

生物效价检测在中药品质及药性研究中的应用

李会芳¹ 王伽伯² 孙 琴³ 肖小河^{2*}

1. 山西中医学院, 山西省太原市晋祠路 1 段 89 号, 030024;

2. 中国人民解放军第三〇二医院全军中药研究所; 3. 泸州医学院)

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划资助项目(2006BA108B03); 国家杰出青年科学基金项目(30625042)

* 通讯作者: pharmacy302@126.com, 13911583851

[摘要] 在分析现行中药品质与药性研究状况的基础上, 认为中药品质与药性是辩证统一的关系, 提出借鉴生物效价检测能够直接从中药的有效性和安全性角度共同把握中药的品质评价和药性研究。通过建立的生物效价检测方法对中药饮片建立效价标签, 使医生在临床应用上可针对病情需要有意识地根据生物效价的方向和效价强度不同(药性特点)遣方用药, 有利于保证中医药临床疗效的重复性, 提高中医药的整体医疗水平。

[关键词] 生物效价检测; 中药品质; 中药药性

现行中药品质与药性研究处于“分而治之”的割裂状态。中药品质研究主要以某种指标性成分或活性成分而定优劣, 中药药性研究目前主要聚焦于研究中药的寒热药性^[1-5]。我们认为, 中药的品质与药性是辩证统一的关系, 品质是药性的重要保证, 药性是品质的重要表达, 二者共同保障中药的安全有效。因此, 借鉴生物效价检测直接从中药的有效性和安全性角度共同把握中药的品质评价和药性研究, 为中药品质与药性研究直接服务于临床提供了具体的科学依据。

1 中药品质与药性评价的研究现状

1.1 中药品质的研究现状

现行的中药内在品质评价是以运用各种分析检测手段测定某种指标成分或某一活性成分含量的多少来判断品质的优劣^[6]。采用化学分析方法控制药品质量是一种间接的质量控制手段。一般来说, 西药是成分单一的化合物或化学成分明确的混合物, 这些化学成分的性质和数量决定了药品的疗效, 因此, 定性和定量地控制这些化学成分就可全面地控制药品的内在质量。但中药与西药不同, 中医理论十分强调中药的整体效应, 重视诸个化学成分在药效上的协同作用。因此, 仅以中药内个别有效成分作为定量、定性指标远不能从整体上反映中药的内在品质。中药相当于一个大复方, 其成分多而复杂, 大部分中药的化学成分不完全明确, 某些已知成分并不能代表中药的全部疗效, 因此传统的品质评价模式即单一成分的定性与定量难以评价中药的内在品质。

色谱指纹图谱质量控制技术是当前中药品质评价研究的一个亮点。但亦存在一些不可避免的问题^[7]: ①中药材中化学成分的变化因素较为复杂, 选择合理的指纹信息难度较大, 有相当一部分药物成分难以用常规的色谱或光谱方法检识, 如多肽、多糖类等; ②中药化学指纹图谱对保证产品质量一致性和稳定性有促进作用, 但同样难以反映其安全性和有效性; ③中药化学指纹图谱的重现性、专属性和代表性等尚需深入研究。中药化学指纹图谱实质上是中药部分成分的“化学条码”, 与安全性、有效性关联意义不大。

现行的主要基于“唯成分论”的中药品质评价模式和方法仅能控制部分指标性成分的一致性和稳定性, 与中药安全性和有效性关联不大或几无关联, 因此, 难以完全、有效地评价中药的品质。

1.2 中药药性评价的研究现状

中药药性是中药的核心和基础, 是中医与中药之间的桥梁和纽带。广义的中药药性包括四气、五味、归经、升降浮沉、功能主治、配伍禁忌等。历代中医药文献中所论述的药物补泻、润燥、走守、猛缓及动静等方面的性质也属于药性的范畴^[8-9]。狭义的中药药性主要指中药的 4 种性气, 即中药四性, 也就是寒、热、温、凉。

多年来, 国内外学者先后从不同角度研究了中药四性对机体生理病理状态及其功能的影响, 初步发现了四性与中枢神经递质、交感神经—肾上腺髓皮系统、前列腺素和环核苷酸、能量代谢、内分泌系统、微量元素等之间存在某些相关性。有研究认为,

辛味药物含有较多的萜类及挥发成分,苦味药物多含有生物碱、皂苷、黄酮成分等^[10-11]。但同一类成分结构的细微改变可能使药效作用的强度甚至性质发生巨大变化,导致此类研究结论往往经不起反推^[12]。从总体上讲,中药药性研究至今尚未取得突破性进展,特别是强调物质基础和微观的研究思路,其实质是从现代还原论的角度来研究中医药,很难对药性理论起到真实的揭示作用,更难发挥药性理论对临床的指导作用。

综上,现行的中药品质与药性评价方法难以客观、科学地表达中药品质与药性的差异,更难以客观评价炮制前后的药性品质变化,应从研究角度、思路、方法和指标体系等方面加以调整和创新。

