

中药的可知性与新视角

□ 惠永正 (国家科学技术部)

今年7月,我国第一个中药现代化科技产业(四川)基地正式挂牌启动,四川省政府随即召开了“中药现代化专题报告会”。惠永正副部长的报告提出了中药的可知性以及中药现代化的新视角,为中药研究开发指出了方向和方法,值得一读。尤其是,这一报告可读性极强,相信任何读者都会一口气读完。故本刊摘要发表,以飨未能与会的读者。

张省长、李省长、各位领导、各位同志:

今天下午,很高兴有机会跟各位领导、各位同志一起就中药现代化问题谈谈我个人的一些思考。在四川讲这件事非常有意义,就全国而言,四川从领导层面上讲是最重视、最直接、最快布置中药现代化工作的省份。现在大家都在思考,在新的时代下,如何加快发展。小平同志提出的“发展才是硬道理”是非常正确的,只有国家经济发展,综合国力增强,才能面对各种问题。要发展经济,提高科学技术水平是关键。中央已明确强调,经济发展战略是科教兴国与可持续性发展。要摒弃过去那种只重视数量、低附加值、重复建设、以破坏生态为代价的发展模式,追求以技术进步、提高附加值、人与自然和谐相处为特征的发展模式。信息产业是非常重要的,如四川的“托普”公司做得很好,生命产业也十分重要,包括农林产业及其农林产品加工业、环保产业、生物医药产业等。在生物医药产业中,如何才能找到突破点呢?我国是制药大国,但到目前为止我国95%以上的化学药品可以说是仿制的。随着我国经济走向世界,知识产权保护已发展到了新

的阶段,我国于1993年重写专利法,不但要保护化合物的制造过程,同时还要保护化合物本身。那么,靠仿制已经不行了,只有靠创制新药。但创制新药谈何容易,一般需5~10亿美元,要用10年以上的时间。国外医药产业通常以高投入来获取高回报。对我国来说,因为投入有限,这种模式暂时不可行,化学合成药将受一定限制。在基因工程药方面,我国做了大量的工作,但应用范围较窄。中华民族几千年来积累的传统中医药,在新的时代就有巨大生命力了。中药现代化,是一个非常重要的命题。忽视中医药是民族虚无主义,是绝对错误的,但是墨守成规不搞现代化也是没有出路的。搞中药现代化,对中医药的发展还需要有一个通盘考虑。即:我们要让中医特别是有成就的老中医仍然用经典办法发展中医药,去治病。但仅仅这样是不够的,中医药专家讲的话我都听不懂,外国人又怎么听懂呢?又比如中药蜡丸,要分成小粒才能吞下去,这已不合时代发展的需要。中医学理论讲的阴虚、阳虚,用现代科学目前还讲不清楚,但绝对是有道理的,应该逐步搞清机理。中医药要继承又要发展,关键

是要引导其走向世界。几个月前,我与美国 FDA 负责人员谈及中药,发现美国人对中药的态度与一年前相比,有很大改变。台湾对中药认同程度非常高,民众非常喜欢;香港开始筹建数码港后,已开始运作中药港。董建华在施政报告中讲,香港要发展四个领域的创新科技:影视业的高科技中心,这有难度,好莱坞已达很高水平;服装设计中心也不容易超过巴黎、米兰;而数码港、中药港很可能做到世界水平,有关科研院所、投资者都非常热心。但是要指出的是在中药方面内地更有优势,我们如能高高举起这面旗帜,从实际出发做好这件事情,那么前途不可限量。四川省委、省政府,以及各方面包括产业界、科技界、学术界对发展中药事业都表现出高瞻远瞩的眼光。四川在发展中药产业方面得天独厚,天时、地利、人和都占全了。天时:回归自然,从自然界中获得更多的药物已成为世界潮流。地利:四川人杰地灵,有丰富的中药材资源,是“中医之乡、中药之库”。人和:领导支持,有优秀的科研队伍、出色的企业家,有良好的创业精神,各方面都非常关注中药产业。机不可失,时不再来,应抓住机遇发展新中药经济。我每次来四川都感到深受鼓舞,因为四川在认真地培育一些新的产业,如软件、家用电器等。四川经济要发展,靠谁都没用,只有靠四川的九千万人民在省委、省政府的领导下努力奋斗,发展具有自己特色的经济模式和高附加值产业,找到新的经济增长点。中药产业的产值一年不是说几亿、十几亿、一二百亿,到 2005 年,如果四川的 GDP 达到 6000~7000 亿,中药产业的产值应占到全省 GDP 的 10%,即中药有关产业营销额达到 600~700 亿,才可以说中药产业对四川省的经济发展做出了实实在在的贡献。我们应该从发展经济的大空间来认识中药现代化产业的问题。

