

· 学术探讨 ·

关于经典名方研发的一些重要关键信息和科学问题的几点看法

王智民¹, 刘菊妍², 王德勤³, 李春¹, 闫利华¹, 刘晓谦^{1*}, 冯伟红¹, 高慧敏¹,
仝燕¹, 朱晶晶¹, 匡艳辉³, 陈两绵¹

(1. 中国中医科学院 中药研究所 中药质量控制技术国家工程实验室, 北京 100700;
2. 广州医药集团有限公司, 广州 510103; 3. 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广州 510515)

[摘要] 笔者拟针对中药经典名方研发中的重大关键技术问题进行分析, 以期对经典名方的开发提供参考。首先, 针对长期困惑行业的古代计量换算为现代计量单位的问题进行全面的阐述, 认为“一两=3 g”更为合适。其次, 针对从传统砂锅煎制的基准样品(ABS-C)的质量向实验室工艺、中试工艺、工业生产上的质量一致性转化的评价给出了评价模型和原则, 一致性评价模型为 $\xi_{\text{ABS-X}} = K_1(Q_1^{\text{ABS-X}}/Q_1^{\text{ABS-C}}) + K_2(Q_2^{\text{ABS-X}}/Q_2^{\text{ABS-C}}) + \dots + K_i(Q_i^{\text{ABS-X}}/Q_i^{\text{ABS-C}}) = \sum K_i(Q_i^{\text{ABS-X}}/Q_i^{\text{ABS-C}})$ ($i=1, 2, 3, \dots, n$), 式中 ABS-X 表示实验室基准样品(ABS-L), 中试 ABS-C(ABS-mP)或产业化生产 ABS-C(ABS-P); $\xi_{\text{ABS-X}}$ 为 ABS-L, ABS-mP, ABS-P 各级工艺与 ABS-C 的质量一致率, K_i 表示各质量评价指标(i)的权重, $Q_i^{\text{ABS-X}}$ 为 ABS-L, ABS-mP, ABS-P 的各质量评价指标(i)数据, $Q_i^{\text{ABS-C}}$ 为经典名方 ABS-C 中各质量评价指标的数据(或均值)。再次, 针对药效物质不清楚药味的质量控制, 应深入开展其化学成分研究, 必要时, 应依据经典名方的主要功效或适应症所对应的体外测定指标等开展生物测定法研究。最后, 对于一些药味的特殊炮制, 其炮制方法、工艺、饮片标准存在难以制定的问题, 建议应深入梳理其特殊炮制方法的科学内涵和历史沿革, 总结其工艺特性, 模拟现代炮制工艺和路线, 进而制定相应炮制方法和质量标准。

[关键词] 中医药; 经典名方; 基准样品; 古今剂量折算; 质量一致性评价; 炮制方法

[中图分类号] R289; R28; R96; TQ018 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)01-0212-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211852

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210805.1600.003.html>

[网络出版日期] 2021-08-05 17:03

Views on Key Technical Problems in Research and Development of Famous Classical Formulas

WANG Zhi-min¹, LIU Ju-yan², WANG De-qin³, LI Chun¹, YAN Li-hua¹, LIU Xiao-qian^{1*}, FENG Wei-hong¹,
GAO Hui-min¹, TONG Yan¹, ZHU Jing-jing¹, KUANG Yan-hui³, CHEN Liang-mian¹

(1. National Engineering Laboratory for Quality Control Technology of Chinese Herbal Medicines, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
2. Guangzhou Pharmaceutical Holdings Co. Ltd., Guangzhou 510103, China;
3. Guangzhou Baiyunshan Hutchison Whampoa Chinese Medicine Co. Ltd., Guangzhou 510515, China)

[Abstract] In this paper, the key technical problems in the research and development of famous classical formulas are analyzed. Firstly, the puzzled problem for a long-time, which is conversion relationship from medicinal metrology of Han dynasty (HD) to that of modern (gram, g), is comprehensively expounded that

[收稿日期] 20210726(008)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09721004)

