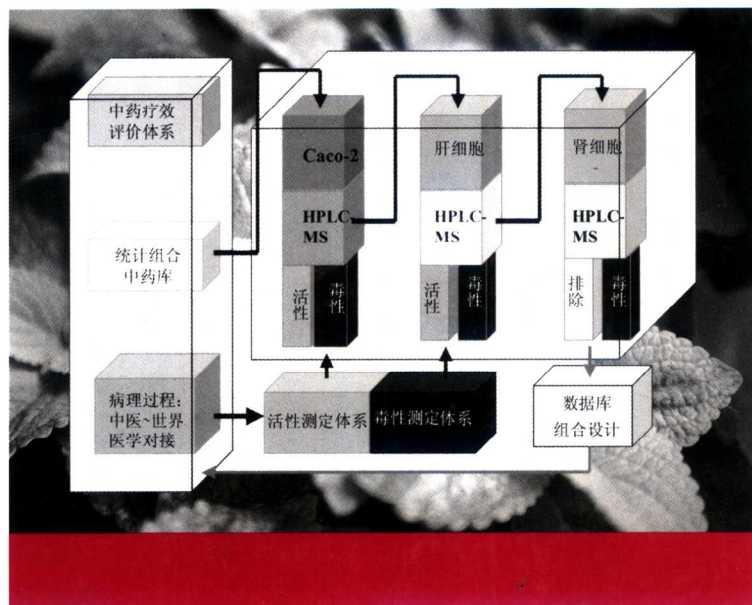


王 夔 主编

中药研究 现代方法学



Chemical Industry Press



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

中药研究现代方法学

王 夔 主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

中药研究现代方法学/王夔主编. —北京: 化学工业出版社, 2004. 3
ISBN 7-5025-5333-9

I. 中… II. 王… III. ①中药化学成分-分离②中药化学成分-分析 (化学) ③中药化学成分-选择
IV. R284

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 023523 号

中药研究现代方法学

王 夔 主 编

责任编辑: 梁 虹 成荣霞

责任校对: 陈 静 李 军

封面设计: 郑小红

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市兴顺印刷厂印刷

北京市兴顺印刷厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 13¼ 字数 239 千字

2004 年 6 月第 1 版 2004 年 6 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5333-9/R·204

定 价: 38.00 元

2

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

序

本书是中国科学院化学部从 20 世纪 90 年代初开始对创新药物研究的途径所做的调研和咨询的部分结果。从那时起, 咨询工作已经进行了三个阶段, 在第一阶段做过两年。我们把这个咨询的目标锁定在途径上, 这是因为当时药物研究和开发处在一个启动时期, 缺少通盘和长远的考虑。我们通过调研和咨询活动, 针对应该做什么和支持什么写出了一份咨询报告, 在其中提出中草药研究是未来新药发现的一个重要方面, 但是为了说明中药研究的途径, 提出如下建议。

- ① 在思路和方法上要支持创新, 用现代方法进行研究。
- ② 在政策上要支持中西药融合的研究。
- ③ 必须充分强调从中草药中筛选有效成分。除单一化合物的筛选外, 应支持从粗提物开始的筛选。
- ④ 鼓励从复方中寻找有效成分的研究。
- ⑤ 中药制剂科学化势在必行。
- ⑥ 中药药理学研究必须依据国际认可的指标。

实际上, 这里面包含三条途径。一是从中草药(包括复方)筛选先导化合物, 再经过结构改造开发成新的化学药物。二是用新方法、新技术、新工艺改革中药制剂, 保证产品质量, 开发新型中药制剂。第三条途径则是用现代科学方法研究, 以国际公认的指标和数据阐明有效和有害成分以及它们在体内的行为, 解释中药作用机理, 再进一步开发新药。在这之后不久, 中药现代化被认为是我国创造新药进入国际药物市场的重要策略。在政府主管科技、医药卫生的各个部门的鼓励和支持下, 全国各地的相关研究单位、高等院校及大小企业都在组织力量、加大投入, 中药现代化出现前所未有的繁荣。

