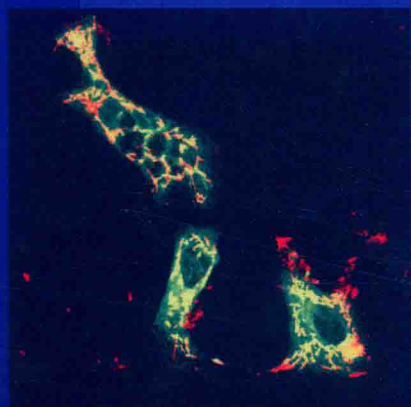


中药药效物质 研究前沿

——创新中药研发关键技术

主 审 张伯礼

主 编 王 毅 赵筱萍



中药 药效物质 研究前沿

——创新中药研发关键技术

主 审 张伯礼

主 编 王 毅 赵筱萍

副主编 王书芳 龚行楚 陆晓燕

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 毅 浙江大学药学院

王书芳 浙江大学药学院

李 川 中国科学院上海药物研究所

李 正 天津中医药大学

杨继鸿 浙江大学药学院

张 晗 天津中医药大学

陆晓燕 浙江大学药学院

邵 青 浙江大学药学院

范晓辉 浙江大学药学院

赵筱萍 浙江中医药大学

姚 宏 浙江大学药学院

龚行楚 浙江大学药学院

程翼宇 浙江大学药学院

詹淑玉 浙江大学药学院

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中药药效物质研究前沿：创新中药研发关键技术 /
王毅，赵筱萍主编. —北京：人民卫生出版社，2017
ISBN 978-7-117-25736-7

I. ①中… II. ①王… ②赵… III. ①中药材 - 药效
- 研究 IV. ①R285

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 314284 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康， 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有，侵权必究！

中药药效物质研究前沿
——创新中药研发关键技术

主 编：王 毅 赵筱萍

出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）

地 址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编：100021

E - mail: pmph @ pmph.com

购书热线：010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷：北京汇林印务有限公司

经 销：新华书店

开 本：787×1092 1/16 印张：34

字 数：849 千字

版 次：2018 年 12 月第 1 版 2018 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号：ISBN 978-7-117-25736-7

定 价：168.00 元

打击盗版举报电话：010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

（凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换）

作者简介

王毅,博士,教授,博士生导师。现任浙江大学药学院中药科学与工程学系副主任、药物信息学研究所副所长,中华中医药学会中医药信息学分会副秘书长、浙江省药学会中药与天然药物专业委员会副主委。主要从事中药药效物质及质量控制技术研究,先后在美国 FDA、哈佛大学医学院从事访问研究。近年来,主持国家自然科学基金、973 计划子课题、科技重大专项子课题等项目 10 余项,发表 SCI 论文 40 余篇,获国家科技进步一等奖 1 项、省级科技奖励 5 项。



赵筱萍,医学博士,教授,博士生导师,浙江中医药大学系统生物学学科带头人;现任世界中医药学会联合会网络药理学专业委员会副会长、中华中医药学会中药毒理学与安全性研究分会常委、浙江省生物化学与分子生物学学会副理事长、浙江省药学会中药与天然药物专业委员会副主委等职。主要从事中药药效物质及其作用机制、中药多向药理学及网络药理学等方面研究,曾赴美国 FDA、悉尼大学、米兰大学及日内瓦大学等欧美多国访学。主持或参与国家自然科学基金、973 计划等课题 10 余项,在 *Anal Chem* 等国际知名期刊发表论文 10 余篇,获省部级科技一等奖 1 项、二等奖 2 项。



序

中医药学有三千余年历史,源远流长,为中华民族的繁衍昌盛作出了重要贡献。时至今日,人类健康和生命科学面临越来越多的挑战,中医药学历久弥新,依然发挥着不可替代的作用,愈发显示了勃勃生机。特别是屠呦呦研究员因发现青蒿素获得 2015 年诺贝尔生理学或医学奖,中医药的重要性和科学性再次受到全球瞩目。

