

“超级细菌”的新克星

——“龙脑叶抑菌液”浅析

鲍宗盛 张玉明

湖州东亚医药用品有限公司 浙江 湖州 313000

摘要:目的:“龙脑叶抑菌液”对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和万古霉素肠球菌二种“超级细菌”在 2 分钟和 20 分钟的抑菌率分别达到 98.11% 与 98.33%, 99.84% 与 99.90%。这是继“龙脑叶抑菌液”对金色葡萄球菌、大肠杆菌和白色念球菌(真菌) 2、5、10、20 分钟的抑菌率达 99.95% 以上的基础上,一个特别的研究成果。显示了纯中药抗菌液的强大灭抑菌优势,将成为“超级细菌”的新克星。

关键词:中药抑菌剂;速效;稳定;安全(无任何毒副作用);无抗药性;能灭杀“超级细菌”

A New Nemesis for “Superbugs”

——Analysis of “Bacteriostatic Liquid of Borneol Leaf”

Zongsheng Bao Yuming Zhang

Huzhou East Asia Medical Supplies Co., LTD, Huzhou, Zhejiang, 313000

Abstract: Objective: The bacteriostatic rate of "borneol leaf bacteriostatic solution" against methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Enterococcus vancomycin in 2 minutes and 20 minutes was 98.11% and 98.33%, 99.84% and 99.90%, respectively. This is a special research achievement based on the fact that the bacteriostatic rate of "borneol leaf bacteriostatic solution" against Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Candida albicans (fungus) for 2, 5, 10 and 20 minutes is more than 99.95%. It shows the strong antibacterial advantage of pure Chinese medicine antibacterial solution, which will become a new Nemesis of "superbacteria".

Key words: Chinese medicine antibacterial agent; Fast acting; Stable; Safe (without any toxic side effects); No drug resistance; Can kill "superbacteria"

前言

细菌耐药已被世界卫生组织列为全球十大公共卫生威胁之一,由于抗菌药物的滥用,出现“超级细菌”这导致临床及抗生素经验性治疗失败。“超级细菌”长期严重威胁着人类的健康生命安全,临床治疗也长期面临着困境,人们对细菌耐药机制的研究提出了更高的要求,明确细菌的耐药机制,有利于发现新的药物作用靶点,对抗菌新药研究,开发和临床治疗,制造,有着重要的意义。^[1]

1 超级细菌与抗生素

2022 年《柳叶刀》发表的一案例性综述,是对抗生素耐药性(AMP)全球影响作出最全面分析。报告估计 204 个国家地区中 23 种细菌和 88 种细菌耐药组合的抗生素耐药性负担,分析显示 2019 年 AMP 直接导致全球 127 万人死亡,并间接致约 495 万的死亡,使其成为全球第三大死因,预计到 2050 年,每年约有 1000 万人死于微生物耐药。当前抗生素滥用,多用已造成无可估量的后果,尽快解决是目前重大

的科题。如不能尽快改变,我们的后代将遭遇是一个瘟疫横行将无可救药的悲惨世界。面对如此严峻的状况,我国从政府,科研单位,企业到专家都积极行动起来,作出很大的努力。

2008 年同济医院方建国教授在《白云山板蓝根颗粒抗内毒素研究》中发现采用 GAP 药材生产的白云山板蓝根在清除内毒素方面有独特的疗效,可以作为“抗生素伴侣”与临床西药抗生素一起使用。很多研究显示,白云山板蓝根在改善细胞耐药性方面也有较好的疗效。2010 年广药集团联合华南新药创新中心等多家研究机构共同启动了《广药集团抗“超级细菌”药物研发》大课题。课题将在白云山板蓝根等消炎中药的基础上,深入研究中药抗生素改善耐药性功能。创新开发,中西药联合用药和新药“中国中药抗之霸”。而对“超级细菌”,广药集团启动“超级细菌”药物研究重大国际课题,对应对“超级细菌”起到很好带头示范作用。

