

面向应用是中药研究的核心*

吕圭源^{1**}, 陈素红², 王 婷¹

(1. 浙江中医药大学 杭州 310053; 2. 浙江工业大学 杭州 310014)

摘 要: 中药具有非常显著的传统特点和功效独特的疗效优势,并具有历史悠久理论丰富、功效独特、成分复杂、机制模糊、保健领先、复方为主、剂量是密、辨证用药等特点,又存在研究成果多实际应用少的现状;深刻认识中药特色优势、明确中药研究应用目标、准确选择中药研究重点和适宜方法,创造性地设计中药研究方案,有可能取得满意预期目标,真正推动中药学术、中药维护健康、中药产业的巨大发展,也必然推动中药走向世界。

关键词: 中药研究 应用价值 创新设计 合适技术

doi:10.11842/wst.2018.04.002 中图分类号:R-1 文献标识码:A

中药具有非常显著的传统特点和功能独特的疗效优势;中药研究的目标应该是提高中药疗效,或推动中药更好地为人类健康作出重大贡献,促进产业大发展。中药由于出生传统、中医药理论朴实深奥、中药发挥功效的表现形式与现代药物有明显差异、中药发挥作用的理论阐述差异更大,以及参与中药现代化研究的相当人员对中药的特点和优势没有深入了解,使一些中药研究成果与提高中药疗效或发挥治疗保健优势相差甚远,中药的特色优势未能很好发挥。因此,中药现代化研究必须深入思考,必须面向促进中药直接为人类治疗保健发挥作用的根本目标,而且有时间要求的阶段目标。这首先要深刻认识中药特色优势、明确研究目标、选准研究重点和合适方法,创造性设计研究方案,才有可能取得预期目标,真正推动中药学术、中药维护健康、中药产业的巨大发展,从而推动中药走向世界。本文从中药优势特色、研究目标与方法、存在问题及深入思考等方面进行论述。

1 中药的特点与优势

1.1 中药特点

1.1.1 理论的传统性

中药具有四性五味、归经、升降浮沉等传统特色,并以辩证论治为主进行综合治疗应用,发挥了显著的临床疗效^[1]。如人参性微温,味甘、微苦,归心、肺、脾经,具有大补元气,复脉固脱,补脾益肺,生津养血,安神益智功效;用于体虚欲脱,肢冷脉微,脾虚食少,肺虚喘咳,津伤口渴,内热消渴,气血亏虚,久病虚羸,惊悸失眠,阳痿宫冷^[2]。熟地黄性微温,味甘,归肝、肾经,具有补血滋阴,益精填髓功效,用于血虚萎黄,心悸怔忡,月经不调,崩漏下血,肝肾阴虚,腰膝酸软,骨蒸潮热,盗汗遗精,内热消渴,眩晕,耳鸣,须发早白。人参熟地黄配伍,人参纯阳,大补元气^[3];熟地纯阴,大补阴精;二药相须为用,阴阳互生,阳得阴助而生化无穷,阴得阳升而泉源不竭,故有“两仪膏”“两仪汤”,凡血气精气不足之证皆可以本药对方治之。并有扶虚调元之神妙岳之大补元煎、五福饮,皆以人参、熟地药对方(两仪膏)为内核方加味而成。

收稿日期:2017-11-02

修回日期:2017-11-19

* 浙江省科技厅重点研发计划(2017C03052):中药创新药物研究-野菊花黄酮抗高血压创新药物研究,负责人:吕圭源;浙江省科技厅重点实验室建设项目(2012E10002):中药治疗高血压及相关疾病药理研究重点实验室建设,负责人:吕圭源。

** 通讯作者:吕圭源,教授,博士生导师,主要研究方向:中药心血管药理与产品开发。

中药治病强调整体性,一般根据病人病情方证对应用药。方证对应的思想是以药的阴阳寒热之偏来纠机体阴阳寒热之偏,患者有热证则用寒药,有寒证则用热药,有虚证则用补药,有实证则用泻药。例如治疗感冒,中医诊断^[4]感冒有风寒、风热两种类型,中医根据不同类型治疗感冒的药物也不同,疗效也有差异。中医认为风寒感冒是风寒之邪外袭、肺气失宣所致,使用葱豉汤、荆防败毒散等进行治疗,风热感冒则是风热之邪犯表,要选用银翘散、桑菊饮等治疗,感冒分型治疗西医就办不到,西医一般均选用解热镇痛及抗病毒药治疗。中医治疗高血压^[5],根据高血压的证候不同治疗,肝阳上亢型选用松龄血脉康胶囊、痰湿壅盛型选用眩晕宁颗粒、肝旺痰阻证型选用杞菊地黄丸、气虚血瘀型选用强力天麻杜仲胶囊、肝火上炎型选用牛黄降压丸等,药物的针对性更强;西医治疗高血压则只是选用降压药,根据病情程度确定用药的种数中药方剂桂枝汤与桂枝加桂汤,桂枝汤用于辛温解表,解肌发表,调和营卫治疗,选用桂枝 9 g,桂枝加桂汤则用于温通心阳,平冲降逆,选用桂枝 15 g,两种复方中药仅为方中桂枝用量不同而功效明显不同。

