

面向临床的中药标准化研究*

□肖小河** 王伽伯 代春美 鄢 丹 金 城 赵艳玲

(解放军 302 医院中西医结合中心 & 全军中药研究所 北京 100039)

王永炎 (中国中医科学院 北京 100700)

肖培根 (中国医学科学院药用植物研究所 北京 100094)

摘 要: 本文从源自临床的几个中药基本问题入手,通过对中药标准的概念与范畴以及当今中药标准化研究的现状与问题的探讨分析,首次提出面向临床的中药标准化研究的重要设想。结合临床的中药标准化研究的核心目标和关键就是要建立面向临床的中药标准体系,包括药性标准、品质标准、用量标准以及中药调剂操作规程(GUP),“使质量标准更加贴近临床,使临床标准更有科学依据”,为中医临床“用好药,用对药”与中药科技产业上中下游协调发展提供技术支持和参考依据。

关键词: 中药标准化 面向临床 药性 品质 用量 调剂

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.04.026

中药标准化问题是关切中药现代化国际化与中医药事业可持续发展的重大课题,多年来,在中药标准体系的研制与建设中,主要面向生产检验的中药质量标准研究取得了引人瞩目的成绩。但是,面向临床的中药标准化问题如用量、用法、功效、药性等尚没有受到足够的重视,其相关标准的制定主要源自历史文献资料整理,缺少现代科学实验研究数据的支撑。此外,由于现行的中药质量标准主要是基于指标性成分的定性定量测定,与安全性和有效性关联不密切或不明确,因而对中医临床合理用药的指导和参考意义不是很突出。

为了进一步完善中药标准体系的建设,使中药标准能更好地指导和服务中医临床,作为一名身在医疗机构中的中医药学人,同时也见证和参与了中药现代科技产业上中下游环节工作的中药科技工作者,笔者深感亟需开展并加强面向临床的中药标准化研究,建立“关联疗效,可控可评”的中药标准体系,以期为最大限度地保证中医药临床安全有效。同时实现中药科技产业健康持续发展等提供有力的技术支撑。

一、源自临床的中药关键科学的问题

中药是中医防病治病的主要武器,药为医用,医因药存,中药的发展攸关中医的发展。笔者是中医院

收稿日期: 2010-05-06

修回日期: 2010-05-20

* 国家重大新药创制专项关键技术课题(2009ZX09502-022):符合中药特点的质量评价方法和体系研究,负责人:肖小河;国家杰出青年基金项目(30625042):中药鉴定学,负责人:肖小河;国家科技部公益性行业专项课题(200807020):我国 20 种重要道地药材的形成模式、商品规格及其行业标准的研究,负责人:肖小河。

** 联系人:肖小河,本刊编委,研究员,主要研究方向:面向临床的中药标准化研究, Tel: 010-66933322, E-mail: pharmacy302@126.com。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 617

校中药学专业出身的,现在西医为主的医疗机构中从事中药科研工作,临床医生常常会向笔者“请教”3个问题:

问题 1:什么是中药?中药与西药最大的区别是什么?中药药性理论是中药形成和发展的基础,是中药区分于天然药物和化学合成药物的最重要的标志。换言之,问题 1 就是:中药药性是否客观存在?如何客观地加以评价?

问题 2:中药质量标准对中医临床有什么意义?与安全性、有效性有何关系?

问题 3:中药用量定多定少有什么依据?中药质量不一样,用量还一样吗?

可以说,上述源自临床的三大问题是所有中药学人难以回答的问题,但也是必须回答的问题。上述问题实际上属于面向临床的中药标准化问题,包括药性标准、品质标准和用量标准。但是,这些标准是否“标而又准”了呢?

二、从临床角度审视中药标准化问题

1. 中药标准的内涵及关系

中药标准是中医药和药学领域最重要的标准之一,但其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,以药材饮片为例,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。笔者从临床角度,对中药标准的内涵和关系问题进行了分析和审视,提出以下几点看法,供同行商榷。

(1)中药标准是一个复杂的体系,概括起来就是“品、质、性、效、用”。

其中,来源、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定等属于“品、质”的范畴,性味与归经、功能与主治、用量与用法等属于“性、效、用”的范畴,或称为药性(广义)范畴。前者主要面向生产检验,后者主要面向临床。

(2)中药标准体系是一个统一的有机整体,作为中药最重要的两大基本属性,品质与药性二者是相辅相成的。

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物质基础,药性是品质表达的重要生物学体现;品质为体,药性为用,体用一源。

