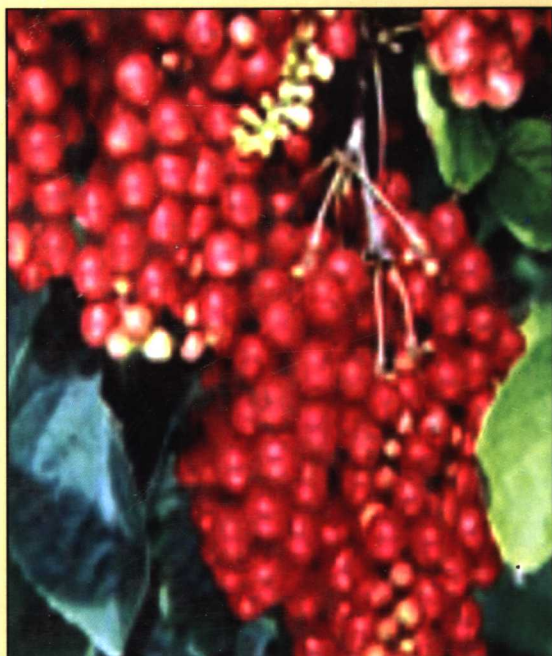




国家科学技术学术著作出版基金资助出版

中药药理研究与 药物创新



刘耕陶 ○ 编著

中国协和医科大学出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

R285

LGT

中药药理研究与药物创新

刘耕陶 编著

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中药药理研究与药物创新 / 刘耕陶编著. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2006.1
ISBN 7-81072-761-3

I. 中… II. 刘… III. 中药学: 药理学 IV. R285

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 001195 号

中药药理研究与药物创新

编 著: 刘耕陶

责任编辑: 刘建春 孙 逾 孙 兰

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京迪鑫印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开

印 张: 44.75

字 数: 1100 千字

版 次: 2006 年 6 月第一版 2006 年 6 月第一次印刷

印 数: 1—3000

定 价: 110.00 元

ISBN 7-81072-761-3/R·754

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

序

中医中药是中华民族传统文化瑰宝之一，博大精深，拥有独特的理论体系和丰富的临床经验，几千年来，为中华民族的繁衍昌盛做出了巨大贡献。直至今日，中医中药仍然是我国医疗卫生保健事业中的一支重要力量。时代在前进，科学在发展，为了与时俱进，我国政府最近又提出了“中药现代化”的重大战略决策，促使中医中药的研究进入了一个崭新的历史发展阶段！

中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所药理学教授、中国工程院院士刘耕陶系我几十年的老同事与老学友，他自 1956 年湘雅医学院毕业以来，一直从事生化药理学研究工作，颇多建树。早期先后参加过多项科研课题的研究。1972 年他在我国率先开辟肝脏生化药理学研究领域，积极地对五味子、灵芝、丹参、等等中药的药理学进行深入研究，从中草药研发治疗慢性病毒性肝炎新药，与同事们合作，先后研制成功两种治疗慢性病毒性肝炎新药——联苯双酯和双环醇，在全国广泛应用，并出口国外，取得了很好的社会效益和经济效益。此外，还将灵芝孢子粉研制成注射液，用于多种疑难疾病的治疗，生产和使用至今已 30 年。

刘耕陶教授于 1974 年曾参加中国医学科学院举办的“西医学习中医”班脱产学习 8 个月，通过学习他认识到“中国医药学是一个伟大宝库，应当努力发掘，加以提高”的深刻含义。三十多年来，他身体力行，勤于思考、勇于创新，不断探索，在中药药理学研究和药物创新方面取得了多项突出成就，积累了十分宝贵的经验，培养了一批科研人才，为国家做出了杰出贡献，为弘扬中医中药在国际上的影响起到了十分良好的促进作用。本书便是他三十多年来在中药药理现代化研究和药物创新方面工作的总结，内容丰富翔实、立意新颖生动，富有创新性和启发性，对从事中药现代化（包括西药）研究的科研人员和药学领域的研究生均是一本非常有益的参考书。除庆贺本书的出版外，乐为立序。

