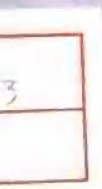


主编 孙曼霁 周廷冲



中国 药物 研究与发展

科学出版社



中国药物研究与发展

主 编 孙曼霁 周廷冲
副主编 陈可冀 韩存志 王 晨
嵇如运 吴征镒

科学出版社

1996

(京)新登字 092 号

内 容 简 介

三十多位专家在调查论证的基础上对我国药物的研究与发展做了战略性、前瞻性的研究,从学术角度阐述了药物研究与现状、问题及对策,提出政策性和体制性建议。对药品规范和专利等当前药物研究中须突出强调的几个方面也做了学术性论述。

本书可供药理学、医学科研人员和管理干部,以及从事科技战略性研究和药物开发部门的人员参考。

中国药物研究与发展

主编 孙曼霁 周廷冲

责任编辑 曾建飞

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1996年5月第一版 开本:787×1092 1/16

1996年5月第一次印刷 印张:9 1/4

印数:1 3560 字数:207 000

ISBN 7-03-005112-2/R·259

定 价: 25.00 元

编 著 者

(依姓氏汉语拼音首字母排序)

- 曹春林 北京中医药大学中药系 教授
陈可冀 中国中医研究院西苑医院 教授
陈润生 中国科学院生物物理研究所 研究员
韩存志 中国科学院学部联合办公室 高级工程师
胡廷熹 中国药科大学 教授
嵇汝运 中国科学院上海药物研究所 研究员
姜廷良 中国中医研究院中药研究所 研究员
焦克芳 军事医学科学院毒物药物研究所 研究员
金少鸿 中国药品生物制品检定所 研究员
李河民 中国药品生物制品检定所 研究员
刘 刚 军事医学科学院毒物药物研究所 博士
刘干中 中日友好医院 研究员
卢 炜 北京医科大学药学院 教授
宋 军 中国中医研究院西苑医院 主治医师
孙曼霁 军事医学科学院毒物药物研究所 研究员
王 巍 上海医药专利事务所 高级工程师
王培玉 北京医科大学药学院 教授
王 晨 中国科学院生物学部办公室 高级工程师
王淑仙 国家医药管理局新药研究管理中心 研究员
吴 蓬 华西医科大学 教授
吴征镒 中国科学院昆明植物研究所 研究员
肖培根 中国医学科学院药用植物研究所 研究员
徐康森 中国药品生物制品检定所 研究员
叶元杰 中国科学院生物物理研究所 副研究员
殷晓进 中国药科大学 副教授
袁 越 军事医学科学院毒物药物研究所 博士
曾衍霖 中国科学院上海药物研究所 研究员
周廷冲 军事医学科学院基础医学研究所 研究员
周 俊 中国科学院昆明植物研究所 研究员
周国安 中国药品生物制品检定所 研究员
诸骏仁 上海医科大学附属中山医院 教授
庄林根 中国医药研究开发中心 研究员
赵 铠 卫生部北京生物制品研究所 研究员

前 言

药品是人民生活中不可缺少的生活要素。医药产业是关系到人类生命健康的具有特殊意义的产业。我国医药业具有悠久的历史 and 灿烂的成就,为保障中华民族的繁衍生息做出了巨大贡献。新中国成立 40 余年来,特别是改革开放以来,我国医药行业取得了长足的发展,在保障人民健康、社会稳定和经济发展中发挥了极其重要的作用。但是,长期以来我国化学药物的研制多实行以仿制为主,随着药品专利法的实施及我国关贸总协定缔约国地位的行将恢复,今后仿制药品将陷入侵权困境。我国 12 亿人民面临服用新药难的问题,这给我国的药物研究与发展带来新的机遇和挑战。因此,对我国药物研制与开发的战略性探讨迫在眉睫,从中央到基层医药界人士都极为关注。我们受中国科学院生物学部的委托,30 余位专家学者在调查研究的基础上对我国药物的研究与发展做了战略性、前瞻性的研究。本书主要从学术角度阐述药物研究与发展现状、问题及对策,提出政策性和体制性建议。此外,还对药品规范和专利、组合化学、群集筛选、计算机推理性药物设计、制剂学、生物工程药物的药物代谢及药效动力学等当前药物研究中须突出强调的几个方面做了学术性论述,希望引起大家的重视,从更广泛的角度研究发展中国药物产业的策略和方法,增强国际竞争能力,使我国成为世界医药强国。

本书的出版得到中国科学院学部联合办公室及生物学部办公室的支持和帮助,谨此致谢。

孙曼霁 周廷冲

1996 年 1 月

目 录

前言

一、	中国化学药品的研究与发展	(1)
二、	中国中药的研究与发展	(8)
三、	中国天然药物资源的调查、研制发展与保护	(18)
四、	中国生物制品研究与发展	(26)
五、	中国生化药物的发展与研究	(39)
六、	中国生物工程药物的研究与发展	(44)
七、	中国抗生素的现状和发展	(48)
八、	中国药物制剂研究与发展	(52)
九、	中国中药制剂的研究与发展	(58)
十、	药物研制规范及专利	(63)
十一、	组合化学与群集筛选	(85)
十二、	生物大分子的结构模拟与药物设计	(106)
十三、	药物动力学研究新进展	(114)
十四、	药代动力学及生物药剂学研究与新药发展	(127)

