

对中药现代化及中药国际化发展的思考[△]

刘昌孝*(天津药物研究院释药技术与药代动力学国家重点实验室,天津 300193)

中图分类号 R2-03;R28 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2016)11-1441-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.01

摘要 目的:探讨近年来在中药现代化及中药国际化发展之路上遇到的问题,并提出解决思路。方法:分析中药现代化的必要性,提出目前中药现代化发展中遇到的问题,总结其最新进展情况,并对中药国际化发展思路给出建议。结果:中药现代化发展遇到的问题有:基础研究滞后、产业发展基础薄弱、创新能力差;现代科学理论难以表达传统中药的内涵;资源保护不力,严重影响中药产业的可持续发展;知识产权保护不力,没有自主制订相应的国际标准;适应市场经济的中药现代化多元化投入体系尚未建立等。但中药现代化也取得了一些新进展:整体观认识在提高;中药多成分与药效研究在加强;从药效物质基础阐明中药作用的内涵;对于具有多成分的中药,从植物化学角度建立中药化学成分指纹图谱;应用现代科学对“辨证论治”和“君-臣-佐-使”配伍规律进行研究;“组学”方法和技术的应用等。中药国际化之路应加强国际合作,充分利用互联网优势,将大数据信息引入中医临床和中药产业发展。结论:中药现代化及中药国际化的发展,除需要继承和发扬中医药学传统理论外,还需要运用现代科学理论和先进技术,加强多方合作,加强对大数据的重视与利用。在中医药产业结构和产品的结构调整中,只有建立国际认可的药物标准规范体系,创制具有自主知识产权的中药并以治疗药物身份进入国际医药市场,才能振兴我国民族医药工业。

关键词 中药现代化;中药国际化;大数据;自主知识产权

Reflections on TCM Modernization and TCM International Development

LIU Changxiao (State Key Lab of Drug Release Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the problems about TCM modernization and TCM international development in recent years, and to put forward its solutions. METHODS: The necessity of TCM modernization was analyzed, and the problems about TCM modernization development were put forward; the latest development was summarized, and the suggestions were put forward TCM international development. RESULTS: The problems about TCM modernization development included: hysteretic basic research, weak industrial development base and poor innovation ability existed; modern scientific theory was difficult to interpret the connotation of traditional TCM; poor resource protection badly influenced the sustainable development of TCM industry; there was absence of intellectual property rights protection and relevant international criteria; TCM modernization diversified investment system meeting market economy had not yet been established, etc. Some advanced development of TCM modernization had been achieved: integral cognition had been improved; TCM multiple components and pharmacodynamic research was strengthening; the connotation of traditional TCM was interpreted from pharmacodynamic material basis; for TCM with multiple components, the fingerprints of TCM chemical components was established in respect of phytochemistry; modern science was used to study “treatment according to syndrome differentiation” and compatibility principle of “Jun-Chen-Zuo-Shi”; the method and technology of “omics” were all used. It was necessary for TCM modernization to strengthen international cooperation, fully take the advantage of internet, and introduce big data information into TCM clinical practice and TCM industry development. CONCLUSIONS: TCM modernization and TCM international development not only need to inherit and develop the theory of TCM, but also require the application of modern scientific theory and advanced technology, enhance multilateral cooperation, and emphasize and apply big data. With the adjustment of TCM industrial structure and product structure, our national pharmaceutical industry develop vigorously only through establishing internationally accepted pharmaceutical criteria regulation system, preparing TCM with independent intellectual property rights and entering international market in therapeutic drug capacity.