1.1.2 成分的复杂性

传统中药的用药形式多为复方应用,通常中药的化学成分非常复杂,成分通过化学分析发现有糖类、生物碱、黄酮、维生素、氨基酸等多类化合物。单味中药可能含有少则几十个、多则上百个或上千化合物。如丹参^[6]被认为有效的化学成分可分为脂溶性与水溶性 2 大类,其脂溶性非醌化合物中可分得 10 余个丹参酮单体,它们都有相同或类似的母体,可能是丹参具有多方面功效或多种药理作用的物质基础之一,但丹参的化学成分远未搞清楚。植物烟(叶)是化学成分研究最清楚的实例,约在 20 年前开始,花费约 3 亿多费用进行研究,发现其有 3 000 余个不同的化合物。而且现今的化学分离技术尚不能把一个植物的所有化学成分完全分离鉴定清楚,可见中药成分复杂至极。单味中药成分已很复杂,复方成分更加复杂,成分之间还可能产生相互作用,如协同作用、相加作用、拮抗作用等。复方中药进入体内的化学成分和药理作用还可能有所变化,最终的药效是这些有效化学成分进入人体后化学、药理相互作用和机体对其影响后的综合结果。中医用药间的关系按“君臣佐使”等组合,共同构成一个功效整体,调整或改变人体证候而发挥疗效。搞清中药药效物质,是现代药物研究的基本思路和必然要求,但中

药是否应按现代药物研究的概念和思路完全搞清楚中药的化学成分,值得深入思考。

1.1.3 机制的模糊性

中药主要通过调整功能治疗疾病,并切切实实解决治疗和保健中现实问题,这是中药特别是复方中药作用或优势的体现。但按照现代医药的理论,中药产生作用还需要阐述中药的作用机制,目前中药的作用机制仍处于很不清楚的阶段。按化药思维模式要搞清楚作用机制,首先还要搞清药效成分,一味中药可能有上千种化学成分,如烟草中已鉴定的化学成分达 3 000 种以上^[7],而中药复方或中成药成分更复杂。哪些是药效物质,如何确定药效物质,药效物质间的相互作用和机体对药效物质的影响如何,目前仍是严峻问题。物质尚不太清楚,要阐述其机制,而且是通过多成分综合作用调整机体功能或同时可调整多个功能的药效机制,如何进行系统阐述,部分阐述机制的价值或意义是什么?作用机制的阐述与提高疗效和治疗保健功能的相关性如何?按目前的技术或方法阐述的机制可能性和必要性均值得深入思考。

目前人体主要疾病是功能异常或病理机制极为复杂或病理机制尚不清的疾病。当中药口服进入人体内,中药原有的化学成分会因体内状况(如:胃肠道酸碱性、肠道微生物及代谢酶等)的影响发生转化,使其生物利用度或药效改变。中药在体内产生作用,可能有中药原形成分、还可能有大量代谢产物(中药成分在胃肠道的代谢产物及吸收后代谢的产物),以及对肠道菌群影响后变化的成分,从而产生药理作用。同时,中药本身具有多种功效或药效,如人参有多种传统功效,又有多种药理作用,如既能兴奋抑制的中枢神经,也能抑制兴奋的中枢神经,具有调节中枢神经系统兴奋和抑制的平衡;它能够使人对抗寒冷的应激,也能够使人对抗高温的应激,表现出很好的抗应激作用,使机体从亢进或低下状态向正常转化。人参还具有增加免疫力、缓解体力疲劳、降血糖等功能;菊花、决明子具有降血压、降血脂功能,铁皮石斛具有清咽、保护胃黏膜、增加免疫力、降血压等功能,灵芝具有抗氧化、增加免疫力、保肝等功能,中药既能调整主要的异常功能,又可调整伴随或相关的异常功能,作用很复杂,机制阐述更复杂。

1.1.4 来源天然、出生古老

我国中药资源极为丰富,是世界上最大的药材生产国,全国药用资源种数已经达到 12 800 余种。我国

疆土辽阔,环境多样,物种繁多,孕育了极为丰富的天然药物资源,主要包括植物、动物、矿物等,这些资源为预防和治疗疾病及康复与保健作用奠定了坚实基础。

中药起源于人们长期的生活实践^[8],首先是在寻找食物时发现了中药的功效,得病时就开始试用。在我国很早以前,人类已经发现了不少中药,并不断探索用药的方法,出现了“神农尝试百草”的传说,虽后来经历历代医药家不断完善,但由于中药出生古老,现有资料对中药功效等的描述存在一定的不足。

1.2 中药优势

1.2.1 疗效独特

中药主要是中药饮片和中成药,在中医的理论指导下应用,对某些疾病或疾病的某个阶段具有非常独特的疗效。已经被数以亿万计的病患无数次地证明,且得到高水平西医的认可。如中药治疗高血压、糖尿病,已发现经中药治疗一定时间后,可以停药,且血压、血糖仍保持稳定,化药不可能停药;又如中医治疗系统性红斑狼疮^[9],根据其热毒炽盛、阴虚内热、瘀热痹阻、脾肾阳虚等证型,用解毒、祛瘀、滋阴、温补脾肾的治则,收到明显疗效,化药治疗效果欠佳;中医治疗在白癜风^[10]根据其风湿袭表,肝气郁结,肝肾不足,气血不足,瘀血阻络的不同证型,进行祛风除湿、行气活血、扶正为主、滋补肝肾、补益气血的不同方法治疗,也收到明显疗效,但化药治疗白癜风则效果欠佳。中药治病,除了对主要疾病具有治疗作用以外,还对其相关疾病也有治疗作用^[11],如治疗轻中度高血压中药新药康脉心口服液,具有补血活血的作用,使血压、血脂、血粘都得到降低,对降低高血压并发症有优势。

