

中药药效物质基础研究 与中药现代化

□ 梁光义 贺祝英 (贵阳中医学院)

中药与天然药物的药效物质(有效成分)研究是中药现代化的关键之一。早在十九世纪初,就已经从鸦片中分离出具有镇痛止咳等药效作用的物质吗啡,我国于本世纪三十年代对著铝药麻黄、延胡索等进行了化学研究,分离出麻黄碱(ephedrine)和延胡索乙素(tetrahydropalmatine)等药效物质。七十年代后,我国中药与天然药物的药效物质研究得到较快发展,开始了从传统药中寻找抗疟药效物质、防治支气管炎药效物质和计划生育药效物质等工作,取得了不少有应用价值的成果。

迄今为止,我国先后对 400 余种中药材做了研究,填补了一大批中药和天然药物研究的空白,其中对 200 多种中药和天然药物进行了比较全面系统的化学研究,筛选出 800 余个生物活性成分,寻找出不少常用著名中药的药效物质,目前每年在国内杂志上刊登的对中药与天然药物化学研究的论文有数百篇^(1,2)。

随着科学技术的发展,在已经进行过化学研究的中药和天然药物中,还不断有新的药效物质被发现;通过对中药和天然药物水溶性成分、大分子成分研究的深入,从一些过去难以研究的多肽、蛋白质、多糖、鞣质中,不断发现新的药效物质。

1 中药药效物质研究与中药新药开发

研究中药中具有生物活性的药效物质,通过与中药鉴定学、药

理学、毒理学、制剂学、临床医学等学科的密切配合,研制疗效好、毒副作用小、使用安全方便的新药,一直是中药现代化的一个重要内容。早年从中药和天然药物中分离出来的一些药效物质,目前仍是临床的基本用药,如麻黄素(麻黄碱)、黄连素(盐酸小檗碱)、阿托品、利血平、强心灵等药物。中药和天然药物的药效物质通过以下几种途径供临床使用。

有些中药药效物质的疗效好、毒副作用小,在中药中含量较高,可以从其原植物中提取分离出来供临床使用。如黄连素、吗啡、利血平等。有些从中药中研制出来的药物,其化学结构比较简单,可以用化学合成方法大量生产,如麻黄素、阿托品、天麻素等药物。

同科属的植物往往含有化学结构相似的化学成分,因此往往可以按植物的亲缘关系寻找代用品。如紫杉醇(taxol)是 70 年代从短叶红豆杉的树皮中发现的,含量为 0.01%~0.06%。通过研究,在东北红豆杉、浆果红豆杉、云南红豆杉等几种红豆杉属植物中也寻找到紫杉醇,可作为生产紫杉醇的原料。但生产 1kg 紫杉醇要 1000~2000 棵树的树皮为原料,对生态环境破坏严重。为了解决这一问题,目前除了进行大量人工繁殖栽培外,正在探讨用化学合成法、真菌法、组织培养和细胞培养法等生产紫杉醇的可能性,其中植物细胞培养法已取得了明显的进展。

有些中药药效物质上于生物活性不太强,或毒副作用大,或结

构太复杂,或药源太少,或溶解度不够好等,可以用其为先导化合物,进行结构或结构改造,通过对其衍生物进行生物活性的筛选,寻找疗效好、毒副作用更小、制备更容易、使用更方便的药物。如吗啡是从鸦片中分离出来的一个单体药物,但其成瘾性极大,通过对吗啡进行结构修饰和结构改造,发现一系列疗效好、成瘾性小的药物,如可待因、度冷丁、安那度尔等。

青蒿素是从青蒿中提取分离出来的抗疟疾的药效物质,是一个具有过氧化结构的倍半萜类化合物。青蒿素在水和油中的溶解度均不好,临床使用不方便,影响疗效。为此,对青蒿素进行一系列化学结构修饰,将青蒿素结构中的羰基还原成羟基,再制备成水溶性的青蒿琥珀单酯钠和油溶性的蒿甲醚,这两个衍生物都有速效低毒、溶解性好、生物利用高度、便于临床使用等优点,目前已工业化生产⁽³⁾。

中药和天然药物的预防、治疗和保健作用比较明确,通过中药和天然药物研制新药的成功率比较高,潜力巨大,前景广阔。我国药学工作者从中药和天然药物中研究开发出单体化合物的新药已有32个,如利血平、强心灵、去甲乌药碱、葛根黄酮、丹参酮 A、延胡索乙素、川芎嗪、三尖杉酯碱、靛玉红、喜树碱、秋水仙碱、斑蝥素、紫杉醇、汉防己甲素、一叶秋碱、山莨菪碱、棉酚、青蒿素等。至今已经有1141个中药新药通过注册,其中一类新药占11.5%,二类占6.