当前,严重危害人类健康的疾病是多因素复杂性慢性疾病。针对特定靶点的单成分药物往往不能取得满意的疗效。而具有多成分、多靶点、多途径作用的复方中药,通过整合调节作用显示出独特的优势,也逐渐成为新药研发的前沿领域。有别于化学组成单一、靶点明确的化学药,中药药效物质往往是互为补充、巧妙搭配的物质群,针对疾病的不同环节起到承制调平的协同作用。然而,其研究问题更多,研究难度更大,更需要现代科技支撑,要长时间积累,用科学数据说话。

“丸散膏丹,神仙难辨”,讲的是中药的复杂性,也反映了以往认识水平的局限。因此,明晰中药复杂化学物质体系中的药效物质是中药现代化研究中最基本和最关键的问题。20 年前,认识中药及方剂的药效物质及其作用机制还很难实现;而今,随着中药现代化战略的推进,中药研究水平不断提升,中药的科学内涵不断得到揭示,科学家可以在较短的时间内基本解析复方的药效物质。随着高效液相色谱、质谱、核磁共振波谱等分析技术地不断进步,为中药化学成分的认识、药效/毒性物质的分析、作用机制的探究、体内过程的解读、质量标准的建立等提供了可靠的技术保障,许多研究成果已转化为药典标准和行业标准。

我常讲,中医学虽然古老,但理念并不落后;中药虽然复杂,但并不神秘,也是可以认识的。中医药学从来不是封闭的,而是与时俱进、不断发展的,可以吸收不同时代的新认识和技术方法为我所用。当代科学技术突飞猛进,中医药的发展需要与现代科技相结合,不断丰富中医药的科学内涵和时代特色。

中药药效物质研究是中药现代化的根基,不仅是保障中药安全性、有效性的基础,也是明确中药体内过程与药理作用的前提。然而,中药药效物质研究涉及广阔的领域纵深,具有一定的难度,需要多学科协同攻关。近 20 年来,中药药效物质研究在方法学上取得了巨大进展,其研究思路逐渐清晰,研究方法不断进步,研究成效不断提高。浙江大学药物信息学研究团队是中药药效物质研究领域的先锋队,在引进、消化、吸收国际先进理念和方法,创新中药研究方法和技术方面做出了诸多开创性工作,在理论研究方面也取得了诸多成果,起到了示范和辐射作用。

浙江大学王毅教授、浙江中医药大学赵筱萍教授等共同编著的《中药药效物质研究前沿——创新中药研发关键技术》一书,对国内外中药药效物质研究进行了全面梳理,系统总结了 10 多年来我国中药药效物质的研究方法和取得的成果。这是第一部系统介绍中药药

效物质研究方法学的专著,既有原理、适用范围和研究实例,又分析了现况和困难,展望了前景和任务。特别是介绍了在中医整体思维指导下的中药药效物质研究策略与相关技术,凸显了多学科交叉融合对中药现代化的推动作用,具有重要的理论意义和应用价值。

中医药事业振兴发展迎来了天时、地利、人和的大好时机。习近平主席叮嘱我们:深入发掘中医药宝库中的精华,把中医药这一宝贵财富继承好、发展好、利用好。这是民族的使命,时代的召唤,历史的责任。希望在不久的将来,我们能够用国际通用的语言,讲清楚“中药为什么能治病,药效物质是什么,如何起到治疗作用……”等科学问题,这不仅会推动中药研究的进步,也将进一步开拓现代药物研究的思路和领域。

该专著即将付梓,先睹为快,欣然为序,并郑重推荐。

中国工程院院士
中国中医科学院院长

张伯礼

2018年6月

前言

随着化学、生物学、分析科学、生命科学和信息科学等相关学科的迅猛发展,中药现代化研究取得了令人瞩目的成就。特别是 20 世纪 80 年代以来,中药药效物质研究取得了突出进展,研究者从中药材、方剂中筛选发现了大批活性物质。然而,前人有言:“故方之既成,能使药各全其性,亦能使药各失其性”,这提醒我们中药药效物质并不仅仅是单一化学成分,简单套用化学药研发技术体系来发现中药药效物质,难以体现出中药多成分多靶点多途径的作用特点。因此,发现中药药效物质并解析其作用机制,仍然是当前中药现代化的核心任务之一,也是运用现代科学技术融会贯通传统中医药理论与西方医学理论的关键所在。