中国科学院化学部第二阶段的创新药物研究是把调研和咨询结合进行。经过对港、粤、四川、吉林等地区和华北制药集团、天津药业等大型企业的调研及通过召开多次的讨论会, 我们高兴地看到了创新药物研究和开发蓬勃发展的局面, 但是也从所了解的情况中看到, 我国迫切需要正确的政策引导新药物研究走上正确的途径。特别是对于中药研究, 我们提出了如下几点进一步的看法。

中药现代化概念仍然模糊, 不明确是技术、工艺、质量控制方法的现代化, 还是中药研究理论和方法的现代化。由于不同单位和企业对中药现代化的

理解不同,目标也不同,所以做法大不相同。虽然应该鼓励多种途径的探索,但是应该考虑一个方向问题,即中药研究和开发是只限于华人世界,还是要世界主流医学能够普遍接受。要使世界主流医学接受中药,先要使世界医学接受中药学。要使世界医学接受中药学,就要用现代生物医学的概念和方法阐明中药的作用机理。要阐明中药的作用机理,先要解决中药研究的方法学问题。于是我们便进入了咨询的第三阶段——研究解决中药研究的方法学问题,即解决哪些方法学问题和怎样解决。

第一,我们注意到近几年来,全球大制药企业越来越为“投入大、周期长,而最终成功率极低”的问题所困扰。因此各大企业和某些生物技术业、仪器制造业一起在全世界范围掀起一个你追我赶地创造新药研究新技术的热潮。其中,围绕大规模平行作业法(以组合化学、高通量筛选为核心技术)和计算机技术(包括信息学),以令人眩晕的速度和规模发展。尽管人们还在议论这些技术上的突破在合成药物研究中的得失利弊,但是它却对中药研究方法有所启发。如果加以发展并且使用得当,它在中药研究和开发中可能会解决一些以前难以解决的问题。

第二,近来人们注意到绝大多数候选药物是在已经耗费了大量人力、物力、财力之后,最终在临床实验中遭遇失败。因此提出早期进行吸收转运代谢和毒性实验,以便及早淘汰不合要求的候选化合物的战略。为此他们发展了快速的体外 ADME/Tox 实验系统。我们认为这个系统不仅能够移植用于中药研究,而且可以扩展成为解决中药的成分复杂、成分间相互作用复杂、体内转化过程复杂、生物效应复杂等难题的有力工具。

第三,最近还有一个值得重视的动向,那就是接二连三地发现中药的毒性成分。它提醒我们研究中药和开发中药产品都不能只重视活性成分研究而忽视了毒性成分研究。怎样发现毒性成分和毒性代谢物,怎样了解中毒、解毒机理,如何处理活性与毒性的复杂关系,在现代毒理学的基础上,我们有可能解决这些问题。

第四,围绕中药疗效的评价已经争论多年。西方医学不能接受以人的临床表现为基础的中医评价模式;相反,中医学也不能接受根据实验动物的结果所得出的结论。争论内容包括用什么方法可以保留中医学以人为依据的评价方法,同时又能够做出客观的评价;能不能把现代生物统计学方法用于中药药效学评价。

第五,中药成分复杂难以分离筛选是一个老大难问题。在今天化学分离技术和生物技术的发展不知能不能提供一些新方法逐渐解决这个老问题。

而且,近来涌现的基因组、蛋白组、微流体芯片等新技术也可能成为中药研究的新方法。于是我们向有关研究人员咨询、了解了这些问题的可能解决办

法，收获很大。我们认为把这些方法串起来可以构成一个全方位研究中药的实验系统。为了推荐这个系统，中科院深圳院士活动基地和中科院化学部在深圳组织了一次讲习班和研讨会，请有关专家讲解实验系统的整体结构和各个部分的细节；其后，邀请讲课人撰写了他们各自所讲的内容，并汇总成册。

目前，中药研究的主力还是投放在分离筛选先导化合物和中药制剂改进这两条途径上，而且以短、平、快、小的项目为主。但是我们坚信若要充分发挥中药学的特点，并且让世界医学接受中药，必须从建立适合中药研究的方法体系入手。本书的出版与其说是介绍中药研究的现代方法，不如说是为了号召更多的人从事中药研究方法的建立工作。

