

转化医学中的中药关键科学问题研究(I)

中药现代研究策论



肖小河
编著



科学出版社

www.sciencep.com

中央研究院文哲史學研究所藏書

中國現代研究論文選



中央研究院文哲史學研究所藏書

转化医学中的中药关键科学问题研究(I)

中药现代研究策论

肖小河 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书根据肖小河教授多年来所发表的专论性和述评性文章编撰而成,反映了肖教授多年来对中药现代研究关键科学问题所进行的潜心思考与大胆探索,也可从一个方面窥见我国中药现代化发展概貌。

全书内容广泛,涵盖中药现代科技产业的上游、中游、下游各个环节的关键科技问题,涉及中医药基本概念与内涵的创新诠释、中药现代化国际化发展战略与对策、道地药材品质辨识与中药资源可持续发展、中药质量评价与控制模式的创新发展、中药药性理论与合理用药、中药新药科学创制等。既有理论探索,又有方法创新;既有专题论述,又有系统分析;既有回顾性研究,又有前瞻性分析。

本书的出版发行,对有志于中医药科技事业的各界朋友将具有良好的启示和参考价值,对中药科技事业可持续发展将产生一定推动作用。

图书在版编目(CIP)数据

中药现代研究策论 / 肖小河编著. —北京:科学出版社,2011

(转化医学中的中药关键科学问题研究)

ISBN 978-7-03-030599-2

I. 中… II. 肖… III. 中药学-研究 IV. R28

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 046180 号

责任编辑:曹丽英 陈 伟 / 责任校对:李 影

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超 范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

天时彩色印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011 年 4 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2011 年 4 月第一次印刷 印张:24

印数:1—1 500 字数:545 000

定价:188.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

樊 序

我写过《三千年医学的进与退》，我也讲过《三千年医学的进与退》。19 世纪以前，还可以往后一些，中国的医学主要是中医学和中药学。中医药学就像一条奔流的大江，哺育着中华大地、影响着世界文明，不仅为中华民族的生存繁衍立下了不朽功勋，也为世界医学的进步繁荣增添了宝贵财富。她的发展从无到有，从弱到强，从分散到集中，直至唐朝成为世界医学的顶峰，成了中华文明、乃至世界文明的重要组成部分，是一部读不完、写不尽、用不竭的巨著。

但是，自从宋代开始，当西医重振旗鼓、“卷土重来”、重铸辉煌之时，我们中医药学的发展却逐渐慢了下来。到最近两三百年甚至退了下来，而且越退越快，越退越后，直至目前，在咱们中国 90% 以上的医学理论是服从国外医学的，90% 以上的用药是仿造外国的，90% 以上的大型医疗设备是向外国购买的，就连临床上数以千计的临检方法，连血尿便三大常规都是外国人发明的。

我常自问，中医药学就像一条大江，几千年奔流不息，怎么在几百年间就逐渐干涸，甚至亮滩搁浅了呢？

我常自问，中医药学从当年的世界医学顶峰，一跌再跌而成目前尴尬的局面，其根本原因是什么呢？长期以来，多数人认为和外国列强的入侵、西医的引入有关，但是冷静思考，与我们的自身勇气、继承思路和发展方法就不无关系吗？

我更常自问，中华民族要全面实现伟大复兴，我们能否实现中医药学的伟大复兴呢？又如何实现中医药学的伟大复兴呢？怎么能让一条干涸的大江，重新回到江水畅流，碧波荡漾，千帆竞渡呢？

我们曾经求助西医学，求助西医学来帮助中医药学发展，那么能借助大海之水来恢复大江之波吗？“倒流”只能充盈部分河道，而且海水成分复杂，有别江水。如果用西医学的标准来要求中医药学，就像用高尔夫球的规则来裁判乒乓

球比赛一样,都是球,但大不相同,最后不是被误判就是被“同化”。

我认为,复流复波最有效的方法是依靠大江沿途的小河小溪,虽为涓涓细流,但为大江之源,是大江复流的唯一依靠。

大江复波靠小河,小河的水量要多,倾流不尽,小河的水质要净,清澈见底。

肖小河教授从事中药研究已 25 年,这一时期,正是中医药大发展的时期,也是他个人发展的黄金时期,他发表了大量的专论性和述评性文章,近期又将其整理成这本《中药现代研究策论》。我和小河相识不长,但他的许多观点给我留下了全新而深刻的印象。比如“研道地中药,做地道学人”;“使质量标准更加贴近临床,使临床标准更有科学依据”;“形而上者谓之道,形而下者谓之器”^①。本书从多角度多层面回答了很多问题,比如“是草都是药吗?”“药有中西别吗?”“标准即用法吗?”从上游到下游,从理论到实践,从综论到专论,论述有理有据,继承有破有立。读完这本书,有一种思路回归,策略着陆的感受,有一种把神舟飞船推向浩渺太空,又从宇宙苍穹回归故土的感觉。

