

· 述 评 ·

国外学者关于植物药研发难点的思考

张京春 陈可冀

植物药在国际上的研发正方兴未艾,现在世界上常用的药物中约 1/4 是从植物成分中研发的。中药的植物药部分从广义上看也属植物药。虽然植物药在国际市场上有逐年上增趋势,“洋中药”也陆续进军中国,但植物药的研发也有着很多难点或沟坎。美国国家补充替代医学中心(NCCAM)主任 Stephen E. Straus 博士^[1],贝勒医学院 Donald M. Marcus 博士^[2],纽约州立大学 Arthur P. Grollman 博士^[2],以及荷兰药物学家 De Smet 博士^[3]等一批学者近期相继发表论著或评述,对此做了较系统的评论,对我国医药学界很有启迪。自从加入 WTO 以来,我国医疗保健行业进一步向国际市场敞开了大门,不少“洋中药”以其有效成分含量高、副反应少等独特的魅力捷足先登了我们国内市场,也刺激了我国植物药及中药行业的进一步发展。由于目前欧美市场上关于中成药以及植物药安全性及有效性的风波此起彼伏,也引发了我国业内人士的深思。如何借鉴国际上植物药研发的成功经验而又不陷入困境,上述国外学者的观点值得进一步思考。

本文旨在从植物药的质量、安全、功效及法规监管方面分析目前美国等国家植物药市场上存在的一些问题,期望植物药走向良性发展的轨道。也为我国植物药发展探讨前进的方向。

1 植物药的质量问题

庞杂的植物药群,想要获得预期最大的疗效,质量本身是最大的关键。同时,质量在安全性方面也起着重大作用。植物药疗法本身应保证不含假药或污染物。据荷兰药物学家 De Smet 等分析,目前植物药中常间杂的不应有的成分可能包括:马兜铃、秋水仙及含有吡咯类生物碱的植物;间杂的微生物成分常见的有沙门菌属、志贺菌属等多种菌株;间杂微生物毒素包括黄曲霉菌素、细菌内毒素;残存农药包括氯化杀虫剂、有机磷酸盐、氨基甲酸酯杀虫剂和除草剂、二硫代氨基甲酸酯杀菌防霉剂、三嗪除草剂等;间杂的熏蒸剂中多含有环氧乙烷、溴甲烷、磷化氢;间杂的有毒金属包括:铅、镉、汞、砷;间杂的处方药包括:氨基吡啉、保泰松、

吲哚美辛等止痛和抗炎药物,皮质类固醇,苯二氮卓等弱安定剂,华法令,芬氟拉明等药物。另有用广防己代替汉防己并用常规减肥药物,长期应用引起肾间质纤维化和并发泌尿系统肿瘤的报道,关木通代替木通也有产生肾毒性的报道。

上述评论者指出,必须在产品质量信息上标明产品制造者有关产品的基本数据、成分、产品储存及其安全性等问题。1998 年美国加州卫生部报道,32% 的亚洲人在该州售卖的药物含有不清楚的成分或重金属;500 多种中国中成药被筛选出重金属超量,其中 134 种为处方药物。另外,FDA(The Food and Drug Administration, USA 美国食品与药品管理局)和其他调查者也报道一些植物制剂中夹杂有不应有的处方药,如有的产品说明书上只注明含有天然成分,事实上却有格列本脲等降压药物、保泰松等消炎镇痛药、秋水仙碱等治疗痛风的药物、肾上腺皮质类固醇药物、阿普唑仑等安定药物、盐酸芬氟拉明等减肥药物。最强有力的例证是用以保护前列腺健康为名出售的天然草药制剂裸子植物花粉,现普遍用于治疗前列腺癌,但经化学分析披露了含有乙烯雌酚、吲哚美辛、华法令以及有关化合物的存在以后,该产品已从市场上取缔。

