

· 专论 ·

# 源于中医传统知识与临床实践的中药新药发现研究策略

杨洪军\*, 唐仕欢, 申丹

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 中医药领域的无数临床实践与理论研究积累的文献, 承载着中医防治疾病用药规律的丰富信息, 是中医传统知识的载体, 也是中药新药处方筛选的源头。中药新药处方筛选和发现是中药新药创制的首要环节。本文针对中药新药处方来源的现状, 分析了文献处方筛选、经验方筛选、有效成分制剂等处方来源存在的问题。在此基础上, 提出源于中医传统知识与临床实践的中药新药发现研究策略, 分为数据库构建及分析、处方筛选及论证、处方的再验证三个步骤, 即以中医传统知识与临床实践为基础, 构建可分析的结构化的中医方剂及临床数据库, 引进数据挖掘方法对中医方剂的组方规律和用药经验进行分析, 结合中医传统知识的专业判断和临床实践验证, 从而确定中药新药研发的候选处方, 为加快中药新药创制提供新的思路。

**[关键词]** 中医传统知识; 临床实践; 中药新药; 数据库; 数据挖掘

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0001-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014140001

## Research Strategy on New Drug Discovery Based on Knowledge of Traditional Chinese Medicine and Clinical Practices

YANG Hong-jun\*, TANG Shi-huan, SHEN Dan

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** Literature accumulated via long-time practices and basic theory research is rich in information concerning preventive and curative rules of traditional Chinese medicine (TCM). It carries so much knowledge that could be taken as the sources for candidate drug searching in new TCM drug design. To screen and discover the prescriptions of new TCMS is the primary task in new drug design. Based on the status quo of prescription sources of new TCMS, this article aimed at analyzing some problems concerning prescriptions sources in many aspects of prescription screening, such as literature prescriptions, experiencing prescriptions and effective components prescriptions. Then, based on TCM knowledge and clinical practices, the article proposed the research strategy for discovery of new TCMS. To be specific, the research strategy included constructing analyzable structural database of prescriptions and clinical data, analyzing the composition rules of prescription via data mining (DM), and determining the candidate prescriptions of new TCM design, combined with professional judgement and verification by clinical practices, to provide new thoughts for new drug design of TCM.

**[Key words]** TCM knowledge; clinical practice; new drug of TCM; database; data mining

中医药是中华民族的瑰宝, 几千年来, 在防病治病中发挥了重要的作用, 传统中药以现代科技为主要动力, 正实现

向现代中药的飞跃, 并在世界范围内受到越来越高的重视。2011 年度美国拉斯克临床医学奖颁给了青蒿素的发现者屠

**[收稿日期]** 20140507(157)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81203005); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(ZZ070830, Z02063)

**[通讯作者]** \* 杨洪军, 博士, 研究员, 从事中药新药设计的方法与技术研究, Tel: 010-84035184, Fax: 010-64013996, E-mail: hongjun0420@vip.sina.com

呦呦研究员,更是引起了广大学者对中药新药研发的大讨论<sup>[1-5]</sup>。笔者提出了中药新药设计的三个核心和关键环节,即处方发现、成分辨识、组方优化<sup>[6]</sup>。本文就中药新药处方发现的研究策略做一阐述和探讨。

### 1 中药新药处方来源的现状

中药新药研发的基础是新处方方的确定,目前的研究现状表明<sup>[7-9]</sup>,为了确定中药新药的研发处方或对象,提高中药新药研发目标的命中率,多数根据文献古籍调研,从民族、民间药物、临床名方、老药和国外天然药物中选择处方,作为进一步开发的对象。

**1.1 古方、验方的开发** 古方、验方通常是千百年来临床经验总结,许多方剂疗效确切,这是我国的优势,是新药研究的前提,是中药新药处方的重要来源。选择古典医籍中方证明明确、组方严谨、疗效可靠的古方,用其原方或稍有加减,然后根据其方证定出适应的证候或病种。这种筛选的特点是处方有经典意义,组方理论性强,但应结合现代临床使用的经验,进一步确定其功能主治。这类方剂的基础研究广泛深入,临床病例报道多,医生和消费者对其有一定的忠诚度。因此,开发周期相对短、回报较快,但此类药物的生产厂家多,同类产品的市场竞争激烈。