一、中国化学药品的研究与发展

医药是人类战胜疾病的重要手段,在人类漫长的发展史中起过并将继续发挥重要的作用。它在一定程度上保障了人类的生存和繁衍,促进了人类社会的繁荣和昌盛。随着社会的进步,人们的生活水平不断提高,人们对药物的需求也日益增高。有病治病,无病防病,还要增进身体健康,保持旺盛精力,提高智能和工作效率,延年益寿。药物已成为人们不可缺少的生活资料。

药品的重要性使医药工业勃蓬发展。医药工业在工业生产中始终处于十分活跃的状态,保持持续上升趋势。当前发达国家经济不景气,但医药工业仍出现上升势头。药学科学的发展和医药工业的兴旺给国民经济带来巨大的经济效益和社会效益。

药学科学是研究药物与人体以及与致病体相互作用的科学,是生命科学的一个组成部分。药物对机体的作用以及机体对药物的代谢都是在生物活性物质或生物大分子的参与下完成的。药物作用机理和药物代谢的研究,在阐明生物大分子的结构与功能以至对生命本质的了解方面都将提供重要信息。

(一) 化学药品的过去和现状

我国药学有悠久的历史,在科学发展史上曾经有过灿烂辉煌的一页。两千年前的《神农本草经》记载了 365 种药物,1596 年的《本草纲目》收集了 1 892 种药物,中国人民对世界药学做出了卓越的贡献,至今仍被各国人民所称颂。我国的药学发展在经历了“本草学”和“实验药理学”阶段之后,化学合成药物兴起,现在已经发展成为包括药物化学、药理学、药剂学及制药学等几大类学科及其内含的许多子学科完整体系。新中国成立以来,我国药学研究及化学制药工业迅速发展,建立了学科齐全的科研机构,培养了大批的药学人才,创建了现代制药工业,但和世界发达国家相比,目前我国化学药物的研究与开发还处于比较落后的状态,这主要是因为长期以仿制为主。1990 年生产 783 种药品,仿制品占 97.4 %,创制药品仅 20 个品种,又因实验及生产不符合国际规范(GLP、GCP、GMP)而不被国际上认可,只有 1 种抗疟药蒿甲醚进入国际市场和 1 种重金属解毒药二巯基丁二酸钠得到美国 FDA 的认可。我国化学原料药产量已居世界第二位(美国居第一位),出口数量不少,但创汇率低。人家压价收购原料药,做成制剂再投放国际市场,并反销我国,我们吃亏甚多。而创汇率高的化学药品及制剂因我们做的不合国际规范标准,销不出去。但我国制药有很强的仿制能力,国外上市的新的化学药两三年内我们就能生产使用。我们的差距主要是新药创制能力不强,战略转轨迟,资金不足、启动慢,研制过程不标准化,制剂品种少、质量差。在我国实施药品专利保护制度并即将“复关”的形势下,国家已经充分地认识到新药创制的迫切性和严峻性。现在正采取有效措施,加强领导,制定政策,积极地行动起来。

(二) 化学药品行业面临的新形势

在市场经济中,知识和技术也具有商品性,因而形成知识产权。专利制度是保护知识产权的重要手段,是尊重知识尊重人才的一种体现,可以起到鼓励发明创造,推广成果应用,促进科技进步的作用。随着社会主义市场经济的发展,我国专利制度保护知识产权已经实施。药品固然是特殊商品,但也具有一般商品的普遍性,在商品经济高度发达的社会里,为保护新药研究与开发的权益,药品自然地也被纳入专利保护之列。

药品专利法在我国的实施给我国新药的研制和开发带来新的机遇和严峻的挑战。它促使我国医药科技与国际接轨,它要求新药研究一开始就瞄准国际市场,从实验室研究到临床试用,从试料供应到生产的全过程都必须依照规范运作,这对我国医药科技的发展无疑将起到促进的作用。但由于我国化学药品长期以仿制为主,药品专利法的实施将使我们面临制药侵权的困境。为了迎接这一挑战,在战略上必须以创制新药为主,要研制出我们自己的新药,占有我们自己的专利。但是根据国外和我国的经验,新的化学药研制不是短期内可以见效的,其特点是研究周期长,投资强度大,命中率低,风险多。发达国家研制成功1种新的化学合成药的周期约为10—15年,耗资2亿美元以上,命中率万分之一。但一旦成功,利润可观,两年可以收回投资。我国因为原材料价格低,劳动工资低,研制1种新药耗资只有发达国家的二十分之一至五十分之一。