我想从多个角度来谈中药现代化的问题,谈我个人的认识及国家已经开始进行的实践和探索工作。有些问题要先讲清楚,比如说中药有用吗?民族虚无主义者认为中药没有用,但人民群众和专家都肯定中药是有用的。对北京、上海、广州三个城市 1543 户居民的调查表明:有 41% 的人认为中西医结合治病各有千秋;有 31.1% 的人认为中医药的疗效更好;有 23.5% 的人认为西医药疗效更好,但这部分人也未否认中医药

的作用,总的来说,没有人认为中医药无用。中、西医药都要发展,并不是哪个有用、哪个无用的问题,而是什么疾病用中医药疗效更好,什么病用西医药治疗效果更好的问题,更主要的是中西医结合治疗的问题。

调查一下中国 2000 年来的历史,把中国人口与中药材的品种数量作图列表,我发现有一些很有意思的结果(见下表):

年 代	中 药 品 种 数	人 口
公元 0 年	《神农本草经》365 种	
汉 平 帝 2 年(公元 2 年)		6000 万
汉 末(公元 494 年)	《本草经集注》730 种	
公元 659 年	《新修本草》840 种	
唐 天 宝 14 年(755 年)		5300 万
北 宋(公元 1075 年)	《经史证类备急本草》1558 种	
宋 崇 明 2 年(公元 1103 年)		4600 万
元 世 祖 末 年(1294 年)		5370 万
明 正 德 八 年(1513 年)		6330 万
明 末(1596 年)	《本草纲目》1892 种	
清 康 熙 元 年(1662 年)		9180 万
康 熙 18 年(1680 年)	转折点	转折点
乾 隆 末 年(1765 年)	《本草纲目拾遗》2608 种	
宣 统 3 年(1911 年)		45480 万
民 国 37 年		47400 万
1990 年	12607 种	
1994 年		12 亿

从汉代到明代的 1500~1600 年间,不管中国有多少水灾、旱灾、战祸等,人口均在一定水平(5000~6000 万)波动,基本稳定。人口增长的大转折点是康熙 18 年(公元 1680 年),恰巧的是收集的中药品种增加的转折点亦是公元 1680 年左右。

分析上表,我们可以这样认为:用历史的观点来认识,中华民族的繁衍壮大与中药的广泛、长期使用是分不开的。四川药材资源丰富,同时人口也多,也许并非偶然现象。

那么中药是什么呢?有很多人(特别是学化学的人)认为中药就是天然药物而已。其实中药不完全是天然药物,应该说中药是天然资源、中国文化、历史积累、现代研究等等的集合。如果说中药是天然药物,那么就可以去巴西的亚马逊河或东部非洲或印尼、马来西亚找就行了,但那些地方没有像我们所拥有的这样博大精深的中药。这说明中药不单是天然药物,而是上述几方面的集合。

首先中药是天然资源:从地区分布角度讲,中国有东部季风区、西部干旱区、青藏高原,四川介于其中。从品种讲,有药用植物:藻类、菌类、地衣类、苔藓类、蕨类、种子植物类等;有药用动物:麝香、熊胆等;矿物药:砒霜等。从天然资源的角度讲,在世界范围内中国是得天独厚的,物种繁多,可入药品种总数超过一万二千种。

