

创新中药研制的关注要点*

李国信^{1,2**}, 张颖^{1,2}, 尤献民^{1,2}, 梁茂新^{1,2}

(1. 辽宁省中医药研究院 沈阳 110034; 2. 辽宁中医药大学附属第二医院 沈阳 110034)

摘要:基于现代科学技术及理念的创新中药研究并没有脱离传统天然药物研究思路,在继承与创新中医药理论体系中,基本没有继承,创新又不足,使创新中药新药研究陷入一种尴尬境地。我们在总结“十一五”、“十二五”课题经验的同时,结合即将开展的“十三五”组分中药的研发思路,分析了影响中药新药现代化研究的3个问题并提出了解决的方法:①高水平候选处方的科学筛选始终是中药新药研制的瓶颈,是中药现代化的基本前提;②大力开展中药转化医学研究,制定科学、合理的中药转化模式是推动中药现代化的重要出路和举措;③从组分中药剂型发展和改革的角度,需要遵循传统中医基础理论,综合考虑组分中药成药性的特点,给组分中药剂型的筛选和研发奠定基础。

关键词:处方筛选 转化医学 组分中药 方法学

doi:10.11842/wst.2017.09.002

中图分类号:R28

文献标识码:A

中药现代化是将来源于古典医籍和临床经验的方剂或单味药材,采用现代科学技术手段,在遵循中医药理论,保持临床应用特色和优势的基础上,研制出作用机制明确、高效低毒、剂型优良、质量可控、服用方便、疗效重复性好的新一代中药。在这一思路的指导下,国家和药企在药材GAP基地建设、临床前研究GLP认证、GCP规范化临床评价、制药企业GMP认证等方面都花费了大量经费与力量,取得了丰硕成果,进而使中药从药材基源-实验研究-临床评价-企业生产等众多环节得到国际认可。与此同时,基于现代科学技术及理念的创新中药研究也如火如荼地开展,利用药理活性跟踪等技术,采用化学分离、大孔吸附树脂分离等技术纯化有效部位群、有效组分、先导单体化合物,进而向创新中药新药研发过渡,推出了丹参滴丸、速效救心滴丸等现代中药制剂。但是,从整体来说,未能脱离传统天然药物研究思路,在保持中医药特色和优势方面,继承乏术,创新不足,使创新中药新药研究陷入一种尴尬境地。下面从影响中药新药现代化研究的几个问题

进行阐述。

1 基于传统中医药理论体系下的创新中药新药处方筛选思路与方法

中药处方筛选和发现是创新中药新药制备的首要环节,是能否保持中药多成分、多途径、多靶点整体治疗疾病特色的根本。我们在科学研究中,采用如下方法初步确定创新中药研究处方。

1.1 创新中药新药处方来源的多种渠道

当前,用于中药新药研制的处方来源,主要有三个方面:传统名方、临床经验方(包括医院制剂、协定处方等)和科研方。

传统名方的现代化研究,诸如小柴胡片、理中丸、六味地黄丸、归脾丸等老品种即属此类。今年科技部“十三五”重大新药创制项目再度启动传统名方研制,旨在发扬中医药特色,传承原汁原味有价值的古代方剂,实现古为今用的目标。由于不允许改变原处方组成和功能主治,不允许明显改变提取工艺。因此我们基本没有在此方向开展创新中药研究。

