

日本研究中药的概况

湖南医药工业研究所技术情报研究室

六世纪中医药开始从朝鲜半岛传入日本,在隋唐时期直接从中国大陆传入日本,与日本的医学和民间药结合,成为传统的医药学,一直是日本防治疾病的重要手段。江户时期日本人通过荷兰学西方医学,从此,把传统的医学叫作“汉方”、“皇汉医学”,而把传统的药物叫作“汉方药”、“和汉药”。明治时期西方医学大量输入日本,“汉方”和“汉方药”受到歧视、排斥。尽管少数西洋医即西医——他们的家业往往是汉方医即中医——坚持“汉方”即中医学,但不易推广。另外,药化工作者们进行了不少中草药化学成分的研究,但没有很好与临床、药理配合,对于化学成分的大部分来说,其生理活性一直没有搞清楚。二十年以前的情况大致如此。近年来,特别是近十几年来,由于受到我国中草药研究蓬勃开展的影响,日本中医药的研究又重新受到重视,出现了所谓“汉方热”。其主要标志有如下几方面:(1)相继成立了专门研究中医中药的研究单位,如富山大学附属和汉药研究所、北里研究所附属东洋医学综合研究所、东洋汉方研究所及近畿大学东洋医学研究所等。此外,在近40所的药科大学或医科大学的药学部以及一些制药厂的研究所也开展了不少和汉药的研究。(2)积极开展中医药研究的学术活动。最有名的是从1967年开始的一年一度的和汉药座谈会,至今年为止已举办了十二次。除此之外,还有许多学会,如日本药学会、生药学会、药理学会、医学会等也都进行和汉药研究的学术交流。另外还有一些中医药方面的刊物,介绍中医药方面的研究成果。(3)在中医方面,除相继出现了一些中医院外,还开展了一些中医方面的研究,如东京教育大学的一组人研究了中医诊断的望、闻、问、切四诊的客观化、数字化、电子计算机处理等,以期达到中医诊断的自动化。⁽¹⁾又如东北大学的丹野恭夫用现代免疫学方法研究灸的作用机制,证明适当的灸能提高机体的体液免疫和细胞免疫能力。⁽²⁾(4)中药制剂大量上市,品种迅速增加。如1976年日本厚生省(卫生部)认可的中西医药制剂共3994个,其中汉方生药制剂为1975个,占全部制剂的半数,比1975年增加了二倍。⁽³⁾(5)重视中医中药知识的宣传普及工作和情报工作。举办各种讲座,介绍中医药理论和知识。对我国古代医书和本草书翻译了不少,对我国目前中医药研究方面的报道十分注意,迅速翻译转载,并很快应用于实践。他们还积极组织了与我国、东南亚各国、美国及香港等地区的中医药的科学交流。

在研究内容上,除传统地对中药进行植化方面的研究外,还根据中医用药的特点开展了对中药方剂的复合作用、中药药效与机体机能状态的关系方面的研究。在研究方法上引用了现代科学的新技术、新方法。下面就日本近年来对中药研究的概况作一介绍。

一、有效成分方面的研究

日本学者在有效成分方面作了相当多的工作。据统计目前已经分离出主要成分的中草药有400~500种,其中大部分是日本学者的工作。

有效成分研究工作在日的中药研究中占很大比重,其目的有三个:(1)通过有效成分的分离鉴定,制定质量鉴定标准,以鉴别生药及其制剂的质量好坏和真伪。如通过对大黄有效成分的研究建立了大黄品质评价的方法。⁽⁴⁾又如由于搞清了人参有效成分 是各种人参皂甙,从而建立了评价人参及其制剂的气相色谱法。⁽⁵⁾再如由于阐明了蟾酥的蟾毒内酯类有凝

成分,从而建立了评价蟾酥和六神丸质量的各种色谱法等。⁽⁶⁾(2)分离、纯化有效成分,定结构,进行人工合成或结构改造,以期寻找更好的新药,这是研究植物药的传统目的。(3)提出有效成分(部位),制成制剂用于临床。如从甘草中提出甘草甜素,制成口服片,临床上与可的松并用,以去除可的松的副作用及加强可的松的抗炎效果。⁽⁷⁾又如提出人参的有效部位——蛋白质合成促进因子,作成口服片,用于消化系统癌症和贫血,效果甚佳。^(8,9)

