

· 专题:双清论坛“用现代科学解读中医药学原理” ·

中医理论视域下创新中药发现策略和实践^{*}

刘鸿达 孙 晖 闫广利 孔 玲 韩 莹 王喜军^{**}

黑龙江中医药大学 经方与现代中药融合创新全国重点实验室/国家中医药管理局中医方证代谢组学研究中心,哈尔滨 150040

[摘要] 在现代科学技术飞速发展的新形势下,源于中医临床的中药创新药物发现在应对新发疾病、重大疾病具有鲜明的中医药特色和优势,探索合理的创新中药发现策略、研究路径是我国中医药创新发展的关键问题。中医药具有完整独特的理论体系和丰富的临床实践积累,在中医理论指导下,临床驱动、主动创新、中西医结合,是我国具有中医药特色的药物发现的重要途径。本文就中医理论指导下的中药创新药物发现研究思路进行阐述,列举了近年来基于中药的药物发现研究成果和相关新兴研究策略,为现代中药创新药物研发提供一定的思路和参考。

[关键词] 中医理论;中药创新药物;中西医结合

近年来,我国积极推动中医药事业创新发展,主动应对新发病和重大疑难病症。2019年,《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》,提出要加强中药新药创制研究;2021年,国务院办公厅印发了《关于加快中医药特色发展若干政策措施》的通知,其中放宽了一系列中药审评审批政策,对符合条件的中药新药进入快速审评审批通道;2023年,国家药监局发布《中药注册管理专门规定》,提出了中药新药新的分类原则及采用中医药理论、人用经验和临床试验相结合的审评证据体系,为中药的新药创制提供了符合中医理论及实践特点的新药研发及注册管理办法。2023年,习近平总书记在石家庄市视察时指出:“要坚持人民至上、生命至上,研发生产更多适合中国人生命基因传承和身体素质特点的“中国药”,特别是要加强中医药传承创新发展”,为中医理论下的药物发现研究指明了方向。同时,随着生命科学的快速发展和相关知识普及,人们对自身健康保护和疾病的认知程度加深,尤其是近年来流感病毒、新型冠状病毒(以下简称“新冠病毒”)、支原体感染等复杂多变的环境形势,使中医药服务范围 and 临床治疗的需求量不断增加,中药创新药物研究更显得尤为重要。以清肺排毒汤、化湿败毒方、



王喜军 黑龙江中医药大学教授,博士生导师,国家重点学科中药学学科带头人,经方与现代中药融合创新全国重点实验室主任。从事中药药效物质基础及作用机制研究,创建中药血清药物化学及中医方证代谢组学,承担国家自然科学基金重点项目、国际(地区)合作与交流项目、区域创新发展联合基金项目、重大计划、面上项目等,获国家技术发明奖二等奖1项,国家科技进步奖二等奖2项,省部级科技奖一等奖8项;发表SCI论文290余篇。



刘鸿达 黑龙江中医药大学博士研究生,主要研究方向为基于中医方证代谢组学的中药药效物质基础及作用机制研究。发表SCI论文3篇。

宣肺败毒方组成的“三方”为代表,在全球抗击新冠病毒疫情期间发挥重要作用,以复方丹参滴丸、通心络胶囊为代表的中药创新药物在预防和治疗冠心病心绞痛等方面的积极作用;这些优秀成果极大地凸显出中药创新药物的独特疗效和优势。那么当前药物发现研究应该走一条什么样的道路?研究过程如

收稿日期:2023-12-15;修回日期:2024-05-17

^{*} 本文根据国家自然科学基金委员会第331期“双清论坛”讨论的内容整理。

^{**} 通信作者,Email: xijunw@sina.com

本文受到国家自然科学基金项目(81430093、81830110、U23A20501)的资助。

何保持中医药特色和优势,创新药物研究的新理论及方法又有哪些?为此本文将重点阐述在中医理论下药物发现研究思路和近年来中药创新药物研究的新兴方法和理论,为中药创新药物的发现发展提供一定的借鉴。

1 新形势下药物发现研究的三个坚持

1.1 坚持以中医理论及临床循证医学为切入点

阴阳五行、脏象系统、五运六气、气血精津液神、体质、病因、病机、养生等中医基础理论学说是中医药学创新发展的根基,具有完整独特的理论体系和丰富的临床实践积累,不仅能指导中医理论临床用药原则,也是中药新药研发的重要理论依据。同时,循证医学证据是获得医学界认可的金标准,收集、评价、生产、转化中医药有效性、安全性和经济性证据,是中药创新药物研发和临床运用的有力支撑,此外,创新药物可以探索中医临床特色评价标准。例如:中医理论中的“证”具有时空性、动态性特征,故存在一种疾病可能出现多种证,称“同病异证”。而“同病异证”正是针对同一疾病研制不同药物的前提,如新冠病毒感染“三方”,这一前提需要基于大样本的证候流行病学研究指导,需要符合国际规范的循证证据支持。明确了疾病的证候属性,中药的研发才有针对性,中医理论的作用才能发挥。吴以岭院士^[1]的“络病理论”以及“通心络”经历40余年的研究,逐步形成理论创新引领药物创新的闭环。这是中医理论指导创新药物研发的示范,中医药界要多开展这样的研究。为此,中药新药的研发要始终坚持以中医理论为指导,注重整体观念、辨证论治等思想,建立和完善中医药临床循证医学,深入研究疾病的病因、病理和症候,制定科学合理的新药研发方案。坚持中医理论,既是对传统中药和方剂的传承和发扬,又是“传承精华守正创新”的具体实践。只有在此基础上,推进中药新药的发现与研究,才能为中医中药保持良好的国际影响力提供坚实的理论溯源和依据。

