

创新中药研究与开发模式探讨

陈修平^{1,2*}, 裴丽霞³, 王一涛^{1,2}

1. 中药质量研究国家重点实验室, 澳门
2. 澳门大学中华医药研究院, 澳门
3. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032

摘要: 中药创新是中药现代化、国际化的灵魂。如何借助现代生命科学和医药学最新理论技术实现创新中药研发是中药研究中亟待解决的关键问题。基于我国近百年的中药现代研究的历史和经验, 借鉴西方天然药物研发的思路, 以中药创新研究中的几个成功的先例, 总结和归纳了创新中药研究的6种主要模式: 青蒿素模式、培养基模式、GBE761-Veregen模式、PHY906模式、复方丹参滴丸模式、PC-SPES模式, 评述了各个模式在创新中药研究中的应用、特点、优缺点等, 并对其发展前景进行了展望。

关键词: 创新中药; 药物发现模式; 青蒿素; 复方丹参滴丸; 中药现代化

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)07-1255-06

Discussion on research and development models in innovative Chinese materia medica

CHEN Xiu-ping^{1,2}, PEI Li-xia³, WANG Yi-tao^{1,2}

1. State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau, China
2. Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau, China
3. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Abstract: The innovation of Chinese materia medica (CMM) is the soul of traditional Chinese medicine (TCM) modernization and internationalization. The application of modern theories and techniques in life sciences and medicine to innovative CMM research remains to be an urgent issue to be solved in TCM research area. This paper summarizes and generalizes six main R&D models for CMM innovation according to the nearly one century of history and experiences accumulated in TCM research in China and referencing to the idea and philosophy of natural product study in Western countries as well. The nomenclature of these models is based on several successful drug discovery examples in TCM, such as the artemisinin model, the culture medium model, the GBE761-Veregen model, the PHY906 model, the Compound Danshen Dripping Pills model, and the PC-SPES model. The application, characteristics, advantages, disadvantages, and the development prospect of each model in TCM R&D have been reviewed.

Key words: innovative Chinese materia medica; drug discovery model; artemisinin; Compound Danshen Dripping Pills; modernization of Chinese materia medica

用现代科学技术阐释中医药, 让中医药走向世界、造福全人类是我国数代中医药科技工作者梦寐以求的理想与目标。用现代技术研究中药已有近百年的历史, 期间开发了青蒿素、复方丹参滴丸等已经和有望进入国际主流市场的药物。层出不穷的生命科学理论和日新月异的新药研发技术为创新中药研究提供了良好的契机和条件, 如转换医学这一国

际医学健康领域的新概念, 其实施将对新药研发产生深远影响^[1]。最新关于黄芩汤的实验室配方PHY906的研究颇受关注; 银杏叶提取物、茶多酚的成功开发也为中药研发提供了经验和借鉴。国家“十二五”重大新药创制科技重大专项中也明确提出了“创新中药的探索性研究, 开展中药有效部位、有效组分、有效成分的创新中药研究”, 为未来5

收稿日期: 2011-01-11

基金项目: 澳门大学研究基金资助 (SRG013-ICMS11-CXP)

*通讯作者 陈修平, 博士, 澳门大学中华医药研究院助理教授, 主要从事中药及天然产物药理学研究。E-mail: xpchen@umac.mo

年的中药研究确立了方向。通过对我国中药现代研究的历史和经验的总结，同时借鉴西方天然药物研究的思路与方法，本文归纳了中药创新研究中可能采用的 6 种研究模式（表 1），以期对中药新药创制提供思路和探讨。

1 青蒿素模式

青蒿素是从黄花蒿中分离出来的治疗疟疾的有

效单体化合物^[2]。青蒿素是在特殊的历史条件下，从海量的中药中筛选出来的。青蒿素模式就是通过提取、分离、纯化等现代植物化学方法从中药中得到单体化合物，利用相关的药理学模型进行特异性或者非特异性筛选，测定和确定其药效、毒性等，最终开发成药物。