在我国,战略转变后的前十年内,我们将被迫购买部分国外化学药品生产专利,以每年引进30个新药专利计算,耗资约2亿美元。国外一些先进的化学药物的专利还买不到。我国每年还需进口约7亿美元的药品。10年累计将是我国国民经济的一项沉重负担。

(三) 我国化学药品发展的战略和对策

1. 战略

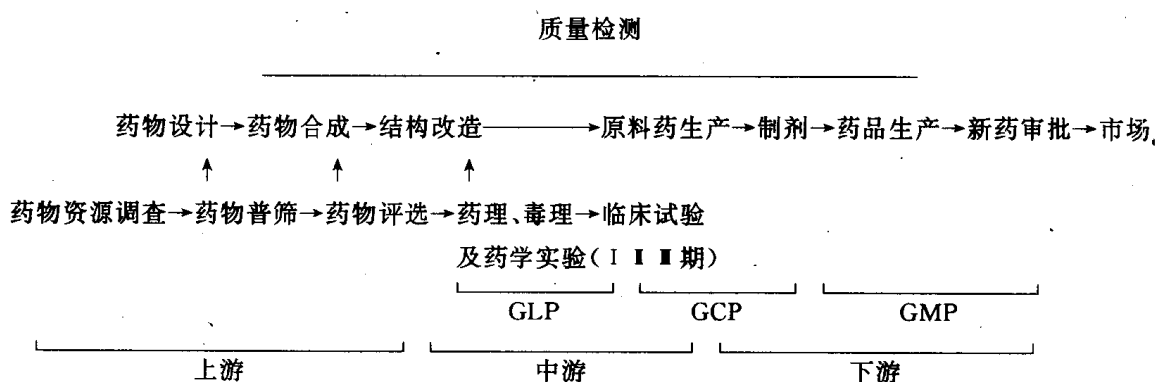
针对当前我国化学药品发展面临的新形势,首先在战略上要把化学药品研究从仿制为主转变到以创新为主的轨道上来。创造新药的指导思想是以创制新药为重点,以与国际规范接轨为导向,以国际市场为目标,坚持高起点、高技术、高效益,实现药品系列化、规范化、产业化、现代化和国际化。发挥全国协调攻关的优势,统筹规划,合理布局,分工协作,相互配合,建立新药研究开发体系。

经国家科委与国家医药管理局及国家卫生部等有关部门协商,1993年1月11日“国家新药研究与开发协调领导小组”宣告成立,并成立了“国家新药研究与开发专家顾问组”、“国家新药与开发常务专家委员会”及“国家新药研究与开发管理办公室”,加上1987年设立的“新药研究基金”和“新药研究基金评审委员会”,新药研究开发体系的组织领导已趋完善并投入运作。

医学科技的战略任务是防治危害人民生命和健康的疾病,控制人口的增长,提高人口素质及健康水平,做好老年保健。根据我国人民病种发生的频率,近期研究重点应放在:防治恶性肿瘤药物、防治心脑血管病药物、防治病毒性疾病药物、免疫调节药物及老年病药物。

我国有 12 亿人口,80 %在农村,全国人民的人均生活水平还比较低,大众化的、常用的、覆盖面广的药品,如传染病、地方病、职业病等防治药物要有足够的保障,这些常用药多数已不受专利约束,而数量品种的需求却很大。它们的生产主要由国营药厂承担,当前的主要问题是生产线改造、药品纯度控制、制剂革新及价格政策。建议国家用贷款予以保护、扶植,以促进发展。常用药品要有所储备,以应付可能发生的大规模自然灾害或突发事件。

一个新药的研究与开发要经过许多步骤。如药物设计与筛选、化学合成与改造、药效学、药物代谢、安全性评价、工艺及制剂、质量检测与控制、临床评价、中试放大、投产上市、市场反馈等。简单示意如下:



目前在新药研究与开发全过程的实施中,有重视中游、忽视下游中的制剂、上游不够落实的倾向。新药研究与开发的决策机构要组织新药研制各个环节的专门小组掌管协调与落实,上中下游环环相扣。

2. 对策

(1) 全速创新:创新才能摆脱我国医药的被动局面,掌握走向世界的主动权。我们要加紧工作,全速前进。但新药的研制周期是很长的,从目前我国药物研究中有苗头的药物来看,预计 2000 年以前可以有 10—15 个新的化学药上市,争取 2—3 个进入国际市场。

(2) 抢仿改造:专利的覆盖面不尽相同,有技术方法保护、药物本身保护、化合物类型保护、剂型保护等。认真地逐个研究药品专利,往往会找到合成衍生物、发展新剂型的空间,这可以解决我国相当一部分用药问题。这个任务最好由制药企业的研究中心(室)承担。要快办,看准后立即向生产过渡。