由于植物药含有复杂的混合物,且其有效成分常不为人所知,不同制造者研发的同一种草药的产品其成分可有相当大的不同,故植物药的质量标准化方面的问题很多。对于普遍被使用的植物药疗法,美国制药委员会正在出台一些有关化学、药理学、治疗学上的质量标准,以期制造者们能遵循这个标准,但制造者们对这样标准的遵守可能会有一定的随意性,应予关注。

2 植物药的不良反应问题

植物药疗法的倡导者经常宣扬其以传统医药长期应用的经验作为安全保证,但这种形式的保证具有局限性。近有报道某些植物药的毒性较大,有的使用后很容易出现快速发生的不良反应。由于其出现频次或多或少,或很容易与一些潜在疾病混淆,故而很难辨认。上述学者指出,植物药本身实际上也含有潜在的心、肝、神经系统及肾脏的毒性作用。常见的具有心血管系统毒性的植物药包括:乌头属植物的根茎、秋水仙等草药制剂、雷公藤、甘草属植物的根、麻黄、商陆叶或根等;常见的具有肝脏毒性的植物药包括:富含蒽酮、

中国中医研究院西苑医院(北京 100091)

通讯作者:张京春, Tel: 010 - 62860894, E-mail: heartlab@public.

万方数据

小檗碱、香豆素、鬼臼酸内酯的草药制剂、绿茶叶、卡瓦胡椒根茎、麻黄、除蚤薄荷油、黄芩、大豆等；常见具有神经系统毒性的植物药物包括：乌头属植物根或茎、富含山道年的艾属植物、富含驱蛔砜或崖柏酮的精油、银杏子或叶、富含秋水仙或鬼臼酸内脂的草药、印度烟草、卡瓦胡椒根茎、麻黄、马钱子、除蚤薄荷油；常见具有肾脏毒性的植物药包括：β—七叶素、芦荟、猫爪草、紫杉以及富含马兜铃酸的草药等。

植物药能够通过不同的促发作用改变同时服用的其他药物的药代动力学情况，其与该治疗药物相互作用的程度还不十分清楚，但是这个问题潜在的重要性在最近美国的一项药物疗法的调查中已揭示出来。这种相互作用情况尤其发生在采取多重药物治疗治疗慢性疾病的老年人当中。以下是来自美国国家辅助出版机构 NAPS (The National Auxiliary Publication Service) 的报告，例如银杏叶合并使用乙酰水杨酸、肝素、华法令容易出现出血反应；山楂叶和花与地戈辛糖苷合并使用容易引起洋地黄过量，须加以严密监测。贯叶金丝桃有降低阿米替林、环孢菌素、地戈辛、茛地纳韦、咪达唑仑、苯丙香豆素和辛伐它汀代谢活性的作用；个案报道涉及环孢菌素、他克莫司及茶碱水平的降低；与口服避孕药合用引起经期的出血，减低苯丙香豆素及华法令的活性；与帕罗西汀合用有乏力、头晕、眼花的个案报道。亚洲人参合并使用苯乙肼出现狂躁的个案报道；大蒜块茎与利托那韦合用可出现胃肠道毒副作用；与沙奎那韦合用可降低其作用强度；与华法令合用使凝血时间延长，且单纯使用也可引起出血。卡瓦胡桃与阿普唑仑、西米替丁、特拉唑嗪合用均可引起乏力、定向力障碍。育亨根与中枢性抗高血压药物合用有增加育亨根不良反应的敏感性的作用。

另有报道某一植物药传统使用形式改变时，如草药口服制剂转变成卷烟时，其安全性也有可能发生改变。而且通常情况下安全的植物药在特殊病人的特殊情况下，也有可能改变。以上说明在植物药研发过程中安全性问题仍然是一大难点。

3 植物药研发与严格的科学实验

在世界范围内使用的成千上万的药用植物中，只有一小部分是经过严格随机对照试验所证实的^[4]，随机对照实验是表明任何植物药、常规用药的功的最好方法。近年来有关植物药的积极的临床试验已经进行，但由于没有考虑到使用方法和质量问题，所以目前这些试验还未被广泛接受，需要进一步完善。需要有使用常规药物与植物药疗法的比较数据。安慰剂组的缺乏也有碍评价药物的敏感性。美国 NAPS 提出目

