

本数据库的建立将为新药研究和管理人员选题、立项、准确评价成果提供快速、简便、有效的检索途径,为中药现代化提供科学、详实的基础性资料。也为植物化学及相关学科中从事研究、开发、教学、管理、生产的人员提

供综合、系统、有价值的信息。

参考文献(略)

收稿日期:2000-08-28

## 话说中药现代化

施海潮(日本大阪府立大学)

中图分类号:R28

文献标识码: B

文章编号:1006-0111(2000)05-0352-02

漂泊海外的游子们都为母国在二十年前完成“两弹一星”后的去年底,成功地发射宇宙飞船“神舟号”而欢欣鼓舞,它昭告全球:中国人稳坐在自制的飞行舱内,遨游太空的日子已指日可待了。并且相信在不久的将来中国人也可踏上月球。笔者以为重视传统文化思想的中医药学界老师们,一定也盼望炎黄子孙仿效当年美丽勇敢的嫦娥姑娘奔月寻夫,拜谒我们的老祖宗后羿氏。向他老人家汇报:地球已跨入21世纪,祖国正在而且还将进一步发生惊天动地的变化,而这一切又全赖日新月异科学技术的发展。

同样,挖掘伟大的祖国药学宝库,天然药物(herb)制剂化的研究开发与推广应用,也伴随着现代化医学的高整发展而发展。由于人类日益深刻地认识到化学药物的局限性,因此研究开发天然药物不仅和炎黄子孙治病保健、延年益寿的问题。而且还是全球医药界备受关注的重大事。从比1542年《纽伦堡药典》早883年的《新修本草》(公元659年,唐显庆四年),经几朝代重修,历一千三百多年,到能体现现代医药学水平的《中华人民共和国药典》2000年版,人们欣慰地看到了中华民族医药学所发生的巨大变化和进步;而且国内制药业也正在逐步实施企业“优良制造规范GMP”(good manufacturing practice);中药的新药研制及《新药审批办法》也在一定程度要求要突出时代特色,即要在重视传统医学简约的、模糊地、概括性的,以及《易经》文化思想直观的、类比的形象思维方式的基础上,不断地整理改进和提高;以更严密的研究方法,具体地、精确的、科学的逻辑思维,逐步实现中医药现代化。鉴于数千年来“理”,“象”,“数”指导着世界各国的社会科学和现代自然科学发展的“博大精深”的《易经》文化精髓,其最高境界在于“变”“化”,要人们把“难”“不可能”,变成“易知”,化成“简能”。以下想就如何实现中医药现代化的问题,向中医药界老师们探讨几个问题,意在抛砖引玉而已。

1 凭借现有条件,中药的作用机理,并非样样都可阐明,件件均能讲“理”,处处全有明确的指标,而具有“象”和“数”。例如二十年来笔者曾用某些中药,更确切地说用

这些中药的有效部位,亦既是活性成分群,也可用其中的单一成分,用于某种常见病多发病的治疗,结果疗效卓著;一旦开发成为新药投产,尤其入WTO后,市场需求量极大,如果都从根类中药提取而得,必将破坏祖国绿色植物资源,所以研究发酵应源性种子提取法进行提取,和应用生命科学方法优化品种以及转基因工程,改变光从根类中药提取化合物,而从茎、叶中提取天然活性化合物,象这样从一种天然药物(herb)中提取而得到的活性成分群(A activity ingredient group),再从中分离出单一的天然活性化合物(A nature activity chemical combination thing),以及用其他方法得到的或从其它同科植物提取分离的,并经X线行射,MS,UV,IR,<sup>1</sup>H-NMR,<sup>13</sup>C-NMR,“BIG5”,“in vitro”,“in vivo”等精密分析手段,严格检测并证明为(was authorized)同一的天然活性化合物,都将出现在中药制剂化的研究开发范畴内。那么将来申报时新药时,就难以讲出中医药学理论依据,而这是不符合《新药审批办法》所要求的。

2 治学有方、投药有效的中医界老师们,诊脉治病一定十分讲究“道地药材”,处方中各味药的剂量也必要求“规范化”。二十年来笔者刻意以《易经》的“精微”理念,严格选用相同产地,相同采集时间,相同生长期的自然生长和同法人工栽培的“道地药材”,严格采用相同方法提取得到的活性成分群,以及从中分离出的天然活性化合物单体,再经X线行射。

MS,UV,IR,<sup>1</sup>H-NMR,<sup>13</sup>C-NMR,等“BIG5”仪器分析进行比较,结果发现:若要“in vitro”,“in vivo”试验结果和临床疗效达到彼此一致,那么处方中各味“道地药材”的剂量,自然生长和人工栽培的两者相距甚远,有的竟相差百倍上下,因为它们所含的活性成分中各组分的构成比之差在5~100倍之间,处方中各药味的剂量就不能机械的规定,只能根据处方中各药味所含活性成分的含量而动态地确定其剂量。这样处方中各味药无固定的剂量,而以“活性成分的含量”来控制药量,这可能又是不符合《新药审批办法》要求的?

