

珍稀濒危中药替代模式的构建与组分替代研究策略

闫铃铃, 王贝, 王龙, 马维坤, 贾晓斌*, 封亮*

(中国药科大学 中药学院, 江苏 南京 211198)

[摘要] 珍稀濒危中药是中药创新发展的物质基础, 疗效显著, 但因需求量上升、过度开采以及环境恶化等各种人为因素或自然原因导致资源紧张, 寻找替代品是可行且有效的解决途径。该文系统整理了珍稀濒危中药品种, 并梳理了相关政策法规。从理论层面根据现有研究构建了珍稀濒危中药的替代模式。针对目前替代品寻找发展较慢、研发过程中难遵循中医药基本理论、技术难以突破及替代品临床疗效不能完全保证等问题, 提出组分替代模式, 用来源更广优效组分替代原品, 以期推动珍稀濒危中药替代品研究进入新阶段。

[关键词] 珍稀濒危中药; 替代品; 替代模式; 组分替代模式

Substitution mode of rare and endangered Chinese medicinal materials and research strategy of multi-component replacement

YAN Ling-ling, WANG Bei, WANG Long, MA Wei-kun, JIA Xiao-bin*, FENG Liang*

(School of Traditional Chinese Pharmacy, Chinese Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Rare and endangered Chinese medicinal materials are the material basis for innovation and development of Chinese medicinal materials and their curative effects are remarkable. However, the resources are in shortage due to various man-made or natural factors such as rising demand, overexploitation and environmental degradation. Therefore, finding alternatives is a feasible and effective solution. This study systematically sorted out the list of rare and endangered Chinese medicinal materials, and combed relevant policies and regulations. According to existing research, the substitution model of rare and endangered Chinese medicinal materials was constructed from the theoretical level. In view of the slow search for substitutes, the failure to follow the basic theory of traditional Chinese medicine in the process of research and development, the difficulty in breaking through technologies and the incomplete guarantee of the clinical efficacy of substitutes, a multi-component replacement was proposed to replace the originals with more effective components from a wide range of sources. This study was expected to promote the study on the substitutes of rare and endangered Chinese medicinal materials to step into a new stage.

[Key words] rare and endangered Chinese medicinal materials; substitutes; substitution model; multi-component replacement

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220918.103

中药是我国中医药文化传承与发展的物质基础。随着人们生活观念的转变以及“绿色”“天然”理念的不断盛行, 其不仅在重大传染病中发挥重要作用, 日常生活如保健、食品、日化等亦不可少, 这使得中药的使用量不断

增加。加之人类的不合理开采以及环境恶化等原因, 部分珍稀中药储存量日趋减少, 濒临灭绝。这不仅包括虎骨、羚羊角等珍贵药材, 还包括甘草、黄连等大宗药材。珍稀濒危中药从古沿用至今, 往往具有独特的治疗效果,

[收稿日期] 2022-08-18

[基金项目] 国家重点研发计划“中医药现代化研究”专项(2018YFC1706900); 中国药科大学双一流创新团队项目(CPU2018GY11); 天然药物活性组分与药效国家重点实验室项目(SKJNMZZ202025); 江苏省科技成果转化专项(BA2020077)

[通信作者] * 贾晓斌, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药炮制与特色制药技术的传承与创新, E-mail: jiaxiaobin2015@163.com; * 封亮, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药制剂基础及应用, E-mail: wenmoxiushi@163.com

[作者简介] 闫铃铃, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术, E-mail: yll064@163.com

如牛黄常用于疾重病症的治疗。且涉及多种中成药,在临床处方中不可或缺,如现行销售的 433 种中成药中均含有麝香。我国高度重视其资源保护,出台多条法律政策,提倡找寻替代品以扩大药源。其中人工麝香的替代率已达到 99%,说明替代品寻找是满足临床用药需求与濒危动植物保护以及缓解资源紧张的有效途径。因此,根据已有研究构建替代模式、直面现存困境以及提出新的解决策略是推动当前替代品发展的重要内容。

本文通过复盘珍稀濒危中药的资源现状,梳理了其资源保护的法律法规与名单,从理论层面分类总结了珍稀濒危中药的替代模式以及现存问题,并针对性提出组分替代模式,回答了为何替代、怎样替代以及替代后的质量控制等问题,以期为解决珍稀濒危中药资源匮乏及其可持续发展注入新活力、新动力。

1 珍稀濒危中药资源现状

1.1 药材珍贵,资源濒危

《野生药材资源保护管理条例》自出台后尚未修订,因此基于 2021 年《国家重点保护野生动物名录》与《国家重点保护野生植物名录》,结合《中国植物红皮书》《中国濒危动物红皮书》《中国珍稀濒危药用植物资源调查》^[1-3]等资料,系统梳理出珍稀濒危中药资源共 88 种,以分级保护为呈现模式,见表 1。可知珍稀濒危中药涵盖不同功效,以清热药、祛风湿药、补虚药为主。而《古代经典名方目录(第一批)》中涉及珍稀濒危中药 31 种、方剂 86 首,各珍稀濒危中药所涉及方剂占比见图 1,其中甘草药材占比高达 60%。此外,珍稀濒危中药市场需求大。以麝香为例,我国医药行业平均 1 年要消耗天然麝香 1 000 kg 以上,如果按照 1 头雄麝 1 年可产麝香 10 g,则至少需要 10 万头^[4]。

