

从转换医学的角度谈谈银屑平颗粒的开发研究*

□周爱香** 李洪梅 李小芹 孙建辉

(中国中医科学院中药研究所 北京 100700)

摘要:转换医学是要将医学生物学基础研究成果迅速有效的转化为可在临床实际应用的理论、技术、方法和药物,在实验室到病房之间架起一条快速通道。银屑平颗粒的开发研究就体现了转化医学的理念,其来源于临床经验方,经过基础研究人员的深入研究,最终的目标是将其开发为新药,更广泛地应用于临床。

关键词:转化医学 银屑平颗粒

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2011.01.033

转化医学(Translational Medicine)的概念由美国《科学》杂志 1992 年首次提出 B2B(从试验室到临床),1996 年著名医学杂志《柳叶刀》第一次出现"转化医学"(Translational Medicine)一词,促进了此后转化医学领域的迅速发展^[1]。转化医学的核心是要将医学生物学基础研究成果迅速有效的转化为可在临床实际应用的理论、技术、方法和药物,它要在实验室到病房(Bench To Bedside, 简称 B2B)之间架起一条快速通道。转换医学倡导以患者为中心,从临床工作中发现和提出问题,由基础研究人员进行深入研究,然后再将基础科研成果快速转向临床应用,基础与临床科技工作者密切合作,以提高医疗总体水平。但是在我国,中医在长期的临床实践中总结的一些确有临床疗效,而且安全无毒副作用的秘方、经验方还未能有效地转化为新药或者医院制剂,如何加快中医的转化步伐,扩大中医药治疗疑难杂症方面的应用范围是目前急需解决的问题之一。

银屑平颗粒的开发研究就体现了转化医学的理念,其来源于临床经验方,经过基础研究人员的深入研究,最终的目标是将其开发为新药,更广泛地应用于临床。

一、银屑病的研究概况

银屑病俗称“牛皮癣”,属中医学中“白疔”、“松皮癣”、“顽癣”等病的范畴,是一种常见的慢性、复发性、炎症性的皮肤病。银屑病因其顽固难治,且易反复发作,不仅给患者带来身体痛苦,而且造成了巨大的心理负担,严重影响患者生活质量。其发病率近年来呈明显升高趋势。据估算,我国银屑病的患病率为 0.8%,银屑病患者近千万。银屑病发病以 25~45 岁的青壮年为多,约占 81%,近年来儿童的发病率也在增加。银屑病的病因迄今尚未完全明了,它可能与遗传、感染、代谢、内分泌障碍、神经精神因素和免疫功能、环境诱发等有关^[2]。

目前银屑病的药物治疗主要包括化药、生物制剂、中药^[3]。化药如维 A 酸类、维生素 D 类、糖皮质激素

收稿日期: 2010-11-19

修回日期: 2011-01-11

* 科学技术部科研院所技术开发专项基金(2009EG155594):银屑平颗粒治疗银屑病开发研究,负责人:周爱香。

** 通讯作者:周爱香,研究员,硕士生导师,主要研究方向:中药复方的药理及毒理研究,Tel:010-64285181,E-mail:sinomd@sina.com。

素类、抗肿瘤及抑制免疫剂等,这些药物在治疗中均有不同程度的毒副作用,会使肝、肾和免疫功能受到损伤和抑制。生物制剂主要有重组人细胞因子、生长因子、单克隆抗体、融合蛋白等,这些生物制剂为单靶点,多为蛋白质大分子,价格非常昂贵,临床应用受到限制。中药治疗银屑病采用辨证施治,具有多靶点的优势,但有些单味药如雷公藤、昆明山海棠、喜树碱等和复方制剂如复方青黛丸、克银丸、消银片等,在临床应用中发生肝脏毒性的比例较大。因此,目前临床急需一种疗效确切、副作用小且复发率低的药物。

二、银屑病颗粒的开发研究过程

1. 医院制剂的开发

银屑病颗粒是北京模式口中医医院常山院长的临床经验方,其汤剂或散剂在临床应用多年,效果显著。因银屑病的治疗需长期用药,用汤剂或散剂携带不便,且不易保存,为了将其更好地服务于患者,首先将其开发为医院制剂,用于寻常型银屑病血热风燥,肌肤失荣证的治疗,剂型采用了颗粒剂。

2. 新药的开发研究

该制剂作为医院制剂,临床应用多年,取得良好疗效,为广大患者解除了身心痛苦。为了将银屑病颗粒服务于更大范围的患者,我们考虑将其开发为新药,并逐步阐明其作用机理,因此进行了一系列的基础研究工作,包括工艺研究、质量标准研究、稳定性研究、主要药效学研究、急性毒性研究、长期毒性研究、药代动力学研究以及作用机制研究。