1.2 坚持以临床需求为导向的中药创新药物发现研究理念

“临床需求导向”是创新药物研发的基础,建立正确的临床需求导向取决于提出科学的临床问题。我们要科学辩证看待中医药。目前,中医药与西药呈相互促进、竞争、补充的发展趋势。对于大多数的慢性疾病,化学药已经取代中医药“简便廉验”的独

特优势,比如:高血压、糖尿病。中药创新药物的研发需要寻找精准临床定位,追求独特疗效,寻找“非我不能”的临床价值,如质子泵抑制剂类药物(Proton Pump Inhibitors, PPI)能解决多数患者的胃食管返流症,但是PPI解决不了夜间酸突破的问题,中药半夏厚朴汤就可以,这就是精准临床定位。

自2015年,以临床价值为导向的药物研发和创新已经成为国家药品审评审批改革的一项重要内容。中医临床时刻面临着新的挑战和需求,坚持以“临床需求为导向”的药物研发理念,在中医理论为指导的前提下,结合人用经验和循证医学,对临床需求及实际问题进行针对性研究。研究过程从人用经验及临床需求出发,再到实验室研究,融合现代科学技术阐明患病机理和药物疗效机制,并研发靶点精确、疗效更佳的新型创新药物,最后回归临床实践验证(图1)。这一过程既体现了中医理论指导下的药物研发特点,也符合现代药物研发的科学规律。化湿败毒颗粒便是基于抗疫临床需求所研发的一款创新药物;以黄璐琦院士为首的前后方院士、国医大师等专家^[2]针对湿毒的特点,以多个经方为基础,精准化裁,优化获得疗效确切的化湿败毒方,研发了化湿败毒颗粒。化湿败毒方组方14味药中有10味药与病毒的Mpro及Spike蛋白有结合力,其余4味中药主要体现在对免疫、炎症及相关信号通路的影响^[3]。化湿败毒颗粒在阻断病情发展、改善症状,特别是在缩短病程方面发挥了积极作用。通过科学的实验设计和方法进行高标准、高质量、高效率的临床研发和验证来满足临床需求,突显了中医药的疗效和优势,加快了中药创新药物研究成果的转化及中药新药发

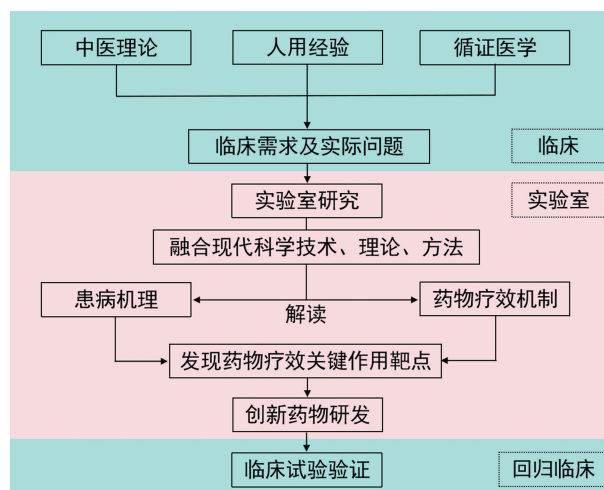


图1 中药创新药物发现研究策略路线

展脚步。

1.3 坚持融合现代科学技术,走中西医结合特色研究道路

坚持中医理论并不意味着排斥西医和其他医学体系。相反,坚持中西医并重的原则,结合现代科学理论和技术,使中药新药研发更加科学、规范和有效。将中医理论和现代药理学、药物化学、生物技术等现代科学理论契合;如雷海民教授提出的“配伍一拼合”的药物研发理论,该理论是基于中药配伍原则为指导,与化药设计中结构拼合原理的结合,从经典药中选择有效成分进行拼合,有机组合不同的药物单元,以实现增强疗效、降低毒性为目的,从而发现新药研发的初级先导化合物^[4]。通过对初级先导化合物的体内评价、机制研究、药代和毒理研究、二次修饰,最终筛选出符合中医药特点的候选药物。基于该理论,雷海民教授团队选择安息香中主要活性成分安息香酸及川芎中川芎嗪作为基本结构单元,合成系列川芎嗪—安息香酸拼合物,发现了确有疗效的神经保护候选药物 T-VA^[5],为更多“配伍一拼合”新药的研发提供了思路^[6]。

