

中药现代化

与多样性的药学思想

□ 艾铁民 (北京医科大学药学院)

中医药是最具有我国民族文化特点的代表性学科和最具有特色的传统产业。如果实现了现代化和国际化,就有可能成为 21 世纪生命科学中最有生命力的科技产业。为此,1997 年国家科委提出了《中药现代化科技产业行动计划》。现在这个计划正作为国家科技部“九五”“十五”重中之重项目组织实施。中医药现代化的发展将有可能使 21 世纪的生命科学产生突破,使其成为我国民族产业中的新的增长点,为我国经济的发展和整个人类的健康做出新贡献。所以,实现中医药的现代化是历史的机遇和民族的责任,特别是我国药学工作者的机遇和责任。为了更好地完成这项历史使命,我们应该有个正确的思路或称正确的药学思想来进行各项研究工作和规范工作,才能促进中医药现代化。回顾和总结以往的中医药科技进展,有一个正确的思路贯穿其中,那就是多样性药学思想。

一、病因的多样性

要治病就要找准病因。中医论述病因是多样性的,属于外因的有六种病邪,即风、寒、暑、湿、燥、火。主要引起外感病(包括一些流行病和传染病),每种病邪还常与其它病邪结合而致病,如风寒、风热、风湿、风燥等。人有喜、怒、忧、思、悲、恐、惊七种情志活动,作为内因是指这样活动过于强烈、持久或失调,引起脏腑气血功能失调而致病。疾病往往是内外病因结合作用的结果。

据调查统计,现代医学认为除约 20% 纯属遗传病外,约 80% 的疾病是环境或环境与遗传共同作用而致病。生态环境的变化有全球变暖、温室效应、臭氧层破坏、酸雨、荒漠化等,工业化社会带来各种环境污染,使中毒、致畸、致癌的发生率大大提高。疾病谱也在变

化,过去传染病和地方病是主要危害人类的疾病,随着人类生活水平的提高,使新陈代谢病、营养性疾病、医源性疾病和药源性疾病增加。现代化生活造成精神紧张、应激紊乱、焦虑、忧郁等也会比过去严重。老的疾病如心脑血管和恶性肿瘤没有很好解决,又出现了艾滋病、疯牛病和新的致命病毒病。这些都反映了病因和疾病的多样性在增加。

二、中药基源的多样性

中药和天然药物基源的多样性是由于生物的多样性。因为中药和天然药物主要来自于植物和动物,特别是植物。据普查,仅我国可供药用的植物、动物、矿物已达到 12807 种,其中植物占 11146 种,占总数的 87%,分布于 383 科的 2309 属;动物占 1581 种,占总数的 12.4%,包括在 415 科的 861 属内;药用矿物仅 80 种,占总数的 0.6%。全世界高等植物约 30 万多种,我国有 3 万多种,加之众多的低等植物和海洋生物,其中许多将是新的中药和天然药物资源。

中药品种混杂,这主要是由于一个品种由多种原植物构成,例如中药贯众原植物就涉及 5 科 25 种以上。其次是由于伪品的充斥。此外就是同一个物种内也存在着居群的多样性,例如用来提取青蒿素的黄花蒿,南北的同一种植物青蒿素含量存在很大差异,海南的居群含量明显高于黑龙江省的居群;川续断的主要产地不在四川而在鄂西,以湖北长阳县居群为最优。种内居群差异就是构成道地药材的基础。

我国药用植物主要依靠栽培的有 200 多种,为了使中药资源可持续的利用,将来栽培的品种还要更多,由于生物特性各异,因此栽培的方法和条件也存在多样性,要加强这方面研究,使药材质量能够提高,至少做到不下降。要继续进行中药品种整理和质量研究,解决中药品种混乱问题,为制定和完善药典标准提供依据;为解决中药材质量稳定问题,要大力发展道地药材,建立大宗药材的生产基地和按照 GMP 的标准实行集约化管理;对一时不能栽培的道地药材实行产地保护,合理采挖,使种群能够继续繁衍扩大。

三、化学成分的多样性

就植物药和动物药来说,每一种都会有多种化学成分,可以说每一种都是一个小复方,这就是单味药材的化学成分的多样性。而中医的特点主要是复方用药,每个单味药就是一个化合物库,多味药组成的复方共同煎煮,就可能发生复杂的物理化学反应,不仅使各单味药中化学成分溶出量发生增加或减少,也很可能产生新的化学物质(尽管有人提出复方的多种功效主要不是配伍后形成的新化合物,但已承认了有新的化合物形成),从而导致整个复方产生增效、减毒或改性等变化,所以中药复方决不等于各单味药化学成分的药学相加,各种成分含量和可能产生的新的化学成分都会有动态的变化。这就使复方化学成分在量与质两方面都存在着多样性。这既是中药和天然药物治疗疑难病症的独到之处和优势所在,也是我们研究中药和天然药物复方要攻克的主要难题。