在此，我们感谢多年来积极参与中药研究咨询工作的两院院士和专家，同时我们也十分感谢有关地方政府和制药企业对这一工作的支持，对责任编辑认真负责的工作我们也深表感谢。

中国科学院化学部

2004年4月

内 容 提 要

本书以专题的形式阐述了中药的现代研究方法，具有内容丰富、信息量大的特点。每个专题的作者均为国内外长期从事中药和天然产物研究的著名专家和学者，他们或从中药有效成分的分离、分析与筛选研究入手，或从现代新型技术在中药的研发与应用入手，分别从不同的角度阐述了现代中药研究方法中科研人员的关注热点和研究前沿。因此本书具有较高的学术价值，且实用性较强。

本书不仅适合从事纯粹中药研究的科研人员和技术人员参考，而且对从事中药研究的化学工作者具有指导作用；此外还可供高等院校相关专业的师生阅读参考。

目 录

1 中医药临床疗效评价的方法回顾与展望	方积乾, 刘凤斌	1
1.1 现代医学临床疗效评价方法回顾		1
1.2 中医临床疗效评价方法回顾		3
1.3 中医现代临床疗效评价展望		5
参考文献		6
2 用于研究中药扩展的 ADME/Tox 平台	王夔, 杨晓达, 张伯彦	7
2.1 20 世纪末中药学走向世界的契机和途径		7
2.2 让中药为世界医学所接受		10
2.3 用于研究中药扩展的 ADME/Tox 平台		12
参考文献		21
3 功能基因组学与生物芯片技术在中药研发中的 应用	杨梦苏, 黄文秀, 肖培根, 王夔	23
3.1 人类基因组计划与后基因组时代		23
3.2 生物芯片技术		25
3.3 天然产物药物及植物类产品的开发战略		31
3.4 功能基因组学及生物芯片技术在中药研发中的应用		33
3.5 中药基因组研究实例		36
3.6 前景展望		39
参考文献		39
4 中药有效成分的分离、筛选、鉴定一体化 技术研究	徐筱杰, 陈丽蓉, 朱丽荔, 谢建春	42
4.1 分子烙印基本原理		42
4.2 分子烙印固相萃取中药中特定药效组分——黄酮类		44
4.3 分子烙印亲和分离在线鉴定中草药中有效成分		51
4.4 分子烙印识别中草药中抗表皮生长因子受体 (EGFR) 的活性成分		63
4.5 分子烙印在药物开发方面的应用前景		69
参考文献		70
5 天然产物活性成分的分离和筛选一体化	张伯彦	72
5.1 蛋白组学方法用于蛋白质的发现鉴定		73
5.2 传统中草药向定性、定量的化合物分子库的转化方法		75

5.3 前沿亲和色谱-质谱联用技术 (FAC-MS) 应用于蛋白质和酶的抑制剂的快速筛选	76
参考文献	81
6 通过中药成分的肠内细菌生物转化和 (或) 代谢研究中药	杨秀伟 84
6.1 肠内细菌与人和中药	84
6.2 肠内细菌转化和 (或) 代谢中药的模型	88
6.3 肠内细菌与中药成分结构的生物转化	98
参考文献	111
7 细胞层次 ADME/Tox 研究方法简介	杨晓达, 王菱 112
7.1 ADME/Tox 研究的主要方面	112
7.2 Caco-2 和 MDCK 细胞模型	113
7.3 肝代谢研究模型	115
7.4 药物排除的研究	117
7.5 HTS 药物毒性测试	118
7.6 活性-ADME 分离筛选一体化	118
参考文献	119
8 新型色谱技术在中药研究及质量控制中的	
应用	张玉奎, 许国旺, 梁鑫森, 徐青, 张维冰, 卢佩章 120
8.1 色谱用于中药研究的总体策略	120
8.2 HPLC 用于中药研究	121
8.3 气相色谱在中药研究中的应用	130
8.4 超临界流体色谱用于中药研究	135
8.5 毛细管电泳在中药分析中的应用	136
8.6 展望	138
参考文献	138
9 中药色谱指纹图谱技术及其在中药研制中的应用	梁逸曾, 俞汝勤 139
9.1 中药色谱指纹图谱——中药整体性化学表征	139
9.2 中药色谱指纹图谱在中药现代化研究中的核心地位	142
9.3 现代分析仪器与中药色谱指纹图谱定性及定量剖析	145
9.4 中药色谱指纹图谱定性、定量分析的几个实例	146
参考文献	159
10 质谱技术及其在中药分析研究中的应用	刘淑莹, 宋凤瑞 161
10.1 质谱技术简介	161
10.2 质谱技术在中药分析研究中的应用	165
参考文献	175