(3) 老药沿用和老药新用:老药并不一定不是好药,历史证明许多早期发现的老药至今仍然闪耀着自己的光彩。例如以青霉素为代表的一些抗生素、磺胺药、阿托品、麻黄素、吗啡、硝酸甘油、洋地黄、阿司匹林等,历史不可谓不久,都还被人们广泛地使用着,甚至有时还是首选药物。老药新用也有很光明的前途,以前实验模型少,研究手段精度不够,一些药理作用未被发现是完全可以想像的。阿司匹林这个古老的解热药如今又用来减小血液粘滞度以及预防心肌梗塞和脑中风等就是一例。

(4) 株守专利、等待保护期:这当然是下策。但每年总有一批保护期或专利到期的化学药,我们要及早调查研究,做好准备,及时仿制投产。

(5) 购置专利、进口药品:我国急需的新药,特别是还没有着手研究的化学新药,我们将被迫购置国外专利,或者进口部分药品。

(四) 化学药研究中的关键

1. 先导化合物

先导化合物的发现是新药研究的前哨,是药物化学设计、合成、改造的基础。药学的发展史告诉我们天然产物是发现药物的重要源泉,许多疗效确切的药物都来自动物、植物、微生物及矿物中。在现代科学发达的今天,用这种古老的、经验式的随机筛选去发现有药物活性的先导化合物仍然是十分有效和必不可少的。这一发现新药的途径没有专利保护的制约。

生物界蕴藏着丰富的药物资源。不仅是陆上生物,在海洋生物中甚至有更多的药物宝藏。中国的传统医药有着得天独厚的优势。《中药大词典》收录的 5787 个中草药,用现代科学实验方法研究证明大多数都有明确的药理作用,从中已经开发出有效的药物,或可作为先导化合物的单体。但是我们的祖先没有很多地注意海洋生物,开发海洋生物药物是我们当代药学家的责任。海洋是一块广阔的研究天地。我们应该加快天然药物方面的工作(另见第三篇),加快先导化合物的寻找。

2. 药物筛选与实验模型

药物筛选有两个范畴:一是随机筛选,或称普筛,为的是寻找先导化合物。二是定向筛选,即根据已知的先导化合物(含药效团或分子片)定向地设计新化合物,以期筛选出药效更好的化合物来。

当前我国新药研究的“瓶颈”是药物筛选。其中,先导化合物种类不多是制约新药中长期研究的首位因素。没有普筛,就没有新的先导化合物出现。没有先导化合物,定向设计就缺少必要的根据。

欲冲出这个“瓶颈”,要解决两个方面的问题:

(1) 技术性问题:

a. 一物多筛:一个化合物用多个模型筛选,称做一物多筛。新的药理作用往往在新的实验模型上发现。在整体动物、在体和离体器官、细胞水平、亚细胞水平、分子水平等不同层次的尽可能多的模型上去观察药物的作用,往往会发现意想不到的效果。特别值得注意的是利用受体、酶、内源性活性物质、中间代谢物为靶分子在试管内广泛地测试化合物的作用,被认为是多快好省地发现药物的有效手段。对那些稀有受体还可以用基因工程方法构建表达这些受体的细胞株作为受体药物筛选模型。我国不少科研单位已经或正在筹建体现自己优势领域的药物筛选体系或筛药中心。如果能够统一协作把各单位收集到的样品,轮回地在每个科研单位各具特色的模型上普遍地测试一下,一定能找到进一步深入研究的入口处。

b. 超大规模筛选:采用先进的组合化学和群集筛选技术和策略,千百倍地甚至上万倍地加快筛选速度,加大先导化合物的命中率。1984 年以来国外已经成功地用于多肽药物的筛选,并且引伸到寡核苷酸及化学药物筛选领域中来。我国一些实验室正在准备着手

这件事。

(2) 政策性问题:①药物筛选特别是先导化合物的筛选,技术含量低,一旦方法及模型建成即属于技术性常规性工作。工作量大,重复性操作多,这就涉及到由什么人承担、职称及考核如何进行、待遇、任期及任期后归宿等政策性问题。②筛选技术和策略的革命性变化极大地加快了筛选速度,开辟待试药源就成为尖锐的矛盾。开辟药源涉及面广(单位和单位,个人和个人之间),谁去组织、谁去收集、供方有偿还是无偿。各科研单位都有自己建成的模型,如何将收集到的化合物轮转地在各单位建成的模型上测试,真正达到一药多筛的目的。③先导化合物一旦被发现,后续研究由谁并如何承接,发明权及产权归谁所有。