此外,要创新运用超高像液相质谱联用仪、核磁共振仪、质谱成像仪等高通量设备精准识别和筛选中药疗效活性化合物及靶标;运用基因组学、蛋白质组学、代谢组学等现代组学技术,科学阐释中药及其疗效成分的作用机理,以加速药物发现和研发进程,解决世界公共疑难疾病。未来,中西医结合必将是中药创新药物研发的主渠道之一;中医理论与现代医学理论技术的融合,将推动中西医交流互惠,促进中西医结合医学的发展,从而为人类健康事业做出更大的贡献。

2 挖掘源于中药本草的活性单体药物

“本草”已经成为我国传统药物学的代名词,我国有着千年的本草传承历史,是一个值得深入挖掘加以运用的伟大宝库。《神农本草经》《本草经集注》《新修本草》《证类本草》及《本草纲目》,这五部古籍可视为我国本草发展史上主流本草的五大丰碑。东汉时期的《神农本草经》,是我国中医四大经典著作之一,是最早的中药学著作,共 3 卷,载药 365 种(植物药 252 种、动物药 67 种、矿物药 46 种);南北朝时期,陶弘景对《神农本草经》进行了注释和补充,著成《本草经集注》,载药 730 种;隋唐时期由政府编撰的《新修本草》,又名《唐本草》,全书共 54 卷,载药 844 种,可视为世界上最早的药典;《经史证类备急本草》

简称“《证类本草》”,由北宋时期唐慎微编撰,共载药 1 748 种;明代著名医药学家李时珍以《证类本草》为蓝本,编撰了《本草纲目》,载药 1 892 种^[7]。这些珍贵的本草典籍为中药创新药物研发提供了丰富的资源。例如:《本草纲目》中记载着麻黄能发汗、止咳和退热。1887 年,日本人长井长义^[8]从麻黄草中分出了麻黄碱;1929 年,中国人陈克恢^[9]阐明了它的药理作用和临床药效,麻黄碱成为最常用的治疗气喘病和支气管痉挛的经典药物。由此模式,多年以来全球中医药科研工作者对此展开了深度本草学研究,使源于本草确有疗效的单体化合物被发现,成为了中药创新药物研发的重要渠道。在此列举近年来源于本草发现的活性单体药物,如表 1 所示;这一系列源于本草研究中发现的化合物作为中药新药,为中药的临床用药提供了更多的选择,同时也充分发挥和体现了中医理论指导下研发的中药新药在治疗现代医学疾病的疗效优势和巨大潜力。

3 开创具有中医理论特色的药物发现研究新理论

中医证候诊断通常以症状、体征、舌象、脉象等一系证候要素为依据,但缺乏客观规范的标准,常因医生经验水平不同而使辨证结果和证候分型产生差异。同时,中药因其多成分多靶点的复杂疗效体系,恪守陈规将难以发现和挖掘中药疗效生物活性成分和靶标,严重阻碍了中药创新药物的发现以及对疑难疾病的攻克。对此,开创具有中医理论特色的药物发现研究新理论是目前研究的突破口。近半个世纪以来,中医药领域的科学家们进行了辛苦研究和总结,形成了一系列具有中医理论特色的药物发现研究新理论,为未来中药创新药物的研发和设计、新理论的诞生奠定了基础。

3.1 开创源于中药药效组分的中药创新药物研发新理论

在药物研发方面,张伯礼院士^[25]基于对中医学理论的传承创新,提出了“组分配伍”理论,该理论在中药药效组分理论下,在传统经方、验方基础上揭示方剂配伍理论的科学内涵,并开展创新药物设计。组分配伍形成了以“化学组成表征确切”“制备质量可控”“具有明确生物活性”为特征的组分中药理论和关键技术体系,并建立了具有 6 万余种中药组分的实物库^[26];在现代中药创制、大品种二次开发、中药智能制造等领域得到推广应用。闫希军基于对组分中药研究思路的坚持,再辅以生产工艺水平的提

