

# 中药创新药物的研发探讨

路广义, 黄齐霞

(中国中医科学院望京医院, 北京 100102)

**[摘要]** 作者围绕着中药创新药物的研制的相关问题进行了探讨,认为中药创新药物研制的切入点应重点放在中医临床;组分组合和成分组合创新药物的研究是一个重要的研究方向,但组分组合和成分组合不能替代饮片配伍;组分配伍以中医学理论为指导,其目标是能够按照中医理论辨证用药,并且具有较高的安全性,临床适应证明确且针对性好,成分及作用机制相对清楚,质量稳定可控,能够产业化推广。组分配伍模式有从有效方剂的饮片配伍深入到组分配伍,直接组分配伍及单味药的标准组分配伍几类,组分配伍的作用方式仍然是多组分、多靶点、整体综合调节。中药应该制定中药特色的质量标准,不应该一味追求和迎合国际标准;中药创新药物的服务对象应重点放在中国的老百姓。

**[关键词]** 中药创新药物; 组分组合; 成分组合; 给药途径; 注射剂

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0232-03

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190232

## Study of the Research and Development of Innovative Drugs of Traditional Chinese Medicine

LU Guang-yi, HUANG Qi-xia

(WANGJING Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China)

**[Abstract]** The related issues on the development of Chinese innovative drugs were mainly discussed in this paper. The author argued that 1) the breakthrough point of Chinese innovative drugs should focused on the Chinese clinical practice; 2) the combination of component or composition derived from Chinese medicine may be an important research direction but can not substitute the compatibility of Chinese pieces; 3) the research on the component combination under the guidance of the traditional Chinese medical theory can apply to medical therapy following syndrome differentiation, whose purpose is to enhance drug safety, clinical suitability, and to use drugs with clear ingredients and action mechanisms, for more stable and controllable product quality for commercial production. So the way the component combination functions still relies on the multi-components, multi-targets and multiplex regulation. Chinese medicine should not blindly pursue and meet the international standards but to establish its own characteristic quality standards. The serve target of Chinese innovative drugs should focus on Chinese people.

**[Key words]** Chinese innovative drugs; component combinations; composition combinations; route of administration

近年来国家投入大量资金,支持中药创新药物的研发,无论是在基础研究还是在创新药物研究和成果转化方面均取得了一批科研成果。但在研究方向和方法上还存在许多值得探讨的问题。如制定中药标准到底应以什么为标准、出口创汇该不该作为中药创新药物的一个重要目标等都是应

该认真考虑的问题。

### 1 中药创新药物研制的切入点应重点放在中医临床

与西药创新不同,中药创新药物的处方来源是中医临床。将经过长期临床实践证明确实有效的“经方”、“验方”用现代科学的方法研制成“现代中药”是中药创新药研制的

必经之路。因此中药创新药物的研制应在继承的基础上创新,并且继承重于创新;用现代科学的方法来诠释中医药的现代科学内涵,而不是改变中医药的传统内涵。在充分利用单味中药配方颗粒生产技术的基础上,以道地药材为主体,以“经典小复方”为起点,开展“中药小复方颗粒”的研制有着重要意义。“经典小复方”采用传统“共煎”方法制成,其内容物与汤剂一致,因而疗效确切,同时又可根据辨证论治的原则适当配伍“单味中药配方颗粒”使用,更符合中医用药原则。从“经典小复方”入手,逐步扩展到“经典名方”,着眼名医名方的再次开发,研制“名方主方加调剂方”的中药创新药物,确实是中药创新药物研究的一条重要途径。所谓“名方主方加调剂方”就是:在对经典方进行二次开发的同时,根据中医临床辨证施治的用药原则,针对不同的病症开发辨证调剂方药,将主方与调剂方“再配伍”用于临床,以充分发挥中医辨证施治的优势。

## 2 组分组合和成分组合创新药物的研究是一个重要的研究方向,但组分组合和成分组合不能替代饮片配伍

中药复方是中医临床用药的最广泛形式,也是中医辨证论治的具体体现。复方中的化学成分是中药发挥药效作用的物质基础。因此,探索中药复方有效物质基础和作用机制,以提高中药复方制剂的质量,稳定其临床疗效是中药复方配伍研究一项重要的基础工作之一。