中国工程院院士

中国医学科学院药用植物研究所名誉所长、教授

肖培根

创新有时源于思想上的一个火花 成功来自长期的埋头实干

—代前言—

本书的撰写拟从肝脏药理学研究说起,1972年2月中国医学科学院药物研究所成立一个研究组,指定我任组长。当时所领导的意图是要我们进行中西医结合创立新医药学的研究,至于具体研究什么内容,要我们自己去选题。那年我40岁,在和组内同事们深入到北京有关医院调查了解中草药治病有什么好苗头,以及查阅大量中草药研究资料的基础上,我提出一个设想:以肝脏生化药理学结合中医“扶正培本”理论作为研究方向,首先从五味子和灵芝的研究做起。提出上述设想的依据主要有三条:①选题不要与他人撞车,研究活动余地要大。从中西医结合扶正培本理论研究考虑,当时上海邝安坤和沈自引教授从内分泌角度对中医“肾”的本质已有许多研究,发表论文甚多。如果我们仍循内分泌途径去研究,很难超过他们,而肝脏药理国内尚无人研究,与别人不会重复,研究活动余地大;②药理研究要尽可能结合实际应用,不要单纯发表论文,应力求能解决一些实际问题。我国肝炎病人很多,急需治肝炎新药,希望通过对肝脏生化药理学研究,有朝一日能找出治肝炎新药。当时临床发现五味子对慢性肝炎病人有降转氨酶的效果。灵芝是滋补强壮珍品,当时已有许多研究,但究竟有何用途仍是一个谜,值得研究;③研究工作要尽量与国际药理学的最新发展相结合。肝脏药物代谢酶在机体解毒过程中起关键作用,国外在这方面的研究已非常深入,一旦我们自己在肝脏研究方面有所发现,可及时结合国际上的最新进展,以提高我们的研究水平。基于上述想法,我和组内同事们围绕肝脏药理,结合五味子和灵芝等中草药不断研究和扩展,发现五味子具有抗肝细胞损伤,抗氧化,诱导肝药物代谢酶(细胞色素P450),刺激肝蛋白质和糖原合成,逆转肿瘤多药耐药(MDR)等作用。有关研究论文先后为德国、日本、美国学者们撰写五味子药理综述时所引用。

在发现五味子有抗肝损伤作用的基础上,为寻找治肝炎新药,我和所内有关同事们紧密合作,经历10年时光,发现五味子丙素的一种类似物联苯双酯(DDB)有显著保肝作用,毒性低,合成较容易。临床应用证明,DDB对慢性乙型、丙型肝炎病人降低转氨酶作用显著,无明显副反应,在全国广泛应用已20多年,直至今天国内仍有二十多家药厂生产该药,连续多年出口韩国、埃及、印尼、越南、缅甸等国家,为国家创外汇收入。为寻找比联苯双酯更好的治肝炎新药,又与有关专家合作经历十余年,终于研发成功双环醇(bicyclol,商品名:百赛诺)。该药对慢性乙型肝炎病人既有显著降低转氨酶作用,对抑制乙肝病毒复制亦有一定疗效,2004年国家颁发正式生产证书,双环醇在15个发达国家获专利保护,成为我国第一个拥有自主知识产权的抗肝炎新药。

我们在研究五味子有效成分保肝作用的机制时,发现五味子的某些成分能明显抑制四氯化碳引发的肝脏微粒体脂质过氧化反应,由此联想到五味子的这些成分是否有抗氧化作用?

已知氧自由基参与许多疾病的发病过程,例如放射损伤、脏器缺血再灌注、中毒性肝病、衰老、肿瘤、炎症、中枢神经退行性疾病如帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、急性病毒性肺损伤。氧自由基主要包括超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基($\cdot OH$)及过氧化氢(H_2O_2),它们能损伤细胞内重要功能成分如核酸、核苷酸、蛋白质巯基($-SH$)、多聚不饱和脂肪酸(PUFA),从而导致细胞结构和功能的损害,而脂质过氧化是上述诸多损害中极为重要的毒性反应。凡能清除氧自由基的化合物统称抗氧化剂。因为五味子在中医可作为滋补强壮剂,而衰老又与氧自由基慢性损伤有关,于是我们从体外和体内对五味子的几种成分是否有抗氧化作用进行深入研究。发现几种五味子素有抗氧化活性,其中以五味子酚(schisanhenol)的抗氧化作用最强,原因何在?一个可能的解释是因五味子酚的结构式上带有一个酚羟基,而其他几种五味子素的化学结构上没有酚羟基。一般而言,含酚羟基类化合物多有抗氧化作用。根据这一普遍现象,联想到从丹参水溶部分分离出的多种成分亦含有多个酚羟基,它们很可能亦有抗氧化作用。研究结果表明,丹参的7种水溶性多酚类成分均有强度不一的抗氧化活性,其中以丹酚酸A作用最强,几乎与五味子酚相当。