站在 21 世纪科技前沿,纵观当代高新技术的巨大进步,为中药药效物质研究的突破提供了坚实基础:现代分离分析技术为高效制备、鉴定中药药效物质提供了强有力的手段;生命科学正在向全局性和系统性研究方向发展,提供了多指标、多层次、多维度观测生命活动的技术方法;系统生物学与网络药理学的兴起,为描述中药药效物质的整体性作用提供了新思路;信息科学所发展的智能检测、数据挖掘等新技术,为大规模获取实验数据并分析中药药效物质与生物体系的复杂交互作用提供了可能。因此,多学科交叉融合无疑为中药药效物质研究的突破带来了新的机遇,同时也将促进形成传统中药与当代高新科技相结合的创新中药研发新模式。笔者所在的研究团队从 20 世纪 90 年代起,在王永炎院士、张伯礼院士的带领下,先后承担了国家 973 计划课题、国家自然科学基金重点项目等课题,围绕“如何从中药复杂体系中筛选发现药效物质”这一命题,通过多学科技术集成,在构建中药药效物质研究新技术方面做了一些尝试,并应用于多个方剂以及中成药的现代研究。

本书主要分为 11 个章节,简要梳理了中药药效物质研究技术体系及其发展脉络。在第一章对中药药效物质相关概念与研究思路做简单的阐述之后,分不同章节对中药药效物质制备、分析、筛选、体内过程研究的主要流程与关键技术进行了总结与阐述。本书后半部分主要介绍了一些前沿创新技术在中药药效物质研究中的应用,包括数字化资源库构建与管理、细胞荧光成像筛选、基因组学、蛋白质组学、代谢组学、网络药理学等。除了梳理文献资料以外,我们也结合曾开展的研究实例,对本团队开展中药药效物质研究时所采用的研究方法与技术做尽可能详细、清晰地叙述,以突出中医药现代研究的时代特征,向读者呈现新兴技术应用于中药药效物质研究的前沿动态,使读者对这一领域有较为全面的了解。

本书获得了国家科技重大专项课题(2009ZX09502012 和 2012ZX09304007)资助,在

编写过程中得到了张伯礼院士的悉心指导,书写了序言并总审了全书。此外,许多专家对本书内容及体例提出了宝贵意见,人民卫生出版社也提供了大量帮助与支持,在此一并致谢。

由于编者学识水平和编写经验有限,书中难免存在错误和疏漏之处,恳请同行专家不吝指正,也希望诸位学者、同仁提出宝贵意见并做交流。

编者

2018年7月

目 录

第一章 中药药效物质研究策略与技术方法学	1
第一节 中药药效物质的研究背景与意义	1
一、中医药防治疾病的优势与特点	1
二、研究中药药效物质的意义	3
第二节 中药药效物质的定义、术语与相关概念	5
一、中药药效物质的定义	5
二、中药药效物质的相关概念	6
第三节 中药药效物质研究策略	9
一、中药药效物质研究领域的若干科学问题	9
二、中药药效物质制备策略	14
三、中药药效物质分析策略	15
四、中药药效物质筛选策略	15
五、中药药效物质作用机制研究策略	17
第四节 中药药效物质研究进展与技术发展趋势	18
一、国内中药药效物质研究工作进展	18
二、国外中药药效物质研究工作进展	19
三、中药药效物质研究技术进展与发展趋势	21
四、小结	26
参考文献	26
第二章 中药药效物质制备技术	29
第一节 概述	29
第二节 中药药效物质提取制备策略	30
第三节 中药药效物质提取技术	32
一、常规提取方法	32
二、新兴提取方法	33
第四节 中药药效物质分离技术	38
一、沉淀技术	38
二、萃取技术	44
三、色谱技术	49
四、其他色谱层析技术	56
第五节 中药药效物质干燥技术	57

