

组合药物——现代药物研发的新趋势

陈畅¹, 马兴², 满国峰³, 杜茂波¹, 谢宇⁴, 臧琛^{1*}

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 北京城市系统工程研究中心, 北京 100089;
3. 平度市农村合作医疗管理中心, 山东 平度 266700; 4. 中国医学科学院医学信息研究所, 北京 100020)

[摘要] 人体是一个复杂的网络系统, 疾病往往是多个因素综合作用的结果, 其发病机制可理解为多途径、多靶点的网络变化, 单一靶点的药物治疗模式已不能满足复杂疾病的治疗要求。系统生物学、网络药理学等网络科学的提出, 为组合药物的研制和开发提供了强有力的理论和技术支撑。该文将组合药物作为关键问题, 介绍了现代组合药物的缘起、概念及目前中、西药物的发展趋势, 明确指出组合药物的产生是人体复杂生命系统以及多致病机制的客观要求, 其融合了中、西药物的优势特征, 是现代药物发展的新趋势, 具有广阔的开发和应用前景。

[关键词] 组合药物; 系统生物学; 中药配伍; 组效关系

[中图分类号] R222 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)14-0310-03

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120515.1506.001.html>

[网络出版时间] 2012-05-15 15:06

Combinational Drug——An New Trend of the Development of Modern Drugs

CHEN Chang¹, MA Xing², MAN Guo-feng³, DU Mao-bo¹, XIE Yu⁴, ZANG Chen^{1*}

(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;*
2. *Beijing Research Center of Urban Systems Engineering, Beijing 100089, China;*
3. *Pingdu's center for rural cooperative medical service management, Pingdu 266700, China;*
4. *Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100020, China*)

[Abstract] Human body is considered as a complex network system, its pathogenesis is resulted from interactions of various factors, molecular network anomalies including multi-pathway and multi-target. So the treatment mode of drug with the only single target can not meet the demands of the complex diseases. It has given a powerful support to utilization of combinational drug with the emergence of network science such as system biology, network pharmacology. In this paper, taken as a key point, the origin, concept of combinational drug and trend of development in combination of Chinese and Western medicine have been reviewed in detail. It is also clarified in this paper that the generation of drug combination which integrates the advantage of characteristics of Chinese and Western medicine is the objective requirements of the complex human life system and the multiple pathogenic mechanisms, as well as the inevitable trend of modern drug development and show a broad development and application prospect.

[Key words] combinational drug; system biology; compatibility of traditional chinese medicine; combination-action relationship

[收稿日期] 20120301(211)

[第一作者] 陈畅, Tel: 010-64014411-2991, E-mail: chang280560649@126.com

[通讯作者] * 臧琛, 副研究员, 从事制剂工艺研究, Tel: 010-84014127, E-mail: siwfe188@sina.com.

西药多数通过单一靶点作用于人体而达到治疗疾病的目的, 其作用机制相对明确, 药理效应指标相对单一。但由于忽视了人体的整体协调性, 导致了其毒副作用大、长期服用出现抗药性等不足, 尤其对于复杂疾病, 则更显其局限性。与之相比, 中药是通过多成分、多靶点调节人体机能达到防

病治病的目的,整体、个性化给药、毒副作用低是其突出特点。但中药的有效物质基础复杂,阐明其作用机制相对困难。因此,中药治病的特点和西药有着明显的互补性,概括来说,西药的特点在于“单靶点、高亲和”,而中药的特点则为“多靶点、低亲和”^[1]。随着人们对医药卫生要求的日益提高,尤其对于复杂疾病,仅仅依靠单一靶点的药物治疗模式已不能满足要求,整体观指导下的组合药物为这类疾病的防治带来了新的曙光。系统生物学、网络药理学等网络科学的提出和兴起^[2-7],为组合药物的研发提供了强有力的理论保障和技术支撑。充分挖掘中药配伍理论精髓,加强药物(中药成分)组合与药理效应相关联的组效关系研究,构建符合组合药物特点的药物研发平台,将为开发出具有“多靶点、高亲和”的组合药物提供支撑。

1 组合药物的概念

与以往临床上联合用药的治疗方案不同,组合药物是指为达到综合治疗某个疾病的目的,将几个作用机制明确、作用靶点不同的药物(成分)按照合理的剂量相互配伍,组合应用,达到增效减毒目的的新型药物。组合药物是在目前中药“重整体、乏精专”,西药“重精专、轻整体”的现状下提出的,旨在汲取中西药物各自的优势,从而达到综合治疗的目的,尤其对于复杂疾病的干预作用,既能体现整体协调性,又能体现作用机制靶点的明确性。

组合药物不是药物的随意组合,其研究与开发必然遵循以下几个基本原则:①组合药物中的几种药物(成分)对某种疾病有直接或间接的治疗作用,疗效确切,靶点基本明确,但机制可以不同;②几种药物(成分)效用可以互补,组合后的作用效果优于其中任一种药物,达到 $1+1>2$ 的效果;③几种药物(成分)组合后毒副作用减少,安全性提高。

