

ZHONG YAO
YAO XIAO
ZHI LIANG XUE



中药 药效质量学

张秋菊 钱海波 编著



中国中医药出版社

中药药效质量学

张秋菊 钱海波 编著

中国中医药出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

中药药效质量学/张秋菊等编著. —北京: 中国中医药出版社, 2004.8

ISBN 7-80156-616-5

I. 中… II. 张… III. 中草药-药效-研究
IV. R28

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 074066 号

中国中医药出版社出版

发行者: 中国中医药出版社

(北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 电话: 64405750 邮编: 100013)

(邮购联系电话: 84042153 64065413)

印刷者: 北京市泰锐印刷有限责任公司

经销者: 新华书店总店北京发行所

开 本: 787×1092 毫米 16 开

字 数: 580 千字

印 张: 25.5

版 次: 2004 年 8 月第 1 版

印 次: 2004 年 8 月第 1 次印刷

册 数: 3500

书 号: ISBN 7-80156-616-5/R·616

定 价: 30.00 元

如有质量问题, 请与出版社发行部调换。

HTTP: //WWW.CPTCM.COM

前 言

药物的价值是其疗效,保障药物疗效的重要手段之一是制订药物质量标准。现有的主要通过鉴别中药真伪的质量控制标准因为与疗效间缺乏紧密相关性,致使中药在临床应用时表现出疗效不稳定、不确切。如何改革现有的中药质量标准,建立起科学的能体现中医药疗效特色的现代中药质量标准体系已成为中医药教学、科研、生产领域刻不容缓的战略任务。药物的本质是具有治病特性的化学物质,中药也不例外。要想确保中药疗效稳定、确切,就需在鉴别真伪的基础上对中药中具有治病特性的化学物质进行定性、定量检测并制订出标准即“中药药效质量标准”,有了能准确反映中药疗效特征的中药药效质量标准,就可在中药的生产、流通、使用过程中对其质量进行客观检验,从而为其疗效的可控性、重现性、稳定性提供了保障。

但是,药物的质量主要是靠生产出来的。中药生产的全过程是由中药材、中药饮片、中成药生产三个部分组成的,这三个部分有机地结合在一起,前一部分是后一部分的基础,只有先生产出药效质量合格的中药材,继而才有可能生产出药效质量合格的中药饮片和中成药。本书从导致目前临床所用中药存在着疗效不稳定、不确切的主要原因是中药质量标准制订与中药疗效间存在着脱节现象问题为切入点,采用多学科联合探讨解决问题的方法,对影响中药药效质量的因素进行了全面论述。本书共分四篇。第一篇总论部分主要介绍了要保障中药疗效,首先需引入中药药效质量的概念及做到中药药效质量标准化、规范化、国际化其正确的研究程序、内容及方法。后三篇分别探讨了中药材、中药饮片、中成药药效质量标准制订的方法及在生产过程中如何控制药效质量。该书除可用于高校的教学外,并可作为医院、药厂、科研工作人员的参考书。由于编者水平有限,如有不妥或错误之处,敬请读者批评指正。

本书的出版得到了安徽中医学院王键院长的大力支持,在此深表感谢!

编 者

2004年5月

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪论	1
第一节 中药药效质量学的发展简史	2
第二节 中药药效质量学的研究内容	7
第二章 中药的性能与药效质量	10
第一节 中药的四气与药效质量	10
第二节 中药的五味与药效质量	11
第三节 中药的归经与药效质量	13
第四节 中药的毒性与药效质量	15
第三章 影响中药药效质量的因素	18
第一节 影响中药材药效质量的因素	18
第二节 影响中药饮片药效质量的因素	22
第三节 影响中成药药效质量的因素	28
第四章 建立现代中药药效质量标准体系探讨	34
第一节 目前中药质量研究存在的问题	34
第二节 建立现代中药药效质量标准体系的程序与方法探讨	36
第五章 中医证(症)的现代医学概念及其药效学试验方法	43
第一节 治疗中风中药的药效学试验方法	43
第二节 治疗胸痹中药的药效学试验方法	48
第三节 治疗消渴证中药的药效学试验方法	52
第四节 治疗水肿中药的药效学试验方法	56
第五节 治疗痞满证中药的药效学试验方法	61
第六节 治疗癥瘕积聚中药的药效学试验方法	64
第七节 治疗胁痛中药的药效学试验方法	68
第八节 治疗淋证中药的药效学试验方法	72
第九节 治疗喉痹中药的药效学试验方法	75

第二篇 中药材药效质量学

第六章 中药材的药效质量研究	79
第一节 对药材中的药效物质建立检测方法	79
第二节 制订中药材药效质量标准	80
第三节 中药材全面质量检测的程序与内容	82

第七章 中药材生产产前的药效质量保障	93
第一节 中药的繁殖	93
第二节 药用植物的生长发育	133
第三节 植物激素对药用植物生长发育的调控	141
第四节 中药材生产与生态环境	148
第八章 中药材生产中的药效质量保障	190
第一节 中药材田间生产技术	190
第二节 药用植物的病害	197
第三节 药用植物的虫害	202
第四节 药用植物病虫害的防治措施	208
第五节 中药材生产中正确使用农药	214
第九章 中药材生产产后的药效质量保障	218
第一节 中药材的采收	218
第二节 中药材的产地加工	224
第三节 中药材的贮藏	226

