

转化医学与创新中药研究*

□肖红斌** 刘艳秋

(中国科学院大连化学物理研究所 大连 116023)

摘要: 转化医学是将基础生物医药的成果和技术快速转化并应用到疾病的预防、诊断和治疗,基础与临床双向互动(BtoB)的一门新学科。中药是我国的特色、优势产业,正处于从传统中药经过中药现代化到创新中药的发展阶段,继承与创新、基础与临床相结合是创新中药的核心思想。这与转化医学 BtoB 的研究模式关系十分密切。在这个转化过程中,充分利用中医药理论指导的优势和中药整体调节的特色,探求还原与整合结合的思路和方法对于中药新药创制具有积极的推动作用。

关键词: 转化医学 中药现代化 创新中药

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2011.01.036

中药作为我国的特色、支柱产业,在疾病预防、治疗等方面都发挥了独特的优势作用。自中药现代化提出并快速发展的 10 多年来,中药已由传统中药的黑、粗、大逐步向三效(高效、速效、长效)、三小(剂量小、毒性小、副作用小)、三便(便于储藏、便于携带、便于服用)的现代中药转变,并力争加快中药的国际化进程,尽快与世界接轨。随着近年来国际上转化医学的兴起,能否运用转化医学的思路实现创新中药的快速发展,使中药更好地服务于临床疾病治疗,服务于人类健康,这是个值得深思的问题。本文将从转化医学与创新中药研究的关系、创新中药研究的思路与方法等方面进行讨论。

一、转化医学与创新中药研究的关系

转化医学(Translational Medicine)是由 20 世纪 90 年代兴起的转化研究(Translational research)演化而

来的,并由 2003 年美国 EA. Zerhouni 率先在 NIH 路线图计划中提出。转化医学的核心思想是将生命科学、生物技术以及药学等现代研究成果和技术快速、有效的向 4P 医学(Predictive medicine, Preventive medicine, Personalized medicine, Participatory medicine)转化,并通过临床信息的及时反馈指导医学、药学的基础研究^[1-2]。转化医学更强调的是基础与临床双向互动的过程,这种思路实际上与传统中药(临床)-中药现代化(基础)-创新中药(临床)的螺旋式上升过程是相吻合的,可以说,创新中药的过程属于转化医学的范畴。同时也看到,中药来源于古代临床经验的总结,以七情和合、君臣佐使、药性等中医药理论指导,所以中药的新药研究又赋予转化医学新的外延体系:通过中医药理论及临床经验指导中药现代化的基础研究,发展相关技术方法,实现 Bedside to Bench 转化;充分利用基础研究成果使中药回归现代临床,保证其应用更加安全、有效、可控,实现 Bench to Bedside 转化。那么通过何种理念,采取什么有效

收稿日期: 2010-11-19

修回日期: 2011-02-14

* 中科院知识创新重要方向性项目(KSCX2-YW-R-078):具有雌激素作用中药复方物质基础及作用机理研究,负责人:肖红斌。

** 通讯作者:肖红斌,研究员,博士生导师,主要研究方向:中药药效物质及质量标准研究,Tel: 0411-84379756, E-mail: hbxiao@dicp.ac.cn。

的方法手段实现中药的 BtoB 转化呢?

二、中医药理论与临床实践指导 中药现代化 (Bedside to Bench)