表 1 源于中药本草的活性单体药物研究成果实例

药物/化合物名称	研究团队	来源及发现历程	功效
青蒿素	屠呦呦研究员	源于青蒿:基于《肘后备急方·治寒热诸症方》中的记载:“青蒿一握,以水二升渍,绞取汁,尽服之。”,发现用乙醚在较低的 60℃ 制取青蒿提取物,对疟原虫的抑制率达到了 100% ^[10] 。由此创制了来源于青蒿的新型抗疟药青蒿素,并在 2015 年获得了诺贝尔生理学或医学奖 ^[11] ,成为中国创新药在世界舞台的“高光时刻”。	治疗间日疟,耐氯喹的重症恶性疟和脑型疟
三氧化二砷	张亭栋教授与韩太云药师、王振义与陈竺院士团队	源于砒石:张亭栋教授与韩太云药师把来源于砒石的三氧化二砷制备成“癌灵 1 号”用于治疗 6 例慢性粒细胞白血病患者,发现症状均有所改善,并确定了三氧化二砷在急性早幼粒细胞白血病方面的良好疗效 ^[12] 。随后王振义与陈竺院士带领团队将全反式维甲酸与砷剂结合治疗急性早幼粒细胞白血病,使五年无进展生存率提升至 90% 以上 ^[13] 。	治疗急性早幼粒细胞白血病
双环醇片(双环醇)	刘耕陶院士、张纯贞教授	源于五味子:刘耕陶院士和张纯贞教授先后发现五味子丙素及其衍生物联苯双酯可用于肝炎治疗,经过 30 余年的潜心研究,2004 年双环醇片剂成功正式上市,是我国第一个具有自主知识产权的国家一类抗肝炎新药 ^[14] 。	治疗慢性肝炎所致的氨基转移酶升高
甘露特钠胶囊(GV-971)	管华诗院士团队	源于海洋褐藻:管华诗院士研究团队发现了能明显改善轻、中度阿尔茨海默病患者认知功能障碍的寡糖分子 GV-971 ^[15] ;来源于海洋褐藻提取物的低分子酸性寡糖化合物甘露寡糖二酸 ^[16] ,进一步机制研究表明 GV-971 可以重塑肠道菌群平衡,减少血液中炎性免疫细胞的比例及其向大脑中的浸润,从而降低脑部神经炎症反应,减少脑内 A β 的沉积和 Tau 的磷酸化。通过靶向脑—肠轴发挥抗阿尔茨海默症作用。是中国原创、国际首个靶向脑—肠轴的阿尔茨海默症治疗新药 ^[17] 。	治疗阿尔茨海默症
正清风痛宁(青藤碱)	刘良院士团队	源于青风藤:刘良院士发现中药青风藤中青藤碱对抗风湿病有良好疗效,进而研发了新药“正清风痛宁” ^[18] ,团队研究发现该药可通过选择性抑制微粒体前列腺素 E2 合成酶 1(mPGES-1)的表达来特异性减少 PGE2 生成,使 mPGES-1 成为抗风湿作用的一个明确靶点 ^[19] 。	治疗类风湿性关节炎
丁苯酞(芹菜甲素)	杨靖华、冯亦璞团队	源于水芹籽:1980 年,杨靖华教授首次化学合成了丁苯酞,1986 年冯亦璞发现芹菜甲素的化合物对于缺血性脑损伤有很好的效果,并于 2004 年上市,是中国第三个(前两个是青蒿素和双环醇)且脑血管病领域第一个拥有自主知识产权的创新药物 ^[20] 。	主要用于轻、中度缺血性脑卒中
血脂康	张茂良教授团队	源于中药红曲:1979 年日本学者从传统中药红曲中分得洛伐他汀,1980 年美国学者证实它能抑制体内合成胆固醇的关键酶—羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 ^[21] ,1987 年美国 FDA 批准其作为降脂药应用于临床 ^[22] ;以此为先导化合物,陆续衍生出了一系列“他汀”同类物,开启了防治心血管疾病的“他汀革命”和里程碑式的研究 ^[23] 。由此,北京大学张茂良教授研发了降脂药—血脂康 ^[24] 。	除湿祛痰,活血化痰,健脾消食。用于脾虚痰瘀阻滞症的气短、乏力、头晕、头痛、胸闷、腹胀、食少纳呆等;高脂血症;也可用于由高脂血症及动脉粥样硬化引起的心脑血管疾病的辅助治疗

升,天士力以 12 个组分重构了复方丹参滴丸,在分子水平上明晰了药物的作用机理,成为首个完成美国 FDA 三期临床试验的复方中药,具有里程碑意义^[27]。同样基于组分配伍理念,于德泉院士^[28]创制了“人工麝香”并于 1994 年上市,主要成分包括芳活素、麝香酮、海可素等;经过几十年的推广应用,目前总计含麝香的中成药 433 种,其中 431 种完全用人工麝香替代了天然麝香,替代率达 99% 以上^[29]。“人工麝香研制及其产业化”获 2015 年国家科技进步奖一等奖^[30]。此外,谢恬教授^[31]基于“组分配伍”中药的进一步研究,提出了“分子配伍”理论;该理论旨在将中药的有效成分根据君臣佐使及量效最佳原则进行优化配伍,形成“分子复方”,再与西药的药物载体相结合。这种方式克服了传统中药复方成分不清、机制不明、质量难以控制的缺点,同时保留了中药多成分、多靶点、多环节的综合疗效优势,以产生协同作用,提高疗效,减少副作用^[32]。基于该理论,谢恬教授研发了抗癌新药榄香烯脂质体。榄香烯是从天然中药姜科植物莪术、郁金提取分离的倍半萜烯类化合物,具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡作用;由大豆磷脂、胆固醇等为辅料形成的微型囊泡包裹制成^[33]。根据 I 期、II 期、III 期临床研究发现榄香烯脂质体治疗肺癌、脑胶质瘤、肝癌、食道癌、胃癌、骨转移癌、鼻咽癌、癌性胸腹水等安全有效,尤其在延长生存期、提高生存质量、抗肿瘤转移复发等方面优于化疗药物^[34]。这些新理论和药物研发设计新思路均是中医理论指导下的创新产物,是未来中药创新药物研究的典范。

