

中药质量控制面临的问题及其研究

王欣, 谢鸣(北京中医药大学, 北京 100029)

摘要: 从中医复方物质基础研究的角度, 对现行的以复方中主要药味的成分含量来评价和规范中药的质量标准提出质疑。指出在复方化学意义上, 认识特定药效条件下复方物质间的关系是确定中药质量标准的先决条件; 中药是中医理论指导下的产物, 应建立具有中医药特色、符合临床实际的中药质控标准体系; 中药的化学质控不仅要借助先进分析技术手段, 也要遵循中医“方(药)证相关”的逻辑和现代“病证结合”的思路。

关键词: 中药; 复方; 物质基础; 质量控制

中图分类号: R286.17 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2003)01-0060-02

Discussion on the Problem of Quality Control of Chinese Drugs

WANG Xin, XIE Ming

(Beijing University of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, Beijing, 100029, China)

Abstract: The quality control system of Chinese compound prescription and routine evaluation methods are to control the content of major ingredients in the prescription. It is not perfect from the point of chemical substances. The ratio relationship among components related to certain pharmacological effects in prescription should be considered in the quality evaluation of Chinese compound prescription. The quality evaluation system of Chinese drugs, which were used according to the guidance of TCM theory, should accord with clinical practice of TCM, i. g. follow the logic of correlativity between prescription or drug and syndrome treated, and the integrated analysis based on modern disease and traditional syndrome.

Key words: Chinese drug; Quality control; Compound prescription of Chinese drug

中国加入 WTO 为中医药进入国际市场提供了契机, 评价和规范中药质量是中药进入国际市场的关键问题。本文拟从中药复方化学研究的角度, 探讨传统中药质控标准面临的问题及其研究思路, 以期对建立符合中医药特色的中药质量标准体系有所裨益。

1 问题的提出

在中药新药研究中, 选取化学质控指标的思路不外以下四个方面: ①复方中药味或主要药味中的成分; ②该成分具有与复方新药药效相关的药理活性; ③有可供分析用的、该成分的标准品; ④确定的质控成分在复方中药制剂中可检测得出。例如, 丹皮是六味地黄丸方中的主要药物之一, 其主要化学成分为丹皮酚, 在根的周皮中含量最高约 7%。药理研究证明丹皮酚具有调节血脂、抗动脉粥样硬化、降血糖等作用, 在一定程度上与六味地黄丸原方治疗肾阴虚证、现代临床用于老年性疾病相吻合, 所以《药典》将丹皮酚确定为六味地黄丸的质控指标性成分, 规定丹皮酚含量在小蜜丸或大蜜丸不得少于 0.07%, 水蜜丸不得少于 0.10%^[1]。可见, 在目前进行的中药质控标准研究中, 多以方中主药的某种或几种所谓的有效成分及其含量作为全方制备和质量控制的标准, 这种传统中药质控思路一直指导着中药新药的研发并被人

们广泛认可。而事实上, 被确定的主要药味的化学成分能否作为全方药效物质的表征? 那些目前尚未去检测或尚无标准品的成分是否与复方药效无甚关系? 中医临床“异病同治”, 不少方剂有较强的适应性, 可治疗多种疾病, 但以对应某病种的药理活性成分作为可用于多种疾病的全方指标是否合理? 这些问题不仅关系到中药质量控制的科学性, 而且直接关系到中药新药临床运用的有效和安全性, 应引起中医药学界的高度重视。

2 复方多成分发挥作用对传统中药质控思路提出质疑

多成分共存条件下相互间的整合调节作用是复方产生疗效的物质基础, 复方药味、化学部位及成分在不同层次上与复方功效之间有着复杂的关系。

2.1 单味药中的成分并不能完全代表复方的药效成分 现代化学分析技术已经揭示出复方各单味中药分别提取部分的总合与复方多味药材共煎后的成分并不完全相同。中药复方在制备过程中由于溶媒和加热过程的影响, 使药材中的化学成分发生了各种动态变化, 甚至产生新的成分(主要包括配位络合物、分子络合物、化学动力学产物)^[2]; 这些多成分进入人体经过吸收、代谢, 或相互协同, 或相互制约, 可能还会生成新的生理活性物质^[3], 它们共同综合作用于机体引起一系列生物效应。对六味地黄汤以薄层扫描法进行“三补”、“三泻”配伍和全方成分的比较研究发现, 复方化学成分

不同于单味药化学成分的加和,在薄层扫描图中出现一些新峰,可能是配伍后煎煮过程中生成的新化合物,或某些成分溶出度改变、水解、转化、挥发而产生^[4]。可见,中药复方在多味药材共煎后有可能形成有别于单味中药化学成分简单加和的包括新成分的多成分系统,而这一新的系统可能正是复方效用的物质基础。因此简单将方中单味药的某种成分作为复方药效成分的质控研究思路可能与实际情况偏离。

2.2 复方的整体药效不完全由可检测到的化学成分决定
与现代药物概念中的药物效应浓度不同,复方药效物质可能包括许多因含量低难得检识、通常被认为是没有活性的物质,这些低于化学单体效应阈值的多种低浓度物质经一定的组合共同作用于机体,产生影响人体的生物效用,这可能正是中药复方与化学单体药物作用方式重要不同之所在。其实,在复方作用于机体产生整体效用过程中,还可能存在复方多成分间及其与机体的相互作用关系。因此,仅依靠对结构清楚的化学成分活性的理解,根据复方中所能检测得到的这些化学成分来认识复方的效用可能会进入误区^[5]。