2 中药抗菌剂的提出

2010年4月,国内首家中药抗病毒研究中心白云山和黄中药抗病毒研究中心正式成立。钟南山院士担任该中心学科带头人。根据该中心将依托美国国家卫生研究院,呼吸疾病国家重点实验室等数十家科研单位的科研力量,旨在打造领先的抗病毒中药研究基地,引领我国中药现代化的产业创新,主攻“超级细菌”灭杀的中西医结合方案。

在上海国际感染控制论坛暨东方耐药与感染大会上,国家传染病医学中心,复旦大学华山医院感染科主任张文宏教授表示,超级耐药细菌感染是未来公共卫生的重大挑战。

美国疾控与预防中心(CDC)估计,美国每年发生280万例抗生素耐药性感染,我国抗生素耐药率,年均增长22%,远远高于美国的6%。且临床针对儿童,孕妇和老人等特殊人群的抗药使用的不合理问题,依然存在,在新型抗菌药物或友好剂形成迫切需要,特别是重病病人极需要新药。

今年全国两会期间,中国科学院院士葛均波建议,应建立国家层面的抗菌药物创新与研发专业平台,支持以行业龙头企业为主体的创新体系,同时参考WHO和国际耐药目录,制订适合国情的耐药目录和耐药技术清单,加速平台内重点基础领域研发创新和技术突破。^[2]

3 我们在研发中药抗菌剂走过的三十年

近三十年来我们对数于千计的植物进行“定向醇控”试验,发现大青叶,板蓝根,漏芦,蒲公英等数十种有抗(抑)菌的植物有效成分进行了酶法提取。从而在鼻炎,咳嗽,口腔溃疡等方面获得较理想的效果,现还在进一步的试验中。近年来,我们在对“龙脑樟树叶”的酶解分离提取中,发现了到目前为止一种最强,最优的中药抗菌提取液。两年多来,我们用“龙脑叶提取液”,多次对其杀菌作用进行检测,最终得到对大肠杆菌,金黄色葡萄球菌,白色念珠菌(真菌)达99.95%以上的效果。在此基础上,我们又对原料、制备工艺、设备等进行调整改进。并请英格尔检测技术服务(上海)有限公司再次进行对超级细菌,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和万古霉素肠球菌进行检测,检测结果显示:抑杀率,从2min-20min分别为98.11%-98.33%和99.84%-99.90%。这一可喜的发现体现了中医药是最具原创优势的科技领域,用我们独创的“定向醇控”技术,找到一条新的灭杀“超级细菌”的新路。

正如诺奖得主屠呦呦老师在青蒿素中提取青蒿素用于治疗疟疾;中科院崔三七博士,用三七提取“三七素”和“三七皂苷”分别用于止血和溶血,美国科学家的瀚霍·普金斯大学医学史教授马塔·汉森:“除青蒿素外浩瀚记录的许多基于经验主义的药物疗效”,对许多现代化药物研究的

初始方向产生了影响。”今天的成功也就是遵循这个方法,达到了理想的目标。

下面,就我们研发的“龙脑叶抑菌液”的初衷,研发过程,理论依据、技术创新作出以下浅析:

3.1 “龙脑叶抑菌液”的优势所在

“龙脑叶抑菌液”体现了我国数千年历史文化沉淀和中医中药带给我们生命的结晶。《证类本草》龙脑油“一切风杀腹藏及皮肤内一切虫”。《医林纂要》冰片(是从龙脑叶中提取的重要物质),主散郁火,能透骨热,治惊浮翳,痘毒内陷,杀虫,痔疮,催生,性走不守,亦能生肌止痛。早在2000多年前,从南北朝开始,中国人就与龙脑结下了不解之缘。它已深深地扎根在了中国传统文化之中,渗透到祭祀,诗人,饮食,休闲及医药之多方面,成为了不可分割的一部分。现代《中国药典》对龙脑的定义:本品为樟科植物新品种,经提取制成,同时含右旋龙脑不得低于96%。北京同仁堂医院院长韩德明:“龙脑可以调动人体免疫功能,有很强抗病毒,抗感染作用”。

