



· 学术探讨 ·

基于组分结构理论的鲜药物质基础研究思路与方法

贾晓斌^{1,2*}, 郑智音^{1,2}, 黄洋^{1,2}, 朱静², 谭晓斌², 马利华², 陈斌²

(1. 江苏大学药学院, 江苏镇江 212013;

2. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏南京 210028)

[摘要] 中药鲜药的应用是中医用药的一种特殊形式,我国有丰富的鲜药资源和长期应用鲜药的临床经验。很多研究表明,传统以鲜品入药的处方表现出特殊的功效,有着干品不可替代的疗效。但是,目前对鲜药物质基础的研究还处于初步阶段,很多鲜药药效物质基础并不明确,这严重阻碍了鲜药的现代应用和发展。该文结合鲜药研究的历史和现状,通过比较鲜药与干品在化学成分、有效组分和药理活性等物质基础方面差异,提出了基于“组分结构理论”的鲜药物质基础研究的新思路与新方法,以期合理开发利用中药鲜药资源提供参考。

[关键词] 鲜药;化学成分;组分结构;物质基础;思路与方法

鲜药是指未经任何可能导致药材成分改变或损失处理的“原生药材”,在药材采收后即行使用的中药原料^[1]。鲜药具有药鲜、汁纯、气味俱纯正、疗效确切、使用简单、方便以及廉价的特点,能最大限度地保留中药的活性成分而发挥着独特的疗效,特别是对于某些急症、表症及解毒、外治等方面,有着干品不可替代的功效^[2],一直受到历代医家的称崇。长期以来,国内对中药材的研究大都是针对干药材进行的,鲜药的应用并没有形成适应时代需求和中医药特色的规模化产业,其主要原因在于很多鲜药发挥药效的物质基础不明确。笔者希望人们重视对鲜药的物质基础研究,借鉴中医药长期积累的临床经验,结合现代先进科学技术,从鲜药物质基础研究和筛选具有新的疗效的药物,合理开发利用中药鲜药资源。

1 鲜药应用的历史与现状

中医临床应用鲜药的历史,可追溯到秦汉时期,我国现存最早的古医籍帛书《五十二病方》中就有“取薯蕷茎干治二升,取薯瓜汁二斗以渍之,以为浆,“饮之”,治疗牝痔(肛边生疮而出血者)。薯瓜(山药)汁的应用,是为用鲜药自然汁疗法的第一个范例^[3]。从大量的古代本草及方书文献中可以发现,许多药材以鲜品入药,鲜药在治疗疑难杂病、危急重症及解毒外治等方面有着优于干品的特殊效用^[4]。近几十年来受诸多因素的影响,国内在临床上较少使用鲜药,对鲜药的研究更少有人涉足。随着现代科学技术的进步,不断有研究表明:一些药材的鲜、干品在化学成分和功效方面均

有差异。然而,由于国内中药鲜药的研究仍处于起步阶段,公开报导的文献数量不多,尤其对鲜、干品所做的化学成分和药理活性对比研究及鲜药制剂商品化的报道极为少见,许多基础研究工作仍有待加强。相对而言,国外对鲜药的研究较为重视,在化学成分、药理作用、药效等方面都进行了深入研究,在法国、美国、日本等,近15年有近百种关于鲜药制剂的专利,并且开发出了很多制剂,如法国的SIPF制剂、德国的Immunopret Echinacea制剂、Espa-Imun滴剂、Phytodolor N制剂、香天葵汁、日本的妥胃-U片以及Resplant榨汁剂、Aescorin N软膏等^[5]。因此,现阶段国内应该加强对鲜、干品不同的化学成分和药效等物质基础研究,不断丰富和发展传统中医药理论,继承和发扬中医用药的传统和特色。

2 鲜药与干品物质基础和药理活性的差异

2.1 鲜、干药有效成分的差异

鲜药的物质基础是由多成分组成的复合体,化学成分复杂多样。许多方药在传统上是有效的,而在利用现代技术加工处理以后变得无效或疗效降低,这主要是由于鲜药在干制等加工处理过程中,化学成分的种类或含量发生了变化^[6],有时其主要药效成分也会发生变化,最具代表性的是青蒿素。青蒿素分子结构中含有过氧基团的倍半萜内酯,对热不稳定,易受湿、热、还原物质的影响而分解。药理研究表明,失去过氧基团的脱氧青蒿素抗疟无效,证明过氧基团是必需的活性基团。在青蒿素发现之初,研究者对原药材黄花蒿做了大量的探索研究和多次反复实验均未获得满意效果^[7-8]。经过多方面的考察和论证,认识到对原药材黄花蒿的加工处理过程破坏了过氧基团是影响青蒿素药效的主要因素^[9-10]。传统上对青蒿素的应用“绞取汁服”,是针对黄花蒿的鲜品进行,没有涉及对青蒿素过氧基团结构的破坏而显示抗疟疗效。经过“热提取工艺”后,破坏了青蒿素过氧基团使得抗疟