为了将抗氧化的理论研究与新药创制结合起来,我又把目标朝向神经退行性疾病如帕金森病和动脉粥样硬化,发现蕃荔枝胺酰的一种衍化物FLZ具有显著的神经细胞保护作用,能改善实验性帕金森病动物的行为障碍,抑制神经细胞的凋亡,并能改善多种模型动物的学习记忆功能障碍,有可能研发为治疗帕金森病或阿尔茨海默病的新药,已申请化合物发明专利。鉴于氧自由基损伤与动脉粥样硬化有密切关系,我们又研究了异丹叶大黄素(isorhapontigenin,为葡萄酒中活性成分白黎芦醇的天然类似物)对氧化低密度脂蛋白损伤新生小公牛主动脉壁细胞的保护作用,获得有意义的结果。

在进行上述研究过程中为什么又研究肿瘤多药耐药(MDR)?原因是这样的:病毒性肝炎病人经过5~15年后,一部分人会发展为肝硬化,其中有一部分人会演变为肝癌。90%肝癌病人伴有肝炎病史,而肝癌对抗癌药治疗又不敏感。于是,我联想到治肝炎药是否能阻抑肝癌的发生和发展?开始对此问题进行研究。结果发现,五味子的一种有效成分五味子甲素、联苯双酯和溴代汉防己甲素均能明显逆转多种肿瘤耐药细胞株对阿霉素和长春新碱等的抗药性,亦即能增强这些抗癌药的活性,其作用的机制主要是抑制在肿瘤耐药发生中起关键作用的P-gp糖蛋白的表达。联苯双酯和五味子逆转肿瘤多药耐药的新用途都已分别申请用途专利保护,五味子逆转肿瘤多药耐药专利已转让给一家企业。

又为什么研究灵芝呢?灵芝为名贵滋补强壮中药,有“仙草”之称,传说可治“百病”。20世纪70年代初国内围绕灵芝的栽培、药理作用以及临床应用曾掀起一个研究热潮。我们亦对野生紫芝和栽培赤芝子实体以及发酵培养的薄盖灵芝菌丝体的药理作用进行研究。发现灵芝对中枢神经、心脑血管及免疫系统功能均有调节作用,对肝脏损伤有保护作用,等等。当时许多人的研究集中在灵芝子实体,从研发新药出发,我们把目光放在灵芝孢子粉和薄盖灵芝菌丝体。灵芝孢子粉是灵芝生长过程中散发的种子,当时无人研究。而薄盖灵芝菌丝体可工厂化生产。因此,我们在完成药理和毒理研究基础上,将灵芝孢子粉和薄盖灵芝菌丝体水溶性提取物制成注射液,推荐临床试用于西医难以治疗的多种神经肌肉疑难病症,有一定疗效。灵芝孢子注射液在国内生产和使用至今已30年,安全有效。目前我们对其镇静催眠作用仍在继续研究中。

最后要提及为什么开展肝细胞色素 P450 的研究? 在发现多种五味子素有保肝作用后, 联想到在体内负担解毒功能的关键酶系是肝细胞色素 P450, 五味子的这些成分是否能增强肝脏的解毒功能? 研究的结果发现, 凡有保肝活性的五味子有效成分也都能诱导肝微粒体细胞色素 P450 酶系的作用, 进而研究了从其他中草药提取的 10 余种具有抗肝细胞损伤作用的化合物对肝细胞色素 P450 的影响。这些化合物包括从黄皮果树叶中分离的黄皮酰胺类生物碱, 从白屈菜中分离的异喹啉类四氢黄连碱, 云南蕊木的吲哚类生物碱, 以及人工合成的乙酰胡椒胺等。这些化合物对肝细胞色素 P450 均呈双相调控作用, 即先抑制后诱导细胞色素 P450 活性, 并能影响化学致癌剂在肝脏的代谢转化, 使其向致癌性较弱的中间代谢产物转化。这些化合物对细胞色素 P450 的双相调控作用可用来解释它们为什么能减轻四氯化碳和对乙酰氨基酚的肝脏毒性的作用。此作用不同于已知细胞色素 P450 诱导剂苯巴比妥, 苯巴比妥诱导细胞色素 P450 的后果是增加而不是减轻四氯化碳和对肝脏的毒性损伤, 究其原因可能是二者所诱导的细胞色素 P450 亚型不同。后来, 我将上述研究肝脏细胞色素 P450 的结果写成一篇综述性论文, 发表在国际著名刊物《药物代谢评述》(Drug Metabolism Review), 没想到一位美国学者看到该文后来信赞扬说: 我的研究结果的发表加强了他们长期想要研究中药预防癌症作用的兴趣 (The publication of your results has furthered our long - standing interest in investigating the chemopreventive activity of Chinese herbs), 并希望能合作研究。在意大利出版的国刊际物《Pharmacology and Therapeutics》专题主编 Sirtori 博士, 来信约我为该刊撰写一篇关于“P450 与脂质/脂蛋白代谢的专文” (It gives me a great pleasure to invite you to contribute a chapter on “Cytochrome P - 450 and lipid/lipoprotein metabolism” for a volume of the International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics dealing with “Clinical Pharmacology of Lipid Lowering Agents”。有一次我应邀在香港国际中药学术讨论会上做关于“五味子的肝脏药理”的报告, 在美国出版的国际中华医学杂志“International Journal of Chinese Medicine”副主编 Booker 看到该论文摘要后, 来信约我将报告全文发表于该刊, 认为这将是显露我研究工作的好机会, 还拟推荐作为最优秀论文在洛杉矶举行的“国际传统医学”大会上授奖 (I would be very happy to publish your extraordinary paper Hepato - Pharmacology of Fructus Schizandrae in the journal. I believe that this would give your work good exposure. It will also be considered for the most outstanding paper of 1985 award to be given at the Second International Congress of Chinese Medicine to be held in Los Angeles on July 26 - 28, 1985)。后因主持大会的香港中文大学要出版会议论文专辑, 不同意我报告的论文发表于该刊而作罢! 台湾出版的《生物医学暨检验科学杂志》社审稿人认为“五味子的药理学研究是相当成功的例子, 可供研究天然药物之学者参考”。上述的国内外来信反映我对五味子的研究受到他们的关注。