收稿日期:2017-08-11

修回日期:2017-09-07

* 科学技术部“十三五”国家重大新药创制科技重大专项(2017ZX09301019):基于组分中药创新模式的射干新药开发研究,负责人:李国信。

** 通讯作者:李国信,教授,博士生导师,主要研究方向:中药临床药理研究。

名老中医临床经验方、医院制剂及协定方:其是中药新药研究处方来源的主渠道。此类处方药物组成含药材普遍偏多,目标适应病证多半比较宽泛。这类处方分为两种模式研究:一种,治疗病种致病机理比较复杂,作用途径多。例如建立在六君子汤和增液汤基础上我院“十一五”重大新药创制项目《化胃舒制剂》,也是我院的院制剂,为我院名老中医史常永教授的临床经验方,治疗化疗后呕吐,具有升白、止呕、增加肠蠕动、提高肌体免疫力等多方面作用,疗效确切,但是有效组分众多,质量控制受技术条件限制,无法控制,因此按照传统6类中药新药开发。另一种,作用机制明确,治疗病种作用机制明确的经验方,比如我们开发的《冠脉康制剂》,治疗痰瘀阻络型冠心病,那么按照我们的方法化裁到四味中药,分别具有活血、化痰等功效,显示了中医药整体治疗疾病的特色,按照创新中药模式提取出活性组分群,完成了现代中药制剂研究。

科研方,多半由药学、药效学的专家学者通过科研课题逐步培育出来的。此类处方具有一定的研究背景和论证资料,欠缺的是基于中医药理论体系的临床验证支撑。客观地说,青蒿素正属于此类研究,其研究依据来自古代文献《肘后备急方》的支持,并通过大量药学、药效毒理学和前瞻性临床研究得以验证,并获得的众所周知的巨大成功。我们在此方面也开展了射干药材研究,借鉴古典文献研究确定了射干治疗范围;通过临床验证试验明确了临床最佳治疗病种;利用指纹图谱结合多种模型动物整体、组织、细胞、分子水平评价模式相关联,确定了抗炎、抑菌、止咳、抗病毒药效物质基础,进而开发成组分中药制剂,获得了国家“十一五”、“十二五”、“十三五”重大新药资助。

1.2 基于古代医家群体用药规律的筛选思路与方法

综上所述,创新中药研究处方的来源各有利弊,如何筛选与化裁,使其更符合中医药整体治疗疾病的理论体系又能够在现有科学技术条件下开发成创新中药的可能性,现在介绍一下我们的基于古典医籍及中医药传统理论的处方筛选思路与方法^[1]。

1.2.1 借助古代方药数据库,探索相关信息

利用古代方剂数据库,开展如下研究:①确认供研究用方药的古代文献来源;②目标病(症)证用药规律考察;③相关病症(证)用药规律考察;④单一症状用药规律考察;⑤症状集合用药规律考察;⑥单药单一病(症)证分布规律考察;⑦单药全病(症)证分布规律考察;⑧药对单一病(症)证分布规律考察;⑨药对全病

(症)证分布规律考察。通过上述考察,借以实现的目标:①筛取针对目标病(症)证的古代首选和常用药物;②筛取针对目标病(症)证的古代首选药对和常用药对;③筛取针对目标病(症)证的古代最佳药物集合(小复方);④确认单药和药对古代最佳适应病症。进而为候选方药的确定提供有重要参考价值的数据。

1.2.2 目标适应病症的选定

通过数据库建设,在目标病症选定方面建立了如下功能:①围绕现实中医药治疗病种,建立与古代医籍中病症的对-应关系。②建立了古代病症相似、相近、相关的逻辑关系,以便联合检索用药规律。这样,在病症方面实现了古代医家群体总体用药经验的筛选,同时实现相近、相关病症的联合筛选,大大提高了筛选的精准度。

1.2.3 候选药物、药对的筛选步骤与方法

基于处方筛选,主要建立以下三种方法:①干预目标病症首选药物,常用药物的筛选方法。②首选和常用药对的筛选方法。③药物(多种)功能优选的方法。以上三种方法的交叉运用,就把干预目标病症中强度较高的药物和药对初步筛选出来,体现定性与定量相结合的理性筛选。在上述工作基础上,再结合入选药物寒温属性和目标病症的寒热属性,热者寒之,寒者热之,这样便体现了中医药特色和理论指导。当然筛选药物和药对确定后,还有考察现代有关研究的进展,进一步做出判断,方可作为处方确定下来,正式进入创新中药新药研究阶段。

