

关于开拓发展我国传统天然药物的思考

To Develop China's Traditional Natural Medicine

黄泰康

(中国药科大学 南京 210009)

天然药物发展将会全球化

随着新的病种病因的不断发现,随着化学药物副作用的增加、开发难度的增加,目前国际上回归自然的呼声也日益增高,这些都给天然药物的世界性发展增添了新的动力和活力。据目前资料分析,现代医学长于治疗急性感染性疾病,而对一些代谢性、医源性、免疫性、慢性疾病以及人口老龄化带来的心脏血管性疾病、神经性疾病就往往显得应付厥如了。而对这些疑难病天然药却往往有着较好的疗效。值得人们关注的是:当今世界疾病谱在不断变化,使人类医学生物模式转变成多因素、多属性、多层次的生物、自然、心理、社会综合模式。在这种大背景下,以整体诊治为主旨的我国传统医学则显现了优势。而且中医治疗方法简便,患者易于接受,一旦对某种疾病治疗有所突破,很易于推广使用。在国际上,目前中医药正处在平衡发展期。要想使中医药真正进入国际社会交流,尚需发挥中医药的总体效应,把工作重心放到发展外向型的中医中药上去,以扩大中医药的国际合作和交流。现就我国传统天然药物未来的开拓、发展问题,谈些见解、思路。

一、加强天然药物资源的开发

1. 开拓新的栽培品种

尽管国内已对 200 多种传统常用品种作过栽培研究,但我国目前已使用的药用植物已达 8 000 余种,全世界已被人类利用的天然药则达 2 万余种,可见研究的空间多么广阔,这就要求我们在继续进行传统野生药材引种驯化的同时,还应特别注意追踪国内外新药用资源的发现,重视濒危品种的抚育和半栽培研究。

2. 解决悬而未决的栽培难题

在以往的药材生产实践中,积累了一些尚未解决的难题,如石斛、藏红花、冬虫夏草的栽培;某些南药如乳香、没药的引种;人参、西洋参的病害及老参地的再利用;豆蔻结实;当归、白芷抽苔;杜仲、山茱萸等难生根植物的扦插等等,这些难题需要用新方法、新思路和多学科的配合来解决。

3. 加强规范化栽培的研究

农作物的高产栽培技术已很普遍,如小麦叶龄指标促控管理,水稻叶龄模式化栽培技术等,甚至已建立起栽培管理的计算机专家系统。而药用植物这方面还很少有报道。一些地道药材仍保持着粗放甚至原始的耕作技术,故其栽培技术极待科学化、规范化;一些天然药的大品种的栽培技术更应促上台阶,向农作物看齐,形成优质高产模式化栽培技术。

4. 开发无公害的栽培技术研究

由于不合理的滥用化学农药,致使大量毒物投入环境,造成污染,危害了人类自身的健康,为了消除这种危害,大力发展“绿色食品”已成为世界性的潮流。目前,农作物、蔬菜、水果都已有无污染的“绿色食品”,药用植物的“绿色天然药”也在发展之中。今后,必须加强天然药无公害栽培技术研究和生物防治、植物农药以及应用基因工程培育抗病抗虫品种等无公害手段的研究。

5. 天然药生长过程品质形成机理的研究

有关天然药品质和地道药材形成机理的研究近几年在我国十分活跃,人们已开始从微量元素、生物生态、遗传、地质、气象等多种角度进行探讨,另一方面有效成分的次生代谢问题——药用植物生源学的研究在发达国家也很活跃,但在我国,限于经费和设备,尚未开展。

二、尽快建立天然药物的 信息系统和量化指标

在当今科学技术日新月异发展的情况下,天然

药物的发展对策应是紧盯国际医药开发的新动向,把握自己存在的差距。要在国际医药市场竞争中争得一席之地,必须及时、准确、全面地了解自己的国际贸易对象、竞争对手、行业发展动向,特别是瞬息万变的国际医药市场行情动态,这对医药发展的兴衰与成败有着至关重要的影响。