KEYWORDS TCM modernization; TCM internationalization; Big data; Proprietary intellectual property rights

中药现代化与国际化发展,不仅需要继承和发扬中医药学传统理论,而且需要运用现代科学理论和先进技术。以现代科技为动力,充分利用中医药资源优势、市场优势和人才优势,构筑以企业为主体的国家中药创新体系,实现创新和重大关键技术的产业应用,形成具有市场竞争优势的现代中药产

业才是现代中药的发展之路。本文中,笔者就近年来在探索中药现代化及国际化发展之路上遇到的问题提出自己的想法、思路和实践经验^[1-8],以供同行参考和借鉴。

1 中药现代化的必要性

回顾历史,由中药始祖《神农本草经》到药物学集大成者《本草纲目》,由丸、散、膏、丹等传统剂型到如今各种现代剂型,均是在历史精华基础上历经时代演变发展而来,是在不断继承、创新和具体实践中完善和发展的产物。正因为如此,它

△ 基金项目:国家自然科学基金重点项目资助课题(No.81430096)

* 中国工程院院士,研究员,教授,博士生导师。研究方向:药动学。电话:022-23006863。E-mail:liuchangxiao@163.com

才能长期存在,并在世界医药学界拥有一席之地。因此,中药要想在未来取得更大的进步,必须遵循其自身的发展规律,结合时代特点和实际需求,辩证扬弃、修正创新,促进其现代化发展。

当某个产业、某种产品受着时代和历史经验的制约,难以发展、难以超越时,自然也就面临着生存的风险。科学研究史表明,任何学科的发展要与其同时代相关学科的发展水平处于同步化阶段,才易进步。面对现代医学日新月异的发展,传统的中药必须实现现代化才能适应时代的步伐。中药产业的发展与其质量、资源、工艺、疗效、安全性等科学指标紧密相关,因此必须坚持走现代化之路、谋求创新,不断满足人们对医药健康的更高需求,才能取得更大的发展。

中药的现代化是其国际化的先行之道。中药现代化可将我国中医药历史文献资源和中药材资源转变成现实生产力,形成新的经济增长点,从而进行医药产业和产品的结构调整,振兴我国民族医药工业。只有实现中药现代化,建立国际认可的传统药物标准规范体系,创制具有自主知识产权的中药,才能以治疗药物身份进入国际医药市场。

2 中药现代化发展中遇到的问题

早在“十一五”开局之年,就有专家总结出了困扰中医药现代化发展的难点所在。经过十年的努力,特别是国家“重大新药创制”计划的实施,对推进中药现代化起到了积极作用,但尚有许多问题值得重视。

2.1 中药基础研究滞后,产业发展基础薄弱,创新能力差

目前,有关中药材、中药饮片、中药提取物及中成药的质量标准尚不完善,中药作用机制、物质基础、应用理论、新技术与新方法的开发等方面的研究不够深入,中药生产和质量检测装备落后;具有自主创新知识产权的中药品种稀少,低水平重复产品较多;中药企业大多具有规模小、布局分散、管理水平低、生产工艺落后等特点,产业规模缺乏市场竞争力,这些均是我国中药现代化发展之路上的“绊脚石”。

2.2 现代科学理论难以表达传统中药的内涵

中药的“药性”“功效”“组方”等概念有其独有的内涵,与化学药有所区别,难以用现代科学理论来阐明。中药药性是药物施于机体后产生的作用,是针对机体生理状态所产生的效应;功效是药物作用于机体后产生的对疾病有治疗性的作用,是针对机体病理状态所产生的效应,即功效的表达与疾病的性质具有密切的针对性。这是中医药临证治法、遣药组方的重要依据。药性的“四气”“五味”“归经”“升降浮沉”与疾病的病因、病性、病位、病势密切相关:“四气”说明药物的寒热属性,“五味”说明药物的功能特性,“归经”说明药物作用的部位,“升降浮沉”说明药物作用的趋向^[9-10]。中药的生物效应表达又可推演为药物作用的趋势(升降沉浮)、药物作用的靶点(归经)以及药效活性(功效)等不同的表达模式,这些均难用现代科学理论予以解释^[11-12]。

2.3 资源保护不力,严重影响中药产业的可持续发展

多年来,我国对中药资源保护不力,国内中药资源无序利用,加之中药材和中药提取物的盲目出口,导致濒危物种不断增多,对生态资源的破坏性难以估量。虽然,自2012年开始的新一轮资源普查会给资源的保护与利用带来生机,但规范化中药材种植问题复杂,我国中药企业现有的《中药材生产质量管理规范》(GAP)种植基地远远不能适应现代化需求,中药材农药残留、重金属超标事件频发,提高中药材质量的根本问题没有得到解决。

