

· 学术探讨 ·

复方配伍中的新成分、质量监控的理想指标^{*}

刘建利

药品的有效性、安全性和质量可控制性是三项最基本也是最重要的前提。中药复方是中医用药的主要形式,其有效性和安全性经过千百年的临床检验是可靠的。但由于质量缺乏可控制性,往往会出现辨证正确,处方无误而疗效不佳的现象。究其原因不是所用药物有问题,就是制剂方法不正确。质量不可控制也是中药制剂难以进入国际市场的一个重要原因。因此为保证中药复方的疗效和用药安全,为使中药制剂走向国际市场,必须制定严格的质量控制标准。这方面的工作已经引起了广泛的重视,但究竟选择什么样的质量标准却是值得推敲的。

中药不同于西药,其成分非常复杂,由多味药组成复方,成分就更加复杂,因此不可能也没有必要把复方中的每个成分作为指标。那么应选择什么成分作为指标呢?理论上应选择复方的有效成分作为指标,但由于对复方的有效成分了解有限,限制了对复方制剂质量的严格控制。以往在测定中药复方制剂含量时总是先从测定制剂某一成分开始,然后分析含有某些特殊成分的制剂,结果大部分工作被限制在单味药上。现在大量研究是从制剂着手,选取处方中两味药以上的有效成分为指标,同时测定其含量。如含升麻、柴胡、当归、甘草、黄芩和大黄六味药的乙字汤分析,选取其中番泻甙(A、B)、黄芩甙、汉黄芩甙、甘草甜素、阿魏酸等12种成分为指标。含桂枝、白芍的制剂选肉桂酸和芍药甙为指标,含黄芩、葛根的制剂以黄芩甙和葛根素为指标⁽¹⁾。这些方法比以往仅以一种或少数几种成分为指标有很大进步,但仍不完善。因为它虽可以保证复方中各单味药是正确的,但不能保证制剂方法和过程的正确。复方煎煮和制剂方法历来为医家所重视,如不按复方所规定的方法,则其所得制剂中化学成分的种类和含量难以保障,疗效和安全性也难以保证。李时珍说:“凡服汤药,虽品物专精,修治如法,而煎煮者鲁莽造次,水火不良,火候不良,则药亦无功。”徐灵胎说:“煎药之法,最宜深讲,药之效与不效全在乎此。夫烹饪失调度,尚能损人,说药之治病,可不讲乎”⁽²⁾。

因此为了保证复方制剂方法正确,还必须制定新的质量控制指标体系。

近年来随着复方疗效物质基础研究的开展,发现复方配伍中有新成分生成。例如早在六十年代初,对由十二味中药组成的复方天麻钩藤饮的化学研究,发现在复方水煎剂中牛膝的皂甙与桑寄生中酚性物质之间有明显的化学变化,变化的产物既不具有皂甙的溶血反应,也改变了鞣质及酚性物质遇三氯化铁所呈现的显色反应,还使本来对动物有效大毒性的桑寄生中的酚性物质明显减弱了毒性。对麻黄汤的研究发现,杏仁中苦杏仁甙水解产物苯甲醛和桂枝中的桂皮醛在煎煮时能与麻黄碱发生化学反应,形成两种很易分解的新化合物⁽³⁾。近年来,以薄层扫描对六味地黄汤进行“三补”、“三泻”配伍和全方成分比较,发现复方成分不同于单味药化学成分的加和。在薄层扫描图中出现了一些新峰,可能是配伍中生成的新化合物⁽⁴⁾。

我们在研究桂枝汤配伍过程中发现白芍中的成分芍药甙在桂枝汤配伍中水解生成了去苯甲酰基芍药甙元,而单煎白芍或者白芍与炙甘草配伍成芍药甘草汤则芍药甙并不水解。同时我们也发现了其他一些新成分。这个结果提示我们,复方配伍过程中的化学反应可能具有普遍性,而且单味药中相同的成分在不同的方剂中发生的反应可能也不同。我们认为如果选择复方配伍中产生的新成分和复方中存在的各单味药的代表性成分作为新指标体系,则不仅可保证复方所用药物正确,也能保证制剂方法和过程的正确,从而使疗效和安全性有充分的质量保障。

对于指标体系中各单味药的代表性成分,已有较多的分析方法可供参考。这里主要讨论复方配伍中新成分的检出及测定。

复方化学成分非常复杂,要在复杂成分中检出未知的新成分绝非易事。但在现代仪器条件下也并非全然办不到。关键是要合理选用分离和检出方法,并正确发挥现代仪器方法的优势。以下介绍几种方法及它们的优缺点:

1 薄层层析(TLC) TLC是常用的分离方法,可把复方及其组成之各单味药煎液用合适的有机溶剂萃取,萃取物分别点在同一TLC板上,比较它们的层析行为,则可能发现新成分。用制备TLC制得足够量

^{*} 国家自然科学基金资助课题(No. 39070965)

厦门大学化学系有机教研室(福建 361005)

的新成分,再做四谱,并结合各单味药中原有成分的消长,推测新成分的结构、来源及生成机理,进一步用拆方实验验证,并用化学合成的方法确证。该方法的优点是仪器设备简单,容易普及;缺点是 TLC 分离能力有限,对复杂成分常需多次反复试用不同的溶剂体系,而且对于不能显色、含量较小的成分,对于水溶性大不能被有机溶剂萃取的成分无法检出。

2 高效液相色谱(HPLC) 把复方及其组成之各单味药煎液或有机溶剂萃取物分别上 HPLC,选择合适的色谱柱及流动相可获得混合成分的分离。比较它们的保留时间以发现新成分。接着用制备型 HPLC 制得足够量的样品供四谱测定用,然后用上述 TLC 中对新成分测定结构相同的方法确定结构。该方法不仅分离能力强,灵敏度高,而且可选正相、反相及其他方式以达到最佳分离效果。对不能被有机溶剂萃取的水溶性大的成分照样可以分离分析。缺点是它的检出受检测器限制,只能对某一类成分有响应,例如若用紫外检测器只能对有紫外吸收的化合物适用。若用荧光或电化学检测器,只能对荧光或电化学活性的化合物适用。

3 HPLC 分离能力很强 如能配上一个灵敏度高的通用型检测器将能更好的发挥作用。质谱仪以其高灵敏度、通用、可给出结构信息而著称。两者的联用是分析科学上多年追求的目标。所幸现在这种仪器已经商品化,两者的联用是由电喷雾(Electro-spray)实现的。该方法是一种软电离方法,可给出被测物的分子离子(分子量)。如果用多级串联质谱 MS^n ($n=1-10$),则可选择分子、离子进行裂解得到碎片质谱,再选择碎片峰进行裂解,如此反复,可获得复杂分子的许多结构信息⁽⁵⁾。对于那些性质相似在 HPLC 中不能完全分离的成分,也可由质谱分别检出,因为质谱本身也有很强的分离能力,而且是以不同的分离机理(质荷比不同),这样强强结合,将使分离检出能力大大增强。对于用 HPLC 分离效果不理想的极性大的成分或离子性成分可用毛细管电泳代替 HPLC 分离并与 MS^n 联

用定性鉴定。

比较复方及各单味药煎液的 HPLC/MS 结果,就可能检出复方配伍中的新成分并获得分子量和结构信息。再以制备型 HPLC 制得一定量样品做 NMRIR 等以推测新成分结构。结合各单味药中成分的资料,推测新成分的来源及生成机理并用拆方实验验证,以全合成的方法确证新成分的结构,也可为定量测定新成分含量时提供标准品。

综上所述,虽然中药复方化学成分非常复杂,但如能正确利用各种分离分析方法结合必要时的合成方法,检出、鉴定复方配伍中产生的新成分是可能的。如果能鉴定出每个复方配伍中的新成分,根据新成分的结构特点,就可制定出合适的含量测定方法。一般用气相色谱法、HPLC、TLC 或 MS^n 即可,对于特别难分离的成分可考虑用 HPLC/MSⁿ 方法。

总之,随着对复方化学成分研究,特别是配伍中产生新成分的检出及含量测定的开展,一个以复方配伍中产生的新成分结合复方中存在的各单味药的代表性成分组成的新质量监控指标体系将会被建立起来。该指标体系通过控制复方中各单味药的正确及制剂方法的正确无误来确保复方制剂的疗效及用药安全,为中药复方制剂的现代化,为中药制剂走向国际市场扫清障碍。

参 考 文 献

1. 原 忠. 中药制剂质量评价的研究现状. 国外医学中医中药分册 1997; 19(3):41-42.
2. 王润生, 杨淑坤, 王继红. 中医复方研究和应用. 北京: 中国科学技术出版社, 1993:43-50.
3. 严永清. 关于加强中药复方化学成分的研究. 中药通报 1985; 10(2):3-5.
4. 李占永, 岳雪莲. 中药复方化学成分研究近况. 中国实验方剂学杂志 1996; 2(1):41-44.
5. 菲尼根·玛特. LCQTM: 台式 LC/MS 的新标准. 中国通讯 1995; (2):2-5.

(收稿: 1998-05-05 修回: 1998-09-20)