3 为了解决中药制剂临床试验效果的再现性,《新药审

批办法》中要求建立中药现代化的质量标准。而且听说中药注射剂要求要有“HPLC 的指纹图谱”作为质控标准。高效液相色谱法,适用于分析高沸点不易挥发的、受热不稳定易分解的极性不同、分子量大小不同的天然或合成的有机化合物。从这些特点看来比较适合用来分析、分离中草药的天然活性化合物,尤其在分析单一成分的中草药制剂时比较适用。遗憾的是 HPLC 和 GC 一样也有自己的盲点:对有些化合物不敏感,有些化合物不带芳香环,用 HPLC、UV 来质控观察十分困难,且有些不同的化合物在相同分析条件下,其组分的高效液相的色谱峰保留时间(HPLC<sub>Rt</sub>),相应的保留体积(HPLC<sub>Vr</sub>),即其组分在流动相与固定相之间的平衡关系或吸附对不同的混合物中的组分的吸附能力的大小一致,无论如何 HPLC 不能把它们分离。例如,笔者在某项研究中,HPLC<sub>Rt</sub>一致的 $\alpha$ 型和 $\beta$ 型糖异构体,即从上述中草药用同法提取而得到的活性成分,核磁共振(NMR)解析得知:中草药植物细胞内的酶,受不同年度的气候的不同影响,使酶群在细胞内的生合成的 $\alpha$ 型和 $\beta$ 型糖异构体的量不同,由于 $\alpha$ 型和 $\beta$ 型糖异构体的生化药理作用相反,其“in vitro, in vivo”试验结果完全不同。可见不同组分的构成的比,完全左右了临床治疗的效果。

从图 1~5 的“HPLC 的指纹图谱”上所看到的该样品都只有一个吸取峰,且无论用何种流动相 HPLC 都不能把它们分离;表示该样品是单一的化合物。但从图 6~7 的“核磁共振(NMR)图谱”可以看出:该样品是 $\alpha$ 型和 $\beta$

型糖异构体。

4 欲利用“HPLC 的指纹图谱”作为质控的一种参数,而 HPLC 又存在无法克服的盲点,这样也就必须借助其它更加精密的“BIG5”及“in vitro, in vivo”等检测分析方法,同时根据“GCP(good clinical practice)”的要求得到质控参数;如有条件,还可利用“Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometer”和高分辨率 NMR、X 线衍射和放射线等分析仪器设备,来处理中药在体内动态;科学地严密地具体地精确地,追踪细胞内超微量活性成分的化学构造的变化,来佐证中药活性成分组分的构成量与临床效果间的量效关系,揭示中药活性成分的化学构造与临床效果间的构效关系,多快好省地建设社会主义的中药现代化。

5 中药新药研制审批不仅涉及到多个学科,且不免烙带时代印记。为能更深入地认识和杜绝“药害”,先进国家一般需要 10 年左右,有的甚至愿用 30~50 年时间来开发一个新药。一个新药的问世,有如婴儿坠地,发明研制者只不过是他的父亲,然而审批者好比是要“孕”“育”他生长的母亲。凡做父母或看到过别人怎样做父母的人,都知道一个永恒的真谛:生男养女固然不易,而培育儿女一生只做有益人类的事却更加难,而且从儿女身上可以看到父母的影子。为此建议今后是否可以在中药新药使用说明书上,留下审批者的名字?既标榜有功,又留示有责。

收稿日期:2000-08-28

## 中药现代化,源头在药材标准化(GAP)(摘要)

艾铁民(北京医科大学药学院,北京 100083)

中图分类号:R288

文章编号:1006-0111(2000)05-0353-02

众所周知,中药材及其制剂质量不稳定,是影响其安全性和疗效的主要原因,也是影响中药国际化的主要原因。面向二十一世纪,我们国家走向现代化,中药也必须实现现代化。“中药现代化科技产业行动计划”受到国家的高度重视,列入国家“九五”科技重中之重项目加以实施。

中药现代化,就是要充分利用现代科学技术的方法和手段,借鉴国际通行的医药标准和规范,研究开发能够合法进入国际医药市场的中药新产品,提高中药在国际市场的竞争能力。

中药现代化的源头在于药材(主要为药用植物)的标准化和规范化,因此要执行的第一个规范和标准就是中药材生产质量管理规范(GAP: Good Agricultural Practice)和标准操作规程(SOP: Standard Operating Procedure),主要

包括:品种(基因)鉴定,种子及无性繁殖材料纯度,发芽率检测规程;药材种植条件选择标准,包括土壤、气候、排灌、水质;肥料使用品种规定及施肥标准操作规程;生物方法防治病虫害的研究及操作规程;田间耕种除草操作规程;育苗操作规程;移栽操作规程;无性繁殖操作规程;增产措施操作规程;采收操作规程;贮存及运输操作规程;药材质量标准。上述的规范和标准基本上属于药用植物学和农学的研究范畴,所以药用植物学研究处在中药现代化首当其冲的重要位置。因为没有中药材 GAP,就没有药品生产 GMP(Good Manufacture Practice)和药品供应的 GSP(Good Supply Practice),就没有新药研制的 GLP(Good Laboratory Practice)和中药临床的 GCP(Good Clinic Practice)。可以预见药物植物学研究的深度和广度面临着严重的挑战,但随着中药现代化进程也面临大发展