11 核磁共振波谱在中药活性成分研究中的应用	裴奉奎	178
11.1 脉冲傅里叶变换 NMR 波谱和多维 NMR 波谱		178
11.2 核磁共振波谱在结构测定中的应用		179
11.3 受体和药物作用的 NMR 波谱研究		183
11.4 NMR 波谱在体液分析中的应用		184
参考文献		188
12 中药制剂与纳米技术	徐辉碧, 杨祥良, 杨亚江, 谢长生	189
12.1 纳米中药的制备		190
12.2 纳米中药性质的表征		194
12.3 纳米中药的药效学及药代动力学		196
12.4 待研究的问题		199
参考文献		199

1 中医药临床疗效评价的方法回顾与展望

方积乾[●]，刘凤斌[●]

1.1 现代医学临床疗效评价方法回顾

1.1.1 传统西医

过去，在生物医学模式指导下的传统西医学中，临床疗效评价指标多注重痊愈率、好转率、发病率、伤残率、死亡率以及辅助检查、实验室检测等指标。临床上，若理化检查报告正常，则认为痊愈。对于病人仍有一些不适或痛苦，因没有实验室指标的支持而无法做出疾病的诊断；对于外科手术，病人能活着推出手术室，便是手术的成功；对于重症病人的抢救，只要心跳、呼吸恢复，就算抢救成活。

1.1.2 现代西医

现代临床可把疾病大致分为可以根治、不能治愈却能控制和不能治愈和控制三类。可以根治的大多是急性疾病，通过用药可达到根除目的，如急性胃炎、肺部炎症、溃疡病等；不能治愈却能控制病情的多属慢性病，需长期甚至终生服药，如高血压、冠心病、糖尿病、慢性阻塞性肺病、慢性肾病、自身免疫性疾病等；对于不能治愈和控制的疾病，没有特效手段，治疗的目的是减轻痛苦、提高生存质量，如恶性肿瘤、运动神经元疾病等。

随着现代医学模式由生物向社会—生物—心理医学模式的转变，疾病谱由过去的传染病逐渐向慢性病转变，并日渐占据临床主导地位。过去传统的发病率、痊愈率和好转率等已经不能完全适应现代临床的需要。由于临床重心改变，医疗费用日益高涨，医学已不能满足人民群众健康生活的需求，人们对于医学的目的迷失了方向，引发了现代医学的医疗危机。于是，20世纪90年代由世界卫生组织牵头，组织了全世界范围的大讨论，重新审视和考察医学的目的。人们开始认识到临床治病救人不同于修理机器，应以病人为中心，不仅要

● 方积乾，博士生导师，美国加州大学伯克利分校生物统计学博士，国际生物统计学会中国组组长，中国卫生统计学会副会长。现任中山大学公共卫生学院医学统计学与流行病学系主任导师。主要研究方向：医学统计学理论、方法与应用。

● 刘凤斌博士，副教授。现工作于广州中医药大学第一附属医院内科，主要研究方向：中医“证”的客观化、量化和临床疗效的合理评价。

解决病人机体上的痛苦，也要解决他们的精神、心理方面的问题。医疗的目的是使人活得更好，疗效评价既要重视客观内容，又要重视主观内容。国际药物经济与疗效研究协会（ISPOR）、欧洲生存质量评估协调处（ERIQ）、FDA 与 HRQOL 工作组（HRQL-WG）和国际生存质量研究协会（ISOQOL）共同提出一个合理的、综合的疗效评价方案，包括如下 4 方面的内容：医生对患者的功能的评估、理化指标、照顾者的报告和患者报告的指标。临床疗效评估指标见图 1-1。