中药的配伍理论、药性理论是以古代用药经验凝结的哲学思想的高度概括,具有原创性和独创性,是中药与个性化人体相互作用形成的知识体系,具有整体性、宏观性。现代研究表明,对中药药效物质基础的认识、作用机理的阐明、质量控制等现代基础研究领域无一不在中医药理论指导的框架下取得实质性进展。实践证实中医药理论可以成为、也必将成为指导中药转化医学的哲学理念,成为指导中药现代化研究的科学理念。中药常以复方形式用药,而作用机制不明,难以保证疗效稳定可靠是临床应用面临的瓶颈问题。组分配伍则是在新形式下对传统复方的新要求,它能够按照中医药理论辨证施治,有效成分和作用机理相对清楚、质量安全可控。如复方黄黛片用于治疗粒细胞白血病,硫化砷引起癌蛋白降解,起君药作用,丹参酮通过细胞周期阻滞起臣药作用,靛玉红和丹参酮诱导转运蛋白 AQP9 表达,促进硫化砷进入细胞起使药作用^[3]。又如临床上肿瘤化疗药物具有较强的毒副作用,研究表明由黄芩、白芍、甘草、大枣组成的黄芩汤 PHY906 可阻断化疗药伊立替康 (Irinotecan) 对结肠癌和直肠癌患者的肠道损伤,其机理为促进肠道细胞再生和抑制炎症相关分子表达^[4],这更符合肿瘤及微环境的综合调节策略。基于成分间相互作用的角度,作者认为中药复方成分群间存在复杂的协同、加和、拮抗的相互作用关系,使成分对药效的贡献发生变化,这是中药复方药效物质的重要基础^[5],这种思维更符合君臣佐使的协调统一,更符合中药整体观思想,有利于中药药效物质和作用机理的阐明,对于开发中药用于临床治疗疾病的更为安全、有效、可控的新型制剂具有重要意义。

三、创新中药研究的思路和方法 (Bench to Bedside)

中药新药创制更为重要的

内容是如何将现代化的研究成果与临床观察密切结合,缩短中药新的治疗法应用到临床的时间。实现这种快速转化不仅需要基础科研人员与临床医生的双向互动,更需要基础与临床研究思路和方法的突破。目前中药的诸多领域的研究思路多倾向于拆成分、拆活性的还原研究。当然,这对于解析中药的药效物质和作用机理是必要的,但同时也看到,中药更强调多成分整合调节,这种分离解析的模式往往与中药的整体观思想相悖,也与机体相互关联、相互作用的生物网络性质相悖。西药新药创制思路已从“one gene, one drug, one target”指导思想的屡屡失败中深刻反思,并寻求新的思维体系^[6-7]。创新中药的研制不仅要吸取西药的经验与教训,更应该迎头赶上,形成具有中医药特色的更加有效的新药创制思路和方法。作者认为创新中药的研究需要基础与临床结合,还原与整合的思路结合 (图 1)。这种整合是在还原研究基础上的整合,不仅包括中药成分的再整合,还包括生物效应的整合、分子靶点的整合、分析方法的整合等。随着系统生物学发展到现阶段,各种网络概念的提出,与中药的自身代谢形成的化学小分子网络不谋而合,恰恰可以解决中药的复杂问题,包括生物网络,网络药理学^[8],调控网络等的解析。同时,中药自身的分子网络需要发展各种高效分离制备技术,解析中药的药效物质本质,这对于进一步研制成分清楚、靶点明确、质量可控的创新中药都具有重要意义,见图 1。