以上所述是我 32 年来在中药药理理论研究及药物创新方面科研思想演变的历程。今将上述研究结果整理汇编成书, 书名《中药药理研究与药物创新》。内容分为三部分, 共 36 章。①基础部分, 共 20 章。主要是我本人及我指导的研究生在开展各项课题研究时, 追踪国内外有关研究领域的新进展所撰写的文献综述, 作为立题依据。内容主要有: 肝细胞损伤的机制, 氧化应激与神经退行性疾病 (帕金森病、阿尔茨海默病), 氧自由基、氮自由基 (NO) 及抗氧化, 肿瘤多药耐药 (MDR), 肝药酶, 等等; ②药物部分, 共 11 章。主要总结五味子的药理、抗肝炎新药联苯双酯和双环醇的药理及临床应用、银杏叶抗氧化的研究、环

状番荔枝衍化物 FLZ 的神经细胞保护作用、肿瘤多药耐药逆转剂、异丹叶大黄素等保护血管内皮细胞损伤、手性黄皮酰胺类化合物及四氢黄连碱等的肝脏药理作用的研究,等等;③方法学部分,共5章。介绍在上述研究中所采用的一些基本实验方法。上述的内容有些已公开发表,有些尚未发表。读者可从本书中了解到著者在中药药理研究与药物创新研究过程中科研思路的演化及有关研究工作的进展,还可了解国外相关领域的新发展,参考有关的研究方法。

应当说明的是,相关新药的研发成功都是与不同学科的有关同事们紧密合作的结晶。陈延镛、黎连娘、谢晶曦、周瑾、张纯贞、杨靖华诸教授,我们合作研究多年,本书中有许多的药理研究是我亲自指导的28位研究生和3位进修生做的,他们是彭小聪、卢华、符铁波、青卫国、林童俊、杨天健、张铁梅、顾欣、刘志毅、王根生、李鹏飞、朱兵、李莉、黄敏、方亚南、丁勤学、徐尚志、吴宇群、赵冬梅、王庆利、冯卫红、金晶、杨玉梅、孙华、方芳、胡庆伟、张丹、余凌虹、郭继明、黄苑芸、谭正怀、时京珍,还有博士后张克坚;我的同事包天桐、李燕、魏怀玲、张慧、薛继艳、陆宏,他(她)们参加过本书中的某些工作,做出了各自的贡献,借此机会一一表示衷心感谢!我要特别感激著名药理学老前辈宋振玉和雷海鹏教授,本书中有的研究工作曾受宋振玉教授亲自领导,他们培养和指引我走上药理学研究大道,言传身教,让我受益终生!

本书的出版获得国家著作出版基金的资助,中国协和医科大学出版社袁钟社长鼎力相助,我的多位研究生为本书替我做了不少打印工作,特在此表示衷心感谢!

抛砖引玉,期望通过本书与读者交流,并诚恳希望同道们不吝指正!