中药通过辨证用药,疗效显著。外感风寒引起的发热寒冷,常用辛温解表药,如麻黄汤、桂枝汤等;外感风热引起的发热、微恶风寒等,选用辛凉解表药,如桑菊饮、银翘散等;由白芷、苍术、石菖蒲、细辛、藁本、鹅不食草、猪牙皂、丁香、硝石、白矾、雄黄、冰片制成的克痢痧胶囊,具有解毒辟秽,理气止泻,泄泻和痧气(中暑),如用于细菌性腹泻,既可抗菌,又可解痉,疗效更佳;肉苁蓉、何首乌、枳实(麸炒)制成的苁蓉通便口服液,对老年性等便秘有显著疗效;由紫苏子、瓜蒌仁、茯苓、鱼腥草、苦杏仁、半夏(制)、款冬花、桑白皮、前胡、紫菀、陈皮、甘草制成的咳喘顺丸,具有宣肺化痰,止咳平喘的功效,对慢性咳嗽有优效;中药复方扶正化癆方治疗乙型肝炎肝纤维化有明显疗效,根据中药活血祛瘀、益精养肝的功能,可以改善肝纤维化、肝功能和免

疫功能,此药在国内已经上市,在美国的临床实验已经开展进行到三期,西药现在尚没有较有效的药物治疗纤维化。

1.2.2 相对安全

中药绝大多数来自天然,且多数药性平和,还有相当部分是可食用的,并经历了几千年的人体试验。同时,中药还通过炮制、配伍、煎煮、用量调整、服法等方式减毒^[12],即除去一些中药的毒性成分等,大大提高中药安全性。中药的最大特点是辨证用药和配伍用药,中药配伍减毒已被大量现代科学证明,如附子的毒性物质乌头碱使用3-4 mg,可致人死亡,毒性较大,但与甘草、干姜、大黄其一进行配伍后,其毒性明显下降;对于毒性中药半夏,通常使用半夏畏生姜进行配伍减毒,辨证用药减毒更是中医药显著特色;中医名言:“中医治病,有病病食之,无病人食之”,即使用中药对病人产生治疗作用,而对正常人即产生不良反应,如附子在2015版《中国药典》规定附子用量为3-15 g,但在救治病人虚脱休克时,附子可显著加大剂量;炮制减毒例子更多,如甘遂醋制以解毒,朱砂水飞以减游离汞,苦杏仁炮制破坏苦杏仁酶分解苦杏仁苷产生的有毒物质氢氰酸;中药成分纯度提高也会产生不良反应,如高纯度麻黄素有成瘾性,而麻黄中的麻黄素与其他化合物共存,不呈现成瘾性。中药还有十八反、十九畏的应用禁忌,也有利于保障安全使用。

也发现中药含有毒成分,如马兜铃酸,也发生了严重危害。但中药有毒成分不能简单与天然药有毒成分等同认识,要看其存在的配方或成药的整体毒性表现。中药通过上述多方面减毒措施,其安全性大大提高,相对化药更安全。2005年美国治疗关节炎镇痛药“万络”^[13],据FDA报告“万络”具有引发心脏病的副作用^[14],而《星期日泰晤士报》估计,“万络”可能已导致全球6万人死亡^[15],该药在进入中国使用三年后即被召回。

1.2.3 机制新颖

用现代药理作用机制解释中药,更容易被现代医药或国际认可。由于中药成分复杂,决定了中药疗效机制的复杂。如中药新药康脉心治疗高血压病的作用机制,除了阻断钙离子通道、调节肾素-血管紧张素系统、调节交感神经系统外,还可保护血管内皮、调节心血管内分泌活性因子和调整异常的代谢,并在降血压的同时还可降低血脂和改善血液流变性及调节免疫功能,这对其降血压和减轻靶器官的损害均有重要意义;中医认为哮喘是痰阻气道、肺失宣降、风盛痰阻、气道

挛急是哮喘发病的主要病理机制,中药治疗哮喘作用机制有抑制气道炎症、调节免疫功能、改善气道重塑、降低气道反应、调节神经失衡五方面。中药的复杂作用,除了具有化学药的作用机制外,还增加了不少新的作用机制,使药效更加可靠,疗效更好。