目前国内已联通的 20 几个国际联机情报检索系统中,常用的是 DLALOG、ORBIT、BRS、ESA/IRS、STN、DATA—STAR、FIZ—TECH—NIK 这七大系统,其中人们最常用的是 DLALOG 系统,该系统的医药商情数据库最为丰富,其数量约占上述联机系统的 70% 左右。七大国际联机检索系统拥有 800 个经济商情数据库,这些数据库不仅门类繁杂,而且所涉及的主题范围往往交叉重复,其中许多都含有医药商情信息,但专门的医药商情数据库并不多,更谈不上天然药物从研究到生产、市场应用的系列数据。原国内广州医药情报站、中医研究院中医药信所等单位曾做了一些信息工作,然而从一个天然药物研究系统来看,远远适应不了需要。因此,必须尽快建立起整个“天然药物信息系统”,这对发展天然药物,走向世界,寻找新药开发的突破口,以及对天然药物市场的执法等一系列管理工作,保证人类安全用药,都会起到巨大的促进作用。

随着科学技术的发展,现有的中药质量标准已经难于跟上发展的要求。我国中药部分品种与日本、韩国、原苏联等国同类品种相比,各种科学实验数据、测试项目明显不足。另外,由于中药量化标准没有完善,中药市场伪劣药物乘虚而入。据报道,1985 年夏至 1991 年间,全国共查处假劣医药商品案件 45 600 余起,假药、劣药和淘汰的药品总值达 3 亿元,再者,药典虽然对一些中药品种规定了一些简单的检查项目,但对中成药有效成分含量未作规定,许多药厂为取得经济效益而在投料时常常以次充好,直接影响了中成药的质量。如用于治疗肺热咳嗽的蛇胆川贝液,方中的川贝母的有效成分为贝母生物碱和甾体皂甙类。川贝母主要有 3 个品种:栽培川贝母、市售青贝和市售炉贝。其中栽培川贝母总生物碱的含量为 0.261%,市售青贝为 0.169%,市售炉贝为 0.192%,在生产中,厂家投以市售青贝、炉贝,虽然投药量符合规定,但因其有效成分含量较低,直接影响了蛇胆川贝液清肺、止咳、祛痰的功效。再者,产地、采收期、贮藏对天然药物的质量也甚有影响,如地黄中梓醇的含量分析:怀地黄为 0.811%、成武地黄为 0.036%、仙居地黄为 0.001%、增城地黄为 0.019%、贵县地黄为 0.060%、滑南地黄为 0.019%。因此,建议今后应根据有效成分含量的多少,规定不同品种的投药量,在较短的时间内,投入人力、物力、财力,以完善天然药物的量化指标。

三、转变中成药的研制开发概念, 借鉴化学药品的筛选方法, 创制高质量的天然药

转变中成药的研制开发的概念,其一是制定计划时要由单一型向系列型转变,尽管目前中成药种类繁多,但品种结构与医疗临床需求不相适应的问题严重存在。一方面同一品种、类型、主治、功能重复现象非常明显;而另一方面,有些临床常见病症的中成药却没有。如治疗风热型感冒的银翘解毒丸、银翘解毒片多达 18 种,而风寒感冒、暑湿感冒的中成药却缺乏理想的品种。感冒尚且如此,其他常见病症可想而知。导致这种局面的原因主要是中成药研制、开发、生产缺乏整体计划。其二是,市场必须由社会型向医疗型转变。目前药店市售品种多于医院,以致一些患者盲目服药;然而有些中成药必须在医生指导下用药,如日本对汉方制剂实行分类管理,分为一般用汉方制剂、医疗用汉方制剂。其三,中成药品种作用应由通用型向辨证型转变。其四,研制应由买卖型向联合型转变。其五,生产应由常规型向高科技型转变。

