



陈宜张,浙江慈溪人,神经生理学家,中国科学院院士。现为浙江大学医学院教授,曾任浙江大学医学院院长等职。

## 卷首语 Foreword

科技导报 2015, 33(18)

# 鉴定中草药的有效成分

由于许多中草药的有效成分不清,限制了中草药的推广应用,也限制了对如何发挥作用的理论阐述;近年来,中成药出口,在国际上屡屡遇到麻烦,有效成分不清也是其主要因素之一。中草药有效成分的鉴定,是摆在我们面前的一项迫切任务(本文中“成分”的含义指分子;有效成分就是指对生物体具有确定药效的分子)。药效可以表现在整体、器官或细胞水平,但效应必须是确定的。

确定中草药的有效成分是一个艰苦的过程。从具有明确疗效的或能引起明确生理、药理反应的草药(植物或动物来源的物质)中发现其有效成分,从来就是开发药物的重要途径。很多药物都是从原来具有明确疗效的草药中逐步分离,弄清它的化学结构,然后通过生物活性筛选和临床试验,进而从中发现其对于某种疾病有治疗作用,例如西方的箭毒,中国20世纪30年代的麻黄素、70年代的青蒿素等。

中草药有效成分的鉴定,从来就是转化医学的组成部分之一。鉴定中草药有效成分,就是要在正确科学方法指导下运用多层次的研究设计,达到阐明中草药特定化学成分的特定药理作用。现在已有许多寻找中草药有效成分的方法可供采用,例如:根据动物实验中表现出来的药物疗效;根据细胞或靶酶水平的高通量筛选发现的生物活性;根据计算机模拟某种化合物的结构逐步找到有疗效的化学结构;血清药理学方法,等。

即令如此,从中草药中鉴定出来的有效成分并不多,这不能不说是一个遗憾;在当今国际科技竞争十分激烈条件下,也是一个非常迫切的挑战。

在鉴定中草药有效成分的多层次研究中,从细胞生物学角度鉴定中草药有效成分,特别值得重视。提出这个建议,基于如下理论知识:1)一个化合物如果在整体水平是有药效的,那么在细胞水平也很可能是有药效的(它还可能作用在细胞外基质);2)一个混合物中某个化合物如果是有效成分,那么被分离出来的该化合物单独存在时应仍然有作用;3)某个化合物如具确定药效,其作用方式不外乎3种:该化合物本身就对机体有作用;该化合物与机体内另一个(些)化合物协同起作用;该化合物进入人体后,经代谢或改造而起作用。如果属于第一种情况,该化合物的作用很有可能会在细胞水平有所表现,因此用离体细胞实验应很有可能检测到表达出来的有效作用。

现在,用细胞生物学手段鉴定中草药有效成分,已经具备了相当好的条件。一是经过多年积累,我们已经知道了许多单味中草药所含有的分子及其结构,可以说,有了相当庞大的分子“数据库”,有些化合物的单体甚至可以商品形式买到。二是各种细胞生物学技术已臻成熟,细胞内各种生物学过程也已了解得相当清楚。因此,只要化合物选择得当,细胞种类选择得当,很可能会找到并确定中草药有效成分的结构,或其先导化合物(leading compound)的结构。

比较困难而关键的问题是如何遴选一个“目标分子(target molecule)”——指有可能成为有效成分或其先导化合物的那种分子。拟遴选“目标分子”的来源可能有二。一是来自研究者本人的中草药实验研究工作;二是来自现有文献。不论哪种情况,“目标分子”应具备两个条件:一是此类分子所来源的药物,其疗效应当确实,而不属于少数人的偏爱;二是其所来源的药物整体所起作用明确,特别是对某种疾病的特定症状、体征的有效性明确,而不是似是而非。这两个条件实际上是一个条件,即其治疗效果明确而肯定。不慎重地选择一个疗效不被公认的化合物作为“目标分子”,或者没有严格地选择能够治疗某种疾病的特定症状、体征的化合物作为“目标分子”,遴选工作将劳而无功。

同时,还需判断一下,哪一类细胞可能实现了“目标分子”的药效,这是遴选工作的必经步骤,因为我们需要确定用哪种细胞模型来进行实验研究。当细胞模型确定之后,还需确定研究对象是细胞的哪一组成部分,哪一种细胞内活动过程,来检测被遴选“目标分子”的作用。总之,需要运用我们的全部聪明智慧来判断,搜寻工作可能会遇到失败,但只要合理地进行选择 and 再选择,在细胞作用的靶点上找到有效化学成分的可能性是存在的。

如果细胞水平的工作得到阳性结果,就应该转入其他水平的工作,特别是整体水平的工作。然后,根据多水平的工作结果,完整地评价“目标分子”。如结果理想,就可把该“目标分子”定为有明确疗效的分子,即有效成分。

成功地鉴定多个有效成分之后,将有可能为“多味”药的应用找到合理解释。实验研究时,我们的目标往往是单种有效成分,这相当于“单味”药中起主要作用的那种有效成分。但病人服用中草药制剂时,摄入的一定是多种成分,是“多味”药。在研究中,需要充分认识“单味”药与“多味”药作用的关系;这种认识也将可能从理论上推动我们对“多味”药应用合理性的理解。“多味”药含有多种成分,它对某一疾病的治疗效果,自然会包括“主”药与“从”药的作用在内。“多味”药治疗疾病的某种特定症状、体征的效果,将主要决定于它所含有的“主”药成分,即主要有效成分;但“多味”药中的“从”药并不是不起作用的,“从”药可能对疾病的其他特定症状、体征起作用,或者它会弥补“主”药的某些不足,减少或对抗“主”药的副作用。所以,“多味”药的治疗效果会与“单味”药有所不同。由此可见,一方面,只要有效成分的研究翔实可靠,它的作用一定会在多味药的治疗效应中有所体现;另一方面,与“单味”药相比较,应用“多味”药可能有其独特优越性。这使人联想到,使用“多味”药时有所谓“君”“臣”“佐”“使”之分,其原因之一可能就是“从”药弥补、减弱了“主”药的副作用,或增强“主”药的疗效及对次要症状和并发症的作用。

当然,不论“多味”药如何优越,它的“主”药与“从”药都是扎扎实实地通过各自的药效而起作用的。

## 陈宜张

(浙江大学医学院,杭州 310058)

(责任编辑 李娜)