3.2 龙脑樟树叶的药理作用

3.2.1 龙脑樟树叶的主要提取物包括:天然冰片,纯露,精油及生物碱,黄酮类等。

3.2.2 天然冰片被证实具有抗细菌,真菌,病毒,还能提高血管壁通透性,共同抑制代谢速度,提高生物的作用度,起到促进药物透皮吸收和促渗透作用。研究表明:右旋龙脑含量最高是叶子,小试粗品得率为1.1%-1.3%。

3.2.3 天然精油:龙脑精油常用的作用:抗菌,消炎,镇痛。

3.2.4 天然纯露:不含任何有毒物质,原生态水包油分子结构,天然油水混合物。含天然龙脑精油2.5%,分子结构小,易吸收,更易被皮肤吸收,对眼部保养特好。

3.2.5 美国PDA(注射剂协会)报导:人体发现13种疾病(细菌感染),天然冰片有效阻断12种,堪称健康生命守护神。但天然冰片提取难度高,达到国家96%含量较难。市场数千万一吨的价格,冰片价贵而且不溶于水,无法生产出价廉物美之产品,故难以制成抗菌剂而全面推广。

3.3 龙脑叶中还含有其他成分

3.3.1 除冰片外,龙脑叶还含律草烯、B-榄香烯、石柱烯等倍半萜,B-榄香烯,齐墩果酸,麦珠子酸和龙脑香醇酮。龙脑香二萜酮,古柯二萜酮等三萜化合物。现代药理表明,天然龙脑有很强的先性介质阻断作用,同时保护黏膜,可以提高血管通透性,使有效成分更易直达深层。

3.3.2 具有独特的双环单萜结构的天然提取物,有通过

膜破坏机制的广谱抗菌特性。用冰片聚合物处理后,对甲氧西林金葡菌(MPSA)以及50ug/ml(一)被完全杀死,大肠杆菌39am1(-1)被消灭。龙脑叶中的这些物质,经酶发提取,不仅分子量变小,易被人与动物吸收,也在“龙脑叶抑菌液”中发挥协同作用,同时在补充营养物质,调节菌群,修复脾胃等消化器官的过程中起到积极的协同作用。

4 从发酵酶解到“定向酵控”一种创新的方法,成就了“龙脑叶抑菌液”

酶解,就等同于朴素的发酵技术。千百年来,中国传统的中医药从煎、蒸、煮、熬、炼等各种以高温浓缩的方法,用浸抽提等方法,无不为了一个目的,就是分离提取中药中的有效成分,但一直未能从根本上找到解决这一问题的新方法,并存在“五大弊端”:一是中药原料资源消费大、不环保,有效成分利用率仅为18%,二是由于高温高压带来对中药方剂中有效成分(特别是维生素、微量元素等)的破坏,同时使活性成分破坏及挥发;三是毒副作用大,比如朱砂遇热会释放出汞等;四、不易吸收;五是国际不认可,无法解决实际问题。30多年前福建农业大学教授林陆山发明创立的量子生物学全新科学体系“菌草酸生物多酶解技术(英文缩写BGA)”,于1994年在美国荣获“克里托斯”国际发明机专利技术金奖。正是“菌草酸生物多酶解技术”的发明,撬开了中国中医药进军世界的大门,受到世界瞩目,引起世界轰动。而林陆山教授的“草酸酶多酶解技术”,实际上源于我国日常悠久运用广泛的生物酶解技术。其实也就等于发酵与我们的“定向酵控”原理基本同一。^[3]