[稿件编号] 20110317010

[基金项目] 江苏省中医药领军人才项目(2006)

[通信作者] * 贾晓斌,教授,研究员,博士研究生导师,E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com



无效。很多中药在临床上,鲜品的疗效优于干品,有时甚至能发挥干品不具备的作用,这不仅仅是因为药材鲜用能最大限度地保留有效成分,主要还在于现代的一些加工方法的运用,尤其是提取方法不当,使中药有效成分不能最大限度地集中,甚至破坏了原药材中的一些活性高、结构不稳定的成分。还有些鲜药在干制过程中其有效成分的含量也会发生很大变化,Ewa Capecka^[11]等比较了3种唇形科植物鲜、干药材的抗氧化活性成分异同,发现维生素C和类胡萝卜素在3种鲜药中含量明显高于干品,尤其是维生素C的含量,鲜药比干品高90%以上。这主要是由于维生素C和类胡萝卜素化学结构中含有不稳定、容易被氧化的基团,在药材干制过程中,这2种成分很容易被氧化破坏,使鲜药中的含量明显高于干品。

2.2 鲜、干药有效组分的差异

2.2.1 挥发油类组分 含挥发油的药材在干制时除了挥发油含量会降低外,往往主成分种类也会发生变化,有时甚至会失去活性成分,有的还有新的成分生成。李计萍等^[12]从生姜和干姜的化学成分比较研究中,发现两者在化学成分定性和定量方面均有明显的区别,干姜总挥发油的含量低于生姜。鲜品徐长卿挥发油中的成分有17种,而干品中挥发油成分只有10种,其中有8种成分为鲜品与干品所共有,鲜品中有9种特有成分。在有效成分含量方面,由于小分子挥发性成分的损失,干品徐长卿挥发油中丹皮酚的相对含量低于鲜药^[13]。

2.2.2 黄酮类组分 孟江等^[14]研究三白草科植物的黄酮类组分时,从鲜鱼腥草中分离得到5个黄酮类化合物,而这5种成分在干鱼腥草中含量明显低于鲜品。王宝华等^[15]研究泡桐花鲜品与干品中的化学成分,发现鲜泡桐花中总黄酮和熊果酸质量分数分别为3.08%和426.2 mg·kg⁻¹,干泡桐花中总黄酮和熊果酸的质量分数分别为1.23%和62.35 mg·kg⁻¹;由总黄酮的质量分数测定表明,鲜泡桐花中总黄酮质量分数较高,经阴干后总黄酮的质量分数损失了64.6%。

2.2.3 萜类和皂苷类组分 从地黄中分离获得环烯醚萜苷类化合物24个,非苷环烯醚萜类11个,而有文献报道,环烯醚萜类化合物在干地黄中均不存在,在鲜地黄中可以出现^[16],这说明地黄干品在处理过程中某些环烯醚萜类苷类化合物脱去糖基而发生了一系列的化学变化,即鲜品处理过程中环烯醚萜类有不同程度的降解,其降解程度与糖的数目有关。王宏洁等^[17]报道了地黄经干燥、炮制后经HPLC测定,梓醇的含量与鲜品比较明显降低。马妮等^[18]比较了鲜、干三七中皂苷的含量,结果表明,鲜三七皂苷含量比干三七的皂苷含量高,而且3个单体皂苷降低程度依次为R_{G1} > R₂ > R_{B1},可能是在干燥过程中受热破坏所致。

2.2.4 酚酸类组分 鱼腥草的鲜用,近年来文献报道较多。孟江等^[19]比较鲜鱼腥草与干品中酚类成分的含量,发现鲜鱼腥草酚类成分含量高于干品,是干品的4.6倍。由此可

知,对鲜鱼腥草采用有别于干品的处理方法,可提高酚类成分的含量,为鲜药研究提供了一定的科学依据。

2.2.5 其他组分 糖类具有抗肿瘤等多种药理作用,据历代本草和医书记载,在止血、清热生精功效上鲜地黄胜于干地黄,且鲜地黄中的还原糖和多糖的含量高于干地黄^[20]。M B Hossain等^[21]分析唇形科植物鲜品与干品的抗氧化活性,最强的抑制亚油酸的过氧化表现在新鲜的薄荷科芬芳植物,其中柠檬香脂和类胡萝卜素的含量比干品高,说明化合物干燥时活性成分的含量会有很大的损失。

