

在建立 GSP 文件系统时,企业结合自身实际,着眼于长远利益和全局利益,确定企业提高质量统一的宗旨和方向,制定切合实际的质量手册、质量方针、质量目标,形成企业自己的质量文化,同时继续保留工作标准文件,使文件系统既方便企业对外交流,又具有可操作性。

**2.4 强调企业最高管理者的作用** 同 GSP 的质量管理思想一样,ISO9001 体现了“以人为本”的思想,非常重视全员参与,规定组织内部各职能部门的质量管理职责和权限,对最高领导和管理者代表的领导作用提升了一个更高的层次。它要求最高管理者识别相关方的需求,分析组织本身优劣势,制定组织特点的质量方针,策划富有挑战性的质量目标,建

立共同的质量价值理念,合理分工授权,配备必要的资源,为人尽其才、物尽其用,创造质量管理的物质和人文条件。

在 GSP 的实施过程中,企业最高领导者不必在质量管理工作中事无巨细,事必躬亲,但是必须从宏观上对质量管理工作进行指导,对企业的内外环境进行考核评审,为组织策划正确的方针和目标,营造职工在质量管理活动中施展才能的良好环境,打破旧的质量文化,建立符合 GSP 要求的文化,把管理评审和自检相结合,从宏观上和微观上定期对企业的质量管理体系检查考核,发现问题,及时纠正,保持质量管理体系的有效性、适宜性、充分性。

收稿日期:2005-05-08

## 目前中药复方现代化研究的几种取向

刘福强,张恒弼,张白晶(中国人民解放军第二〇八医院,长春 130062)

**摘要** 在论述了中药复方在防治疾病中存在的现实,综述了近几年来国内外对中药复方制剂现代化研究几种不同的思路,即中药“植物化学”化模式;继承中药传统配伍模式;利用现代科学技术深层次的继承和发扬;拆方研究。中药现代化,是前无古人的事业,客观上应可多种方式的存在。

**关键词** 中药复方现代化;植物化学化模式;传统配伍模式;深层次继承与发扬;拆方研究。

**中图分类号:**R289.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2005)06-0333-04

中药是随着社会的进步而发展起来的一门科学,在古代由于科技不发达没有考察药物疗效的手段,从民间流传的神农尝百草推测,开始可能使用单味药,由于现实生活中复杂病、疑难病存在,单味药不能奏效,以及对中药知识的丰富,在治疗疾病过程中,出现几味药同时治疗。同样,逐渐体会到多味药物共用毒性降低和疗效的增加。故复方中药的形成,是临床治疗需要的结果。

随着中医药理论体系的建立和完善,中药复方早已不是简单几味药相加,而是有规律的配伍,与中医治疗疾病确认的病因和治则相吻合,现代实验研究,也证明其科学性。如四逆汤由炙甘草、干姜、生附子三味中药组成,单用附子,强心作用不明显也不持久,且有毒性,与炙甘草、干姜配伍(后者单用无强心作用),强心升压作用显著且持久。据研究认为甘草甜素的类肾上腺皮质激素样作用,有提高心肌对附子的敏感性,干姜兴奋血管运动中枢,促进了血液循环。又如伤寒论的麻黄汤由麻黄、桂枝、甘草、杏仁组成。其功能为发汗解表,宣肺平喘,从实验可知桂枝作用为解热,但较弱,与麻黄配伍,则解

热作用明显增强,麻黄为平喘药,与杏仁配伍后,则止咳平喘作用增强<sup>[1]</sup>。古方复方如此,即使在现在,也体现中药复方的有效性和优越性,如 2003 年 SARS 流行时,国家中医药管理局推荐 6 个预防性中药复方,在治疗方面,分早期、中期、极期、恢复期,推荐 4 个复方方案,其他如北京、广州等地也推出类似的治疗方案。这些处方在防治 SARS 方面起到积极作用。有人用中西药联合治疗 SARS,中药治疗方案按国家中医药管理局推荐的方案,进展期用国药 2 号,极期用国药 3 号,恢复期用国药 4 号。临床效果:中西药联合治疗组治愈率为 95.56%,死亡率为 4.44%,而西药对照组治愈率为 87.12%,死亡率为 12.88%。中西药联合治疗明显优于西药对照组<sup>[2]</sup>。此外,中药在 SARS 的不同病理环节有效,能明显改善非典症状,健康报载广州奇星药业有限公司生产的“新雪颗粒”,对高热症退热作用时间长、起效快、降温幅度大于 35%;伴有肺纤维化患者,在加用中药“SARS4 号”方,通过临床观察,发现部分患者肺部病变出现可逆性改变。国外对古方复方也很重视,如日本 1976 年从 7000 多个处方中,选出的 210