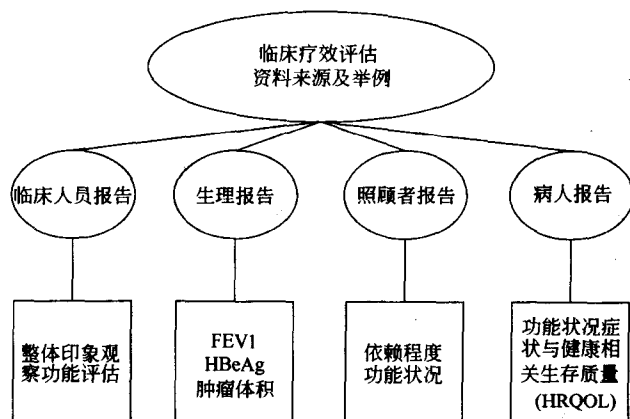


图 1-1 临床疗效评估指标

属于临床主要评价内容之一的病人报告的结局指标（Patient Reported Outcome, PRO）是软指标，它包括患者描述的功能状况、症状和与健康相关的生存质量（HRQOL）。既然 PRO 是临床评价的重要内容，它的合理或客观评价，也是临床研究必须面对和解决的问题。为了解决这个问题，一些专家早在 20 世纪 70 年代初就开始把心理测评的方法引入 PRO 的评价，并研制了许多著名的量表。早期的量表包括健康状况和生存质量两大方面的内容，近十余年来，大多数专家倾向于把二者分开。测评健康状况的量表有 Nottingham 健康调查表（Nottingham Health Profile, NHP）^[1]、生存质量指数（Quality of Wellbeing Index, QWI）^[2]、疾病影响调查表（Sickness Impact Profile, SIP）^[3]等，测评生存质量的量表有 WHOQOL-100、WHOQOL-BREF^[4,5]等。这些量表大多经过信度、效度、反应度等科学性考核，已得到世人广泛的认可。法国专门为药厂和临床研究提供量表服务的机构——MAPI 研究所网站提供的数字显示，他们已拥有测评量表 1000 多个，经过严格的信度、效度、反应度考评的量表有三百多个。量表测评的方法，在国外已被广泛应用于现代临床研究和新药研究的临床试验。

1.2 中医临床疗效评价方法回顾

1.2.1 传统的“证”疗效

传统的“证”疗效评价是中医广泛应用的方法。医生通过“问诊”即与患者面对面的询问和回答，再加上望、闻、切进行辨证诊断和治疗。经过阶段的治疗，病情发生了变化；再次经过询问与回答以及望、闻、切，做出新的辨证诊断和治疗。对疗效的判定方法多是痊愈、好转、有效、无效等模糊判断，而且医生大多根据自己心中的评价标准做出判断，好转或有效的程度无量化或客观标准。这种方法的优点是医生在诊疗过程中与患者面对面的交流，与病人一起分析病因、确定诊断和治疗，进而对病情做出解释，消除患者对疾病的疑虑。同时，针对该疾病的起因，指导患者调整生活方式、加强健康生活意识。故诊疗过程也是健康指导和心理辅导的过程。特点是个体化诊断和治疗、注重患者的痛苦与不适。这种方法的不足是诊疗过程中的描述太模糊、主观因素太多；可能不同的医生的评价标准不同，其结果可能也不同，不利于多中心、大样本的研究；结果的可重复性和可信性较差、科学性不够等。

1.2.2 临床研究中的半定量化方法

为了解决临床研究时医生在诊疗过程中主观因素的影响，卫生部药政司制定了《中药新药临床研究指导原则》，确立了一些疾病的诊断标准，并对一些证型的主要症状进行了半定量化分级，如症状“痞满”的量化分级为：痞满整日（++++）、每日6h以上（+++）、食后痞满1h左右（++）、食后0.5h或偶有（+）、无（-）。这种方法显然对中医药的发展起到了促进作用，但仍存在很多不足。如量化的内容多为证型的主要症状，而没有涵盖整个证型，不能完全反映“证”；量化内容中把主观的内容和客观的内容混在一起，由观察者填写，难免混杂观察者的主观判断，而不能完全反映患者的真正体验；量化的内容未经信度、效度、反应度等科学性考评，其结果的可信性、有效性值得怀疑。