研究中药有效成分要从分离开始,日本学者采用了下面两种研究方法:(1)首先建立有效成分的生理活性检定法,然后用此法作为分离追踪有效成分的指南。如藤村一等建立了用小鼠的泻下作用生物测定法,⁽¹⁰⁾后藤实等用此方法作指南确定了大黄的泻下有效成分番泻甙类。⁽¹¹⁾又如从茵陈蒿分离出利胆有效成分茵陈色原酮,也是以利胆生物测定作指南完成的。⁽¹²⁾(2)先将中药所含成分分离出来,至于哪种成分是有有效成分,再用生理活性测定法来判断。显然(1)法是中药有效成分研究上所希望的方法,其中最关键的是建立生物活性物质检定法。

日本中药有效成分研究中,大量采用了先进的微量、准确、迅速的分析分离技术,其中液滴逆流色层(DCC)和双波长扫描薄板层析⁽¹³⁾值得在这里提一下。DCC对于分离中药的皂甙、多肽、生物硷等成分是一个十分有效而简便的方法,而双波长扫描薄板层析则是一个分析中药所含成分及鉴别中药的一个快速而准确的方法。

中药的有效成分,有的很不稳定,常常在研究过程中受到破坏,以至得不到真正的有效成分。如在研究皂甙结构时,皂甙元常在水解过程中受到破坏,使得到的皂甙元并不是原来中药中所含的真正皂甙元,而是水解过程中产生的次生产物。为了能获得真正的皂甙元,日本学者研究了许多行之有效的方法。⁽¹⁴⁾柴田承二研究室的一组人,在研究人参皂甙的结构中采用了特殊的水解方法,获得了真正的皂甙元,正确地确定了12个人参皂甙的结构。⁽¹⁵⁾他们的工作证明苏联Еляков等人报道的人参皂甙的结构是错误的。⁽¹⁶⁾

因为有些中药的有效成分常是十分微量就有很强生理活性,而且在生药中含量甚微,所以分离纯化十分困难。附子的强心成分就属这一类。小菅卓夫等经过10年曲折,终于在1974年分离得到附子的真正强心成分消旋去甲基乌药硷,活性极高,十亿分之一的浓度即可显示强心活性。⁽¹⁷⁾在此之前他们曾错误地认为横田皂甙(yokonoside)是附子的强心有效成分。⁽¹⁸⁾他们通过这一工作总结出的关于分离天然药物有效成分的经验教训很有参考价值。^(19,20)

另外,日本对中药有效成分的研究已经开始深入到对某一类化合物的药效及结构与功能的关系的系统研究。如皂甙的药理作用的研究⁽²¹⁾、皂甙的结构与功能的关系的研究⁽²²⁾及蟾毒内酯类的结构与功能的关系的研究⁽²³⁾等,都取得了一定的结果。

植物组织培养生产中药有效成分方面,日本也进行了不少工作。其中人参的组织培养已经比较成熟,⁽²⁴⁾据1973年我国生物科学家访日代表团报告,日本人参组织培养已经达到工业化生产水平。其它,如喜树愈伤组织培养生产喜树硷、⁽²⁴⁾莨菪愈伤组织培养生产蛋白酶抑制剂⁽²⁶⁾等也取得了初步结果。另外对甘草组织培养中有效成分的生物合成和代谢调节也进行了深入的研究。⁽²⁷⁾

二、应用现代科学技术研究中药及其有效成分的作用机制

目前日本在中药研究中,虽然仍有不少人在做成分分离工作,但重点似乎已转到用现代生物学、基础医学,特别是分子生物学、免疫学等学科中的现代技术和方法研究中药及其有效成分的作用机制,从而以近代科学的方法肯定中药的疗效。更重要的是根据这些研究结果,在临床上开辟新的应用,创制新药。这方面的研究目前已取得初步成效,估计今后必将