2 基于古典医籍及临床经验方化裁的创新中药新药处方的转化医学研究

中医药是一门实践科学,通过传统中医古典医籍及临床经验方化裁所形成的中药处方是否具有中医药多成分、多中心、多靶点整体发挥疗效的特点尚需要临床应用研究,这也是现阶段众多创新中药研究的瓶颈问题。我们利用“十二五”重大新药创制GCP平台规范化建设项目,在此方面建立了三个路径,用以转化评价此类处方对目标病种的疗效。分别是:①源于文献-证于临床;②源于临床-证于临床;③源于实验-证于临床。

2.1 源于文献-证于临床

这种中医药转化医学模式,是由古代本草、古代方剂、中成药功能主治和当代文献比较互参、程序化遴选治疗目标病症首选和常用药物、药对的7种路径与方

法,循序渐进实现的。如此筛选出来的单药和复方,尽管是历代医家群体治疗目标病症临床经验的提炼与升华,仍然需要当今临床进一步验证,方可作为候选药物确定下来。

2.2 源于临床-证于临床

临床上,饮片、医院制剂和中成药的开据,均按照业已明确的功能主治投放。当用于目标病症时,偶尔可能出现“歪打正着”治愈其他病症的情况,即取得非预期的令人称奇的治疗效果。这需要临床医师有敏锐的洞察力,善于捕捉稍纵即逝的此类现象。并及时加以总结和归纳,作为新的科学发现,通过前瞻性临床研究予以验证,继而另辟蹊径地开展增加新适应病症的新药研究。

2.3 源于实验-证于临床

我们知道,在全面递交Ⅱ期临床前研究资料基础上,获批逐步开展Ⅰ-Ⅳ临床研究,是中药新药经实验(药理学、药效学、毒理学)研究过渡到临床研究的基本形式。此类研究严格执行CFDA相关规定,按照中药新药研制和审批的程序规范化操作。本文所说的“源于实验-证于临床”,区别于中药新药的研发过程,存在于中药创新药物研究的实践中。

在常规中药新药研制过程中,先期需将研究药物(主要指复方)确定下来,方可正式进入Ⅱ期临床前研究。因此,前期药物研究的缜密程度和科技含量的高低,直接关乎后续新药研究顺利与否,新药疗效水平,以及研究成功的几率。基于这一角度,创新药物的确定理应是一个比较复杂的不断优化、不断评价的过程。优化评价研究越精细、越到位,推出的创新药物的论证强度越高,Ⅱ期临床前研究和后续研究的风险就越低,最终研究上市的创新中药品种的疗效才能是上乘的,经得起推敲的。

因此,开展基于处方结构优化、处方最佳剂量配比优化、以生物效应为指标的创新药物处方最佳制备工艺研究和临床评价研究,为中药新药Ⅱ期临床前研究输送经过转化医学研究和评价的中药创新药物。这种源于实验-证于临床的转化医学筛选模式,改变了中药创新药物传统的经验决策方式,更具理性和科学性。

当然,以上三种形式的“证于临床”,应在符合伦理规范的原则下实施。

3 中医基础理论对组分中药剂型筛选的影响

中药方剂是中医临床防治疾病的主要形式和手

段,但“方”和“剂”连用根本含义是指群药相并,调和所宜。因此选择剂型之前应全面考虑中药药性及其成药性特征。中药制剂的演变过程,从以初步提取为前处理的第一代制剂丸散膏丹,到以初步除杂为前处理的第二代制剂颗粒剂、片剂等,目前第三代中药制剂的特点是以中药材精制纯化为前处理的组分层面。中药剂型并非单纯的制剂学问题,它与化药剂型有本质区别,对化学药物而言,同一药物不同剂型之间的区别仅在于赋形剂的不同,主药是完全相同的。而中药制剂不同之处多在于中药的前处理,处理方式不同会引起药效物质基础的变化,最终导致药物治疗病种的巨大差异。因此,制剂的前处理过程对组分中药的成药性、有效性和安全性至关重要。它是一个系统工程,不仅与组分的提取、分离、精制纯化过程有关,其内涵还包括中药的药效物质基础、作用机制、组分的配伍关系、组分ADME/T性质,以及药材的种植、炮制等多个环节。