这是基于分析还原论研究天然药物的基本模

表 1 6 种创新中药研究模式

Table 1 Six research models of innovative Chinese materia medica

创新模式	成功先例	主要特征	实施优点、缺点与难点	适用范围
青蒿素模式	青蒿素	单体化合物	易于质控、评价、药效稳定 活性较差，无中药特色，天然产物模式 中药中难以分离到活性强的单体	单味药
GBE761-Veregen 模式	24% 黄酮和 6% 内酯 (GBE761) 15% 茶多酚 (veregen)	一类成分	活性较单体强，部分保留中药特色 药效难稳定，不易评价 不易质控，适合适应症的选择	单味药
培养基模式	尚缺	单体成分定量勾兑	易于质控与评价，部分保留中药特色 勾兑成分数目受限制 勾兑成分的选择与配比	单味药、小复方
PHY906 模式	黄芩汤 (黄芩、芍药、甘草、大枣)	古方新配方、辅助治疗	保留中药特色 难于质控，缺乏安全性评价 辅助治疗病症的选择	中/小复方
复方丹参滴丸模式	复方丹参 (丹参、三七、冰片)	新配方、主治疾病	保留中药特色 难于质控，缺乏安全性评价 主治病症的选择	小复方
PC-SPES 模式	黄芩、大青叶、三七、菊花、灵芝、冬凌草、棕榈子、甘草	新配方、主治疾病	保留中药特色 难于质控，缺乏安全性评价 合适的适应症的选择	大复方

式。自 20 世纪陈克恢采用这一模式从麻黄中得到麻黄碱起^[3]，其在中药研究中的应用沿袭已近百年。这一模式是西方研究天然药物的经典模式，目前仍是研究植物药的主流模式之一。这种模式研究的优点是：得到的化合物成分单一，质量控制容易；如果疗效确切，不良反应小，其成药的可能性是很大的。然而，中药研究中这种模式经常遇到一个问题：通过不断分离追踪后获得的单体化合物的药效与中药或提取物本身相比差异很大，甚至无效。像青蒿素、紫杉醇这样高效的单体成分非常罕见。目前从中药中分离到的有效抗肿瘤活性单体化合物，在细胞毒性筛选实验（如 MTT、XTT、SRB）中，与合成的抗肿瘤药物相比，药理学效应相差 1~2 个数量级。如对不同的肿瘤细胞株的增殖抑制作用 (IC₅₀)，姜黄素为 2~40 μg/mL^[4] (5~100 μmol/L)、冬凌草

甲素为 3~80 μmol/L^[5-7]、汉防己甲素为 4~30 μmol/L^[8]、槲皮素为 20~80 μmol/L^[9-10]；而常用的合成抗肿瘤药物要高出 1 个数量级^[11]。究其原因，笔者认为，从进化的角度看，来源于药用植物的天然产物，其本质是植物生长发育过程中形成的次生代谢产物，为非必需小分子有机化合物，是植物在长期进化中为适应生态环境产生的。其产生的原料为植物体内的“正常物质”，是植物通过自身代谢途径对“正常物质”进行“生物修饰”的产物。由于植物体内原料（植物不可能合成含有其体内不存在的元素的代谢产物）和代谢途径的限制，这种“生物修饰”的范围和强度是非常有限的，况且由于这些次生代谢产物可能对植物本身有一定的副作用，故植物合成这些成分的量、“毒性”强度必然受到环境和植物自身的“精确”控制。即使合成“毒性”

很高的产物,但量甚微,如紫杉醇细胞毒性很强,但其在红豆杉中的量非常低。这些次生产物对人类肿瘤细胞的毒性高也可能是源于植物与动物细胞对其敏感性的差异。人类在寻找先导化合物时,便不受此限制,在化学反应可能进行的基础上,合成大量的、具有不同取代基、含有有机体不存在元素的化合物,从而获得杀伤肿瘤细胞更强的药物,如顺铂、5-FU。此外,研究人员在合成时常常有很强的目的性和靶向性,这更增强了合成化合物的作用。因此,来源于天然产物的化合物的细胞毒性与合成化合物相比,毒性偏低。

由于青蒿素模式是将中药研究以天然产物形式进行,其在中药研究中的作用与意义一直备受争论和质疑。但不可否认,这是一种非常有效的药物发现模式,尤其是结合组合化学、高通量筛选、高内涵筛选等合成和筛选新技术,通过发现中药中的一些先导化合物或者母核,再进行特异性结构修饰和改造,就可能极大增强天然产物的药效,从而实现创新中药发现。青蒿素和青蒿素的一些衍生药物便是这一模式的成功先例。因此,在中药研发理论和技术出现革命性突破之前,这一模式还将是创新中药研发的重要模式。