1.2.3 “证”本质研究的微观指标

过去40年，许多专家致力于用现代医学的研究方法来研究“证”的本质，试图找出能反映“证”本质的客观化指标，便于诊断和疗效评价。如通过对脾气虚证的消化和吸收功能的研究，发现脾气虚证的餐后唾液淀粉酶活性降低、D-木糖吸收排泄率降低、胃肠电功能异常等，于是把这些指标纳入了脾气虚证诊断的参考标准。又如，把血液流变学、微循环等指标纳入血瘀证的诊断标准。这些研究的出发点是好的，旨在解决中医几千年来证型的诊断均是软指标无法量化的问题，希望采用现代科学方法诠释中医理论。但是进一步研究发现这些指标并不是特异性的，其应用的价值受到限制。如脾气虚证与多个系统的

功能有关,涉及一百多项指标,很难凭这些微观指标来进行辨证诊断。

1.2.4 完全的西医指标体系

长期以来,许多人完全沿用西医的指标体系来衡量中医中药的疗效,以此来表明中医临床或研究的有效性和科学性,忽视了“证”疗效的评价。事实上,中医临床根据望、闻、问、切四诊收集的资料,进行辨证论治,并不是根据西医的一些实验室指标进行辨证的。中医药疗效的优势是通过整体调节来改善“证”的失衡,提高患者的生存质量。“证”是中医诊断与疗效评价的核心所在,若撇开“证”的改善,完全用西医的指标体系评价中医的疗效,这无异于拿自己的弱势与西医的优势去比,对中医药很不公平。

1.2.5 中医临床评价方法现状

为了寻找中医治疗疾病的有效证据,为了中医药走向世界并与国际接轨,很多临床研究专家开始用量表作评价工具。林丽珠等^[6]于1997年用人参注射液治疗中、晚期恶性肿瘤化疗病人,结果疗程结束后人参注射液组生存质量(ECOG)评分高于单纯化疗组($P<0.05$)。王天芳等^[7]于1999年采用消疲怡神口服液治疗了43例慢性疲劳综合征患者,并用疲劳评定量表、焦虑量表、抑郁量表、生活事件量表等进行评价。结果表明,中药消疲怡神口服液能明显改善临床症状、精神抑郁和焦虑状态,总有效率达86%。邵敏等^[8]于2000年用SF-36调查了421名社区绝经后妇女的生存质量,并用中医症候调查表对绝经后妇女的中医证型进行调查,结果绝经后骨质疏松症患者生存质量(QOL)低于非骨质疏松症患者,肾虚发病率达84.7%,多合并心虚、肝虚和脾虚。刘凤斌等^[9]于2000年根据中医临床辨证思维逻辑,确立了中医辨证诊断树、研制了中医脾胃病临床常见证型的信息量表,并建立了中医脾胃病常见证型的辨证诊断的数学模型。

这些研究还远远不够,只能说明中医药或中西医结合在治疗某些疾病方面有效果好的苗头,要拿出大家能认可的确凿证据,还必须按照国际药物研究的临床试验准则,进行随机对照的双盲临床试验。但是,在目前中医“证”的诊断标准不能达到客观、“证”诊断的信息不能达到量化的情况下,要进行多中心、国际准则下的临床试验几乎是不可能的。“证”诊断标准的计量化和疗效评价的客观化问题不解决,必将严重地阻碍着中医药的现代化发展,制约中药产业化的现代化发展,更不用提中医药走向世界。因此,这个问题是中医目前亟待解决的问题之一,已经引起了国家的高度重视,国家自然科学基金委员会每年都把中医“证”的标准化列为重点支持的研究方向。2002年国家又拨专款针对中医现代研究中的几个关键问题确立了国家自然科学基金重大研究计划,并面向全国招标,仍将中医症候的量化和中医诊断模型的建立作为重点研究方向。