中医是一个独特的学科,中药是一个复杂的体系。“药为医所用,医因药而存”,医药的结合更加博大精深,互为因果,相互依存,相得益彰。如果我有所建议的话,要是每章或多数章节能联系中医来写可能会更加丰满可读,更加发人深思,更加引人入胜。当然这对一个专搞中药研究的学者来说,可能太苛刻了。

在本书付梓出版之前,写上这段西医大夫对中医药的肤浅心得,很怕说错。不过,也许正因为错解才引致真理的发现。另外,期待着丛书中其他三部实验性研究专著的早日问世。

中国工程院院士

中国工程院副院长 樊代明教授

第四军医大学校长

2010 年 10 月

^①出自《易经》语。

肖 序

我最初认识肖小河教授大概是在 1990 年,那年他硕士毕业参加工作没有多久,就与他的同门师兄陈士林同志在重庆市一起举办了首届中国药用资源开发研讨会,我应邀作为大会主席,会议办得很成功。那时他主要从事道地药材与中药资源的研究,他的参会论文为“论道地药材的系统研究”,其前瞻性的研究思路和方法就引起了我的很大兴趣和关注。1998 年小河教授调来北京工作,身在医院,心系临床,在承担肝病创新药物与军队特需药物研制的同时,积极参与中药现代化(中、下游)研究,特别是在中药药性、品质评价和量效(毒)关系等研究方面,取得了一系列创新性研究成果。转眼 20 年过去了,肖博士已从一个莘莘学子成长为我国中医药领域的科技领军人物之一,本人十分欣慰和感佩。

小河教授笃学中医药理论,笃信中医药发展,笃志中医药研究,特别注重吸收现代科学思维 and 知识营养,独立思考,大胆探索,不仅从战术层面,同时从战略高度,不时地提出中医药现代研究新课题、新问题、新对策,相继取得了一系列重要的学术理论和应用研究成果。近年来,小河教授先后在包括《中国科学》、《科学通报》、《药学学报》、《中华医学杂志》、*Analytica Chimica Acta*、*Journal of Ethnopharmacology* 等国内顶级和国际专业主流杂志在内的学术刊物上发表论文 400 余篇,其中不乏理论创新的研究成果。该书汇集了肖小河教授约 50 篇有关中药现代研究的新思维、新观点、新方法,涉及中药现代化的上游(大地-资源)、中游(工厂-生产)、下游(临床-应用),从一个方面反映了肖小河教授多年来对中医药一些重大和热点问题的理论探索成果,也可以说是小河教授对自己 20 多年中医药科研心路的阶段性回顾和总结。

小河教授思维开阔,研究领域较广,他曾多次与我讨论有关学科发展方向与目标定位问题。我认为,中药本身是一个复杂体系,中药现代化是一项复杂的系

系统工程,可以说,任何一个中药关键科学问题都需要多个学科或专业共同参与方能得以解决。小河教授领衔的课题组研究角度是多元化的,但研究目标很集中,从药性、品质和量效关系角度系统探索中医药的科学合理用药问题,统合起来就是面向临床的中药重大科学问题,或者说就是转化医学(translational medicine)中的中药关键科学问题。

自古道,中医中药不分家;药为医所用,医因药而存。旨在消弭基础研究与临床研究之间的鸿沟和屏障的转化医学,将为中医中药协调持续发展创造重大机遇。目前小河教授在解放军第三〇二医院同时担任中西医结合医学中心主任暨全军中药研究所所长,牵头组建了一个能体现“中西结合、医药结合、科研临床结合”特点和优势的中医药转化医学平台,坚持走“科研支撑临床,临床导引科研”学科发展之路。我深信并祝愿小河教授在结合临床的中药现代化研究中再次挥楫奋进,开拓创新,大胆实践,开创中医药转化医学的新局面,实现中医药现代化的新飞跃,创造中医药持续发展的新辉煌。