第三篇 中药饮片药效质量学

第十章 传统制备中药饮片的方法和目的	231
第一节 净制	231
第二节 切制	234
第三节 炮炙	240
第四节 常用的炮制辅料	246
第十一章 中药材制成饮片后化学成分及药效的变化	254
第一节 中医炮制药材理论与药效的关系	254
第二节 药材炮制与其化学成分的变化	260
第三节 药材炮制与药理作用的关系	264
第四节 药材炮制对中成药的影响	266
第十二章 中药饮片的药效质量研究	270
第一节 传统制备中药饮片的原则与目的	270
第二节 制备中药饮片的工艺需标准化、规范化	272
第三节 制订中药饮片药效质量标准	274
第四节 中药饮片的全面质量检测程序与内容	277
第十三章 中药饮片的新品种——中药配方颗粒剂	283
第一节 中药配方颗粒剂是中药饮片现代化的初探	283
第二节 中药配方颗粒剂的制备工艺	285
第三节 中药配方颗粒剂的疗效研究	288
第四节 建立中药配方颗粒剂的质量标准	292
第五节 中药配方颗粒剂的发展方向	293

第四篇 中成药药效质量学

第十四章 中成药概述	297
第一节 中成药与中医的治病原则.....	297
第二节 中成药常用的剂型.....	300
第三节 中成药的用量与用法.....	304
第四节 中成药的用药禁忌.....	306
第五节 中成药的不良反应.....	308
第十五章 中成药疗效的基础	312
第一节 中成药的处方与疗效.....	312
第二节 中成药的剂量与疗效.....	318
第三节 中成药的剂型与疗效.....	320
第四节 中成药的制备工艺与疗效.....	337
第十六章 中成药的药效质量研究	363
第一节 制订中成药药效质量标准的方法探讨.....	363
第二节 中成药全面质量检测的程序与内容.....	365
第三节 中成药微生物检查的方法与内容.....	369
第十七章 中成药的包装与其药效质量	374
第一节 中成药包装的分类和目的.....	374
第二节 中成药包装材料的作用和特性.....	376
第三节 中成药包装材料的种类及其优缺点.....	378

第一篇 总 论

第一章 绪 论

长久以来,人们治疗疾病的主要手段是使用药物。药物治病的特性被称之为药效或疗效,药物之所以能治病是因为它的本质是化学物质。当人们发现自然界中存在着一些本身具有治病特性的化学物质时,就给它们一个专有的名称即药物。后来,为了保证生产出来的药物的治病疗效,又给药物制订了质量标准,其核心内容是定性、定量检测。定性检测就是确认生产出来的药物就是人们需要的那种能治病的化学物质;定量检测是对生产出的不同剂型的药物如片剂、丸剂、膏剂、注射剂等中所含的能治病的化学物质的量进行检测,并且含量要达到药典规定的标准。生产出的药物经过定性、定量检测质量合格后,其疗效就有了保障,这样的药物无论在何时、何地给任何病人服用都可确保它的治病疗效。

中药的本质也是化学物质。但人们首先认识的不是中药的化学本质,而是疗效。早在几千年前,我国劳动人民在寻找食物的过程中,就发现一些植物的根、茎、叶、花、果实、全草等具有治病的特性,所以就把它作为药物来使用,这就是中药。为了确保中药的治病疗效,人们是通过鉴别中药真伪的方法来达到目的的。这其中包括了两方面的内容,一是要认识原植物;二是要认识原药材。如中药知母,其功效是清热泻火,滋阴润燥,要确保知母的功效就要求用的是百合科植物知母的根茎,如用的是其他植物的根茎,就不具备此功效。所以,在相当长的时间里,中药是以鉴别真伪的手段来保障药效的。目前所采用的四大经典鉴别方法即基原鉴别、性状鉴别、显微鉴别、理化鉴别也都是围绕着中药的真伪内容而展开。但是现在的问题是,仅以鉴别中药真伪的手段并不能确保中药的疗效。因此,就出现了临床所用中药疗效不稳定、不确切的现象。这不仅会对消费者即病人造成伤害,还直接阻碍了中医临床的发展,也致使中药迟迟走不出国门,无法参与国际药品市场的竞争。

中药疗效为什么会出现这样的问题,就是因为仅对中药进行真伪鉴别的质量控制标准不完善所造成的,如何制订出能确保中药疗效的质量标准,在当今我国医药领域是个热门话题。然而,中药质量这个热门话题实际上是一个模糊的概念,因为西药与中药最大的差别是西药用的是纯的化学物质,而中药用的是植物的根、茎、叶、花、果实等,由于作为中药使用的植物的根、茎、叶、花、果实中所含的化学物质不是一种,而是许