2 组合药物是未来药物发展的新趋势

2.1 单一成分的局限性 人体作为一个复杂的功能系统,疾病的发生和发展,尤其是复杂疾病,其病理过程往往涉及多环节、多系统。如原发性高血压的发生就与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)、交感神经系统、盐和激素代谢调节和体液容量调节等多个系统有关。在高等生物信号网络系统中普遍存在的功能代偿(compensation)和多功能(multifunctionality)调控机制,是单一化学成分的现代靶向药物治疗失败的主要原因^[8-9]。因此只通过单一化学药物对特定靶点进行干预,缺乏对疾病整体性的把握,忽略了机体调节的网络关系,往往会直接或间接的影响到体内其他相关系统,导致毒副作用的增加。

2.2 系统生物学促进组合药物的发展 系统生物学和网络药理学的提出和兴起,为组合药物的研究和开发提供了理论支持和技术支撑。系统生物学是以基因组学、蛋白质组学、转录组学、代谢组学、相互作用组学和表型组学等为技术平台,在基因、蛋白质、代谢物等不同层次上研究生物体内各种分子的调控机制及其对相关网络影响的新学科。随着系统生物学的发展,针对生物体不同层面空间信息传递的数据将被逐渐展示出来。因此,借网络科学的研究成果,从整体上

指导性地设计和开发新药,有机合理地进行组合药物的研究,将是未来疾病防治的重要途径。

2.3 中医药理念有助于研发组合药物 中医理论认为人体是一个以脏腑经络为内在联系的有机整体,并和自然界有着密切的联系。而中药方剂是在中医理论指导下,直接来源于临床,承载着“整体观念”、“君臣佐使”、“合群之妙用”等药物组合的理念。多靶点、抗耐药和毒副作用小的特色使得中药在治疗多基因调控的某些复杂疾病和需要长期用药的慢性疾病时,有着独到优势^[10]。2006年11月,主题为“系统生物学与中医药的发展”的香山科学会议第291次学术讨论会在北京召开,王永炎院士^[11]指出:“方剂的潜能蕴藏于整合之中,不同饮片、不同组分,不同化合物的不同配伍,具有不同的效应,要诠释多组分和多靶位的相关性。针对全息病症,融合对抗、补充、调节于一体,发挥增效减毒与减毒增效的和谐效应。”因此在明确单一化学成分作用机制的基础上,借助中医配伍理念,将大力推进组合药物的研发进程。

3 组合规律是组合药物研究的重要内容

3.1 中药方剂是组合药物的重要形式 中药方剂是中医治疗疾病的主要手段,配伍是方剂的精髓。中药方剂本身是一种药物组合,这种组合是在中医“七情和合”、“君臣佐使”的中医传统理论体系指导下形成的,因此,传统的中药方剂具备了组合药物的一些特征,其组方配伍理念对组合药物的研究和发展具有重要的参考价值 and 启发意义,但由于成分的复杂和靶点的不明确,使其还只是现代组合药物的雏形,需要新的思路与方法加以深入研究,而系统生物学和网络药理学的出现为中药方剂科学内涵的揭示提供了可能。

3.2 中药配伍规律的研究为组合药物的研究提供指导 中药方剂本身即是一种药物组合,但这种组合是在中医“七情和合”、“君臣佐使”的理论体系指导下形成的,其丰富科学内涵尚待进一步挖掘。方剂是中医治病救人的主要载体,其治疗作用的物质基础必来源于方剂中各种饮片,而这种物质基础自上而下或者从宏观-中观-微观至少又可分为四个层次:即有效药材(饮片)—有效部位—有效组分(群)—有效成分(群)。虽然各个层次之间不能完全等同,但是宏观层次的药效活性,必然是微观层次各种化学成分交互作用“涌现”的结果。实现方剂有效成分的辨识,在此基础上,阐明其作用机制,明确其作用靶点和途径,是中药方剂现代研究的必然要求,也是中药走向国际的必经之路。

基于以上原因,在方剂配伍研究上,国内已有许多学者做出了探索。提出了“有效成分组学”^[12]、“分子中药组学”^[13]、“组分中药”^[14]、“分子药理学”^[15]等新思维模式。这些研究极大丰富了中药配伍理论,更合理地阐释了配伍规律,使中药方剂逐步走向微观研究。同时,中药配伍科学内涵的阐明也为化学组合药物的研究提供了方法学的指导,将拓宽药物组合的研究领域。为此,组合药物可能成为中西药物发展的融合点。以现代生物学研究为桥梁,着力于基因、分子、细胞、组织、器官等各层次的研究,收集人体所有的数据和信息,诠释信息间的传递以及各层次间的整合机制为最

终目的,将为研究组合药物提供有力的理论和技术支持。

4 组合药物的应用为复杂疾病的治疗带来曙光

国际社会也逐步认识到西医的局限性以及西药的毒副作用和耐药性,认识到中医药独特的疗效和科学研究的价值,中医药得到了前所未有的关注和接受。2006 年 7 月美国食品和药物管理局(FDA)批准抗艾滋病新药 Atripla 上市,这是由 Viread, Emtriva 和 Sustiva 3 种已获美国 FDA 批准的药物合在一起制成“鸡尾酒疗法”的组合药物。这充分表明国际主流社会也认识到化学药物单一用药模式的局限性,开始吸收和借鉴中医药复方用药的模式^[16]。