2.3 中药新药药效成分对复方药效具有特定选择性 “方证相关”的逻辑提示中医方剂的功用与其作用的病证有关,同一方剂可能因其作用不同疾病而具有不同药理作用。不同药效范围内,方中与药效密切相关的化学部位或化学成分可能不同。显然,目前在特定药效条件下指标成分与方中其他成分之间的关系尚不清楚的情况下,以一种或几种主要药味的成分含量来评价和规范中药质量是不合理的。不重视复方药效物质与特定药效条件的高度相关性,忽视中药方剂的效用条件或环境。其中药新药的研究则背离了中医“方证相关”的逻辑特征,在此基础上制定的质控标准也将不再称之为“中药”的质控标准。因此,在了解复方特定药效条件下各种成分之间关系的基础上,确定特定药效的关键成分是制定中药质量标准的先决条件。

2.4 对中药材质量标准的确定也是一个需慎重处理的问题
在目前执行的中药GAP标准中规定某一种或几种成分含量作为评价中药材质量的标准,容易与中药临床运用的实际经验脱节。多数中药具有多种功用,影响其不同功用的因素可能是多方面的,从化学的角度,对应于不同功用的中药化学成分间的关系可能不同。同一中药的多种功能在不同复方中经配伍选择性发挥不同作用,其所对应的化学成分也有所不同。当人们还不清楚同一中药多成分与多功用间的关系,特别是在不同方剂配伍中所起主要作用的化学部位或成分时,简单确定某种化学成分的含量作为中药材的质控指标会导致中药质控与中药运用脱离,甚则导致中药与中医的分离。

3 应结合中医“方证相关”原理制定中药质控标准

目前中药质控标准的制定主要考虑的是质控成分与药理作用的一致。值得注意的是,中医方剂是辨证论治的产物,中医强调多药味间的配伍及其对功效的影响。从中医方证和现代疾病间的关系来看,复方主治的证及其功效含括或对应了现代多种疾病以及针对多种病理环节的多种药理作

用,而中医复方多药味及其多化学成分不仅是一方多治(治疗多种疾病),也是一方多用(有多种药理作用)的物质基础。目前中药新药主要源头是单味中药、古代名方以及现代经验方,而研发的目标成药中包括了以中医病证名为适应症(尚未有确定现代病名,如六味地黄口服液等)和以特定现代病名为其适应症(一部分可能在主治中同时有中医某种证型的标注,如消渴丸、乙肝灵等)两大类药物。目前一个重要的问题是,在这两类中药的化学质量标准制定中几乎完全没有考虑到中医证的属性,如果说后类药物考虑到相关药理作用对应的某种有效成分还算合理的话,前者若然则就陷于荒唐。如果中药新制剂仍应保持中医药属性的话,那么,就应该重视中药新药研究包括从选题、研发以及后期临床运用各环节与中医药理论的关联,而质量控制不应该只是重视植化、药理意义上的某些所谓的有效成分,也应该关注与中医主治证相关的化学部分,这是建立真正符合中医药特色的中药质量标准体系的逻辑出发点。因此,有必要加强中医病证—药理作用—复方化学间的相关性研究,注意把握证、法、方、药密切相关的经验事实,以中医经验和学理为基础,以“方证相关”为切入点,病证结合,依托先进的技术手段,制定出更加贴近和适用于临床、更加体现中医药特色的中药质量控制标准。

4 结语

中药质控标准是评价中药(包括中药材、中成药、中药新药)质量的标尺,是指导中药新药研发的重要规范。而目前质控思路忽略了中医药学学术特点,使新的中药成药失去原有的中医药特色与优势。如何建立更加符合中医药特色的中药质量标准体系关系到中药运用的学术环境,是影响中医药学长期发展的关键问题,应该引起中医药学界的广泛重视。以传统中医药理论为指导,遵循中医“方证相关”逻辑原则,重视中药化学与复方药效学的互参性研究,把中医药属性作为中药新药研究的先决条件,建立能够体现和发挥中医药特色与优势的新的中药质量控制标准体系,对于提高我国中药新药的质控水平,发展中医药学术,保护中药知识产权,稳步推进中医中药进入国际市场具有重要意义。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 广州: 广东科学技术出版社, 北京: 化学工业出版社, 1995. 447.
- [2] 刘培勋. 中药新药研究开发的新途径——浅谈从中药方剂新成分中创制中药新药[J]. 中国新药杂志, 2000, 9(4): 217-218.
- [3] 黄熙. 方剂体内/血清成分谱与靶成分概念的提出及意义[J]. 第四军医大学学报, 1999, 20(4): 277-379.
- [4] 严永清, 朱丹妮. 六味地黄汤化学研究方法的探索[J]. 中国中药杂志, 1991, 16(5): 310-312.
- [5] 谢鸣. 中医方剂现代研究[M]. 北京: 学苑出版社, 1997. 上卷, 28.