

试论现代植物药

□ 郭文华 童路 (浙江康恩贝制药有限公司)

摘要 阐述现代植物药的概念、地位、特点和主要工业技术,探讨现代植物药的定量化的现实问题和方法论问题。

关键词 植物药 现代植物药

一、从传统药到现代植物药

众所周知,在人类文明史上,除最近约 200 年外的大部分时间里,人类一直依赖传统药物(其中 90% 以上是植物药)与疾病斗争。各大文明古国和有一定文明程度的民族几乎都有自己民族“话语”的民族医药体系,这中间又以中国的中医药体系最为完备,成就最大。可以说,中国的中医药体系是古代医药科学的最高表现。

17 世纪,以机械力学为标志,以伽利略和牛顿的工作为代表,开创了现代科学。经过 18 世纪末的化学

革命,到 19 世纪,现代科学也应用于药学,化学药的产生就是其标志。近几十年来,生物技术的介入,更开创了生物工程药这个新领域。

科学技术的进步,创造了化学药和新生物药。第二次世界大战以后,整个药学,从研究技术、生产技术到专业管理技术都获得了长足的进步。同时,曾经长期相对停滞的植物药也随着科技和管理的进步而获得了新发展。我们认为,到目前为止,植物药制剂已经有了三个发展层次。第一层次,是传统的丹、丸、膏、散。第二层次,是以水醇法或醇水法为主的提取、粗处理技术与现代工业制剂技术相结合而制成中成药。第三层

次,是运用现代分离技术和检测技术精制化和量化的现代植物药。应该特别说明的是,植物药的三个层次,只是说明它们先后产生的时间顺序,并不表示后一层次的会取代或取消前一层次的。正如化学药不能取消天然药物、生物药也不能取消化学药一样。但后一层次比前一层次更多体现或运用了现代科技,这是无可争辩的。

二、现代植物药的特点

我们认为,现代植物药是由经过物理化学提取分离过程定向获取和浓集植物中的某一种或多种有效成分制剂而成的药物。现在国际上广泛使用的银杏叶片就是现代植物药的典型代表。更确切地说银杏叶片是第一个现代植物药,它标志着现代植物药的开始。

以银杏叶片为代表的现代植物药,与传统草药和中成药相比具有以下特点:

(1)至少知道一种或一类有效成分,尽管这种成分可能未必是更本质的成分。传统植物药和中成药常常只关心有效性,不关心或不知道有效成分。

(2)使用现代检测技术,有明确的定量指标。即使不能对有效成分定量,至少也要对标示成分定量。而传统植物药和中成药多数没有建立定量方法,或只有粗糙的定量方法。

(3)采用现代工业分离技术,使有效成分被浓集到一定的高含量,这是现代植物药的技术枢纽。

(4)有害成分大部分被除去,从而在安全性上比传统植物药和中成药大大提高。

(5)影响制剂的杂质,如强吸湿性成分被除去,从而可以制得高生药量一制剂比的制剂,提升了产品档次,克服了传统植物药和中成药的“粗、大、黑”的缺点。

(6)药理、药效、安全性评价等是现代体系的,国际通用的。而传统植物药和中成药使用的是“民族”话语,与现代药学存在着语言上的“不可通约性”,难以与国际接轨。

如果用哲学语言来表达,三个层次的植物药之间的差异是这样:丹、丸、膏、散是“中体中用”(即本体范畴上和工具层面上都是传统的)。一般中成药是“中体西用”(即本体是传统范畴的,现代科技是在工具层面

上使用)。现代植物药是“西体中用”(即在本体范畴上属于现代体系,草药和传统的草药学知识是在工具层面上使用)。

三、现代植物药的主要工业分离技术

现代工业分离技术是现代植物药的技术基础和手段。主要有:

(1)树脂分离技术。树脂技术早已成功应用于工业脱色、环境保护、药物分析、抗生素提取分离等领域。运用于植化成分的分离、浓集也获得了极大成功。比如,对于银杏叶,目前的树脂分离技术可以做到对银杏黄酮收集率达90%;可以一次性浓集银杏黄酮,使之含量超过50%;也可以除去绝大部分(超过99.5%)作为有害成分的银杏酸,使之低于5ppm,同时使有效成分损失控制在3%以下。

(2)工业萃取技术。包括:a,有机溶剂萃取技术;b,二氧化碳超临界流体萃取技术,它是90年代问世的工艺,是利用高压下(350-500bar)的液态CO₂萃取植物有效成分,所得产品纯度高、收率高,萃取剂又无污染。但因工作压力大,其设备要求高,目前只做到中试水平;c,新型氯氟碳溶剂萃取,如英国最近发明的“Klea”(HFC134a,1,1,1,2-四氟己烷)惰性溶剂,可以在低压室温下萃取,节省能源,又避免热破坏。