(3)“质量”包括“质(品质)”与“量(用量)”,中药的品质关乎用量。

与临床应用关联最大的品质标准是含量,与品质关联最大的药性(广义)标准是用量。中药的质与量的关系不可割裂,质效相关,量效相关;量从质变,以质定量。

(4)中药的用量不同于西药的用量。

西药的用量与含量或浓度之间的关系是“直通”的,可以相互换算。中药的用量与药效成分含量之间是有关联的,但其关系不是“直通”的。含量和用量是中药标准体系中仅有的两个定量化指标,是最难以把握的、也是必须把握好的两个标准。

2. 中药标准化研究的总体现状与问题

(1)中药标准化研究的总体现状。

近年来,我国中药标准化研究取得了重要进展和成就,已经形成了一套主要面向生产的且比较完备的中药质量标准体系,同时建立一系列的质量保证体系如 GAP、GMP 等,为保障人民用药安全和促进中医药事业健康发展发挥了重要作用。但是,这些标准体系主要是面向生产的,并且“在药论药”,与安全性有效性关联不大,对临床科学用药、合理用药的指导和参考意义尚不明显。

中医临床的关键科学问题就是“理、法、方、药”,重在“理、法、方”,对“药”往往关注不够;中药的关键科学问题就是“品、质、性、效、用”,重在“品、质”,对“性、效、用”往往关注不多。或者说,当今中医临床实践大致可分为上游(病因、病机,证候)、中游(治则、治法)、下游(处方、遣药),中药科技产业链可分为上游(大地—资源)、中游(工厂—生产)和下游(临床—应用)。遗憾的是,长期以来,无论是中医还是中药,都比较关注研究各自领域的中上游问题,对各自领域的下游问题或者说中医与中药之间的“城乡结合部”一面向临床的中药标准化问题一直关注不够,研究不多。

常言道,中医中药不分家,但现实是,随着学科的不断分化以及研究者的知识结构和兴趣差异,中药与中医之间的鸿沟已经形成,并且有越来越加大的趋势。中医医师对中药不够重视或不够熟悉,中医药临床疗效难以得到有力的保证和提高;中药人员对临床不够重视或不够熟悉,中药科技产业的发展前景难以重振历史辉煌。

(2)中药标准化研究存在的主要问题。

中药标准化研究存在的问题很多,归纳起来主要存在以下 3 个方面的问题。

问题 1:业已建立的中药质量标准主要是面向生产检验的,对临床应用的指导和参考意义不突出。目前中药质量标准主要是基于指标性成分的定性定量测定,与安全性和有效性关联不密切或不明确。简言之,“质量标准有,但临床用不了”。

问题 2:面向临床的中药标准化研究几乎是一个空白。下游(临床)领域的中药标准化问题如用量、用法、功效、药性等研究尚没有给予足够的重视。目前与临床应用密切关联的用量、用法、功效、药性等中药标准的制定主要源自历史文献资料整理,缺少现代科学实验研究数据的支撑。简言之,“关联临床的标准,还没有研出来”。

问题 3:面向临床的中药调剂规范体系(Good Usage Practice, GUP)一直尚未建立。中药调剂是一门综合性应用学科,是一项技术性很强而又严谨的工作。中药饮片是中医用药的主体,中药调剂规范是保证临床安全性和有效性的最后一道关口,也是最重要的环节之一。当今中药饮片调剂不规范主要表现在 4 个方面:①中药调剂粗放,称量欠准、调配不均等现象较普遍,每剂药之间有时药量差异很大。②药材质量参差不齐,饮片规格大小不同,中药调剂如何应对?用量变还是不变?③煎药机代替传统煎煮方法,煎制效果是一样还是不一样?④中药传统用法多为 1 日 3 次,现在普遍为 1 日 2 次,有的甚至为 1 日 1 次,究竟日服几次是科学合理的?上述调剂问题关乎中医药的疗效和安全,若调剂处理失当,偏差过大,有可能使精密的中药质量控制、缜密的中医辨证施治等失去应有的意义,前功尽弃。

因此,面向临床的中药标准化研究工作亟需加强,面向临床的中药调剂操作规程(GUP)亟需建立。

三、面向临床的中药标准化研究的基本设想

面向临床的中药标准化研究的宗旨“让质量标准更加贴近临床,让临床标准更有科学依据”。也就是说,要使质量标准与安全性有效性有关联,让临床标准(药性功效、用量用法等)更有依据。面向临床的中药标准化研究,包括思路、方法和技术的研究,也包括相关标准和规程的研制;既包括过程,也包括结果。最终的目标就是要建立能够有效地指导和服务临床的中药标准。为了保证“用好药,用好药”,不仅