国内中成药的研制能否借鉴国外化学药品的研制步骤来进行必须认真考虑、研究。化学药品为单一化合物,其新药的产生通常是首先发现其先导化合物,然后,在其结构基础上进行改造,合成一系列衍生物,再对衍生物进行药理筛选,找出药效强、副作用小的最佳化合物。定量构效关系的应用减少了筛选的盲目性。化学药物的研制是一个渐入佳境的过程,不断有新的药物代替旧的药物。以 H₂—受体拮抗剂发展为例,由西米替丁到雷尼替丁,再到法莫替丁,前后仅经过几十年的时间。

那么,中成药的研制可在哪些方面借鉴国外化学药品研制的经验呢?中药复方是经过几千年沿用的,归类筛选、不断取精攻破顽症是中药复方筛选的目的。目前可否将中药复方筛选采取类似于化学药品研制中对不同新化合物的筛选方法。国际上每年筛选的新化合物至少有几千种,对中药复方进行筛选,尚未形成这种趋势。但可以肯定,和筛选化合物相比,中药复方的筛选要来得容易和经济。因为设计一个化合物也许不难,但要合成则有许多困难,而中药复方只要设计好,就能加工出来用于动物筛选。能否在最少的复方数中,筛选出最有效的复方,取决于复方设计者的全面知识。复方设计者应该综合中医理论、现代药理及病理知识,针对组方中单味中药作用机理进行研究,设计原则应既符合传统中医理论又能得到现代药理理论的解释。因中药品种多,而且各有特点,所以可设计出的复方也就很多,但最终要在同一动物模型上进行比较,

找出最佳组方,并且和同类西药进行比较,作出相应评估,确定是否有开发价值。

高质量的中药新药应该是优于现有的同类中药,尽可能达到或超过同类西药效果,并且经得起时间考验,直到被其他更好的方剂所代替。中药的研究应借鉴日本汉方药研究方面的经验,结合单味药的药理机理,研究复方的配伍原理,对传统方剂进行提高和发展。例如,日本对我国名药六神丸进行了配伍研究,发现不同配伍的六神丸对血液循环、心脏机能具有不同作用,在此基础上,他们加入人参、沉香等配伍制成著名的“救心丹”,成为畅销东南亚的治疗冠心病、心绞痛的“心脏灵药”。日本在争取汉方制剂国际化方面也作出了成绩,汉方制剂津村柴芩汤首次获得美国FDA 承认,作为药物获准在美国临床上使用。以上两例说明,只要通过努力,中药制剂不断向现代化、科学化迈进,最终能够进入国际市场并与化学药品抗衡。

四、从天然药物中开发新药须把握几个关键问题

1. 品种的准确性

中药的品种历来比较混乱,民间药中更为明显,主要表现为:①同物异名,同一种药在不同的历史时期或不同的地区有不同的名称;②同名异物,同一种名称的药在不同的地区有不同的动植物来源。

2. 产地、采收季节

在质量控制量化指标这一问题中已就地黄的产地不同,其成分含量不一进行了论述。就季节而言,垂盆草在同样的一个产地,秋天的垂盆草治疗迁延性肝炎有较好的效果,而春天采的则无效果。这是因为秋天的垂盆草含有效成分垂盆草甙较高(0.2%),而春天的垂盆草不含垂盆草甙,采收季节不同,药效也就大不相同。因此,中药历来重视采收季节。

3. 习惯用法中的科学性

某些民间药物的习惯用法对于开发研制新药很有帮助。例如在研制引产药物天花粉时,发现天花粉一定要用新鲜的才有效,而且不能加热,否则无效。这提示我们它的有效成分可能是蛋白质,因为蛋白质加热会变性,从而失去活性。后来的研究结果也证实了这一点。又如民间用五味子粉治肝炎有较好的效果,但用五味子煎服则没有效果,说明五味子治疗肝炎的有效成分是不溶于水的脂溶性成分,后来从水煮过的五味子中分离到脂溶性有效成分五味子脂甲(Schisantherin A)。