[第一作者] 王智民, 研究员, 从事中药化学和质量评价研究, Tel/Fax: 010-84014128, E-mail: zhmw123@263.net

[通信作者] * 刘晓谦, 研究员, 从事中药制剂和质量评价研究, Tel/Fax: 010-84017310, E-mail: lianyu1127@126.com

one *Liang* (两) of HD=3 g is more appropriate. Secondly, the model and principles of quality consistency evaluation are given for the transformation from the quality of authoritative basic sample prepared by casserole (ABS-C) to the quality consistency in Laboratory process, pilot-scale process and industrial production. The consistency evaluation model is $\xi_{ABS-X} = K_1 (Q_1^{ABS-X}/Q_1^{ABS-C}) + K_2 (Q_2^{ABS-X}/Q_2^{ABS-C}) + \dots + K_i (Q_i^{ABS-X}/Q_i^{ABS-C}) = \sum K_i (Q_i^{ABS-X}/Q_i^{ABS-C}) (i=1, 2, 3, \dots, n)$. In the formula, ABS-X means laboratory reference sample ABS-C (ABS-L), pilot-scale ABS-C (ABS-mP) or industrial production ABS-C (ABS-P), ξ_{ABS-X} means the quality consistency rate or similarity degree of ABS-L, ABS-mP and ABS-P processes with ABS-C, K_i means the weight of each quality evaluation index (i), Q_i^{ABS-X} is the data of i in ABS-L, ABS-mP, ABS-P samples, and Q_i^{ABS-C} is the data (or mean) of i in ABS-C sample. Thirdly, in order to control the quality of the herbal medicines whose active ingredients were unknown, their chemical constituents should be studied deeply, and if necessary, the bioassay research should be carried out according to the main efficacy or indication of famous classical formulas. Finally, for the special processing of some herbal medicines, it is difficult to formulate the processing method, technology and standard of prepared slices. It is suggested that the scientific connotation and historical evolution of the special processing method should be thoroughly sorted out, and its technological characteristics are summarized, the modern processing technology and production processes are simulated, and then the corresponding processing methods and quality standards are formulated.

[Keywords] traditional Chinese medicine; famous classical formulas; reference sample; ancient and modern dose conversion; quality consistency evaluation; processing methods

自《中华人民共和国中医药法》(以下简称《中医药法》)颁布以来,从《古代经典名方目录(第一批)》发布,到中药经典名方系列指导原则或管理办法等的相继出台,经典名方研发已从前期如火如荼的高潮期(2018—2019年)进入到了当前的迷茫期或困惑期。尽管国家药品监督管理局相继发布了系列技术指导原则等文件,解除了诸多困扰研发与生产的重大关键问题,但无论是管理者或是研发者,仍有不少的困惑和难题,其核心难题包括4个方面:①传统计量单位(两、钱、斤等)与其国际计量单位的折算方式,依照已发布的关键信息^[1],一些品种无法进一步研发;②砂锅煎药[基准样品(authoritative basic sample prepared by casserole, ABS-C)]如何向工业化生产工艺进行“四级转换”;③一些药效物质不明确或没有对照品的药味的质量控制无法开展;④一些药味的特殊炮制方式无法复制,即饮片炮制方法和标准难以制定。中医药的发展要传承精华、守正创新,就应该弄清楚精华何在、哪些方面该守、经典名方研发该不该一成不变的“原汁原味”等系列问题。为剖析上述难题,笔者就经典名方研发过程中的一些问题和理解进行阐述,仅供参考。

1 关于经典名方已发布的关键信息的问题

依照已发布的《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》(以下简

称“发布稿”)的处方剂量进行研发,在实际工作中会碰到一些问题,例如,张仲景所拟药方(简称“仲景方”)若按“一两=13.75 g”计算,砂锅煎药时的加水量和煎出物均较少,难以对接工业化生产。

以苓桂术甘汤为例,其处方信息见表1。发布稿的加水量(1 200 mL/165.6 g)约7.25倍,在该换算计量下,仲景方的加水量一般为5~7倍,且煎1次,所制得ABS-C的出膏率低,一般在10%~15%,与当前临床煎药方式所得到的汤剂内容物严重不符;后续实验室工艺、中试工艺、大生产工艺均为“封闭性”的回流提取方式,即便按照上述加水量(刚刚没过药面)进行提取,其出膏率也远高于砂锅煎药的出膏率,也就是根本无法保持后续工业化提取方式所得的中间体与ABS-C在出膏率上基本一致,更不用说有效成分的提取率或转移率等问题。因此,以“一两=13.75 g”的换算方式进行经典名方研发,将难以实现中试样品和工业化中间体与ABS-C在出膏率、成分转移率等方面的质量一致性和可比性。

