基于传统的中药现代化与质量评价——继承与创新

□谢培山* (珠海科曼中药研究所 珠海 519015)

摘 要:目前,评价中药材质量的传统西方模式已捉襟见肘,化学和生物指纹图谱成为保留和表达完整质量信息的可行模式,但采用指纹图谱模式表达中药的质量也有如何传承(至少是保留)中医药传统文化底蕴的问题。本文对此进行了分析探讨。

关键词:中医药传统 中药现代化 中药西化 质量评价

现阶段的中药现代化是经济全球化大潮形势下的必然,在来势迅猛的中药现代化热潮中,慎思当前由于以传统文化为基础的中医药学的弱化和西方科技的强势介入,特别是由于严重的学科体系差异导致的定义定理等学科标准错位,在交流与沟通中形成的严重的信息不对称,如何在中药现代化研究过程中避免全盘西化遂成为业界关注的焦点。中药是携带着中医传统理论信息的载体,也是现代科技最易介入的物质实体,应该利用现代科技对中医药传统的信息“解码”,使继承与创新结合,赋予全新的生命。不论观点如何,从哪个角度介入,保证中药材内在质量是最基本的前提。

一、西方草药的研究模式是中药现代化的滥觞

中医药是在我国民间悠久的历史实践中不断的总结和概括前人的经验并从理论上逐步上升成为对疾病本质和演变规律的认识,在此过程中逐步形成了独具特色的中国传统医药学理论体系,这是“中药”之所以姓“中”而不同于其他国家草药的根本区

别。由于古代历史客观条件的局限,历代具有高度文化水平的学者只能依靠古朴的哲学思想对中医的临床实践进行推理,随着历史的推进,中医理论不断发展,造就了一套非常独特、完整,带有不同历史时代特点的“理、法、方、药”理论体系和实践法则。

18世纪以前的欧洲民间医疗保健也是依靠草药,并在希腊古典哲学思想体系下归纳总结草药临床实践经验,但19世纪工业革命以后,自然科学在欧洲的兴起使传统的思维方式受到很大的冲击,以牛顿经典力学为代表的近代自然科学的发展,使人们开始用机械唯物主义的哲学观点分析和认识客观世界,近代物理学、化学、生物学的兴起,为人们提供了将客观事物还原和分解的手段和方法。分子、原子、细胞、细菌等的发现使客观事物的精细结构逐渐显露,由于人们对自然科学的崇拜,产生了 Seeing is believing 的思想方法。欧洲人开始对当时无法对之进行“分解”和“还原”的草药视之为“不科学”并将其摒弃。而在当时,中国还处在封建社会,她的闭关锁国和固步自封造成与西方分道扬镳,也正因为如此,

收稿日期:2005-10-19

修回日期:2006-01-04

* 联系人:谢培山,本刊学术顾问,主任药师,长期从事中药质量标准及色谱指纹图谱研究, Tel: 0756-6120168, E-mail: psxie163@163.com.

具有几千年传统的中医药体系得以完整的保存下来。直至 20 世纪中叶,西方经过近一个世纪的实践和反思,对来自天然与人类共生存的草药(天然药物)进行再反思和再认识,有了“返回自然”的需求,以当时自然科学的认识和手段,产生了生药学(Pharmacognosy)、药理学(Pharmacology)、植物化学(Phytochemistry)和以化学药品分析为模式的草药质量控制(Quality control),逐步将草药用现代科学纳入西方规范化的轨道。

20 世纪国门渐开,西风东渐,西方的机械唯物主义观点和化学、物理、生物学等近代自然科学技术被引进我国,国人开始逐渐尝试用显微镜观察药材的微观结构、用化学手段了解天然药物所含的化学物质,用药理学阐明单体化学成分的“直观”活性,等等。一个世纪以来受西方教育的生物学家、化学家、医药学家基本上就是沿着西方研究草药的思路和方法研究中药,打破了中药长期一成不变的格局,发掘出一些令人瞩目的来自天然的单体活性成分,并开发成药物,形成了至今依然极具市场前景的天然药物的重要分支。