由于中医各科都有相当多的医师长期从事临床工作,而且具备各种技术专长和独特的经验,甚至形成一定的学术流派。根据他们的专长,选择符合要求的经验处方作为中药新药的候选药物,其特点是临床基础较好,功能主治和适应症比较明确,作为新药的处方来源,往往具有相当大的开发前景。有的医院制剂是针对临床上的常见病、多发病或疑难病症,由中医名家拟定处方,经过临床使用反复修改后定型的,也是中药新药研发的重要处方来源。

**1.2 中成药的二次开发** 中成药二次开发是指针对已上市中成药围绕药品质量与临床用药存在的问题或影响因素进行深入研究并取得成果的过程,可以完善、细化、补充、修订中成药说明书有效性、安全性、经济性的相关内容,亦可针对目标疾病(证候)、人群、药物进行筛选、确定、重组,形成更具市场竞争力的产品或系列产品的组合。因此,中成药二次开发是上市后再评价的延伸,对过去研究方面得出的一些不太成熟的成果进行系统的学习和总结,选择有潜力的苗头进行二次开发。由于名优中成药经过长期的临床应用,疗效可靠,作用明确,具有扎实的理论与实践基础,其研究结果有普遍的规律性。以名优中成药为研究对象进行二次开发研究,不仅可以阐明其有效物质基础及其作用机制,对于中药新药的再发现也具有重要意义。

### 2 问题分析

**2.1 文献处方筛选的盲目性** 中医药的代代相传,积累了海量的古籍文献,加上当今中医药相关的研究报道,形成了庞大的文献知识库,其中记载或收录了大量的方剂、中药等信息,是中药新药研发候选处方的重要来源。但由于记载的粗放性,需要一个去伪存真的检验过程,若盲目从中筛选中药新药研发对象,不仅命中率低,而且检验过程的耗费巨大,

研发周期过长<sup>[8]</sup>。在中药新药研制过程中,筛选并获得组方合理、治疗病证明确、具有明显的特色和优势的新药处方,需要引进面对海量数据的挖掘分析方法,既能保留有效信息,又能快速获得候选处方,以减少筛选的盲目性。

**2.2 经验方的局限性** 许多临床一线的中医工作者,通过长期的潜心研究与实践,形成了对某一疾病或某一类型疾病有独特效果的经验处方。这类经验方有些是在经典名方的基础上加减而成,多数承载了中医传统理论,符合新药申报规定的中医药理论指导要求;有些是世代家传或民间应用的经验方,这些方剂的组成中经常含有较少应用的中药品种,其性味、归经等记载不甚明确,存在有些处方用传统的中医药理论难以解释,在申报过程中遇到进退两难的境地。这类处方多数为一人一地的经验,对于大规模的人群不一定完全符合,为了证明更广泛的临床可能价值,应系统整理和归纳已进行的临床观察,分析其作用特点与适用人群,进行临床疗效的总体评估,并与已上市同类药物进行比较,说明其开发为成药的优势和特色。

**2.3 有效成分制剂的风险性** 借鉴西药研制的流程,以生物活性筛选为导向,对中药有效成分进行分离、纯化和结构鉴定等,根据有效成分药理学活性的研究结果而制成的制剂逐渐增多。相比较而言,这类制剂的特点和优势表现在,可以全面和有针对性的进行质量控制,临床定位更加明确,临床研究的目的是更加清楚,临床前研究容易开展。但是,由于临床疾病往往不是单一因素造成的,尤其对于如肿瘤、心脑血管疾病等复杂性疾病,发病因素多样,病理机制复杂,另外,人体疾病与动物模型的病理基础不同,根据非临床的研究结果进入临床研究后,受试物在人体的药理作用往往不能与非临床试验结果一致。因此,根据对有效成分的药理学活性研究结果为线索进行新药研制,其开发风险是非常大的<sup>[9]</sup>。