2 GBE761-Veregen 模式

银杏叶提取物(GBE761)是从银杏叶中提取的药用组分。标准的 GBE761 主要含有 24% 的黄酮类及 6% 萜烯内酯类成分,具有显著的抗自由基、神经保护^[12]等药理学活性,目前已广泛用于阿尔茨海默病、冠心病、脑缺血、中风等疾病的治疗和辅助治疗^[13-14]。茶多酚(veregen)是从茶叶中提取的多酚类成分,具有显著的抗炎、抗氧化、抗癌变等活性^[15-19]。2006年10月,美国FDA批准茶多酚作为新的处方药,用于局部(外部)治疗由人类乳头瘤病毒引起的生殖器疣。这是FDA根据1962年药品修正案条例首个批准上市的植物(草本)药。GBE761和veregen是从中药中以一类药效组分开发而成的。GBE761-Veregen模式就是从单味中药中提取某一类或几类成分形成有效成分组/群,从药效学方面证明其生物学活性,确定主要药效成分/群,控制其中药效成分和毒性成分的量,从而保证其安全有效。GBE761-Veregen模式一定程度上保留了中药的多成分性,同一类的不同成分由于结构的相似性,提取时相对容易,质量控制也较简单,由于药效存在相似性,发挥作用时有协同增效的可能。

中药有效成分主要有生物碱类、黄酮类、萜类、醌类、糖类、甾体类、挥发油类、鞣质等。从目前的研究来看,各类成分中都发现了具有生物活性的化合物。一些总生物碱如黄连总生物碱,总多糖如黄芪多糖^[20]、枸杞多糖、灵芝多糖,总黄酮如葛根总黄酮等也被证明有抗炎、抗氧化、免疫调节等诸多生物活性。但由于药效较弱、质控不易,以及缺乏特定的适应症等原因,国内虽然以这种模式开发了很多5类(以前称为2类)中药新药,但尚未有打入国际市场的先例。因此,中药是否适合这种开发模式需要进一步研究和探讨。鉴于目前研究多专注于常用中药,在上万种中药中“复制”GBE761和veregen的可能性也是很大的。

3 培养基模式

细胞培养基由维持细胞生长的营养成分如氨基酸、维生素、无机盐等按一定的比例配制而成。中药的药效物质基础也是各种成分的混合体。创新中药的培养基模式就是将多种最能体现该中药(复方)作用的主要药效单体成分按一定比例混合,形成成分明确、质量可控、安全有效的类似复方磺胺嘧啶的复合药物。细胞培养基模式的提出,一是基于中药的多成分性,理论上讲,成分越多越能代表中药,其极限便是中药中每一个成分的组合;二是根据目前对中药药效物质基础的认识。由于用药量的限制以及根据中药多种成分的ADME(吸收、分布、代谢、排泄)测定,某一味中药中的药效物质基础可能比较有限,甚至以数计^[21],这为成分组合提供了可能。其实,复方磺胺嘧啶、复合维生素等本质上也是一种简单的组合药物。培养基模式有利于保持药效、药动学测试的稳定性,易于质量控制和安全评价。同时,多成分能较好地体现中药的多组分与多靶点特征。其难点在于组合过程中各单体成分的获得、单体选择的依据以及各个成分的比例选择与优化。以目前植物化学和分离提取技术,单体成分的获得已经不是难题。成分应选择该中药中生物活性强、含量较大、已经被确证为是药效成分或者很可能是药效成分的化合物。由于药材的差异,不同产地的同一药材中不同成分的量差异很大,因而组合过程中各个成分的比例选择最为困难。由于道地药材历经数百年的临床应用、疗效确切,组合时的比例可以参照道地药材中的相关比例。至于比例的优化,可借助与药物联用的数学模型,通过实验室测试来确定最佳比例。

培养基模式适合药效成分比较简单、主成分比较集中的小复方的中药开发。目前尚未有与此相关的创新中药出现,但笔者认为,尽管这种模式可能比较“原始”和“笨拙”,但如果操作得当,也不失为创新中药研发的一种选择。