一、喷雾干燥	57
二、微波干燥	59
三、冷冻干燥	60
第六节 中药药效物质制备新方法	61
一、双水相萃取	61
二、高速逆流色谱	64
三、柱切换色谱技术	67
参考文献	71
第三章 中药药效物质分析技术	89
第一节 概述	89
第二节 中药药效物质定性分析技术	106
一、单体化合物定性分析技术	106
二、复杂物质体系定性分析技术	112
三、中药药效物质定性分析研究实例	115
第三节 中药药效物质定量分析技术	199
一、光谱法	199
二、气相色谱法	199
三、液相色谱法和毛细管电泳法	200
四、其他分析技术	202
五、中药药效物质定量分析研究实例	203
参考文献	211
第四章 中药药效物质资源库构建技术	233
第一节 概述	233
一、国内外相关研究概况	233
二、大数据时代的中药药效物质资源库研究	237
三、基于中药药效物质资源库的新药研发思路	238
第二节 中药化合物库与组分库构建方法	239
一、中药化合物库构建	240
二、中药标准组分库构建	240
三、仲景方剂库构建	245
四、中成药标准组分库构建	250
第三节 数字化中药药效物质资源库管理系统研究	252
一、样品编码方法	253
二、标准组分储存和管理方法	253
三、数字化中药信息管理方法	255
四、数字化中药药效物质资源库	259
五、基于数字化中药药效物质资源库的药效物质发现流程	262
参考文献	263

第五章 中药药效物质发现方法研究	267
第一节 概述	267
一、发现中药药效物质的研究流程	267
二、中药活性评价模型	269
三、中药药效物质的主要发现方法概述	275
第二节 基于中药化学的中药药效物质发现方法	277
一、系统分离筛选法	277
二、活性追踪法	279
三、高效制备与高通量筛选法	281
四、并行分离、在线质谱分析与活性筛选集成法	282
第三节 基于生物色谱的中药药效物质发现方法	288
一、毛细管电泳法	289
二、细胞膜色谱法	290
三、生物反应器法	292
第四节 基于亲和选择的中药药效物质发现方法	293
一、亲和超滤法	293
二、酶键合磁珠富集法	297
三、中空纤维筛选法	299
第五节 中药药效物质多靶标筛选方法	300
一、中药药效物质多靶标筛选流程	301
二、研究实例	302
第六节 其他中药药效物质发现方法	303
一、血清药物化学方法	303
二、计算机虚拟筛选方法	304
参考文献	307
第六章 基于细胞荧光图像分析的中药药效物质筛选方法研究	326
第一节 概述	326
一、荧光图像分析技术的起源和发展	326
二、细胞荧光图像分析技术简介	328
三、细胞荧光图像分析技术在药物研发中的应用	336
第二节 基于细胞荧光图像分析的中药药效物质筛选方法	337
一、细胞荧光显微图像自动采集与分析平台	337
二、细胞荧光显微图像自动采集与分析平台在中药药效物质筛选中的应用	339
三、AIE 荧光探针用于筛选中药药效物质	350
参考文献	353
第七章 中药药效物质体内过程研究技术	361
第一节 概述	361
一、中药药效物质体内过程研究的目的、意义	361
二、中药药效物质体内过程研究中的主要难点问题	363

三、中药药效物质体内过程研究与临床用药安全性	364
第二节 中药药效物质体内过程研究发展概况	365
一、国外中药药效物质体内过程研究发展概况	365
二、国内中药药效物质体内过程研究发展概况	365
第三节 中药药效物质体内过程研究方法	366
一、中药药效物质的吸收、体内变化过程及影响因素	366
二、中药药效物质体内过程的体内研究方法	370
三、数据拟合与分析方法	373
第四节 中药药效物质体内过程分析技术	374
一、光谱分析法	374
二、色谱分析法	374
三、其他分析法	378
第五节 研究实例	378
一、芪参益气方主要药效成分的药代动力学研究	378
二、生脉注射液主要药效成分的药代动力学研究	383
三、丹红注射液主要药效成分的药代动力学研究	399
参考文献	411
第八章 中药药效物质基因组学研究方法	419
第一节 概述	419
第二节 基因组学研究方法与技术简介	420
一、基因表达分析	420
二、单核苷酸多态性检测技术	422
三、DNA 测序	424
四、miRNA 表达检测	426
五、DNA 甲基化检测技术	429
第三节 中药药效物质基因组学研究进展	433
一、中药药效物质基因组学研究流程	433
二、中药药效物质基因组学研究进展	434
第四节 中药药效物质基因组学研究实例	440
参考文献	443
第九章 中药药效物质蛋白质组学研究方法	450
第一节 概述	450
第二节 蛋白质组分析技术	451
一、样品制备与预处理技术	452
二、蛋白质组分离方法	454
三、蛋白质标记方法	457
四、蛋白质鉴定方法	458
五、蛋白质组信息处理	460
六、其他蛋白质组学技术	462

