**组分中药的研究现状**

中药制剂实验室 段晓颖 马秋莹

**[摘要]**组分中药是在传承基础上的创新，具有药效物质明确，作用机理相对清楚的特点。将中药有效组分合理配伍以达到临床疗效，是中药制药的制高点。因此，组分中药药效物质的制备纯化及分析方法，是现代组分中药研究的重点和难点。目前，应用多种现代分离技术、大孔树脂优化组合技术和定量指纹图谱控制研究分析等方法将是解决这一问题的有效途径。

**[关键词]**组分中药；组分配伍；药效物质；分析方法

 组分中药是以中医药理论为基础，选择临床安全有效的中药，针对相关药材。制备标准同系组分，通过化学和生物学的系统表征筛选功能组分，以功能组分配伍创制物质基础，作用原理基本清楚，中医药理论清晰。具有定量指纹谱质量标准的组分中药[27]。在此理论指导下产生的组分中药是中药传统理论的延伸产物，它的提出是中药现代化的一个重要研究方向，是中药走向国际医药主流市场的重要途径，对中药产业发展、国际化及产学结合具有重要意义[2]。

**1.中药研究现状及组分中药的提出**

中药的发展经历了从传统中药到中成药的过程，其研究内容及范围均具有明显的时代特征[3]。自上个世纪90年代以来，随着改革开放的深入，人类生产生活的国际化程度越来越高．对中药的研究与发展有了新的要求[4]。传统上，中药复方制剂研究的思路主要有2种: 一种是从中药材中提取单体化合物研制中药一类新药，这种思路借鉴了天然药物的研发思路，在相当长的时期内一直是中药研究的主流，也确实是发现和研制创新药物的重要方法之一，如青蒿素、五味子素、联苯双酯等，但这种思路与以“整体观念、辨证论治”为特征的中医药理论背道而驰，甚至出现了一些“提取越纯、越无活性”的现象；另一种思路是中药及复方制剂“有效部位(群)”的开发研究，这种思路认为中药及复方效应不是由某一两个单体所起的作用，而是由某一个或某几个化学结构类似、作用效果相近的化学成分群协同作用的结果，因此强调从单味中药或复方中获得有效部位(群)进行新药研发。但此思路仅仅将有效部位或组分作为制剂的物质基础，却忽略了复方药中其他虽不直接起药效作用、但对有效组分具有增溶或/和促进吸收等辅助功能的组分，而恰恰是这些辅助组分在复方药中起到了有效组分无法与中药复方整体功效相比的作用；其次没有突出组分之间的配伍关系和量效关系，缺乏中药复方的整体性[5]。因此，中药制剂首先必须加强物质基础研究。在此背景下产生的组分中药，就是提取复方制剂中单味饮片的某种有效部位，分离纯化后将这些有效部位以最佳比例及配伍方式配伍组合在一起，以期达到具有临床疗效的目的。

**2.组分中药药效物质制备关键技术**

 中药材中各种组分的提取、分离是药效物质基础与组分配伍研究的重要组成部分。无论是中药单方制剂还是复方制剂，物质基础的提取、分离、纯化是中药制药的关键环节，影响着最终药物制剂的质量和成本，以及中药制药业的现代化水平。

**2.1** 中药组分提取分离思路及总体策略

 中药（或方剂）是一个复杂的、包含多种有效成分的天然组合化学库。中药体系不仅含有含量变化悬殊的众多不同结构类型的化学物质，而且在其中仍然有许多有效成分未被人们充分了解。因此全面系统重复地获取各种中药化学组分对现代中药的系统研发具有至关重要的意义[11]-[12]。采用传统常规手段提取分离中药材中的有效成分费时费力，特别是微量成分的快速获取更是棘手。如何系统完成中药中不同成分的快速制备是一个亟需解决的问题。基于这个背景，以现代精细工艺技术为切入点，采用超临界流体萃取技术、微波萃取技术、超声波提取技术、半仿生提取技术、大孔树脂吸附分离技术、膜分离技术、分子蒸馏技术、分子印迹技术等多单元技术耦合应用于中药及复方物质基础多组分的提取分离、精制纯化，以获得既能真正“去粗取精”，又能充分体现保留原方药功能主治的物质基础组分，为进一步研究组分的生物药剂学性质以及剂型设计提供基础。另外，也有人提出了标准组分库及其分离平台的战略构想。基本思路是利用标准化、规范化的工艺流程，综合运用多种现代分离技术，并将其有机结合，快速、高效、系统、重复地提供大量中药组分，最大程度地避免中药研究过程中的重复过程，从根本上解决中药化学成分研究的散乱局面，实现样品的积累、信息的共享和中药研究的可比性；此外中药标准组分库以组分标准化的相对简单的形式解决GAP、GLP、GMP标准化中的复杂问题，克服以往什么都想阐述清楚但又阐述不清楚的困难，立足于组分这一有限目标，进行化学物质基础的表征系统集成、系统生物学表征，切合实际地阐明药材及复方配伍过程的化学物质基础[16-17]。要实现这个战略构想，必须建立组分标准化的提取分离平台，这需要各种技术的系统集成，包括多模式多柱色谱系统及多元检测技术、化学指纹图谱的分析技术、制备分离技术、计算机数据管理等，最终目标是高通量、系统集成的分离平台。