谨此为序。

中国工程院院士

肖培根教授

中国医学科学院药用植物研究所名誉所长

2010年9月

任 序

我国的中药现代研究数十年,从国家政府层面提出并实施的中药现代化战略已走过 15 个年头,取得一系列重要的积极成果,中医药无论在保障人类健康卫生还是在促进我国经济发展方面,均发挥了越来越大的独特作用。在波澜壮阔的中药现代化浪潮中,肖小河教授勇立潮头,敢于担当,始终践行他自己提出的“研道地中药,做地道学人”的中医药科研理念,逐步成为我国中医药领域的青年科技领军人才之一。

肖教授是从研究道地药材与中药资源起步的,运用现代科学技术认识道地性、弘扬道地性,对中药事业的健康发展具有重要基础意义,肖教授是主要的领军人物之一。但是,肖教授的研究兴趣和触角远不止于此。近年来提出并致力于结合临床的中药标准化研究,重点研究寒热药性、品质评价和量(毒)效关系等与临床关联密切的中医药重大关键科学问题,努力实现中药“质量标准更加贴近临床,临床标准更有科学依据”的愿景。肖教授的研究领域既是中药现代化发展的重要方向,同时符合 21 世纪国际兴盛的转化医学研究理念和导向。

“形而上者谓之道,形而下者谓之器”。肖教授投身中药现代化研究,不仅讲“器”,还讲“道”,这对于专业学者来说是十分难能可贵的。肖教授勇于探索,善于思考,其学术思想和观点富有独创性,很有特色,使我看到了肩负我国中医药事业跨越发展希望的中青年学者应有的朝气、勇气和责任。中医药学的现代化发展,应当鼓励百家争鸣,提倡这种不拘一格的探索精神。

该书汇集了肖教授多年来有关中药现代化的专论文章,反映了肖教授多年来对中药现代化的一些重大和热点问题进行潜心思考与大胆探索之心血成果,也可以说是肖教授对自己 20 多年科研心路的一次集中梳理和反思。全书谋篇布局合理,层次分明,观点独到,论述严谨,深入浅出,思想性和学术性强,庄重之

中不乏诙谐幽默,可读性强。我相信该书的出版发行,对有志于中医药科技事业的各界朋友包括政府官员、专家学者、医务人员、研发生产人员以及中医药爱好者,都将具有良好的启示和参考意义,对中药科技事业可持续发展也将产生积极的推动作用。

欣喜之余,欣然作序。

国家食品药品监督管理局原副局长 任德权教授

2010年8月

前 言

自古道,中医中药不分家;药为医所用,医因药而存。然而,随着社会时代的飞速发展,学科专业的快速分化,在包括中医药在内的生物医学研究领域里,药与医学之间鸿沟不断加深,基础医学与临床医学之间屏障不断加厚,使得基础医学和药学研究成果难以真正有效地指导和服务临床。

转化医学(translational medicine)是进入21世纪以来国际生物医学领域出现的新概念和新动向,试图在基础研究与临床医疗之间建立更直接且更有效的联系,使实验室基础研究获得的知识、成果尽快转化为临床诊断和治疗的新方法、新手段。转化医学概念的提出与推进,必将为医药结合、基础与临床结合提供自然的“绿色”通道,也将为中医中药协调发展创造新的重大机遇。

我本人是中药学专业毕业的,现在以西医为主的解放军第三〇二医院从事中药标准标化与合理用药研究,临床医生们常常会向我“请教”四个很基础又很关键的问题:

第一个问题“是不是啥子草草都是药”,这就是中草药生物活性的临床医学价值问题,也就是最基本的“成药性”问题。一个中草药往往有很多生物活性,如抗菌、抗病毒、抗肿瘤等,但其药效作用强度与西药的可比性如何?能否真正起到临床治疗的效果?

第二个问题是“中药与西药最大的区别是什么”,这是个关于中药的基本属性问题,也就是关于中药药性如何辨识和评价的问题。因为中药有药性及药性理论,这是中药形成和发展的基石,也是中药区分于天然药物和植物药的重要标志。

第三个问题就是“中药质量标准如何指导和服务临床”,这里又包括3个问题。一是中药质量标准与安全性有效性有何关系?二是中药质量不一样,用量

还一样吗?三是中药剂量用多用少有什么依据?