由于科研院所的性质、人员的志向和科研体制,在这些单位中建成几十个或者上百个与自己研究方向相近的筛药模型,进行先导化合物的筛选工作是可能的,但难以形成与国际上可比拟的规模。我们认为最好由制药公司(厂)来操办,按照企业性管理,比较容易解决上述政策性问题。而这些问题在科研院所不具有彻底解决的条件。国外跨国制药公司都设有庞大的筛选实验室,建立上万个多系统多层次的药物测试模型。有的还列目成册,承接世界各国科研院所寄送的样品,已开发形成产业。这是我们应该借鉴的。新发现的前导化合物再由制药公司(厂)投资,并按合同给科研院所承接,研制开发成上市药物。这些后续研究条件,由于专业繁多的限制,制药企业是难以完全具备的,而却是科研院所的优势。这样,科学研究面向经济建设,经济建设依靠科学技术可得到较好的结合。

3. 药物设计

随着数学、化学、物理学及计算机科学的发展,利用分子力学、量子化学、分子动力学计算及计算机图像学进行药物分子设计的研究进展迅速。现在已经利用计算机展示已知三维结构的生物大分子,还可以藉同源相似性原理预测仅知一级结构的生物大分子,构建“定点突变”分子,进而又可以从生物大分子的三维结构用计算机反推作用于此生物大分子的药物应有的化学结构式,提供化学合成,观察药理活性,即所谓的推理性药物设计(rational drug design)。用计算机进行同类药物构象叠合(superimposing),确定此类药物共有的药效团(biophores),可用于设计新的药物分子,进行计算机图形表达的 3D-QSAR 研究。晶体衍射、多维核磁共振及基因重组技术的进步,使愈来愈多的生物大分子及药物活性分子的三维结构被阐明,计算机辅助药物分子设计已成为可能。生命科学的基础性研究在新药研究中大有用武之地。

4. 发展药剂学研究制剂的新材料和新工艺

药物制剂直接关系到药物的疗效,同一个药物由于制剂工艺和制剂材料的优劣,药物的生物利用度相差悬殊。工艺不过关,材料品种少,严重地限制了我国化学药品质量的提高。透皮制剂、缓释制剂和靶向制剂等新剂型的研制在我国十分落后。药剂学是一门综合性学科,不是药学家单独能够完成的。它需要物理、化学和药物代谢动力学理论的指导,需要材料学家、工程技术学家的参与及合作。目前我国还没有沟通这个渠道。药剂学家正被此困扰,急需从全局的高度组织多学科攻关,突破这个屏障,这是创制化学新药的十分重要的一个方面。

5. 基础研究

基础研究是新药研究的根基。许多科学家已经指出,根据疾病的发病机理和药物防治疾病的机理,针对其关键环节及限制性步骤设计化学药物是寻找新药的又一捷径。可以大大减少盲目性,提高命中率,发现特异性很高的特效药物。

生物化学、生物物理学、量子化学、药理学、毒理学、药物代谢学、受体学、酶学、细胞学等学科的研究成果都是新药研究的理论依据。化学新药创制需要基础学科的合作和支撑。

6. 建立国际规范化研究及生产体系

药品生产与国际接轨的核心是新药研制全过程的国际规范化。1993年1月1日我国对药品及专用化学品实施专利保护后,我国医药已进入国际环境,我国制药企业和新药研究将严格按国际标准和规范运作。化学药物研究与开发的各个阶段,国际上都有明确的规定,它们是:

GLP 药品非临床质量管理规范(good laboratory practices)

GCP 药品临床试验管理规范(good clinical practices)

GMP 药品生产质量管理规范(good manufacturing practices)

每个实验室、医院及生产车间又必须依照上述规范制定各自的标准操作规程 SOP (standard operation procedures)。现在我国需要尽快地建立一批 GLP 新药实验室、GMP 药厂及 GCP 临床基地,立即投入使用。从新药研究的第一天和第一个环节起就要瞄准国际市场,这样我国的化学药品在世界上才有竞争力。

(五) 关于发展化学新药的政策

(1) 投资:从国际上看,新药研究与开发的投資主要有两个来源,即企业投资和政府拨款。目前我国已设立国家新药研究基金、国家自然科学基金、部级及省市招标课题基金、863 课题基金等,但制药企业投入力度很小。它们商品意识强,科研意识少,只愿意对即将进入产品生产的研究环节投资,不愿为新药研究长线投资。实际上新药研究的最大经济受益者是制药企业自身。发达国家把制药创收的 10—15% 回归科研,而我国大约仅占 1—2%。要利用舆论导向、行政和经济杠杆引导投资方向。

(2) 队伍:新药研究周期长、风险大。研究与开发的各个阶段又都是严格保密的,不能轻易地发表论文。新药筛选工作常规化、技术含量少。提取晋级排后,工资待遇低。要制订相应政策稳定新药研究队伍。

(3) 协调:目前我国药学研究所分布在卫生部、国家医药管理局、国家中医药管理局、高教部、中国科学院、总后卫生部、国家计划生育委员会、中国医学科学院、中国预防医学科学院等多个系统。协调领导至关重要。