表 1 珍稀濒危中药名单

Table 1 List of rare and endangered Chinese medicinal materials

级别	分类	涉及中药品种	2020 年版药典未收载品种
一级(9 种)	清热药	犀角	虎骨、豹骨、犀角、穿山甲、玳瑁
	祛风湿药	虎骨、豹骨	
	活血化瘀药	穿山甲	
	开窍药	麝香	
	平肝息风药	羚羊角、玳瑁	
	补虚药	鹿茸、石斛(霍山石斛)	
二级(41 种)	清热药	熊胆、黄连、关黄柏、紫草、山慈菇、胡黄连、山豆根、巴戟天、金荞麦、八角莲	熊胆、龙骨、龙齿、川明参、八角莲
	化湿药	厚朴	
	祛风湿药	金钱白花蛇、乌梢蛇、蕲蛇、天山雪莲、金铁锁	
	活血化瘀药	血竭	
	止血药	降香、白及	
	消食药	阿魏	
	驱虫药	蟾酥	
	化痰止咳平喘药	白果	
	平肝息风药	天麻	
	安神药	龙骨、龙齿	
	补虚药	哈蟆油、蛤蚧、海马、甘草、人参、龟甲、杜仲、肉苁蓉、冬虫夏草、党参、刺五加、红景天、锁阳、北沙参、川明参	
	解表药	防风、羌活、细辛、蔓荆子	金线兰、桃儿七、千层塔、白花蛇舌草
三级(38 种)	清热药	黄芩、龙胆、连翘、重楼、金线兰、夏枯草、白花蛇舌草	
	利水渗湿药	猪苓、通草	
	化湿药	苍术	
	祛风湿药	秦艽、粉防己、雷公藤、川乌、桃儿七、穿山龙	
	活血化瘀药	鸡血藤、千层塔	
	化痰止咳平喘药	川贝母、平贝母、湖北贝母、伊贝母、浙贝母、罗汉果	
	安神药	远志	
	补虚药	黄芪、天冬、龙眼肉、玉竹、白术	
	收涩药	山茱萸、五味子、诃子	
	温里药	附子	

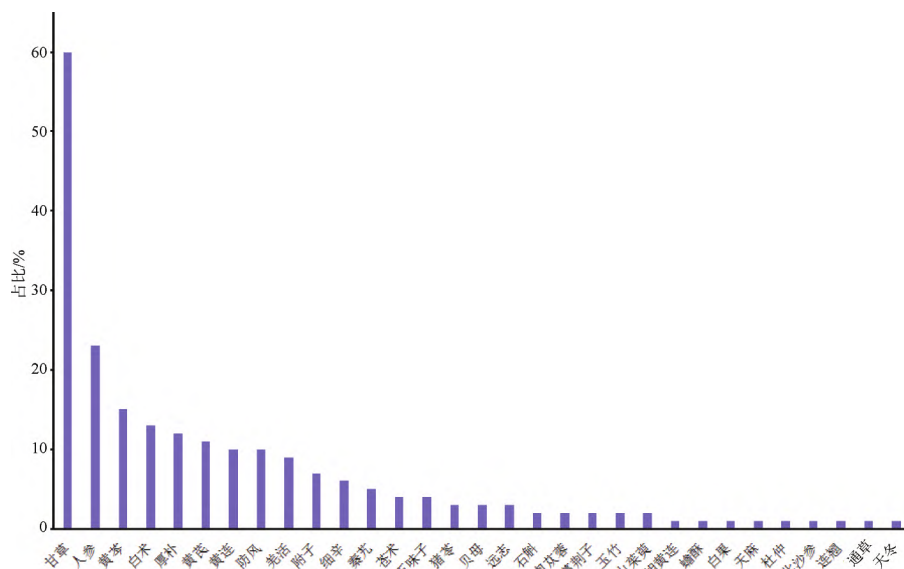


图 1 《古代经典名方目录(第一批)》中涉及珍稀濒危中药方剂所占比例

Fig.1 Proportion of rare and endangered Chinese medicinal materials in the *Catalogue of Ancient Classical Prescriptions (the first batch)*

珍稀濒危中药用途广泛、疗效确切、行业需求高,在临床用药中不可缺少。与之相反的,是其资源的不断枯竭。结合《野生药材资源保护管理条例》以及国家重点保护野生动物、植物等名录,可计算得知药用植物濒危物种大约为 2%,药用动物约 30%^[5]。其中,甘草野生蕴藏量不足 50 万 t^[6];肉苁蓉从 20 世纪以前的 2 万 t 锐减至 300 t 以下^[7];虎骨、犀角、鹿茸等中药已禁用。《中药现代化二十年(1996—2015)》指出我国 3 000 多种濒危植物中,近 70%可作为中药使用。冬虫夏草、八角莲、霍山石斛、天山雪莲、鸡血藤、北沙参等野生资源遭到严重破坏,个别野生药材如北沙参已难寻踪迹,这在很大程度上阻碍了中药现代化进程^[8]。

1.2 国家重视,替代可行

我国高度重视珍稀濒危中药资源保护,出台多条政策法规,见表 2。2021 年新修订《国家重点保护野生植物名录》,增加了巴戟天、石斛、甘草、肉苁蓉等中药品种。但仍存在问题有待解决:直接针对珍稀濒危中药保护的法律法规较少,零散分布于整个法律体系^[9];立法滞后性明显,《野生药材资源保护管理条例》1987 年出台后尚未修订;珍稀濒危的量化标准尚未形成一致,导致部分政策之间存在矛盾等^[10]。为此,应加强基础研究,开展中药材品种的现状研究,摸清其储量、使用量等基本情况,根据实际情况修订并完善相关法律法规政策。

国家提倡替代品研究,《关于促进中医药传承创新发展的意见》指出“支持珍稀濒危中药材替代品的研究和开发利用”。替代品寻找由来已久,且取得一定成就。人工麝香、人工虎骨粉获得中药一类新药,用于临床^[11];甘草、人参、黄连

等品种成功实现繁殖育种,可人工栽培以满足市场需求^[12];羚羊角、犀角等替代研究取得重要进展。事实证明,寻找珍稀濒危中药替代品切实可行。

2 珍稀濒危中药替代模式

构建珍稀濒危中药替代模式可为其研究提供理论基础,用于实践。根据已有研究归纳整理出珍稀濒危中药替代模式,见图 2。

2.1 基于性味、功能、主治类同/文献的替代模式

该法遵循中药药性理论,选择性味、功能、主治等相似的中药以替代原品,见图 2A。这在《中国药典》中得到了佐证,在收载多来源的药材时,其性味、功能、主治往往具有一致性或相似性^[13]。众多的历代本草与古代文献为该模式提供了途径,如《医林纂要》中记载山羊角“功用近羚羊角”。羚羊角与山羊角均味咸,性寒,同归心、肝经。羚羊角可平肝息风、清肝明目、散血解毒^[14],山羊角则具有清热、镇静、散瘀止痛之功。1987 年《卫生部关于推广应用鹅喉羚羊角、黄羊角、山羊角的通知》,指出山羊角可代羚羊角^[15]。现已有同仁牛黄清心丸^[16]、羚羊清肺颗粒^[17]等制剂中山羊角代替羚羊角后药效及毒理学研究,认为山羊角是羚羊角替换的一种较优选择。矿物类中药龙骨资源可再生性差,磁石因其归心、肝、肾经,均可重镇安神、平肝潜阳,常用作替代品。

