

中药标准化研究的思路与方法

王峥涛, 胡之璧(上海中医药大学中药标准化研究中心 上海 200433)

中图分类号: R288

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0111(2000) 05- 0270- 02

1 国内外发展趋势

中医药是中华民族卓越的历史文化和现代文明的重要组成部分, 为中华民族的繁衍和健康作出了不可磨灭的贡献。

21 世纪生命科学的蓬勃发展与人们崇尚回归自然的热潮, 给中药的振兴、发展和走向世界提供了良好机遇。加入 WTO 后, 我国以仿制为主的医药产业将面临严峻的考验。中药产业是我国医药产业的希望所在, 是我国在国际上具有竞争力并拥有独立知识产权的产业, 中医药必将再次焕发出强大的生命力, 中药现代化的发展将显示出广阔前景。这是机遇, 也是挑战。

中药资源短缺、质量不稳定、制剂工艺粗糙是影响中药现代化的关键问题, 按照“有所为、有所不为”的原则, 建立既达到国际标准, 又符合中药实际状况, 具有中药自身特色的质量标准评价方法学体系, 使之达到科学化、标准化, 确保临床用药的安全性、有效性, 促进现代中药制药工业的发展, 逐步实现中药的现代化, 提高中药的国际地位, 具有十分重大的意义。

中药标准化研究, 将有利于: (1) 促进中药材、饮片、中成药质量的提高; 为建立安全有效、技术先进、经济合理的国家质量标准提供坚实的基础; (2) 提高复方中药的研究和质量水平; (3) 强化药品监督管理的技术依据; (4) 促进对外贸易。

中药是天然药物, 但又不同于西方及其它国家的植物药、民族药, 它是我国独特的医学体系——中医防病治病的物质基础, 经过几千年临床实践的筛选, 其独到的防病治病效果和较小的毒、副作用, 得到世界医学界的认同。

我国传统中药资源丰富, 应用历史悠久, 近 50 年来在基础与应用研究方面更取得了举世公认的成就。然而这一优势在竞争激烈的国际医药市场上并没有得到充分的体现, 甚至落后于日本、韩国、台湾等东南亚国家和地区。传统药物市场年年递增, 但作为中药发源地的中国, 在传统药物市场销售额中仅占 3%。

造成这种落后局面的因素固然是多方面的, 但最关键的原因, 是中药的安全性、有效性缺乏客观的、科学的标准规范, 无法得到现代科学、现代医学的承认与共识, 因此, 也严重制约了现代中药制药工业的发展水平。

2 研究现状和水平

2.1 我国中药生产的现状

中药材、饮片、中成药是中药的三大要素。目前, 中药材的生产仍然处于较原始的自然状态, 不同品种、不同产地、不同采集时间及不同加工方法造成了质量上的巨大差异。环境的污染, 农药、化肥的施用不仅造成有害物质的蓄积, 也影响到药用植物的次生代谢。

“道地药材”一直是优质药材的代名词。但我们必须看到: (1) 由于历史的局限, 道地药材的形成, 并没有经过广泛的种质资源的调查、筛选和比较, 而是由地方、农家品种演绎、发展起来的, 并部分带有地方保护的色彩; (2) 由于时空的变化, 道地药材原产地的环境条件已经今非昔比, 而且只种不选, 品种退化、变异现象严重; (3) 由于种源流通的混乱, 道地药材产区种植的药材种子、种苗, 并不一定是道地的。因此, 中开展药材种质资源的研究, 摈弃传统的观念, 在充分调查筛选的基础上, 对道地药材进行再评价。用现代科学技术手段, 筛选、培育出真正优良的种质。

中药饮片加工生产水平低, 炮制规范不统一, 技术落后, 饮片质量不稳定。

中药材、饮片的质量低下, 造成了中成药(制剂) 产品质量的不均匀性, 无法适应现代工业化生产的要求, 同时, 中药制剂提取、制备工艺本身也有很多不科学、不合理、不完善之处, 一方面质量不稳定, 另一方面剂型原始、落后且剂量过大, 无法与西药或西方的植物药相抗衡。

2.2 质量标准研究水平

目前中药大多缺乏科学的质量标准, 单一指标成分的定性、定量分析, 未能切实地、全面地反映其临床功效。加之次生代谢产物的多态性、微量性、不稳定性, 致使质量标准化研究进展缓慢, 严重制约着我国中药产品的开发和质量水平的提高。

影响中药质量标准化的另一个问题, 是大部分中药有效成分不明确。国内外对中药、天然药物进行了大量的活性成分研究, 对于阐明中药的有效成分起到积极作用。然而, 过去的研究局限于西方医学的理论体系, 即按照化学药品的模式来研究中药, 只能使中药“西”化, 未能从本质上阐释中药防病治病的物质基础和作用机理。由此建立的质量标准, 也自然是片面的、表征性的、权宜的, 无法科学地反映其内在质量。