前对植物药的随机对照试验应关注以下一些情况：(1) 由于植物药本身气味不同，治疗作用不同，选用试验方法应该是随机双盲的；(2) 除了全面的实验量的积分，还应包括纳入及不纳入标准、不良反应的严重性、纳入患者的量、纳入治疗患者是否足够、症状的标准化、结果评价适当与否；(3) 实验报告应注明植物药产品的来源、加工和最后成分；(4) 实验报告多局限在植物药与安慰剂的统计学上的差异，而对临床治疗方面的差别重视不够；(5) 中间结果代替终点结果的情况时有报道；(6) 大多数试验与安慰剂比较而不是与安全有效的治疗方法相比较；(7) 好的结果易出报道，负面结果易被忽视。

目前还未获得大多数植物药疗法的随机对照结果。银杏、山楂、锯齿棕、贯叶金丝桃这 4 个药物的试验结果提供了有前景的功效依据，银杏提取物银杏内酯和黄酮作用于神经系统、心血管系统，用于治疗痴呆（如阿尔茨海默氏病）、外周血管病（如间歇性跛行），以及感觉神经障碍（如耳鸣），这些作用主要归因于银杏内酯的抗血小板活性作用，及类黄酮的自由基清除作用和抗氧化作用，然而口服银杏偶可引起头疼、恶心腹泻等胃肠道症状、皮肤过敏反应，也有报道与阿司匹林、肝素、华法令合用时发生出血情况。有一些无对照组的报道称银杏制剂可致痉挛、昏迷。山楂叶或花的提取物低聚原花青素和类黄酮有增加心肌收缩力、延长有效不应期、扩张血管、增加冠脉血流、抗心律失常的作用，用于治疗轻度心力衰竭。而另有报道无抗心律失常的作用，而冠脉血流保持不变。每日高剂量服用该品可偶见胃肠道症状、心悸、胸痛和头晕等。锯齿棕可用于轻中度良性前列腺增生的症状性治疗，其提取物包括游离脂肪酸及植物固醇，具有抑制 5 α -还原酶、抑制前列腺细胞中二氢睾酮与雄激素受体的结合、拮抗 α -肾上腺素能受体、干扰催乳素信号的转导，增加良性前列腺增生患者前列腺组织的细胞凋亡，减少细胞增殖，而不减少前列腺特异抗原的血浆水平，对良性前列腺增生的前列腺体积有减小作用，但也发现手术期间有出血倾向的发生。贯叶金丝桃主要用于治疗抑郁、焦虑、神经紧张，提取物主要是金丝桃素。在短期试验中，金丝桃有良好依从性，不良反应及停减率明显低于选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和三环抗抑郁药。其不良反应主要包括胃肠道症状、头晕、头昏、疲倦、皮肤过敏反应、性功能减退、尿频和水肿。大量金丝桃可引起患者对辐射敏感性增加。亦有报道可能发生的不良事件有狂躁、精神分裂症、类 5-羟色胺综合征事件（如焦虑、头昏、高血压、出汗等）、高血压危象、麻醉意

外、普通麻醉的延迟及升高促甲状腺素水平等。一些不尽相同的结论时有发生。总之,植物药的随机对照试验疗效观察及不良反应观察是一项重要工作,应该引起重视。

4 植物药研发需要政府部门的监管

目前国际上植物药市场也存在疏于管理状况。美国学者指出大多数美国人支持以下 6 项管理规章的出台。(1)所有涉及在该国销售生产的营养补充剂的公司地址、电话号码以及负责人的名字应该在 FDA 登记(2)制造者提供全面的制造过程。生产规模的扩大更应防止生产能力不足导致的掺假现象的发生(3)营养补充剂的厂商应该在标签上注明经 FDA 批准,该产品在推荐范围使用的条件下无实质性伤害。营养补充剂的厂商应该承担确保其产品安全的全部责任,包括付出适当的费用和进行适当的试验(4)要求营养补充剂厂商随时向 FDA 报道不良反应及进入市场后的监测情况(5)营养补充剂的标签应包含草药的明确成分和名称、可能的不良反应及药物之间潜在的相互作用;(6)健康和人类服务部应组织专家库回顾所有营养补充剂的安全性,在 3 年内,完成数以千计的药物安全性和有效性的评估这一复杂任务。中国也应借鉴这一经