四、现代植物药量化问题的难点探讨

现代植物药的明显思想是尽量“可数字化”。首先是化学成分的量化。但在实践中还是存在一定的困难。

缺少有力和有效的定量指标是中药长期存在的问题。保证药品质量需要有定量指标;药品报批按必须有定量指标;走出国门、走向国际更要求有定量指标。过去中成药多数没有定量指标。有定量指标,其指标也常常是粗糙的,比如仅仅是测一下某一波长的吸收度值。这种方法难以排除干扰因素,难以辨别掺假,更难以在测值与功效之间建立直接的关联。有时,某种测定方法的建立,仅仅是为迎合药政方面关于新药报批必须有定量项目的规定。

定量指标的建立。(1)首先需要知道有效的化学

成分,而筛选有效成分,费时费力费钱。而且,植物的有效化学成分常常不是某一单体,而是一个化学类,这就给定量研究增加了困难。比如银杏叶含有几十种黄酮,其中以槲皮素、山奈酚、异鼠李素为甙元的有35种。目前的含量测定以上三种甙元为基础,测定水解后的以上三种甙元总和,获得一个相对有力的定量指标。(2)其次,知道有效成分,未必能很快建立定量方法。常常是药品开发使用时间在先,有效成分定量方法建立时间在后。银杏内酯早就知道了,银杏叶制剂也早使用了,但内酯可靠的定量方法并列入指标是最近几年的事。(3)我们认为,定量方法不一定非要针对最有效的成分不可,也可以针对标示成分确定一个相对的定量指标。国外治疗前列腺增生和前列腺炎的著名花粉制剂“舍尼通”存在二十多年了,至今没有建立起对其有效成分的定量方法,但采用一个生物量化方法。再说,人们对于有效成分的认识本身就是一个不断进步的过程,不能非要等到最正确的认识,才去开发其商业价值。而定量方法的建立,常常是根据什么好定量就定量什么,未必是根据这种成分比那种成分更能说明功效。以丹参为例,丹参制剂第一个定量指标是丹参酮,这主要由于丹参酮易提纯,首先制出了标准品。实际上丹参酮对于心血管病的作用是缓慢的,远不如原儿茶醛指标与疗效的关联大。于是人们更愿用原儿茶醛说明功效。但是,原儿茶醛的化学名是3,4-二羟基苯甲醛,其结构简单,可以合成,人工合成的原儿茶醛,发现其效果并不理想。而在生产实践上,凡丹参提取物原儿茶醛含量越高效果越好,这也是事实。于是研究向前深入,进一步发现理化性质与原儿茶醛相近的丹参酚酸类是更重要的成分。

银杏早先一直以黄酮定量,但那三种黄酮甙元并不是银杏特有的,在其它植物中也存在。尽管它们也确有心血管方面的功效,但不能说明银杏的特殊功效。后发现银杏内酯是更本质的成分。这些例子说明,量化的有力性比其有效性(是否是最针对药效的)更为重要和实际。

五、现代植物药的方法论探讨

植物药的工艺处理有两极对立的观点和方法。一

极是传统的中成药处理方式,不外乎水煎法、水醇法和醇水法(个别挥发性药物用蒸馏法)。有人甚至连水醇法也反对,担心会破坏药物的“原味”。另一极则是西化的方法,坚持植物化学成分的提纯。这两极各有自己的道理和方法价值。但我们认为,前者是过分的整体主义,后者是过分的还原主义。传统的方法,工艺粗糙,缺点很明显:(1)难以制成高浓度制剂,如强行制成高浓度片,则易吸湿、生霉,反之,则服用数量过大,不方便。如果放低剂量则因药量太低,功效不显。(2)化学成分研究粗浅,难以深化科学研究,难以与现代药物科学接轨。(3)定量指标难以过硬,易被“水货”冲击。(4)重金属容易超出国外指标,难以走向世界。

化学提纯作为科学研究的方法,对精微科学的认识有重大意义。但是如果作为一种商用开发方法和研究方法,其弱点有:(1)人们对植物有效成分的认识是一个深化的过程,不是一步到位的。植物化学的历史表明,时常是这样的情况,当我们以为发现了植物的有效成分,而实际上它只是有效成分之一,可能只是比较容易提纯、比较容易发现的,未必是更本质的植化成分。故我们不应该草率。(2)更本质的植化成分常常是难以提纯的,难以定量的复杂结构。(3)植物内部本身就是一个微型的复方制剂。它的功效常常不只是来源于某种或某类化学成分,而是几类化学成分都起作用,但有主次。我们猜测,在它们内部很可能也像中药复方制剂那样,有着君臣佐使的关系。提纯的化学单体效果反而不佳,这样的例子很多。比如银杏叶提取物对心脑血管都有良好作用,将其中的银杏内酯萃取出后,就失去了脑血管作用,降低了心血管作用,这证明内酯更重要。但是纯内酯注射液临床验证结果很不理想,远不及混合物针剂。有制备中草药静脉注射剂经验的人知道,把植物成分提纯后作出的针剂,尽管其可定量指标大大高了,其效果却远不及混合物的针剂。(4)提纯大大增加了工业成本,还浪费了其它可用资源。