多种, 其中有大分子物质、中分子物质、小分子物质, 究竟以哪一种或者是哪几种化学物质作为确保中药疗效的质量评价标准, 目前仍无定论。为了修正目前中药质量这一模糊概念并从制订药物质量标准的目的是为了**确保药物临床疗效**的原则出发, 必须引入“中药药效质量”的概念。中药药效质量学就是以中药的临床疗效为基础, 通过使用化学、药理、生物学等手段寻找能客观反映中药临床疗效的主要药效物质, 并以主要药效物质作为质量控制指标来研究中药材 (Chinese crude drugs)、中药饮片 (Chinese decoction pieces)、中成药 (Chinese patent medicine) 药效质量的一门学科, 是涉及了多学科知识的综合性应用学科, 也是一门处在不断发展和完善中的新学科。

大部分取自天然植物、动物、矿物的中药其药效质量包括中药材药效质量、中药饮片药效质量、中成药药效质量三部分, 从而构成中药药效质量研究相互联系的三个环节, 前一环是后一环的基础, 一环紧扣一环, 只有把三个环节有机地结合起来, 才能最后得到药效物质含量稳定、药理实验重复性好、疗效确切、临床使用安全的高质量中药产品。中药药效质量的控制也应该以中药材→中药饮片→中成药的程序依次进行。

第一节 中药药效质量学的发展简史

中药是中国医药学的瑰宝, 数千年来在我国人民的医疗事业发展中发挥了重要作用。从中药用于人们防病治病开始, 中药的真伪、优劣等药效质量问题便随之产生, 为了保证中药应用的安全性、有效性, 数千年来中药药效质量一直处在不断发展、前进的进程中。其应用的方法、技术和理论也随之经历了一个形成、发展、不断完善和提高的过程。人们对中药药效质量学的认识也是一个从主观到客观, 从浅显到深化的全面综合的历程。中药药效质量学的研究历史包括了中药形成后的初级阶段、中药的发展阶段及中药现代化的研究阶段。

一、中药形成后的初级阶段

从中药的形成到 19 世纪前后, 是中药形成后的初级阶段, 这一阶段对中药药效质量的**认识**, 主要以人的经验为主, 从药材的形状、大小、颜色、气味、表面特征、质地、断面等方面鉴别药材的真伪, 以保证其药效, 对部分药材还辅以简单的理化试验^[1]。

(一) 性状鉴定

利用外观包括形状、大小、颜色、质地、表面特征、气味等作为鉴别药材真伪的依据, 这是最常用的鉴别方法。

1. 形状: 如鉴别川乌 (*Radix Aconiti*), 吴普谓: “乌头, 形如鸟之头也。”
2. 大小: 苏颂谓大黄 (*Radix et Rhizoma Rhei*): “大干乃佳……根如芋, 大者如碗, 长一二尺。”苏恭谓白头翁 (*Radix Pulsatillae*): “实大者如鸡子, 白毛寸余”。
3. 颜色: 李时珍谓阿胶 (*Colla Corii Asini*): “当似黄透如琥珀色, 或光黑如髹漆者为真。”
4. 质地: 《神农本草经》载常山 (*Radix Dichroae*): “细实黄者, 呼为鸡骨常山, 用

之最胜。”

5. 气味：鉴别萆薢 (*Fructus Piperis Longi*)，李时珍谓：“气味正如胡椒。”对于鱼腥草 (*Herba Houttuyniae*)，李时珍又谓：“其叶腥气，故俗呼为鱼腥草。”

(二) 刮指鉴定

利用手指甲刮刻药材以进行鉴定，如对于海螵蛸 (*Endoconcha Sepiae*) 的鉴别，李时珍谓：“两头尖，黄白，脆如通草……以指甲可刮为末。”

(三) 染甲 (挂甲) 鉴定

利用药材在指甲上所染的颜色对药材进行鉴定。如对于牛黄 (*Calculus Bovis*) 的鉴别，苏颂谓：“然人多伪之，试法但揩摩手指甲上，透甲黄者为真。”这是最早的“挂甲试验”记录。

(四) 对光照射法鉴定

对于朱砂 (*Cinnabaris*) 的鉴别，《神农本草经》载：“光色如云母可拆者良。”又载云母：“向日视之，色青白多黑。”

(五) 纹理鉴定

对肉豆蔻 (*Semen Myristicae*) 的鉴别，李时珍谓：“外有皱纹，而内有斑缟，纹如槟榔纹。”《本草汇编》谓虫白蜡 (*Cera Chinensis*)：“碎之，纹理如白石膏而莹彻。”苏颂谓木瓜 (*Fructus Chaenomelis*)：“始实成则簇纸花粘于上，夜露日烘，渐变红，花纹如生。”苏颂谓大黄 (*Radix et Rhizoma Rhei*)：“以蜀川锦纹者佳。”