3.2 开创源于中医临床疾病诊断方法的中药创新药物研发新理论

疾病诊断理念和方法的多样性,也是中药创新药物发现和设计的思路来源。其中“辨证与辨病结合”的诊断方法是对张仲景“辨证为主,辨病为先”之病证结合的思想的传承发展,要求在诊断疾病的过程中,既考虑疾病总体病因病机,又针对具体病症进行辨析,以确定最佳治疗方案^[35]。黄世林教授在辨证与辨病相结合的基础上,设计了由雄黄、青黛、丹参、太子参组成的复方黄黛片,其治疗急性早幼粒性白血病,5 年生存率可达 87%^[36]。复方黄黛片在 2009 年开展了 II 期临床试验,结果显示服用复方黄黛片的 193 例患者均获得完全缓解^[37]。与此同时,陈竺院士研究团队对复方黄黛片治疗急性早幼粒性白血病的分子机理做了系统分析,首次利用生物化学的研究方法,从分子水平阐明作用机理,说明中药

方剂“君、臣、佐、使”的配伍的科学性和临床应用的客观基础^[38]。

吴以岭院士基于中医历史古籍中对“络”的总结和传承,提出了“络病理论”。“络”的概念源自中国古典医学典籍《黄帝内经》,首次提出“经脉”“经络”“血脉”“络脉”“络病”概念及络病治疗。直到清代叶天士对这一概念进行了继承和发展,叶天士的《临证指南医案》提出了“久病入络”“久痛入络”之说,并创辛味通络等治法,发展了络病治疗方药^[39]。吴以岭院士经过 40 余年的研究,将中医的全面性思维与现代技术相结合,构建了三大理论框架来系统研究络病——“络病证治”、“脉络学说”和“气络学说”。这些理论不仅用于解决临床疑难杂病,还针对脉络—血管系统疾病以及神经、内分泌、免疫类疾病提供了系统的理论指导,并创立了“理论+临床+新药+实验+循证”一体化的中医学术创新与转化新模式。通心络胶囊是第一个在络病理论指导下研制的中药,具有保护血管、降血脂和抗动脉粥样硬化的作用;此后的参松养心胶囊则具有保护心脏、抗心律失常的作用;芪苈强心胶囊则是治疗心衰的现代特色中药,具有强心、利尿、扩血管的作用。人称为“通络三宝”,为心脑血管疾病的治疗提供了更多的选择,也为创新中药设计提供了更多的经验和借鉴。“中医脉络学说构建及其指导微血管病变防治”项目荣获 2019 年度国家科学技术进步奖一等奖^[40]。

4 药物发现研究的新理论、新技术、新方法

随着生物医药科技的飞速发展,在中医理论下中药创新药物研究不断取得新的突破,形成了系列的新理论、新技术、新方法,不仅有助于深入理解疾病发病机制和药物疗效的作用机制,也为新药研发提供了更多思路和启示,将极大地提高药物研发的效率和准确性。

4.1 中药质量标志物理论

中药质量标志物理论由刘昌孝院士于 2016 年提出^[41]。该理论以“中药产品质量控制”为核心,基于成分特有性、成分有效性、可测性、质量传递与溯源、符合复方配伍环境的五大原则,筛选并确定出与中药功能属性密切相关的质量标志物;根据确定的质量标志物,建立中药材和中药产品的质量标志物,建立中药材和中药产品的质量标准,包括质量标准图谱、含量测定方法等^[42]。有效解决了中药材质量不稳定、中药制剂缺乏标准化、中药安全性问题等复杂问题。基于该理论研究质量标志物与药理作用的相关性,还可深入了解中药的作用机制

和疗效,为中药新药的研发提供科学依据和指导;优化了中药新药研发流程,提高了研发成功率,是对中医药理论的创新和传承,极大的推动了中药现代化和国际化进程。

4.2 目标成分“敲出/敲入”的中药药效物质辨识方法

肖小河研究员^[43]首次提出基于成分敲除/敲入的中药药效物质辨识与质量控制模式。“敲除/敲入”模式的基本思路与技术路线主要包括:(1) 中药谱效关系的一般分析与目标成分的初步确定,选取与药效指标相关显著的成分作为目标成分;(2) 敲除/敲入操作:将分离得到的目标成分进行敲除或敲入操作,以探究其主要的生物活性功能;(3) 药效组分辨识:对敲除/敲入操作前后的样品进行生物活性比较,明确目标成分的生物活性功能,并对其作用机制和疗效进行分析和研究。基于该方法,中药和方剂药效物质的辨识,为创新药物研发提供了先导化合物^[44],简化了新药研发流程,提高了临床疗效和安全性。

4.3 计算机模拟药物靶标预测技术

张卫东教授^[45]将“计算机模拟药物靶标预测技术”创新性的用于中药药效作用机制和新药开发研究。该技术通过计算和预测分子的物理化学性质和药物活性,模拟不同化合物与靶点结构的结合方式和能量变化,能在大规模化合物库中快速发现与靶点具有较高结合亲和力和选择性的化合物,以此作为潜在的药物候选化合物,提高新药的研发效率。基于该技术的中药复方关键药效成分及其靶标分析,进行生物学验证,最终阐明中药复方疗效的作用机制,这为中药疗效提供了科学的解释和有利的证据,也为创新药物研发提供新的技术支持。