刘耕陶

目 录

第一篇 基础部分

第 1 章	对中药现代化研究策略的思考·····	(3)
第 2 章	抗肝炎药研究的现状与今后发展·····	(11)
第 3 章	肝细胞损伤的分子机制·····	(21)
第 4 章	病毒性肝炎发病的免疫学机制·····	(30)
第 5 章	肝纤维化与抗肝纤维化药物·····	(37)
第 6 章	脂肪性肝炎发病的机制和治疗·····	(64)
第 7 章	肿瘤多药耐药 (MDR) 机制及其逆转·····	(75)
第 8 章	核转录因子 κ B (NF- κ B) ——新药研究的靶点 ·····	(119)
第 9 章	细胞间隙连接通讯与肿瘤·····	(143)
第 10 章	MDM2 - p53 与肿瘤 ·····	(152)
第 11 章	氧自由基、氮自由基及抗氧化剂 ·····	(159)
第 12 章	帕金森病与氧自由基 ·····	(186)
第 13 章	核突触蛋白 (α -synuclein) 与神经退行性疾病 ·····	(194)
第 14 章	阿尔茨海默病发病机制、动物模型以及治疗药物 ·····	(206)
第 15 章	炎性细胞因子与阿尔茨海默病 ·····	(216)
第 16 章	血管内皮细胞炎症反应与动脉粥样硬化的关系 ·····	(223)
第 17 章	谷胱甘肽的生物学意义及其转化 ·····	(229)
第 18 章	吸烟与血管内皮损伤 ·····	(241)
第 19 章	氧化应激与急性肺损伤 ·····	(246)
第 20 章	药物代谢的途径和药物性肝炎的生化机制 ·····	(257)

第二篇 药物部分

第 21 章	五味子的药理作用及其临床应用	(279)
第 22 章	第一代抗肝炎新药联苯双酯 (DDB) 的药理作用及临床应用	(321)
第 23 章	第二代抗肝炎新药双环醇 (Bicyclol) 的临床用途与药理作用	(357)
第 24 章	灵芝及灵芝孢子粉的药理作用和临床应用	(415)
第 25 章	肿瘤多药耐药逆转剂的药理研究	(433)
第 26 章	环状番荔枝酰胺衍化物 (FLZ) 的神经保护作用	(459)
第 27 章	异丹叶大黄素 (Iso) 和白黎芦醇 (Res) 对血管壁细胞损伤的保护作用	(524)
第 28 章	银杏叶提取物 (EGb) 抗氧化的研究	(555)
第 29 章	手性黄皮酰胺类化合物对肝药酶的调控作用及其意义	(579)
第 30 章	四氢黄连碱 (THC) 和乙酰胡椒乙胺 (APE) 对肝脏的药理学作用	(603)
第 31 章	香烟烟气水溶性物质 (CSE) 对心、脑和血管毒性及其相关机制	(619)

第三篇 方法学部分

第 32 章	抗肝炎、抗暴发性肝功能衰竭、抗肝纤维化、抗脂肪肝药效学 试验基本方法	(643)
第 33 章	肿瘤多药耐药逆转剂药效学试验的基本方法	(654)
第 34 章	帕金森病和阿尔茨海默病药效学试验的一些基本方法	(664)
第 35 章	氧自由基及抗氧化生化学研究的基本方法	(686)
第 36 章	肝脏药物代谢酶生化学研究的基本方法	(695)

第 一 篇

基 础 部 分

第1章 对中药现代化研究策略的思考

- 一、我国中药现代化面临的形势
- 二、我国中药现代化面临的挑战
- 三、我国中药现代化面临的机遇
- 四、我国中药现代化的对策
 - (一) 如何处理中医与中药现代化的问题
 - (二) 中药现代化的含义问题
 - (三) 中药现代化研究目标
 - (四) 新药研究选项的几个标准问题
 - (五) 中药现代化的几个技术关键问题
 - (六) 中药现代化与国际化的主要步骤问题
 - (七) 中药现代化的政策问题

新药研究和开发在任何国家和任何时代都是维护人们健康所必需的,因而是永不凋谢的“朝阳产业”。药物依照其来源不同,分为合成药、动植物药、生物工程药三大类。新药研究有“三高一长”的特点:高投入、高风险、高回报、周期长。高投入指研制成功一个新药一般需要花费3~5亿美元;高风险指100 000个新化合物经筛选后可能有1000个进入临床前药理研究,经多方评估后可能有5~10个候选药物进入Ⅰ期和Ⅱ期临床试验,最后有1~2个成为新药;高回报指一旦研制成功,经济效益相当可观。一般而言约30%有投资回报;周期长指研制成功一个新药一般需要10~15年时间。研制成功一个新药具有上述“三高一长”的特点,加之避免不了药物的副反应,因而国际上出现一股从传统药物寻找新药的潮流。