但是一个值得注意的倾向是因中药的全盘“西化”而废弃了中药赖以生存的中医基础,譬如麻黄碱虽然可以平喘,但是中医的麻黄汤、麻杏石甘汤中麻黄的“解表”作用不能用麻黄碱代替;小檗碱杀菌治病,能否解决黄连具有的“清热燥湿、泻火解毒”、“平亢盛之心火”、“解不寐之心烦”的问题,没有人做由此及彼的研究;甘草酸的现代药理研究能否解释“炙甘草汤”之用于“脉结代”为何以炙甘草为“君药”,也无人进一步深究。对此,我们既不可惘然不知,更不应不屑一顾。

二、中药是携带着中医文化信息的载体

随着科技的日益进步,这种将以整体优势见长的中药(尤其是复方)加以肢解进行研究的“现代化”越行越快,致使传统中医界对罔顾传统中医经验,一味向西远行,视如水火,屡屡发出中药西化,亡我中医的疾呼。虽然不无固步自封之嫌,但这种无视中医理论与实践,将中药作肢解式的研究,确实令人担

忧。

上世纪 90 年代中期,随着我国空前的对外开放和全球化的大潮,新一轮的中药现代化高潮风起云涌,以近 10 年来的研究情况看,从中医药院校的教育开始,脱离传统的倾向似乎有增无减。上世纪 50 年代我国政府提倡中西医结合,造就了一批学贯中西、建树甚丰的中西医结合的大家。但目前他们的声音也渐趋式微。当前的趋势更加倾向于以西方研究草药的现代化路子为圭臬,即把中药作为发现新药(Discover New Drug)的资源,用比过去更先进的手段提取分离新的单一化学物→确定化学结构→筛选药理活性(及高通量筛选)→视需要与可能修饰化学结构→申请专利→开发新药渐成主流。目前“在高活性新成分筛选不易的情况下,尚有老成分新活性发掘一途;一味人参,将其所含人参皂苷,像拆机器零件一样,分离出去,一个一个孤立地筛选活性,虽然单一的皂苷也有活性,但人参“大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津、安神”的整体功能已荡然无存,药材整体质量也不再受关注。单体成分的活性研究肯定是研究中药的方向之一,而且单体成分的深层次研究,不仅可能发掘出过去不为人知的新药,反过来可能更有助于深刻了解药材的整体功能。关键是我们往往在对传统知之甚少,甚至是无知的情况下,以偏概全,轻易取舍。如此不当处理,中医药的内涵和精髓将消失殆尽。中药是携带着中医文化信息的载体,如果全盘西化,则皮之不存,毛将焉附?中医的日趋萎缩,自非危言耸听,这是值得我们慎思的。

中医是在古代特定的历史条件下,在治病救人和别无选择的急迫环境中,依据人体的直接试验,以长期大量的大人群中临床实践(尽管都是个案记录)为基础而逐渐形成的。这种“原始的临床经验积累”,只能是特定历史阶段的产物,是现代人类历史上再也无法重复的“文化遗产”,虽然历史的陈迹中,由于人类对自然的无知和无能,不可避免地留下了一些糟粕,但总体而言,说它是瑰宝绝不为过。

近年来,有些学者已注意到复方的研究,但似乎也有与中医传统剥离的倾向。中医药的传统,首先是文化传统,它是科学的文化形态,带有浓厚的人文色

彩。继承中医药传统首先是文化的传承,然后是传统基础上的科学研究。中医理论是用中国古代哲学观点对医疗实践的总结和概括,试图解答人体疾病的来龙去脉和防治疾病的道理,其理论基本是古典哲学概念的演绎,在今天看来,与其说中医传统对人的疾病发生发展、预防治疗给出了答案,毋宁说是从宏观的角度对中医药的现代化提出了问题,这与现代科学对一些未知世界给出带有推测性质的答案(例如天体的奥秘),实际是向未来的科学提出问题为同样的道理。回答传统提出的问题,必须首先明白这些问题的涵义,这需要一批学贯中西,集东方文化与西方科学于一身的中西医结合大师。