要研制面向临床的中药标准,面向临床的中药调剂操作规程(GUP)也亟需制定并加以实施。所谓“用好药”就是要建立行之有效的中药品质评价方法,为中医临床选择和提供“好武器”;所谓“用好药”就是要建立行之有效的中药药性(性味、功效、用量等)评价方法,为中医临床提供使用“好武器”的好方法。

根据当今中药标准化研究存在的问题和局限性,近年来课题组致力于面向临床的中药标准化研究。经过 10 余年的努力,提出并初步论证了“中医药(药性)热力学观”(Thermodynamic View on Chinese Medicine)^[1]和“中药大质量观”(Systematic Quality Control of Chinese Medicines)^[2],建立了一系列面向临床的中药标准化研究模式和方法^[3],为审视和开展面向临床的中药标准化研究提供了新的视角和手段,以期实现中药标准研究新的飞跃:中药质控方法从单一模式走向综合模式;中药含量标准从“量而无准”走向“量而又准”;中药质-量关系从质-量无关到质-量相关;中药用量标准从“不传之秘”走向科学有据。

1. 探索建立中药质量生物评价与控制模式和方法,赋予“药材好,药才好”现代科学内涵,为中医临床用好药提供科技支持

2. 探索建立基于成分敲出敲入的中药药效组分辨识与质量控制模式和方法,实现中药质量标准“量而又准,关联药效”的愿景,为中医临床用好药提供科技支持

3. 探索建立基于生物热力学的中药寒热药性评价模式和方法,阐明“寒者热之,热者寒之”的科学内涵,为中医临床用好药提供科技支持

4. 探索建立基于“有故无殒亦无殒”思想的中药量-效(毒)关系评价模式和方法,阐明中医辨证用药减毒的科学内涵,为中医临床用好药特别是毒剧类中药的临床合理应用提供科技支持

四、面向临床的中药标准化研究的初步实践

1. 基于生物测定的中药质量评价与控制

现行中药质控模式主要是参照化学合成药,即中药质量标准主要是依据指标性成分定性检测与含量测定而制定。由于大多数中药的“指标性”成分不一定是其专属性成分,也不一定是有效成分。即使既是专属性也是有效成分,其谱效关系、量效关系、毒效关系目前尚远不清楚。目前的中药质量控制已陷入“模式单一,难关药效,难控难评”的窘局^[4]。

根据中药与化学药、生物药的生产质量控制管理模式的差异性和合理性的比较分析,笔者认为生物检定对于中药质量评价与控制具有独到的优势。从化学组分多样性和生产工作对物质内涵的影响看,中药与生物药相近,与化学药差异较远。从物质控模式的适用性来看,生物检定(效应谱+效价值)由于与安全性有效性关联密切,往往比理化检定更具实际价值和优势,对于结构复杂或理化方法不能表征其含量、理化测定不能反映生物活性和临床疗效的中药产品尤为适合。结果提示:中药质控模式应“接轨”生物药模式而非化学药模式;生物检定可反映与安全有效直接相关的信息^[5]。

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方法研究的基础上,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^[6-9]。

2. 基于成分敲出敲入的中药质量评价与控制

中药质量控制是攸关中药现代化发展的重大课题,而中药药效物质辨识则是支撑中药质量控制的重要基石。由于包括研究思路和方法在内的多种因素的局限,绝大部分中药的药效物质基础均未阐明,致使现行中药质控水平未能走出“量而不准,难关药效,难控难评”的窘境。

为了探寻中药药效物质筛选与质量控制标准研究的新突破,笔者在回顾性分析既有研究思路和方法的利弊的基础上,首次提出“基于目标成分敲除/敲入(Component knock-out & knock-in)的中药药效物质辨识与质量控制模式”的研究设想,即以期为又准又快地锁定中药药效关键组分、实现中药质量标准“量而又准,关联药效,可控可评”的愿景,提供具有前瞻性、创新性和实用性的研究思路和方法体系^[10]。

从理论上讲,基于目标成分敲出/敲入的中药药效物质辨识与质量控制模式可以适应所有方药,但是从实用和操作层面来看,该模式更适用以下情形:化学本底基本清楚,疗效确切的方药;基于有效部位的中药制剂;中草药注射剂。“敲出/敲入”质控研究模

式的主要特色和优势体现在:

(1)体现中医药特点。

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)质控精而又准。

该模式可多快好省地筛选和确定可代表中药整体药效的主要成分或关联成分,可以比较精准地辨识中药谱效关系和量效关系的客观真实性。从而实现中药(化学)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;含量标准限量从人为主观规定向科学试验推定过渡;质量控制结局从“量而不准,难关药效,难控难评”向“量而又准,关联药效,可控可评”飞跃。