2.4 知识产权保护不力,没有自主制订相应的国际标准

知识产权、国际标准、技术创新等三大要素是现代创新发展的基础。目前,中医药传统知识和知识产权保护研究与保护措施不力,没有自主制订相应的国际标准,与先进技术交流不够。众多的中药复方虽然临床疗效确切,但长期都是按中医理论和经验用药,对其作用机制的内涵以及与物质基础的关系研究相对滞后。反观国外许多研究机构,如美国、英国、德国,尤其是我国台湾地区及我们的近邻日本、韩国对这方面的研究则日益加强。它们以中药材为原料,形成具有知识产权的产品再进入我国市场,对中药的发展形成强大的竞争之势。

2.5 适应市场经济的中药现代化多元化投入体系尚未建立

目前,我国适应市场经济的中药现代化多元化投入体系尚未建立,传统中药市场正面临外资药企抢占的局面,外企大量收购中药企业,开展新品研发,对本土企业形成了强有力的冲击。

3 中药现代化的新进展

3.1 整体观认识在提高

“辨证论治”和“君-臣-佐-使”等原则是中医用药的精髓^[9](图1),其组方之间的科学配伍规律存在许多未知的难点和疑点需要深入研究和探讨。中药不等于一般的植物药,它必须具备中药应有的内涵;离开了中医药整体观,单纯追求西药化,将使中药研究的路子越走越窄。



图1 中药组方“点-线-面-体”整体观

Fig 1 “Point-line-area-cubic” holistic view of medicinal formula

3.2 中药多成分与药效研究在加强

从已有的研究资料分析表明,许多中药中已知的化学成分在体内运转过程中发生了较大变化,且中药的药效并不是某一成分产生的作用,中药指纹成分的作用和运转过程中的变化均可能使其药效产生变化。随着科学技术的进步,现代分析技术和仪器的发展,许多新的研究方法、组学技术等可以为中药多成分与药效的研究提供有力支持。

3.3 从药效物质基础阐明中药作用的内涵

通过研究中药药效的物质基础可以阐明其作用机制以及对中药传统理论赋予现代科学的解释。笔者曾在国家自然科学基金重点项目研究中,根据当前中药药性研究问题,以传统药味(辛、甘、酸、苦、咸)和功效为主线,提出了“药物-五味-物质-效应-功用”的“五要素”模式和研究思路。在理清思路的基础上,提出以活血化瘀中药的五味药性为切入点,阐述中药药味相关的化学物质-功效相关的生物学基础的内在联系。用现代科学和技术手段开展中药药性理论和内涵研究,“五要素”是转化研究的纽带,攻克与药效作用和不同药味的差异性难点。为此,笔者选择具有代表性的不同药性的活血化瘀药物,采用液相色谱-质谱联用技术、系统化学分离方法等,对活

活血化瘀药物全成分-组分群-类成分进行系统分离和化学表征；以味觉感知细胞分子仿生模型和中药五味药效界定原则为评价模型和指标，对不同活血化瘀药的五味药性物质基础进行评价和确定；分析研究中药五味的客观化表达多元因素对活血化瘀药物的关联信息，阐明活血化瘀药物五味表达的相关性和规律性^[11-12]。此外，要认识到功能靶点是中药直接作用的对象，它与药性关系的研究有助于在整体层面揭示药性理论的内涵。明确了“四气”“归经”与功能靶点的关系和“四气”“五味”与作用方式的关系，即可利用药性理论指导中药的组方和现代药物开发^[11-12]。

3.4 对于具有多成分的中药，从植物化学角度建立中药化学成分指纹图谱

对于具有多成分的中药，从植物化学角度建立中药化学成分指纹图谱，是研究其药效学和药动学的基础。药物进入体内后，其化学成分将产生一系列变化，因此研究化学-药效学-药动学三者间的关系就显得十分重要，这也将对药物作用物质基础及其机制研究起关键性作用。为此，建立中药化学-药效学-药动学的三维研究思路，形成研究体系，配合体外-体内实验，找出化学指纹-药效指纹-药动指纹的关系，鉴别指纹图谱的变化，研究有效部位（成分）的指纹和药动指纹的一致性和差异性，进而建立新的三维模型，既能实现认识中药作用的整体观念，又能为现代科学阐明药物作用的物质基础提供新的研究方法^[9]（图2）。