1.3 中医现代临床疗效评价展望

1.3.1 PRO 是沟通中西方医学的桥梁

中国传统医学对病人报告的结局指标 PRO 这个舶来品毫不陌生。数千年来中医学望、闻、切收集客观指标,问诊收集主观感受(包括饮食起居、烦恼等)均属于 PRO 内容。正如《医原·问病示证论》中说:“工于问者,非徒问其证……当问其人之平昔,有无宿疾,有无悲怒忧思,饮食喜淡喜浓、喜燥喜润,嗜茶嗜酒,大便为燥为溏……再问其病,初起何因,前见何证,后见何证。”《甲乙经·问情志以察病》中:“所问病者,问所思何也?所惧何也?所欲何也?所疑何也?”明代张景岳更是在总结前人问诊经验的基础上,编成十问歌:“一问寒热二问汗,三问头身四问便,五问饮食六胸腹,七聋八渴俱当辨,九问旧病十问因,再兼服药参机变。妇女尤必问经期,迟速闭崩皆可见。再添片语告儿科,天花麻疹全占验。”由此可知问诊在中医诊病中的重要作用,问诊的内容实际上就是患者的 PRO。

在中医辨证施治过程中,通过询问患者的生活起居、身体机能、心理状态、治疗和用药情况,结合望、闻、切的资料作出“证”的诊断。经过阶段治疗后,再次通过问诊了解治疗的效果,收集望、闻、问、切的信息;审视“证”的变化,并作出新的诊断;针对新的“证”调整治疗方案,如此经过多次反复的调整达到治愈疾病、恢复健康的目的。由此可知中医诊断和治疗疾病,并不依赖于实验室检查指标,而是根据望、闻、问、切辨证论治,通过调节阴阳、驱除病邪、消除患者的痛苦与不适、恢复健康,最终改善生存质量。

1.3.2 量表是中西医共同接受的 PRO 测量工具

如上所述,国外针对许多疾病(特别是癌症、慢性肾功能不全、糖尿病、高血压、冠心病等慢性病)研制了特异性量表,它们均是经过多中心、大样本考核,甚至经过多年的应用,已经进行了多次修订而不断完善。如欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)^[10]研制的用于癌症评价的核心生存质量量表(QLQ-C30)及其系列模块(如肺癌、乳腺癌、头颈部癌、直肠癌等);FACT(Functional Assessment of Cancer Therapy)^[11]及其十余个系列模块;MAPI网站提供的个人研制的量表有Vic Velanovich等研制的胃食管返流性疾病量表(Gastroesophageal Reflux Disease-Health Related Quality of Life, GERD-HRQL)、Frances Quirk等研制的慢性阻塞性肺病量表(Airways Questionnaire, AQ30/20)、Gordon Guyatt等研制的心衰量表(Chronic Heart Failure Questionnaire, CHFQ)等。有些量表经严格的科学程序译成中文之后,可以直接应用于中医药疗效评价,所得结果是国际上认可的。

在国外文化和医学背景下研制的西方量表,应用于中医药的现代临床疗效评价中,不一定能完全反映中医药临床疗效的全部,特别是有数千年历史的中医学对一些疾病或健康的认识可能会更深刻。因此,有必要根据中华文化和中医药理论的特点,按照量表研制的原则对现有的西方量表进行修订,增加新的条目或模块,以适应临床的需要。

PRO量表不仅能服务于评价目的,在此基础上可望发展成中医辨证诊断标准化所需的“问诊”信息源,连同“望、闻、切”的信息,为运用现代统计学、信息学和数学建立中医计量辨证诊断的数学模型服务。

总之,测评量表作为对软指标量化、客观化评价的工具,在国际上已得到医学界的认可,并广泛应用于临床研究。作为中西医结合的切入点,把PRO量表的方法学引入中医药的现代临床疗效评价、把“望、闻、问、切”信息的量化与中医辨证诊断结合起来,必将推进中医药的现代化,为中医药的产业化和国际化做出贡献。