(六) 水浸试验

对郁金 (*Radix Curcumae*) 的鉴别，李时珍谓：“人以浸水染色，亦微有香气。”对于不同品质的乳香 (*Olibanum*) 的鉴别，李时珍谓：“次为水湿塌，水渍色败气变者。”对于青黛 (*Indigo Naturalis*) 的鉴别，李时珍又谓：“以蓝浸水一宿，入石灰搅至干下，澄去水，则青黑色。”《唐本草》载熊胆 (*Fel Ursi*) 的鉴别：“然多伪者，但取一粟许滴水中，一道若线不散者为真。”李时珍谓：“熊胆佳者通明。每以米粒点水中，运转如飞者良。余胆亦转，但缓尔。”《名医别录》载寒水石 (*Calcitum, Gypsum Rubrum*)：“折片投水中，与水同色，其水凝动。”

(七) 沉水试验

利用药材在水中的沉降性质来进行鉴定。沈怀远《南越志》载沉香 (*Lignum Aquilariae Resinatum*) 云：“坚黑沉水者，即沉香也。半浮半沉与水面平者，为鸡骨香。细枝坚实未烂者，为清桂香。”

(八) 酒浸试验

用酒来浸泡药材，观察颜色等来进行鉴定。如对于大血藤 (*Caulis Sargentodoxae*) 的鉴别，吴其浚的《植物名实图考》载：“酒浸一宿红艳如血。”

(九) 结晶试验

李时珍谓芒硝 (*Natrii Sulfas*)：“生于盐卤之地，状似末盐……煎炼入盆，凝结在下粗朴者，为朴硝，在上有芒者为芒硝，有牙者为马牙硝。”《名医别录》载寒水石 (*Calcitum, Cypsum Rubrum*)：“研末，煮汤入瓶，倒悬井底，即成凌冰。”

(十) 火烧试验

《海药本草》载降香 (*Lignum Dalbergiae Odoriferae*): “其香似苏方木, 烧之初不甚香, 得诸香和之则特美。”对蜂蜜 (*Mel*) 的鉴别, 李时珍谓: “凡试蜜以烧红火箸插入, 提出起气是真, 起烟是伪。”对于信石 (*Arsenicum Sublimatum*) 的鉴别, 苏颂谓: “将生砒就置火上, 以器覆之, 令烟上飞, 着器凝结, 累然下垂如乳尖者入药为胜。”对于石膏 (*Gypsum Fibrosum*) 的鉴别, 李时珍谓: “石膏有软硬二种。软石膏……松软易碎, 烧之即白烂如粉。”吴普谓硫黄 (*Sulfur*): “烧令有紫焰。”《神农本草经》载硝石 (*Natrii Sulfas*): “以火烧之, 紫青烟起。”陶弘景谓琥珀 (*Succinum*): “烧之亦作松气。”《唐本草》谓苏合香 (*Styrax*): “烧之灰白者好。”

(十一) 熔化试验

《本草汇编》载虫白蜡 (*Cera Chinensis*): “以水煮熔, 滤置冷水中, 则凝聚成块矣。”

(十二) 条痕鉴别

矿物在白色瓷板上划过后留下的粉末痕迹称为条痕, 粉末的颜色为条痕色。条痕是矿物和矿物药常用的鉴别方法。古人已用类似的方法来对矿物药进行鉴别, 如《雷公炮炙论》载滑石 (*Talcum*): “其白滑石如方解石, 色似冰白, 画石上有白腻纹者, 真也。”

(十三) 声音鉴别

对于浮海石 (*Pumex*) 的鉴别, 《本草衍义》谓: “以指擦之, 铮铮有声, 此石花 (浮海石) 也。”

(十四) 摩擦静电鉴别

陶弘景谓琥珀 (*Succinum*): “惟以手心摩热拾芥为真。”

(十五) 荧光鉴别

对于秦皮 (*Cortex Fraxini*) 的鉴别, 苏恭谓: “取皮渍水便碧色, 书纸看之皆青色者, 是真。”此为历史上最早观察荧光现象应用于鉴别药材的记载。而欧美直到 19 世纪中叶以后才开始注意荧光现象的应用, 比我国迟了 1200 年。

(十六) 利用胶丝鉴别

陶弘景谓杜仲 (*Cortex Eucommiae*): “状如厚朴, 折之多丝者为佳。”

(十七) 手搓鉴别

《本草纲目拾遗》载臭梧桐叶 (*Folium Clerodendri Trichotomi*): “搓之气臭。”

(十八) 利用液汁鉴别

吴普谓大黄: “根有黄汁。”

二、中药的发展阶段

19 世纪至 20 世纪前 50 年是中药的发展阶段, 在 1838 年法国学者 Schleiden 阐明了细胞是植物体构造的基本单位以后, 显微镜就被用来研究生药的内部构造。根据显微构造的不同来鉴别各种药材真伪。1857 年 Schleiden 发表 *Grundriss der Pharmakognosie des Pflanzenreiches* (《植物性生药学基础》) 一书, 其中描述了许多植物性药材的显微构造。