个汉方药生产,全部来自中国的古代医学文献,这些在中国已使用 2000 多年,在日本使用也超过 1000 年。可见中药复方自古至今是中医治疗疾病不可替代的形式。单味中药若从化学成分的角度而言,一种药材可能含成百上千的化合物,故亦可将一味中药视为一个复方。所以要搞清中药治疗疾病的物质基础,要使中药现代化,必需要从复方研究做起。

中药现代化是前无古人的一项庞大事业,需要通过不断试验,不断探索才能实现,因此在实现现代化过程中,可能有许多不同的思路和方法。在这方面已有许多论述,归纳起来大体上有四种不同模式<sup>[3,4]</sup>。

### 1 中药“植物化学”化模式

是目前日本、韩国采用的方法。这种方法是从中药材中分离提取有效的单体(化合物),然后将该单体或几种单体伍用,进行临床试验,筛选最佳配伍方案。该法药物成分含量、药理试验和临床试验指标均可以测定,这种做法实际是中药的植物化学化,或者说是仿效化学合成的混合物(西药复方)改为中药提取单体的混合物(复方)。

按照这一思路,首先要对中药材有效成分进行筛选和提取,每种中药材含有繁多的化合物,要找出其中活性成分,并分离提取;其次中药强调的是整体作用,故提取出的单体在临床不一定有明显效果,必须将这些单体化合物取适量并有序配伍,方能起到中药方剂的作用。虽然可以参照原来的中药方剂,但这种排列组合的药效学试验工作量是巨大的。这种做法确有一定优点:(1)只要严格控制生产工艺和产品质量标准,就能生产合格单体(化合物)。(2)无需严格药材产地,而且只要明确要什么化合物,可从甲中药材中提的,也可从乙中药材中提取,可以选择工艺简易、原材料价格低的中药做原料,如大黄素、大黄酚可从何首乌中提取,亦可从大黄中提取;(3)因为体积变小,理化性质明确,更便于剂型改革,如制成缓、控释制剂。(4)对难于吸收的 can 作技术处理,如水溶性差的,可用环糊精包合提高溶解度、吸收度。(5)提取可控制纯度,避免重金属和其他有害物质的污染。

### 2 继承中药传统配伍的模式

从中药方剂各味药材中提取并保留黄酮类、皂苷类、醌类、生物碱、有机酸、部分多糖等具有药效的成分,去除非药效的大分子物质(如树脂等)和小分子物质(如重金属离子等)。这就是所谓中药配伍的传统,即中国式的有效药物现代化道路。

这种方法的优点:(1)不必弄清确切的药物有效化学成分,如膜荚黄芪只要提取并保留黄芪总皂苷,不必弄清是黄芪苷 I 或 VIII。(2)因为是某一方剂中中药材的提取,不必弄清有效成分的配伍也不要弄清有效成分配伍之间量的关系。(3)可以用指纹图谱控制质量。

这种做法也存在一定问题,如:(1)必须制订统一的工艺,这种工艺能够按原来比例提取到原方中全部有药效的成分,不偏离原有中药方剂中配伍的药效成分量的关系;(2)这种方法提取的并不完全是有效成分,还有许多非有效成分包含其中,同时,很难知道有效成分是什么具体的化合物,即使知道几个主要成分,也很难判断它们之间的关系;(3)多种身份不明的化合物,理化性质也不清楚,给剂型改革带来极大困难。

### 3 利用现代科学技术深层次地继承与发扬模式

中医药有着深厚的中国文化和哲学基础,有完整的理论体系,目前中药事业基本上是在此基础上,继承传统处方、古老制剂和中医药传统理论向近代的工艺、剂型、质控、化学、植化、药理、毒理方向发展,但进展不快仍处于浅表的层次上。许多学者认为,我们应利用现代科学技术,深层次地继承发扬中医药理论和中药事业。对中医药的内容必须要用现代科学概念和语言解释清楚,并在此基础上发扬光大。

有一个例子值得我们从事中药现代化研究者借鉴的,即德国研究开发银杏叶制剂,他们研究了 30 多年,至今仍然是总黄酮和总内酯为有效部位的制剂,他们经过探索,没有提取单一活性成分,他们认为:(1)银杏叶有效成分尚未确切搞清楚;(2)活性成分是黄酮苷和萜类内酯;(3)其余成分本身没有明显活性,但除去以后,疗效降低。银杏叶的研究结论,正是中药的作用特点,即多成分相互作用,多靶点综合效应。值得指出的是他们用现代实验说清了道理,而我国许多研究,未能达到如此的深度。