4. 中医验方、处方中的中药应是炮制品

中医用药的特点之一是,炮制后的药材才能入

药,为此,中医验方、秘方中的中药应该是炮制品。例如甘遂一定要用醋制品,这样可降低其急剧的泻下作用和毒性。又如首乌入药有生、熟二种,生首乌有润肠作用,用来治便秘,而熟首乌有补肝肾作用,用来治疗头晕耳鸣等。为此,在开发中药的复方制剂时一定要把握这个原则。

5. 对具有独特工艺的中成药进行研究

在历代发展的过程中,有些中成药由于疗效较差等原因而被淘汰,也有些中成药由于疗效卓越,经久不衰,深受国内外市场的欢迎。这些中成药(如片仔癀、六神丸、龟龄集、云南白药等)的疗效之所以显著,除了处方合理、选料精良之外,往往具有独特的加工工艺。例如片仔癀是由麝香、牛黄、三七、蛇胆等药物组成,治疗慢性肝炎、外伤肿痛、烫伤等疾病有显著的疗效,深受国内外用户的欢迎,成为我国中成药出口产品中产值最大的一个品种。众所周知,它是一种曲剂,其独特的疗效可能与发酵工艺有关,也就是说,麝香、三七等药物通过微生物发酵可能产生了新的活性物质。如果我们对这种独特的发酵工艺进行深入的研究,并分离出微生物转化后所产生的新的活性物质,就有可能利用这种(些)新的活性物质研制出新药来。

6. 对有毒中药进行研究

有些中药由于对人有害的副作用而被称之为有毒中药。对有毒中药的副作用进行深入研究,也有可能从中开发出新药。例如用于治疗青光眼的新药丁公藤碱Ⅱ(Erycide alkaloid Ⅱ)的研制成功便是一个很好的例子。广东民间常用丁公藤来治疗关节炎,具有一定的疗效,但有些人长期服用或过量服用常有出汗和瞳孔收缩的副作用。科研人员通过深入的研究,从中分离、鉴定出产生这种副作用的物质——丁公藤碱Ⅱ,试验证明:它的苯甲酸盐的0.025%溶液的缩瞳效果要比毛果芸香碱(Pilocarpine)强100倍,并能显著地降低眼压和改善房水流畅系数,从而使之成为治疗青光眼的有效药物之一。还有不少药物也是从有毒中药中开发出来的,从表1中可见一斑。

7. 注意复方制剂的研究

在从中药中开发新药的时候,不但要开发单一成分单味中药的新药,而且要注意开发复方制剂的新药。在许多情况下,复方制剂中的各个组分由于协同作用能增强疗效,减少毒副作用,从而比单味中药或单一成分的药物具有更多的优点。复方制剂包括:①不同的单味药按中医理论有机地组合;②不同单味药的有效成分或有效部位的有机组合;③同一味中药中的有效成分或部位的有机组合。据报道,四逆汤(由制附子、干姜、甘草组成)的抗内毒素中毒作用,比处方中任何一味药强,而毒性只有处方中制附子的1/4。有人以制附子总生物碱、干姜的

挥发油、甘草的甘草酸组成新的复方制剂,药效试验作用明显,可望进一步开发成新药。

表 1 从有毒中药中开发新药的事例

药 名	药用部位	毒性	有 效 成 分	用 途
斑 蝥	全虫	剧毒	斑蝥素(Cantharidin)	治疗原发性肝癌
甜 瓜 蒂	果柄	有毒	葫芦素	治疗原发性肝癌
芫 花	根	有毒	芫花脂甲、乙	中期引产
丁 公 藤	根、茎	有毒	丁公藤碱Ⅱ	治疗青光眼
山 慈 菇	球、茎	小毒	秋水仙碱(Colchicine)	治疗皮肤癌
雷 公 藤	根	剧毒	多甙部位	治疗类风湿关节炎
苦 豆 子	根、茎	有毒	槐果碱(Sophocarpine)	治疗子宫颈癌等
掌 叶 半 夏	块根	有毒	谷甾醇	治疗子宫颈癌等
雅 胆 子	果实	有毒	油脂	治疗子宫颈癌等