按照《方剂学》^[2]的处方(一两=3 g),其加水量(1 200 mL/36 g)约33.3倍,该换算计量下仲景方的加水量一般为25~35倍,1次煎取的出膏率在20%~40%,可以满足后续的研究和工业化“少水多煎”的实际情况,如煎煮2次,每次加水6~10倍,这样不仅出膏率能满足生产需求,还与当前临床煎药的出膏率相符,且有效成分也能得到充分提取,节约能源。

表1 苓桂术甘汤的日用处方及用法用量

Table 1 Daily prescription and usage of Lingui Zhugantang

药味	发布稿		处方剂量 ^[2] /g	传统用法 用量
	处方剂量/g	用法用量		
茯苓	55.20	上四味,以水	12	上四味,以水
桂枝	41.40	1 200 mL煎煮, 煮取 600 mL,	9	六升,煮取三 升,分温三服
白术	41.40	分3次温服	9	
甘草	27.60		6	

对于《伤寒论》计量换算的争议由来已久,国内有一两为3, 13.75^[1], 15^[3], 13.750~15.625 g等意见。日本学者考证《伤寒论》之剂量有一两=1.2 g(大冢敬节), 一两=1 g(龙野一雄)及一两=1.6 g(栗岛行春)等不同观点^[4]。其实古人早已认识到了这个问题, 1 500多年前陶弘景在《本草经集注》云:“古方唯有仲景,而已涉今秤,若用古秤作汤,则水为殊少,故知非复秤,悉用今者尔。”这是从临床实际出发,在计量换算方面的重要论断。之后,孙思邈曰:“古今之人大小有异,所以古人服药剂多,无稽之言,莫此为甚。今之用药定以三两为今一两,三升为今一升。”全小林院士承担的国家重点基础研究发展计划(“973计划”)项目凝聚出了专家共识^[5]为预防性用药时,经典名方一两可折合1~3 g(日本汉方药采用一两≈1 g进行生产^[6]);慢性疾病用药时,经典名方一两可折合3~6 g;急危重病用药时,经典名方一两可折合6~9 g。综上所述,一两的换算方式尚需仔细分析。

1.1 “一两=3 g”标准为大多数医家所采用 ①李时珍的研究结论为现代医家所公认。李时珍在《本草纲目》云:“古今异制……古之一两,今用一钱可也”;张景岳在《景岳全书·古方八阵·补阵》“《金匱》小建中汤”的按语中提到“今方俱改两为钱”,也印证了此种观点;吴绛《伤寒蕴要》,李中梓《伤寒括要》,李文荣《知医必辨》,陈修园《医学实在易》,汪昂《汤头歌诀》等也均支持此种观点。经典名方剂量的一两折为一钱时,明朝一钱约合3.75 g;另一种算法为一钱=500 g(1斤)/16(旧制十六两)/10(旧制十钱为一两)=3.125 g≈3 g,即“一两=3 g”。明清以后,其已成医家用药之常制,结合中医药是师带徒的传承制,再加上中医药辨证施治的特色,单纯用“考古计量”所得出的“一两=13.75 g”等的换算方式是不符合临床实际的。②《〈伤寒论〉方药剂量与配伍比例研究》的处置标准。该书通过分析东汉度量衡的现代考证结果(一两=15 g)和当代各方剂临

床实际用量,对112首《伤寒论》所载方剂的用药剂量提出了现代参考剂量,实际按照“一两≈3 g”进行了处置,这是比较客观和务实的。③近代中医药教材等均采用“一两=3 g”的处置标准。1964年版《伤寒论讲义》,1979年版《方剂学》,1993年版《中医方剂大辞典》,2001年版《简明中医辞典》,1986年版《中药大辞典》等专著,均采用“一两=3 g”的处置标准,表明该处置标准为大多数中医学家所采用和认可。④按“一两=3 g”的仲景方用量符合临床实际和各版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)相关规定。按“考古计量”之“一两=13.75 g”计算,所有的仲景方日剂量处方均违背《中国药典》的法定用量,若按该计量遣方,其临床处方用量是不符合规定的,也不符合当今临床实际用药量范围和所有仲景方文献报道的临床用量范围。