5%,三类占40%,四类占40%,五类占2%,其中大多是中药复方新药,如双黄连粉针、元胡止痛颗粒、六味地黄口服液、金芪降糖片、复方丹参颗粒、地奥心血康、片仔癀、复方丹参滴丸等⁽⁴⁾。在我国研制出的中药新药中,尽管研制出了青蒿素、复方丹参滴丸等高水平的新药,但一类、二类中药新药还显得比较小,低水平重复研究的现象还比较普遍。

2 中药药效物质与中药复方化学研究

由于中药复方所含的化学物质的复杂性,所检测的成分与复方的药效关系又因炮制、煎煮过程存在着动态变化,导致许多中药复方的药效物质基础未能阐明,而中成药生产每一个环节的质量控制,都与中药药效物质基础研究有密切的关系。因此,中药药效物质基础研究的薄弱,已经成为制约中成药生产标准化、规范化的瓶颈。中药复方药效物质基础研究的论文目前还很少,但随着现代分离测试技术的发展,中药复方化学成分的研究论文呈上升的趋势⁽⁵⁾。

在中药方剂的煎煮过程中,中药化学成分往往会产生相互作用,使煎出的中药化学成分在量与质等方面产生变化。如很多含柴胡的方剂中都有人参配伍,研究证明,柴胡的主要药效物质为柴胡皂甙 A 等,其水溶性较差。但与人参配伍后,因人参皂甙有助溶作用,可使柴胡皂甙 A 的溶出率有较大的提高,从而提高了临床疗效。

四逆汤由附子、干姜、甘草等

三味中药组成,其煎液的毒性比单煎附子的煎液毒性要小得多,半数致死量约为单煎附子的5倍,表明干姜和甘草与附子配伍,可降低附子的毒性。研究发现,附子和甘草合煎与附子单煎相比,毒性成分乌头碱的溶出率降低了22%。

中药“十八反”之一是甘草反甘遂,在煎煮过程中,由于甘草中的甘草皂甙与甘遂中的甾萜类物质形成了分子复合物,增加了甘遂的毒性成分甾萜类物质的溶出率,使煎液的毒性增加,故甘草不能与甘遂配伍使用。

麻黄汤由中药麻黄、桂枝、杏仁、甘草等组成,麻黄平喘的主要药效物质是麻黄碱,桂枝的镇痛解热成分是桂皮醛,杏仁的镇咳成分是苦杏仁甙。研究表明,复方中的苦杏仁甙分解成的苯甲醛,与桂皮醛一起同麻黄碱产生化学反应,生成了新的化学成分,该化学成分在热水中分解后,分别发挥麻黄碱、桂皮醛、苦杏仁甙的药效作用⁽²⁾。

3 中药药效物质与中药炮制

中药炮制是中药的特点之一,不少中药都要经过炮制才用于临床,研究中药炮制前后化学组成的变化,阐明中药炮制的原理,是中药炮制工艺现代化的内容之一。如乌头和附子均为剧毒药,使乌头碱等化合物的酯键水解,生成毒性较低的二醇类生物碱如乌头原碱。制乌头仍保留了镇痛消炎的作用,或毒性大大降低。

黄芩的炮制有浸、烫、煮、蒸等方法,我国南方认为“黄芩有小毒,

必须用冷水浸泡至色变绿去毒后,再切成饮片,叫淡黄芩”。北方则认为“黄芩遇冷水变绿,影响质量,必须用热水煮后切成饮片,以色黄为佳”。中药化学研究表明,黄芩遇冷水时,其药效物质黄芩甙被酶水解成黄芩素,黄芩素进一步氧化为醌类物质显绿色,由于损失了药效物质,其抑菌作用降低。而用烫、煮、蒸等炮制方法时,由于高温破坏了酶的活性,黄芩甙不被水解,故抑菌作用较强,且药材软化易切片。所以黄芩用蒸或沸水略煮的炮制方法比较合理^[6]。