2.3 鲜、干药整体药理活性的差异

现代研究表明,鲜药由于含有大量的自然汁,养阴之力优于干品,治疗效果更佳。王泽民^[22]应用中药鲜药为主治疗难治性白血病进行76例临床观察,全缓解率达48.7%,部分缓解率为18.4%,总缓解率为67.1%,方中均为鲜药。杜双有等^[23]通过药效学实验,发现新鲜花前期益母草制成的鲜益母草胶囊,对大鼠离体子宫和在体子宫的收缩作用,均强于市售干燥益母草的制成的益母草浸膏。孟江等^[24]比较鲜、干鱼腥草的药理活性,通过体外抑菌法、浓氨水诱导咳嗽、二甲苯致小鼠炎症等实验,证实鲜鱼腥草的抑菌、止咳、抗炎作用优于干品。梁爱华等^[25]从止血和免疫作用方面,比较鲜地黄与干地黄的部分药理作用,发现鲜地黄汁、鲜地黄煎液和干地黄煎液均在一定程度上拮抗阿司匹林诱导的小鼠凝血时间延长,但鲜地黄汁的作用明显强于干地黄。A Chudnicka等^[26]研究新鲜果汁与干植物水提液的酶活性,发现新鲜果汁具有较高的酶活性,而植物材料由于干燥导致酶活性下降。研究表明,对于有些药材中含有某些特殊的不稳定的成分(尤其是易氧化、挥发以及易分解的成分),在干制过程中,会出现成分的流失^[27],而鲜药的成分种类、各成分含量以及各成分含量之间的比例对疗效的差异影响很大^[28]。

3 鲜药物质基础研究思路与方法

当前研究鲜药物质基础的方法较为单一,中药药效是多成分、多靶点的综合效应,仅仅通过比较鲜药和干品的主要成分的含量来讨论鲜药有别于干品功效的物质基础是局限的,并不能从根本上阐释鲜药的物质基础。

中药物质基础是由多成分构成的,但多种成分并不是简单的堆积,而是一个有序的整体,具有“三个层次多维结构”^[29]:单体成分是其最基本的单位,为中药的第1个层次;相似的单体成分按照一定的比例构成了组分,为中药的第2个层次;不同的组分又按照一定的比例构成了中药复方的整体,为中药的第3个层次。组分与组分之间,组分内部成分与成分之间的这种量的比例也是一种“结构”,这就是方药物质基础研究的“组分结构理论”假说^[30]。鲜药与干品物质基础的差异,表现为成分或组分质或量的变化,本质上是改变了中药的组分结构,最终表现为整体药理活性的差异。

研究鲜药的物质基础不能局限于探讨某个化学成分含

量的多少,笔者认为研究鲜药的物质基础应该在“组分结构理论”的指导下,采用从整体表征逐步分解到微观解析表征的方法,即先从第3个层次,从整体上把握鲜药作用的药理药效物质基础,然后结合现代分离分析技术对各组分和单体活性成分进行深入的研究,逐步解析中药的组分结构,最终找到鲜药发挥药效的物质基础,进而优化组分结构,并运用于临床。同时,对鲜药物质基础的研究还需要充分结合中医药理论和现代先进技术的运用。

鲜药物质基础研究的切入点:借鉴前人的经验从天然资源中筛选药物,寻找新的有效成分,是创制新药的一条捷径。对中医文献记载或中医临床及民间可用的中药鲜品,选择毒性小、安全性高的进行初步研究,筛选出有价值的鲜药,以主要药效为指标,进行鲜药与干品的比较研究。对于鲜药和干品在药理药效上有较大差异的药材,可作为鲜药研究的切入点,尤其要集中力量深入研究。通过药效模型筛选,确定鲜药产生药理作用的特有指标性成分质或量的变化。质的变化表现为,与干品相比,鲜药具有新的药理作用;量的变化表现为,与干品相比,某一药理作用的加强;并以此作为新药发现的一个重要方向,研究路线见图1。