**2.4 中药新药创制步伐的滞后性** 为加大新药研究的支持力度,近年来,国家有关部门设立了“重大新药创制”科技重大专项,进行了新药候选药物的专题研究,以加快新药创制的步伐,但我国近年获批上市的中药新药数量仍不多。有关数据表明,2011~2013年批准上市的中药新药(1~6类)的数量分别为21,21和15个,说明我国中药新药创制步伐滞后,研制水平有待提高。有学者提出<sup>[10]</sup>“以临床需求为引导,临床疗效为特色”的研发理念,针对治疗某种疾病的临床需求,有针对性的进行筛选,按照“从病到药”思路开发新药,从而加快中药新药研制的步伐。

### 3 研究策略

中药新药的创制必须重视中医传统知识和临床实践,运用计算机信息处理技术构建中医传统知识和临床实践数据库。在此基础上,引进适合中医药数据特点的数据挖掘技术对数据库中医案、方剂、民族药等数据进行挖掘分析,从数据中寻找规律,结合专业知识判断,再进行有针对性地候选处方筛选和确认,经过临床实践的反复验证,最终确定中药新药候选处方再进行深入的临床前研究,具体流程如图1。这种研究策略,突破了仅仅依赖于实验评价和个人经验的局

限,为加快中药新药创制的步伐提供了的借鉴和参考。

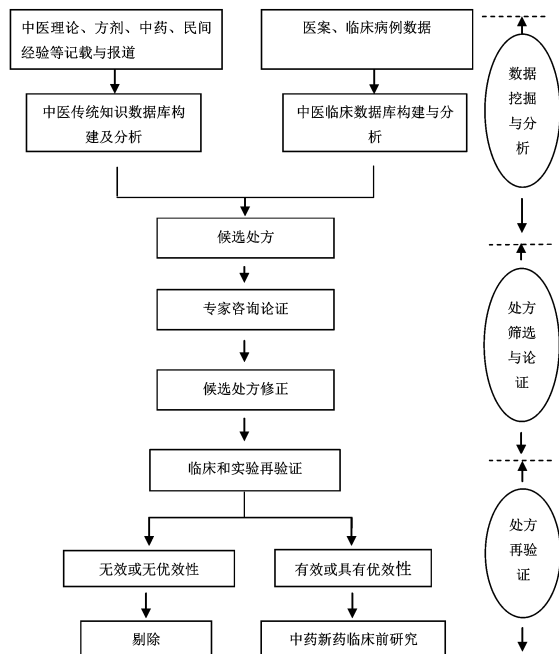


图1 源于中医传统知识和临床实践的中药新药处方发现流程

**3.1 中医传统知识与临床实践是中药新药的源头** 中医传统知识包括中医理论及历代文献论述的医理、本草、方剂、疾病认识等,这些记载多数是经过临床实践检验而行之有效的宝贵经验,因此中医的长期临床实践形成的思维理念和用药经验是中药新药处方的重要来源,具有坚实的临床基础和安全的保障。比如青蒿素的发现就是最为典型的例子,青蒿截疟的记载在历代医书中多有记载,屠呦呦研究员在古文献《肘后备急方》“青蒿一握,水一升渍,绞取汁,尽服之”的启示下,采用低沸点溶剂冷浸青蒿叶末制备的样品中发现青蒿素<sup>[1]</sup>。由于青蒿素在抗疟领域的使用,在全球范围内,特别是在发展中国家,挽救了几百万疟疾患者的生命,屠呦呦研究员因此获得了2011年度美国拉斯克临床医学奖。这一事件再次启示我们,中药新药的研发必须重视中医传统知识的记载,从其中寻找新药研发的线索和灵感。

中药新药的研发过程与化学创新药不同,中药新药处方包括单味药和复方,相对而言复方是中医用药的特色和优势,具有中医理论和临床实践的支持,为阐述所选处方治疗病证的合理性提供有力依据。很多中药新药复方源自临床经验总结,已在临床长期应用。名老中医固定的用药特色,甚至是固定的专病专方,为中药新药的创制提供良好的方源,为新药的开发奠定基础。因此中医传统知识的传承是中药新药创制的前提,而中药新药创制是中医传承的重要内容之一,也是中医学术思想传播的重要体现。

