

焕发传统中医药生机活力 促进保健食品科技进步 驱动大健康产业升级发展

葛根素二次开发为药食同源应用开辟新途径

——纪念葛根素与葛根素注射液诞生22周年

□ 周雨晴

近来,一件令世界关注,令国人振奋,令世人热议的事件,在人们没有预测,没有预感,没有预知中发生了。10月5日,瑞典皇家医学院宣布,中国药学家屠呦呦,因创制新型抗疟药青蒿素的贡献,与另外两位科学家共享2015年度诺贝尔生理学或医学奖。这一事件必将载入人类生物医学发展史册,是中国天然药物发展的划时代里程碑,是国家中药现代化发展的历史丰碑,是我国从事中药化学工程研究的一代科技工作者集体智慧的伟大实践成果。

一场不引人瞩目的科学论坛

屠呦呦与青蒿素获诺贝尔奖的前几日,9月21日,由中国医药教育协会和山东省天然药物化学研究中心、山东华瑞联合生物科技有限公司联合发起的首届中国葛根素与心脑血管科学论坛在北京国家科技馆成功举办。

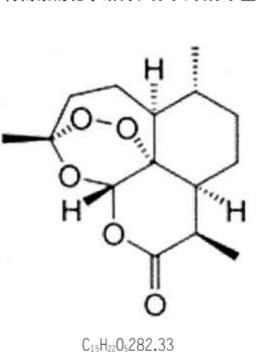
论坛中,首都医科大学附属北京宣武医院林晓兰主任药师的“葛根素药理活性与临床应用——药食同源葛根素的研究进展”,首都医科大学郭建强教授“葛根素与阿司匹林”,我国著名天然药物化学工程研究学者、山东省医学科学院赵爱平研究员的“国家中药现代化发展提升功能保健品科技水平——葛根素与功能保健品心纳葛根素黄酰软胶囊”,三篇学术报告精彩纷呈,引人瞩目,不同凡响。

本届科学论坛是我国生物医药领域天然药物化学工程研究的高端峰会,隆重纪念国家创新药物葛根素和葛根素注射液诞生22周年,综述葛根素药物临床应用研究进展,以及葛根素应用于亚健康人群的功能保健研究进展。与会行业领导和专家学者对葛根素在临床应用的基础上,如何更广泛应用于功能保健食品,为更广泛的亚健康人群提供尖端科技的健康服务进行了热烈充分的研讨。论坛高度评价葛根素在焕发传统中医药生机活力,提升国家中药化学工程研究水准,促进我国中药现代化发展的深远意义。青蒿素是我国上世纪七十年代中药现代化的里程碑,葛根素是继青蒿素之后,我国上世纪九十年代中药现代化发展的又一里程碑式的创新科技成果。

继青蒿素之后又一科学发现

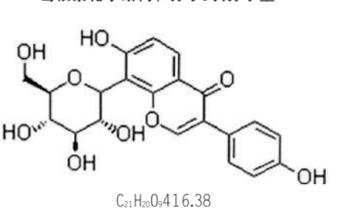
青蒿素的发现,是从《肘后备急方》等中医古籍文献中获取灵感,以萃取原理为基础,从传统中药黄花蒿叶中分离提取的抗疟有效单体。1973年首次应用于临床,1986年获国家一类新药证书。以青蒿素类药物为主的联合疗法是目前治疗疟疾最有效的手段,也是抵抗疟疾耐药性效果最好的药物,在抗击疟疾进程中发挥了重要作用。

青蒿素的化学结构和分子式、分子量



我国著名药学家、山东省医学科学院研究员柴象枢、赵爱平研发团队,挖掘研究《本草纲目》《本草经疏》《本草汇言》《本草》《别录》等中医古籍文献,自上世纪七十年代始,经过艰苦卓绝的努力,先驱性地发现了葛根素。葛根素是以萃取原理为基础,采用水法分离提取工艺,从传统中药葛根中分离提取的有效单体,纯度达到99%以上。1993年获国家一类新药证书,同年应用于临床。葛根素注射液是我国治疗心脑血管疾病的一线临床药物,是国家天然药物化学工程尖端科研成果,是我国中药现代化发展的经典硕果,在治疗心脑血管疾病进程中发挥了重要作用。