采用该种模式寻找的替代品并不完全等同于原品,往往只能替代部分功效,如水牛角可代犀角在临床上行使清热凉血解毒之效^[18]。量可决定效,替代品代原品发挥疗效时的比例仍需深入研究。山羊角对羚羊角的替代比例为 6.0:1~7.2:1^[19],但研究较少。此外,应选择资源较为丰富、可人工

表 2 涉及珍稀濒危中药资源保护的政策法规

Table 2 Policies and regulations related to the protection of rare and endangered Chinese medicinal resources

政策法规	名称	涉及中药材	年份
法律	《中华人民共和国中医药法》	—	2016
行政法规	《野生药材资源保护管理条例》	涉及重点保护中药常用的 76 种中药材	1987
	《中华人民共和国濒危野生动植物进出口管理条例》	—	2006
地方性法规	《吉林省野生动植物保护管理暂行条例》	—	1985
	《宁夏回族自治区甘草资源保护管理办法》	甘草	1994
	《云南省珍稀濒危植物管理暂行规定》	—	1995
通知	《关于禁止犀牛角、虎骨贸易的通知》	犀牛角、虎骨	1993
	《关于禁止采集和销售发菜,制止滥挖甘草和麻黄草有关问题的通知》	发菜、甘草、麻黄草	2000
	《关于保护甘草和麻黄草药用资源,组织实施专营和许可证管理制度的通知》	甘草、麻黄草	2001
	《关于进一步加强麝香、熊资源保护及其产品入药管理的通知》	麝香、熊胆粉	2004
	《关于豹骨使用有关事宜的通知》	豹骨	2006
	《关于加强赛加羚羊、穿山甲、稀有蛇类资源保护和规范其产品入药管理的通知》	羚羊角、穿山甲	2007
	《关于严格管制犀牛和虎及其制品经营利用活动的通知》	犀牛角、虎骨	2008
名录	《国家重点保护野生药材物种名录》	收载野生药材物种 76 种,涉及 42 种中药材	1987
	《中国珍稀濒危保护植物名录》	收载珍稀濒危保护植物 388 种,涉及 311 种药用植物	
	《中国濒危动物红皮书》	收载濒危动物物种 620 种,涉及 6 种中药材	1998
	《中国植物红皮书》	收载野生濒危植物物种 388 种,涉及 106 种中药材	1992
	《中国珍稀濒危药用植物资源调查》	收载珍稀濒危药用植物物种 57 种,涉及 55 种中药材	2011
	《国家重点保护野生植物名录》	收载野生植物物种 455 种	2021(修订)
	《国家重点保护野生动物名录》	收载野生动物物种 988 种	2021(修订)
其他	《整顿中药材专业市场的标准》	涉及国家重点保护的 42 种野生药用动植物	1995
我国缔结或参与的国际条约	《含濒危药材中药品种处理原则》	涉及 10 种具体中药材	2008
	《中药新药药材质量控制研究技术指导原则》	中药新药原则上不再使用源自珍稀濒危野生动植物药材	2020
	《濒危野生动植物种国际贸易公约》(CITES)	收载中国有分布的物种 209 种,涉及 24 种中药材	1973
	《生物多样性公约》(CBD)	—	1992

注: —,未提及。

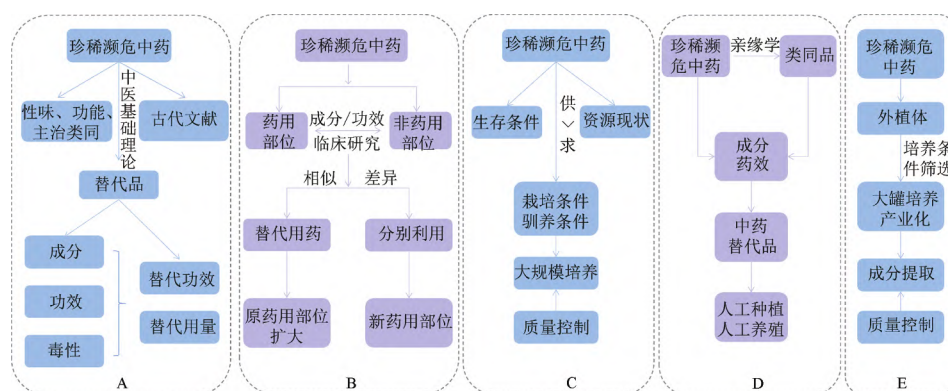
种植/养殖以产业化的药材以替代,合理利用药用资源。

2.2 扩大药用部位替代模式

药用部位是指可用以入药的部位。我国药典对于每种药材的药用部位都有明确规定,可有效避免伪品,但法定药用部位在实际过程中容易造成浪费。如在采集茎木类药材时,连根拔起或是只采集药用部位,而对其他部位弃之,这不利于野生资源的种群保护与可持续利用^[20]。非药用部位亦有可能存在一定功效,同种植物的不同部位在化学成分方面存在相似或差异性,经过现代研究后可以替代入药或是分别利用入药^[21]。当二者分别利用时有可能产生了新的药用部位,而在某种药理作用方面可相互替代时即为扩大药用部位,见图 2B。