元胡含有生物碱,采用醋制法进行炮制,以使其中含有的生物碱成盐,以增加生物碱的水溶性,便于生物碱在用水煎煮时被溶解出来。故许多含生物碱的中药与天然药物常用醋制法进行炮制。

目前已经对 500 余种中药与天然药物传统的炮制方法进行了整理和总结,编写出了《中药炮制经验集成》等专著。

4 中药药效物质与中药制剂

4.1 中药药效物质与中药制剂的制备工艺

中药现代化的一个重要方面是中药制剂的现代化。近年来,中药制剂发展很迅速,除了传统的膏、丹、丸、散外,中药片剂、胶囊剂、冲剂、口服液、针剂、粉针剂等产品不断地被用于临床。中药药效物质在中药制剂制备工艺的研制过程中,起着十分重要的作用。

中药和天然药物药效物质的研究是制定合理的提取分离工艺

的基础。只有在天然药物药效物质研究清楚的基础上,才能根据中药化学成分的溶解性、酸碱性、挥发性等性质,选择适当的溶剂和提取分离方法,确定被提取药材的颗粒大小,溶剂的用量,提取的温度、时间、次数等因素。在衡量提取分离工艺的好坏时,才能以药效物质或有效部位的提得率为指标,制定出最佳的提取工艺,如果药效物质或有效部位不明确,仅用出膏率为指标,就难以对提取工艺进行科学的比较。

如中药穿心莲的提取分离工艺,过去中国药典规定用 85 % 乙醇为提取溶剂。研究表明,穿心莲的药效物质穿心莲内酯不溶于水,但将其在碱水中加热,其内酯开环成盐,可溶于水中被提取出来,再用盐酸将其水溶液调至中性,穿心莲内酯可环合复原。使用碱水代替 85 % 乙醇作为提取溶剂,可降低成本,不影响提取物的质量。所以《中国药典》(95 年版一部)中改为用碳酸钠水溶液煎煮,提取液用盐酸调至中性的方法来提取穿心莲内酯。

4.2 中药药效物质与中药制剂的剂型

中药药效物质是确定中药和天然药物剂型的基础,只有在了解中药和天然药物的药效物质的基础上,才能根据其溶解性、酸碱性、挥发性、稳定性、生物利用度等性质选择合适的中药制剂剂型。中药提取物的水溶性较好,可制成口服液、针剂、冲剂等,如生脉饮、柴胡注射液、高三尖杉酯碱注射液

等。如中药提取物水溶性不好,可选用片剂、胶囊剂等剂型,如复方丹参片、利血平片等。中药提取物在醇中的溶解度好,可制成酒剂、酊剂等,如国公酒、远志酊等。

4.3 中药药效物质与中药制剂的质量控制

中药现代化的另一个重要标志是有效地控制中药制剂的质量,为了更好地控制中药制剂的质量,现越来越多地应用中药和天然药物的药效物质作为测定的指标,采用化学鉴别方法和各种色谱方法,如薄层色谱、高效液相色谱、气相色谱等中药化学成分进行鉴别和含量测定,中药和天然药物药效物质的研究是中药和天然药物进行质量控制的基础,在《中国药典》1995 年版一部采用的中药药效物质单体的对照品已达 140 种。

在中药复方制剂的质量控制中,应尽量选用组方中的君药、臣药、以及贵细药、毒剧药中药效物质、有效部位作为检测的对象。如龟龄集胶囊由人参、鹿茸、海马等 20 味中药组成,其中人参是君药,也是贵重药,故选用人参的药效物质人参皂甙的甙元人参二醇(panaxadiol)和人参三醇(panaxatriol)作为鉴别对象,用薄层色谱鉴别。如果中药制剂中的药效物质含量低,可选用有效部位来进行检测,如总黄酮、总生物碱、总皂甙等。作为中药制剂质量控制的方法,应尽量排除杂质的干扰,专一性要好,反应现象要明显,重现性要好,才能达到有效地控制中药制剂质量的目的。