1.2.4 主体稳定

传统中药治病主要以饮片为主,特别是各地有一定知名度的中医,至今仍以饮片治病为主。药典规定了中药材及部分饮片的质量标准,但中药材及饮片的炮制标准,大多数由省级药监局颁布,虽然有鉴别、含量测定等指标。检测合格的饮片,仍存在不同产地、不同批次间的差异。这种差异对饮片配方应用时的疗效产生多大影响?哪些成分变化会产生影响?变化程度与影响程度如何?药典或省级炮制规范规定的检测成分是否能保证中药饮片的疗效?以及用量范围的科学性等均处于有较多争议的状态。而且传统中成药:丸、散、膏、丹、酒、露、汤、饮、胶、茶、糕、锭、线、条、棒、钉、灸、熨、糊等剂型,也存在类同情况。在这种背景下,如何客观评价中药饮片的质量和疗效,首先是科学问题,需要客观评价中药饮片对病人产生的真正疗效:证候变化、病人感觉及检测指标都是评价中药饮片疗效的指标,组间对照和用药前后对照都是可用的方法,只要能给用药者带来有益的改变,应认为有效;而不应该用化药的评价标准,某个指标必须达到某个数值,其他有效指标均不予考虑,这样既不科学,也丢失民族自信。从目前全国中药饮片治疗来看,饮片治病总体上是有效的;这就要考虑另一个问题,中药饮片的成分如何发挥作用,如何保持稳定?我们认为中药饮片产生疗效,主要是主体成分,主体成分在饮片中特别是进入体内后,形成了较稳定的主体成分群,在体内多种成分同时发挥作用,如中药含有苷类成分药物,苷类成分在肠菌的作用下主要转化为次级苷、苷元等,而苷类成分在肠道最终转化成苷元而发挥作用,即苷类成分共同发挥药效^[16]。然而,中药治疗疾病应用时存在的成分比发挥功效的成分要复杂的多,但应该认为主体成分是相对稳定的。中成药也有类同情况。中药饮片产生疗效主体稳定的观点,对于进一步科学认识中药,进一步高效率研究中药,分阶段深入研究中药,提高中药研究的应用价值、提高中药疗效或展示中药特色等方面均有重要意义。

1.2.5 保健功能国际领先

中药在我国养生理论或经验指导下应用,在强身

健体、延年益寿等方面已发挥了很大作用^[17],中药使机体功能得到调整而发挥其保健功能;这与单纯使用维生素、矿物质等营养素补充剂明显不同,现代营养素补充剂只能补充某个营养素,基本不具有调整机体功能。中药通过平补、清补、温补、峻补等滋补法,使机体产生益精、补气、养血及调补脏腑虚损,达到补充正气、平衡脏腑功能、增强体质等功效,调整机体功能达到正常或近正常状态。

养生保健应用最多的是补虚中药,补气药具有补益脏气、纠正机体病理虚衰的功效,有补虚扶弱的作用,用以治疗人体各种虚证或虚损不足,如具有“益气养血,养阴生津”特点的人参、党参、黄芪、红参、何首乌、西洋参等;补血药具有滋补生血、益精填髓等功效,主治血虚证,面色苍白或萎黄,如当归、熟地黄、白芍、阿胶等;补阳药具有温补肾阳、强健筋骨等功效,如鹿茸、巴戟天、淫羊藿、杜仲等,具有温补肾阳等功效;补阴药具有滋养阴液、生津润燥,兼能清热等功效,适用于阴虚津亏证,如麦冬、铁皮石斛、北沙参、百合、鳖甲等,而相关的具有清热泻火、清热凉血、清热明目、清热解暑和清虚热等功效的栀子、金银花、连翘这类清热药以及具有疏通血脉、祛除瘀血等功效的丹参、川芎、延胡索,这些活血化瘀药在保健方面也都具有良好的作用。中药的功效是中药产生疗效或养生保健的基础和依据,也是中药的重要的特点之一,这些功能已被现代药理学证明具有增加免疫力、抗疲劳、抗氧化延缓衰老、促进造血、提高男性功能、延缓更年期、脑缺氧、保肝、促进消化等作用,有的中药还有降血压、血脂、血糖、尿酸和血粘度等作用,国内外均有巨大需求,有着巨大的研究开发潜力,明显领先于国际。

1.2.6 资源丰富

我国中药的资源极为丰富^[18],目前文字记载的药用植物就有12 800余种,很多都是国际著名的中药资源。我国特殊的气候,土壤等自然条件,森林、草原、山脉、沟谷等特殊的环境也为中药的形成、保护、发展提供了优越的基础。随着中药材的不断开发和使用,野生中药材的人工种养等发展很快,可以满足对中药材日益增长的治疗保健等需求,这是中药可以为人类健康作出巨大贡献和产业可以巨大发展的坚实基础。

2 中药研究的目标

由于中药诸多特点,中药研究涉及的领域很广,参与中药研究的人员很多,不同学科、不同专业、不同先进技术、不同的思维方法等均参与中药研究。但研究

目标主要是二大方面:一是用现代科学语言阐述中药理论,二是通过现代研究希望为人类健康作更大贡献,并进一步推动产业大发展。我们通过深入分析,认为当前及相当时间内中药研究的主要目标是提高疗效及保健功能,发现或避免毒性及推动产业大发展。