该种替代模式常用于药用植物,如《外科精要》中对金

银花作“无花,用苗叶嫩茎代之”^[22]。到了现代,则有黄连须代黄连、麦冬须代麦冬。杜仲是我国特有的名贵中药材,因来源复杂繁琐,资源不断减少^[23]。其叶以可每年采集、不伤害植物的独特优势,成为理想的替代品。研究发现二者化学成分具有相似性^[24],均具有抗炎、抗氧化、降血糖活性^[25-26]。2005 年版起《中国药典》收录杜仲叶,2019 年杜仲叶被国家卫生健康委员会列为药食两用物质目录的试点名单^[27]。目前,其研究集中于杜仲叶的药典标准^[28]。该法更适用于贵重药材,如选择人参的茎叶入药,而无法获取其他部位的珍稀濒危中药则不适用。扩大药用部位可节约资源,有利于药用植物的种群保护,在一定程度上促进新药的研发,但并未从根源上解决种群保护问题,仅暂时缓解资源紧张。



A. 基于性味、功能、主治类同/文献的替代模式; B. 扩大药用部位替代模式; C. 野生变家种/家养替代模式; D. 基于亲缘学关系的替代模式; E. 基于工业化的生物技术替代模式。

图 2 珍稀濒危中药替代模式

Fig.2 Substitution model of rare and endangered Chinese medicinal materials

2.3 野生变家种/家养替代模式

当野生资源供不应求时,可考虑进行野生变种,将其转变为人工种植或人工养殖模式。药用动物方面,目前已有有人工饲养黑熊后引流胆汁、人工驯化梅花鹿后取其角、人工养殖麝后活体取香等^[29];药用植物方面,已有较多野生药材如北苍术、人参、三七、甘草、黄芪等变为家种。该种替代模式见图 2C。

该种替代模式在药用动植物中均适用,其关键在于弄清野生种的生存条件与生物学特性,为家种创造适宜其生长发育与繁殖的必要条件,包括品种、产区等。甘草被广泛用于药品、食品、化妆品等行业^[30],其用量不断增加,加之利益驱使下过量采挖,分布面积与储存量下降明显^[31],开始了人工种植甘草的研究,从甘草产区与栽培区的地理环境因素研究^[32]、种子种苗选育^[33]、种植模式研究与对比^[34],到病虫害防治以及采收加工^[35-36],一系列关键技术均有所突破的基础上,甘草种植实现了规模化、规范化生产^[37],现其产量可基本满足市场需求。

野生变家种是较为理想的替代模式,可从根本上解决资源短缺问题。但种植/养殖难度大,药用植物变种时常陷入一味追求产量的误区,导致栽培品与原品质量存在差异,应尽量选择道地产区,对药材质量进行全方位把关;野生动物变家种时则需考虑动物伦理学,结合现代技术以减轻动物的痛苦,如尿管引流技术在人工引流胆汁中的应用。

2.4 基于亲缘学关系的替代模式

在一定的演化时间内,种群之间形成了或近或远的亲缘关系。亲缘相近的种不仅在外观形态与微观形态上相似,在次生代谢产物上也存在相似关系^[38]。其功效亦相似,即“品种相近、性效相似”论^[39]。肖培根院士于 20 世纪 80 年代提出药用植物亲缘学,主要研究亲缘关系、化学成分、疗效之间的相关性,现已成功发现了近 20 个药用植物新类群^[40]。

利用亲缘关系的远近寻找替代品,需对其化学成分、药

用价值进行研究,见图 2D。肉苁蓉常用于补肾壮阳,为我国传统名贵中药材^[41]。但其为荒漠药材,生长环境特殊,且寄生在梭梭根部,需由梭梭供给营养,加之不合理开采等,野生资源面临枯竭^[42]。管花肉苁蓉因与肉苁蓉亲缘关系较近,于 2005 年被列入药典,正式作为肉苁蓉的替代品^[43]。化学成分方面,肉苁蓉与管花肉苁蓉具有相似性,均含有苯乙醇苷、环烯醚萜、多糖、木脂素类化合物等^[44];药用价值方面,均具有神经保护^[45-46]、提高免疫功能^[47]等作用。

该种替代模式为扩大药用资源、寻找新资源提供了可行的途径,但不可忽略临床疗效的探究。在一定情况下可与野生变家种相结合,如肉苁蓉、管花肉苁蓉的人工种植研究^[48-49]。此外,该模式基于亲缘学关系,强调的是外部形态、化学成分与药理作用具有一定相似性。而性味、功能、主治类同替代模式依据的是中药药性理论,替代品与原品不一定具有亲缘学关系,二者种属并无要求,如酸枣仁替代龙骨、白芷-石菖蒲替代天然麝香的研究。

2.5 基于外来药用资源的替代模式

外来药用资源的引入在一定程度上是对我国中药的补充,如血竭、沉香、没药等。随着“一带一路”倡议的实施,将有更多外来药用资源进入我国。从这些未知的外来资源中寻找替代品是一种可行的策略亦是挑战,“本土化”和“中药化”是转化的关键与难点,这需要包括成分、药理、临床等在内的大量研究与一定时间的积累沉淀。该种替代模式仍有待进一步研究。而在面对外来药用资源不足或引入成本过高时,要做好国产资源替代的准备。现已有较多关于国产安息香代替安息香^[50]、新疆阿魏代替阿魏^[51]的报道。

2.6 基于工业化的生物技术替代模式

现代生物技术可利用动植物细胞或细胞器、酶等生产所需物质,这为直接提取中药中某些成分作为原料的工业化生产提供了新的研究策略。从珍稀濒危中药中选择需要组织

培养的对象,经过细胞株系建立、培养条件筛选、优良细胞株优选、工业化培养、活性成分提取等环节,最终获得工业化生产所需的物质^[52]。现已有紫草细胞^[53]、人参毛状根培养^[54]和内生真菌合成紫杉醇^[55]等报道,见图 2E。该种模式可不受气候、地理环境等因素限制,按照中药材生产标准操作规程(SOP)操作,所需成分的质量和产量能得到保障。

天山雪莲是新疆特有物种,多分布于环境恶劣之地,加上多年来的滥用与过度采挖,自然资源已濒危^[56]。其替代品寻找多集中于雪莲细胞培养物、培养条件、成分含量、药理作用以及质量控制均得到较多关注^[57-58]。目前,制备工艺较为成熟,已可工业化生产:选取天山雪莲离体组织,经脱分化形成的愈伤组织为继代种子,给予一定条件培养后获得大量天山雪莲细胞,干燥粉碎即可^[59]。雪莲培养物产业化项目于 2003 年启动,2010 年卫生部批准其为植物类新资源食品^[60]。