葛根素化学结构和分子式、分子量



葛根素药理活性与临床应用

首都医科大学宣武医院以治疗心脑血管疾病为特色,在国内享有重要学术地位。该院林晓兰主任药师潜心研究葛根素22年的临床应用,广征博引科技文献,系统阐述了葛根素的临床与药理。临床证明,葛根素具有多种药理活性,药效明确,尤其在心脑血管系统疾病的治疗中发挥着重要作用。又因其安全有效,在预防心脑血管疾病方面具有广阔的应用前景。

——治疗冠心病心绞痛临床表现:用葛根素注射液治疗冠心病心绞痛患者,其心电图和临床症状改善明显优于复方丹参注射液。65例冠心病患者应用葛根素注射液14天,患者胸闷、心悸、乏力、气短症状均有不同程度改善。药理作用——β受体阻断作用:

传承中医药文化精髓 坚实构筑中药现代化发展之路

葛根素的科学发现,是现代生物医药技术与传统中医药研究的精髓链接。葛根素药物制剂——葛根素注射液22年的临床应用,昭示了中药现代化发展的临床意义;葛根素功能保健制剂——心纳葛根素黄酰软胶囊问世11年,印证了中药现代化发展对亚健康人群的健康促进和健康保护意义。大力实施国家中药现代化发展战略,持续提高中药化学研究水平,以现代生物医药技术深入广泛挖掘传统中医药宝库,对焕发传统中医药的生机活力、对促进保健食品的科技进步、对拉动大健康产业的升级发展,必将发挥强大的科技驱动力。



柴象枢研究员



山东华瑞联合生物科技有限公司首席专家赵爱平



首都医科大学宣武医院北京宣武医院林晓兰主任药师



新药北京技术转移中心主任、首都医科大学郭建强教授

扩张血管,改善缺血区血流,减轻心脏负荷,降低心肌耗氧量,无负性肌力作用。

——治疗急性心肌梗死:68例急性心前壁梗死患者,葛根素静脉注射治疗后14天和21天,梗死面积缩小,治疗总有效率为91.7%。药理作用——β受体阻断作用:保护心肌细胞,降低心肌耗氧量,增加氧的供应,改善血管微循环,增强心肌兴奋性。

——抗心律失常:早搏患者用葛根素静脉注射治疗后,症状改善有效率为53%,减少早搏次数有效率为38%,其治疗效果显著。药理作用:改变细胞膜对钾、钙、钠离子的通透性——降低心肌兴奋性。

——治疗高血脂:用葛根素注射液对55例高脂血症患者进行治疗观察,结果表明其对胆固醇、甘油三酯血症均有良好疗效。药理作用:甘油三酯合成↓,胆固醇合成↓,高密度脂蛋白↑,低密度脂蛋白↓。

——治疗高血压:对心脑血管患者用葛根素注射液治疗观察,其高血压症状明显缓解。药理作用:葛根素——肾素活性↓——血管紧张素转化酶↓——血管紧张素↓——降低血压;葛根素——K⁺通道开放——血管平滑肌超极化——舒张血管——降低血压。

——治疗椎基底动脉供血不足:葛根素注射液治疗椎基底动脉供血不足有良好效果,因此可用于治疗颈性眩晕,尤其适用于伴有高血压、冠心病的椎基底动脉缺血性眩晕的患者。

——治疗急性脑梗死:80例急性脑梗死患者随机分为两组,在常规治疗相同的基础上,分别给以葛根素和右旋糖酐静脉注射4周后,治疗组总有效率为92.5%,对照组为70.0%,葛根素疗效明显优于右旋糖酐。药理作用:保护神经细胞,改善脑循环和代谢,改善缺血再灌注损伤,β受体阻断作用。