结果表明,银屑病颗粒能明显抑制小鼠阴道上皮细胞有丝分裂,改善皮肤角化过度状态;显著促进小鼠尾部鳞片颗粒层形成,改善银屑病皮肤角化不全状态^[4];明显减轻豚鼠银屑病模型耳部皮肤病变程度,显著降低皮损部位炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、 ICAM-1 、 $\text{IFN-}\gamma$ 及血管内皮生长因子(VEGF)水平^[5],明显增加保护性细胞因子 IL-10 水平,调整血中 T 细胞亚群 CD4/CD8 的比例失衡;促进异常增殖的细胞凋亡;并具有明显抗炎作用,对巴豆油性耳肿胀和角叉菜胶性足肿胀有明显的抑制作用。

急性毒性研究结果表明,以动物能耐受的最大浓度、最大体积的药量灌胃给予小鼠,最大给药量为 208g 生药/kg,相当于临床用量的 536 倍,未见明显毒性反应。长期毒性研究结果表明,将银屑病颗粒灌胃

给予大鼠,连续 26 周,恢复期观察 4 周,银屑病颗粒对动物的一般情况、外周血象、生化指标、主要脏器脏器指数、病理形态学均未见明显影响。

目前银屑病颗粒的临床前研究工作已基本完成,将向国家食品药品监督管理局进行注册,申请临床研究。

3. 银屑病颗粒的应用前景

目前银屑病的治疗大多采用对抗疗法,治疗药物如糖皮质激素、甲氨喋呤、免疫抑制剂、生物制剂等,治疗目的就是隐蔽、减少、消除症状,抑制皮肤症状的表达,使机体处于失衡状态,邪气在体内肆无忌惮,疾病便愈演愈烈。因此导致的银屑病复发就成了理所当然,呈现出反复发作、难以根治、越来越重的特点。

正确治疗银屑病的方法是顺应其向外表达的趋势,因势利导,透邪外出,用透发法将体内失衡因素向外表达,即“遂其愿”、“顺其性”,起到开门逐盗之功。这样使得机体状态平衡后,银屑病便不易复发,更不会恶化。

银屑病颗粒在治疗银屑病过程中“不忌口”,通过药物结合发物(如牛羊肉、海鲜、辛辣类食物等)的诱发功能将患者体内的“毒素或失衡因素”透发出来,达到彻底治愈疾病的目的,可明显减少复发率,且安全无明显毒副作用。

银屑病颗粒的开发为银屑病的治疗提供了一种不同于以往的治疗理念 and 治疗方法。因此,我们将积极推进银屑病颗粒的开发研究,使之成为更大范围的患者提供治疗选择,同时根据银屑病不同阶段、不同证型开发更多安全有效的药物。

三、转化医学理念对药物研发具有重要促进作用

在药物的研发过程中,转化医学的典型含义是将基础研究的成果转化成为实际患者提供的真正治疗手段,强调的是从实验室到病床旁的联接。目前,许多基础研究的成果被束之高阁,未能转化到临床应用,而临床好的处方却在为极少患者治疗,很难用于急需的患者,存在基础研究与临床经验相互脱节的问题,转化医学为我们搭建了桥梁,指引我们未来药物研发的方向,加快将基础研究的成果应用于临床,同时更加明确地根据临床用药经验开展基础研究。

参考文献

- 1 胡楠, 任骏. 转化医学的基本概念. 实用医学杂志, 2010, 26 (18): 3275~3276.
- 2 郑利星. 银屑病发病机制研究进展. 临床误诊治, 2006, 19(5):61~63.
- 3 张雪梅. 银屑病治疗进展. 内蒙古民族大学学报 (自然科学版), 2004, 19(1):92~95.
- 4 邱翔燕, 李洪梅, 李小芹, 等. 银屑平颗粒治疗银屑病的实验研究. 中药药理与临床, 2009, 25(6):82~83
- 5 李洪梅, 李小芹, 孙建辉, 等. 银屑平颗粒对豚鼠银屑病动物模型的实验研究. 2010年全国中药学术研讨会论文集, 2010.

Study on Yinxieping Granules Based on Translational Medicine

Zhou Aixiang, Li Hongmei, Li Xiaoqin, Sun Jianhui

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Translational medicine is to prompt basic biomedical research results into clinical theory, technology, method and practice. It will set up a fastlane from the lab to the ward. The research and development of Yinxieping granules in the treatment of psoriasis indicate the concept of translational medicine. Translational medicine is the in-depth study of clinical experiences. The ultimate goal is to develop new drugs and promote clinical application widely.

Keywords: Translational medicine, Yinxieping granules

(责任编辑:李沙沙 张志华, 责任译审:王 晶)