第三节 中药蛋白质组学研究进展与实例	463
一、中药蛋白质组学研究进展	464
二、芪参益气方蛋白质组学研究实例	466
参考文献	476
第十章 中药药效物质代谢组学研究方法	485
第一节 概述	485
一、代谢组学研究发展概况	486
二、中药代谢组学研究发展概况	487
三、代谢组分析技术简介	489
第二节 中药药效物质代谢组学研究流程	492
一、实验设计	493
二、样品制备	494
三、数据分析	494
四、代谢标志物鉴定及代谢网络分析	496
第三节 中药药效物质代谢组学研究实例	497
一、麦冬对急性心肌缺血大鼠保护作用的代谢组学研究	498
二、基于 GC/MS 的乌头碱心脏毒性代谢组学研究	500
参考文献	502
第十一章 中药药效物质网络药理学研究方法	509
第一节 概述	509
一、网络药理学发展简介	509
二、中药网络药理学发展简介	510
第二节 网络药理学的出现、发展及应用现状	512
一、网络药理学兴起的背景	512
二、网络药理学的理论基础	513
三、网络药理学的发展	515
四、网络药理学方法的应用	516
第三节 网络药理学相关技术	516
一、数据来源	517
二、网络构建方法	521
三、网络可视化软件	521
四、网络分析方法	522
第四节 中药网络药理学的应用	523
一、中药药效物质辨识及其相互关系研究	523
二、方剂配伍规律研究	523
三、中药靶标群预测	524
四、疾病网络构建	526
第五节 小结	527
参考文献	527

中药药效物质研究策略与技术方法学

第一节 中药药效物质的研究背景与意义

中医药发源于人类与疾病斗争过程中获得的朴素医学认识,发展于经验医学时代的长期临床实践,兴盛于历代医家的归纳总结与传承创新,目前仍在我国医疗卫生体系中发挥着重要作用,为保障人民群众健康做出了重大贡献。近年来,我国中药产业蓬勃发展,据南方医药经济研究所数据,我国中成药工业总产值从 2010 年的 2614 亿元上升到 2016 年的逾 8000 亿元,年均增长率超过 20%,包括中药行业在内的大健康产业已达到万亿元规模,发展潜力巨大。随着政府、学术界及产业界对中医药发展的关注与投入不断提升,中药科技创新取得了显著成就,在中药资源可持续利用、中药化学物质与药效物质研究、中药质量控制以及中药生产共性技术等方面取得了较大进展。

中药除了在预防和治疗心脑血管疾病、糖尿病等慢性复杂性疾病方面彰显独特优势外,在抗击非典、禽流感等突发重大传染性疾病中更是发挥了重大作用。从中医治法治则的角度来看,中药防病治病的原则包括扶正祛邪、消除病因、恢复脏腑经络的正常生理功能、纠正阴阳气血偏盛偏衰等。而从现代科学的角度来理解,必然是其中某些化学物质与机体相互作用、干预机体病理生理过程,从而改善症状和治疗疾病。中医学与现代医学是两种截然不同的学术体系,在理论、方法、指导思想、术语体系及诊疗方式等诸多方面大相径庭。由于中药现代化研究尚处于起步阶段,运用现代医学语言诠释中药防病治病机制的实例较少,许多中药药效物质及其作用机制尚不明确,这也是中医药尚未被国际社会广泛认可和接受的主要原因之一。