无独有偶,最近 WHO 西太平洋地区讨论“传统医学地区战略草案”指出:“传统医学疗法与产品面临标准化的多重挑战。例如草药在许多重要方面有别于化学合成药物。草药通常包含大量化合物,而非一种单独的活性成分;一般并非所有的草药活性成分都被分离、描述和量化;一种或几种草药混合的效果取决于一种或几种草药混合后的药理活性;甚至一种植物也不是一个纯粹单一的化合物;常规的控制单体成分的技术可能不适用于复杂的草药。这就需要本地区国家间相互合作,使得对草药的标准

化控制达到协调一致”。由此可见,世界卫生组织对中药和其它国家传统草药的多成分综合作用特点和我国对中药作用特点的看法是类同的。世界上许多国家都有类似于中国的传统医药学,但唯有中医中药具有悠久的完整的科学的传统理论,有丰富的防治疾病经验。因此用现代科学来研究传统中药理论,明确中药复方起效的物质基础、作用靶点和质控方法,是继承与发扬中医药的迫切任务。

#### 4 中药复方的拆方研究

对中药复方实施拆方研究是对中药现代化研究的一个侧面,拆方方法常见的有:(1)撤药分析法,是从方中撤出一味或同一功效的一组药分别试验,即撤出的一组;原方留下部分及原方均要分别进行药效学试验;(2)简单拆方法,是在全方药效学评价基础上,对方中每一味药轮流逐一撤出,对原方留下部分和原方进行比较;或按君臣佐使关系,药物功效关系,药对关系等分成几组(一般以君药或功效显著药物为主,分别配合其它药物为一组)进行考察;(3)正交试验法,以方中的药味为因素,剂量作水平,作正交试验,从而筛选最佳配伍和最佳剂量。通常在拆方和药效学试验以后,还要经临床实际应用,以证实其治疗效果。其研究内容多种多样,分述如下:

##### 4.1 研究复方作用机理 对复方作用机理的探索,

较多通过药效学途径研究。如养阴活血方及拆方防治血栓作用的机理研究<sup>[5]</sup>(表 1)。

表 1 养阴活血方合方及拆方表

药名	生地	麦冬	玄参	石斛	丹参	川芎	当归
养阴活血方(合方)	1.2	1	1	1.2	1.5	1.2	1.2
养阴方(析方)	1	1	1	1.2			
活血方(析方)					1.5	1.2	1.2

注:量以份计算,如 1,即 1 份。

以上方剂浸泡、煎煮、浓缩、灭菌,经体内外药效试验,证实在降低全血和血浆粘度、血清纤维蛋白原、血小板聚集率(IC<sub>50</sub>)、血栓素(TXB<sub>2</sub>)、内皮素等方面,合方养阴活血方均优于析方(单纯的养阴方或活血方)。此结论也与中医理论相吻合。即养阴有滋补阴液促进血行之功;活血有化瘀祛滞之效。但单纯养阴不利祛邪,单纯活血则易于伤正。养阴与活血配伍,可起消补兼施之功。

4.2 研究方剂的最佳组合 对中药复方的药味和药量配比关系的研究,常采用正交设计或均匀设计通过药效学试验得出结果。如定喘汤及其拆方研究,拟从该原方九味中药筛出 3~4 味药组成新方<sup>[6]</sup>(表 2)。

表 2 合方及拆方表(单位:克)

药名	白果(去壳)	麻黄	苏子	甘草	款冬花	杏仁	桑白皮	黄芩	法半夏
定喘汤(原方)	9	9	6	3	9	9	6	6	9
拆方 1 号	27		15			15			
拆方 2 号	27	10	15			15			

经豚鼠、小白鼠离体、体内试验。从而证实拆方 1 号、2 号药味虽比原方减少,其功能、主治与原方同,而且不良反应较小。故定喘汤可从九味药改成四味或三味药组成新方。

##### 4.3 评价复方物质基础 通过拆方实验可以了解

复方内在质量,如化学成分。也进一步揭示了中药治疗疾病依靠多成分综合效应的特点。如中药黄连解毒汤由黄连、黄柏、黄芩和栀子组成,全方及拆方经水煎测定生物碱含量,其总生物碱见下表。

表 3 黄连解毒汤及拆方水煎剂总生物碱含量

组成	黄连	黄柏	黄柏+黄芩+栀子	黄连+黄芩+栀子	黄连+黄柏+黄芩+栀子	黄连+黄柏
总生物碱(%)	4.37	0.25	0.1	0.61	0.83	4.6

上表以黄连+黄柏水煎剂中总生物碱含量最高,为全方的 5.5 倍。而在临床治疗(清热解毒、清热化湿)复方优于单味生药,说明生物碱以合理比例,以及其它成分同时作用于机体药效较强,因此本