2.1 提高药效

传统中医主要用饮片治病,主要是服用汤剂,也有丸散膏丹等成药,当时以中医药为主体的时代,中药汤剂就是主体药物,汤剂就是最好的药。随着现代医药的快速发展,中药的疗效和地位受到了严峻挑战,对大多数感染性疾病的治疗和危重疾病的抢救等,中药的疗效远不如化药。但随着现代社会的发展,又出现了以代谢病等慢性病为主体的疾病谱,现代药物的疗效也受到了严峻挑战,现代药物的疗效也很有限,有的需终生用药,有的近基本无效。中医药又被全世界医药界重视,更被中国医药界和高层重视,发展中医药已被列为国家战略。我们中医药研究人员就应该使中医药尽快为社会作出巨大贡献去尽全力。因此,中药研究的根本目标就是使中药为健康作重大贡献,主要是提高疗效或养生保健功能。不论是研究中药成分、单味中药、中药复方或中成药,通过某个项目或课题研究后,要对其研究结果进行分析,研究内容或指标等对研究对象的应用价值是否有促进作用,是如何促进的;如果是基础研究,这种基础研究内容是否对其应用相关,或大概多少年以后可能会有价值,等等。总之,不论研究中药什么方面,在内容选择和方案设计时就要考虑这些问题,如对一味中药的化学成分进行分离鉴定,分出了很多化合物,如果不考虑应用,这项研究的意义在哪里?把中药的丸剂改成片剂,疗效能提高吗?阐述中药寒热温凉的现代科学共同规律,能指导中药临床使用吗?增加某个中药检测的化学定量指标,能增加这个中药的药效品质吗,尤其能提高这个中药的疗效吗?理论必须指导实践、理论必须为社会发展服务,这是一切理论研究的共同要求。对中药饮片的研究,希望能提高饮片疗效相关品质、希望能指导饮片更合理应用,以提高汤剂疗效,或能指导饮片的深入开发;对中成药或其他中药相关的研究,也应时时考虑研究的重要目标是提高疗效。

2.2 发现或避免毒性

中药具有不良反应相对较低的优势。是药三分毒,中药也分有毒无毒。中药虽然通过炮制、配伍可以减毒,但仍会出现一定的不良反应。发现、降低毒性或

避免不良反应,仍是中药更安全使用的基础。运用现代毒理学研究技术可以发现中药的潜在不良反应,或与化学结合可发现有害物质:如应用急性和亚急性等毒理实验,发现关木通确有肾脏损害作用,其损肾的物质不仅有马兜铃酸、还有其在体内代谢产物,通过综合考量,确定关木通不能药用,避免了木通药用的毒性风险;在雷公藤急慢性毒性实验中,发现其对肝脏、肾脏等器官有损害,提示临床对于肝肾功能不全的患者一般禁用,使用药更安全。同时,由于雷公藤又是常用中药,发现其有肝、肾毒性后,可对其进行复方配伍进一步的减毒增效等研究。

2.3 发展产业

中药既是健康迫切需要的巨大物质资源,也是产业发展的巨大经济资源。作为药物,中药对较多疾病或疾病的特定阶段具有不可替代的独特疗效;对于养生保健,中药对绝大部分人群均有很好的功能调整作用,且国际领先。健康对中药的需求非常巨大,做大做强中药产业,也是中药对社会的巨大贡献。在开展中药研究时,除了要针对提高疗效或避免毒性的首要目标,同时也要考虑其产业化的可能性。如单体化合物或化学部位研究、复方提取物研究,应考虑其成药性,若一个化合物研究其生物利用度、系统药动学、作用靶点等搞得比较清楚,但其药效强度和毒性剂量较近,没有成药的可能性,前面研究再深入,其意义也就没有了。因此,朝新药方向的研究,应充分研究其成药性;朝养生保健方向的研究,应充分考虑其养生保健功能的特色优势和形成产品的可能性。中药有“药食同源”理论和实践基础,不少中药既是中药,又是食品,并具有非常确切的养生保健功能,是中药产业发展的巨大潜在优势。中药产业可认为是中药材为原料的各种用途产品的产品开发,包括药品、保健食品、具有保健功能的食品、化妆品、以及其他用途健康产品等。我们应该研发更多新药、大量健康产品,以适应巨大的市场需求,提高人类健康水平。从而使中药现代化发展强力推动中药产业发展,让更多民众收益。因此发展中药产业也是中药研究的重要目标。

3 中药存在的问题

3.1 疗效平平、特色不显

全国中成药有生产文号约10 000多个,但疗效特别显著、或应用有不可取代性、或治疗需求特别大的品种很少,不少中成药处于可用可不用的状态,甚至个别

中成药可能无效;中药饮片治病的疗效也有进一步提高的必要性和可能性。

中药疗效平平的一个原因可能是中药的自身特点有关,多数中药产生疗效需通过调整功能,故显效较慢,或作用较平和;现有中成药多数由传统方式形成,包括有的中药新药在研制过程中也未经过系统的药效或临床比较研究,因此未能把作用更强或疗效特别显著的中成药品种挖掘出来。中药有多方面特色,如治疗的症候选择性,通过整体功能调整而产生疗效,在产生某个主要药效的同时,还具有多个辅助药效,这对疾病的治疗更有优势,中药还有多个机制综合作用的特点。这些方面均未作系统或深入研究,因为造成了疗效特色不突显的状况。

3.2 成果累累、应用很少

自1996年全国开展中药现代化科技产业行动以来,从中药资源到中药新药研发及临床应用,最受重视的中药现代化关键问题-中药物质基础和作用机制,中药药性理论的系统研究、中药标准化研究、中药信息化研究、中药研究方法创新研究等等。完成了许多重大项目,发表了大量的高水平论文,特别是在国际顶级的学术刊物上发表了大量论文,创造了越来越多的中药研究新概念新理论,取得了大量研究成果,越来越多的中药专利、专著、奖项接涌而出,并得到了国际社会对中药的某些认可。如康莱特注射液、砷制剂用于肿瘤治疗,取得了良好影响。