参 考 文 献

- 1 Hunt S M, Mckznna S P, Mcewen J, et al. The Nottingham Health Profile: validation of a health status and medical consultations. Soc. Sci. Med, 1981, 15: 221~229
- 2 Kaplan R M, Bush J W, Berry C C. Health status types of validity and the index of well being. Health Serv Res, 1976, 11: 478~507
- 3 Bergner M, Bobbit R A, Pollard W E, et al. The Sickness Impact Profile: validation of a health status measure. Med. Care, 1976, 14: 57~67
- 4 WHO. The 100 Questions with response scales: WHOQOL-100. Geneva: WHO, 1995
- 5 WHO. WHOQOL-Measuring Quality of Life. Geneva: MSA/MNH/PSF, WHO, 1997. 4
- 6 林丽珠. 人参注射液在中晚期恶性肿瘤化疗中的协同作用. 新中医, 1997, 29 (2): 19~21
- 7 王天芳, 刘雁峰, 杨维益等. 消疲怡神口服液治疗慢性疲劳综合征的临床研究. 北京中医药大学学报, 1999, 22 (4): 56~58
- 8 邵敏, 庄洪, 宋文昭. 绝经后骨质疏松症生存质量和中医证型的初步研究. 中医正骨, 2000, 12 (5): 9~10
- 9 刘凤斌, 方积乾, 潘志恒等. 用于电脑专家诊断系统的脾胃病辨证量表的研制. 中山医科大学学报, 2000, 21 (4s): 112~115
- 10 Aaronson N K, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. J. Natl Cancer Inst, 1993, 85: 365~376
- 11 Bonomi A E, Cella D F. A Cross-cultural adaptation of the functional assessment of cancer therapy (FACT) quality of life measurement system for use in European oncology clinical trials. Quality of life News letter, 1995 (12): 5~7

2 用于研究中药扩展的 ADME/Tox 平台

王夔^①, 杨晓达^②, 张伯彦^②

2.1 20 世纪末中药学走向世界的契机和途径

2.1.1 近代中药研究开发的回顾

中药研究由来已久。整个 20 世纪的中药学是在东西方医药学既相互碰撞又相互促进下发展的。在这期间,有如下几种现代中药研究模式可独立进行,见图 2-1。其中之一是采用植物化学方法从中草药中寻找先导化合物,经过结构优化,开发化学药物。在这里,中药(实际上是植物药)被当作获取先导化合物的植物资源。虽然产品可为世界主流医学接受,但本质并非中药,见图 2-1 (a)。与之相反的一个模式是根据传统中医药学经验,遵循、运用和发展经典理论开发新中成药。这种产品离不开中医,所以一般只在国内,最多在世界华人圈里通行。多少年来,这两种模式各立门户。不过,后来在这两个极端之间,出现了另一些中间模式。一是目前国内“中药现代化”的主流模式,即研究和改进工艺和剂型,使质量稳定,符合“国际标准”,推出现代中成药,见图 2-1 (b)。由于在这种模式中缺少从上游用现代科学方法研究和阐述药理和毒理成分及作用的机理,仅在下游做制剂的改进和质量控制,难为世界医学接受。在欧洲发展起来的另一种途径是既阐明有效和有毒成分以及它们的作用机理,又改进制剂保留复方作用,开发新制剂,如保利治、银杏叶提取物,见图 2-1 (c)。这种模式在一定程度内可以为世界接受。不过他们不运用中药的准则,仅在研究植物药复方上与中药复方有共同点而已。最近,又有人利用基因组、蛋白组等新技术探索中药复方的作用机理,但尚处在萌芽阶段。

显然,因目标不同,多种途径并行是必要的。不过若要使中药学为世界医学界所接受,还是要开阔眼界,介入世界主流医药学;充分认识中药学现代化是中药现代化的前提;要改变思路,与现代医学沟通,用世界通用的方法和语言解释中药。为此,要改革方法,用现代生物医学方法构建现代中药研究体系。

① 北京大学医学部化学生物学系。

② Alberta 大学化学系。