2.7 其他

人工配制亦是替代模式之一。人工牛黄由牛胆粉、胆酸、猪去氧胆酸、牛磺酸、胆红素、胆固醇、微量元素等参照天然牛黄的已知成分配制而成^[61],于 2005 年载入药典。人工虎骨粉,在指纹图谱、药理药效指标、临床疗效上与天然虎骨相似^[62]。人工麝香则已应用于多种中成药之中。

3 替代存在的问题

替代品的寻找取得了一定发展,以动物药为例,麝香、虎骨、牛黄、鹿茸等通过人工合成、体外培育、人工驯养等方式研发的替代品均已用于临床。与之相对应的是,珍稀濒危药用植物替代品研究大多还处于活性成分的分析或动物实验阶段^[63],仅人参、甘草、天麻、黄连等数十种经过研究可用于人工栽培。通过明确替代过程中存在的问题,可推动替代品研究的进一步发展。

3.1 替代品来源选择不当

替代品的寻找应遵循法律法规,坚持资源易得且丰富的原则。基于药用植物亲缘学理论,有学者就豹骨代替虎骨、黄羊角代替羚羊角等进行研究,但豹、黄羊均为国家一级保护动物,资源稀少、不具有长久利用价值,按照国家规定“野生动物及其制品作为药品经营和利用的,还应当遵守有关药品管理的法律法规”。由此看来,二者不宜用作替代品。以“取象比类”思想寻找替代品在国内自古即有,根据形、色、气、味等对可能具有相似功效的药材进行归类,进而寻找替代品,但过于追求“形似”不可取^[64]。如“仿生”牛黄性状质地与天然牛黄相似,但其在体内的溶出度、生物利用度等可能与天然牛黄不同^[65]。此外,三七叶中的三七叶苷可用作块根中三七总皂苷的替代品,以发挥活血作用。但过度利用同种/类资源,同样不利于种群保护。

3.2 替代品与原品不具有临床等效性

替代品与原品相比,并不属于同一药材,往往不具有原

品的多种成分与多种功效。药典中常默认以含量较高的成分作为指标性成分,因此替代品研究大多也以控制化学成分来实现临床等效性。云厚朴能否替代厚朴的研究中,便常以药典中“含厚朴酚与和厚朴酚的总量不得少于 2.0%”作为判断标准^[66]。这忽略了其他成分的含量、比例研究,与中药整体观、系统观不符。多数情况下,替代品只能替代原品的部分功效。例如体外培育牛黄可代替牛黄用于临床急重病症,人工牛黄则不允许,只可用作一般治疗性药物;羚羊角发挥镇静、抗炎镇痛、解热功效时可考虑分别以山羊角、羊蹄角及藏羚羊角代用,而非完全替代。

剂量是发挥药效的关键因素。常以相同剂量替代品与原品研究二者生物活性差异,如同等剂量下猪蹄甲消痈排脓作用低于穿山甲^[67]。但涉及二者替代用量研究多为单味中药而且不够深入,如水牛角用量仍粗略停留在为犀角剂量的 3~20 倍,增加山羊角用量以替代羚羊角,并未在复方制剂中进行验证,导致替代品与原品不具有临床等效性。

3.3 替代品安全性评价研究相对欠缺

替代品研究往往注重其是否能发挥与原品相同的疗效,而忽视安全性评价。例如关木通代替木通以缓解资源紧张,导致马兜铃酸中毒^[68];如意金黄散中以有毒中药虎掌南星代替天南星为临床的安全用药带来不确定性^[69]。因此,应谨慎考虑有毒中药作为替代品的使用。除此之外,替代品研究中会通过提高剂量以确保疗效与原品相当,这可能导致过度服用某一味中药,进而增加不良反应的发生率。

3.4 替代品评价标准尚未形成统一

目前,替代品研发多以控制单个或多个化学成分为主结合药理作用在单味中药的水平上进行,这使得替代品与原品不完全具有同源性。而什么样的品种可以替代原品、在有多种选择时如何做出最优替代以及如何对替代品进行客观评价等一系列问题仍未解决。针对现存争议,有学者提出“同源、同质、同效”的构想^[29],亦有学者就替代品开展资源现状、文献记载、性状、化学成分、药理作用、药物安全性等一系列研究。本课题组则提出组分替代模式,以期为替代品用于临床提供客观、有效且安全的科学性评价。

4 以“组分结构”理论为基础的珍稀濒危中药替代模式

4.1 组分替代模式的构建思路

本课题组提出以“组分结构”理论为基础的珍稀濒危中药替代模式即组分替代模式,以优效组分替代原品,见图 3。组分是中药中具有高同质性的化合物群,其理化性质和药理活性相似^[70];结构是组成整体的各要素之间的搭配和安排,包含了结合方式与作用规律。“组分结构”理论以中医药理论为指导,阐释了组分内/组分间复杂的量比关系,可反映中药整体效应。这不仅仅体现在复方中多味药的比例之上,还体现于单味药中各化学成分之间的关系^[71]。

4.2 组分替代模式的路径研究

4.2.1 优效组分的获取途径 应用组分替代模式应选择具

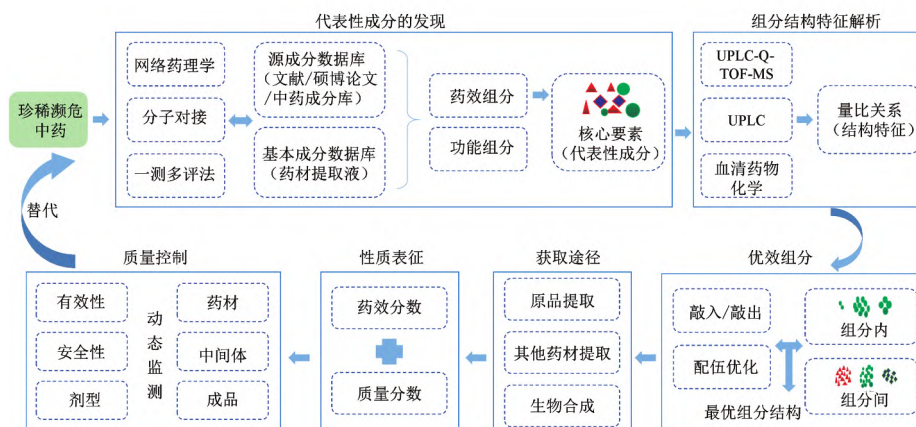


图3 以“组分结构”理论为基础的珍稀濒危中药替代模式

Fig.3 Substitution model of rare and endangered Chinese medicinal materials based on the theory of "multi-component structure"