在市场全球化的今天,现代化也是中药走向国际的必须。但是为了适应国际市场的需求,往往趋易避难,将中药视为西方的草药,殊不知中药的特色因此无法凸现,由于地域和文化传统的不同,中药也很难和西方草药完全一样,致使在国际市场上差强人意。中药产业走向国际是现代化的目标之一,国际化要求我们首先自己先要明白千百年来传统中医药的价值,用别人听得懂的语言,看得懂的文字,讲得通的逻辑词汇和大家都能共享的科学数据告诉别人我们和他们的不一样,而不是变得和他们一样,中药现代化应该清醒地避免和化学药品一样只能“me too”而应该试图走自己的路,做“me one”。这样做当然难度很大,但这才是中药现代化和走向国际的基本目的。

三、中药质量问题是现代化能否成功的源头问题

中药作用的充分发挥,有赖于在中医理论指导下的具体运用。药材的质量则是现代化过程中最基本的核心问题,目前不少临床实践的重现性不高,与当前中药质量存在的问题密切相关。新中国建国以来,随着中药的现代化,我们在中药的质量控制方面有了长足的进步,以中国药典为例,每5年修订一次,标准项目的设置与西方草药已经无异,中药的质量基本得到保证。但是,中药“质量不可控,安全不可靠”却依然为西方世界所诟病,究其原因,

1. 未能完全解决历史遗留下来的同品种多来源

(一名多物)的问题,容易造成原材料的混乱,增加了使用和研究的难度。

2. 当前药材市场供应渠道比较混乱,处于无序状态,质量良莠不齐;不少非药典收录的品种鱼目混珠,监管不力。

3. 不良中药企业罔顾质量的趋利追求。

4. 中药质量评价和控制问题,至今以中国药典为代表的中药质量标准选取以一两个指标成分的定性定量进行质量控制的模式,虽然对保障中药的基本质量起了肯定的作用,但在长期实施的过程中,也逐步暴露出它的不足。

一是检测指标“门槛”太低,而且不少品种测定的样品数量太少,测定的数据没有统计学意义;如葛根(野葛)与粉葛(甘葛)所含葛根素的量相差8倍以上,中国药典2000年以前葛根包括野葛与甘葛两个品种,含量限度都可通过,尽管中国药典2005年版将其作为两种药材分开,但功能主治及剂量完全相同,中医处方在相同的剂量下怎能保证等效?

二是中药的任何一种单一的成分都无法代表一味药材的整体疗效,而且相当多的活性成分或者指标成分都不是某一种药材所独有的,而是在近缘植物甚至在一大类植物中普遍存在的。如小檗碱、大黄素、槲皮素、齐墩果酸、熊果酸、绿原酸等,对药材真伪鉴别专属性不够;又如黄连含小檗碱,但不能说检出小檗碱就一定是黄连;检出齐墩果酸不一定是女贞子,检出金丝桃苷不能肯定是贯叶连翘等等。即使某种中药材含独有成分,如氯化两面针碱存在于两面针药材,银杏内酯存在于银杏叶、淫羊藿苷存在于淫羊藿属(*Epimedium*)药材等,可以据此鉴别这些药材的真伪,但没有证据说明孤立的单一成分可以表达该药材整体疗效。

中药这种以多成分综合作用的特点反映了它所含活性成分的整体性(Integrity)。反映其内在质量的化学信息则应该尽可能反映其整体化学物质基础。银杏叶提取物经德国Schwabe药厂30多年的化学、药理、临床研究,提供的实验数据和证明得到国际上的认同,据此制订了总黄酮 $24\pm 10\%$ 、总内酯 $6\pm 10\%$;致敏物质银杏酸不得多于5ppm,标准提取物及

液相色谱指纹图谱作为企业标准^[1]。这样一个全方位的质量标准带给我们如下启示:

第一,首先解决原料药材银杏叶的供应来源,70%的银杏叶来自他们在法国和爱尔兰的种植基地,管理严格,质量稳定。

第二,将银杏叶制备标准提取物,以标准提取物为起始原料生产制剂;标准提取物有一个全方位的质量标准,从源头上保证了产品质量的稳定和一致。

第三,有规范的生产工艺,生产过程的监控有明确的检测指标,保证了工艺的稳定。

第四,质量控制不是以某单一成分为质量控制的指标,而是总的有效部位的色谱分析测定。

第五,始终保持了有效部位的概念和标准提取物的做法,没有走单一活性成分的道路。

因此,银杏叶提取物及制剂的生产和产品质量控制成为西方草药的一个样板。2005年版中国药典已经将国产的银杏叶提取物收载,并被纳入中药的范围,从西方临床的主治中归纳出符合中医理论的功能主治为:活血化瘀通络。用于瘀血阻络引起的胸痹心痛、中风、半身不遂、舌强语蹇^{*[3]}。

四、指纹图谱分析突破了以单一指标成分评价质量的模式

以DNA分析为主的生物指纹图谱在确定生物来源方面有不可替代的作用,目前在中药多种代谢成分复合作用机制难以确定的情况,利用色谱分析具有的分离、鉴别和定量的功能,在优化和规范的操作下获得的药材色谱,是该药材所含可测的化学成分自然状态的表达。在色谱中各个成分(色谱峰)是构成指纹图谱的“元素”,各个“元素”在色谱中构成的群体所展示出来的整体“面貌”,即各个成分之间的顺序、大小、高低和相互之间的比例所组成的整体架构可作为某一药材特征的表达,这种整体的色谱特征对特定的药材具有唯一性,这就是色谱指纹图谱(Chromatographic Fingerprinting),它并不以色谱中展示的各个成分的化学结构必须清楚为前提(已有研

究定论的活性成分自然是指纹图谱首先锁定的目标),允许有一个“灰色区域”,即承认中药活性物质的“模糊性”,在同种药材个体之间辨认指纹图谱共性特征的规律,与其它品种比较以确认真伪,尽管不是对某一个成分(色谱峰)的精确测量,但是比通常选定某一个已知成分作为鉴别真伪的依据更为专属。通过量化操作得到的色谱数据(如总积分值及各成分的积分值及色谱峰与峰的比值)则可以半定量地判断药材个体之间以及制剂批与批之间的“量”的差异,从而评价药材及工业制剂产品的稳定性和一致性^[2],进而采取必要的措施以提高和保证质量的稳定;此外尚可监控生产工艺过程中的动态变化和稳定程度。虽然现阶段它只是群体化学成分的表现特征,但无疑它在评价中药的质量方面跳出了单一成分定乾坤的模式,上升到较高的层次,同时在没有充分地了解中药的内涵前,至少将能够检出的质量信息较为完整地保留下来,不枉自扬弃,也更符合中药特点。指纹图谱不是技术,而是利用各种色谱技术作为工具将中药质量评价从“点”向“面”,从“分解”向“综合”,从“线性思维”向“非线性思维”发展的更适合中药特点的质量评价和控制模式。

譬如白芍与赤芍(赤芍包括两个种,芍药 *Paeonia lactiflora*, 川芍药 *P. veitchii*),二者均为毛茛科植物芍药(*Paeonia lactiflora*)的根,前者平肝止痛、养血调经、敛阴止汗,后者清热凉血、散瘀止痛。现行质量标准的检测目标成分都是芍药苷,但是二者的功能主治竟然相去如此之远!中国药典规定白芍之芍药苷含量不得少于1.6%,赤芍含芍药苷不得少于1.8%^[3]。二者几乎处于无差别境界,但中医的传统经验二者的功能主治明确不同,值得推敲和研究。除芍药苷类的成分是二者的共性成分以外,应该还有实质的不同,否则无法说明中医用药的传统经验。现在通过色谱指纹图谱的研究,初步揭示了二者除共有特征外,确有不同之处,为中医传统用药经验的内在因素提供了线索。这是单靠测定芍药苷无法解决的。