3.1 基于中医临床最佳适应症基础上的药效物质基础研究

中药药效物质基础研究是中医药现代化战略的重中之重,其根本目的是探明一组或多组能够与临床疗效挂钩的化学组分群,体现中药多成分、多靶点、整合调节治疗疾病的特色。当前,中药药效物质基础研究思路呈多元化态势,主要是因为对中药药效物质基础的理解不同、研究目的不同、学科背景不同、采取的方法不同等。由于相同的中药在不同的复方或不同的疾病状态下药效的取向不同,表达的物质基础也不同,因此其药效物质基础研究要与临床治疗病症相匹配。

本团队在射干组分制剂的研究中,首先建立了基于古代本草、方剂和当代权威文献比较互参、程序化遴选治疗目标病症的方法,并利用课题及医院制剂申报模式开展了临床评价研究,确定了射干临床最佳适应证为感染后咳嗽;然后在确认射干功效及临床应用最佳适应症基础上,利用指纹图谱与药理效应相结合,多层次探讨射干抗炎、抑菌、抗病毒、止咳药效物质基础^[2]。指纹图谱包括射干不同极性提取物指纹图谱、生药血药浓度、血清指纹图谱等。药效学试验选择大鼠足趾肿胀等常规动物模型;细菌感染后豚鼠咳嗽模型及合胞病毒感染后豚鼠咳嗽模型等与治疗病种相近模型;病毒和细菌感染巨噬细胞等体外细胞模型^[3]。测定药物干预上述模型动物或细胞后,模型动物整体炎症、咳嗽次数;肺及上呼吸道器官变化;免疫体系生物标记物;花生四烯酸代谢通路代谢产物变化;SP物

质含量等指标。利用相关分析、回归分析等统计分析方法,分别将指纹图谱各色谱峰与相关药效学指标从整体、器官、细胞、分子水平进行谱效分析,确定了射干抗炎、抑菌、抗病毒、止咳药效物质基础色谱峰。

3.2 基于中医最佳适应症基础上的组分作用机制及配伍关系研究

药效物质的作用机制研究一直是困扰中药现代化发展的主要问题,不是化学对照品缺失,就是以有效部位群多组分协同作用机制来代替,而作为主要药效物质基础单成分逐一开展作用机制研究,进而明确不同组分多途径、多靶点发挥疗效,治疗疾病的报道较少。本团队在确定射干药效物质基础色谱峰并进行化学分离的基础上,对主要活性组分药理效应及作用机制进行研究。采用与临床治疗适应症相近动物模型(细菌感染及合胞病毒感染后咳嗽豚鼠模型),运用均匀设计法,观察单体成分及组分配伍给药后,动物的气道敏感性、肺及上呼吸道器官变化、与炎症体系相关的细胞因子、花生四烯酸代谢产物;与免疫体系相关的T辅细胞平衡,与咳嗽靶点相关的SP物质、NK1、VR1蛋白表达、mRNA表达,从整体动物、器官、细胞和分子四个药理水平进行综合评价。完成了从炎症,免疫,止咳角度探讨射干药效物质成分的作用机制研究;利用均匀设计数理统计结果及验证实验,确定了射干异黄酮活性组分鸢尾黄素-野鸢尾黄素-次野鸢尾黄素-白射干素