因此,在继承中医药理论精髓的基础上,综合运用多学科现代科技手段,创新发展中药药效物质研究技术方法学,已成为中药现代化进程中的前沿研究领域。

一、中医药防治疾病的优势与特点

中医学强调从整体上诊治疾病,用古代哲学思维发展而来的阴阳、五行、脏腑学说来阐释病因病机,以辨证定治法,强调“方从法出、法随证立”。在疾病预防与治疗方面,中医药的独特优势主要体现在以下几个方面:

1. 中医药有独特且系统的人体状态描述与辨证体系,并由此建立了较为完整的疾病防治理论。中医药以天人合一的整体观念、辨证施治和综合调节的诊疗模式来防病治病。中

医药在防治疾病时,注重机体的内在平衡与整体调节,从而达到标本兼治的目的。临床实践证明,中医药特别适合治疗病毒性疾病、胃肠功能紊乱、妇科疾病以及老年期的内分泌、神经及心脑血管系统疾病等。如在流行性感防治中,西药主要通过抗病毒药物和解热镇痛药物治疗,而中医依据辨证分为风热感冒、风寒感冒,根据不同证型应用清热解毒、发汗解表类方药。温病学说是中医药在治疗外感热病和瘟疫方面积累的丰富经验基础上,经过长期实践不断发展完善形成。它不仅是明清时期传染病防治的理论基础,也在2003年抗击非典以及2013年H7N9流感等新型突发传染病中发挥了重要作用。现代循证医学也确证了传统中药汤剂治疗甲型H1N1流感具有安全有效、显著降低病人死亡率的优势。

2. 在长期临床实践和历代医家典籍中积累了大量疗效确凿、安全有效的经方验方,是现代新药研发的重要来源。如《伤寒杂病论》和《金匱要略》所记载的仲景方不仅在多种内科杂症的临床治疗上疗效显著,还被日本制药企业作为汉方药进行生产和销售。中国中医科学院屠呦呦研究员受葛洪《肘后备急方》的启发,发现青蒿素可以治疗疟疾,并因此获得了2015年诺贝尔生理或医学奖,成为我国科技界首位诺贝尔奖得主。这不仅是国际科技界对中医药科技创新的肯定,也是中医药对人类健康事业作出巨大贡献的具体表现。

3. 中药复方是中医临床中最常见的用药方式。通过合理的配伍组方,既可适应复杂病情,又能提高药效,降低毒副作用。复方中多种药效物质并存,利用其叠加、拮抗、协同等相互作用实现对机体的综合干预,能够适应复杂病情的治疗需要。在现代医学认识基础上,灵活运用中药复方,极大地丰富了慢性复杂性疾病防治的手段。如陈可冀院士团队将传统宏观辨证论治和现代微观辨病论治有机结合,运用活血化瘀类方药治疗冠心病、经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄和动脉粥样硬化等心血管疾病,取得了良好效果。

与西方医学相比,中医药在疾病防治方面的特点主要体现在三方面:

1. 对疾病的定义不同 西医重病,中医重证。WHO依据疾病的4个主要特征,即病因、解剖部位、病理及临床表现,建立了国际通用的疾病分类系统(international classification of diseases, ICD),统一了疾病命名。而在中医理论中,“证”“症”“病”是三个不同的概念。“证”即证候,是人体对疾病病理生理变化整体反应的概括,是辨证的结果和论治的依据,也是中医诊治疾病的基础^[1]。“症”即症状,是指患者的寒热、疼痛、不适等症状以及舌象、脉象等体征。“病”即疾病,是指“在一定病因作用下,因正虚邪盛而致机体内外环境失调,阴阳失和,气血紊乱,脏腑经络的生理功能或形态结构发生改变,适应环境能力下降的异常生命现象”^[2]。从命名来看,中医的“病”往往从整体观出发,或以病因性质命名,如伤风、伤暑之类;或以突出症状命名,如腹泻、眩晕之类;或以病机之所在命名,如郁证、痰饮之类^[3]。