2 中药品质与药性是辩证统一的关系

中药的药性理论是对中药临床效应的高度概括,其最大的贡献在于对中医临床用药和组方具有“执简驭繁”的指导作用。从广义的中药药性理论内容来看,包括四气、五味、归经、升降浮沉、有毒无毒等,这些药性理论所关注的核心问题,用现代语言解释,其关键词即为中药临床应用的有效性和安全性。因此从实用性和应用性方面,中药药性的研究也应紧密与临床研究相结合,以指导临床用药的安全有效为根本和最终目标。

用“好药”与“用好”药是否重复?二者是中医辨证论治的重要举措,也是中药安全有效的重要保证。用“好药”关键就是要鉴定品质,“用好”药首要问题就是要辨识药性。品质与药性是中药最重要的两大属性,品质是中药物化属性的高度概括,药性是中药功能属性的高度概括;二者内在统一,相辅相成,品质是药性的重要保证,药性是品质的重要表达;品质为“体”,药性为“用”,“体用一源,显微无间”。品质和药性不可分割,共同保障中药的安全有效。因此,直接从中药的有效性和安全性角度共同把握中药的品质评价和药性研究,具有重要的现实意义和实用价值。

3 生物效价检测对中药品质与药性评价的借鉴意义

生物效价检测是利用生物体包括整体动物、离体组织、器官、细胞、微生物等评估药物生物活性(包括药效和毒性)的研究方法。它以药物的药理作用为基础,以生物统计为工具,运用特定的实验设计,在一定条件下比较供试品和相当的标准品或对照品所产生的特定反应,通过对反应剂量间比例的运算,测得供试品的效价或毒性^[13]。生物检定是医药学

研究中认识事物本质的重要方法之一。它帮助量化生物反应,深层次揭示药物的疗效与毒性,适用于结构复杂或理化方法不能测定其含量、或者理化测定不能反映其临床生物活性的药物,在中药品质评价和药性研究中具有独到的优势,在中药研究中已有应用。如《中华人民共和国药典(一部)》(2010年版)中,已经收录了采用与功效直接相关的抗病毒活性的生物效价检测方法(由本课题组研究完成)控制板蓝根质量,反映其内在品质^[14]。还有文献报道研究益母草、大蒜油等的生物效价检测方法^[15-16]。

由于历史条件的限制,古代医家用药多以个人经验为主,定性强于定量,定性与定量均以个人经验为据,量效关系较为模糊,且笼统、随意性较大。中药的品质由于受来源、产地、炮制、加工等影响,难以均一,导致临床同剂量用药的疗效重复性差。因此,可借鉴生物效价检测,量化生物反应,揭示中药临床应用的量效关系,为临床安全用药、优化量效提供可靠的依据,从而克服主观用药以及质量不均一的问题。如能根据药物的不同功效建立不同生物效价检测方法,某味中药的多重功效便可表达为生物效价谱,不同生物活性效价值的比例和侧重便成为具体而量化的“药性”特点。在临床应用中,医生可针对病情需要有意识地根据生物效价的方向和效价强度(药性特点)遣方用药,生物效价的量化值便成为品质评价的最好指标。中药的生物“效谱”和“效价”有机结合,将中药的品质与药性评价有机结合在一起,有利于促进药性理论的发展和医疗水平的提高。

4 研究实例

我们在“十一五”国家科技支撑计划项目的支持下,首次建立了基于复方地酚诺酯便秘小鼠动物模型的大黄生物效价检测方法,较系统地考察了大黄炮制前后药性品质改变的生物效应差异^[17]。大黄炮制后致泻效价明显降低,酒制后大黄降低19.98%,熟大黄降低62.90%,大黄炭降低91.49%。采用判别分析,初步建立大黄及其不同炮制品的药性品质模式识别方法,并在此基础上提出了基于生物效价检测的大黄不同炮制品质量控制建议。以大黄不同炮制品的类别作为应变变量,通过变量筛选得到由生物效价作为自变量建立的判别方程,正确率可以达到70.83%,提示生物效价可以作为评价大黄不同炮制品的药性品质差异的重要指标。以95%置信区间统计描述大黄不同炮制品的生物效价值波动范围,表明经过炮制后,大黄各炮制