1.2 以“考古计量”之“汉代通用秤”对中医药计量进行推算是不妥的 尽管有诸多矛盾和悖论,但还是有诸多剂量换算的争议,这可能与其依据为出土文物的“汉代通用秤”来推算有关。汉朝,特别是王莽时代,其政权的更迭乃度量衡钱币等多次变革所致,刘秀复辟始建东汉(公元25—220年),但是东汉,特别是末年,各地仍豪强林立甚至割据,加上交通不便,各地度量衡变化极大,并由此引发系列的社会矛盾。张仲景所处的时代正是东汉末年的战争时期,他与曹操(公元155—220年)年龄相当,当时的社会场景是“出门无所见,白骨蔽平原”,老百姓处在饥饿、逃荒和避战乱中,三国时代的度量衡也因此各地为政,缺乏全国统一的制式。因此,说明以东汉某地出土的“量具”为依据之“考古计量”进行中药处方剂量换算是不合适的。

1.3 历代中医药家一直在纠偏 晚张仲景200多年的陶弘景(公元456—536年)对仲景方的计量错误进行了纠偏,为避免在度量衡理解上的偏差,其给后人做了具体的详细描述:“方寸匕者,作匕正方一寸,抄散取不落为度”“以药升分之者,谓药有虚实轻重,不得用斤两,则以升平之”“如小豆者,今赤小豆也,粒有大小,以三大麻子准之。如大豆者,二小豆准之。”但鉴于交通、地域等因素,许多计量也不可能完全涵盖或确切。100多年后,孙思邈(公元541—682年)在陶弘景的基础上,又对计量的不准确之处进行了补正,为澄清歧义大者,进行了直接更正,如“枣有大小,以三枚准一两;……吴茱萸一升,五两为正;菟丝子一升,九两为正;……地肤子一升,四两为正,此其不同也。云某子一升者,其子

各有虚实,轻重不可通以秤准,皆取平升为正。”“甘草一尺者,重二两为正。”另外,古书记载有各种“秤”,如“古秤”“晋秤”“南秤”,但中医药所用的是“药称”,因此,以今推古的“考古计量”换算是有待商榷的。

现代中医药学家为解释上述剂量换算上的悖论,给出各种解释或理由,以期还原临床用药量的历史真相并与临床的实际用量相符,例如,远古许多方剂可能为鲜药入药^[7];明代医家临床用药剂量多为仲景方药量的1/10~1/3,明代医家临床常用剂量范围与现行《中国药典》规定的剂量范围较为接近^[8]等,进一步说明“一两=13.75 g”是缺乏临床依据的。最后,笔者认为全小林院士的计量折算是符合中医临床实际和辨证施治原则的,但作为中药新药开发时,其处方量必须固定,因此,在经典名方研发中按照“一两=3 g”的处置方式是合适和方便的,因为在未来新产品上市后,由于经典名方被定为处方药,医生可以依据患者病情的实际来合理调配患者的服用量,例如,1个处方量的经典名方制成3包颗粒剂(如10 g/袋)后,预防性用药,3次/d,1袋/次;慢性疾病,3次/d,2袋/次;急危重病,3次/d,3袋/次。

综上所述,处方中药味间的比例是必须牢记和传承的,是“正”必须要守,因为药味间不同的比例可能是不同的方剂(如左金丸与反左金丸等),而具体的“两与g”间的折算量是次要的,在新药研发时以一两为3 g进行处置是科学的,具体临床调剂时可由临床医生来决定,这不仅符合《中医药法》中“至今仍广泛应用”的规定,也符合辨证施治的精髓^[9]。

2 砂锅煎药 ABS-C 向工业生产的“四级转换”问题

为掌握传统砂锅所得到汤剂的内在质量等信息,国家药品监督管理局提出了基准物质(现修改为 ABS-C)的概念,并提出了一系列注册要求,这对于“守正”是非常重要的。但仍存在很多困惑:①以砂锅煎煮得到的 ABS-C 如何制定标准,如何能还原传统汤剂的质量特征和属性。②如何以 ABS-C(开放式砂锅煎煮)找到与实验室工艺(封闭式回流)间的关系,制定实验室 ABS-C(ABS-L)的制备工艺及其参数,且与 ABS-C 的质量属性具有一致性或可比性;再进一步以 ABS-L 为依据来保证中试 ABS-C(ABS-mP)和产业化生产 ABS-C(ABS-P)与 ABS-C 在质量上具有一致性,即从 ABS-C→ABS-L→ABS-mP→ABS-P 四级转换过程中的质量-工艺-技术参数间的转换方法或质量一致性评价方法,对于经典