有代表性的成分作为出发点,这可有效避免研究过程中的盲目性。代表性成分选取以坚持疗效才是金标准、打破“唯含量论”怪圈为原则,借助网络药理学、分子对接、一测多评法等现代科学技术,构建源成分数据库以及基本成分数据库,进而明确药材中的药效组分与功能组分。通过测量多批原品的成分、含量、药效三者关系,确定组分间与组分内的组成结构比,合理制定含量范围以及发挥特定药效时各组分间的最优含量比^[72]。夏枯草^[73]等中药的组成结构比探究已获得成功,可平移该技术。在遵循组分间/组分内量比关系的基础之上,组分替代模式通过对组分中的多个成分进行敲入或敲出以及配伍优化等操作,来选择与原品功效无差异甚至更优的有限个成分即优效组分,以替代原品^[74]。

针对不同药材特点,优效组分的获取方式亦不同,可分为原品提取、其他药材提取以及生物合成3种途径。对于濒危的中药资源,因其有灭绝风险,可结合野生变家种等替代模式,将其转为可获得资源后从原品中提取优效组分,如肉苁蓉、明党参等。对于珍稀的中药资源,其分布零散、数量稀少,使用量超出了种群的更新能力,组分无法从原品获取。可在确定最优组分之后,从含有相同组分的其他药材中提取,再按照量比关系人工配制,如金天格胶囊的主要成分人工虎骨粉即来源于非保护动物的特定部位骨骼。对于资源再生性差的中药如龙骨、龙齿等矿物药可采取生物合成获得优效组分,该法用途广泛,亦适用于其他中药资源,如麝香中麝香酮、红豆杉中紫杉醇的合成。优效组分的获取不仅仅聚焦原品自身,其具有更广阔来源,有利于资源的合理分配与利用。

4.2.2 优效组分的性质表征 对化学成分的性质进行表征是中药现代化的必然要求,优效组分也不例外。考虑到组分中的数种化学成分以及其量比关系的不同,简单加和并不能准确表征,组分替代模式引入权重系数法^[75]。权重系数阐明了不同指标在整体指标中所占的比例,可分为质量分数与

药效分数。质量分数为成分与组分质量分数之比,可使用质量权重系数表征;药效分数则以药效贡献度表示,最后将其加和而得。权重系数法兼顾了组分中各成分质量的影响与药效因素,得到的整体性质更具科学性。

4.2.3 优效组分的质量控制 不同于其他模式仅侧重于替代品的寻找,组分替代研究亦囊括其在临床中的应用。影响中药疗效发挥的因素众多,广泛分布于从药材到药品的任一环节。在代表性成分量比关系的基础之上,组分替代模式在药材、精制液以及成品环节进行优效组分的有效性、安全性、剂型等多指标含量的动态检测^[76],以确保替代品产品质量的一致性及其在复方中所发挥的药效与原品相当或优于原品。组分替代模式为替代品提供了从寻找到应用一整套切实可行的操作路径。

4.3 组分替代模式的构建特色

人工牛黄、人工虎骨粉等替代品研发所取得的成功,说明使用化学成分按照比例配制从而代替珍稀濒危中药的方法合理可行。但由于解析技术的限制以及中药中成分的复杂性,无法实现所有成分的辨识。组分替代模式遵循中医药理论,创新性提出以组分代药的理念,而组分包含数种已知或未知的成分,可代表中药整体。这亦解决了利用成分配比得到的替代品与原品不具有同源性的问题。此外,组分替代模式以优效组分替代原品,强调得到的替代品比原品具有更明确的构成要素与比例、更好的疗效以及更低的毒性。

5 总结

寻找替代品是保护珍稀濒危中药资源的有效措施。经过数十年的发展,逐渐形成了性味、功能、主治类同/文献、扩大药用部位、亲缘学关系等替代模式。但珍稀濒危中药品种、相关法律法规发布不及时,应基于全国中药资源普查工作,开展致濒研究、确定量化标准,根据实际情况及时修订和完善相关法律法规政策,更新珍稀濒危中药目录。需要注意的是,基于性味、功能、主治类同/文献、亲缘学关系等替代模式

大部分情况下只能替代原品的一部分功效; 扩大药用部位替代模式不利于种群保护; 野生变家种等替代模式实行过程中, 人工种植/养殖难度大、跨度长; 外来药用资源中药化、本土化进程缓慢、耗时久。这不利于替代品的开发与寻找, 急需新理论、新方法以指导实践。

组分替代模式为替代品寻找提供了全新的途径。该模式遵循中医药基本理论, 坚持中药整体观、系统观, 提出以包含未知的数种成分即组分替代原品, 为中药的成分解析、替代品资源保护及其同源性等争议提供了新的解决方案。此外, 组分替代模式始于药效物质基础, 终于临床服务, 为替代品的寻找及后续质量控制提供了一套完整的解决方案与范例研究, 具有较大应用前景, 值得进一步探究。

[参考文献]