近年来,针对肿瘤细胞生长受体及其偶联的信号转导网络的多种蛋白激酶的抗肿瘤组合药物疗法已在临床应用^[17-18]。此外,根据临床观察开发的将几种药物混合在同一药丸内的组合药物制剂也已开发上市,如葛兰素史克公司推出的由 Glitazone 和 Sulfonylurea 两种糖尿病口服治疗药组成的固定剂量复方药 Avandaryl^[19] 及用于治疗哮喘病的 Advair 和治疗艾滋病的 Combivir^[8]。此外还有由默克公司开发,江苏天士力帝益药业出品、2008 年底已在国内上市销售的赖诺普利氢氯噻嗪片。该制剂为血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)与利尿剂的复方制剂,每片含赖诺普利 10 mg、氢氯噻嗪 12.5 mg。该组合药物的适应症除原发性高血压外,在法国、墨西哥、西班牙、英国和美国还获准用于心肌梗死,1998 年捷利康公司在欧洲提出采用中、高剂量治疗糖尿病性视网膜病,取得良好效果。这些应用实践也都充分说明组合药物为复杂疾病的防治带来了启迪和曙光,为未来组合药物的研发提供了实例。

5 结语

组合药物的产生是人体复杂生命系统以及复杂疾病防治的客观要求,融合了目前中药和西药的优势特征,是一种疗效可靠、毒副作用小、作用机制明确的药物组合,是未来药物发展的必然方向。可以预见在不久的将来,在现代系统生物医学的驱动下,西药将逐步走向配伍研究,而中药的作用借助现代科技手段也将逐渐得到阐明,中药和西药的发展可能最终将走向统一,即组合药物。药物研发是一个系统工程,组合药物的发展也需要系统生物学、分析化学、药理学、分子生物学、数学、统计学等各个学科的理论和技术支持。把握好未来药物研发主要方向,制定合理的发展战略,引进相关学科优秀的人才和技术,推动组合药物的研究和开发,提高复杂疾病的防治水平,将成为医药工作者未来的重点任务和努力方向。

【参考文献】

[1] 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.
[2] Hopkins A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4 (11):682.
[3] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol,2007,25(10):1110.

[4] Schadt E E, Friend S H, Shaywitz D A. A network view of disease and compound screening [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(4):287.
[5] Aislyn D W Boran, Ravi Iyengar. Systems pharmacology [J]. Mount Sinai Medicine, 2010, 77:333.
[6] 严诗楷,赵静,窦圣姍,等.基于系统生物学与网络生物学的现代中药复方研究体系[J].中国天然药物, 2009,7(4):249.
[7] 李梢.网络靶标:中药方剂网络药理学研究的一个切入点[J].中国中药杂志,2011,36(15):2017.
[8] Keith C T, Borisy A A, Stockwell B R. Multicomponent therapeutics for networked systems [J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4(1):71.
[9] Fitzgerald J B, Schoeberl B, Nielsen U B, et al. Systems biology and combination therapy in the quest for clinical efficacy [J]. Nat Chem Biol, 2006, 2 (9):458.
[10] 周兴旺.生物医学新兴学科与中药现代化——现代组合成分药物的研究[J].中草药,2007,38(3):323.
[11] 王永炎.中医药研究——中系统论与还原论的关联关系[J].世界科学技术——中医药现代化,2007,9(1):72.
[12] 杜冠华.中药复方有效成分组学研究[J].中成药,2002,24(11):878.
[13] 马增春,高月,谭洪玲,等.用分子中药组学技术研究四物汤补血的作用机理[J].世界科学技术——中医药现代化,2005,7(3):24.
[14] 张伯礼,王永炎.方剂关键科学问题的基础研究——以组分配伍研制现代中药[J].中国天然药物,2005,3(5):258.
[15] 刘德磷,金香兰,杨威.从分子作用把握整体效应——中药分子药理学理论研究[J].中国中医基础医学杂志,1996,2(6):13.
[16] 罗国安,梁琼麟,刘清飞,等.整合化学物质组学的整体系统生物学——中药复方配伍和作用机理研究的方法论[J].世界科学技术——中医药现代化,2007,9(1):10.
[17] Dancey J E, Chen H X. Strategies for optimizing combinations of molecularly targeted anticancer agents [J]. Nat Rev Drug Discov, 2006, 5:649.
[18] Faivre S, Djelloul S, Raymond E. New paradigms in anti-cancer therapy: targeting multiple signaling pathways with kinase inhibitors [J]. Semin Oncol, 2006, 33(4):407.
[19] 张治洲.从系统生物学到配伍西药:中药现代化的一个核心战略[J].中国生物工程杂志,2007,27(4):153.

【责任编辑 何伟】