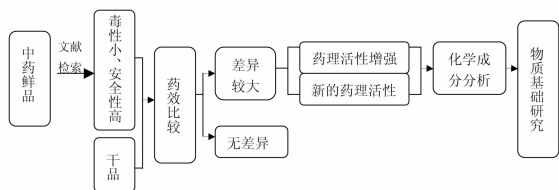


图1 鲜药物质基础研究的切入点

鲜药物质基础研究的方法手段:在“组分结构理论”指导下,对鲜药材先进行榨汁处理,结合药效筛选以及各种分析手段,建立谱效关系,阐述鲜药发挥药效物质基础的整体性结构;再利用现代分离技术手段,如膜分离、固相萃取、大孔吸附树脂、葡聚糖凝胶等方法,有目的的将鲜药榨汁部分富集成酚酸、黄酮、萜类、糖类、蛋白质类及微量元素等几大类组分,结合药效筛选模型,对各个组分进一步构建谱效关系,采用现代分析技术,如 HPLC, GC, LC-MS/MS 等分析鲜药物质基础各组分内部的配比和结构;在第2,3层次研究的基础上,继续对物质基础的最基本单元进行解析,运用现代仪器分析方法和化学手段,获得具有稳定结构的单体成分。与此同时,建立细胞和动物模型进行整体筛选或组分间配伍配比筛选,通过几种筛选模型的结合,确定鲜药的有效组分和功能组分。同时,对鲜药的物质基础研究,不能完全采用干品的研究思路和加工处理方法(如加热、回流提取等),对鲜药材应采取一些特殊(如常温榨汁、冷冻干燥等)处理手段,最大限度保留其有效成分,最终保持其发挥最佳疗效。具体解析过程见图2。

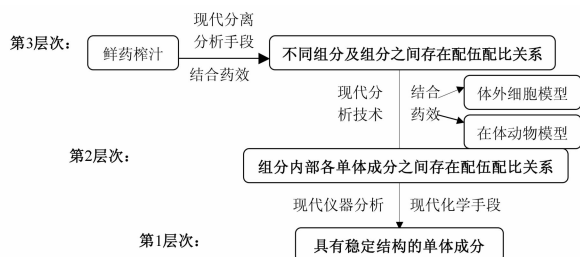


图2 鲜药物质基础解析示意图

对于某些成分药效不明显的鲜药,还可以建立 ADME 评价体系,通过研究血液中成分来完成鲜药药效物质基础的研究。对于某些化学成分不进入血液发挥作用,直接在胃肠吸收过程中通过调节酶的活性或助溶起到促进其他成分的吸收,血液成分研究不能完全确定鲜药药效物质基础。因此,建立 ADME 评价体系,通过 Caco-2 模型、在体肠灌注模型、药物与血清蛋白结合模型等研究鲜药某些组分的吸收、分布、代谢、排泄及各成分间的相互作用,可以为鲜药物质基础的研究提供一定的科学依据。尤其是对鲜品在疗效上确有差异的药材,从化学成分和药理学上对鲜药进行研究,找出鲜药具有独特疗效的活性成分和使之保持稳定的方法,才能科学地使用鲜药,保证其确有可靠的疗效。

4 结语

运用鲜药治疗疾病,是祖国传统医药学的特色之一。鲜药的应用贯穿于中医药学起源和发展的全过程,具有令人鼓舞的发展前景,但很多鲜药物质基础不明确,严重阻碍了鲜药的广泛应用,也影响鲜药发展的国际化。就目前情况来看,仍缺少优质的理论的指导和先进的科学技术对鲜药物质基础进行深入的研究。本文将“组分结构理论”应用于鲜药物质基础的研究,为丰富和发展传统中医药理论、合理开发利用鲜药资源提供了新的思路和方法,为促进中药鲜药的现代化、国际化以及中药鲜药制剂研发提供了新的方向。

【参考文献】

[1] 曾建国. 基于鲜药材的中药现代炮制技术[J]. 中草药, 2009, 40(1):1.
[2] 李培海. 浅论中药材的鲜用和陈用[J]. 河南中医药学刊, 2000, 15(5):16.
[3] 倪士峰, 巩江, 骆蓉芳, 等. 国内鲜药的药学研究现状[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(4): 349.
[4] 郭信涛, 李建生, 石怀芝. 鲜药沿革考略及发展思路[J]. 北京中医药, 2000, 12(2):45.
[5] 唐海华. 论苗药学九大特色[J]. 中国民族医药杂志, 2008, 14(5): 31.
[6] Cesare D, Forni L, Viscard E, et al. Changes in the chemical composition of basil caused by different drying procedures[J]. J Agr Food Chem, 2003, 51(5): 3575.
[7] 陈毅平, 牛晓静, 陈双英. 继承和发扬相结合——中药青蒿的研究过程与启迪[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(9): 2159.