其后 Berg 于 1865 年, Vogl 于 1887 年先后发表了生药解剖图谱, 于是利用显微镜来鉴定中药材的方法得到了进一步的发展而成为生药鉴定的重要手段之一。1934 年赵燏黄、徐伯璠等编著了我国第一部介绍近代中药学的著作《现代本草学——生药学》上册, 1937 年叶三多编著《生药学》下册, 这两本书首次将显微鉴别技术介绍到我国, 并很快在国内推广和不断完善, 成为中药鉴别的重要手段。

18 世纪中叶瑞典博物学家林奈 (Carl Linnaeus) 在他的三部著作《自然系统》、《植物志属》和《植物种志》中记述了大量的植物的种和属的特征, 创立了一个完整的植物分类系统和植物的科学命名法 (即林奈双名法)。此后植物自然分类系统不断完善, 1859 年达尔文 *Charles Robert Darwin* (《物种起源》) 的发表, 更加推动了植物亲缘关系的研究和建立更完善的植物自然分类系统。目前较有影响的植物自然分类系统有 Engler 系统和 Hutchinson 系统。20 世纪 30 年代赵燏黄等学者利用现代植物分类学的知识, 对本草进行研究整理, 为我国中药学基原鉴定打下了良好的基础。此后裴鉴的《中国药用植物志》第一册 (1939 年), 王声道的《药用植物图考》, 沈嘉微的《中国药物形态学》, 顾学裘的《生药学》, 李承祜的《药用植物学》等均是应用现代植物解剖学、植物分类学、中药学的知识对本草进行整理研究的佳作。

1803 年法国 Derosne 等在天然药物中发现了生物碱成分, 1806 年德国学者 Sertürner 从阿片中提出了吗啡纯碱, 此后开始了生药有效成分的研究。利用生药中所含的化学成分的某些理化性质进行真伪鉴别也是在这个时期发展起来的。1933 年丁福保先生著《中药浅说》, 首次引进化学鉴别法, 从而促进了化学鉴别法在中药鉴别中的应用。由于中药中的有效成分是其药效的物质基础, 因此通过有效成分的鉴别将直接和药效相关, 化学鉴别法不但能辨明中药材的真伪, 如果进行含量测定, 还能区分优劣, 故化学鉴别法很快在中药鉴别中占有一席之地。这个时期, 由于物理学、生物学等相关学科的发展, 使比重、旋光度、折光率、荧光分析和色层分析等方法相继引入中药鉴别中, 奠定了中药理化鉴别的基础。至 20 世纪 50 年代, 中药鉴别研究中较为全面的“四大鉴别法”已确定下来, 并为 1953 年的药典所采用, 为确保中药质量起到了十分重要的作用。四大鉴别方法内容如下:

(一) 基原鉴定 (origin identification)

即中药的原植 (动) 物鉴定, 是应用生物分类学的知识和方法, 鉴定每一种中药的生物学来源, 确定其正确的学名, 这是中药鉴定工作的第一道程序。

(二) 性状鉴定 (macroscopical identification)

性状鉴别就是运用看、摸、闻、尝及水试、火试等直观的方法, 对中药的性状 (characteristics), 包括形状 (shape)、大小 (size)、色泽 (colour and lustre)、表面 (surface)、质地 (texture)、断面 (section)、气味 (odor and taste) 等特征进行观察作为鉴别的依据, 它是我国中医药工作者长期积累的丰富经验的总结, 具有简单、快速、直观的优点。性状鉴别主要是观察完整的中药材及饮片。

水试法是利用中药在水中发生浮沉、溶解、颜色变化及透明度、味甜辣、膨胀度、旋转性、粘性、酸碱变化等现象进行鉴别。火试法是利用中药受火燃烧后发生的颜色、烟雾、响声、膨胀、熔融、聚散等现象进行鉴别。如红花浸入水中, 水变金黄色花不褪

色, 苏木投热水中, 水显鲜艳的桃红色。

(三) 显微鉴定 (microscopical identification)

显微鉴别是利用显微镜 (microscope) 来观察药材的组织构造、细胞形状以及内含物的特征, 用以鉴定药材真伪 (true and false)、纯度 (purity) 甚至品质。通常应用于单凭性状不易识别的药材、破碎药材、粉末药材以及丸、散、膏、丹等中药成方制剂。显微观察主要包括横切片 (transverse section) 或纵切片 (longitudinal section) 观察、表面片观察、粉末观察、解离组织观察、显微测定、偏振光显微镜观察等几个方面。

中药丸、散、膏、丹等成方制剂, 大多直接用各种中药粉末配制而成, 因此可应用粉末鉴定的方法进行鉴定; 用药材浸膏制备的浓缩丸剂、片剂、颗粒剂、冲剂等, 因浸膏中残留有药材的细胞、组织碎片及其他微细特征, 显微鉴定对此也有一定的应用价值。鉴定时, 根据处方和显微观察, 选取足以说明在成药中是该药所专有的特征, 作为鉴别依据。

(四) 理化鉴定 (physical and chemical identification)