4 PHY906 模式

PHY906 是耶鲁大学研究人员根据具有 1 800 多年历史的“经方”黄芩汤(黄芩、芍药、甘草、大枣)制备的实验室配方。动物和临床实验研究显示,PHY906 单独应用并不能缩小肿瘤,但 PHY906 的使用可明显增强化疗药物伊立替康的抗肿瘤活性,有明显的减毒增效作用^[22]。这引起了全球传统医药和替代医学科技工作者的浓厚兴趣与热议^[23-24],引起了创新中药研发模式的新思考。PHY906 模式是利用现代分析技术制备基于经典方剂或有效验方的新配方,开发治疗某一疾病的辅助药物以增强西药疗效、减轻症状、缩短病程等。从目前“化学药为主、中药为辅”的临床治疗实践来看,加强对中药方剂临床适应症研究以实现中药的二次开发也是重要的中药实质性创新点之一。这对于一些重大疾病尤其是癌症等治疗尤为重要。某些中药如具有扶正固本作用的灵芝可以通过调节免疫、内分泌等间接作用发挥抗肿瘤作用^[25-26];黄芪可以通过改善骨髓造血功能等减轻化疗药物的骨髓毒性^[27-28]等。PHY906 在小规模的 I/II 期临床研究中显示了较好的效果,至于最后能否通过 FDA 真正上市,有待后续关注。

5 复方丹参滴丸模式

复方丹参是一个经典的小复方,由丹参、三七、冰片组成,复方丹参制剂在我国广泛应于心脑血管疾病的防治。天士力集团采用现代技术对复方丹参进行了二次开发,减少冰片用量,并通过新技术制成复方丹参滴丸。复方丹参滴丸已经通过 FDA 批准,顺利完成 II 期临床试验,如通过 III 期,则有望成为第一个 FDA 批准的中药方剂。复方丹参滴丸模式是对国内广泛应用、药效确切的中药小复方进行精制,并利用制剂手段开发合适剂型,打开国际市场以创新中药^[29]。同为小复方的现代新配方 PHY906 是用于辅助治疗。经典小复方药味组成少,但保持了中医药的治疗特色,制备工艺和剂型易于优化,质量控制相对简单,因而有较好的发展潜力^[30]。传统的“药对”也为这种模式提供了可能的研究对象。但也应看到,很多小复方虽经过数百

年甚至上千年的临床应用,却不能提供详实的数据支撑,而基础研究很难达到复方丹参的程度。目前以“复方丹参”为题名检索词,1994 年至今从中国期刊全文数据库(CNKI)可检索到 1 000 余篇文献。加强经典小复方基础和临床两方面相结合的研究将有助于利用这种模式进行中药创新。

6 PC-SPES 模式

PC-SPES 是由黄芩、大青叶、三七、菊花、灵芝、冬凌草、棕榈子和甘草 8 味药组成的复方,除棕榈子外均为常用中药。20 世纪 80 年代末开始从中国引入美国开发用于前列腺癌的替代治疗。PC 为前列腺癌(prostate cancer)的缩写,SPES 则为拉丁文“希望”之义。PC-SPES 于 1996 年底开始以食品添加剂身份投放美国市场,曾几乎成为 PC 替代治疗的代名词^[31]。一些临床观察报道服用 PC-SPES 能降低 PC 患者血浆前列腺特异性抗原(PSA)和睾酮水平,缩小肿瘤体积,提高患者生活质量,提示 PC-SPES 对 PC 的治疗作用^[32-33]。2002 年因 PC-SPES 中被报检测出抗凝血药华法令,生产商 Botanic Lab 公司召回所有 PC-SPES。但 PC-SPES 的研究仍在继续:一项多中心、随机、前瞻性 II 期临床试验中,PC-SPES 对非雄性激素依赖型 PC 显示出较好的活性^[34]。此外,基于 PC-SPES 的 PC-SPES2 在 I 期临床试验中对激素抵抗性 PC 的治疗结果提示,其有进一步开发的前景^[35]。因此,PC-SPES 系列的研发尚有发展空间。PC-SPES 模式是复方丹参滴丸模式的放大和拓展,采用较大复方进行,比较符合目前中药临床用药的一些特点,是创新中药方剂的重要尝试,也是创新中药研发的终极目标之一。但由于方剂大、药味多,尤其在目前中药材中农药残留严重、重金属超标普遍等问题导致药材质量控制困难,以及大方剂的基础和临床资料匮乏以致其有效性和安全性均难以保证的情况下,实际操作相当困难。近年来一些复方中药注射液不良反应频发也是基于这一模式进行中药创新过程中所遇到的困难的体现。同时,由于东西方医学体系的差异,选择合适的适应症也比较困难。此外,以保健食品或者食品添加剂的身份进入国际市场显然不是中药现代化、国际化的最终目的,但的确叩开了中药国际化的大门。因此,PC-SPES 模式为今后大复方中药创新提供了经验借鉴和先例。