4.4 中药等效成分群的理论与策略

基于中药质量控制研究,李萍教授^[46]提出一种以“等效成分群”作为中药药效成分指标,围绕“成分—药效—质量”三个关键要素,构建以中药成分为核心、以药效为重点、以质量控制为根本的评价体系。该策略包括对中药化学成分的表征,再通过临床研究或动物实验确定疗效候选成分群,再基于分子水平、细胞水平、组织器官、整体动物进行“成分群”的药效等效性评估,最终确定能够代表中药或方剂整体疗效的“等效成分群”,并构建中药质量控制体系,有效保障中药质量。“等效成分群”理论的提出,可在短时间内筛选出能表达中药方剂整体疗效的潜在活性目标成分,为新药的研发提供关键先导

化合物,也为新药疗效和安全性提供技术和理论支撑。

4.5 中药药效物质的“显效形式”“叠加作用”和“毒性分散效应”理论

基于中药药效物质基础研究,蔡少青教授提出了中药药效物质的“显效形式”概念和“叠加作用”假说,指出中药药效的核心物质基础是多种化学成分及代谢产物显效形式的集合或叠加,而药效作用机制之一是各个显效形式血药浓度的叠加作用^[47]。这种叠加作用是指在同一个靶点上,多种化学成分及代谢产物药效的叠加,既有浓度上的叠加作用又有时间段先后的叠加,使药效得以持久。此外,基于不同显效形式分子结构之间药效基团相同而毒性基团不完全相同,蔡少青教授又提出了“毒性分散效应”理论,很好的解释了中药疗效好且毒副作用小的科学原理。上述理论和假说的提出为中药药效物质本质和作用机制提供了新解读,并为创新药物研发提出了“超低毒性多重药物”的研发思路^[48]。

4.6 中药网络药理学研究策略

中药药效作用机制研究已从最初的单一靶标逐渐向复杂的网络层面转化。网络药理学以系统生物学和生物信息学为基础,结合化学信息学和计算机科学等手段,挖掘中药关键成分对疾病关键生物分子的调控作用^[49],从“关系—网络—功能”的整体角度探索方证关系、病证关系及方剂多靶点协同作用^[50],从而阐明中药的作用机制。如借助网络药理学方法和计算机模拟技术,发现黄连解毒汤中关键有效成分山柰酚、黄芩素和千层纸黄素 A 等 11 个成分与 3C 样蛋白酶(3CLpro)和血管紧张素转化酶 II (ACE2)具有一定的结合能力,减轻氧化应激和炎症作用,从而起到抵抗新型冠状病毒的作用^[51]。基于该理论的“中药成分—靶点—功能”的网络构建为最佳疗效成分组合的新药研制提供新的候选方案。

4.7 整合药理学研究模式

基于中药方剂的复杂化学体系和生物机体的复杂生命系统,杨洪军研究员^[52]提出了“整合药理学”研究模式,将药理学、生物信息学、系统生物学等多学科的理论和方法进行整合,从整体角度研究药物作用机制和药效。主要思想是将药物与生物系统看作一个整体,从系统生物学和生物信息学角度揭示中药方剂物质实体与生命活动的交互规律,从而揭示中药方剂药效物质实体和其疗效机理。中药方剂物质实体及其对生物机体的协同作用机制,为优化

药物组合和开发新药提供候选方案,同时也为中药研究提供了一种新的模式。

4.8 中药体内药效物质基础发现策略——方证代谢组学

为解决证候生物学实质、方剂临床疗效评价、中药体内药效物质基础等关键问题,王喜军教授提出了“方证代谢组学”理论与方法。以“辨证论治”和“方证对应”为核心思想,将代谢组学技术和中药血清药物化学研究方法结合,利用代谢组学技术充分认识中医证候/病的生物学本质,确定证/病的生物标记物^[53],以证/病的生物标记物为参数精准评价方剂的疗效;并以生物标记物为桥接复制与证/病关联的动物模型,建立中药药效的生物评价体系。在有效的状态下,利用中药血清药物化学方法分析方剂体内显效成分及其动态规律,结合内源性证/病生物标记物的轨迹变化规律,建立血清中外源性中药成分与内源性标记物两组变量关联度分析方法,提取与内源性标记物高度关联的外源性中药成分作为潜在的中药药效物质基础,并进行生物学验证,从而发现与临床疗效相关、体现方剂配伍、来源于组成药物的真实药效物质基础^[54]。Nature 报道其作为一种能够沟通传统中医学与现代医学的“生物学语言”^[55]。基于此策略,完成了当归建中汤等9个古代经典名方药效物质基础及基准物质研究,并完成了21个经方有效性的科学解析。

5 展望

中医药具有完整的理论体系和丰富的临床实践积累,对临床科学用药和中药创新药物的发现均有重要的指导作用;既承载了千年的文化智慧,又在现代科技的照耀下焕发出新的生机。未来,在中医药理论的指导下,“临床驱动”“中西医结合”“主动创新”必将是我国新药创制的重要途径;并结合“中医理论”“人用经验”“循证医学”三结合原则,将为基于中医理论的创新药物提供新机遇。我们坚信,中医药的智慧与现代科学技术新理论和新策略的契合,将推动我国中医药创新药物研究取得更大的突破与发展,加快中医药走向世界,更好的服务于全世界人民的健康需求。