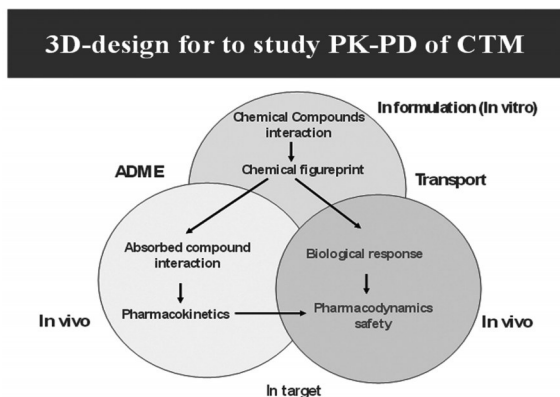


图2 中药化学-药效学-药动学的三维研究思路和研究体系
Fig 2 Three-dimensional research ideas and system of TCM chemistry-pharmacodynamics-pharmacokinetics

中药药动学研究最早引入药代标示物（PK-marker）和代谢标示物（M-marker）的概念，并为识别标示物明确了定义：（1）药代标示物和代谢标示物是方药中存在的物质或在体内过程中形成的代谢物；（2）这些物质与药物生物效应（治疗的药效或毒性效应）有关；（3）这些物质在体内是可以测到的，其浓度变化的经时过程具有一定的药动学特点^[11-13]。

建立化学-药效学-药动学的三维研究体系研究中药药动学面临的挑战来自3个方面：一是基础理论与传统医学的相关性；二是研究方法的难度、研究目标物的微量性和质量的可控性；三是世界先进科学技术的应用，要求中药药动学研究有较高水平以应对外部世界的挑战。

3.5 运用现代科学技术对中医遣药组方规律进行研究

中药配伍的“君-臣-佐-使”，是从多元用药的角度论述各药在方中的地位及配伍后的性效变化规律。它高度概括了中医遣药组方的原则，是“七情”配伍的进一步发展，对研究中药成方和指导临床合理用药具有极其重要的意义。组成方剂的

药物可按其在方剂中所起的作用分为君药、臣药、佐药、使药，“君-臣-佐-使”是中医遣药组方的基本依据，在中医遣药组方中也起着相互制约的作用^[14]。以治疗伤寒表证的麻黄汤为例，麻黄发汗解表为君药，桂枝助麻黄发汗解表为臣药，杏仁助麻黄平喘为佐药，甘草调和诸药为使药。在实际应用时，医者可以根据患者具体情况调整用药，君药必不可缺，臣、佐、使三药可酌情配制或删减。

按现代认识，“君-臣-佐-使”可使中药配伍达到提高疗效、降低毒性，或减毒增效的目的；而其疗效、毒性或减毒增效的物质基础等复杂内容与各成分在体内的转运过程直接相关。这些认识已在笔者前期研究^[1]中得到证明。

近年来，中医药研究者开始寻求与化学、生物信息、数学、计算机等工作进行跨学科合作，采用先进的分析测试技术，力争在研究方法和手段上有所突破。中药复方配伍的研究多数是结合原方的适应证对传统的配伍理论进行验证。研究内容包括：复方中起作用的药物及其相互作用；药物的量的域值；各药物间的最佳比例关系。其次是对有效成分配伍结构进行研究，这是中药复方更深层次的配伍研究，可以解释中药复方的作用机制和阐明配伍结构的合理性。中药复方的拆方研究可获得许多信息，有助于阐明中药复方的配伍组成原理及作用机制，为提高中药质量和指导临床用药提供科学依据。为此，笔者曾以活血化瘀中药的五味药性为基础，提出以药性为主线的技术路线的设计原则，体现了本研究内容与计划的内在联系和相互制约关系及与目标的统一性^[14-15]。