7 结语

新药研发是一项投资大、风险高、周期长的系统

工程。中药由于其用药的特殊性、成分的复杂性等众所周知的原因在新药研发方面存在巨大困难。创新中药研发可根据不同中药、不同方剂的具体特点,结合相关中医药理论和临床应用,采用不同的模式进行。中药多成分、多靶点的用药特性与最新提出的 Network Medicine^[36]、Network-based Drug Screening^[37]等新理念和策略有颇多吻合之处。如何充分利用和借鉴这些最新的药物发现技术和理念,研发具有自主知识产权、能打入国际主流市场的创新中药是广大医药科技工作者面临的艰巨任务和责任。

参考文献

- [1] 刘昌孝. 转换医学在新药研究开发中的应用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(5): 321-326.
- [2] Liu C X, Xiao P G, Peng Y, *et al.* Challenges in research and development of traditional Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2009, 1(1): 1-28.
- [3] Chen K K, Schmidt C F. The action of ephedrine, the active principle of the Chinese drug Ma huang [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1924, 24(5): 339-357.
- [4] Kuttan G, Kumar K B, Guruvayoorappan C, *et al.* Antitumor, anti-invasion, and antimetastatic effects of curcumin [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595: 173-184.
- [5] Zhang C L, Wu L J, Tashiro S, *et al.* Oridonin induced A375-S2 cell apoptosis via bax-regulated caspase pathway activation, dependent on the cytochrome c/caspase-9 apoptosome [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2004, 6(2): 127-138.
- [6] Ikezoe T, Yang Y, Bandobashi K, *et al.* Oridonin, a diterpenoid purified from *Rabdosia rubescens*, inhibits the proliferation of cells from lymphoid malignancies in association with blockade of the NF-kappa B signal pathways [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(4): 578-586.
- [7] Zhang Y, Wu Y, Tashiro S, *et al.* Involvement of PKC signal pathways in oridonin-induced autophagy in HeLa cells: a protective mechanism against apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378(2): 273-278.
- [8] Ng L T, Chiang L C, Lin Y T, *et al.* Antiproliferative and apoptotic effects of tetrandrine on different human hepatoma cell lines [J]. *Am J Chin Med*, 2006, 34(1): 125-135.
- [9] Wenzel U, Herzog A, Kuntz S, *et al.* Protein expression profiling identifies molecular targets of quercetin as a major dietary flavonoid in human colon cancer cells [J]. *Proteomics*, 2004, 4(7): 2160-2174.
- [10] Huang Y T, Hwang J J, Lee P P, *et al.* Effects of luteolin and quercetin, inhibitors of tyrosine kinase, on cell growth and metastasis-associated properties in A431 cells overexpressing epidermal growth factor receptor [J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 128(5): 999-1010.
- [11] Shoemaker R H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(10): 813-823.
- [12] 邹健, 蒋晓燕, 徐晓明. 银杏叶提取物 EGb761 神经保护作用研究进展 [J]. 中草药, 2005, 36(11): 1734-1736.
- [13] Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of *Ginkgo biloba* L.: chemistry, efficacy, safety, and uses [J]. *J Food Sci*, 2008, 73(1): 14-19.
- [14] 徐艳芳, 张丽娟, 宋新波. 银杏叶提取物的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(6): 452-456.
- [15] 邓凤君, 徐江平, 杨迎暴, 等. 茶多酚对 H₂O₂ 诱导 PC12 细胞损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2010, 41(6): 945-949.
- [16] Suzuki J, Isobe M, Morishita R, *et al.* Tea polyphenols regulate key mediators on inflammatory cardiovascular diseases [J]. *Mediators Inflamm*, doi: 10.1155/2009/494928, 2009.
- [17] Lambert J D, Elias R J. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501(1): 65-72.
- [18] Li Q S, Zou L L, Fu T, *et al.* Excretion of four catechins in tea polyphenols in rats [J]. *Chin Herb Med*, 2009, 1(1): 59-65.
- [19] Wang C Y, Li Q S, Han G Z, *et al.* A specific and sensitive LC-MS/MS method for simultaneous determination of four major active catechins of tea polyphenols in rat plasma and its application to pharmacokinetic study [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(4): 289-296.
- [20] Yang Y F, Feng J Q, Xu H Y, *et al.* Influence of different extraction and purification methods on astragalus polysaccharides and pharmacological evaluation [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(1): 54-61.
- [21] 陈修平, 寻克丽, 王一涛. 中药复方药效物质基础的系统药理学评价 [J]. 中草药, 2010, 41(1): 1-5.
- [22] Lam W, Bussom S, Guan F, *et al.* The four-herb Chinese medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(45): 45-59.
- [23] Eng C. Are herbal medicines ripe for the cancer clinic? [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(45): 45.
- [24] Hedigan K. Cancer: Herbal medicine reduces