——治疗糖尿病肾病:葛根素有良好降糖作用,可改善IR(胰岛素抵抗),防治糖尿病肾病及慢性肾炎。能改善II型糖尿病患者IR(胰岛素抵抗),增加肾小球通透性,显著减少24小时尿蛋白,降低肌酐,可用于治疗糖尿病肾病、慢性肾炎及肾功能衰竭。药理作用:促进β细胞分泌胰岛素,增强机体各组织细胞对胰岛素的敏感性,抑制非酶促糖化反应作用,抗氧化作用,提高外周组织对葡萄糖转运蛋白4的表达。

——改善骨质疏松:目前研究发现,葛根素能够通过抑制骨吸收,刺激骨形成来调控骨代谢。药理作用:成骨细胞保护骨素表达↑+成骨细胞NF-KB受体活化子mRNA的表达↓=抑制破骨细胞产生。

——葛根素其他临床应用:降低眼压,治疗青光眼;改善眼部微循环,治疗视网膜动脉阻塞及高度近视;治疗突发性耳聋;辅助性治疗帕金森病;治疗酒精中毒等。

葛根素既“治未病”亦“治已病”

新药北京技术转移中心主任、首都医科大学郭

建强教授在“葛根素与阿司匹林”专题学术报告中,系统阐述并对比分析了葛根素与阿司匹林在抗血栓、阿司匹林抵抗等方面的临床观察和药理作用。

——百年老药阿司匹林
青霉素、阿司匹林、安定为人类医药史上三大经典药物。1898年阿司匹林用于临床,是世界上应用最广泛的解热、镇痛和抗炎药。

百年历史的阿司匹林成为国际上比较和评价其他药物的标准制剂。
近年来发现阿司匹林在体内具有抗血栓作用,能抑制血小板的释放反应,抑制血小板聚集,从而阻止血栓的发生,于是百年老药阿司匹林在国内外重新引起了医学界的极大兴趣,目前临床上广泛应用于预防和治疗心脑血管疾病。

抗血小板药物是防治动脉粥样硬化血栓形成极为重要的手段之一,阿司匹林是目前应用最为广泛的抗血小板药物。大规模临床试验证实,阿司匹林可减少患者心源性猝死、心肌梗死和脑卒中的危险性。心脑血管疾病患者终生服用阿司匹林在国际上已形成共识,我国也不例外。

“阿司匹林抵抗”。阿司匹林因其抑制血小板聚集功能而具有抗血栓作用,显著减少心肌梗死、心源性猝死及脑卒中。但阿司匹林并非人人适用,在规律服用治疗剂量阿司匹林情况下,仍有血栓、急性心肌梗死、心源性猝死等急性心脑血管事件的发生,被称为阿司匹林抵抗,发生率为8%—45%。

阿司匹林的不良因素。长期大量服用阿司匹林会导致胃黏膜损伤、肝损伤、过敏反应、肾损伤、出现凝血功能障碍等。

阿司匹林的“遗憾”。长期规律服用阿司匹林的患者,由于某种原因突然停止服用,再次发生血栓的风险就会大大增加。

寻找新的抗血小板药物是目前心脑血管临床与基础研究亟待解决的问题。

2007年至2009年,北京首都医科大学附属北京安贞医院心血管内科和解放军总医院心血管内科联

合对经过严格筛选的180位阿司匹林抵抗患者,进行了《葛根素对阿司匹林抵抗患者血小板功能影响的临床研究》;研究发现在AA途径诱导的血小板抑制率,无论在服药后的第3天还是第7天,葛根素组都要优于阿司匹林组。

在抗血栓作用机制上,葛根素与阿司匹林不同:阿司匹林作为酶抑制剂选择性的乙酰化环氧酶活性中心的丝氨酸,使该酶不可逆的失活,从而使血小板合成TXA₂减少;还可作用于血管内皮的环氧酶,抑制血管内皮的前列腺素生成;能通过抑制血小板膜糖蛋白糖基转移酶和血小板的酶来抑制血小板的功能,发挥抗血小板聚集作用。