名方的研发、中试、工业生产至关重要。

为找出“从汤剂到产品”间质量一致性的评价方法,本课题组在 2005 年麻杏石甘汤和吴茱萸配方颗粒的研究中,针对配方颗粒等效比问题提出了“基于传统制法和临床习惯的中药对照汤剂”的构想^[10-12],以其为临床煎剂的“标杆”来评价配方颗粒的等效比,以中医的整体观念为指导,首次提出了多指标综合评价的配方颗粒等效比计算模型,并用主要药效学验证了评价模型的可行性。鉴于经典名方与配方颗粒在制备方式(均为水煎),生产过程技术要求和质量评价内容等方面具有高度的类似性,本课题组在上述模型的基础上,进一步提出经典名方的质量一致性评价模型,见方程式 $\xi_{\text{ABS-X}} = K_1(Q_1^{\text{ABS-X}}/Q_1^{\text{ABS-C}}) + K_2(Q_2^{\text{ABS-X}}/Q_2^{\text{ABS-C}}) + \dots + K_i(Q_i^{\text{ABS-X}}/Q_i^{\text{ABS-C}}) = \sum K_i(Q_i^{\text{ABS-X}}/Q_i^{\text{ABS-C}})$ ($i=1, 2, 3, \dots, n$)。式中 ABS-X 表示 ABS-L, ABS-mP 或 ABS-P; $\xi_{\text{ABS-X}}$ 为 ABS-L, ABS-mP, ABS-P 各级工艺与 ABS-C 的质量一致率或相似度, K_i 表示各质量评价指标 (i) 的权重, $Q_i^{\text{ABS-X}}$ 为 ABS-L, ABS-mP, ABS-P 的各质量评价指标数据, $Q_i^{\text{ABS-C}}$ 为经典名方 ABS-C 中各质量评价指标的数据(或均值)。质量评价指标包括出膏率(DR), 大类成分(MB)含量, 指标成分总量(TM), 指纹图谱(FP)相似度等。各指标权重 K_i 的赋值应综合考虑在 ABS-C 中的各指标占比、指标的范围、指标对经典名方主要药效学的贡献度等因素;最终得到的质量一致率仍需经主要药效学试验(与经典名方功效具有直接相关性的模型或指标)来验证^[10-13], 以确定各个 K_i 权重赋值的合理性和科学性。依据本课题组在经典名方研发中的实际经验,拟对各质量评价指标的考量原则进行分析。

2.1 DR 本课题组在研究中发现,在处方中药材、饮片质量均符合现行版《中国药典》标准的前提下,以水进行煎煮时,经典名方所得到 ABS-C 的成分谱或轮廓是基本相同的,不同来源的合法饮片在固定工艺下制备中间体的干膏收率一般会在均值±15%波动,简单地说,只要按照处方真实、合规投料,无论其中的指标性成分含量如何变化(绝大多数成分总量低于干膏的 1%),有了中间体干膏收率的限定,内在的药效物质就有了物质保证,经典名方疗效才有根本保障,因此应赋予较高的权重,如 K_{DR} 处于 60%~80%。

2.2 MB 中药的药效成分多呈类群形式存在,如黄酮、皂苷、环烯醚萜等几类成分同时存在,这些成分群一般占比较高,如总黄酮、粗多糖等,且难以用

某一个成分来表征(如芦丁不能代表银杏叶总黄酮),但这些成分可能是经典名方真正的药效成分群。因此,MB和指纹图谱一起能够基本表征经典名方的内在质量属性。为了弄清经典名方ABS-C的组成并为后续的质量一致性评价提供基础数据,建议经典名方质量评价应包含各类成分群(如总黄酮、粗多糖、总皂苷、总环烯醚萜、总酚酸、总氨基酸、总脂肪酸等)的MB质量评价方法研究和含量测定,找出MB含量范围及其可能的比例关系。为更全面地控制经典名方的质量,建议把MB占比赋予较高的权重,如15%~30%,各成分群的权重可用其占比值来分配总赋值,即 $K_{MB}=K_{MB1}+K_{MB2}+K_{MB3}+\dots+K_{MBi}$ 。鉴于DR和MB控制了经典名方中间体的基本物质组成和质量属性,建议 $K_{DR}+K_{MB}$ 不低于85%。