近年来研究人员正在探索用血清药化学和血清药理学方法来解决这个难题,已经看出可喜的苗头。

由于中药单味药和复方化学成分的多样性,必然产生质量控制方法和指标的多样性。

四、中药复方的多样性

以上所述涉及到中药和天然药物复方的化学成分的多样性。这里从方剂变化角度说明一下中药复方的多样性。

俗话说“药有限,方无穷”,所说“方无穷”不是指历代本草所记载方剂难以统计,而是指中医辨证施治时所用方剂加减变化无穷。一个病的不同阶段所用的方剂不同,同病可用不同方剂治疗,异病可用相似方剂治疗。这就形成了“方无穷”,即产生中药复方的多样性另一方面的重要原因。这既体现了中医药的优势与特点,又表明了中医药的博大精深。

五、作用靶点和机制的多样性

现代药理学研究已经深入到细胞和分子水平,强调药物作用的靶点,药剂学已把研制靶向制剂作为重要课题。不容置疑的是由于单味药和复方的多成分,

作用部位肯定是多系统、多靶点。在注意靶成分的药代动力学与药效学关系的同时,还要注意中药的归经与其药理作用存在一定的相关性,即基本上与中医对脏腑功能的理解相一致。例如,麻黄入肺、膀胱二经,其物质基础从现代药理上可证明其中麻黄碱对支气管平滑肌有解痉和升压作用,而伪麻黄碱有明显的利尿、抗炎作用。再如,有人用氘标记梔子的有效成分梔子甙,观察到 H3-梔子甙在小鼠体内集中分布于肾、膀胱、肺、胆、肝、肾上腺、小肠、大肠、心脏和胃,同梔子归经于心、肝、肺、胃经及脏腑的络属关系基本相符,这就提示了中药的归经可能和西药中的靶向药物属异曲同工,有进一步深入研究的必要。

中医强调辨证施治,根据对“证”这一整体水平的疾病的认识,从脏腑的联系、人和自然的关系,多途径、多靶点调节机体的动态平衡。所以中药特点是多用复方进行治疗。上海沈自尹教授用补肾药对肾虚的下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴作用的研究、北京周金黄教授等对肾虚的神经内分泌免疫调节网络的研究都证明了中药治疗具有针对多个因素、采用多个活性成分、具有多个靶点、进行多个环节动态整体治疗的特征。因此作用机理很可能是多样性的,必须采用多个指标进行研究,才能阐明清楚。更深入的研究还要从整体动物、器官组织、细胞及分子生物学四个水平来探索和阐明中药的作用机理。

搞清机理,还可以发现新的药理作用,扩大治疗范围,做到一方多用,这也是一方作用的多样性。例如 90 年代对保胎安产的当归芍药散(当归、白芍、川芎、白术、茯苓、泽泻)进行机理研究时,发现能对抗药物引起的记忆障碍,对乙酰胆碱等神经递质有影响,临床上用于治疗老年性痴呆,已见效果。

六、中医药对基因作用的多样性

专家们普遍认为,随着基因组从结构研究向功能研究方式的转变,对基因之间的相互联系、相互作用日趋重视,反映出基因组学与中医药(整体观、辨证观)在思维方法学上的趋近特征,显示出研究思路与方法相互渗透。

中医药虽然几乎没有改变核苷酸与氨基酸结构的

可能性,还有人认为中药并不是直趋靶器官而发挥作用,但可通过修饰、改变人类基因的表达及表达产物的功能而生效。还有人报告方剂中各单味中药在煎制过程中,DNA 从细胞中溢出,变性、复性时各中药的核酸类成分可融合、杂交,共同形成脂质体而导入机体细胞发挥多基因的治疗作用。发现脂质体是非病毒类的一种有效的基因传递载体。现已有人提出研究复方可以基因表达为指标,以基因调控的改变和功能修饰为主要研究方向,进行中药复方多组分、多环节、多靶点调节作用的研究,可望使中药复方的作用机理研究取得突破性进展。这也是基于中药(包括复方)对基因作用多样性的科学预见。

在世纪之交,尽管利用组合化学的方法可迅速建立具有多样性的化学物质库,用灵敏、快速的分子生物学检测方法进行高效率筛选具有活性的先导化合物,但几率是平均在一万个化合物中只能筛选到一个活性化合物,接下来还要通过安全性关、临床实验关和临床药物不良反应的监测关,是否能过关开发成一个创新药物还难预测,这需耗费巨资(平均 2-3.5 亿美元)和相当长的周期(平均 8-10 年),这令发展中国家望而生畏。合成药物由于它们的作用相对单一和易引起药源性疾病,其治疗作用和用药时间存在一定局限性,于是出现了很多药学工作者已经转向从天然药物中寻找先导化合物的潮流。尽管如此,由于现代疾病谱的病因病理变得更加多样化,即疾病具有多因素、多环节的发病机制,那么具有整体观和多样性的中医药就是强大的克疾治病的战略武库。只要我们坚持多样性与整体观的药学思想,精心设计,深入研究,不懈努力,就一定能够实现中药现代化,这将是中华民族在 21 世纪为人类做出的巨大贡献!

参考文献

- 1 甘师俊等,中药现代化发展战略,科学技术文献出版社,北京,1998:7
- 2 丁健等,中国药科学发展战略与新药研究开发,第二军医大学出版社,上海 1999:5
- 3 世界科学技术-中药现代化,1999;创刊 1:
- 4 '99 中国药学会学术年会大会报告集,1999;8

(责任编辑:杨帆)