葛根素能促进内皮细胞功能及调节血管活性物质,减少血小板过度活化,保护内皮细胞产生抗血栓作用;可通过扩张冠状动脉增加内皮细胞供氧量,减少氧自由基生成,增加氧自由基清除率,降低血液黏度等方式减轻内皮细胞的损伤,降低血小板表面活性,抑制血小板聚集和黏附,产生抗血栓形成的作用。

由于葛根素与阿司匹林抗血栓的作用机制不同,阿司匹林是由于其抑制血小板功能,而葛根素是由于其改善血小板功能。因而,葛根素可改善阿司匹林抵抗患者血小板功能,能够有效解决阿司匹林低反应性带来的血小板抑制率达标问题。

医圣孙思邈云:上工治未病,中工治欲病,下工治已病。阿司匹林因其显著的疗效和不容忽视的副作用在心脑血管疾病的预防和治疗中定位于“治欲病”和“治已病”;葛根素因其多种药理活性且安全无毒,既具有“治未病”和“治已病”的预防和治疗作用,又因其抗氧化、清除自由基、改善微循环等作用,定位于“治未病”。

始创葛根素水法提取工艺

葛根,经典传统中药,为豆科植物野葛 *Pueraria lobata*(Wild.) Ohwi的干燥根,习称野葛。

首都医科大学宣武医院林晓兰主任药师,在葛根

素药理活性与临床应用学术报告中系统阐述了葛根的临床应用。

葛根性味归经:甘、辛、性凉,归脾、胃经。
葛根功能:有解肌退热,透疹,生津止渴,升阳止泻。

葛根主治:
1.外感表证:轻扬升散,具有发汗解表,解肌退热之功。恶寒发热,头身疼痛,无汗或有汗不畅,无论风寒或风热表证,均可使用。

2.项背强痛:既能辛散发表以退热,又长于缓解外邪郁阻、经气不利、筋脉失养所致的项背强痛。

3.消渴:葛根甘凉,于清热之中,又能鼓舞脾胃清阳之气上升,而有生津止渴之功。故可用于治疗热病伤津口渴,以及消渴病属津液不足或气阴不足,口渴多饮,体瘦乏力等。

4.止泻:葛根味辛升发,能升发清阳,鼓舞脾胃清阳之气上升而奏泻痢之效,故可以治疗表证未解,邪热入里,身热,下利臭秽,肛门有灼热感,苔黄脉数,或湿泻痢,热重于湿者。

5.降血压:葛根能直接扩张血管,使外周阻力下降,而有明显的降压作用,能较好缓解高血压病人“项紧”症状。

天然药物的创新研究和新药创制,有效成分的分离提取及高纯度制备工艺具有关键技术意义。柴象枢、赵爱平科研团队,分别在1995年和1996年获得发明专利葛根素分离提取水法工艺,并获两项国家发明专利(ZL96115754.2, ZL95110343.1)。

在葛根素水法提取工艺发明之前,葛根素分离提取使用有机溶剂,溶剂残留对人体有毒有害,葛根素纯度在70%以下。创新发明的水法分离提取工艺,以水为溶剂,不存在有毒有害溶剂残留,葛根素纯度大幅提高至99%以上,成为我国高纯度葛根素制备的首创性工艺。具有自主知识产权,引领了我国葛根素提取工艺的历史性革命创新。

以水法工艺分离提取的葛根素,功效成分的高纯度、高含量、高活性、全天然,保证了功能因子和作用机理明确、功效成分全溶性、人体吸收最佳水平和功效确切显著。

一家名不见经传的高科技公司

在山东国家大学科技园济南药谷,有一家生物医药高科技公司——山东华瑞联合生物科技有限公司。公司内由柴象枢、赵爱平研究员领衔的科研团队,在天然药物新药创制、疑难中药化学对照品研究、功能保健食品研发领域,独辟蹊径,创新发展,硕果累累。以中药化学工程研究的国际化水准,构筑起我国中药化学工程研究高地——山东省天然药物化学工程研究中心。