是利用中药所含化学成分的某些物理性质或化学反应对中药材进行定性分析 (qualitative analysis) 和定量分析 (quantitative analysis), 一般应用于含不同化学成分性状相似而又无明显显微鉴别特征的药材。树脂类中药, 虽来源于植物, 但由于多取其分泌物或经加工提取的产物, 故有关植物的组织特征多已不存在, 所以显微鉴别和原植物鉴别不适用, 而理化方法则是鉴别这类药材的理想方法。

三、中药现代化的研究阶段

20 世纪 50 年代至今是中药现代化的研究阶段, 尤其是进入 21 世纪后, 具我国传统文化特色和独特优势的中药, 正面临着前所未有的发展机遇和挑战。在 21 世纪, 全球一体化进程步伐将迈得更快, 特别是我国已正式加入 WTO, 中国医药市场融入国际医药大市场的广度和深度将进一步加剧, 面临强大跨国医药集团的激烈竞争以及日本、韩国、印度、泰国等亚洲国家传统医药产品和德国、法国等欧洲国家植物药的巨大冲击, 如何让具有传统优势和特色的中药大步走向世界, 并永远屹立于世界优秀民族医药文化之林, 唯一的出路就是中药现代化。这就需要在继承和发扬中医药优势和特色的基础上, 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规范, 研究并开发能够正式进入国际医药市场的中药, 由此中药药效质量的研究也随之发生了质的改变, 除以往单纯的药材、饮片、中成药真伪鉴别外, 另外对形成药材、饮片、中成药药效质量本质药效物质的研究及影响药效物质种类和含量的主要因素的研究成为了主攻内容。

近年来, 由于边缘学科技术的出现, 中药药效质量研究的方法不断创新, 随着分子生物学 (molecular biology)、细胞生物学 (cellular biology)、电化学分析 (electrochemical analysis) 技术、色谱与光谱联用技术、差热分析技术、免疫技术、电子计算机技术、X 射线荧光光谱和等离子体光谱、药效学和药动学等边缘学科现代先进手段的应用, 使中药药效质量学从朴素的认识论向客观化、科学化的方法论迈出了关键的一步。中药药效质量的优劣主要取决于中药中药效物质的组成和含量, 而中药材、中药饮片、中成药中药效物质的组成和含量又各自受到诸多不同因素的影响, 怎样建立全面地、客观地、科

学地评价中药药效质量的方法学体系目前还处在探索阶段,只有在这个方法学体系建立之后,才能实现中药的科学化和标准化,从而促进中医药的产业化并加速其走向世界的进程。

第二节 中药药效质量学的研究内容

中药药效质量学的研究内容包括了中药材、中药饮片、中成药的药效质量控制三部分。中药材是生产中药饮片、中成药的原材料,是中药治病的基础,只有先达到原材料药效质量可控,才可能有中药饮片、中成药的药效质量控制。

中药材的药效质量控制

中药材的药效质量控制,根据中药材来源的变化经历了三个阶段。

(一) 野生来源阶段

传统上,中药所用的大部分是天然药物即野生品种,在中药的源头中药材以这种方式为主要来源时,因为中药材的形成过程完全是天然的,无法对其在形成过程中产生的药效质量优劣进行人工控制,只是被动地采集。并且由于当时历史和科学发展的局限性,只能通过用人的感官观察的方法,对采来的野生药材进行外观、性状等真伪鉴别,以此作为对药材药效质量控制的一种手段。尽管如此,人们在应用野生中药材治病的过程中仍然发现了其疗效的好坏与产地密切相关,并从疗效的角度提出了道地药材的概念,所谓道地药材即自然条件比较适宜的地区所产的质量优良、疗效卓著的药材。在很长一段时间里,对药材药效质量的认定主要局限于对药材真伪鉴别及药材的产地。

(二) 分散农户种植阶段

随着我国人口不断增多和中医药事业迅速发展,中药需求越来越大,野生资源已不能满足需要,加之长期以来对野生资源过量的开发利用使其遭到不同程度的破坏,无论名贵药材还是一些常用药材都处于濒临灭绝状态,中药资源成为急需解决的问题,因此必须把野生改为种植。从理论上讲,采用人工种植不仅从根本上解决了中药的来源,并使在药材生产的过程中对药材药效质量优劣的监控成为可能,为药材药效质量的稳定提供了保障。目前我国 500 种常用中药有 250 种需求量大,主要依靠种植来满足供应。一些药材通过合理栽培,质量超过野生。然而,由于对中药治病本质药效物质概念认识一直模糊不清,使中药药效质量的研究发展也受到制约。长期以来对中药材药效质量研究一直停留在真伪鉴别上。鉴定学的基原鉴别、性状鉴别、显微鉴别、理化定性鉴别四大鉴别方法也都是围绕药材真伪的内容而展开的。此时中药材生产多为分散农户种植,种植加工粗放,对同是真品药材,由于存在种质、栽培条件、生长环境、采集方法和时间、产地加工、贮藏方法及包装运输等诸多环节不同,使药材中药效物质含量存在着巨大的差别。其实把药材改为人工种植,品种及真伪,在种植前就应已经解决,以后的研究重点主要是品质的优劣,找出影响药材药效质量优劣的各种因素,并在选种、栽培、采集、贮藏等过程中加以控制,才能获取高效、高产、优质药材。