- [8] 吴毓林. 青蒿素——历史和现实的启示[J]. 化学进展, 2009, 21(11): 2365.
- [9] 陈秋实, 陈孟兰, 范晶. 青蒿素提取研究进展[J]. 武汉生物工程学报, 2007, 3(2): 120.
- [10] 赵生芳, 张瑞琴. 青蒿的研究现状[J]. 中国药师, 2003, 6(11): 733.
- [11] Capecka E, Mareczek A, Leja M. Antioxidant activity of fresh and dry herbs of some Lamiaceae species [J]. Food Chem, 2005, 93(2): 223.
- [12] 李计萍, 王跃生, 马华, 等. 干姜和生姜主要化学成分的比较研究[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(11): 748.
- [13] 张永清, 李萍, 王建成, 等. 鲜品与干品徐长卿挥发油成分分析[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(14): 1205.
- [14] 孟江, 董晓萍, 姜志宏, 等. 鲜鱼腥草的黄酮类化合物研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(16): 1335.
- [15] 王宝华, 高增平, 江佩芬, 等. 鲜泡桐花与阴干泡桐花化学成分的对比较研究[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(3): 56.
- [16] 刘彦飞, 赵宇, 武卫红, 等. 地黄的化学成分及其在加工炮制过程中的变化[J]. 国外医药·植物药分册, 2007, 22(3): 102.
- [17] 王宏洁, 边宝林, 杨健. 地黄中梓醇变化条件的探讨[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(7): 408.
- [18] 马妮, 高明菊, 曾江, 等. 鲜三七和干三七皂苷含量的比较[J]. 中草药, 2004, 35(1): 92.
- [19] 孟江, 董晓萍, 赵中振. 冻干鲜鱼腥草/干品酚类活性成分的HPLC含量测定[J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(3): 145.
- [20] 李计萍, 马华, 王跃生, 等. 鲜地黄与干地黄中梓醇、糖类成分含量的比较[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(5): 300.
- [21] M B Hossain, C Barry-Ryan, A B Martin-Diana, et al. Effect of drying method on the antioxidant capacity of six Lamiaceae herbs [J]. Food Chem, 2010, 123(1): 85.
- [22] 王泽民, 杜艳林, 王婧, 等. 应用中药鲜药治疗急性白血病经验[J]. 北京中医药, 2008, 27(1): 51.
- [23] 杜双有, 杨明华. 从鲜益母草胶囊的研制谈中药鲜品的开发[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(10): 803.
- [24] 孟江, 宗小萍, 董晓萍. 鲜、干鱼腥草的药效学实验比较研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6): 1135.
- [25] 梁爱华, 薛宝石, 王金华, 等. 鲜地黄与干地黄止血和免疫作用比较研究[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(11): 663.
- [26] Chudnicka A, Matysik G. Research of enzymatic activities of fresh juice and water infusions from dry herbs [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 99(2): 281.
- [27] Diaz-Maroto M, Perez Coello M, Cabezudo M. Effect of different drying methods on the volatile components of parsley (*Petroselinum crispum* L.) [J]. Eur Food Res Technol, 2002, 21(5): 227.
- [28] 黄海燕, 卢晓峰. 中药鲜药的现代应用浅析[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(1): 61.
- [29] 贾晓斌, 陈彦, 李霞, 等. 中药复方物质基础研究新思路和方法[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(5): 420.
- [30] 贾晓斌, 封亮, 陈彦, 等. 夏枯草肺癌化学预防物质基础研究思路与方法[J]. 中草药, 2009, 40(2): 316.

Ideas and methods of fresh herb basic research based on constituent structure theory

JIA Xiaobin^{1,2*}, ZHENG Zhiyin^{1,2}, HUANG Yang^{1,2}, ZHU Jing², TAN Xiaobin², MA Lihua², CHEN Bin²

(1. School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China;

2. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

[Abstract] Application of fresh herbs is a kind of special forms of traditional Chinese medicine. In China, there is a long and rich experience in clinical application of fresh herbs. Many studies showed that the efficacy of fresh herbs was better than that of dried herbs, but the further study about the difference of their chemical composition, effective components and the overall material basis were few. In this paper, the ideas and methods to study on material basis of the fresh herbs by comparing the difference of the fresh and dry herbs in medicine chemical composition and pharmacological activity of effective components with modern advanced separation, analysis and screening technology under the "Constituent structure theory" were proposed. It was an effectual method for studying on the reasonable development of Chinese medicine and fresh herbs resources.

[Key words] fresh herbs; chemical composition; constituent structure theory; material basis; thoughts and methods

doi:10.4268/cjmm20111831

[责任编辑 马超一]