验教训。

显然,就世界范围而言,植物药市场还不成熟,仍存在着各种各样的问题。国外学者也已注意到这类问题。然而,长期的临床实践已经证明植物药疗法的确实功效,预示着它的强大市场潜力和吸引力。我国也同国际市场一样,面临着规范植物药市场,在产品质量、安全性等方面满足消费者需求的诸多问题。我们相信,通过业内人士的共同努力,植物药行业必将走出低谷,注意不良反应的监控,使植物药这一人类健康文明史上的奇葩能更好地造福于人类。

参 考 文 献

- 1 Straus SE. Perspective : Herbal Medicines—What’s in the Bottle. N Engl J Med 2002 ;347(25):1997—1998.
- 2 Marcus DM, Grollman AP. Botanical Medicines—The Need for New Regulations. N Engl J Med 2002 ;347(25):2073—2076.
- 3 De Smet PAGM. Drug Therapy : Herbal Remedies. N Engl J Med 2002 ;347(25):2046—2056.
- 4 FDA(USA). PDR for Nonprescription Drugs and Dietary Supplements 23 Edition. Des Moines IA , 2002 :795—837.

(收稿 2003-02-19)

全国第六届中医药新技术新成果新经验学术交流会议征文通知

由中华中医药学会主办《光明中医》杂志社协办,河南中医学院承办的“全国第六届中医药新技术新成果新经验学术交流会议”拟定于 2003 年 8 月在新疆乌鲁木齐市召开。

征文内容(1)中医药、中西医结合防治常见病、多发病的新进展、新经验、新观点(2)中医药、中西医结合诊疗急重症、疑难病的新技术、新突破、新思路(3)民间传统医药研究新发现、新经验及特效单验方介绍(4)名老中医、民间医的经验总结及医案、医话、经验方药介绍(5)中医药、针灸、中西医结合领域的新成果介绍(6)新兴的中医药学说或学科的学术发展(7)运用现代科学技术研究、整理中医药理论的新成就及经验介绍(8)中药炮制、制剂、鉴定新技术(9)中药药理、药化质量标准研究新进展及中药新药研究(10)中药新药、保健品研制及开发的经验交流。

论文要求(1)主题明确,思想性、科学性、实用性强,富有新意(2)数据、引文准确,计量、图表规范,语言、文字简炼(3)来稿用 400 字稿纸打印或抄写,字迹清楚,临床报道需盖单位公章(4)全文一般不宜超过 3 000 字,并附 500 字左右的内容摘要一份(5)投稿时请在信封上注明“征稿”字样,欢迎网上投稿(6)随论文另汇评审费 20 元,论文录用后将发会议正式通知。如论文不被采用,负责退稿退费(注意:切勿在信封中夹滞现金)。交流方式:入选论文将在《光明中医》上正式发表(中华中医药学会主办,刊号 CN11-1952/R,ISSN 1003-8914,国内外公开发行,专辑);由中华中医药学会颁发论文证书,授予国家级 I 类继续教育学分,作者将被邀请参加 2003 年 8 月乌鲁木齐市学术会议。来稿请寄:河南省郑州市金水路东段河南中医学院科技成果推广中心收(邮编 450008),电话(0371)5973153;传真(0371)5962472;E-mail:zhgch@hactcm.edu.cn。联系人:耿新生、蒋士卿。截稿日期:2003 年 6 月 30 日(以当地邮戳为准)。欢迎各医药、医疗仪器生产厂家在学术会议专辑上以各种形式宣传,或参加学术会议期间的中药新药、保健品、专科专病新产品、新药械展示推广会。