数十年如一日,他们执着的前行,默默的耕耘。没有掌声,没有鲜花,没有喝彩,没有令人羡慕的学术头衔,日日岁岁陪伴他们的是实验室的器皿、溶剂和仪器,以及“会说话”的科技文献。科学的精神承载着光荣的梦想,缜密的实验演绎着流彩的数据,据的经费习惯于按分计算。他们甘于寂寞,淡泊名利,远离利诱,始终坚守着科学追求。天道酬勤,厚德载物,他们不仅在创新药物研究领域取得了葛根素这样的重大科技创新成果,在中药标准物质研究领域取得的科技创新成果同样令人赞叹。

历经二十余年先后为国家研发并诞生了葛根素、紫苏烯、香附酮、广藜香酮等疑难中药化学对照品,提高了我国中药化学工程科技水平,为国家中药标准化做出卓越贡献,是我国中药现代化发展的开拓者和践行者。

十几年来,他们以中药化学工程学术研究成果开拓性的应用于亚健康领域,以抓铁有痕的担当精神心系普通百姓服务社会大众,持续从事着中药化学工程研究成果向功能保健食品的科技转化,研发成功了以葛根素为有效成分的我国经典功能保健食品——心纳葛根素黄酰软胶囊。山东华瑞联合生物科技有限公司成功地将葛根素应用于功能保健食品,对功能保健食品的安全绿色和科技水平提升具有可歌可贺的引领意义。

企业是科技创新的主体,科技人员是科技创新的灵魂。以科技创新驱动企业发展,以科技创新产品拓展市场服务社会是企业核心竞争力。人们有理由相信,随着中药化学工程研究对传统中医药宝库的深入广泛挖掘,随着健康产业不断涌现,山东华瑞联合生物科技公司这样致力于中药化学工程研究的科技企业,我国大健康产业的科技进步和升级发展必将异彩纷呈。

世界经典学术论著《Pueraria》(葛)

2003年,距葛根素临床应用10年,美国哈佛大学推出了世界首部葛根药理学研究专著《Pueraria》(葛),柴象枢、赵爱平研究员领衔美欧亚10余个国家31位学者著述,系统研究阐述了葛根素对高血脂导致的冠心病、心肌梗塞和脑梗塞、偏瘫、血管性痴呆等心脑血管疾病,以及化学性肝损伤的多靶点防治作用,引起国际医学界轰动。

葛根素是传统中药葛根的科学新发现,是现代生物医药技术对传统中医药宝库的升华挖掘。葛根素10年临床应用,催生了国际学术著作《Pueraria》(葛)的著述发行,印证了葛根素研究成果的巨大学术价值,赢得了国际生理学界和医药学界的普遍认可和高度评价。

心纳葛根素黄酰软胶囊应用于亚健康人群

国家卫生部1999年认定葛根药食同源、药食两用。葛根素是葛根中的天然活性物质,主要成分为葛根素、大豆甙、大豆黄酮等,葛根素是葛根黄酮中最主要的活性成分。葛根素注射液是治疗心脑血管等疾病的临床药物,不能应用于亚健康人群。2004年,国家食品药品监督管理局批准以葛根素为功效成分的保健食品——心纳葛根素黄酰软胶囊(国食健字G20040007)问世,开创了葛根素应用于亚健康人群的新时代,是对我国传统中药葛根素注射液问世后的又一次里程碑式的科技开发。心纳葛根素黄酰软胶囊作为葛根素经典保健食品,以中药化学工程尖端科技成果的崭新风貌,步入传统中医养生保健领域,承载着健康促进,彰显着安全有效,诠释着“上工治未病”的美好篇章。