(3)避免假阴性结果。

在试验过程中,由于既关注对方药整体药效有直接或主要贡献的目标成分,也关注对方药整体药效无直接或主要贡献的目标成分,如有些成分本身可能无药效作用,阴性样品也无药效作用,但二者组合一起却有与方药整体相同或相似的作用,这些成分也是非常重要且应该作为控制对象的。这样可有效地避免组分越分越细、活性越来越弱的假阴性结果,以避免最后无药效成分可定、无质量指标可控的困局。

3. 基于生物热动力学表征的中药寒热药性评价

中药药性理论一直是中医药基础研究的难点和热点,但至今尚未取得重要突破。寒热药性是中药的首要药性,寒热辨证为是中医首要辨证,“寒者热之、热者寒之”是中医首要治则,但是究竟寒热药性是否客观存在?能否/如何建立一套客观可行的寒热药性评价方法体系?如何以寒热药性理论及其研究成果指导中医药实践?

近年来,课题组独辟蹊径,主要从热力学角度对中药寒热药性进行了一系列探索和研究首次提出了“中医药(药性)热力学观”(Thermodynamic View on Chinese Medicine),建立了“源于临床,证于实验,回归临床”的中药药性研究模式,研制开发一套基于生物热动力学表征的中药寒热药性差异评价方法体系(包括冷热板差示法,微量量热法,药性循证医学分析),从体外到体内、从实验到临床,较系统地考察了

机体新陈代谢过程中的能量转移和热变化及其不同寒热药性中药的干预效果,初步揭示了中药寒热药性差异的客观性以及“寒者热之、热者寒之”的科学性,为审视和研究中药药性理论提供了新的视角和方法,为中医药现代化发展提供了新的科技支持^[11-12]。

4. 基于“有故无殒”思想的毒剧类中药量-效(毒)关系与安全治疗窗研究

量-效(毒)关系是中药临床科学应用的基础,是科学制定中药临床用量标准的基本依据^[13]。但同时,中药量-效(毒)关系研究又是一项极具探索性和挑战性的难题,目前尚无现成的研究模式可借鉴。

围绕这一重大课题,课题组以大黄为模式药物,采用不同年龄、正常与慢性肝损伤模型动物,对比考察了大黄总提物、蒽醌和鞣质部位及炮制品,在不同剂量、不同用药时间的量-效(毒)关系,首次阐明了病证、年龄因素对大黄量-效(毒)关系的影响规律,并提出了大黄治疗慢性肝病可能的“治疗窗”及临床合理制用建议;实验证实了“有故无殒”思想的科学性,并初步构建了一套契合中医药特色的毒剧类中药量-效(毒)关系研究方法体系-基于“有故无殒”思想的中药量-效(毒)关系研究模式,为中药量-效(毒)关系的认知、检验、创新与发展提供可资借鉴的方法学实践^[14-18]。

五、面向临床的中药调剂操作规程(GUP)的商榷

面向临床的中药调剂操作规程(Good Usage Practice, GUP)与GAP、GMP、GCP、GSP等一样,都是中药标准体系的重要组成部分。不同的是,GUP是中药从栽培、生产、科研等标准控制下走向临床的链接步骤,是目前业已建立的中药标准化规程的有效延续,也是面向临床的中药标准化研究的主要和重要落脚点之一。然而,目前GUP标准研究尚未引起业界足够的重视,几乎是一个空白,面向临床的中药调剂操作规程亟待建立。

GUP标准是为保证中药在规定的调剂用法下准确使用的体系。它是为把中药临床调剂过程中的各种影响因素降低到最小而订立的,从而最大程度地保证临床安全性和有效性。GUP标准的研究和制订应包括中药调剂操作的全过程,即要求调剂单位及人员从饮片、人员、设施设备、操作过程、包装运输、质量控制等方面按规定的要求进行调剂,形成一套可操作的作业规范,帮助改善中药临床合理用药,及

时发现调剂过程中存在的问题,加以改善。简要说, GUP要求中药临床调剂应具备良好的调剂设备,合理的操作过程,完善的质量管理和严格的检测系统,确保调剂过程的质量符合规范的要求。

六、展 望

本文提出的面向临床的中药标准化研究的最终目标,就是建立面向临床的中药标准体系,“使质量标准更贴临床,使临床标准更有依据”,也即为临床“用好药,用对药”提供技术支持和参考依据,从而使中药科技产业发展实现以临床为核心、科学应用为目标、上中下游全面和谐发展。面向临床的中药标准化研究应将逐步是今后我国中药现代化发展的重要方向之一,也是国家中医药现代化发展重要战略导向之一。