目前全球植物药市场及发展趋势是:植物药市场销售份额增长迅速,从1994年的125亿美元到2002年增长至246亿美元,增长几乎1倍,主要市场在欧洲和美国。下表是近10年来植物药销售总额及地区分布情况(表1-1)。

一、我国中药现代化面临的形势

为促进传统医药的应用和发展,2002年5月世界卫生组织提出对传统医药的看法:鼓励各国政府对传统医药及替代医药的规范化管理,并纳入本国的卫生保健系统;促进传统医药及替代医药安全性、有效性及品质标准研究,保证民众对传统医药及替代医药的可获得性

及药品费用可承受性；促进传统医药及替代医药的合理使用。

表 1-1 近十年来植物药销售总额及地区分布情况

地区	销售额 (亿美元)			
	1994 年	1996 年	1998 年	2002 年
欧洲	60	70	75	95
东南亚国家	27	27	30	40
日本	18	24	24	29
北美洲	15	16	38	70
其他国家	5	3	9	12
合计	125	140	176	246

资料来源：IMS market analysis 及 Phytopharm Consulting 之分析

美国和欧洲食品药品管理部门，也相应地制订有关传统药物的新管理条例。2004 年 6 月，美国食品药品监督管理局（FDA）制订植物药管理条例不像过去坚持要求传统中药的单一化学成分分子，只要有历史文献资料说明该药有治病的历史记载，便能较快地进入Ⅰ期和Ⅱ期临床试验，但进行Ⅲ期临床试验（治疗）和申请作为新药（new drug application, NDA）则需要有完整的安全性和疗效数据，植物药的生产需要有优良或规范化农业生产（good agriculture practice, GAP）和优良或规范化的工厂生产（good manufacture practice, GMP），品质控制需要有全面的化学和生物学分析。美国 FDA 修订对植物药管理条例的原因是：①营养品和功能食品辅助剂工业产值一年达 20 亿美元；②对单一分子、蛋白类及植物药首先发放许可证；③有许多高新技术方法可用于控制药品质量，包括分子指纹图谱 LC/MS，基因组学和蛋白质组学指纹图谱，以及功能基因组学及复杂的作用机制。

下一代植物药将是应用整个提取物，由分离单一活性分子→合成单个分子→鸡尾酒式药物→多组分药物（复方植物药）模式过渡（见图 1-1）。

为什么现在注意植物药，因为许多老年性疾病涉及多方面的因素，认识到治疗需要多成分（组分）如鸡尾酒疗法，治病模式发生转变，把生物学作为一个整合系统，由还原法途径向系统化途径模式转变。

在这样的形势下，我国的中药要实现现代化面临诸多困难和挑战。

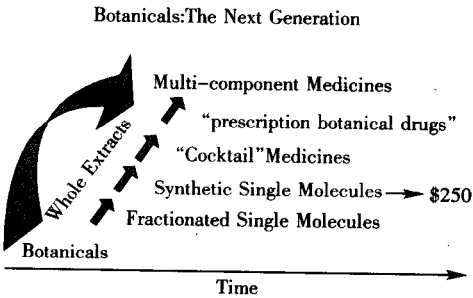


图 1-1 下一代植物药研发的模式

二、我国中药现代化面临的挑战

首先是印度制药业的发展对我们的挑战。1995 年前印度制药企业数量多达约 8 000 家，

年产值约 40 亿美元, 药物品种少, 仅有约 400 种西药原料, 1/4 药品依赖进口, 未开发出世界级新药。1995 年以后印度政府对制药业调整政策, 开放药价, 同意药价上浮, 引进外资, 鼓励出口, 是美国植物药市场主要供货商, 发挥民族药物优势, 利用亚热带植物资源开发新产品, 重视创新药物的研发, 努力与国际接轨。印度制药业采取的市场战略是: 用仿制药进行原始积累, 专利法不保护药品; 用普通药打入市场——2000 年普通药出口 16 亿美元, 用低价开拓国外市场。印度 Cipla 药厂生产的一种抗艾滋病 (AIDS) 药药费一年仅 350 美元, 同样的药美国产则需 7 万美元。印度采取先仿制后创新, 目前已有 20 家药厂得到 FDA 批准。

通过上述措施, 印度正在向制药强国转变, 表现在: ①向国际化发展, Cipla 公司生产的有些药品销往世界 100 多个国家, 此外, 还有 Reddy Lab, Ranboxy 等药物公司也成为世界级医药企业; ②收购西方药厂, 如收购 Caraco 制药公司、德国 Bayer Basics 公司; ③开发专利药物, 已有 3 个专利新药 (RBx2258, RBx6198, RBx7644 (Ranbenzolid)) 转让给欧、美制药公司; ④生产通用名药进入国际市场。