上述源自临床的中医药关键科学问题,既是药学研究的重要课题,也是基础医学研究的重要课题,更是当今中医药转化医学(translational medicine of TCM)必须回答中的中药关键科学问题。

为了加快基础医学和药学研究成果向临床转化,提升临床医学研究和诊治水平,我院前瞻性地提出“中西医结合,医药结合,科研与临床结合;科研支撑临床、临床导引科研”的中西医结合学科发展思想,组建了具有中医药特点的转化医学平台——中西医结合肝病医学中心。作为国家中医药管理局和解放军总后勤部卫生部共建的临床中药学重点学科和中西医结合肝病重点专科,近年来,我中心暨全军中药研究所致力于解决中药临床应用的关键科学问题,以临床为中心,以“药效”为主线,以寒热药性评价、品质生物评价和量效关系评价为攻关点,探索建立了一套具有转化医学理念的中药标准研究模式和方法,旨在实现“质量标准更加贴近临床,临床标准更有科学依据”之中药标准化现代化发展目标。多年来,我们的相关研究工作已分别得到国家、军队和北京市的大力支持,也引起国内外同行们的较大关注和兴趣。

为了便于与国内外同行开展学术交流并提供参考,课题组拟将近年来有关面向临床的中药关键科学问题研究与思考论文,整理出版《转化医学中的中药关键科学问题研究》系列专著:(Ⅰ)中药现代研究策论;(Ⅱ)中药药性寒热差异的生物学表征;(Ⅲ)中药大质量观及实践;(Ⅳ)中药量效关系与合理用药。本书收集整理了肖小河以及课题组有关中药现代化研究的方向与目标、思路与方法、进展与问题等论述性文稿,权且为《转化医学中的中药关键科学问题研究》“四部曲”之第一部曲吧。

当今,传统医药热潮持续升温,中医药发展迎来了难得的历史机遇,但与此同时,也面临着空前的压力和挑战。作为中医药学人,既要有兴奋和喜悦,也要有常态心和“冷”思考。尤其是,什么是中(医)药?中(医)药研究什么?如何研究中药(医)?更进一步讲,什么是中(医)药现代化?如何实现中(医)药现代化?……对于中医药来说,这些问题既是最基本也是最关键的科学问题,不仅攸

关中医药学科学术和产业发展,而且系关我国民族医药政策和核心利益。

今年适逢我所(全军中药研究所)创建5年,也是本人从事中药科研工作25年的日子。过去25年是我国中医药事业特别是中药现代化大发展的时期,本人有幸见证和参与了这一重要变革。由于工作单位变更和学科调整,本人先后游弋于中药现代化的上游(资源-大地)、中游(生产-工厂)、下游(应用-临床),现在的科研重心已“铆定”下游,即重点开展结合临床的中药标准问题研究,或称转化医学中的中药关键科学问题研究。为了更好地总结过去,开创未来,本书汇集整理了我近年来发表的一些有关中药科学研究的新观点、新思路和新方法,同时收录了部分合作者的相关文章,共约50篇文章。本书大胆以“策论”为书名,有冒用之嫌。“策论”一词是源于古代科考制度,现在一般指理论及解决问题的思路与对策。本书不是一部完整的“策论”,也不是每篇文章都是“策论”,准确地说是漫谈集。拙著的编写也可以说是对自己20多年科研心路的一次梳理和反思,也真心地希望为有志于中医药现代科学研究的青年朋友提供一些有益的启示和参考。

值此书付梓之际,我要深切怀念和感谢我的硕士生导师——已故的药用植物学家陈善墉教授和中药学家凌一揆教授,衷心感谢我的博士生导师——著名生药学家苏中武教授及军地师承导师肖培根院士、王永炎院士等,是他们指引我走向中药学术殿堂之路,他们的人格魅力、渊博学识、深邃思想以及严谨创新求实的科学精神一直砥砺我努力地“研道地中药,做地道学人”。真诚感谢陈士林教授、黄璐琦教授、马小军教授、李隆云教授、史成和教授等各位学长,承蒙同意,本书收录了我与他们合作完成的部分论文。特别感谢解放军第三〇二医院中西医结合中心暨全军中药研究所的赵艳玲研究员、金城博士、鄢丹博士、王伽伯博士、刘红虹博士、张萍硕士、张琳博士、李丰衣博士、谭曼容硕士、陈龙虎硕士、袁海龙博士、蔡光明研究员等同仁,他们不辞辛劳参与本书的相关论文的选编和修改工作。最后我还要由衷地感谢我妻子夏文娟女士,她多年来一直默默地支持我,既是家庭中的贤内助,也是我事业上的好帮手。

最后诚挚感谢中国工程院副院长樊代明院士、中国医学科学院药用植物研

究所肖培根院士、国家食品药品监督管理局原副局长任德权教授。他们在百忙之中欣然为本书作序,并提出了许多宝贵的意见和建议。

由于本人学识水平有限,书中肯定存在不少的问题和缺憾。由于成文前后相距 20 余年,因而各篇论文不是一个统一的风格,也不是一个统一的整体,篇章之间不免有些重复和交叉。还有,随着社会时代的快速发展,本人对中医药内涵认识的逐步提高,个别论文之间的观点可能存在前后不完全一致的现象。无论是学术观点还是文字表达方面的问题,概由编著本人承担,同时恳请广大读者、专家批评指正,以便在今后修订中加以改进。