4.1 酵解技术-----生物酶解技术

酶是生物活体细胞产生,以蛋白的形式存在的一种特殊催化剂,某些酶可以在常温常压和温和的酸碱条件下,将植物细胞壁分解,较大幅度提高天然植物中的有效成分提取率,实际生产中的滤过速度和纯化效果,提高产品的纯度和制剂的质量。生物酶解技术包括酶法提取(又称酶法反应提取)和酶法分离精制二方面。该技术是传统的天然植物成分提取的基础上进行的,应用平常提取设备就可完成,操作简单,成本低廉。

4.1.1 生物酶解技术提取中药成分机制

植物药中大多生物活性成分存在于细胞内,少量存在于细胞间隙。植物细胞壁主要由纤维素,半纤维素等大分子组成,植物中的小分子化学成分渗透到溶液中,必须穿透植物细胞壁的障碍。新鲜药材经干燥后,组织内水分蒸发,细胞逐渐萎缩。这时,在细胞液泡中的活性成分等物质呈结晶或无定型状态沉积于细胞内,使细胞形成空腔,细胞质膜

半透性丧失,导致细胞内的成分溶出。

中药的生物酶辅助提取法是在传统提取方向基础上,根据植物药材壁的构成,利用所具有的极高催化活性和高度专一的特点,选择相应的生物酶,将细胞壁的组成部分纤维素、半纤维素、果胶等水解,从而使植物细胞内有效成分更容易溶解扩散新方法。

4.1.2 “定向酵控”技术,把任意发酵变成“可控发酵”

我公司科研人员,经过30多年对发酵技术的不断深入研究,已从温度、时间、设备、压力、PH值、发酵菌等诸多方面总结创新一套新的方法。我们将它定名为“定向酵控”。“定向酵控”的特点:①超常的发酵时间,从两年两月到两天;②常温的储存效果,解决了多肽(蛋白类)产品常温储存的世界难题;保证了植物多肽的活性和多样性。③二高一小的神奇作用:效用高,可以提高N-1013倍;渗出率高,分子量小,达到250道尔顿,易吸收。④全植物提取,面大量广,从1--N的一切植物均能提取。⑤三省的极限优势,省时,省料,省成本,实现超低成本运行。

4.2 “龙脑抗菌液”第三方检测报告

龙脑叶抑菌液的抑菌效果

(英格尔检测技术(上海)有限公司)(表一)

| 试验菌株 | 平均对照回收菌落数(CFU/mL) | 不同时间 min | | 抑菌率 % | |
|---------|-------------------|----------|-------|-------|-------|
| | | 2 | 5 | 10 | 20 |
| 大肠杆菌 | 5.0*10.4 | 99.96 | 99.96 | 99.96 | 99.96 |
| 金黄色葡萄球菌 | 5.3*10.4 | 99.96 | 99.96 | 99.96 | 99.96 |
| 白色念珠菌 | 3.7*10.4 | 99.95 | 99.95 | 99.95 | 99.95 |

检验报告编号:SHF23100075-01

5 “龙脑抗抑菌液”的开发意义及应用前景

对“超级细菌”的临床应用为主要目标;对各种皮肤病的有效治疗,(包括各种癣类,特别是由真菌引起的甲沟炎,灰指甲等顽固性皮肤病);畜牧业,环境消灭,“限抗”产品研发,兽药;农业杀虫,驱虫剂开发应用,有机农产品(茶叶、高档水果、药材等)的生产,发酵渣制肥对土壤改良;宠物皮肤病及各种疾病的诊疗;环境消毒,手术器械消毒;日用品,洗涤剂,灭菌牙膏等开发;制成漱口水,对口腔溃疡,牙齿肿痛,咽喉炎,咳嗽,鼻炎等均明显有效果。还有杀灭幽门螺旋杆菌的特殊作用,保护肠胃,防胃癌发生。

小结:综上所述:“龙脑抑菌液”是发挥了最具原创优势的中医药领域的创新,它攻克目前世界医学上尚未解决的“超级细菌”灭杀难题。从对灭杀金葡菌,大肠杆菌,白色念珠菌,99.96%以上的高效,到对耐甲氧西林金黄色