品的生物效价波动范围明显小于生大黄,品质趋于稳定和均一。但大黄不同炮制品在生物效价方面存在重叠区,亟待从生物效价角度建立大黄的炮制规范和标准。

大黄除具有泻下攻积作用外,还具有活血化瘀、清热解毒、凉血活血的功效,而往往各种炮制品的功效特点不同,如活血化瘀多使用熟大黄、清热解毒多使用酒大黄等。因此要充分反映经炮制和配伍所产生的功效特点和方向的改变,可能就需要根据功效的不同,建立相应的生物效价检测方法,量化和表征不同炮制品的功效特长。但是目前囿于中药药理研究方法,许多中药功效发挥作用的机制尚未阐明,很难针对中药每个功效都建立一套生物效价检测方法。因此,选择生物检测方法应当首选药物功效的主要药理作用,抓住主要矛盾,并且必须能够量化、简便操作。本文就大黄最主要的功效和药理活性泻下作用建立了生物效价检测方法。炮制对致泻效价的改变,不仅能够更加切合不同人群和病情轻重的需要,而且可以在用于便秘之外的病症时,减少副作用发生。因此,致泻效价检测对于大黄的临床用药有重要的意义。今后随着中药药理学研究方法的日臻完善,还可以对大黄的活血化瘀、清热解毒等功效建立生物效价检测方法,以赋予不同的炮制品其不同活性的效价值,便于临床选择用药。

5 展望

基于生物效价检测的中药品质与药性研究方法是为临床服务的,中药生物效价的测定不仅可以作为临床处方剂量的依据,更有望实现像生物制品明确采用效价单位作为临床的剂量使用。但是这个过程不是一蹴而就的,也不可能在现阶段对所有的中药都建立中药效价检测方法。目前我们选择临床常用、疗效确切的大黄、板蓝根等进行探索研究,通过建立的生物效价检测方法对中药饮片建立效价标签,为临床医生处方遣药提供依据,不仅可以克服历来中医临床用药重经验等主观偏倚问题,更可以克服中药产地、炮制加工等带来的质量不均一引起的疗效不稳定问题。对于保证中医药临床疗效的重复性,提高中医药的整体医疗水平具有重要的价值。

参考文献

- [1]许利平,孙建宁,张冰. 中药寒热药性现代研究手段[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(1):61-62.
- [2]王鹏,王振国,欧阳兵. 中药功效与寒热药性相关性研究的方法学框架[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2011,

13(1):129-132.

- [3]程薇薇,刘建利,张宁,等. 评价中药寒热药性的实验方法研究[J]. 中草药,2010,41(7):1122-1126.
- [4]邢小燕,赵艳玲,孔维军,等. 动物行为学在中药寒热药性研究中的思考与实践[J]. 中国中药杂志,2011,36(4):519-524.
- [5]杨波,王振国. 植物类中药寒热药性与无机元素相关性研究[J]. 南京中医药大学学报,2011,27(2):109-112.
- [6]肖小河,金城,赵中振,等. 论中药质量控制与评价模式的创新与发展[J]. 中国中药杂志,2007,38(7):1-5.
- [7]鄢丹,肖小河,金城,等. 论中药质量管理模式的挑战与发展[J]. 中草药,2006,37(6):806-809.
- [8]吴燕芳. 药性刚柔辨[J]. 上海中医药杂志,1993,(6):29-30.
- [9]穆京生. 浅谈中药药性应有缓、急之分[J]. 上海中医药杂志,1996,(3):35.
- [10]邓家刚,秦华珍,秦海洸. 中药药性效应及物质基础的文献研究[J]. 河南中医,2007,27(5):82-84.
- [11]王普霞,周春祥. 基于“证—药效—药性观念及药性本质多元化”假说探讨中药药性本质[J]. 南京中医药大学学报,2006,22(6):345-347.
- [12]胡爱萍. 关于中药药性理论现代化的思考[J]. 光明中医,2006,21(10):20-22.
- [13]周海钧. 药品生物检定[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:11.
- [14]国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部,2010年版)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:191.
- [15]张贵君,李晓波,李仁伟. 常用中药生物鉴定[M]. 北京:化学工业出版社,2006:180.
- [16]杨明华,杨苏蓓,金祖汉,等. 益母草药材生物检定方法的研究(Ⅱ)——缩宫素、益母草量效关系和检定适用效应模式的建立[J]. 中药材,2002,6(6):409-411.
- [17]李会芳. 大黄炮制前后的药性品质的差异表征[D]. 成都:成都中医药大学,2008:112.

(收稿日期:2011-06-21;修回日期:2011-08-19)

[编辑:侯建春]

欢迎邮购《中医杂志》

1997年2、4、6期,8-12期,每册3.50元;1998年3-8期,10-12期,每册4元;1999年4-12期,每册4元,合订本65元;2000年2-12期,每册5.80元,合订本85元;2001年2-12期,每册6.50元,合订本95元;2002年1-12期,每册6.80元;2003年1-12期,每册6.80元,合订本105元;2004年1、2期,4-12期,每册6.80元,合订本115元;2005年1-7、9、11、12期,每册6.80元,合订本125元;2006年1-12期,每册7.30元,合订本135元;2007年2-12期,每册8.80元;2008年2-12期,每册9.80元;2009、2010年每册9.80元。2007-2010年合订本每年140元。2011年(半月刊),每册9.80元(缺5、6期),上半年合订本(1-12期)140元。《中医杂志》2006-2009年增刊每册40元。以上免费邮寄,如需挂号每件另加3元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街16号中医杂志社读者服务部,邮编:100700,电话:(010)64013164。