肖小河

2010 年 7 月

目 录

樊序
肖序
任序
前言

第一篇 中药现代化发展综论

第一章 中药科学研究的几个基本问题	(3)
第二章 结合临床的中药标准化研究	(11)
第三章 面向 21 世纪的中药现代化	(19)
第四章 中药现代化国际化的中医药理论“制导”	(26)
第五章 “新”中药与中药现代化国际化	(32)
第六章 中医药研究与发展的“冷思考”	(40)
第七章 迈向 21 世纪的我国生药学研究	(47)
第八章 中药现代化发展五年(2002—2007) 概论	(54)

第二篇 中药资源可持续利用研究专论

第九章 我国中药资源的基本形势与再调查策略分析	(65)
第十章 基于“药粮价比”的中药资源动态监测与预警分析	(71)
第十一章 我国常用中药资源分布式样的数值分析	(78)
第十二章 区域中草药资源系统开发模式的优化分析	(82)
第十三章 长江三峡库区中药资源系统概念开发研究	(86)
第十四章 中药材生产技术规范(GAP) 研究概论	(90)
第十五章 我国药材基地建设的运营机制及关键技术	(97)
第十六章 中国军事本草概论	(106)

第三篇 道地药材现代研究专论

第十七章 中国道地药材研究 20 年	(115)
第十八章 中国道地药材研究概论	(123)
第十九章 中药材真伪优劣辨识的物种依据	(128)
第二十章 中药材 DNA 分子鉴定研究概论	(132)
第二十一章 道地药材数字可视化与三维定量鉴定	(141)
第二十二章 中国道地药材形成模式与分布式样分析	(147)
第二十三章 区域性道地药材生态适宜性数值区划的示例分析	(153)
第二十四章 道地药材单品种生态适宜性数值区划的示例分析	(158)

第四篇 中药质量评价与控制研究专论

第二十五章 中药大质量观及研究实践	(167)
第二十六章 中药质量评价与控制模式:从单一走向多元和综合	(172)
第二十七章 中药质量标准研究新趋势新模式:生物评价与控制	(178)
第二十八章 中药质量生物评价与控制:参照物的选择与标化	(185)
第二十九章 中药质量生物评价与控制:技术要求及示例研究	(190)
第三十章 中药质量生物评价与控制:走出盲区和误区	(196)
第三十一章 基于生物检测的中药生产过程质量控制方法研究概论	(201)
第三十二章 中药制剂工艺“有无质的改变”的评价方法研究概论	(208)
第三十三章 中药注射剂质量波动与不良反应早期预警方法研究概论	(213)
第三十四章 基于组分敲除/敲入的中药药效物质筛选与质量控制模式研究	(220)
第三十五章 中药材商品规格辨识标准化:传统方法的实用性与生命力	(227)

第五篇 中药寒热药性辨识研究专论

第三十六章 从热力学角度审视和研究中医药	(237)
第三十七章 药性热力学观及研究实践	(248)
第三十八章 中药寒热药性辨识研究概论	(259)
第三十九章 中药寒热药性临床研究概论	(265)
第四十章 从热力学角度审视和研究亚健康	(269)
第四十一章 基于药性理论的临床中药分类初探	(273)

第六篇 中药量-效(毒)关系与合理用药研究专论

第四十二章	中药量效关系研究概论	(281)
第四十三章	合理增加中药用量,提高中医药临床疗效	(287)
第四十四章	中医药大剂量治疗急危重症的新篇章——读全小林教授《重剂起沉疴》有感	(294)
第四十五章	中药不良反应与合理用药研究概论	(297)
第四十六章	“有毒”中药的毒-效观:有故无殒,亦无殒?!	(304)
第四十七章	基于 PD-PK 的中药日服次数合理性评价研究概论	(310)
第四十八章	循证药学在中药安全性和有效性评价中的研究应用	(314)

第七篇 中药新药开发研究专论

第四十九章	中药新药研究开发的“冷思考”	(321)
第五十章	中药现代化生产关键共性技术研究概论	(327)
第五十一章	新型给药系统及其在中药制剂中的研究应用	(336)
第五十二章	面向 21 世纪的肝病中药新药研究与开发	(343)
研道地中药,做地道学人(代后记)		(350)