(英格尔检测技术(上海)有限公司)(表二)

| 试验菌种 | 作用时间 | 平行 | 试验组回收菌量 (CFU/mL) | 对照组回收菌量 (CFU/mL) | 平均抑菌率(%) |
|----------------------------|------|----|---------------------|---------------------|----------|
| 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 ATCC 33591 | 2min | 1 | 1.3×10^3 | 8.8×10^4 | 98.11 |
| | | 2 | 1.6×10^3 | 7.8×10^4 | |
| | | 3 | 1.6×10^3 | 7.5×10^4 | |
| 耐万古霉素肠球菌 ATCC 51299 | 2min | 1 | 7.1×10^2 | 4.0×10^4 | 98.33 |
| | | 2 | 5.5×10^2 | 3.9×10^4 | |
| | | 3 | 6.3×10^2 | 3.4×10^4 | |

检验报告编号: SHF24010194-02

(英格尔检测技术(上海)有限公司)(表三)

| 试验菌种 | 作用时间 | 平行 | 试验组回收菌量 (CFU/mL) | 对照组回收菌量 (CFU/mL) | 平均抑菌率(%) |
|-------------------------|-------|----|---------------------|---------------------|----------|
| 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 ATCC 33591 | 20min | 1 | 42 | 2.9×10^4 | 99.84 |
| | | 2 | 48 | 2.9×10^4 | |
| | | 3 | 50 | 3.0×10^4 | |
| 耐万古霉素肠球菌 ATCC 51299 | 20min | 1 | 51 | 4.5×10^4 | 99.90 |
| | | 2 | 42 | 4.5×10^4 | |
| | | 3 | 46 | 5.3×10^4 | |

检验报告编号: SHF24010194-01

葡萄球菌和万古霉素肠球菌等“超级细菌”，98.11%以上的有效灭杀力，完美体现了八大优势：

- (1) 纯中药制剂，无任何化学成分；
- (2) 独创“定向醇控技术”，呈现祖国传统方法的推陈出新；
- (3) 速效，高效，久效，超一切化学类抗生素最高达7天的有效期，体现了生物制剂的优势；
- (4) 无抗药性。（同溶菌酶原理，它破坏致病菌细胞壁，致细胞膜破裂，细胞汁流出，最终使病菌彻底死亡，故不可能产生抗药性。而因人体细胞也没细胞膜，所以“龙脑抗菌液”对人体没有影响）；
- (5) 安全，无任何毒副作用，甚至可喝；
- (6) 稳定，存放七年之久不变性，不变质；
- (7) 原料多，生产工艺稳定，能大生产满足临床等各种需要；
- (8) 人工智能 AI 技术赋能，紧跟时代步伐；

结束语

“龙脑叶抗菌液”的研发成功，只是一个很好的开端，

还有更多的临床，更多的实验，更多的理论要研究，整理，证实。但我们坚信，良好的开端是成功的一半，但愿更多的大专院校、科研单位、医院专家，企业来合作，指导，完善，提高。让这一独创杀抑“超级细菌”的中药抑菌剂胜利推出，从而真正造福人类。

参考文献：

- [1] 何洪城，刘小燕，程群生. 从龙脑樟中提取天然冰片的工业化生产工艺试验 [J]. 湖南林业科技, 2007(06): 41-43.
- [2] 尚坤，李敬文，常美月等. 冰片化学成分及药理作用研究 [J]. 吉林中医药, 2018, 38(01): 93-95. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2018.01.027.
- [3] 杨再，陈佳铭，郜志坤等. 天然植物有效成分的提取新技术——生物酶解技术 [J]. 饲料博览, 2006(01): 40-42.

作者简介：

鲍宗盛（1944.9—），汉族，浙江湖州，湖州东亚医药用品董事长，研究方向：医药。