方物质基础是四味中药经水煎后所含的复杂化学成分,而不单纯是生物碱<sup>[7]</sup>。

以上论述了中药复方现代化的四种模式,各有其优缺点,今后如何发展,还有待于观察。

## 参考文献:

- [1] 叶永安,朱陵群. 中药复方血清药理学在中医研究中的应用的思考[J]. 中国中医基础医学杂志,2001,7(5):323.
- [2] 刘福强,王卫东,汤真. 抗病毒中药的研究进展[J]. 医药导报,2004,23(8):536.
- [3] 陈建海. 中药现代化两种不同思路的剖析[J]. 中草药,2002,23(1):1.
- [4] 谢培山. 中药现代化的取向与质量控制模式[J]. 中国新药与临床药理,2002,13(4):201.
- [5] 龚键宁,魏凯峰,卞慧敏,等. 养阴活血方及拆方防治血栓作用的机理研究[J]. 中成药,2003,25(2):1012.
- [6] 徐长化,孙江桥,李波,等. 定喘汤及其拆方的药理作用[J]. 中国医院药学杂志,2002,22(4):202-204.
- [7] 王凌,洪筱坤. 黄连解毒汤中生物碱含量的拆方研究[J]. 中成药,2003,25(11):912-914.

收稿日期:2005-07-09

## 论中药材污染的防治与控制

张文玉(山东中医药大学,山东 济南 250014)

**摘要** 本文通过对我国中药材污染现状的分析,围绕生产绿色中药材,阐述了加强中药材的病虫害防治及其污染控制的设想;提出了当前需要加大研究力度的一些课题,目的是确保中药材符合质量标准。

**中图分类号:**R288      **文献标识码:**A      **文章编号:**1006-0111(2005)06-0336-03

我国中药现代化对传统医药发展的八字方针是:“安全、有效、稳定、可控”。衡量中药材质量的标准除其自身的有效成分外,还包括化学农药、重金属和微生物等污染的程度。我国中药材中的农药残留及重金属等污染,是造成中药材质量下降的重要因素,并成为制约中药走向国际市场的主要障碍<sup>[1]</sup>。本文围绕生产绿色中药材问题作一探讨。

## 1 我国中药材污染的现状

从现有文献来看,中药材中普遍存在农药残留,有的还相当严重。上海中医药大学曾对全国各地300多种中药的农药残留量进行过普查,结果显示:全部样品均有六六六(BHC)残留,除吉林龙胆草、福建阳春砂等少数样品外,多有滴滴涕(DDT)残留。一些生药的重金属含量也远远超过WHO和国际粮农组织(FAO)规定的基线值。

**1.1 中药材污染途径** 中药材被污染的途径有3条:①直接污染。即种植过程中,将农药直接喷洒于土壤或直接喷洒到植株的茎、叶、花、果上,被植物吸收造成的污染,如有机磷、有机氯、咪喃丹等;②间接污染。即环境对药材的污染,药材生长土壤的基础污染,水源、大气的污染等是一些高残留性农药污染的主要原因;③食物链造成的污染。由于环境的污染,食物链也被污染和破坏,动物类中药材可以因

食物链的蓄积作用而被污染。如地龙的污染等。

**1.1.1 农药残留** 从目前中药材生产的实际情况看,造成农药污染的主要原因:一是农药品种使用不当。如大量施用有机氯、有机磷这两类高毒、高残留的农药。该类农药在人体内具有浓缩、累计及胚胎转移现象,其在土壤中的残留期也较长;二是滥用、误用农药问题严重<sup>[2]</sup>。大多数中药材产于老、少、边、穷地区,生产零星分散,农民缺乏相关的技术知识;三是采收时间不当,一些药材产区,在施用农药后不久(农药的降解期未过,如一些内吸性农药)就开始采收。

**1.1.2 重金属的污染** 鉴于在中药材中检测到的砷、汞、铅、镉等重金属元素的含量,常常超出我国和国际的限量标准,从而导致相应中药中这几种有毒有害元素随之增加。主要因素:一是由于长期单一连续使用含砷、汞、铅、镉等的化肥和农药,使土壤中其含量增加;二是对土壤选择不严。在我国有些地区的自然环境中某一种或几种重金属元素的含量较高,有的地区土壤和水是由于被工业“三废”(废气、废水、废渣)污染,引起土壤和水中这几种重金属元素含量增高。

**1.1.3 微生物污染** 由于土壤中微生物的数量多,根、茎、叶、花、果实和矿物类中药材的表面多带有土壤和空气中的微生物。有些中药材是在生产、加工和储藏等各个阶段,被某些微生物污染的。一些中成药中含有的某些微生物也源于此。

**1.2 中药材污染的特点** 根据文献报道及近几年许

作者简介:张文玉(1976-),女,讲师,主要从事药用植物栽培学研究。  
Tel:(0531)82613105,E-mail:zwenyu\_ad@163.com