生脉饮是中医传统的经方,由人参、麦冬、五味

* 德国对银杏叶提取物制剂的适应症主要是用于脑部、周边血液循环障碍;美国临床验证有改善记忆的作用,中国药典中所扩展的许多功能有无确凿的临床依据不得而知,如果仅从推理扩大范围,则仍需临床验证。

子组成。组方严谨,配伍精当。功能益气、养阴而生脉。历数百年之优存劣汰而不倒,足以说明其疗效之确实。但人参含人参皂苷,在水煎液中遇五味子之有机酸必然引起人参皂苷水解,如此分析组方似不合理!那么几百年来临床实践是否可信?如果这种水解恰好有利于提高疗效(古代中医自然不明就里),那么这种水解是否可控?如果不可控,可能人参在这一方剂中是无用的;如果是可控的,必须用实验证实。我们设计了实验室的模拟实验,一组用“文火”煎煮(模拟汤剂),一组用“武火”煎煮(模拟工业生产的长时间煎煮和浓缩)。结果用建立的人参药材的指纹图谱为参照标准,显示人参皂苷-Rb1 -Re -Rg1 在文火煎煮的条件下 20min 水解为 Rh1、Rh2、Rg3 这些人参中本来是微量的活性成分含量明显增加,而且在两小时内稳定。武火煎煮 10min 开始水解 120min 所有人参皂苷几乎全部破坏。可见传统的汤剂可以保持生脉饮中人参皂苷水解的稳定^[4]。此外有趣的是:麦冬所含的皂苷在此条件下基本没有水解。这种用指纹图谱可以观测到的复方制剂成分的动态变化,说明传统煎剂在无意中使人参借“软性”水解而在生脉饮中的功能增效。现在市场上的另类产品“参麦”制剂显然是回避五味子对人参皂苷的水解而简化了处方,删去了五味子,从纯化学的观点看,这固然保全了原来人参的基本成分,但是与古方“生脉饮”中人参之益气、麦冬之养阴、五味子之收敛,3者相得益彰的配伍方义却相去甚远了。至于市场有的商品人参皂苷严重水解破坏,几乎不能检出,已不值一提。

如何保证传统中医药信息不丢失是中药现代化过程的一大挑战

现阶段的指纹图谱是检测、监控和评价原料药材真伪、生产工艺是否合理、成品是否稳定、市场同品种商品外观质量是否一致的一种手段。外观质量信息不等于疗效的信息,有学者指出指纹图谱不与疗效结合就失去了意义则似有偏颇。谱效结合不可能一蹴而就,先决条件是必须把中药的“谱”和“效”这两头分别搞得比较明白:色谱的代表性、重现性和规律是否仔细地考察过;药效有没有合适的药理模

型和方法,指标是否可以反映中医临床的功能主治?选用的药理方法、模型的灵敏度是否与色谱中表达的差异呈相关?如以普通的抑菌试验或抗炎实验判断穿心莲的消炎疗效将是对穿心莲的否定。高通量筛选是目前很热门的一种高速筛选药物活性的技术,适合单一活性成分的筛选,对于以辨证施治、复方取胜的中药而言,目前的技术尚难以应用。何况 positive 的结果有可能长期冬眠, negative 的结果未必真的无“效”;所以我们是否应该先把基本的概念理清,以免失之毫厘谬之千里,这是一件说易行难的大工程。中药的传统是以古代哲学和文化为基础,将医疗实践理论化和系统化的一个完整的体系;现代化则需要用自然科学去证实或证伪。因此基于传统的现代化的最大的挑战就是在利用现代科技研究中药的过程中,如何保证不要将携带传统中医药信息丢失。好在近来有些学者已经进行思考和探索^[5]。Frank R. Stermitz 等报道在草药 *Berberis fremontii* Torrey 的叶中除抗菌成分小檗碱类生物碱成分外,同时发现细菌“多药物耐药泵抑制剂”(MDR inhibitor)的成分(5'-methoxyhydnocarbin),二者相互作用从而优化了疗效^[6]。George Tegos 等还发现大黄酸本身对革兰氏阴性菌抗菌活性不高,而在有 MDR 抑制剂成分存在的情况下,却有广谱抗菌的作用,并由此引申出不少植物药含有的抗菌成分活性不强与没有 MDR 抑制成分的配合有关^[7]。这就比一味孤立地追求单一活性成分的研究有高明之处,虽然它不是我们传统的中药,也没有中医药理论背景,但却有异曲同工之处。从某种意义上讲,这也是中药产业在基于传统的基础上迈向现代化可资借鉴的有益尝试。密切结合传统中医药的经验,当可作出独具特色的成果,而指纹图谱所保留下来的物质基础信息将服务于中药现代化的持续发展过程。