**2.2** 标准组分提取分离的方法及步骤

 中药标准组分提取分离平台主要由三个子系统构成：标准溶剂提取子系统、大规模工业色谱分离制备子系统及信息管理子系统。中药标准组分的获取按照下列步骤进行：首先利用提取子系统从中药材或饮片中提取不同极性或不同类别化学成分群标准提取物，然后再利用分离制备子系统的大规模工业色谱技术将标准提取物精细分离得到所需标准组分并建立标准组分库[18]。信息管理子系统则贯穿于整个生产制备过程中：一方面提供数据管理维护功能；另外也对生产全过程进行质量跟踪控制；同时以化学计量学方法对标准组分的化学和生物信息进行关联与分析，挖掘中医药的内在科学规律。提取子系统主要以溶剂提取、超临界萃取及溶剂分配等技术方法将中药总成分分为不同极性的标准提取部位，为下一步的精细分离提供原材料。高效大规模工业制备色谱是这个子系统的核心部分。根据中药中主要成分的结构、极性、溶解性和各种分离材料的性能，提出了以RNR模式为主体的扁平化型平台设计方案[19]-[21]。

**2.3** 树脂组合优化技术分离纯化标准组分

 中药所含化合物丰富多彩，按化合物种类分，主要包括黄酮类、生物碱类、皂苷、萜类、多糖类等成分。针对药材的不同活性成分种类，以不同方式选择性地分离制备类组分，是中药标准组分系统制备中的重要环节。在类组分的分离中，多功能树脂作为一种普适性的类组分分离材料将得到广泛应用[22]。大孔树脂常用在类组分的粗提中．其优点是速度快、经济。且对分离对象吸附较少，缺点是选择性相对较差。而离子交换树脂在生物碱、有机酸等一些可离子化的类化合物分离中有独特优势，但其适用对象的范围较小。另外一些高选择性树脂的出现为这两类树脂提供了补充。如聚酰胺树脂常应用黄酮、内酯类化合物的分离。因此，作为类组分分离的主要分离材料，不同选择性树脂的优化组合使用将对目标类化合物纯化效果有极大的提升。

 大孔树脂的优化组合技术就是利用不同类型大孔树脂对类组分的分离性能，通过有效组合，或富集目标组分、或除去干扰杂质，并选择合适的洗脱剂，高选择性地从溶剂分配组分中进行类组分的分离纯化，为同系组分、强极性组分等的进行一步分离提供基础。

**3.组分中药药效物质分析方法和技术**

中药样品是典型的复杂体系，包含种类众多、含量变化悬殊的化合物。中药样品的分析是揭示中药物质基础的必然过程，而分析方法直接关系定性与定量分析的准确性。适当、优化的色谱分离条件的快速建立是复杂中药样品分析的重要步骤，稳定、高效的分离分析方法的建立是指纹图谱质量评价体系的前提，是药物研究与开发过程中药材、标准组分、功能组分及组分配伍的质量控制保证。由于中药样品的复杂性，任何单一的分析模式都难以完成其全成分分析，因此在多模式、多柱原则的指导下，针对不同中药的样品特性，应用相应的分析模式及方法进行中药分析，建立行之有效的气、液相色谱分离条件优化的方法及软件，是解决中药样品分析的关键[23]-[24]。

组分中药以定量指纹图谱为质量控制方法，与药效相关的定量指纹谱研究是组分中药系统研究的制高点。谱效学研究突破了传统中药研究模式，将中药指纹谱图中化学成分的变化与中药药效结果联系起来，从而明确药效与成分之间的关系，确定出与药效相关的化学成分群。将组分中药的定量指纹图谱的化学信息与生物活性相联系，质量控制与药效作用相结合，就有可能建立真正反映中药“整体”质量的质量控制方法和标准。那么对于提升中药质量标准，推进中药国际化进程将产生积极作用[26]。

**4.组分配伍**

组分配伍是中药方剂配伍的新形式。它以传统中医药理论为指导，以标准化的组分为对象进行中药配伍研究。近年来随着提取分离技术的发展，我国对中药有效组分的研究取得了丰硕成果，已从数百种中草药中分离出多种活性单体和组分，并将这些单体和组分成分配伍使用，在临床上发挥了重要作用[6]。同时通过现代科技解决配伍的物质基础难以明确的问题。通过配伍过程中标准组分的物质变化与药理的相互关系的研究阐明配伍的药效物质基础。组分配伍的系统研究是传统配伍理论的科学诠释，是对中医药理论的丰富和发展[7-10]。