- [1] 傅立国. 中国植物红皮书[M]. 北京: 科学出版社, 1991.
- [2] 乐佩琦, 陈宜瑜. 中国濒危动物红皮书[J]. 北京: 科学出版社, 1998.
- [3] 黄璐琦. 中国珍稀濒危药用植物资源调查[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2012.
- [4] 王玉玲, 哈成勇. 林麝的人工繁殖新技术及麝香研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19): 3806.
- [5] 孟智斌. 中药濒危物种资源可持续利用对策初论[J]. 科技导报, 2008, 26(14): 40.
- [6] 黄明进, 王文全, 魏胜利. 我国甘草药用植物资源调查及质量评价研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(8): 947.
- [7] 路颖慧, 皮雯敏, 张悦, 等. 肉苁蓉和管花肉苁蓉的比较研究及市场现状分析[J]. 中国现代中药, 2019, 21(8): 999.
- [8] 张伯礼, 陈传宏. 中药现代化二十年(1996—2015)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2016.
- [9] 周荣敏, 田侃. 中药资源法律保护现状与完善研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(2): 4.
- [10] 黄璐琦, 郭兰萍, 桑滨生, 等. 我国野生药材资源管理制度的分析及建议[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(15): 1879.
- [11] 章菽. 人工麝香研制及产业化成果概述[J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(6): 581.
- [12] 杨世林, 张昭, 张本刚, 等. 珍稀濒危药用植物的保护现状及保护对策[J]. 中草药, 2000, 31(6): 3.
- [13] 李敏, 贾君君, 张钰苓. 从《中国药典》近3版的变化对一药多基源问题的探讨[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(14): 1782.
- [14] 赵小伟, 宋飞滨, 毛克臣. 羚羊角的临床应用[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(18): 190.
- [15] LIU R, ZHU Z, QIAN D, et al. Comparison of the peptidome released from keratins in Saiga Antelope horn and goat horn under simulated gastrointestinal digestion[J]. Electrophoresis, 2019, 40(20): 2759.
- [16] 陈会丛, 杨海润, 钟雨秋, 等. 山羊角替代羚羊角后同仁牛黄清心丸的毒理学研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2): 668.
- [17] 李鹏飞, 李亚琪, 马全涛, 等. 羚羊清肺颗粒(濒危替代)药效学实验研究[J]. 中医药导报, 2020, 26(4): 24.
- [18] 胡蕊, 谢明, 裴帅龙, 等. 犀角和水牛角的本草考证研究[J]. 中医药信息, 2022, 39(1): 70.
- [19] 陈芙蓉, 商丹丹, 姜溪, 等. 山羊角替代羚羊角的实验研究[J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 49.
- [20] 黄璐琦, 彭华胜, 肖培根. 中药资源发展的趋势探讨[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(1): 1.
- [21] 赵晖, 苗明三. 中药非药用部位综合利用的分析与思考[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3589.
- [22] 耿鉴庭. 谈中药的变通使用[J]. 中级医刊, 1979, 14(3): 43.
- [23] ZHANG W, LIU P, LIU J, et al. The complete chloroplast genome of *Fraxinus hupehensis* and phylogenetic analysis of Lamiales[J]. Mitochondrial DNA B, 2020, 5(3): 3579.
- [24] 李家实, 阎玉凝. 杜仲皮与叶化学成分初步研究[J]. 中药通报, 1986, 11(8): 41.
- [25] 郭姝, 刘杰, 李娜, 等. 指纹图谱结合一测多评法评价杜仲叶代替杜仲皮的可行性[J]. 中药材, 2020, 43(4): 896.
- [26] HUANG H, CHANG Y H, XU J, et al. Aucubin as a natural potential anti-acute hepatitis candidate: inhibitory potency and hepatoprotective mechanism[J]. Phytomedicine, 2022, 102: 154170.
- [27] 龚频, 韩业雯, 翟鹏涛, 等. 杜仲叶的活性成分、药理作用及其在食品加工中的应用[J]. 食品工业科技, 2020, 43(10): 1.
- [28] 王萍, 梁少佳, 张文文, 等. 杜仲叶质量评价和药典标准建议[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 10.
- [29] 叶洵, 吴晓川, 何林, 等. 濒危动物药材替代品的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(20): 226.
- [30] BATIHA E S, BESHBIISHY A M, EL MLEE H A, et al. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae)[J]. Biomolecules, 2020, 10(3): 352.
- [31] HOSSEINI M S, EBRAHIMI M, SAMSAMPOUR D, et al. Association analysis and molecular tagging of phytochemicals in the endangered medicinal plant licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.)[J]. Phytochemistry, 2021, 183: 112629.
- [32] YANG J, QIN R, SHI X, et al. The effects of plastic film mulching and straw mulching on licorice root yield and soil organic carbon content in a dryland farming[J]. Sci Total Environ, 2022, 826: 154113.
- [33] LIU Q, GUO S, ZHENG X, et al. Licorice germplasm resources identification using DNA barcodes inner-variants[J]. Plants, 2021, 10(10): 2036.
- [34] 文武, 杨兴虎, 罗彩虹. 河西地区甘草不同种植模式对比试验[J]. 农业科技与信息, 2018, 25(16): 25.
- [35] LI T, REN G, JIANG D, et al. Dynamic changes in endophytic microorganisms and metabolites during natural drying of licorice[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 74021.
- [36] 曲雪洁, 王晨, 刘长利. 近十年甘草栽培研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(1): 5.
- [37] “甘草全产业链升级建设”项目通过验收[J]. 中国现代中药, 2019, 21(8): 1127.
- [38] 陈四保, 彭勇, 陈士林, 等. 药用植物亲缘学[J]. 世界科学技术, 2005, 10(6): 97.
- [39] 谢宗万. 中药品种理论研究[J]. 中国中药杂志, 1991, 16(4): 195.
- [40] 肖培根, 李旻辉, 郝大程, 等. 药用植物亲缘学理论创新与应

