式可借鉴。中药量效关系研究可把握“一个概念”,注重“三个结合”,倡导“一个盲法”。

3.3.1 把握“一个概念”:中药剂量的概念不同于西药,不仅仅是药材用量的问题,必须与其质量关联考虑;研究中药量(剂量)-效(药效)关系,离不开中药质(品质)-量(剂量)关系的研究。

3.3.2 注重“三个结合”:药方结合,从药论方,寓药于方;以药为切入点研究方药量效关系,从药论方,方随主药,先药后方,先易后难,减少影响因素,较易得出明确的结果或结论;同时从药论方,特别是以名药论名方,一药关多方,示范和辐射作用大。基础与临床相结合:通过临床试验验证基础研究结果的可靠性,为最终指导临床合理用药提供依据。

“古为今用”与“今为古用”相结合:量效关系研究不仅仅是要论证古方、验方的科学性和合理性(今为古用),更重要的是要站在现代与应用的角度上,探索方药安全有效的最佳“治疗窗”剂量,以指导临床合理用药(古为今用)。

3.3.3 倡导“一个盲法”:在基础研究阶段也应尽可能地参照现代临床试验“随机、对照、盲法”的研究模式,以进一步提高研究和分析结果的客观性和准确性。

为此,近年来,本课题组选择在量效关系和治疗窗类型上具有一定代表性的常用中药(大黄、板蓝根)为研究载体^[16,17],遵循“随机、对照、盲法”的实

验原则,采用主要药效学试验、生物效价比测试验、正常和模式动物急慢性毒性试验,结合化学组分分析及生物信息学分析,阐明中药量效关系的基本特点和基本规律及其影响因素,摸索不同中药可能的最低有效剂量和最大安全剂量,同时探索“合理加大中药剂量,提高中医药疗效”的科学性和可行性,合理制定中药剂量的原则、依据、方法和规程,为中医药临床合理用药特别是为实现中药用量标准从无据可依到有据可依跨越提供有力的科技支撑。

3.4 中药质(品质)-量(用量)关系——从质-量分离到质-量一体化:质量与用量是中药标准中最重要的也是最难以把握的两个“量”。然而长期以来,无论在临床还是生产,中药的用量与质量之间的关系一直被人们漠视或忽视。但事实上,中药用量与质量之间的关系应该说是密不可分,相辅相成。

中药的剂量概念不同于西药的剂量概念,中药的剂量也不等同于药材的称量。西药的剂量与药物称量、成分量或浓度之间的关系是直接相关,可以相互换算。中药的剂量与药材称量、药效成分量或浓度之间有关联,但还与药材基源品种、商品规格等级、饮片大小规格等有关联,但是这种关联关系又不一定是线性或直接关系。

中医临床处方遣药,面对不同品质和规格的中药,调剂学上应如何应对?这是非常重要的问题!如某一味中药当其有效组分为1%时处方用量为10g,但量为5%时还称量10g吗?再有,一等品药材称量10g,那么二等药材、三等药材分别应称量多少呢?因此,药材品质含量、规格等级不一样,临床用量应该有所不同。而在现实中,不同基原品种、不同商品规格等级、不同饮片粒度大小、不同指标成分量的中药,其内在品质和药效作用有的相差甚远,而剂量设置却未有所区别。

因此,无论在临床和生产中考究中药用量,还是在科研中研究中药的量效关系,切不可回避或忽视中药的质(品质)与量(用量)的关系,要逐步从质-量分离发展到质-量一体化考量,即质-效相关,质量一体;以效为矢,量为效变;量从质变,以质定量。

4 结语

“大质量观”是一个大胆而初步的研究设想,毫无疑问将需要不断的修正和完善。基于“大质量观”思想的中药质量标准研究是一项复杂的系统工程,也不可能一蹴而就。但是如果穷一己之力,做好一

个品种,举行业之力,做好一批品种,那么对中药质量标准与中医药事业发展来说无疑是一大幸事。目前本课题组以大黄、双黄连注射剂等中药开展基于“大质量观”思想的中药标准示范性研究,相关研究将陆续报道。

参考文献:

- [1] 张建生,田珍,楼之岑.十二种国产麻黄的品质评价[J].药学报,1989,24(11):865-871.
- [2] 曹俊岭,李寒冰,肖小河.基于热力学观和还原整合的中药物质基础筛选模式和方法的设想[J].中国中药杂志,2008,33(7):863-864.
- [3] 肖小河,金城,赵中振,等.论中药质量控制与评价模式的创新与发展[J].中国中药杂志,2007,32(14):1377-1381.
- [4] 王伽伯,李会芳,肖小河,等.生物检定方法控制中药质量的思考[J].世界科学技术-中医药现代化,2007,9(6):36-39.
- [5] 鄢丹,肖小河,金城,等.论中药质量管理模式的挑战与发展[J].中草药,2006,37(6):806-809.
- [6] 肖小河,陈士林,黄璐琦,等.中国道地药材研究20年概论[J].中国中药杂志,2009,34(5):519-523.
- [7] 李寒冰,鄢丹,王伽伯,等.基于神经氨酸酶活性检测的板蓝根品质的生物评价[J].药学报,2009,44(2):162-166.
- [8] 鄢丹,周丹蕾,唐慧英,等.角类动物药质量控制模式与方法的创新和发展[J].中草药,2009,40(5):673-676.
- [9] 鄢丹,肖小河,金城,等.微量热法研究黄连中小檗碱类生物碱对金黄色葡萄球菌生长代谢的影响[J].科学B,2008,38(6):487-491.
- [10] Kong W J, Zhao Y L, Shan L M, et al. Investigation on the spectrum-effect relationships of EtOAc extract from *Radix Isatidis* based on HPLC fingerprints and microcalorimetry[J]. *J Chromatogr B*, 2008, 871: 109-114.
- [11] 孔维军,赵艳玲,山丽梅,等.左金丸及类方 HPLC 指纹图谱与生物热活性的“谱-效”关系研究[J].化学学报,2008,66(22):2533-2538.
- [12] 武彦舒,张倩,金城,等.清开灵注射液生物热活性指纹图谱的初步研究[J].中国药理学杂志,2009,44(6):471-474.
- [13] Yoshinobu B. Analysis of disease-causing genes and DNA-based drugs by capillary electrophoresis towards DNA diagnosis and gene therapy for human diseases[J]. *J Chromatogr B*, 1996, 687: 271-302.
- [14] Simon J H, Stephen G B. Gene therapy: into the future of surgery[J]. *Lancet*, 1999, 353: S19-S20.
- [15] 肖小河,鄢丹,袁海龙,等.基于成分敲除/敲入的中药药效组分辨识与质量控制模式的商建[J].中草药,2009,40(9):1345-1348.
- [16] Li H B, Yan D, Jin C, et al. Establishment of bioassay method for antiviral potency of *Radix Isatidis* based on chemical fluorometric determination[J]. *Spectrosc Spect Anal*, 2009, 29: 908-910.
- [17] 王伽伯,金城,李会芳,等.泻下类中药质量的生物控制方法及基本问题探讨[J].药学报,2009,44(5):500-505.