(4) 专利人才:国外大制药企业不仅有自己强大的新药研究与开发队伍,而且有自己的专利律师和专利申请机构。专门研究密切注视世界新药研究动向及专利申请的逐日势态,向董事会提出本企业应该申请专利的技术和成果以及申请的最佳时机。科研人员由于专业的限制并把精力倾注入课题研究,不可能也不会对专利进行如此严密的监视:专利是

一门专业,需培养既懂法律又懂药学的专门人才,长期稳定地钻研下去。

(孙曼霁 周廷冲)

参 考 文 献

中国改革开放辉煌成就十四年. 1993. 中国经济出版社

李松. 1994. 计算机辅助药物分子设计. 军事医学科学院毒物药物研究所

二、 中国中药的研究与发展

我国中药资源极为丰富,是天然药物的主产国,我国应用天然药物的历史、理论、经验及品种等方面,均名列世界前茅。1983—1994年,根据国务院第45次常务会议关于“对全国中药资源进行系统调查研究”的决定,组织了全国范围(未包括台湾、香港、澳门地区)的规模宏大的资源普查,证明我国有12 807种天然药物,我国在中药临床应用及开发新药方面均有显著的优势,在开发高效低毒的中药复方制剂,从单味中药中发现先导化合物及有效成分,并进而纯化合成等方面,都具有较好的条件。若能结合传统用药理论和经验,充分应用现代先进的科学知识和方法,进行研究和开发,将对保障人民健康,丰富世界医药学,做出更大的贡献。

(一) 中国中药材的研究与发展

1. 中药材研究的现状

(1) 中药资源普查:80年代以来中药材资源全国性普查,覆盖我国国土的80%,对30个省(区)、市的近2 000个县(市)进行实地药源调查^[1],收集和初步鉴定了药用植物、药用动物及药用矿物共12 807种,其中药用植物11 146种,药用动物1 581种,药用矿物80种。药用植物中,藻类115种,菌类292种,地衣类52种,苔藓类43种,蕨类456种,种子植物类10 188种。对蕴藏(产)量、收购量及需要量等也进行了定量分析。出版了《中国本草图录》、《新华本草纲要》、《中药志》、《中国常用中药材》等系列专著。

(2) 中药引种:在全国重要的10个植物园及药用植物园中,已引种中草药在3 000种以上,《中国植物红皮书》第1册记载的389种珍稀濒危植物中,有77种是典型的中草药,其中,已有50种引种至植物园^[2]。一些重要的产自国外的中药及药用植物也已在国内引种成功,如西洋参(*Panax quinquefolium*)、白豆蔻(*Amomum cardamomum*)、马钱子(*Strychnos nuxvomica*)、丁香(*Syzygium aromaticum*)、番泻叶(*Cassia acutifolia*)及非洲萝芙木(*Rauvoifia vomifolia*)等。一些重要的野生中药,也已经引种成功,开始变为家栽,如五味子(*Schisandra chinensis*)、川贝母(*Fritillaria cirrhosa*)、细辛(*Asarum sieboldii*)、龙胆草(*Gentiana scabra*)、黄芩(*Scutellaria baicalensis*)以及柴胡(*Bupleurum chinense*)等。一批常用中药已经主要依靠大面积的栽培供应,如人参(*Panax ginseng*)、三七(*Panax noto-ginseng*)、黄芪(*Astragalus mongholicus*)、当归(*Angelica sinensis*)、黄连(*Coptis chinensis*)、党参(*Codonopsis pilosula*)、地黄(*Rehmannia glutinosa*)等,总数已在100种左右。

(3) 无污染中药材(绿色中药)的研究:随着人们生活质量的不断提高,防止由于农药污染给健康所造成的危害,无污染中药材,又名绿色中药材的生产日益受到重视。中国医学科学院药用植物研究所采取包括生物防治在内的综合性技术,首先在兴隆山楂生产基地成功地生产出无污染的山楂,并获得了农业部颁发的绿色食品证书,形成了模规生产水

平。此项技术,也正在金银花、玫瑰花等中药材生产中试行及推广。

(4) 中药材的质量系统研究:中药材的质量好坏直接关系到中药的疗效及安全性,因而是中医药进一步发展的关键之一。为此,在国家有关部门的组织下,成立了“常用中药材品种整理及质量研究”重点课题,对包括大黄、贝母、黄芪、麻黄、党参等在内的 200 种左右常用中药材,从品种、成分、药理、含量测定、质量标准等多方面进行系统整理,目前已完成大部分种类。此项工作,连同中国药材公司对常用中药材的研究整理,对常用中药材的质量,从真伪、优劣的角度,有了更加深入细致的科学资料和数据,为充实 1995 年版及今后的《中华人民共和国药典》奠定了坚实的基础。