中药方剂是一个复杂体系,其疗效依赖于所含物质基础——多种化学成分按君、臣、佐、使在多靶点上的整体协同效应。因此对中药方剂现代化而言,首先进行方剂的物质基础——化学成分与其药效作用相关性和作用机制的研究是十分必要的。即首先明确供试物(方剂)中的化学成分,利用传统手段和现代分离技术相结合的方法提取分离方剂的化学成分群,利用现代分析方法和联用技术,从定性和定量两个方面,确定每个化学成分群的组成成分及自然配比;在此基础上,对每一个化学成分群(成分)进行药效学和作用机制的研究,进而探讨其作用靶点。化学成分群(成分)可以同时作用于多靶点,而且作用强度可能有所差别,作用靶点之间也可能产生相互影响,通过综合分析化学成分群(成分)的作用特点,便可以探明方剂中成分群(成分)之间的君、臣、佐、使关系。明确这一关系后,再进行化学成分群(成分)的配伍组合,通过相应药效学研究,优选出最佳组合,势必为开发研制出成分明确、质量可控、疗效确切的高水平中药新药提供一个新思路。进行中药复方的成分配伍研究,不仅可从现代科学的角度为阐明中药用药配伍理论提供新途径,也可为中药复方成分配伍研究建立一个新模式。

中药方剂研究的立足点应是临床疗效,其研究对象可以是经典小复方、从古至今长盛不衰的中成药、名老中医的临床验方等。由著名中医药学家王永炎院士提出的“经典小复方”是中药复方成分配伍研究最合适的切入点。方剂通过配伍提高临床疗效,组分配伍是中药方剂配伍的新形式。组分配伍以中医学理论为指导,其目标是能够按照中医理论辨证用药,并且具有较高的安全性,临床适应证明确且针对

性好,成分及作用机制相对清楚,质量稳定可控,能够产业化推广。组分中药系统研究是以传统中医药理论作指导,以标准组分分离制备、系统化学及生物学表征为基础,集中药基础研究、新药开发及生产三者为整体的系统工程。因此,组分配伍必须要建立标准组分的配伍方法,并根据实验设计确定主要组分,剔除有毒组分,还要建立组分剂量配比的方法。组分配伍模式有从有效方剂的饮片配伍深入到组分配伍、直接组分配伍及单味药的标准组分配伍几类,组分配伍的作用方式仍然是多组分、多靶点、整体综合调节。有效组分配伍的意义在于确保临床用药剂量准确和安全有效、节省药材、减少毒副作用。通过上述工作创制成分清楚、机理明确的现代中药。对中药化学及其药理作用的研究成果为有效组分配伍提供了科学依据,现代医药学面临的多基因复杂性疾病靠单一成分难以获得最佳疗效为有效组分配伍新药提供了新机遇。因此从传统有效复方中寻找最佳配伍,从成分清楚的单味标准组分中按中医理论组合最佳配伍,突破以临床经验积累作为中药研制的一贯模式,相信可以为中医学术进步及产业发展起到积极的推动作用。

**2.1 单(复)方成分配伍的必要条件** 方剂必须是具有确切的临床疗效组方;各单味药的有效部位明确;组方各单味药有效部位的化学成分要求比较清楚;组方各单味药有效部位的主成分群含量较高;复方相对简单(2~4味药组成)。

### 2.2 单(复)方成分配伍的研究方案

**2.2.1 从单味药有效部位入手** 慎重选择临床疗效确切的方剂作为研究对象;筛选各单味药的有效部位;分析有效部位组成成分及量比关系;按照组方的量比确定组方成分自然量比;按照组方成分自然量比组成成分配伍初方;进行药理学研究,明确成分配伍方的生理活性;按照中医配伍理论重组配方,在此基础上筛选、优化成分配伍方;确定新药研发方案。

**2.2.2 从复方有效部位入手** 慎重选择临床疗效确切的方剂作为研究对象;筛选、确定复方有效部位;分析、确定有效部位组成成分及其量比关系;按照其主成分的自然量比关系确定成分配伍方;明确成分配伍方的生理活性;按照中医配伍理论重组配方,在此基础上筛选、优化成分配伍方;确定新药研发方案。

**2.2.3 直接从组方中各单味药的主成分群入手** 慎重选择临床疗效确切的方剂作为研究对象;分析、确定各单味药主成分群中各成分之间的量比关系;按照其主成分群中各成分的自然量比关系确定成分配伍方;明确成分配伍方的生理活性;按照中医配伍理论重组配方,在此基础上筛选、优化成分配伍方;确定新药研发方案。

中药复方配伍规律的研究,是一个复杂的系统工程。临床疗效是中药复方研究的依据,复方的主要功效和配伍理论是中药复方研究的前提。仅就中药“中药成分配伍”这一概念是否符合中医的用药理论,可能还是一个存在着争议的问题,无论说法如何,其研究目标和判断标准还是临床疗效。因此,“中药成分配伍”也是一个值得探讨的课题,等待着多

学科的专家去探讨、充实和完善。近年来,许多进行中药创新药物研究的药学工作者,为了体现所研制中药的创新性,将处方中主要“有效成分”明确的饮片,以其主要有效成分取而代之以进行组方来创制新药。如此研制出的新药的优点是服用量小、质量易于控制。但如此研制的中药早已脱离了中药的概念,因为中药中任何组分或成分只是中药化学成分的一部分,相应的生物活性也只是中药整体生物活性的一部分,而不是全部。从中医药理论的角度而言,任何组分或成分都不能完全体现饮片本身的药性。因此,严格地说组分组合和成分组合不能替代饮片配伍。