但是,这些成果大多数在治疗保健等实际应用中较少,能直接为老百姓健康服务的也少。特别是在国际发表的高水平论文,应用更少。这并不是说每一项成果都需要被直接应用或者开发出新的中药产品,但如果研究成果基本上无法应用,或未有应用的苗头,只是发表了高水平论文,中药研究的原定目标也就是发高水平论文,那这个原定目标可能就有问题?中药是用来服务于广大群众健康的,中药研究也必然要为此而努力,应努力改变研究成果难以应用的状况。

3.3 领先技术、难展优势

中药现代化研究已用上所有现代药物研究最新技术,还用上了现代药物研究尚未用的物理、化学、信息等相关技术。中药制药研究领域新技术,如超临界萃取技术、高速逆流萃取技术、膜分离技术、大孔树脂吸附技术、超细粉体技术,以及化学分离技术等,对中药工业生产和质量检测标准提升产生了显著推动作用,特别是中药标准国际化发挥了突破性的作用。

中药药性理论研究应用技术之多,创新思想之广,研究队伍之强,但对中药临床应用的指导作用很少。研究最多是中药物质基础和作用机制。应用一切化学等方法,努力提取其成分,并进一步分离^[19]、纯化,得到高纯度单体化合物,鉴定其结构,检测其活性,如有一定活性,成为先导化合物,继续进行结构修饰,以及人工合成,希望成为新药。但这些化合物发展为新药或保健食品功能因子开发成产品的仍很少。这样的研究,把中药作为寻找先导化合物的原料,完全忽略了中药的传统优势,与传承发展中医药相距甚远。

另一方面,大量分离中药成分,鉴定结构,检测活性,把这些有活性的化合物认为是中药的药效物质;一味中药分离出成百上千个化合物,并有非常广泛的生物活性。但这些化合物在中药的含量大多很低,有的甚至无法测出含量,活性与中药的传统功效又多不相关,活性又基本上是细胞试验证明的,这与中药整体功效的要求相差甚远,这些活性化合物能被认定为中药的药效物质吗?这样研究和认定中药药效物质,能提高中药水平吗?能指导中药临床应用吗?对中药更好地为健康服务有价值吗?能展示中药优势特色吗?

随着分子生物学技术的发展,特别是基因和组学等技术的发展。基因研究、通路研究更深的进入中药领域,越来越多人开始研究其相关基因、通路等,中药作用于哪个蛋白、作用于哪个通路,通过蛋白如何调节人体的疾病,这些技术和指标非常先进。但基因与疾病的密切相关性还不够清楚;多少基因与某个疾病相关,大多还不清楚;而且目前比较清楚的只是3%的表达基因,还有97%的非表达基因还不清楚,但已证明这些非表达基因也参与人体功能活动。因此,人体基因数量巨大,且多数功能不清、与疾病的关系更加不清,目前只找到了很少的相关基因,与破解疾病还很远。人体的蛋白种类也数不胜数,人体的信号通路变化莫测,非常复杂。找到某一个蛋白、某一个信号通路对疾病的发生发展或治疗是否真正意义,这绝大多数还是未知的。用这些技术研究中药,寻找中药新的治疗靶点,或解释中医药理论,特别是中药治病的理论,其真正的意义在哪里?什么方式、什么时间能够体现?

化药的作用机制是在化合物层面发生的机制,一味中药可能存在成百上千多个化合物,一方中药可能存在成千上万个化合物,化合物之间相互作用,共同发挥药效,其作用靶点及药动学极为复杂,其相关理论、机制研究和阐述更难。同时中药进行体内代谢,可以

代谢出更多的微量的代谢产物,其作用机制更加复杂。若用基因及蛋白通路进行研究,更加复杂。当前搞清中药作用机制的可能性存在吗?有必要吗?

如治疗水肿疗效可靠的强利尿药呋塞米,70年代高校教科书药理学阐述其利尿机制主要是抑制 Na^+ 内流而利尿,80年代发展成抑制 Cl^- 内流而利尿,到90年代又变成了抑制 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ 转运系统而利尿。这几十年,国际药理学对呋塞米利尿机制的研究进展很快,每十年均有重大突破。但呋塞米的利尿作用、临床应用和疗效及不良反应均没有发生任何改变。抗癌化疗药和靶向治疗药物,其作用靶点清楚,但大多数抗癌药物还不能改善患者的生活质量,有的药物只延长生命一个多月,这样的靶点意义大吗?青霉素、胰岛素刚上市救命的时候,药物结构均不清楚,作用机制更不清楚,但直到现在还是很好的治疗药物。我们应该完整认识新技术,合理选用新技术,让新技术真正为提高中药的价值服务。