2. 对病因病机的认识不同 西医以生物学、物理学和化学为基础来阐述人类的生命过程及疾病的病因,在人体的组织、器官、细胞、分子水平上研究结构与功能的变化,从微观上阐释遗传变异、蛋白修饰、信号转导等分子机制,并找到特异的治疗手段。中医认为机体与自然环境、社会环境间和谐统一,表现为机体自身的阴阳平衡;疾病是机体内正邪相搏而导致其内部的相对平衡被破坏,或是内外环境之间的协调关系受到影响,从而出现的动态变化过程。因此,中医临床治疗在辨证论治的原则上,往往采用“同病异治”或“异病同治”的治法。“同病异治”是指表现相同的疾病,可因人、因时、因地的不同,或由于病情的发展、病机的变化、正邪的消长等差异,采用不同治法。“异病同治”是指不同疾病在发展过程中,出现了具有相同性质的证候,因而可以采用同一方法治疗。由此可见,中医对疾病的认识不是着眼于“病”的异同,而是注重“证”的区别。

3. 疾病治法治则不同 西医认为遗传、环境、生活方式和行为等因素是导致疾病的主要原因,强调从生物、心理、社会三方面综合干预。随着人们逐渐发现许多与疾病发生发展相关的遗传变异位点,针对特定患者人群、特定靶点的精准治疗成为西医治疗的主要手段。以抗肿瘤治疗的发展为例,治疗药物从传统的 DNA 拓扑异构酶抑制剂、细胞周期抑制剂逐渐发展到针对特定基因突变的靶向药物,如吉非替尼对存在选择性表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的非小细胞肺癌患者有显著疗效。而中医认为疾病发生发展的根本原因是阴阳失调,因此调整阴阳、补偏救弊、恢复机体阴阳相对平衡是治疗疾病的基本原则。中医临床在辨证论治的基础上,根据中药四气五味、升降浮沉的特性,选择相应药物,从而达到“谨察阴阳所在而调之,以平为期”(《素问·阴阳应象大论》)的治疗目的。

第十二届全国人民代表大会常务委员副委员长、中国科学院院士陈竺教授提出:“尊重中医药学,前提是要科学地认识它”。中医药学与西方医学是在不同时代和文化背景下发展起来的,从不同的角度来认识疾病,运用不同的手段来探索生命活动规律、解决人类面临的健康问题。两种医学体系具有各自的特点,也存在优势互补的可能性。充分吸收利用现代科学理论与技术方法,综合运用化学、生命科学、药学、信息科学等多学科手段,以现代科学语言去诠释中医的理、法、方、药,为中药现代化提供定量化、规范化、标准化的科学数据。而中药药效物质研究恰好是科学认识中医中药的关键所在。

二、研究中药药效物质的意义

从上千年的临床实践中发展而来的中药方剂和中成药具备独特的多靶点、多通路网络调控能力,对一些难治性复杂疾病的治疗具有明显优势。研究中药药效物质是加速我国医药科技自主创新、应对国际竞争挑战的国家重大战略需求,是实现健康中国宏伟目标、破解医疗保障民生难题的重大现实需求,是促进我国医药产业结构调整、提升中药产品科技竞争力的重大产业需求,也是揭示中药科学内涵、发掘新药创制资源的重大科研需求。

从发挥中医药原创优势和推动中药行业持续发展的战略角度出发,研究中药药效物质具有以下三方面重要意义。

(一) 有助于继承与创新中医药理论

研究中药药效物质不仅有助于科学诠释传统中医药理论,也是中医药理论创新发展的突破口。

理、法、方、药是中医诊治疾病过程的四个基本步骤,也是将中医理论、诊法与治法在临床实践中综合应用的思维方法。理,指中医理论;法,指诊法治法;方,指方剂;药,指药物。理法方药即根据中医理论,明确病因病机,确定预防措施或治则治法,组方遣药。研究经方验方的药效物质,一方面有助于以西方主流医疗体系所能理解的现代语言解释中药防病治病的机制,另一方面也有助于发现多种药效物质间的复杂交互关系,从而为诠释方剂配伍规律等中医理论提供科学依据。