3.6 “组学”方法和技术的应用

采用新近发展的“组学”方法和技术来认识中药的作用机制、作用物质基础和安全性是值得提倡的^[16-20]。应用最新的代谢组学方法对中药进行研究，对科学认识中药的安全性、提高我国中药研究水平将起到积极的推动作用。因此，依据以上思路和概念，可提出基于代谢组学的方药指纹-药代标示物-药效靶标三维模式的药物作用物质基础及作用机制研究的基本思路。

4 中药国际化发展之路

4.1 国际合作

中医中药在世界的影响力日益增强，中医药界的国际交流与合作日益广泛和深入，国际社会对传统医药的接受程度也越来越高。因此，有能力对外发展的中药企业应抓住机遇，逐步开拓国际市场，建立中外医药开发、交流、合作的平台，这对促进以合理方式共享资源理念的传播和推动传统医药文化产业发展将产生积极作用。如我国某中药企业与俄罗斯李维斯特公司合作，为俄罗斯西伯利亚地区的植物药提供了发展机遇。

4.2 大数据与互联网

将大数据时代的理念与技术引进传统的中医药领域，将大数据信息用于分析中医临床和中药产业发展内容是中医药现代化研究和发展的课题。

笔者在2015年9月27日召开的世界中医药大会“中医药海外发展论坛”讨论会上曾说到，谈大数据或者医疗大数据通常需要考虑4个方面：（1）大数据的来源，这就涉及到建库，包括标本库、样本库、数据库；（2）大数据的产生，即样本如何转化成数据，这需要借用多种仪器；（3）大数据的计算，即找出相关关系，这需要利用超算、云计算、存储、互联网传输等；（4）大数据的应用，包括疾病的诊断、治疗、预测以及防范评价。从发展战略层面来看，还有更多更深层次的问题需要考虑。对

我国而言,首要的一点是保证人类遗传资源在群体上的安全性,针对这一点,科技部出台了《人类遗传资源管理暂行办法》,将进一步限制我国的遗传资源外流。对个体而言,要有充分的知情同意、伦理认证以及隐私保护权,虽然“共享、共有、共为”是大数据领域的发展趋势,但在这个过程中,数据贡献是一个与时俱进的辩证过程,不能有强迫行为发生。

笔者在此论坛上还提出了海外发展的四点建议:第一,抓好“一带一路”发展契机,在认识“一带一路”发展的重要使命中开拓世界中医药学会联合会的发展思路。发展世界传统医药是世界卫生组织倡导回归自然的人类健康理念的重要途径。从东到西,东方医药包括中医药、韩国医药、日本汉方医药,其中中医药占有重要地位;往西为回回医药、伊斯兰医药、印度医药、埃及医药、希腊罗马医药、德法传统医药以及北欧传统医药;加上北美、南美国家自然疗法,形成了强大的世界传统医药体系。第二,在今后的世界中医药大会上发扬我国传统医药大国风范,开设上述传统医药的专题论坛,办成以我国领头的世界传统医药大会。第三,我国中医药院校对外教育人才的培养需要创新,利用我们现有的优势办好国际学院,学习美国中医药学院的办学理念 and 模式,培养一批既有学位又有执照的人才,以利中医药融入世界。第四,既要研究《中国药典》收录的中医药产品,也要研究美国草药药典、欧洲草药药典、英国草药药典,这对中医药产业发展、产业交易、学术交流具有重要的意义。

5 结语

就医学而言,从个体与群体、外环境与内环境、结构与功能、局部与整体等方面看待中医与西医的差异,不同医学体系有不同的理论。西医基本是还原论的医学,对病的发生发展、诊断治疗均是从整体-器官-细胞-分子-靶点入手,却忽略了机体、内环境、外环境,甚至社会、生活等因素。而中医药的理论是在经验基础上总结而成的,它注重整体调节,是一种“整合医学”。硬是要从靶点-分子来认识,可能永远认识不了中医药。西医学和中医学既不同等于简单的鉴定科学,更不属于简单的分子医学。中西医学的发展离不开整个社会大力发展科技给其最新的技术支持,更需要应用大数据普及医学知识和卫生保健知识,共筑人类健康的长城。