**3.2 中医方剂及临床数据库构建是中药新药发现的快速平台** 历代中医经过长期临床实践,积累了大量有效方剂和用

药经验,以图书文献和在世的名医为载体得以保存。如何有效利用古今文献资料,既可继承名医、名家、名方的精髓,又可确保临床疗效的准确性,是中医药行业普遍关注、期待解决的问题。随着现代信息技术的发展,计算机在医学领域的广泛应用,数据库构建技术日臻成熟,各种名医医案数据库、方剂数据库、中药数据库等相继建立,为其组方规律的深入分析搭建了平台。

《中医方剂大辞典》是历代方剂集大成者,收载方剂10万余首,是方剂组方规律分析的良好素材,也是中药新药研发的重要方源;《中华人民共和国卫生部药品标准——中药成方制剂》是中药成方制剂的国家标准,收录中成药4000余种,在当今临床广泛应用,是中药新药研发的重要参考。以此为基础,应用计算机技术构建其结构化的数据库,将为数据的深入挖掘奠定基础。历代中医医家记载的医案是其临床实践的具体体现,而当今中医临床,病例数据基本已电子化,全国各大小医院每日在产生大量的处方信息,这些信息的有效利用也是一个亟待解决的问题,将这些临床数据进行结构化处理,构建中医临床处方数据库,不仅仅可以作为存储资料和档案保存,还可以运用相应的数据挖掘方法进行挖掘分析,寻找其中蕴含的用药规律,为中药新药处方的发现提供依据和参考。

**3.3 数据挖掘方法的引入是中药新药发现的有力工具** 数据挖掘又称数据库知识发现,是指从数据库的大量数据中揭示出隐含的、未知的并有潜在价值的信息的非平凡过程,是数据库技术、统计学、机器学习、知识工程、信息检索、人工智能、数据可视化以及高性能计算机等多学科交叉的研究领域。采用数据挖掘技术,对数据库中名老中医医案、验方、古代方剂、民族药等数据的挖掘,从数据中寻找组方规律,以数据挖掘和分析计算所确定的组方为基础,结合专家经验判断,再进行有针对性地处方筛选将提高命中率。采用数据挖掘技术对有效方剂进行研究,可以全面解析其中的规律,突破既往完全依赖于实验评价和个人经验的局限,对深入开展中药新药的研究提供很好的借鉴和参考,并具有重要的指导价值。

但是,中医药数据挖掘的对象是中医药领域中积累的海量数据,这些数据的属性既有离散型的,又有连续型和混合型的特点。在中医药专业背景知识引导下,针对中药新药处方发现的环节,笔者提出了复杂系统熵方法,并进行了相应的研究实践<sup>[8,12]</sup>。如何将相关挖掘方法进行集成并形成相应的软件,是数据挖掘方法在中医药领域应用的重要方向。中国中医科学院中药研究所开发了中医传承辅助系统(Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System, TCMISS),该软件将已有的一般统计法、文本挖掘、关联规则、复杂系统熵方法等挖掘分析方法加以集成,该软件已经在名医医案数据挖掘、疾病方剂用药规律分析、新药配方筛选等方面得到了广泛的应用,是中药新药处方发现研究的有力工具<sup>[13-18]</sup>。

**3.4 传统知识的专业判断和临床实践验证是中药新药**

创制的保障 在数据库构建的基础上,采用适宜的数据挖掘方法对其中的数据进行深入分析,揭示疾病、方剂、药物等的相关规律,为中药新药处方的筛选和制定提供依据和参考。在此基础上,根据中医理论和个人经验,可以初步确定候选新药的处方,之后可以以专家书面咨询、举办处方筛选咨询会等形式对初步确定的候选处方进行修正,将个人经验逐步上升为群体共识,使其既符合中医的传统理论,又体现群体智慧,为中药新药的成药性提供更有力的保障。

通过中医专业知识的个人判断,结合中医专家的咨询意见,确定的中药新药候选处方,需进一步固化处方进行临床实践和实验的验证。根据候选处方临床的适应症,选取符合标准的纳入病例,进行候选处方的有效性或优效性验证。对于验证后具有优效性或研发前景的候选处方再进行中药新药的临床前研究。

### [参考文献]

[1] 吴海滨,刘友章,郭亚蕾,等. 青蒿素研发之路对中医发展的启示[J]. 广州中医药大学学报,2013,30(2):265.