参 考 文 献

- [1] 吴以岭. 基于络病理论的中药新药研发. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 642.
- [2] 魏梅. 治疗新型冠状病毒肺炎中药新药——化湿败毒颗粒的研发及产业化. 广东省: 广东一方制药有限公司, 2022-03-14.
- [3] Xu HY, Li SF, Liu JY, et al. Bioactive compounds from Huashi Baidu Decoction possess both antiviral and anti-inflammatory effects against COVID-19. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2023, 120(18): e2301775120.
- [4] 崔鹤蓉, 李磊, 郭文博, 等. 基于“配伍一拼合”理论中药新药发现模式的构建与应用. 世界中医药, 2020, 15(18): 2813—2818.
- [5] 张晨泽, 闫萌萌, 徐冰, 等. 候选药物 T-VA 的质谱裂解规律及其在大鼠体内的代谢产物研究. 质谱学报, 2017, 38(1): 67—74.
- [6] 李碧, 褚福浩, 龚晏, 等. “配伍法则·拼合原理”在中药新药研发中的应用. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(8): 1001—1007.
- [7] 赵中振. 本草的历史沿革与著作分类. 中国食品药品监管, 2023(7): 130—135, 168.
- [8] 田楠楠, 杨茜和, 朱雅暄, 等. 麻黄的化学成分及其药效作用和药代特征. 中国中药杂志, 2022, 47(13): 3409—3424.
- [9] 欧丽娜, 解博文, 万芳. 民国时期我国中药药理学的形成与发展探析. 时珍国医国药, 2023, 34(9): 2210—2216.
- [10] 陈晶. 青蒿济世 科研报国. 人民政协报, 2022-04-27(006).
- [11] 罗朝淑. 青蒿素: 抗击疟疾的“中国神药”. 科技日报, 2015-10-08(004).
- [12] 徐治国. 张亭栋: 一生一追求. 科学新闻, 2011(10): 26—28.
- [13] Zhang XW, Yan XJ, Zhou ZR, et al. Arsenic trioxide controls the fate of the PML-RARalpha oncoprotein by directly binding PML. Science, 2010, 328(5975): 240—243.
- [14] 刘耕陶. 国家一类抗肝炎新药双环醇片. 传染病信息, 2002, 15(1): 3—4.
- [15] 罗勤. 治疗阿尔茨海默症新药——甘露特钠 GV-971. 健康生活, 2020(1): 48—49.
- [16] 刘妍妍, 刘建飞, 邢连喜, 等. 中药中寡糖分离分析方法研究进展. 天然产物研究与开发, 2022, 34(5): 887—898.
- [17] 耿美玉. 抗阿尔茨海默病新药 GV-971 的研发// 2019 中日科学家防治阿尔茨海默病高层论坛论文集. 2019: 1.
- [18] Shi Y, Pan HD, Wu JL, et al. The correlation between decreased ornithine level and alleviation of rheumatoid arthritis patients assessed by a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sinomenine. Engineering, 2022, 16: 93—99.
- [19] 胡超, 涂荣丹, 冷文飞, 等. 正清风痛宁治疗类风湿关节炎研究进展. 实用中医药杂志, 2023, 39(5): 1048—1050.
- [20] 高玉枝, 刘廉君. 我国有了治疗脑血栓一类药. 科技日报, 2001-11-05(09).
- [21] 杨玉敏, 姚甲瑞. 调节血脂药的新进展与治疗监护. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(6): 764—768.
- [22] 刘昌孝. 他汀类药物的安全性风险评价. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 831—839.
- [23] 胡大一, 王振纲. 防治冠心病、高血压药物的“他汀革命”. 中国药学杂志, 2000, 35(3): 212.