- chemotherapy toxicity [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(10): 765.
- [25] Weng C J, Yen G C. The *in vitro* and *in vivo* experimental evidences disclose the chemopreventive effects of *Ganoderma lucidum* on cancer invasion and metastasis [J]. *Clin Exp Metast*, 2010, 27(5): 361-369.
- [26] Lin Z B, Zhang H N. Anti-tumor and immunoregulatory activities of *Ganoderma lucidum* and its possible mechanisms [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(11): 1387-1395.
- [27] Taixiang W, Munro A J, Guanjian L. Chinese medical herbs for chemotherapy side effects in colorectal cancer patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 25(1): CD004540.
- [28] Li J, Bao Y, Lam W, *et al.* Immunoregulatory and anti-tumor effects of polysaccharopeptide and *Astragalus polysaccharides* on tumor-bearing mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2008, 30(4): 771-782.
- [29] 赵利斌, 何毅, 郭治昕, 等. 中药植物药国际研发的新展望 [J]. *药物评价研究*, 2011, 34(1): 1-7.
- [30] 梁茂新. 建立中药小复方精选系统操作技术平台的基本构想 [J]. *世界科学技术—中药现代化*, 2002, 4(6): 31-38.
- [31] 张君豪, 陈可冀. 美国 PC-SPES (中药复方) 抗前列腺癌的研究进展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(4): 295-299.
- [32] DiPaola R S, Zhang H, Lambert G H, *et al.* Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES) in prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(12): 785-791.
- [33] Small E J, Frohlich M W, Bok R, *et al.* Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(21): 3595-3603.
- [34] Walsh P C. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPES, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer [J]. *J Urol*, 2005, 173(6): 1966-1967.
- [35] Shabbir M, Love J, Montgomery B. Phase I trial of PC-Spes2 in advanced hormone refractory prostate cancer [J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(3): 831-835.
- [36] Barabasi A L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(1): 56-68.
- [37] Schadt E E, Friend S H, Shaywitz D A. A network view of disease and compound screening [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(4): 286-295.

《中草药》杂志最新佳绩

《中国科技期刊引证报告》2010年11月26日发布:《中草药》杂志2009年总被引频次5631,名列我国科技期刊第16名,中医中药类期刊第1名;影响因子0.627,基金论文比0.620,他引率0.890,权威因子2202.980;连续6年(2005—2010年)荣获“百种中国杰出学术期刊”称号。

《中草药》杂志2009年12月荣获“新中国60年有影响力的期刊”,执行主编陈常青研究员荣获“新中国60年有影响力的期刊人”。

《中草药》杂志荣获第二届中国出版政府奖(中国出版政府奖是中国出版界的最高奖,此次评选是在全国约5000种科技期刊中评选出前10名为中国出版政府奖,11~30名为中国出版政府奖提名奖),2011年3月18日于北京举行盛大的颁奖典礼。