综上所述,中药现代化及中药国际化的发展,除需要继承和发扬中医药学理论外,还需要运用现代科学理论和先进技术,加强多方合作,加强对大数据的重视与利用。在中医药产业结构和产品的结构调整中,只有建立国际认可的药物标准规范体系,创制具有自主知识产权的中药并以治疗药物身份进入国际医药市场,才能振兴我国民族医药工业。

参考文献

- [1] 刘昌孝.中药药代动力学研究思路与实践[M].北京:科学出版社,2013:1-308.
- [2] 刘昌孝,张伯礼,杨胜利.生物医药前沿论坛:代谢组学与中药研究[M].香港:香港医药出版社,2007:4-128.
- [3] 刘昌孝.代谢物组学在中药现代研究中的意义[J].中草药,2004,35(6):601.
- [4] 刘昌孝.中药药代动力学研究的难点和热点[J].药学学报,2005,40(5):395.
- [5] 刘昌孝.我国药代动力学研究发展的回顾[J].中国药学报

志,2010,45(2):81.

- [6] 刘昌孝.系统生物学与中药现代研究:一[J].天津中医药大学学报,2006,25(3):115.
- [7] 刘昌孝.系统生物学与中药现代研究:二[J].天津中医药大学学报,2006,25(4):191.
- [8] 肖学风,刘昌孝.基于代谢组学的降脂中药的作用物质基础及作用机制研究探索[J].天津中医药大学学报,2009,28(1):54.
- [9] Li YZ, Wang YL, Tai W, *et al.* Challenges and solutions of pharmacokinetics for efficacy and safety of traditional Chinese medicine[J]. *Curr Drug Metab*, 2015, 16(9):765.
- [10] Liu CX, He X. Role of drug transport and pharmacokinetics in drug efficacy and safety: part 1[J]. *Curr Drug Metab*, 2015,16(9):730.
- [11] Xiao XF, Qiao XL, Hou WB, *et al.* Studies on pharmacokinetics of pharmacokinetic-markers in Huanglianjiedu decoction to cerebral ischemia reperfusion model mice[J]. *Asian J Pharmacodyn Pharmacokinet*, 2008,8(4):287.
- [12] Lu T, Yang JL, Gao XM, *et al.* Plasma and urinary tanshinol from *Salvia miltiorrhiza* (Danshen), can be used as pharmacokinetic markers for cardioprotective pills, a cardiovascular herbal medicine[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008,36(8):1578.
- [13] Liu HF, Yang JL, Du FF, *et al.* Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of *Panax notoginseng* extract to rats[J]. *Drug Metab Dispos*, 2009,37(12):2290.
- [14] 张铁军,刘昌孝.中药五味药性理论辨识及其化学生物学实质表征路径[J].中草药,2015,46(1):1.
- [15] 刘昌孝,张铁军,何新,等.活血化瘀中药五味药性功效的化学及生物学基础研究的思考[J].中草药,2015,46(5):615.
- [16] Liu YP, Si DY, Zhang ZP, *et al.* An integrated metabolomic method for profiling of metabolic changes in carbon tetrachloride induced rat urine[J]. *Toxicology*, 2009,256(3):191.
- [17] Liu CX, Yi XL, Si DY, *et al.* Herb-drug interactions involving drug metabolizing enzymes and transporters[J]. *Curr Drug Metab*, 2011,12(9):835.
- [18] Liu CX, Li C, Lin DH, *et al.* Significance of metabolomics in drug discovery and development[J]. *Asian J Drug Metabol Pharmacokinet*, 2004,4(2):87.
- [19] Liu CX, Si DY, Wan RZ, *et al.* Metabonomics in research of natural drugs and traditional Chinese medicine[J]. *Chin J Nat Med*, 2008,6(2):82.
- [20] Kanai Y, HE X, Liu CX. Delineation on therapeutic significance of transporters as molecular targets of drugs[J]. *Chin Herb Med*, 2011,3(3):168.

(收稿日期:2015-12-14 修回日期:2016-01-05)

(编辑:胡晓霖)