- [24] 韩明阳, 孙玲玲, 高翔宇, 等. 血脂康治疗高血压合并高脂血症疗效的系统评价. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(16): 2916—2922.
- [25] 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. 继续医学教育, 2006, 20(19): 89—91.
- [26] 全国中医药系统第一个国家重点实验室落户津门. 天津中医药, 2020, 37(9): 961.
- [27] 陈惟杉. 专访天士力董事局主席闫希军: 全球首个复方中成药获国际通行证中药将成世界大药. 中国经济周刊, 2014(40): 51—53.
- [28] 于德泉. 人工麝香研制及其产业化. 北京: 中国医学科学院药物研究所, 1994.
- [29] 龚晓丽, 王剑波, 罗霜, 等. 含有麝香中成药的质量研究现状. 中国现代中药, 2023, 25(5): 1155—1162.
- [30] 孙秋霞. 有“涩”自然香 无麝也香——记2015年度国家科技进步奖一等奖项目“人工麝香研制及其产业化”. 中国科技奖励, 2016(5): 62—64.
- [31] 王淑玲, 谢恬, 孙敏, 等. 分子配伍的理论与实践. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(15): 222—224.
- [32] 谢恬, 王淑玲, 曾昭武, 等. 现代中药分子配伍理论与系统生物学//2014年全国中药学术研讨会暨中国中西医结合学会第六届中药专业委员会换届改选会论文集. 杭州师范大学医学院, 2014: 4.
- [33] 谢恬, 李铨璐, 王淑玲, 等. 榄香烯脂质体系列靶向抗癌天然药物基础研究进展. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 507—512.
- [34] 谢恬, 曾昭武, 李铨璐, 等. 原创药金港榄香烯脂质体系列靶向抗癌天然药物产业化及临床应用//2014年编辑出版分会年会暨全国中医、中西医结合防治肝病、肝癌高峰论坛论文集. 2014: 11.
- [35] 杨泽, 汪翔, 夏永良. 张仲景“辨证为主, 辨病为先”之病证结合思想探微. 浙江中医杂志, 2022, 57(11): 827—828.
- [36] 张晨, 黄世林, 向阳. 复方黄黛片联合白细胞清除治疗急性早幼粒细胞白血病疗效观察. 临床军医杂志, 2000, 28(3): 40—41.
- [37] 黄倩倩. 复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病有效性和安全性的循证评价研究. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [38] Wang L, Zhou GB, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(12): 4826—4831.
- [39] 李红蓉, 吴以岭. 络病研究的传承与创新. 南京中医药大学学报, 2022, 38(12): 1075—1085.
- [40] 张立红. 传承精华 守正创新——记2019年度国家科学技术进步奖一等奖项目“中医络病学说构建及其指导微血管病变防治”. 中国科技奖励, 2020(7): 47—49.
- [41] 高明远, 郎一馨, 张颜颜, 等. 中药质量标志物研究进展. 特产研究, 2022, 44(6): 149—153, 160.
- [42] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念. 中草药, 2016, 47(9): 1443—1457.
- [43] 肖小河, 鄢丹, 袁海龙, 等. 基于成分敲除/敲入的中药药效组分辨识与质量控制模式的商建. 中草药, 2009, 40(9): 1345—1348, 1488.
- [44] 崔文博, 李爱平, 崔婷, 等. 基于目标成分敲除/敲入技术辨识中药药效物质基础研究进展. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1279—1286.
- [45] Zhao J, Jiang P, Zhang WD. Molecular networks for the study of TCM pharmacology. Briefings in Bioinformatics, 2010, 11(4): 417—430.
- [46] 杨华, 齐炼文, 李会军, 等. 以“等效成分群”为标示量的中药质量控制体系的构建. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 510—513.
- [47] 蔡少青, 王璇, 尚明英, 等. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3435—3443.
- [48] 徐凤, 杨东辉, 尚明英, 等. 中药药效物质的“显效形式”、“叠加作用”和“毒性分散效应”——由中药体内代谢研究引发的思考. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(4): 688—703.
- [49] 李梢, 汪博洋, 曹亮, 等. 基于网络靶标理论和技术的中药研发实践. 中国中药杂志, 2023, 48(22): 5965—5976.
- [50] 马伟, 孙嘉莹, 任伟超, 等. 网络药理学——中医药研究开发的新技术. 世界中医药, 2023, 18(3): 412—415.
- [51] 吉米丽汗·司马依, 买买提明·努尔买买提, 艾尼瓦尔·吾买尔, 等. 黄连解毒汤抗新型冠状病毒肺炎的“中药—成分—靶点”调控网络研究. 西北药学杂志, 2021, 36(5): 763—769.
- [52] 许海玉, 杨洪军. 整合药理学: 中药现代研究新模式. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 357—362.
- [53] Wang XJ, Sun H, Zhang AH, et al. Potential role of metabolomics approaches in the area of traditional Chinese medicine: as Pillars of the bridge between Chinese and Western medicine. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2011, 55(5): 859—868.
- [54] Ge N, Yan G, Sun H, et al. Version updates of strategies for drug discovery based on effective constituents of traditional Chinese medicine. Acupuncture and Herbal Medicine, 2023, 3(3): 158—179.
- [55] Han Y, Sun H, Zhang AH, et al. Chinmedomics, a new strategy for evaluating the therapeutic efficacy of herbal medicines. Pharmacology & Therapeutics, 2020, 216: 107680.

Strategies and Practices for Discovery of Innovative Traditional Chinese Medicine from the Perspective of Traditional Chinese Medicine Theory

Hongda Liu Hui Sun Guangli Yan Ling Kong Ying Han Xijun Wang*

*State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classical formula and Modern Chinese Medicines,
National Chinmedomics Research Center, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040*

Abstract Under the new situation of rapid development of modern science and technology, innovative drug discovery originating from Traditional Chinese Medicine (TCM) clinical practice has distinct characteristics and advantages in responding to new and major diseases. Exploring reasonable research strategies and paths is a key issue for the innovative development of TCM. Chinese medicine has built a unique theoretical system and accumulated rich clinical practice. Under the guidance of Chinese medicine theory, based on clinical experience, active innovation, combination of Chinese and Western medicine. This is an important way for the discovery of drugs with TCM characteristics. This article elaborates on the discovery ideas of innovative TCM under the guidance of traditional Chinese medicine theory, and lists the research achievements and related emerging research strategies in recent years, providing certain ideas and references for the research and discovery of innovative drugs originating from TCM.

Keywords theory of Chinese medicine; innovative Traditional Chinese Medicine; combination of Chinese and Western medicine

(责任编辑 陈磊 张强)

* Corresponding Author, Email: xijunw@sina.com