参考文献

- 1 Mark Blumenthal, et al., The complete German Commission E Monographs - Therapeutic guide to Herbal medicines, American Botanical Council, Austin, Texas. Integrative Medicine Communications, Boston, Massachusetts, 1998, 1st. Ed.
- 2 谢培山. 中药色谱指纹图谱质量控制模式的研究和应用-若干实

- 质性问题的探讨(一). 世界科学技术-中药现代化. 2001; 3 (3): 18-23.
- 3 国家药典委员会. 中国药典 [一部]. 北京: 中国化工出版社, 2005, 69、109、598.
- 4 颜玉贞, 谢培山, 卢平华, 等. 生脉饮传统煎剂与成药制剂有效成分的比较研究-薄层色谱指纹图谱对人参皂苷的变化情况考察. 中药色谱指纹图谱(谢培山主编). 北京: 人民卫生出版社, 2005, 396~404.
- 5 李忠红, 杜冠华. 中药质量监控之我见. 世界科学技术- 中医药现代化, 2005, 6(6): 67~71.
- 6 Frank R. Stermitz, Peter Lorenz, Lewis K, et al. Proceedings of National Academic Sciences of U.S.A. 2000; 97 (4): 1433~1437.
- 7 George Tegos, Frank R. Stermitz, Kim Lewis, et al. Antibacterial Agents and Chemotherapy, 2002, Oct., 3133~3141.

Based on Classical Modernization of TCM and Quality Assessment —Inheritance and Innovation

Xie Peishan

Zhuhai Chromap Institute of Herbal medicine Research

At present time, it is obvious that imitating the western quality control approach of chemical synthetic pharmaceuticals, the inherent quality of the complexity matrices like Chinese herbal medicine can not be controlled properly. Although the chemical and biological fingerprint is a feasible strategy to reserve and express the intact quality-related information of herbal medicine, but there are still some problems how to inherit (or to preserve at least) the reality of ancient Chinese culture deposited in TCM. Discussion and study on this issue was made in this paper.

Keywords: Inherence of tradition of Chinese medicine, Innovation in TCM modernization, Westernization of TCM, Quality evaluation.

(责任编辑: 张志华, 责任编审: 张志华, 责任译审: 凌仰之)

(Continued from page 17)

Application of Cerebral Nuclei Kinetic Distribution in Study of Chinese Herbs for Modulating Brain Function

Du Lijun Liu Ruining Wang Xueli Zhang Lujun He Xihui Xing Dongming
(Laboratory of Pharmaceutical Sciences, Department of Biomedical Sciences and
Biotechnology, Tsinghua University, Beijing 100084)

Due to different functions of cerebral nuclei, the pharmacological effects could be affected while the drugs distribute in different nuclei. Studying the kinetic behavior of drugs will help discover the impact of drugs in modulating brain function and provide significant data for rational clinical using of drugs, especially for the Chinese herbs which are quite complex.

Keywords: kinetics, cerebral nuclei, Chinese herbs

(责任编辑: 付建华, 责任编审: 张志华, 责任译审: 熊艳艳)

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 13