4 中药研究思考

为了推动中药研究切实为人类健康作出更大贡献,使用更安全,并推动中药产业大发展,提出几点思考。

4.1 认清中药特点

认清中药的特点,是保障某个中药研究项目具有应用价值的基础。中药具有出生古老、来源天然、品质不齐、理论朴实、论述独特、功能丰富、成分复杂、机制模糊、疗效独特、保健领先、复方为主、剂量是密、汤剂量大、成药多、证候疗效、多成分参与作用、多靶点产生疗效、炮制制药、辩证用药,相对安全、可以食用等特点。有的特点是优势,如疗效独特、保健领先等,要充分发挥;有的特点是缺点,如出生古老、理论朴实等,会存在不足,要努力避免;有的特点是现实,如成分复杂、机制模糊等,要认真分析、深入思考,如何充分利用现代技术?如何充分面对中药现实?如何选择研究内容?有的特点是提供我们思考的,如汤剂量大、成药多、证候疗效、剂量是密等,这些可以给我们研究人员很多启示,在选择项目、设计课题、确定方法及指标等方面均有重要影响。对中药的全部特点有完整了解,并深入分析,可为较好的选题立题等提供基础。

4.2 明确研究目标

中药的研究目标是该项研究工作的核心,是决定该项目是否具有应用价值的具体体现。中药研究的目

标很多,一方面可以是为了课题立项、发表论文、获得奖项等;从内容方面可以是提高疗效、发现毒性、开发产品、分析成分、阐述机制、研究药动学等;从具体结果看可以是发现一个化合物、发现一个通路、证明或发现一个药效、发现一个不良反应、发现一个新的用途、证明一个更好的疗效、研制一个新药、完成其全部研究工作并被批准生产;也可以是制剂工艺研究、质量标准研究等等。在选择研究目标时首先要考虑被研究的中药,是作为有中医背景的特色中药,还是作为有功效记载天然中药(天然药)。若作为天然中药,除了需要记载的功效及工艺作为导向以外,基本不需要中药的特色优势,最后得到的研究成果的应用也基本与中药无关,这就是天然药研究思路,能出大成果也是很好的。若作为中医背景的特色中药研究,这就需要充分认识中药特点,选择自己的研究落实在哪个环节,如孤立地研究中药的某个化学成分、孤立地研究某个中药成分的靶点通道、孤立地阐述某个中药成分血药浓度或脑脊液、唾液浓度、某个复方的几个化学成分、用细胞筛选这些成分的活性、以及进行网络药理复方研究等等,由于被选择研究的中药或中药复方自身的应用价值不确定,这些研究结果的价值很难体现,实际是研究目标不明确造成的结果。因此,明确研究目标就是要明确中药研究的主要目标,就是:提高疗效、发现毒性、开发产品。

4.3 创新设计方案

研究方案是完成研究目标的基础。现代药物研究,我国与国外还有一点的差距。学习国外的方法、应用国外的技术、购进国外的先进仪器设备等是必要的。而中药有其显著的自身特点和优势,不能完全按照现代药物的研究思路与方法进行研究,特别是药动学研究、药效物质研究、作用靶点研究等,中药特别是复方成分非常复杂,用化药的研究思路先搞清成分、再搞清靶点、再明确药效物质、选几个成分进行药动学研究等,开展系统深入研究,但进展很慢,问题更多。

我们认为中药研究的方案设计,首先要考虑中药成分复杂性、中药的疗效优势、中医理论指导下通过整体调整功能后发挥的治疗疗效、并具有改变证候特点的疗效。研究的主要目标首先是提高疗效、是为健康直接提供服务,其他考虑都是第二第三位的。这里可以找出几个关键词:成分复杂、整体疗效、中医证候、服务健康等。创新设计方案就要考虑:中药成分复杂性首先解决还是设法回避,如解决的可能性有多大、时间需多长、回避的办法是否有、如何做?整体疗效和中医

证候是特点,如何保证整体疗效、如何展示证候特点这也是必须考虑的;目标是服务健康,服务哪个方面、如何有利服务、如何加快服务。这些问题深入思考以后,就不会简单按照现代药物的研究思路和方法去做了,就会想方设法去设计方案了,创新方案也就有可能出来了。

我们在中药抗高血压研究方案设计作了尝试,由于成分复杂,先用血压指标判断药效;用高脂等饮食方法制备代谢性高血压模型、并进一步制备肝阳上亢的高血压证候模型;用药效部位法比较降压作用,包括降压效能、强度、时效关系、血压波动性、症候改变;并进一步观察降压相关药效,如降脂、降粘、降糖、降尿酸、改善微循环等;在药效和特色展示的基础上,再进行系统深入研究,包括药主要效物质的寻找和深入的作用机制研究等,参照现代药物研究,深入阐述其作用机制。

4.4 选用合适方法

研究方法是保证研究方案实施的关键。对具体一个研究项目而言,最经典方法或最新的方法都不能认为是最好的方法;研究方法也不应该作为评价项目先进性或水平的主要指标。中药现代化研究有一种倾向,什么概念最新就引进或发明什么概念或新名词;什么方法最新,就选用什么方法,把中药研究这个本来就复杂的问题进一步复杂化。

中药研究的主要目标是服务健康,提高疗效。提高疗效最好的方法是做人体临床试验,但在中药研究过程中,大部分样品不能先进行临床试验,与临床试验最接近的是动物试验,动物试验是中国发明的(陈藏器《本草拾遗》记载)。有些国际通用的经典动物试验方法,如肾血管结扎的高血压、静脉注射右旋糖酐的高黏血症等模型动物,与临床病人的实际情况相差甚远,临床上基本没有这样的病人。我们在中药抗高血压研究时就建立了更符合临床实际的饮食性高血压、高黏血