参考文献

- 1 肖小河,王永炎.从热力学角度审视和研究中医药.国际生物信息与中医药论丛,新加坡:新加坡医药卫生出版社,2004:69-74.
- 2 肖小河,金城,鄢丹,等.中药大质量观及实践.中草药,2010,41(4):505-508.
- 3 肖小河,肖培根,王永炎.中药科学研究的几个关键问题.中国中药杂志,2009,34(2):119-123.
- 4 肖小河,鄢丹,王伽伯,等.关于中药质量生物检定的几点商榷.世界科学技术-中医药现代化,2009,11(2):504-508.
- 5 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.中国中药杂志,2007,32(14):1377-1381.
- 6 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.药理学,2009,44(2):162-166.
- 7 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.药理学,2009,44(5):500-505.
- 8 张雅铭,鄢丹,张萍,等.基于化学特征图谱-生物热活性图谱关联检测的注射用双黄连冻干粉针质量控制方法的初步研究.药理学,2010,45(1):93-97.
- 9 李寒冰,鄢丹,曹俊岭,等.中药生物效价检测用对照品的选择与标化.中国中药杂志,2009,34(3):363-365.
- 10 肖小河,鄢丹,袁海龙,等.基于成分剔除/融入的中药药效组分辨识与质量控制模式的商榷.中草药,2009,40(9):1345-1348,1488.
- 11 Zhao Hai-ping, Zhao Yan-ling, Wang Jia-bo, et al. Expression of the difference between the Cold (Han) and Hot (Re) natures of traditional Chinese medicines (Strobal and Rhubarb) based on the cold/hot plate differentiating assay. Sci China Ser C-Life Sci, 2009, 52 (12):1192-1197.
- 12 Wei-Jun Kong, Yan-Ling Zhao, Li-Mei Shan, et al. Investigation on the spectrum-effect relationships of EtOAc extract from Radix Isatidis based on HPLC fingerprints and microcalorimetry. J Chromatogr B, 2008, 871:109-114.

- 13 肖小河, 鄢丹, 金城, 等. 突破中药传统用药局限, 提高中医药临床疗效. 中国中药杂志, 2008, 33(3):229.
- 14 李会芳, 邢小燕, 金城, 等. 论“有故无殒, 亦无殒”的内涵及其在中药安全性评价中的意义. 中医杂志, 2008, (3):281-284.
- 15 王伽伯, 马永刚, 张萍, 等. 炮制对大黄化学成分和肝肾毒性的影响及其典型相关分析. 药学报, 2009, 44(8):885-890.
- 16 Jiabo Wang, Yanling Zhao, Xiaohu Xiao, et al. Assessment of the renal protection and hepatotoxicity of rhubarb extract in rats. J Ethnopharmacol, 2009, 124(1):18-25.
- 17 王伽伯, 马永刚, 金城, 等. 对应分析在大黄炮制减毒“量-毒”规律研究中的应用. 中国中药杂志, 2009, 34(19):2498-2502.
- 18 Zhao Yan-ling, Shi Wen-li, Shan Li-mei, et al. Differences in Effects of Zuojin Pills and Its Similar Formulas on Wei Cold Model in Rats. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2009, 15(4):293-298.

Study on the Clinic-oriented Standardization of Chinese Medicine

Xiao Xiaohu¹, Wang Jiabo¹, Dai Chunmei¹, Yan Dan¹, Jin Cheng¹, Zhao Yanling¹, Wang Yongyan², Xiao Peigen³

(1. Integrative Medicine Center of 302 Military Hospital, China Military Institute of Chinese Materia Medica, Beijing 100039, China;

2. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100094, China)

Abstract: The standardization for Chinese medicines (CM) is a great topic on modernization and globalization as well as sustainable development of TCM. However, medical and pharmaceutical researchers usually focus on the upper and middle stages in their own fields, and pay less attention to the Clinics-oriented research for the TCM standardization, including dosage, usage, efficacy and medicinal property of CM, let alone the Clinics-oriented research. This paper highlights the Clinics-oriented research for the TCM standardization and proposes to establish a Clinics-oriented CM standards system consisting of the medicinal property standard, quality standard, dosage standard and good usage practice (GUP). This system may directly serve the rational and scientific application of TCM in clinics. The Clinics-oriented research for the CM standardization is considered a key aspect and strategic direction of TCM modernization.

Keywords: CM standardization, Clinic-oriented, Medicinal property of CM, Quality; Dosage, Chinese drugs dispensing

(责任编辑:李沙沙, 责任译审:张立巍)