中药能治病,是因其含有治病的药效物质。对植物药来说,这些药效物质是在植物

生长过程中在其体内生成的,其中包括了如黄酮、苷类、生物碱、香豆素等,属植物的次生代谢产物,因此,含量较微,一般只有 0.01%~1%。虽然通过人的感官无法直接感知到其含量有无或多少,但却是中药发挥治病疗效的根本。中药材中是否含有这些能产生药效的物质及种类、含量,这是在解决了药材从野生改为种植后,决定药材药效质量优劣的核心。因此植物体内是如何生成这些物质的,并在种植药材过程中如何提高这些物质的含量,以及用什么样的化学方法对药材中的药效物质进行含量测定,便成了对中药材进行药效质量控制要研究的主要问题。

药材中的这些药效物质的生成,不仅受到种质、植物本身生长发育的影响,还受到外界生产环境中多因素的调控。但以前,对这些影响药材中药效物质种类和量的诸多因素的研究不够系统、全面,致使药材中药效物质含量波动性很大,而造成中药材药效质量优劣有很大差异。

另外,在药材采收、产地加工、包装、贮藏、运输等一系列过程中,也会出现药效物质的丢失和改变的情况,如何把这些环节中药效物质的丢失或改变控制在最小范围内也是中药材药效质量控制研究的内容。因此中药材药效质量的控制是一项复杂而系统的工程,但目前,国内对诸如此类的问题尚未建立明确的概念和标准,无法在药材生产、收购时实行行之有效的监控手段,致使不同药效质量的中药材均被加工成饮片和中成药,在临床应用时剂量出现很大的差异。如细辛,传统药性记载有小毒,一般用量是 1~3g,前人用药经验是用量过大则气闷塞,不通则死。而今一些老中医如刘父汉在治疗嗜铬细胞瘤剧烈头痛、高血压时细辛用到 30g;张先河等治疗神经性头痛,方中细辛也是 30g;刘孟钧治风寒牙痛细辛用到 90~120g。如此大的剂量差异,使医师在用药时不知用何种剂量才能在保证疗效的同时保证用药安全。究其根本就是没有建立中药的药效质量标准,不知所用细辛药材、饮片、中成药中的药效物质确切含量,才出现这种情况。

(三) 建立规范化药材生产基地阶段

目前,中药药效质量研究中存在的最大问题是中药材药效质量无法保障,药材中的量化指标不完善,且差异很大,以及有害物质限量超标,已成为中药材产业发展的一大瓶颈,也使以后中药饮片、中成药的药效质量控制成了无本之木。其解决问题的根本方法是在建立药材种植基地的基础上实行中药材生产质量管理规范化。为保证中药材和天然药物的优质、安全、无公害并具可控性,国际国内均在积极探索中药材生产质量管理规范(good agriculture practice GAP),其中包括了品种标准化、种植科学化、生产流通过程无公害化、产供销一条龙等。所有这一切,目的皆在使中药材药效质量达到可控性。随着 GAP 在我国的建立、实施、推广,优质、高产、高效和绿色药材将指日可期,为保证中药材药效质量迈出坚实的一步。

二、中药饮片的药效质量控制

中药饮片的药效质量控制是中药药效质量学研究的第二部分内容。由于中药材品种繁多,而性质用法各异,有的可生用,有的因剧毒不能直接服用,有的需切小或粉碎,有的要除去非药用部分和杂质,有的生熟疗效差别很大,因此中药材必须加工炮制,才

能适合临床需要。在中医理论指导下,根据辨证施治及调剂制剂需求,对中药材进行特殊加工、炮制后的制成品即是中药饮片。

在中药材的药效质量得到控制后,中药饮片药效质量的控制主要取决于对其加工、炮制工艺的研究。中药材与中药饮片的根本区别是原存在于中药材中的化学物质经过加工、炮制成饮片后发生了质和量的改变。中药材所含的化学物质,包括对疾病起治疗作用的药效物质、无效物质和一些对人体有害的物质,这些都是植物入药部位固有的。中医之所以要对中药材进行加工炮制后才用于临床主要目的是降低或消除药材所具有的毒副作用,保证用药安全;增强药材原有的药效,提高临床疗效;改变药材原有的性能和功效,使之更适应病情需要。要想达到这些目的,就需要通过应用一些方法,使药材中原有的化学物质发生质和量的改变,中医所用的方法主要是炮制的方法。因此中药饮片的药效质量控制主要是探讨原存在于药材中的药效物质和有害物质,经过加工、炮制后,具体发生了哪些质和量的改变,改变的程度如何,并建立起检测这些物质含量变化的化学分析方法,制订标准,然后用制订的中药饮片药效质量标准筛选优化炮制工艺,监测中药饮片生产全过程,以保证饮片的药效质量。