症等模型动物,与目前临床高血压、高黏血症较符合。我们也引进体内外微循环检测仪观察高血压动物微循环情况,也增加了证候指标观察的仪器,等等。总之,试验方法及仪器的选用,应该根据研究方案,符合研究需要的原则,可以是经典的、最新的或者自创的等等。如开展某个中成药的药效物质及作用机制研究,可选用最先进的纯化分析等化学及相关仪器,并与基因水平、分子水平、细胞水平、器官水平、整体水平等需要的如蛋白组学、代谢组学、定量药理学、网络药理学等的最新技术等,就是要选择最合适的方法和技术。

4.5 严格求真态度

中药研究结果的真实性和可靠性是中药研究的最基本要求,也保证研究结果具有应用价值的最基本要求。研究者首先必须坚持要得到真实结果,而不是期望结果。近期出现的论文被撤回、新药研究资料主动撤回,反映了研究存在一些问题。科学是反映真理的,基础数据若有问题,什么意义也不存在了。中药研究的复杂程度远远超过现代药,且由于研究资料又大多不需要做重复检测,以及研究方法、指标的复杂性等原因,中药研究资料的难重复性也存在。因此,必须有严格求真的科研态度,首先保证仪器功能正常,使用者操作熟练,需经考察认定;做实验每一步操作都必须认真、细心,每一个数据都必须准确可靠,样本有代表性及数量充足,统计方法准确,特别不可以随意删去或修饰数据。但目前这个问题在实验室、研究机构、大型检测公司可能均有存在。我们中药研究人员要从爱国忧民的角度来认识、立志贡献中药事业精神来认识、作为科研人员必须遵守的基本要求来认识、以及每个人必须遵纪守法的基本道德底线来认识。保持良好心态、胸怀远期目标、认认真真学习工作,确保每个操作正确无误,就能保证试验结果真实可靠。中药研究必然会取得创新性成果、大成果,中药定能为人类健康和产业发展作出巨大贡献。

参考文献

- 黄璐琦. 论中药药性理论的研究方向. 中药与临床, 2011, 02(2): 1-3.
- 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 8-9
- 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 125-126
- 陈仕海. 中医辨证施治治疗感冒之我见. 内蒙古中医药, 2015, 34(01): 43.
- 吕圭源, 苏洁, 陈素红. 中药抗高血压药理学研究现状与展望. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(12): 1301-1311.
- 王伟辰, 吴学辉, 郑芳. 丹参药理学研究进展. 海峡药学, 2013, 25(10): 24-25.
- 张霞, 张涛, 刘志华, 等. 云南烤烟主要化学成分的影响因素研究. 江

- 西农业学报, 2014, 26(04): 68-71.
- 8 陈勇, 杨敏, 闵志强, 等. 中药学基本概念辨析. 四川中医, 2015, 33(08): 24-28.
 - 9 姜泉. 系统性红斑狼疮中医及中西医结合治疗优势. 中医药临床杂志, 2010, 22(9): 765-768.
 - 10 屠福汉, 梁永妃, 王星洁. 白癜风中医证治若干思考. 中华中医药学刊, 2014(12): 3011-3014.
 - 11 吕圭源. 抗高血压药降压比较与高效、特色中药新药研发. 中国药理学会. 中国科协第二十三届新观点新学说学术沙龙论文集. 中国药理学会: 2008: 1.
 - 12 秦晓兵. 浅论中药的毒性及其减毒方法. 北方药学, 2015, 12(03): 159-160.
 - 13 Congress Questions Vioxx, FDA. PBS NewsHour. 2004-11-18. Retrieved, 2013-06-03.
 - 14 Up to 140,000 heart attacks linked to Vioxx. New Scientist. 2005-01-25.p.1.
 - 15 美制镇痛药“万络”可能致全球6万人死亡. 商品与质量, 2005(35): 9.
 - 16 邱峰. 浅谈中药成分体内代谢研究. 国际药学研究杂志, 2010, 37(5): 321-328.
 - 17 吕圭源, 陈素红, 苏洁, 等. 中药保健功能特点与优势. 中国现代中药, 2015, 17(12): 1241-1245.
 - 18 马晓晶, 郭娟, 唐金富, 等. 论中药资源可持续发展的现状与未来. 中国中药杂志, 2015, 40(10): 1887-1892.
 - 19 马百平, 康利平, 庞旭, 等. 中药化学成分分析、分离技术及策略. 国际药学研究杂志, 2015, 42(04): 413-426.

Application Oriented is the Core of Traditional Chinese Medicine Research

Lv Guiyuan¹, Chen Suhong², Wang Ting¹

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

Abstract: Traditional Chinese Medicine (TCM) has distinctive traditional features and unique therapeutic advantages. The characteristics of TCM including long history, rich theory, efficacy diversity, complex chemical composition, fuzzy mechanism, leading health care, compound-based, dose confidential, and dialectical pharmacy and so on, but TCM research findings with few practical applications now. We need a profound understanding of the characteristics of TCM and Chinese medicine research and application of full advantage of clear objectives that to accurate selection of TCM research focus and appropriate methods, creative design scheme of TCM. In this way, we may have satisfied the anticipated target about TCM and TCM academic truly promote the maintenance of health. In the medicine industry is bound to promote the great development of TCM to the world.

Keywords: Chinese Medicine, application value, innovative design, appropriate technology

(责任编辑:邹建华,责任译审:王 晶)