取得大幅度的进展。下面列举几个这方面的例子。

1. 关于人参蛋白质合成促进因子的研究：对于中药的强壮药，怎样用现代科学的方法来研究呢？它们的生理活性指标是甚么呢？不确定这个就无法开展对这类药物的研究。富山大学的大浦等从1965年起开始研究测定强壮作用的客观方法。中医认为强壮药具有补气血、补五脏、强身、延年等功效。那时推测许多激素能在靶器官或其它细胞的染色体DNA上促进mRNA和rRNA的合成，进而促进蛋白质的合成，以调节机体代谢。根据这两方面的情况，大浦等设计了用标记乳清酸测定药物对大白鼠肝细胞核合成RNA的影响作为指标进行筛选的方法，筛选了地黄、玄参、五味子等18种强壮生药，结果发现人参对大白鼠肝细胞RNA的合成有明显促进作用。⁽²⁸⁾用这个方法作指导他们对人参进行了活性成分的分离，分离得一个部位叫蛋白质合成促进因子(Prostisol)，^(28,29)此部位含有人参皂甙。随后他们用现代生化方法对蛋白质合成促进因子的作用机制进行了深入的研究，搞清了它是使肝细胞核的依赖DNA的RNA聚合酶活性增大，因而使核RNA增加。超离心分析发现细胞质多聚核糖体增多，电子显微镜观察发现膜附着型核糖体增加，最后导致血清蛋白质合成亢进。⁽²⁹⁾山本昌弘等⁽³⁰⁾还研究了蛋白质合成促进因子对大白鼠骨髓、睾丸的DNA、RNA、蛋白质、脂质的合成及细胞分裂的作用，发现对上述各方面都有促进作用。另外，还研究了对患腹水肝癌大白鼠宿主与癌细胞的物质代谢的影响，其结果特别有意义。他们发现蛋白质合成促进因子对癌细胞的DNA、RNA、蛋白质及脂质的合成都没有影响，却促进宿主肝和脂肪组织的脂质合成，降低患癌动物的血脂。

根据大浦、山本等的上述结果，有地、石神、村冈等将蛋白质合成促进因子用于临床。根据对骨髓物质代谢及细胞分裂有促进作用而用于贫血，取得了很好的效果。⁽⁹⁾根据对睾丸物质代谢的促进作用，用于精子缺乏症病人也取得了较好效果。⁽³¹⁾根据对患癌宿主和癌细胞有不同的作用，用于癌症，长期给药(3个月以上)治疗43例，有效30例，占69.8%。对消化系统癌症效果较好，28例胃癌中23例有效，7例大肠癌中5例有效。⁽⁸⁾

这是用现代科学技术研究中药的典型事例。

2. 黄芩甙及其甙元的研究：黄芩在中药处方中常用于治疗变态反应疾病。江田昭英用免疫学方法研究了黄芩的黄酮类色素黄芩甙及黄芩甙元的抗变态反应作用。⁽³²⁾证明黄芩甙及其甙元具有抗变态反应作用，其作用机制是抑制变态反应中肥大细胞的脱颗粒及介质释放所需要的巯基酶的活性。另外对平滑肌有直接的松弛作用，对变态反应介质也有若干拮抗作用。对抗体的产生及补体无作用。因此认为黄芩甙元及其衍生物对需补体参加的Ⅱ、Ⅲ型变态反应没有多大希望，而对Ⅰ型(即过敏型)变态反应可能有效。因此黑田把5%黄芩甙元软膏用于27例包括过敏型变态反应的皮炎患者，20例有效，5例稍有效，疗效很高。

3. 甘草成分Lx的研究：大浦等用近代免疫学方法对甘草的免疫抑制作用进行了深入的研究。⁽³³⁾除甘草甜素有免疫抑制作用外，还分离了一个成分Lx具有免疫抑制作用，^(33,34)Lx是含非甘草次酸的甙元的糖蛋白，其作用机制是作用于巨噬细胞的与吞噬有关的酶，降低其抗原提呈量而显示其免疫抑制作用。

Lx和黄芩甙元与肾上腺皮质激素、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤等抗变态反应剂不同，后者非特异地抑制了抗体的产生，有抑制机体免疫机能的严重副作用。而Lx和黄芩甙元则不抑制抗体的产生，无此副作用。它们有可能发展成为具有新型作用机制的抗变态反应药。这也说明用免疫学方法从中药中寻找具新型作用机制的免疫抑制剂是很有希望的。