2.3 TM 某经典名方无论其加水量、煎煮时间等参数在合理范围内如何变化,其中的指标性成分含量均会在一个范围内波动,但这些成分的占比往往不会高,多占中间体干质量的0.01%~1%。含量越低的成分,不仅在药材、饮片加工过程中含量变化大(有时呈几至几十倍的浮动,含量越低浮动倍数越大),在经方制备中含量变化将更大,有时会呈数倍的变化,因此对于饮片中质量分数<0.1%的指标性成分,仅可作为质量属性研究用,不建议作为质量标准的含量测定指标。同时,研究者应高度重视那些在药材或饮片中“不起眼”的成分,却在经典名方汤剂中“显露头角”者,这些成分也许是经典名方中真正的药效成分(群)。所选取的质量控制指标最好是药效成分或活性与经典名方的适应症具有一定相关性的成分。为保证经典名方质量的可检出特质,ABS-C中质量分数或总量 $\geq 0.1\%$ 的指标性成分/群应赋予一定的权重,但不宜过度强调,建议 K_{TM} 不高于10%。

2.4 FP FP能够反映特定经典名方的小分子成分轮廓和定性特质,但与含量测定的指标成分类似,其所包含的质量信息仍较少。因此,可以赋予一定的权重,也不宜过度强调,建议 K_{FP} 不高于5%。

综上所述,在经典名方ABS-C中,特别是对于成分不明确者,DR的权重应该给予更高的赋值;总皂苷、粗多糖、总黄酮、总环烯醚萜、总酚酸等MB应给予充分的重视;指标性成分可依据其含量情况来赋值;FP大多是表征小分子的总体轮廓且具定性特质,可赋予一定的权重,即 $K_{DR}+K_{MB}$ 不低于85%, $K_{TM}+K_{FP}$ 不高于15%; $K_{DR}+K_{MB}+K_{TM}+K_{FP}=100\%$ 。对

于 ξ_{ABS-X} ,建议研发阶段, $\xi_{ABS-L/ABS-C}$ 不低于85%, $\xi_{ABS-mP/ABS-L}$ 不低于80%;在中试完成并得到药效学 and 安全性评价结论后,依据中试样品所建立的质量标准进行生产报批各批次的质量评定和放大时,建议 $\xi_{ABS-P/ABS-mP}$ 不低于90%;从中间体到制剂的一致性,建议 $\xi_{ABS-P/ABS-mP}$ 不低于90%;鉴于不同的经典名方有可能差异较大,在各个研发阶段间的质量一致性的相似度标准,研发者可依据连续生产的实际数据和质量波动情况来科学制定。

3 药效物质不清楚药味的质量控制

在《古代经典名方目录(第一批)》收录的100首经典名方中,有些药味(如半夏、猪苓、茯苓、泽泻、地骨皮、竹茹等)存在药效物质不清楚或质控指标是脂溶性成分导致其在汤剂中煎出率极低或质控指标含量低而无法/难以在汤剂中检出或没有对照品供给等问题,严重制约含这些药味的经典名方的ABS-C质量标准研究工作。为此,应深入开展其化学成分研究,特别是强水溶性化学成分及其对照品的制备研究工作,尽可能找出其水溶性药效成分或大类成分,如多糖过去被认为是“无效成分”,其实多糖的超分子效应能提高小分子药效成分的生物利用度,实现其治疗作用。例如,茯苓现有的质量控制手段(总三萜、多糖等)都难以实现其干质量1%以上的含量控制,三萜成分含量低,在水煎剂中的溶出度极低,在国家药品标准提高项目的支持下,本课题组通过深入的药效物质基础研究,确定了其60%以上主要成分为酸性葡聚糖,进而建立了药材和饮片质量标准,正在提交国家药典委员会进行审核,该工作可以较好地解决茯苓质量控制和品质评价的难题。必要时,应依据经典名方的主要功效或适应症所对应的体外测定指标等开展生物测定法的研究,以保障经典名方的质量和有效性。