### 3 中药应该制定具有中药特色的质量标准,不应一味追求和迎合国际标准

“中药标准与国际接轨”也是中药现代化行动目标之一。开展标准组分及其配伍的系统生物学表征研究和国际接轨的中药标准,阐明中药物质基础与作用原理,科学诠释传统中医药理论,积极推进中药的现代化进程,建立标准化、资源化、国际化的中药研究创新模式。组分中药系统研究所形成的整体思路和技术方法,为进一步提高中药现代化领域的科学研究能力起到了重要的推动作用。

可是“中药标准与国际接轨”口号喊了很多年,至今都没有真正找到中药标准的“国际轨”在哪里,而是外国人要求中药应有什么标准,我们就去制定什么标准。有条件的一定要制定,没条件的一定要创造条件,根本不可能达到的哪怕是赔血本也要达到。众所周知,判断药物好坏和优劣的唯一标准是其临床疗效。邓小平先生说过:“不管白猫黑猫,抓住老鼠就是好猫”。药物也是一样,不论中药、西药治好病就是好药。中药新药质量的最有效评判标准是其临床疗效。因此中药创新药物的研制应在继承的基础上创新,产品质量应实行生产过程控制与产品质量控制并重的方针。为中药制定能充分体现中药特色的质量标准,而不能一味迎合外国人的要求。

### 4 中药创新药物的服务对象问题

中药创新药物的研究目标不应盲目追求中药出口创汇,应首先满足中国人的医疗、保健用药需求。“出口创汇”是中药现代化行动中使用频率最高的口号之一,即使得不偿失也要出口创汇。世界 70 亿人口中,我国就占有五分之一,13 亿中国人的医疗、保健用药是一个多么大的市场!根据我国国内的实际需求,研制疗效确切、安全价廉的药物才是中药创新的主攻方向。近年来国家投入了大量的财力,以“打入国际市场为目标”进行中药创新药的研究,至今很少有所谓创新中药打入国际市场。靠“创新药物”不但没有从外国人那里挣来多少外汇,反而许多洋中药以低廉的价格从我国获

得原料,再以高昂的价格返销中国市场,让外国人赚了大笔“中国外汇”。因此中药的创新应主要立足于满足国内民众的需要,充分占领国内市场,想方设法在让国人用的上、用的起安全有效的创新中药。

### 5 结语

中医药虽然得到世界上越来越多人的肯定,中医药科研工作也得到国家相关部门的重视,但中医药事业发展的最关键问题还是要求从事中医药研究领域的人们尊重科学发展规律,在遵循“科学发展观”原则的前提下,实实在在地按照科学发展规律进行科学研究,以促进中医药事业的发展。

### 【参考文献】

- [1] 屠鹏飞. 中药创新药物的发现与研发, 成都 2010 年 11 月药品研发注册培训资料.
- [2] 王阶, 郭丽丽, 王永炎. 中药方剂有效成分(组)分配伍研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(1): 5.
- [3] 杨义方, 杨必成, 金丽丽. 中药创新药物研究开发的回顾、策略与实践[J]. 中草药, 40(10): 1513.
- [4] 肖永庆, 张村, 李丽. 中药炮制与饮片研究技术平台建设探讨[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010, 12(3): 390.
- [5] 刘珂. 现代中药研发的回顾和思考[J]. 中国天然药物, 2007, 5(2): 872.
- [6] 肖永庆, 张村, 李丽. 中药科研中几个值得探讨的问题[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(4): 487.
- [7] 张铁军. 中药新药研究的思路方法和实践[J]. 中草药, 2007, 38(12): 1842.
- [8] 罗国安, 王义明, 曹进, 等. 建立我国现代中药质量标准体系的研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2002, 4(4): 5.
- [9] 罗国安, 王义明, 曹进, 等. 建立我国现代中药质量标准体系的研究[J]. 世界科学技术, 2002, 4(4): 5.
- [10] 程京艳, 张贵君. 中药化学成分研究的相关思路[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010, 12(4): 511.
- [11] 梁鑫淼, 徐青, 薛兴亚, 等. 组分中药系统研究[J]. 世界科学技术, 2006, 8(3): 1.
- [12] 刘丹, 贾晓斌, 郁丹红. 基于“组分构成”理论的中药质量控制新思路[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(6): 865.
- [13] 丰加涛, 徐青, 薛兴亚, 等. 中药标准组分制备与组分库的构建[J]. 世界科学技术, 2006, 8(3): 95.

[责任编辑 顾雪竹]