4.4 中药药效物质与中药制剂的稳定性

中药制剂的稳定性是保证中药制剂安全有效的主要因素,也是中药现代化的重要内容之一。中药和天然药物的药效物质是否稳定,对中药制剂的稳定性影响很大。中药制剂在放置过程中,其中药化学成分受光、热、空气、湿度、酸碱度等影响,会产生水解、聚合、氧化、酶解等反应,使药效物质受到破坏,使化学成分发生变化,从而导致中药制剂变色、混浊、产生沉淀等,使药效降低或消失,甚至产生毒副作用。因此应针对中药和天然药物的药效物质的理化性质,通过制备衍生物、采用适当的剂型、调整适当的 pH 值、采用适当的包装等方法,可提高中药制剂的稳定性。如马来酸麦角新碱注射液在 pH3.0 ~ 4.0 时比较稳定。威灵仙注射液也应避免久置,因其含有原白头翁素(protoanemonin),久置后产生聚合作用,生成白头翁素的针晶或棱晶。鱼腥草注射液中的化学成分为癸酰乙醛,该成分不稳定,久置会出现丝状物而失效;将该药效物质制成亚硫酸氢钠加成物,使其稳定性增加。这些增加中药制剂稳定性的措施,都是以中药和天然药物药效物质的研究为基础制定的。

综上所述,可以看出中药和天然药物的药效物质研究与中药现代化有着密切关系,中药和天然药物药效物质的研究结果对中药创新药物的研制开发,对中药炮制理论的阐明,对中药制剂现代化的发

展,对中药药品的质量控制,均会起到较大的促进作用。因此,在今后中药现代化的进程中,应加强对中药和天然药物中药效物质的研究力度,以促进中药现代化在我国早日实现。

5 参考文献

- 1 中国药学会中药与天然药物专业委员会(杨峻山等执笔),50年来中药与天然药物的发展和展望, '99 中国药学会学术年会大会报告集,1999(贵阳);21 ~ 31
- 2 肖小河,等. 21 世纪我国生药学研究的机遇与挑战,中国药理学杂志,1999;34(7): 438 ~ 441
- 3 梁光义,等. 中药化学,人民卫生出版社、

北京,1998:

- 4 郑筱萸,面向 21 世纪的中国药理学, '99 中国药学会学术年会大会报告集,1999(贵阳);1 ~ 2
- 5 王跃生,等. 中药创新药物研究与发展, '99 中国药学会学术年会论文集(下册),1999(贵阳);703 ~ 706
- 6 甘师俊,等. 中药现代化发展战略,科学文献出版社、北京,1998:
- 7 肖崇厚,等. 中药化学,上海科学技术出版社、上海,1997
- 8 周海钧,植物药标准化的若干思路,中国药理学杂志,1999;34(1):1 ~ 2
- 9 苏来曼、哈力克,现代色谱技术在《中国药典》中药质量控制中的应用, '99 中国药学会学术年会论文集(下册),1999(贵阳);750 ~ 752

香港地区发展中药业的机遇

香港在六、七十年代凭借着背靠内地的地理环境 and 经济条件,担当起中国对外通商的(代理人)角色,造就了众多的发展机遇。

1. 国际社会对天然药物需求的增长:近年来,由于回归自然的热潮和化学药物的毒副作用,以及西医西药对一些慢性病或疑难杂症的治疗束手无策,使人们转向天然植物,从植物中提取新的药物品种或化合物,例如,芦荟、青蒿、紫杉醇等。

2. 中药产业有待国际化:目前,国际市场中药销售额每年约有 160 亿美元,内地只占其中的 3% ~ 4%,且大部分为原材料或保健品,中成药的比例低于 25%。可见,内地在国际中药市场占有率极少;反观,日本、韩国的“汉方制药”产品通过输入内地中药原材料,经加工出口,垄断了国际市场的 90%。自 1989 年内地实行进口药品注册以来,已有 10 多个国家、数十种天然药物在内地注册。到目前为止,内地的中药产品难以打入国际市场,主要原因在于内地的研究基本未能配合国际认可的标准,如 GLP、GCP、GMP、GSP 等的执行不够严厉等,使得产品未得到国际社会的信任。再加上中西医的医学模式和研究方法与报告的表达方式并不尽同,西方药业界普遍对内地研究成果存疑。在产品化的问题上,内地的包装简陋,产品成分简介过于简单或夸大,加上其字眼未能翻译为西方社会共通的概念和语言,因此,在产品的推销上,确有一定的难度。种种因素令内地所出产的中药产品在国际市场的竞争力较低。

(摘自中国中医药报)