其次中药是博大精深中国文化的一部分。首先表现在其多民族性,有汉医药—中医药、藏医藏药、蒙医蒙药、傣医傣药、苗医苗药、回医回药……都各有其特点。傣药对消化道疾病(如胃病)治疗效果好,藏医药对心血管疾病治疗效果好。联合国发展计划署原驻北京代表说过,拉萨陆军医院的草药制剂是世界上最好的防治高山反应的药,如果把这种药在高山地区如哥伦比亚、墨西哥等推广,市场容量可能很大。中医药的文化特征表现在完整的医药典籍和浩大的理论体系。中医药典籍浩瀚广袤,如李时珍《本草纲目》中记载的很多药物现在都一直在用。中医药有完整的理论体系,是中国传统哲学的组成部分。如它的阴阳五行、整体观中的援物比类,司外揣内,从外在表现来分析内部器官脏腑的疾病,从整体观念出发来分析人体的机能和病理机制。虽然大部分理论的现代科学本质还没有弄清楚,但并不能说它是不科学的,只是我们的认识程度还达不到那种水平。当然,中医理论体系中也有非科学的、主观唯心主义的东西,我们要剔除,要去伪存真。

中药也是历史积累、经验积累的结果。有资料说中药方剂有10万个,其实不止,据我所知,中药的各类方剂达30万个。大量的方剂记载于医药学典籍,部分流传于民间。这是几千年实践的结果,是经过我们的

祖先以生命为代价进行验证的宝贵遗产,是我们的先人几千年实践的结晶。可以说是“上下几千年,纵横数万里”,我们应该理性地去认真思考、研究中华文化的这一瑰宝。

中药是从古到今一代一代医药专家研究的宝贵结晶,是现代研究的结果,是中华民族对全人类的卓越贡献。现在中药仍然有许多值得研究的东西,而且中药是可以认识的,这里举两个例子说明这一点。

1、青蒿素的故事:在70年代的越南抗美斗争中,越南军民感染疟疾,无特效药可治,请求中国政府支持,希望找到治疟疾的新药。当时在中央统一部署下,在全国范围内筛选了几千种中药,发现青蒿治疟效果最好,并从70年代后期开始研究青蒿中治疗疟疾的有效成分。但在出土的西汉马王堆墓(公元前206~公元后23年)中的丝片里已有记载:“青蒿治疟”;葛洪《肘后备急方》(公元281~340年)也有记载:“青蒿截疟”;李时珍在《本草纲目》(公元1596年)中已清楚地说明了青蒿治疟的配方。我们耗费了大量人力物力筛选很多年得出的结果,其实是祖先早已告诉我们的东西。想到这些我就有一种难以名状、震撼心灵的感触,就对我们的先人肃然起敬。现代人从青蒿里分离出了有效成分青蒿素,青蒿素是不稳定的物质,中科院上海有机化学所1973年完成了对其结构的测定,上海药物所将其结构改造后合成了蒿甲醚,更为稳定。目前,我国与瑞士诺华公司合作在云南收集青蒿,提取青蒿素,在北京合成蒿甲醚后做成抗疟药。蒿甲醚对恶性疟疾的疗效超过98%,估计年销售额会超过5亿美元。诺华公司已代我们在几十个国家申请了专利,并由该公司向世界各地销售。因为历史原因,我们只能赚取其中很少的一部分,我希望上述情况今后不再发生。

青蒿素治疟的机理已比较清楚了,疟原虫能穿透血红细胞的细胞壁,而青蒿素亦能进入红细胞,并破坏疟原虫的DNA,杀死疟原虫。青蒿素不仅可以治疟,而且还可用于治疗肿瘤等细胞毒性的疾病,现在世界上很多地方正在做这方面的研究。

2、砒霜的故事。大家都知道砒霜是毒药。有人从1971年开始研究吉林民间验方“713”,该验方由砒

霜、轻粉、蟾酥等味药组成,用于治疗实体肿瘤,如肝癌、胃癌等。1972年哈尔滨医科大学附一院张亭栋教授用其治疗白血病,经药理筛选,拆方简化为单味药砒霜,即用砒霜注射治疗白血病。在1972~1992年的20年中,共收治白血病1200例,完全缓解者占91%,是世界上的最高水平。追踪统计的244例中有54%存活15年以上。正常存活最长者已达24年,现在仍存活,为世界之最。1996年上海第二医科大学教授陈竺等进一步研究表明:砒霜之所以能治疗肿瘤,是因为砒霜能诱导肿瘤细胞凋亡,即自我消亡,和诱导细胞部分分化,即逆转为正常细胞。该工作得到了国际学术界的高度评价,美国权威杂志评论:“……研究者用现代医学科学的最新技术对中医理论进行了科学的阐述。将中医药学治疗肿瘤方面的理论与实践纳入了现代医学科学体系之中。……这是中医药治疗疑难病症的典范。”