五、探索中医药与西医药的结合；
利用生物工程技术，寻找新的高效药源

目前，在中药新药开发中，也有一些复方中药中加了一些西药，目的是针对一些疑难病的配合治疗和急性病的提高疗效。例如治疗高血压，单用中药副作用虽小，效果却不显著，而单用西药，效果虽显著，而副作用较大。经过两者结合研制的中西结合药物“珍菊降压片”，临床疗效比单用可乐宁好，副作用相应减少。因此，在天然药物研究过程中，开发一个强效新药，若要中西结合，必须在搞清作用机理，尤其要搞清结合后的新成分，确证无毒副作用之后方可进行。现在，这方面的研究尚未展开，为此，一定要尽快进行有关中西结合的作用机制、毒副作用的研究工作，为创制新药寻找新的突破口。

随着生物基因工程技术突飞猛进的发展，最引人注目目的是利用转移基因植物来生产药物，将优良的目的基因转入药用植物，以期获得更高产、优质，更具抗病能力的品种，这一设想已有一些成功的实验。另外，利用遗传工程模式植物生产多肽、蛋白类药物也有一些成功的例子，如人血清蛋白、人胰岛素、抗体、人干扰素、多肽药物已可从烟草、蕃茄、马铃薯、油菜中提取。利用转移基因植物生产药物，尽管实际应用还有距离，但这是世界上一个热门的发展方向。其次，一些很有特色的生物技术，如 80 年代从药用植物组织培养发展起来的“诱导子技术”将移植到整体植株的栽培，其原理是应用一些外界诱导因子的胁迫作用，获得有效成分的高含量，这方面的研究同样具有重要意义。

六、加强基础研究工作，建立新的
中药理论体系

天然药物的继续发展，要想适应时代的需要，

一是要进一步加强基础研究工作，即天然药物的资源学、栽培学、地理学、化学、药理学、药效学等基础性研究工作；二是要重视与交叉学科的关系；三是要总结天然药物研究成就，对几千年来尚未考虑，而且目前仍未引起重视的一些问题：如，数以万计的处方何者效果最佳？地理环境与药效、分析过程与药效、制备过程与药效的相关性等一系列问题，用以往的中医药理论来解释已经力不从心，所以，必须加强有关的基础研究，不断地补充完善中医药的理论体系，才能有所突破和收获。我们之所以强调“药效”，因为它是治疗疾病的真正武器和手段。

本世纪以来，相对论、系统论、控制论、信息论、新三论（耗散结构理论、协同论、突变论）、新新三论（分型论、超循环论、混沌论）等现代自然科学理论的相继出现，为中药的发展注入了新的活力，有的理论也相继涉及渗透到中药研究中，但尚未形成系统性、连续性、针对性，因此，有必要结合中医药发展的实际情况，建立和完善一个新的中药理论体系，那就是“中药系统工程体系”，对出现的问题，进行归纳整理，经过计算机处理，进行实验论证，找出其相关性或共性，避免重复研究、单一研究，并针对尚未引起重视的问题投入研究力量，为天然药物的发展，提供更加有力的科学依据，创制更加有效的新药，促使中药参与世界医药大竞争。

总之，天然药物的发展在全世界潜能很大，中国完全有条件有能力迈入世界天然药物竞争的主流。目前，有必要认真考虑建立一个面向世界的以药效研究和提高为中心任务的系统研究，包括：方药系统分析研究、地理环境资源系统研究、中药鉴定炮制系统研究、中药化学药理分析及动物实验系统研究以及中药工程装备系统、中药分析标本系统、中药临床药效检测系统、中药信息处理系统、国际医药商情分析系统、中药管理法规系统等方面的研究。在此基础上形成现代天然药物研究中心，最终为 21 世纪天然药物的发展提供一流的研究基地。
(责任编辑 蔡德诚)