印度制药业快速发展的原因主要是: ①高薪吸收人才, 十分重视创新; ②有效参与国际竞争; ③实行有效的市场战略; ④有眼光的企业家和企业; ⑤印度属英语语系国家, 有语言上的有利条件。

概括起来, 印度依靠政策扶持和通过非专利市场的潜心开发, 已找到了一条适合该国制药工业发展的成功道路。在世界制药工业中, 印度已成为中国的主要竞争对手。

再看看我国台湾中药产业研究规划及市场现状。台湾国科会 (相当于自然科学基金会)、经济部及卫生署制订了至 2008 年中药研究发展规划及目标, 分为 15 个子课题, 落实承担单位及经费支持额度。在中药产业方面, 目前台湾有中药制剂厂 195 家 (已实现 GMP 者 78 家), 资本额大都在 2 000 万元到 5 000 万元之间, 多属于小型工厂, 超过 1 亿元的厂家有胜昌 (3.6 亿)、顺天堂 (2.52 亿)、科达 (2.2 亿)、港香兰 (1.92 亿)、正和 (1.2 亿) 等, 从业人员约 4000 人。2002 年中药总产值 48.1 亿 (不包含保健食品), 比 1995 年增长近 4 成。台湾中药厂将于 2005 年 3 月全面实施 GMP。

台湾卫生署中医药委员会预测, 到 2008 年中药相关产业总产值将达 2000 亿台币 (大约相当于人民币 500 亿)。2004 年 5 月 1 日起实施中华中药典, 收载 200 种中药材。凡供制造、输入之中药材尚未收载于中华药典及中华中药典的药材, 仍应按药事法相关规定, 确保品质及规格, 以保障民众用药安全。

日本和韩国对中药产品的品质及传统中药复方的现代化研究和开发方面也走在我国的前面。他山之石, 值得我们借鉴。

三、我国中药现代化面临的机遇

目前传统药 (主要为中草药产品) 在国际市场销售额已超过 240 亿美元, 每年以平均 10% 左右的速度递增。日本的救心丹, 韩国的牛黄清心丸, 德、法国的银杏叶制剂均是开发成功的例子。在国际传统药销售方面, 日本、韩国以及我国台湾占大约 95% 市场。中国中药每年出口仅占 5% 市场, 而进口的“洋中药”也有数亿美元。如此形势, 对我国既是挑战又是机遇, 如何去应对新的挑战是摆在中国医药界面前的大事。中草药有其优势, 也存在许

多亟待解决的问题,要使中医中药走向世界,与国外竞争,出路在于现代化(图1-2)。

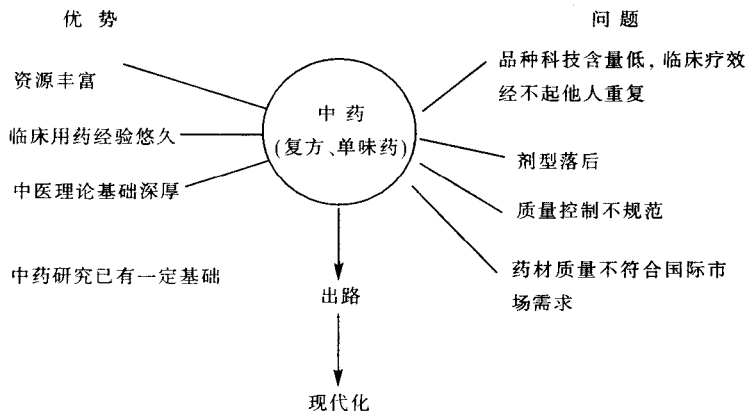


图1-2 中草药的优势、问题及出路

四、中药现代化的对策

我国科技部、国家计委等八部委2002年颁布了“中药现代化发展纲要”(2002~2010),主要内容包括:指导思想、基本原则和战略目标,重点任务和主要措施。该纲要将有力地推动我国中药现代化的发展。中国内地已于2004年6月对所有药厂全面实施GMP。下面结合笔者的体会提出一些不成熟的看法。

(一) 如何处理中医与中药现代化的问题

中医中药是一个整体,要实现现代化是中医中药齐头并进,还是选择突破口?中医理论如何现代化?难度很大,相当长时间内不易见成效。相比而言,中药现代化容易一些,如果组织实施好,10年内可能会在某些方面取得突破。因此,选择中药现代化作为突破口是时代发展的需要。