(5) 道地药材的研究:道地药材是中医中药在长期生产及临床实践中所形成的珍贵经验,即:凡道地所产的药材,其质量为高,其疗效为好。因而如何使用现代多学科的方法、手段来阐明道地药材的科学原理,是一项十分有价值的研究工作。中国中医研究院中药研究所应用 STLC 或 HPLC 定量、红外光谱和 X 线能量色谱的分析对比,对白芷、当归、川芎、丹皮、牛膝、大黄、花椒、枳壳、艾叶、龙骨等 10 种药材的不同产地进行了品质对比,通过较大量科学数据,初步阐明了道地药材的科学内涵。

(6) 中药材的栽培研究:中药材的栽培,是保证药材供应、提高药材质量最为切实可行的重要措施。中医最常用的 500 余种中药材,主要依靠栽培的已近 50%。结合生产实际,我国已在西洋参、天麻、猪苓、冬虫夏草、肉苁蓉、贝母、砂仁、石斛等栽培方面获得了开创性的成果。中国医学科学院药用植物研究所等已将全国栽培中药材的经验系统总结成为学术专著。

(7) 中药材生物技术研究:生物技术在中药材中的应用如同其他领域一样,显得愈来愈重要,但总的来说这方面的工作开展得还不够深入。利用细胞培养技术生产中药活性成分以及试管苗快速繁殖,是中药材生物技术的两大主流。

利用植物离体细胞、组织和器官培养物来生产有用物质,在中药材方面,目前仅有人参及紫草可达到生产规模。它具有生产周期短,不受地域及气候条件影响的优点,但由于增殖率不够高,产物不稳定,成本较高,因而较难达到商业性生产的水平,因此,目前研究重点一直集中在提高培养物的增殖速度和保持产物的稳定和高产上。

试管苗快速繁殖技术又称微型繁殖技术。其特点是几乎从植物的任何器官、组织都可获得再生植物,而且增殖率很高。在中药材方面,我国已在芦荟、石斛等获得成功。此项技术今后对于中药材的优良种质和濒危品种的繁殖、保存,良种选育,缩短栽培年限等方面,均可发挥出巨大的作用。

近年来,由于植物基因工程的发展,出现了许多新的培养技术,主要有毛状根培养,利用发根农杆菌(*Agrobacterium rhizogenes*) Ri-质粒转移,转化后的表现型是毛状根,以产生植物有效物质。我国已在莨菪类药物、丹参、金荞麦方面获得初步成功。冠瘿组织培养,利用根瘤农杆菌(*Agrobacterium tumefaciens*)的 Ti-质粒转移,转化后的表现型是冠瘿瘤,国外已在留兰香(*Mentha citrata*)上获得成功。此外,利用转基因动植物来生产有用活性成分的技术,被称之为“新一代制药厂”,今后将受到更大的重视。

(8) 药用植物亲缘学的研究:中药材的进一步发展,从长远的观点来看,需要有基础理论的指导。这些理论既可是传统与现代的结合,又具有多学科渗透的特点。药用植物亲缘学便是近年来在这方面正在形成和发展的新兴学科。

生物在系统发育的过程中,彼此形成了亲缘关系。而亲缘关系相近的种类,往往具有相类似的代谢途径与代谢产物,从而往往也呈现出有相类似的药理作用。药用植物亲缘学须是探讨植物亲缘—化学成分—疗效间相关性的一门学问。

我国学者根据亲缘关系以电子计算机及数学模式对药用植物的传统疗效进行了分析^[3,4],研究结果发现,凡传统疗效系数(TRI)超过 300 者,属于显著范围,很值得进一步深入研究,从中发现新药的机遇也将大大增加。对我国药用植物进行了药用植物亲缘学研究的类群已经有:乌头属、大黄属、莨菪类、唐松草属、紫草类、蒲黄属、贝母属、杜鹃属、人参属、小檗属、淫羊藿属、八角莲属及苍术属等。

2. 问题和对策

(1) 我国在珍贵的种质资源保护方面,尚存在不少问题,应从中选择出优良种质供进一步发展;另一方面需要从这些丰富的资源中,利用先进的科技手段,开发出适合人们需求的商品来。

(2) 中药饮片加工:这是中药行业的薄弱环节,不能适应医疗及科研需求,应对国家 44 个重点制饮片厂进行技术改造。

(3) 中药引种方面:应进一步加强药用植物基因库、种子库的建立,防止种质的流失;努力发展常用中药的道地药材,选育优良品种,建立相对稳定、集约、持续型的中药材生产基地使生产规范化、科学化,增加产量。

(4) 无污染中药材的保证:这方面问题较严重。应严格禁止使用有毒的农药,随之而来也将带动生物防治及植物农药的研究。可以预期,21 世纪由于环境保护防止污染及生活水平提高,无污染中药材(绿色中药)将成为中药材中的主流产品。因此,这方面的研究更应受到鼓励和重视。

(5) 中药材的质量鉴别水平的提高:随着中药材有效成分和有效部位的不被阐明,以及各种现代分析仪器和计算机的使用,用计算机来分析判断各种中药材的光谱指纹图,将使中药材的质量鉴别建立在一个更加科学和更加客观的基础上,使之能更好地与国际接轨,应受到应有的重视。