三、中成药的药效质量控制

中成药的药效质量控制是中药药效质量研究中的最后一个环节。中成药是采用多味中药饮片配制成的复方,经过长期临床实践以传统(或结合现代)工艺加工成一定剂型的制剂(包括汤剂),是中医临床用于治疗的一种主要形式。过去绝大多数中成药没有科学质量标准可用于鉴定组成药物的真伪、是否短缺及药效质量的优劣,仅以生产工艺控制质量。近年来国家有关部门加强了中药制剂的生产质量管理,规定凡申报生产中药制剂,均应设定主要药物的定性鉴别和不少于一种主要药物的药效成分的含量测定,这对于保证中药制剂质量起到了积极作用。但由于中成药中化学成分的多样性、复杂性和治疗的整体性,仅以一种主要药物的有效成分的含量作为其疗效的质控标准,显然不够客观和全面,也无法解释其作用的广泛性。为了振兴中医药事业,提高中药产业在国际上的竞争力,要求我们必须依靠现代科学技术,实现能用现代科学技术阐明其药效物质和作用机理,能进行大规模工业化生产,并能为国际市场接受,具国际竞争力的中药制剂。这种中药制剂的药效质量标准,必须要建立在中药材、中药饮片的药效质量标准之上。在保证中药材、中药饮片的药效质量后,中成药的药效质量控制主要取决于中成药制备工艺,中成药采取何种制备工艺才能产生最佳治疗效果是中药药效质量研究一个至关重要的问题。解决这一问题除了按照中医药理论合理组方外,十分重要的一环是以临床疗效为依据,以药效学为指导,寻找中成药中能发挥治病疗效的主要药效物质。主要药效物质就是中成药中发挥综合作用的多种成分,是复方药物中含一类或几类化合物(如黄酮类、生物碱类、苷类等)的总和。然后对结合药效学研究认定的主要药效物质设计含量测定方法、制订标准,并以此标准筛选中成药的制备工艺,在中成药生产的整个过程中,以药效质量标准作为监控手段,逐步实现中成药生产科学化、规范化、标准化以保证中成药优质高效并获取进入世界医药市场的通行证。

第二章 中药的性能与药效质量

中药药效质量其实就是中药作为商品能满足人们治病要求所具备的特性,中医把药物治病的特性称之为中药的性能。作为商品的中药怎样才能满足人们用其治病的要求呢?要回答这个问题,首先需要认识什么是疾病。中医对疾病简单的定义是:由于致病因素作用于机体,引起机体阴阳平衡失调而表现出脏腑经络功能的偏盛、偏衰状态。药物能治疗疾病,其基本作用是祛除病邪,消除病因,纠正脏腑功能偏盛、偏衰状态,在最大程度上恢复机体阴阳平衡失调病理现象,而使疾病痊愈。中药之所以能够针对病情,发挥上述基本治疗作用乃是由于各种中药本身具有若干特性和作用,把中药治病的多种多样性质和作用加以概括,主要是四气、五味、归经、升降浮沉、毒性等,统称中药的性能。各种中药因其性能不同,它所治疗的疾病亦不相同。然而,中药性能之所以各不相同,其根本原因是因为它们所含的能治病的化学物质理化性能及生物学活性不同,这些化学物质不同的理化性能及生物学活性正是中药发挥临床作用的基础。中药性能实际正是其所含的能治病的化学物质表现出的性质和功能。

第一节 中药的四气与药效质量

中医认为,药物有寒、热、温、凉四种不同的性质即四性,古时也称四气。其中温热与寒凉属两类不同的性质。温与热,寒与凉即在共同性质中又有程度的差异。药物寒、热、温、凉的性质是古时医家从药物作用于人体所发生的反应概括出来的,是与所治疗疾病的寒热性质相对而言的。能减轻或消除热证的药,一般属于寒性或凉性。反之,能减轻或消除寒证的药物一般属温性和热性。

20 世纪末的 20 年对中药四气所作的研究表明^[2],药性的寒热温凉,涉及到神经、内分泌系统、细胞内代谢以及抗菌、抗炎、抗感染、退热等方方面面,看来非常复杂,但仔细分析、归纳可知,最根本的一点是对机体产热系统产生什么影响,如最终结果是刺激代谢,增加体内产热,该药大多属于温热药;反之,如减少体内产热,无论是直接的还是通过抗菌、抗炎间接引起的,该药传统归类一般属于寒凉。

人体产热过程的调节包括从中枢到外周直到细胞线粒体内的代谢反应。中间环节包括神经和内分泌两个途径。神经途径中交感神经、 β 受体 - cAMP 系统兴奋则促进产热;副交感神经、M 受体 - cGMP 系统则起制约作用。

迄今研究较多的有附子、肉桂、细辛、吴茱萸等,研究表明,促进交感肾上腺系统功能是这些药物的重要作用。附子、肉桂、干姜能激活肾上腺内多巴胺 β 羟化酶的活性,促进肾上腺素生成;附子、肉桂并能促进 β 受体的生物合成。国外还有人证明,附子、细辛、吴茱萸、川椒、高良姜、丁香等中药内,皆含有去甲乌药碱,后者为一种强大的 β 受体激动剂,目前认为,附子的强心作用是由其所含的去甲乌药碱所致,其他各