(二) 中药现代化的含义问题

围绕中药现代化学术界存在不同的看法。笔者认为,中药现代化目标就是国际化。我们应当参考中医中药理论,通过对一些有效中药复方和单味药的研究,赋予现代医药科学知识的内涵和表述,才能与国际医药学界交流并被认同。

(三) 中药现代化研究目标

中药现代化究竟瞄准什么目标?笔者认为:应当瞄准西医尚无良好治疗方法的疑难病症,而中医中药有其疗效和特色,例如,肿瘤、心脑血管病、神经退行性疾病(阿尔茨海默病和帕金森病)、病毒性疾病(肝炎、艾滋病)、自身免疫性疾病(红斑狼疮、关节炎)、某些皮肤病、代谢病(高血脂症、糖尿病)、功能性障碍(疲劳综合征、衰老综合征)等等。

围绕上述疾病,中药复方、单味药均可研究,目标是二类中药,甚至是一类新药,才能提高水平。对临床有效、销路好的中药产品进行二次开发,提高其科技含量,扩大社会效益。

和经济效益。此外，好的保健品也可开发。

(四) 新药研究选项的几个标准问题

选择什么项目进行开发研究？选择项目总的原则是：有效、安全、成本低、效益高，应公开招标，由专家评审，最后决策。

1. 有效性 指与同类其他药比较，选择项目的药效学要有特点，或是药理活性强，或作用机制新，能有自主知识产权，作用“平平”的一般项目不应选择，否则低水平重复。

2. 安全性 首选药效好、毒性低或无毒性的药物，如果某些药的药效确实很好，虽有一定毒性亦可选用，如抗艾滋病药、抗癌药。

3. 生产成本 生产成本的高低涉及到药品销售价格和厂家效益。成本高药价也贵，病人经济能力承受不了，厂家经济效益相应地也会低。因此，对生产成本要进行预测评估。

4. 市场大小 直接涉及生产厂家的效益问题，首选市场大的药品。某些疾病病人多，市场必大，例如肝炎，中国有几千万病人，如能找到一个好药，市场一定大，生产厂家效益一定高。有的病种发病率低，例如某些遗传病，发病人数少，市场也很小，但是如某药确有疗效，“舍此无他”，市场虽然小，亦可生产。这就要多从社会效益考虑了。

上述四个标准，科研人员和企业家需要综合考虑，全面评估，最终作出选择，决定是否进行开发研究。

(五) 中药现代化的几个技术关键问题

1. 准确的临床疗效评价 要按 GCP (good clinical practice) 标准，采用双盲、随机、对照方法进行新药的临床试验，疗效判断指标明确有意义，检测技术方法灵敏、稳定可靠，才能客观地对药物的疗效作出评估。GCP 指优良或规范化临床试验。最基本的原则是随机、双盲、对照（安慰剂或阳性有效药）。“随机”是进入临床试验的病人应是随机分配入试验组和对照组，而非主观分配；“双盲”指医生、护士和病人均不知道所试验的药品何者为试验新药，何者为安慰剂；“对照”在国外多采用安慰剂对照法，安慰剂指所试药的一种赋形剂，其外观、形状、色泽、体积大小乃至味道都要与所试真药相同。如采用阳性有效药作对照，亦应按安慰剂的要求一样制备。待试验结束后，所有数据由不知情的第三者进行整理和统计分析，然后再揭盲，公布何组为所试新药，何组为安慰剂或阳性对照药。这样做的目的是尽量避免人为因素对疗效评价的影响，所得结果比较真实。有些疾病如危重病人当然不能用安慰剂作对照，可用阳性药加所试新药与阳性药加安慰剂相比较。安慰剂对照涉及医学伦理问题，在我国 GCP 对使用安慰剂对照时一般只适用于慢性非严重疾病，而且安慰剂使用时间不超过 3 个月。“有比较才能鉴别”。新药临床疗效的评价如果不采用 GCP 标准，所得的结果很难有说服力。有人说：中医是辨证论治，对中药疗效的评估不能采用“GCP”方法。“真金不怕火炼”，凡是有效的药品，即使是中药，应将西医辨病与中医辨证相结合，疗效应当在 GCP 中得到确认。

2. 提高中药药理基础研究水平 药理学研究应当回答中药有什么药理作用？为什么有效？为此，应当采用新的靶标，从动物→细胞→亚细胞→受体、酶（蛋白质组学）→基因水平，进行深入研究，不要满足于拿到新药证书，不再继续去研究新药作用的机制。研究得越深入，阐明的的问题越多越清楚，越能延长药物的市场寿命。

3. 中药药效的物质基础的阐明 无论是中药复方还是单味中药，临床有疗效，药理有