我们认为,在传统的“黑箱”方法和现代西化的“白箱”方法之外,还有一种对于商用开发更为实际,对于科学研究也有益的“灰箱”方法,这就是组分研究。植物提取物按化学性质可划分为不同的 (下转 37 页)

机模式分类结果,将诸药分为4类:①川芎、红花、当归;②天南星、冰片;③马钱子;④吴茱萸。

中医理论认为:瘀血或痰湿闭阻经络会导致中风瘫痪,肌肤不仁,手足麻木;如闭阻脉络,气血流行不畅,可见口眼喎斜,语言不利等。治宜活血祛瘀,化痰通络。方中川芎、红花、当归活血祛瘀,通络止痛,是为主药;辅以天南星化痰散结,祛风止痉,冰片芳香走窜,清郁热,止疼痛;佐以马钱子通络散结止痛,吴茱萸散寒止痛。诸药合同,共奏活血祛瘀,化痰通络,行气止痛之效。计算机模式分类结果与中医理论相吻合。

4. 脑得生片的计算机方解分析^[18]

脑得生片载于《广东实用中成药》,系研制方。具有活血化瘀、疏通经络、醒脑开窍的功效,主治脑动脉硬化、缺血性中风及脑出血后遗症等。其处方由三七、川芎、红花、山楂、葛根组成。计算机模式分类结果将诸药分为4类:①川芎、红花;②三七;③山楂;④葛根。

中医理论认为:血瘀气滞,脑脉失养则头晕头痛;血瘀内阻,脑脉不通则突然昏仆,不省人事,伴有口眼喎斜,语言不利,半身不遂等症。治宜活血祛瘀,疏通经脉。方中川芎、红花活血祛瘀,通络止痛,为主药。辅以三七散瘀止血,消肿定痛;山楂行气散瘀;配葛根

解肌通络。诸药合用,共奏祛瘀血、通脉络之效。

上述研究的实效效果是理想的。运用计算机研究中药的质量和中药复方的组方规律,是中药走向现代化的一个方向,其应用前景广阔。

主要参考文献

- 1 苏薇薇. 中国中药杂志, 1991(10):579
- 2 苏薇薇. 中药鉴定现代化研究. 北京: 中国中医药出版社, 1998:107
- 3 苏薇薇. 中华微量元素科学, 1994(2):37
- 4 李巧, 苏薇薇. 中药材, 1996(8):412
- 5 苏薇薇. 中药材, 1996(9):464
- 6 苏薇薇. 中药材, 1997(11):588
- 7 苏薇薇. 中药材, 1997(12):619
- 8 苏薇薇. 中药材, 1998(3):115
- 9 苏薇薇. 中药材, 1998(1):37
- 10 苏薇薇. 中药材, 1998(6):311
- 11 苏薇薇. 中药材, 1998(8):417
- 12 吴忠. 中药材, 1994(4):16
- 13 吴忠. 中华微量元素科学, 1994(1):40
- 14 吴忠. 中药材, 1997(6):291
- 15 吴忠. 中药材, 1999(9):444
- 16 苏薇薇. 中国中药杂志, 1997(3):186
- 17 苏薇薇. 中药材, 1998(7):367
- 18 苏薇薇, 梁仁. 中药材, 1998(11):583

(责任编辑:贾谦)

(上接 43 页)

成分,按物理或物理化学性质可区分为不同的组分。比如利用不同树脂柱对于植物提取液的吸附或交换的差异,完全可以将之区分成不同的组分。

与成分研究方法相比,组分研究方法一方面可除去植物中的高吸湿性成分和有害成分,同时浓集有效成分,从而制成高浓度、高含量制剂,体现了高技术的特点。另一方面,它是混合物,而不是单体,在混合物中一部分是已知的有效成分,另一部分是未知的可能有效的成分(故称之为“灰箱”方法)。植物化学的历史实践一再证明,那部分未知的成分中常常有更本质的成分。

我们认为,现代植物药的工业方法应以组分为主,研究方法应以组成分法和成分法并重。

六、我国急需现代植物药意识

目前,世界上植物药以及更广泛意义上的天然药

物的复兴方兴未艾,它是全球“绿色”浪潮的组成部分。其主旨是回归自然、保护生态、反对污染。其范围远不止人类用药,还包括农业用药(植物农药),甚至植物洗涤剂,植物肥皂。

我国地域辽阔,地貌复杂,气候多样,物种繁多,是药用植物物种资源的大国。中华文明与植物药有特殊的关系,有着博大精深的中医药体系。但是,我们的资源优势和历史优势在现实中几乎没有显示出来。比如,目前的国际植物药用制品的160亿美元年贸易额中,我国只占3%左右,个中原因除了技术差距之外,更有意识的差距,即我们需要有更多的现代植物药意识。中药企业更需要有现代植物药意识,因为,现代植物药数目不多,这是一个充满商机的新兴领域,有着许多待垦之地。

(责任编辑:陈文凯)