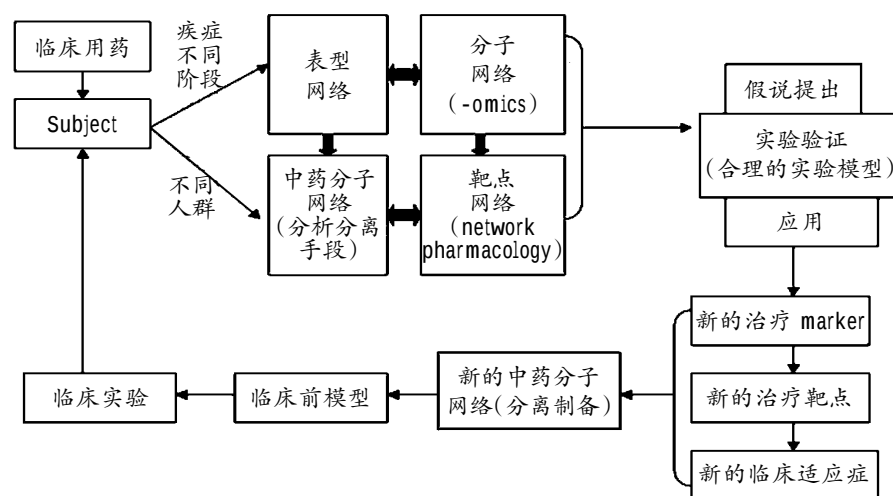


图 1 基础与临床结合、还原与整合结合的中药新药创制思路

四、问题与展望

参考文献

转化医学的提出是中药基础与临床研究面临的新契机与新挑战,将对中药科研人员和临床医生提出更高的要求。创新中药的研究过程与转化医学存在一些共性的问题,如动物模型与临床病人在基因与环境上的差异以及疾病的异质性,疾病变化过程的复杂性,往往造成基础研究结果与临床数据不能对接,成为阻碍创新中药进程的难点问题。因此,需要实验模型与临床数据及时比对,分析其中的差异,进而改造造模手段^[9],运用新材料。实验模型也不一定要局限于小鼠、狗、猪,可以运用多种适合疾病的模型,如果蝇、线虫、斑马鱼等,也不一定局限在整体动物水平,在细胞网络,分子网络水平只要能够更加接近临床的实验模型都可以广泛接受。另外,转化医学的运用是个系统工程,需要临床医学、临床药学、药理、化学、生物信息学等多学科的交叉合作才能够顺利进行^[10]。中药是我国的优势产业,如果将中药的资源优势转化为服务中国人民乃至人类生存、健康的优势资源,转化医学必然成为一条有效途径。

- 1 Crowley WF Jr, Gusella JF. Changing models of biomedical research. *Sci Transl Med*, 2009, 1:1.
- 2 Littman BH, Mario LD, Plebani M, et al. What's next in translational medicine? *Clin Sci (Lond)*, 2007, 112:217-227.
- 3 Wang L, Zhou GB, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105:4826-4831.
- 4 Lam W, Bussom S, Guan F, et al. The Four-herb Chinese medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity. *Sci Transl Med*, 2010, 2:45-59.
- 5 肖红斌,刘艳秋,王莉,等. 基于成分相互作用的中药复方组分配伍研究. *世界科学技术-中医药现代化*, (in press).
- 6 FitzGerald GA. 药物研发模式的转变: 转化医学与治疗学的兴起. *国外医学药学分册*, 2006, 33:148-149.
- 7 Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nat Chem Bio*, 2008, 4:682-690.
- 8 Hopkins AL. Network pharmacology. *Nat Biotech*, 2007, 25:1110-1111.
- 9 Xie W, Evans RM. Pharmaceutical use of mouse models humanized for the xenobiotic receptor. *Drug Discov Today*, 2002, 7:509-515.
- 10 杨春喜,殷宁,戴冠戎. 转化医学. *中华医学杂志*, 2010, 90:499-502.

Translational Medicine and Modernization of Traditional Chinese Medicine

Xiao Hongbin, Liu Yanqiu

(Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, China)

Abstract: Translational medicine is a new subject that focuses on the transition process of developing and delivering basic theoretical and technological tools to assist prevention, diagnosis, and treatment of diseases. Translational medicine is regarded as a double-way route: Bench to Bedside and Bedside to Bench (BtoB). Traditional Chinese medicine (TCM), as a predominant industry in China, is undergoing the modernized progress from traditional Chinese herbs to Chinese medicine innovation. During the process, inheritance and innovation of TCM as well as the combination of basic research and clinical research are emphasized. The concept of inheritance, innovation and combination is closely related to the BtoB mode of translational medicine. Guided by TCM theories and characteristics of integrated multi-component regulation, the strategy of combining reduction with integration will further promote the modernization of TCM and new drug innovation.

Keywords: Translational medicine, TCM modernization, Chinese medicine innovation

(责任编辑: 李沙沙 张志华, 责任译审: 王 晶)