日本学者用现代科学技术研究中药的工作很多，限于篇幅，不能一一列举。他们已经取

得了初步成效,预计将会取得更大成就。

三、对单味生药的药理学研究和临床适应症分析

近年来日本对单味生药的药理研究发展了两种方法:多指标筛选药理作用的方法和临床适应症分析的方法。两方面的结果有一定的一致性,从而进一步肯定了中药的药效。

1.多指标筛选药理作用的研究方法:由于一种生药的药理作用比较广泛,要了解一个生药的较广泛的药理作用,并知道其主次,用特定的药理指标的研究是不够的。为此东京大学的高木敬次郎⁽³⁵⁾在Irwin⁽³⁶⁾等工作的基础上提出了多指标筛选药理作用的方法。即用小鼠观察神经系统药理作用,用大鼠观察药物对呼吸及血压的影响,用离体豚鼠回肠观察药物对平滑肌的作用,以简单的筛选指标,用小量的药量就可以相当准确地预测72个药理项目中的61个项目。根据一次初筛的结果,必须进行二筛,以确定药理作用的强弱。即用显示药理作用所需药量相对于 LD_{50} 的量表示作用的强弱,根据用药量大小给予配分。有效药物剂量低于 LD_{50} 的1/10者为4分,在 LD_{50} 的1/10~1/5之间者为3分,1/5~1/2者为2分,高于1/2为1分。这类工作的具体例子有高木敬次郎等对桔梗粗制皂甙的研究⁽³⁵⁾、斋藤洋等⁽³⁷⁾对人参的研究、有地等对柴胡粗制皂甙的研究⁽³⁸⁾等。

2.临床适应症分析:中医用药多为复方,要了解某个组成生药的作用相当困难。药化所得的某些成分及其药理实验结果是否就是该生药的主要效能呢?也尚有疑问。为此日本一些学者建立了临床适应症分析方法(据说我国有学者四十年代就使用了此方法)。首先是千叶大学的原田正敏⁽³⁹⁾提出的临床适应症分析法,对芍药进行了适应症分析。他从《类聚方广义》中选出芍药含量占20%以上的方剂10个,分别列出各种适应症,对各处方的适应症给予配分,每一处方之适应症之配分的总和为10分。然后求出10个处方的各适应症的配分之总和。结果,腹部疼痛、腹肌痉挛得分最高,为26分。尽管配伍的生药不同,但由于各处方中都有的药物是芍药,且含量高,所以具高配分的适应症可以认为是芍药的适应症。

但是原田的分析方法需要对中医中药相当精通,否则就很难避免主观性,另外,对不懂中医的搞药的人来说,要给适应症配分是很困难的。因此,星药科大学的柴田丸⁽⁴⁰⁾及其后的李殷芳⁽⁴¹⁾又建立了与原田稍为不同的方法,对柴胡、桔梗进行了临床适应症分析。以李殷芳对桔梗的分析为例,他从《临床应用汉方处方解说》中选出含桔梗的33个处方,整理出其中含桔梗7%以上的23个处方的适应症,求出各适应症出现的频率,频率最高的适应症(炎症)认为就是桔梗的主要药效。

另外,对麻黄的分析适应症为咳嗽;⁽³⁵⁾对甘草分析的结果,适应症得分很平均,⁽³⁵⁾这与甘草在中药方剂中普遍应用,起调和辅助作用是一致的;对酸枣仁的分析适应症为失眠症、神经症;⁽⁴²⁾对升麻的分析适应症为虚弱、关节痛、发热等。⁽⁴³⁾

临床适应症分析结果、中医的经验以及药理实验的结果,三者有相当的一致性。

四、中药复合作用的研究

中医用药多是多味生药配伍为方剂使用,很少单味使用。即使是单味生药,成分也是复杂的,也可认为是一个小复方。方剂中各生药是如何发挥作用的呢?各生药间关系如何呢?各成分间关系如何呢?研究搞清这些问题就是所谓中药复合作用的研究内容。阐明这种复合作用是揭示中药用药原理的重要方面。在日本,开展了不少这方面的研究,取得了一些结果。他们的研究方法有值得参考的地方。下面分几方面加以介绍。

1.煎煮中的复合作用:中医用药的特点,多为汤剂,需经煎煮。在煎煮中各成分发生了怎样的变化呢?各成分间发生了怎样的作用呢?这些变化与药效有何关系呢?(未完待续)