[2] 王满元. 青蒿素类药物的发展历史[J]. 自然杂志,2012,34(1):44.

[3] 熊言林,曹玉宁. 青蒿素的发现及其获奖启示[J]. 化学教育,2013,34(2):4.

[4] 严金海,徐静,黄毅. 从青蒿素的发现看中药的发展方向[J]. 医学与哲学,2013,34(4A):4.

[5] 黎润红,饶毅,张大庆.“523任务”与青蒿素发现的历史探索[J]. 自然辩证法通讯,2013,35(1):107.

[6] 杨洪军,雷燕,唐仕欢,等. 发现-辨识-优化——中药新药设计的核心与关键[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2011,13(1):154.

[7] 马光霞,刘莉萍,周建强. 我国中药新药研究的关键

问题[J]. 新疆中医药,2013,31(1):45.

[8] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等. 基于复杂系统熵聚堆方法的中药新药处方发现研究思路[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2009,11(2):225.

[9] 朱家谷. 中药新药研发的立题依据及评价思路[J]. 中国新药杂志,2012,21(12):1325.

[10] 汤立达. 中药新药的市场困境与发展方向[J]. 中国新药杂志,2012,21(24):2848.

[11] 屠呦呦. 青蒿及青蒿素类药物[M]. 北京:化学工业出版社,2009:1.

[12] TANG Shi-huan, CHEN Jian-xin, LI Geng, et al. Research on component law of Chinese patent medicine for anti-influenza and development of new recipes for anti-influenza by unsupervised data mining methods[J]. J Traditi Chin Med(Engl Ed),2010,30(4):288.

[13] 卢朋,李健,唐仕欢,等. 中医传承辅助系统软件开发与应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(9):1.

[14] 唐仕欢,卢朋,李健,等. 《中医方剂大辞典》中治疗哮喘方剂组方规律分析[J]. 中医杂志,2012,53(14):1230.

[15] 李健,卢朋,唐仕欢,等. 基于中医传承辅助系统的治疗肺病方剂组方规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(2):254.

[16] 申丹,唐仕欢,卢朋,等. 含人参中成药用药规律分析[J]. 中国中药杂志,2013,38(12):2027.

[17] 唐仕欢,杨洪军. 中医组方用药规律研究进展述评[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(5):278.

[18] 吴嘉瑞,唐仕欢,郭位先,等. 基于数据挖掘的名老中医经验传承研究述评[J]. 中国中药杂志,2014,39(4):614.

[责任编辑 仝燕]



**作者简介** 杨洪军,男,1972年7月生,医学博士学位,研究员,博士生导师。中国中医科学院中药研究所副所长。主要从事中药新药设计的理论与技术研究。学术兼职为中国中西医结合学会中药专业委员会副主任委员等。

围绕基于临床数据与文献信息的中药新药处方发现、基于计算与实验相结合的中药有效成分辨识、基于系统建模的中药新药组方优化,进行中药新药设计技术研究,初步构建了中药新药设计的技术框架。按照“化学指纹-代谢指纹-网络药理学”的研究思路,对元胡止痛方进行了系统研究;提出含药肠吸收液的体外药理研究方法,并成功应用于脑心通胶囊对心肌细胞保护作用研究、元胡止痛片有效成分辨识等研究。

主持多项国家级课题,包括国家自然科学基金重点项目等;参与了中药大品种培育战略研究、国家“十二五”医学发展规划、亳州市中药产业发展规划等多项战略性研究课题;先后获得中国中西医结合学会科学技术奖等5项科技奖励;近5年发表学术论文60余篇,其中SCI论文20余篇,主编著作3部;主持开发中医传承辅助平台软件,获得软件著作权3项,获得发明专利和实用新型专利各1项。