下面我国讲讲观察中药的新视角。

中药的多靶性。西药是单靶性,即常常只作用于单个酶上,抗菌或抗病毒是酶抑制剂。中药是多靶性的,如中药小柴胡汤含有多种成分,可治疗慢性肾炎、肝炎、哮喘、皮肤病等多种疾病;绞股蓝含有100多种活性皂甙,也可治多种疾病。每种中药犹如一个小药库,它可作用于多个靶点。这是中医药整体观的现代科学依据。

药理研究者的正、反向思维。创制西药是无中生有,西药的产生过程,首先是设计出某一结构,然后合成类似物,再进行筛选,从小动物→大动物,从小鼠→大鼠→狗→猴子等再到人,从一期临床试验到二期临床试验,最后有一部分品种能获得批准生产。研究一个新药常常需要10年左右的时间,需花5~6亿美元,花了那么多钱必然要收回,所以西药价格必然昂贵。而中药是几千年来,经过我们的祖先以生命为代价,进行了验证的成果,是以人为实验对象研究的成果,临床应用表明有效以后,再用动物做实验,研究其作用机理。这就是说现代中药研究可以是在人使用有效的基础上,再来深入研究为什么。什么药配什么药治什么病,什么药与什么药不能配伍,古人都已说清楚。如砒霜,健康人不能用,病人能用但剂量要少,是以毒攻毒,

在两三千年来多有记载。中药是几千年的经验积累,且有文字记载,是广泛大量的实践验证的结果。由此可知,从中药出发研究新药是一条多快好省的路子。

中药与西药的差异还在于中药具有生物调节作用。西药是直接作用于病变部位、直接杀灭病原微生物、病毒或抑制某一种酶等等,而中药是生物响应的调节剂(BRA),即通过调动人体自身的机能来促使人体康复,注重人与自然的和谐相处。对高龄去世的老年男性的尸解发现,高比例的人群伴有不同程度的前列腺癌,这就是癌与人体相伴几年或几十年,而不危害人体的例子。控制得好,糖尿病也可与患者相伴至生命终结。因此,中药的一种治疗思想是使疾病局限于局部不扩散,让其与生命一起终结。中西医在思维观上不一样,西药直接作用于生物病变部位,同时带来外来刺激,中药是间接地作用于人体,而通过机体作用于病变部位。中医强调环境变化与情绪因素对人体的影响,这种观点合乎实际,现在也已在全世界范围内获得承认。

从科学的角度看,西医药是从分子生物学的水平来认识问题,即与单分子水平有关。中药与分子集合体有关,因此与细胞生物学和结构生物学相关,是整体观念。如日本研究芍药甘草汤治疗痉挛,发现芍药中含芍药甙,甘草中含有甘草甙,芍药甙能阻断细胞膜钙离子通道,甘草甙能阻断细胞膜上钾离子通道,由于芍药汤中的成分能同时阻断钙、钾离子的传输,因此能够治疗痉挛。这就是从分子集合体、细胞膜水平研究的一个例子。

社会老年化进程加快、疾病谱在不断变化。随着社会发展,天花、结核、霍乱、白喉已得到有效防治。而精神疾病、神经系统疾病、肿瘤、爱滋病、老年病、代谢紊乱疾病的危害增大。中国正在步入老龄化社会,老年病的危害增大,中药在这方面有优势。新药研究进程是与疾病谱的发展赛跑,以抗生素为例,在本世纪40年代,青霉素治疗疾病的效果非常好,当时青霉素的价格非常昂贵,一支青霉素值一两黄金。现在很多疾病青霉素都治不了。抗生素已经经历了青霉素→四环素→红霉素→先锋霉素→万古霉素等发展,细菌也在不断地学会怎样对付抗菌素,耐药菌株不断增多,有