(6) 道地中药材研究的重视:我国道地中药材研究并没有认真组织起来,引起重视。道地药材的研究需要自然地理、植物生理、生态、植物化学、本草研究等多学科的配合,才能真实地揭示其科学本质,制订出道地药材的发展区划,用于指导今后的药材生产和临床实践。

(7) 优良品种的栽培研究需要加强:这方面也缺乏有计划地开展。选育并推广优良品种,缩短生产周期及种类的栽培年限、研究并推广无污染的栽培技术、创造集约及持续型中药材栽培模式、推广规范化及工业化药材初级加工方法等。

(8) 加强中草药植物类群的研究:这方面研究虽已取得一定成绩,将有很大的前途,但仍需重视。例如,我国的五加科植物 23 属中有 18 属(约占 80%)可供药用,172 种中有 112 种(约占 65%)可供药用,而这些类群中的中草药几乎全部均有祛风利湿及活血化瘀方面的作用。因此在对五加科进一步开展抗风湿、治跌打以及免疫性疾病的治疗药物将有广阔的前景,需要加强。

(9) 珍稀濒危药材代用品的研究需要加强:对于珍稀动、植物药材替代品的找寻和研

究,可以使濒危动植物得到进一步保护,解决该类药物临床应用的问题。上述研究在国内刚刚起步,虽已有人工牛黄、人工麝香等药材面市,虎骨的替代品正在研究之中,但缺口仍较大,研究工作需要进一步加强。

(二) 中药方剂的研究与发展

1. 我国中药方剂研究的现状

中医用药经历了从简单到复杂、从低级到高级、从单方到复方的发展过程,目前复方已是中医治疗用药的最主要形式。1990年版《中华人民共和国药典》收录的275个中药成方制剂,单味药制剂仅31个,占总数的11.3%;其余均为复方制剂。1985—1992年卫生部批准生产的11个一类新的原料药中,中药及其有效成分衍生物5个,其中一个来自复方。

当归龙荟丸的研究,开发出了治疗慢性粒细胞性白血病的靛玉红;华佗麻沸散的研究,推动了中药麻醉和莨菪生物碱的开发。

以往的中药药理研究以单味中药为主,近来已转向复方研究为主。根据国内150余种专业期刊上发表论文的统计,1982—1983年两年中,共发表中药药理研究论文1315篇,其中,单味药研究论文1098篇,占83.5%;复方药理论文217篇,占16.5%。1992—1993年两年中,共发表中药药理研究论文1283篇,其中单味药519篇,占40.1%,复方774篇,比重上升到59.9%。

1991—1994年,四年中研究涉及的888个现代经验方的功能主治分析来看,补益类(包括益智、壮阳、免疫等)215方,占被研究总方数的24.4%;作用于心脑血管和外周循环的161方,占18.3%;作用于胃肠功能的78方,占8.9%;抗菌、消炎、解热的67方,占7.6%;作用于呼吸系统的62方,占7.0%;降脂降糖48方,占5.5%;治疗泌尿系疾病、肝胆疾患、骨关节肌肉皮肤和外科病、肿瘤、妇科疾病、血液、神经和精神、五官科疾病的,分别有39、38、36、31、30、27、23和12方,其他治疗作用的13方^[5]。

同十年前相比,1979—1984年六年内,研究涉及的现代经验方223个,其中,防治心脑血管和周围循环疾病的67方,占30.0%,抗菌消炎解热、防治神经精神系统疾病的各19方,分占8.5%,补益方18个,占8.1%,以下依次为:治疗胃肠功能紊乱(7.6%)、肝胆疾病(7.2%)、防治恶性肿瘤(6.7%)、骨关节等外科病(4.5%)、呼吸系统疾病(3.6%)、降脂降糖(3.1%)、泌尿系疾病(3.1%)、血液病(3.1%)、妇科病(3.1%),其他占2.7%。

以上情况说明,十年前,被研究的主要是作用于心脑血管和周围循环、抗菌消炎解热、防治神经精神疾病的经验方;近十年来,被研的现代经验方主要集中在补益药、心脑血管疾病和胃肠药。

以往对经、古方的研究,主要以探讨其药效作用为主,目前,已开始向作用机理、方剂组成、方剂配伍等多方位发展,并出现了中药复方的药物动力学研究等新的方向。在药效学研究上,也从过去的单一指标向多指标研究发展;其中,为配合新药的研制和制剂提高的需要,剂型改造与药效的相关研究也占了相当比例。

1991—1994的四年中,研究涉及的经、古方166个,来自58部中医药典籍。其中,源自汉《伤寒论》、《金匱要略》的44方,宋《和剂局方》的19方,李东垣方10个,《温病条辨》7个,《景岳全书》6个,《丹溪心法》5个,《医宗金鉴》4个。就作用分类而论,属于补益剂的42