中药成分复杂, 又多为复方配伍用药, 其作用是其所

含化学成分的综合作用,或者不同的成分作用于不同的器官、脏腑、症候。因而。按照西方植物药的标准模式来建立中药的质量标准,显然是不可行的。

中医药独特的理论和应用方式,决定了中药质量标准的建立与评价的特殊性。

现代分析技术、仪器的发展,为中药成分的分析展示了广阔的前景,如 GC、HPLC、EC 等色谱技术,UV、IR 等波谱技术,各种色谱/波谱联用技术,已经广泛应用于中药的质量研究与评价。然而,目前的研究与尝试,往往是孤立的,分散的,缺乏系统性、完整性;在研究的方法上,更没有建立规范的、统一的标准,以至于同一个样本,由于仪器不同,条件不同,操作者不同,分析的结果各不相同。

同时,巧妇难为无米之炊,可供质量控制所需的化学对照品、标准品数量极其有限,严重制约了中药质量标准的制定与产品的检测、分析。

复方是中药的最大特色,中药制剂是中药应用的最终形式。现有中药复方成药大多组方药物过多,用量大,工艺粗糙,剂型落后,有效成分不明确、质量不稳定、标准水平低,不能为国际市场接受,也使得中药在临床治疗上的应用无法和西药抗衡。

中药的质量研究,不应仅仅局限于形态、化学的指标,生物学评价,更能反映其内在的质量。在有效成分不明确,或不确定的情况下,其生物活性效价,更显重要。在这方面,中药的研究,相对于西药,还几乎是空白。

生命科学,特别是分子生物学技术的快速发展,为中药材、药用植物的品种鉴定和道地性特征的研究,提供了新的方法和手段。DNA 指纹鉴定、分子标记等理论和技术,已经开始应用于药用植物、中药材的分类鉴定,但尚未得到人们的普遍接受,更谈不上成为一种法定的检验方法。与化学有效物质累积、代谢相关的功能基因的研究,还只是一种设想。

计算机科学的发展,使中药分析与质量评价的规范化、自动化成为可能。而如何将标准的样本,标准的提取物,标准的图谱,采用信息技术进行处理、整合,建成中药质量标准化数据库,并具有自动判别和评价功能,还有待于研究开发。

中药标准化研究是一项复杂的系统工程,涉及到药材的种质基因、生态环境、栽培驯化技术、采收加工、贮运、饮片加工炮制、制剂工艺等复杂因子。因此,在前期研究的基础上,采用多学科理论和技术,利用现代分析技术手段,建立既达到国际标准,又符合中药实际状况,具有中药自身特色的质量标准评价方法学体系,使之达到科学化、标准化,确保临床用药的安全性、有效性,促进现代中药制药工业的发展,逐步实现中药的现代化,提高中药的国际地位,具有十分重大的意义。

3 研究思路与方法

3.1 建立现代中药质量标准评价系统

3.1.1 中药材质量标准研究;

3.1.2 资源调查与鉴定;

3.1.3 活性成分研究;

3.1.4 专属性定性、定量分析方法的建立;

3.1.5 中药质量的生物学评价方法。

3.2 现代中药饮片研究

在药材质量标准研究的基础上,实现饮片的标准化:

3.3 中药复方(制剂)的质量标准研究

中药制剂是中药临床应用的最终形式,也是最难实现标准化的环节,因而成为中药标准化研究的最重要的内容和技术关键。又以药材、饮片的质量标准化为前提。

3.3.1 采用超临界萃取、高效逆流色谱等现代工业提取方法,对中药复方进行提取制备工艺的研究,以适应中药现代化发展的需要。

3.3.2 复杂组分中特定成分的定性、定量分析方法的研究;

3.3.3 复方共同提取过程中化学有效物质的相互影响与变化;

3.3.4 辅料对待测成分分析的影响。

4 有毒中药的鉴定、毒性成分的限量基础研究

5 中药质量评价数据库与自动判别系统

在中药材、饮片、中成药质量研究的基础上,采集标准数据、图谱,建立综合数据库及多维检索、判别评价系统,实现中药质量标准评价的规范化、自动化、现代化。

5.1 优质、道地、珍稀中药材 DNA 分子标记与基因文库构建

5.1.1 建立优质、道地、珍稀中药材 DNA 指纹图谱,并作为中药鉴定与质量评价的辅助指标。

5.1.2 通过 DNA 分子标记,设计试剂盒、基因芯片,实现高通量特异性分子鉴定。

5.1.3 构建道地药材、珍稀濒危药用植物的 cDNA 基因文库,保护药用植物遗传多样性资源。

5.2 优质中药材生产管理规范(GAP)示范研究

中药质量标准的系统评价研究的最终目的,绝不是被动地对中药材进行检测分析,而是通过科学的、客观的质量标准评价体系的建立,促进优质中药材生产和规范管理,生产出产量高、质量稳定的绿色中药材,确保中药产品的质量稳定和临床用药的安全有效。

中药材既是商品,就应该有品牌,其品牌就是质量和信誉的象征。因此通过本项目的研究,推出优质中药材品牌,以推动整个中药产业的工业化、现代化、标准化。

收稿日期:2000-08-28