的大医院手术室的细菌刀枪不入,是很多种抗生素无法杀灭的。

经济上的考虑。创制西药是高投入、长周期的事,发明一个西药需几亿美金,10年时间。一般研究中药的成功率为1/400,二类新药一般需3~5年,2千万人民币,费用相当于西药的1/100;而三类新药仅花2百多万人民币。比较而言,开发中药成本低得多,可降低医疗成本,缓解医疗改革的压力,而且种植药材的农民可得到很多好处。问题是路走对了么?天然产物的有机化学是一部从自然界中寻找药物的历史。从上个世纪开始,德国、英国、日本、美国等都开展了很多工作,发展了一门很好的学科——天然产物化学,但新药却几十年没有什么进展。如美国癌症研究所NCI,每年筛选极大数目的化合物,但收效甚微,究其原因:一是脱离历史,脱离文化;二是不以临床实践为指导;三是不重视水溶性成分。中国要走出不同的路子,就要重视上述三点。

发展中药事业要千里之行始于足下。

首先,要从源头抓起。即从中药材种植抓起,要保证质量,保持生态,就应搞科学种植。我们在国际上首先提出了良好农业种植规范(GAP)。国家科技开发中心在江苏的银杏实验基地有10万亩。银杏中的黄酮内酯等成分,对癌症、老年痴呆症、心血管疾病都有很好的疗效,已进入欧美国家的主流市场。我很高兴得知四川计划建立40~60个道地药材种植基地,第一批13个基地中有黄连、附子、麦冬等,这很好。

其次,要搞清症候与疾病的对应关系。阴阳五行、活血化瘀、补中益气、芳香开窍,在临床上是什么意思?治什么病呢?这个问题不解决会影响中药的广泛应用,现在已知道了活血化瘀可能与心血管疾病有关,因此要将中医理论表达的症候与各种病对应起来研究。小平同志说:“不管白猫黑猫,抓到耗子就是好猫”。对病人来讲,“不管中医、西医,能治病就是好医”。病人和医生关心的是用什么药治什么病,适用什么症状,有什么禁忌证。如地奥心血康治心绞痛,是何种心绞痛,是急救药,还是一般治疗药,必须讲清楚。对药品监督人员就需要告诉他:某种药有什么成分,比例如何,质量是否稳定,即要建立药品规范。

第三、确定目标走向世界。丹参滴丸、银杏灵两个中药已经美国FDA同意进入临床研究(IND)的预审。美方已同意二期临床实验在中国做,每批200例,需一两千万经费,这已经落实,目前进展不错。三期临床试验在美国做,需五六千万,估计那时大量风险投资公司将争相投资。由美国一家著名药物咨询公司参与并聘请了两位我国最好的心血管专家与两位美国的高级专家作为该药的研究开发顾问,效果很好。发展中药要从药材种植、化学成分、生产工艺、药理、临床研究、销售等每个环节上制定规范,这样中药就能拿到进入世界市场的通行证,价格也会比以前提高10倍、20倍、30倍。否则,只能像过去那样低水平、低效益。

第四,剂型的改革是当务之急。超细粉碎、膜分离、超临界萃取等先进技术都应该用起来。举例来讲,目前欧美时尚不含糖或咖啡因的食品或药物,因此脱咖啡因的咖啡很好销。而中国那么多的茶叶,脱咖啡因的茶却没人做。四川是产茶大省,也可以脱咖啡因之后取个好商品名称,加以包装打扮出口,可赚很多外汇,超临界萃取就可用上了。中药的制剂工艺要借鉴西药的制剂工艺。

第五、中药的知识产权保护刻不容缓。基础研究要加强,信息系统、新引导化合物、作用机理研究等都要加强。要大量搜集验方,成立验方评估中心。如先收集一千个验方,经评估有一百个有较显著的疗效,那么先做成中成药卖,再请科学家做各个方的拆方研究,开发出新化合物以申请专利为目标。

我国的中医药科研力量较强,全国有2500多所中医院,30多所中医高等院校,50多所中医中等学校,有70多所中医药研究机构。四川的科研力量也较强。当今世界潮流是反朴归真,就是从自然界中获取更多的药物。“路漫漫其修远兮,吾将上下而求索”。中药现代化的道路并不平坦,也会遇到很多困难和挑战,我希望四川的中医药界从业人员与全国有志者共同努力,为将我们民族伟大的瑰宝——中药变成全世界人类共同享有的财富,变成我国发展经济、提高人民生活水平的重要源泉而努力。(根据录音整理)

(责任编辑:贾 谦)