- 用实践[J]. 中国现代中药, 2021, 23(9): 1499.
- [41] FU Z, FAN X, WANG X, et al. Cistanches Herba: an overview of its chemistry, pharmacology, and pharmacokinetics property [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 219: 233.
- [42] SONG Y, ZENG K, JIANG Y, et al. Cistanches Herba, from an endangered species to a big brand of Chinese medicine [J]. Med Res Rev, 2021, 41(3): 1539.
- [43] 王淳, 陈士林, 宋志前, 等. 经典名方药味考证及方法研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(6): 1.
- [44] WANG X, WANG X, GUO Y. Rapidly simultaneous determination of six effective components in *Cistanche tubulosa* by near-infrared spectroscopy [J]. Molecules, 2017, 22(5): 843.
- [45] LI J, YU H, YANG C, et al. Therapeutic potential and molecular mechanisms of echinacoside in neurodegenerative diseases [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 841110.
- [46] 王毓杰, 康云雪. 管花肉苁蓉苯乙醇苷提取物对血管内皮细胞 EA.hy926 增殖的抑制和凋亡的诱导作用[J]. 华西药理学杂志, 2016, 31(6): 569.
- [47] YOU S P, MA L, ZHAO J, et al. Phenylethanol glycosides from *Cistanche tubulosa* suppress hepatic stellate cell activation and block the conduction of signaling pathways in *tgf- β 1/smad* as potential anti-hepatic fibrosis agents [J]. Molecules, 2016, 21(1): 102.
- [48] 陈君, 谢彩香, 陈士林, 等. 濒危药材肉苁蓉产地适宜性数值分析[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(14): 1396.
- [49] 陈君, 谢彩香, 陈士林, 等. 管花肉苁蓉产地适宜性数值分析[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(5): 496.
- [50] 郭月秋. 商品安息香的真伪、质量考查报告[J]. 中药材, 2011, 34(5): 696.
- [51] 郭婷婷, 周亚平, 党文, 等. 传统中药阿魏的“前世”与“今生”[J]. 中草药, 2021, 52(17): 5401.
- [52] 黄璐琳, 胡尚钦, 杨晓. 药用植物生物工程研究进展 I. 组织和细胞培养研究[J]. 中草药, 2006, 37(4): 486.
- [53] 王焯, 杨旻恺, 韩洪苇, 等. 紫草素-中药植物天然产物: 生物合成、遗传调控、结构修饰与医药功能[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(3): 347.
- [54] YU K W, MURTHY H N, HAHN E J, et al. Ginsenoside production by hairy root cultures of *Panax ginseng*: influence of temperature and light quality [J]. Biochem Eng J, 2005, 23(1): 53.
- [55] QIAO W, TANG T, LING F. Comparative transcriptome analysis of a taxol-producing endophytic fungus, *Aspergillus aculeatinus* Tax-6, and its mutant strain [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10558.
- [56] 赵红艳, 江丽丽, 马森. 濒危药用植物天山雪莲多倍体植株的化学诱导[J]. 种子, 2012, 31(2): 21.
- [57] CHEN R, LIU X, ZOU J, et al. Qualitative and quantitative analysis of phenylpropanoids in cell culture, regenerated plantlets and herbs of *Saussurea involucrata* [J]. J Pharmaceut Biomed, 2013, 74: 39.
- [58] 范文霞, 杨伟鹏, 刘汉石. 天山雪莲细胞培养技术、化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(14): 3522.
- [59] 王南, 唐琴, 姬芳玲, 等. 天山雪莲细胞培养物对 RANKL 诱导破骨细胞的影响[J]. 中成药, 2016, 38(1): 1.
- [60] 范文霞, 张献, 曹坦. 雪莲培养物的总抗氧化能力与抗黑色素能力研究[J]. 生物技术世界, 2014, 4(11): 86.
- [61] 姚令文, 石岩, 孙冬梅, 等. 人工牛黄薄层指纹图谱多元图像分析及化学计量学研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(11): 2117.
- [62] 刘铮, 韩大为. 虎骨及人工虎骨的临床研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2006, 4(2): 73.
- [63] 胡静, 杨媛媛, 任慧, 等. 光叶丁公藤及其 3 个潜在代用品治疗类风湿性关节炎差异性成分和作用机制比较研究[J]. 中草药, 2022, 53(16): 4958.
- [64] 李志勇, 王均琪, 黎彩凤, 等. 中药新资源的功效与功能定位研究策略[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(14): 3455.
- [65] 肖小河, 肖培根. 关于中药资源的基本形势、科学保护与再调查的几点看法[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(2): 6.
- [66] 朱培芳, 孙海林, 李文军, 等. HPLC 测定云厚朴中厚朴酚及和厚朴酚含量[J]. 光谱实验室, 2013, 30(5): 2155.
- [67] 李寅超, 赵宜红, 陈秀英, 等. 猪蹄甲与穿山甲消癥排脓作用比较的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6): 1430.
- [68] 穆威杉, 谢红波, 赵晴, 等. 基于 ITS2 序列的市售木通药材及其混伪品的分子鉴定 12 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 2108.
- [69] 石林春, 刘金欣, 魏妙洁, 等. 基于 DNA metabarcoding 技术的如意金黄散处方成分鉴定研究[J]. 中国科学(生命科学), 2018, 48(4): 490.
- [70] 吴葢, 封亮, 贾晓斌. 关于中药提取物与组分名称的标准化探讨[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 1126.
- [71] LI R, LI Z, CHEN Y, et al. The structural composition of components contributes to the superiority of the geoherb *Alisma orientale* for "diuresis and diffusing dampness" [J]. RSC Adv, 2020, 10(65): 39385.
- [72] 杨冰, 封亮, 贾晓斌. 基于“组分结构”特征的中药制剂质量评价策略[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4003.
- [73] 贾晓斌, 刘光敏, 陈彦, 等. 基于中药组分结构理论的夏枯草属药材防治肺癌物质基础研究[J]. 中药材, 2010, 33(7): 1105.
- [74] 贾晓斌, 杨冰, 封亮, 等. 中药药剂学研究前沿: 组分制剂技术基础与关键科学问题[J]. 药学报, 2018, 53(12): 1943.
- [75] 刘丹, 贾晓斌, 萧伟. 质量权重系数整合法表征整体银杏黄酮组分在水中及不同 pH 磷酸盐缓冲液中的平衡溶解度[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(12): 1871.
- [76] 封亮, 张明华, 顾俊菲, 等. 基于组分结构理论的丹参滴注液的多维结构过程动态质量控制研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3622.

[责任编辑 吕冬梅]