 组分中药提高了有效组分的纯度，将有效组分合理配伍以达到临床药效，是中药新药研制的关键，在此基础上，将组分中药和组分配伍二者结合起来，利用组分中药设计技术，能够实现组分中药的配伍优化。

**5.结论**

 组分中药是建立在中药药效组分的起点上提升的现代中药，是中药新药的研发方向，临床试验目前已开始逐步开展，天士力、三九、步长制药等知名中药企业已开展组分中药研制。以天士力复方丹参滴丸为代表的一批现代中药，已经吹响了中药走向世界的号角。但是由于中药成分的复杂行，目前中药标准组分的分离纯化制备技术，仍是研究组分中药的一个重点和难点问题。因此，中药标准组分的系统分离制备将会推动中药化学物质基础研究的深入，是中药现代化进程中的必要环节，是中药走向国际的重要研究内容之一[27]。采用新颖的分离策略，利用现有分离材料的优化组合，积极发展新的分离材料，以及加速纯化分离的自动化将是解决这一问题的有效途径。

**参考文献**

[1]叶祖光.中药复方与组分中药[J].中国新药杂志.2011,20(16):1487-1489.

[2]崔向微.组分中药与中药现代化[J].时珍国医国药,2009,20(5):

[3]张昌霞.中药与中药现代化组分[J].健康必读（中旬刊）,2013,12(4)：1672-3783.

[4]苗晋鑫，苗明三. 组分中药研究现状、存在问题及思考[J].中医学报.2012，

172（9）：1116-1119.

[5] 张春晖，张贵君.中药药效组分理论与中药标准物质[J]. 中药药效提高与中药饮片质量控制交流研讨会. 2010，5-8.

[6]张伯礼,王永炎.方剂关键科学问题的基础研究--以组分配伍研制现代中药[J].中国天然药物,2005,3(5):

[7]王阶,郭丽丽,王永炎.中药方剂有效成(组)分配伍研究[J].中国中药杂志,2006,31(1):

[8]崔向微.中药药效组分理论与药效组分的研究模式[J].亚太传统医药,2008,4(9):16-17.

[9]苗明三,马霄,王灿.中药有效组分配伍研究的探讨.中国新药与临床药理.2009,09,20(5):487-450.

[10]张贵君,罗容,王奕洁.中药药效组分理论与中药组分学[J].中药材,2007,30(2):125-126.

[11]张贵君.中药研究的误区思考与创新研发的新思路.中国中药杂志.2007,07,32(13):1367-1369.

[12]张贵君.中药研究的误区与创新思路[A].2007年中华中医药学会第八届中药鉴定学术研讨会暨中国中西医结合学会中药专业委员会全国中药学术研讨会论文集[C].2007.

[13] 苗明三，马瑞娟，魏荣瑞，等．组分中药配比研究方法及思考［J］．河南大学学报: 自然科学版，2011，30( 1) : 1－5．

[14] 张伯礼，王永炎，商洪才．组分配伍研制现代中药的理论和方法［J］． 继续医学教育，2006，20( 19) : 89．

[15]王阶,郭丽丽,杨戈等.方剂配伍理论研究方法及研究前景[J].世界科学技术-中医药现代化,2006,8(1)：1—5．

[16]孙娥,贾晓斌.基于物质基础组分的中药多元释药系统研究思路与应用[A].中华中医药学会制剂分会、世界中联中药药剂专业委员会2011学术年会暨“龙津杯”中药制剂创新与发展论坛论文集[C].2011.

[17]顾秀琰,李文萍,禚君.试述现代方剂研究新思路与新方法[A].首届全国方剂组成原理高峰论坛论文集[C].2012.

[18]王毅.现代中药创制设计方法学及关键技术研究[D].2007.

[19]许奋勇.中药提取分离新技术研究进展[J].中国中医药信息杂志,2009,16(21)

[20]董立丽.中药提取分离新技术的进展[J].海峡药学,2009,21(12)

[21]叶勇.膜技术在中药分离过程中的应用[A].2006第六届中国药学会学术年会论文集[C].2006.

[22] 继稳，陈立兵，顾景凯，等．多组分中药化合物组释放同步性评价方法［J］．药学学报，2008，43(6) : 647．

[23]梁垿.现代分析方法在中药复方质量控制及物质基础研究中的应用[D].2010.

[24]袁金斌.马兜铃酸类物质的液相色谱联用技术及应用[D].2008.

[25]徐青,王金成,郭志谋等.中药组分选择性分离材料研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2006,8(3):74-77.

[26] 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.

[27]梁鑫淼,徐青,薛兴亚,等.组分中药系统研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2006,8(3)：447-449.