现代医学对复杂性疾病的认识与诊疗方式,与中医药“辨证论治”来遣方用药的模式有一定的共通之处,这体现出东西方两种截然不同的医疗体系存在交汇贯通的可能性。因此,研究中药药效物质还有望创新发展中医药理论,指导发现新的疾病治疗靶点,并为疾病治疗提供更多的思路和方法手段。如蒋建东教授课题组从分子、细胞、整体动物水平系统研究了黄连中小檗碱降低胆固醇和甘油三酯的药效作用与分子机制,发现小檗碱降血脂作用与调节低密度脂蛋白受体的 mRNA 表达相关,并在临床上验证了其疗效,这与现有他汀类降血

脂药物的作用机制截然不同,从而为寻找新型降血脂药物提供了新的分子靶点^[4]。

(二) 有助于创制中药新药

新药研发是医药产业持续健康发展的关键,也是衡量我国医药产业核心科技竞争力的重要标志。自我国 1985 年颁布《新药审评办法》并且实施新药审评制度以来,中药新药研发水平不断提高,逐渐建立起了涵盖制备分离、药理毒理评价、制剂与质量分析、临床安全性与有效性评价等新药研发全过程的技术平台,一批疗效明确、质量稳定的中药新药逐渐成长为年销售额过亿的中药大品种。但中药新药创制也存在一段时间内中药申请数量异常增长、研究水平较低、秩序混乱等情况。随着 2007 年版《药品注册管理办法》的实施以及《中药注册补充管理规定》等配套文件的发布施行,对中药新药的有效性、安全性以及质量可控性的要求不断增强,新药创制的技术门槛显著提高。

中药药效物质是研发创新药物的重要源泉。目前,以中药药效物质为基础研发新药主要包括以下 3 类模式:

第一类是运用现代分离技术从中药复杂的化学体系中分离制备得到化合物单体,通过活性评价找出其中药效活性显著、成药性良好的单一成分,明确其药理作用、体内过程与毒副作用,以 1 类中药或 1.1 类化药的身份申报新药。以青蒿素、石杉碱甲为代表的中药药效物质已成功开发成为创新药物,并得到国际医药界的广泛关注^[5]。

第二类是针对特定证候或临床适应证,从单一植物、动物、矿物中提取的一类或数类成分组成的有效部位及其制剂,其有效部位含量应占提取物的 50% 以上,作为 5 类中药申报新药。

第三类是以临床有效的经方、验方按传统的工艺研制复方中成药;或是针对目标较为明确的有限适应证,加减方药后重新整合得到新的中药饮片配伍。复方加减与化裁大都依据中医名家的临床经验及文献知识,以传统中医药理论阐述组方依据。这类中药新药大都以注册分类 6 类中药进行申报。

以往中药新药研发主要是以临床有效的经方、验方按传统工艺研制 6 类中药,但由于药效物质与作用机制不明确,临床优势难以体现,目前这类中药品种已较难获批上市。2008—2013 年间申请的 6 类中药品种数目达到了 518 件,约占全部申请数目的 85%,而 2010—2016 年间批准生产的中药新药制剂品种数量总数只有 88 种。而以中药有效部位和有效单体化合物为主研制创新中药,需要运用现代科技手段明确中药药效物质,优化生产工艺,使其含量达到较高限度。因此,充分挖掘临床疗效确切的经方验方资源,通过深入研究中药药效物质来发现和设计化学组成与药理作用相对清楚、质量可控的现代中药,对于我国创新药物研发具有重要意义。

(三) 有助于创新发展中药科技

中药药效物质研究有助于发挥中药临床优势。在整体观念和辨证论治原则指导下,根据从四诊获得的客观资料,通过对病证的综合分析确定临床的理法方药,是传统中医药理论优势与特色的具体体现。七情和合、君臣佐使等原则是中医用药的精髓,其组方之间的科学配伍规律仍未得到充分揭示,需要深入研究和探讨。阐明方剂药效物质及其作用机制,可为指导临床用药提供科学依据。

中药药效物质研究有助于提高中药质量标准。通过明确中药饮片和中成药的药效物质,有助于提升质量标准,改变只监控指标性成分或高含量物质的现状,逐步实现以药效为导向的质控指标选择。只有明确中药材和中药饮片的药效物质,才能确保中药原料生产、饮