4 特殊炮制方法问题

对于一些药味的特殊炮制,其炮制方法、工艺、饮片标准存在难以制定的问题,建议应深入研究中医经典著作中记载这些药味特殊炮制方法的科学内涵和历史沿革等,沿着这些古代炮制方法的脉络总结其工艺特性,理解其临床炮制目的,进而模拟出现代炮制工艺和路线,制定相应炮制方法和质量标准。例如,吴茱萸古有用“汤洗七遍”“汤洗”的炮制,本课题组经过系列考证,确定出其炮制脉络和炮制目的(去苦味),进而通过化学手段,明确了汤洗后的弃去成分、保留成分、成品率、药效成分及其FP变化、炮制过程对药效成分影响情况等,确定合

适的炮制工艺和路线,进而再经药效学及毒理学等手段证实了炮制工艺的可靠性^[9-10],最终形成标准和可行的生产工艺,通过与地方药监部门等合作,完善并丰富了地方炮制规范,为经典名方药味的特殊炮制及其饮片生产的合规性等奠定基础。

5 结语

经典名方的研发虽看似一个简单的研发工作,但自2008年《中药注册管理补充规定》颁布以来,尽管“第七条 来源于古代经典名方的中药复方制剂”也规定了“可仅提供非临床安全性研究资料,并直接申报生产”,但古代经典名方复方制剂一直鲜见品种申报,当然这不代表中医药研发者和生产者没有看到这个机遇,而是有太多的技术难关等没有得到解决。在《中医药法》的强力推动下,国家药品监督管理局和国家中医药管理局相继发布了系列公告或指南等,掀起了经典名方研发的热潮,然而,随着研发的步步深入,新问题、新难题不断出现,在一定程度上导致了研发工作的停滞。但相信只要沿着“传承精华,守正创新”的指示精神,在潜心继承先辈临床宝贵经验的基础上,本着保证临床疗效的初心和本心,攻坚克难,同心协力,凝聚共识,经典名方研发和生产的中医药梦一定能够实现。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[致谢] 中国中医科学院广安门医院全小林院士、国家药品监督管理局新药评审中心周跃华研究员给予修改建议。

[参考文献]

[1] 国家中医药管理局,国家药品监督管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》的通知[EB/OL]. (2020-11-10)[2021-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/>

fgwj/gzwj/gzwjyp/20201111091109170.html.

- [2] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2003.
- [3] 李宇航,郭明章,孙燕,等. 仲景方用药度量衡古今折算标准研究[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(9): 597-600.
- [4] 全小林,崔勿骄,崔新育,等. “神农秤”质疑[J]. 中华医史杂志, 1996, 26(4): 251-252.
- [5] ZHA L H, HE L S, LIAN F M, et al. Clinical strategy for optimal traditional Chinese medicine (TCM) herbal dose selection in disease therapeutics: expert consensus on classic TCM herbal formula dose conversion [J]. Am J Chin Med, 2015, 43(8): 1515-1524.
- [6] 日本厚生省药务局. 现代日本汉方处方手册[M]. 顾旭平,译. 上海:上海中医学院出版社, 1989.
- [7] 徐立鹏,穆兰澄,郭允,等. 论药材含水量对经方剂量折算的影响[J]. 世界中医药, 2015, 10(5): 784-787, 792.
- [8] 宋佳,傅延龄. 从明代医家临床用药剂量谈经方剂量变化趋势[J]. 中医杂志, 2012, 53(18): 1531-1533.
- [9] 古求知,柳长华. 古方今用剂量问题探索[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(9): 111-112.
- [10] 王智民,洪玉梅,王维皓,等. 吴茱萸配方颗粒等效性研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(12): 1149-1154.
- [11] 王锦玉. 麻杏石甘汤配方颗粒的研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2005.
- [12] 洪玉梅. 吴茱萸炮制工艺及质量标准规范化研究和吴茱萸配方颗粒规范化研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2005.
- [13] 洪玉梅,王维皓,王智民,等. 甘草制吴茱萸炮制研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(8): 884-888.

[责任编辑 刘德文]