抗气道炎症的最佳配伍比例及增效作用关系。

3.3 基于组分最佳配伍基础上药材及炮制工艺研究

传统中医药向来重视地道药材,在实施中药现代化的过程中,首先要从中药材生成源头抓起,许多中医古籍大量收录了有关药材的信息。本团队首先对射干药材进行了系统的研究。根据古典医籍考证,明确射干药材的古产地,综合考虑经纬度、高低海拔、现代主要经销地,GAP射干药材基地等因素,采集国内32个产地不同生长时间的射干样本,通过对不同产地药材活性组分含量测定研究,确定了研究所用射干药材产地。在明确射干药材最佳产地基础上,运用正交试验法,适当调整栽培方法,建立了使药材中活性组分含量得到提高的方法。明确了射干不同采收期^[4],射干鲜品与干品^[5],主根与须根^[6],施肥与不施肥等影响因素条件。并初步建立了谱效关系与一测多评相结合的中药材质量控制标准。依据古典医籍及现代文献报道射干毒副作用,结合药效物质基础的动物肠道菌群代谢动力学^[7]及药代动力学^[8]实验研究结果,对传统射干炮制工艺开展研究,以苷类活性组分转化率为考察指标,建立了基于余热未清证(感染后咳嗽)射干药材减毒增效炮制方法,为射干组分制剂的研制奠定基础。

以上三个方面的关注点,是我们结合“十一五”、“十二五”课题经验总结及未来“十三五”组分中药课题的研发思路,与各位交流。

参考文献

- 1 梁茂新. 制约中药现代化的关键问题和对策. 科技导报, 2007, 25(12): 73.
- 2 李国信, 姜鸿, 邸子真. 射干抗炎药效物质基础研究. 药物评价研究, 2010, 33(5): 384-387.
- 3 Wang G H, Zou G X, You X M, et al. Tectorigenin and irigenin inhibit lipopolysaccharide-induced nitric oxide synthase expression in murine macrophages. *Biomed Res*, 2017, 28 (12): 5412-5417.
- 4 赵玥, 李国信. HPLC法测定不同采收期鸢尾科3种植物中有效活性成分含量. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(11): 39-41.
- 5 吴怡, 李国信, 尤献民, 等. 射干及鸢尾属植物鲜品、干品的异黄酮成份变化及含量比较. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2): 317-318.
- 6 张婧涵, 张晓瑞, 李国信, 等. 射干主根与须根中6种异黄酮类成分的含量比较. 海峡药学, 2014, 26(10): 44-46.
- 7 王光函, 姜鸿, 孟莉, 等. 射干提取物大鼠在体胃肠吸收动力学研究. 辽宁中医杂志, 2013, 40(5): 1023-1025.
- 8 李国信, 王光函, 姜鸿, 等. 射干提取物在大鼠体内的药动学研究. 中草药, 2010, 41(12): 2052-2054.

Points for Attention in the Development of Innovative Chinese Medicine

Li Guoxin^{1,2}, Zhang Ying^{1,2}, Liang Maoxin^{1,2}, You Xianmin^{1,2}

(1. Liaoning Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, China)

Abstract: Based on the innovation of modern science and technology and concepts, the study of innovative Chinese medicine research has not been divorced from the traditional thinking of natural medicine research, in the theoretical system of traditional Chinese medicine, there was basically no inheritance and lack of innovation, which made the research of new medicine of traditional Chinese medicine fall into an awkward position. We sum up our experience in 11th Five-Year and 12th Five-Year, combined with the upcoming 13th Five-Year of the research and development idea of component Chinese Medicine, analyzed the impact of 3 aspects on the modernization of Chinese traditional medicine and put forward the solving methods.

① The scientific screening of high-level candidate prescriptions has always been the bottleneck of the development of new Chinese medicine and the basic premise of modernization of Chinese Medicine; ② It is an important outlet and measure to promote the modernization of traditional Chinese medicine to vigorously carry out the research on the transformation of traditional Chinese medicine and to formulate a scientific and rational mode of transformation of traditional Chinese medicine; ③ From the point of view of the development and reform of component traditional Chinese medicine, it is necessary to follow the basic theory of traditional Chinese medicine, and comprehensively to consider the characteristics of the components of Chinese medicine, and to lay the foundation for the screening and research and development of Chinese herbal medicines

Keywords: Prescription screening, translational medicine, Component Chinese Medicine, Methodology

(责任编辑:张娜娜,责任译审:王 晶)