

• 专刊主编述评 •

中药质量标志物 (Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展



刘昌考

中国工程院院士

天津药物研究院名誉院长、终身首席科学家

天津市中药质量标志物重点实验室主任

中药质量是中药临床安全有效的基础,是中药产业发展的生命线。中药质量研究历来是行业关注的焦点,中药质量标准和质量控制研究和应用是关系到中医药科学和产业发展的国家战略问题。近年来,我国中药科技工作者为中药质量控制做了大量的工作,中药质量研究水平也有了长足的进步,但仍未能满足日益提高的质量控制的要求。特别是中药药效物质基础研究薄弱、质量控制指标与中药的有效性关联性不强、质量控制指标专属性差、全产业链以质量为核心的质量管理和监管体系建立的探索工作量大。虽然业内科技工作者做了大量的研究工作,但由于缺少系统的思路统领,大多数研究都是针对某个局部或点的问题,致使研究工作呈现碎片化,重复性研究现象严重,不能有效地解决行业发展的共性问题。

笔者带领的天津药物研究院的团队在从事中药研发过程中,针对上述问题,在认真思考的基础上依据中药生物属性、制造过程及配伍理论等自身医药体系的特点,于 2016 年提出中药质量标志物 (Q-marker) 的新概念,此概念提出后,引起学术界、产业界的高度重视,国家自然科学基金委员会于 2017 年 1 月 17~18 日在天津组织召开了中药质量战略与方法学研究研讨会,并被列为国家自然科学基金重点项目。来自北京、天津、上海、河北、黑龙江、吉林、湖南、湖北、河南、山东、山西、陕西、四川、云南、贵州、广东、广西、内蒙、江苏、浙江、安徽、江西、澳门、香港的业内学者纷纷开展了相关研究,在国内外学术期刊发表了数以百计的研究论文,聚焦中药质量标志物成为质量研究的前沿,在研究模式、方法和示范性研究等方面进行广泛探讨,进行了有价值的研究。在近 4 年时间内召开了 11 次国内外学术会议。总之,我国中药科技工作者对中药质量评价模式和质量控制方法进行了大量的研究和探索,使中药质量研究得到了长足的进步,为从根本上解决中药质量评价的共性问题直接与中药质量属性的本质内涵及其有效性完整表达、特有性和专属性要求以及质量的传递与溯源角度统领中药质量研究,从药材到成药生产全过程质量管理的思路与模式的提升具有实践应用价值。

在此感谢《中草药》杂志组织了以“中药质量标志物”为主题的专刊,发表 34 篇论文,这是继 2018 年《植物药杂志》(Phytomedicine)、《药学报》出版的中药质量标志物专刊以来,又一次较系统地反映了我国在此领域近年的发展成绩的举措。中药质量标志物概念的提出,针对中药生物属性、制造过程及配伍理论等中医药体系的自身特点,整合多学科知识,提出核心质量概念,以此统领中药质量研究,进一步密切中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度。所建立的思维模式和研究方法着眼于全过程的物质基础的特有、差异、动态变化和质量的传递性、溯源性,有利于建立中药全程质量控制及质量溯源体系。实现了中药质量控制理论、思路和方法的质的飞跃。笔者认为中药质量标志物研究的发展在以下方面意义突出。总结以下 7 点感想,以赏读者、作者和编者。

(1) 根据质量物质在药材、饮片、方药及其制剂中的“物质存在性”“物质特有性”“物质可测性”、中医药理论“物质功效关联性”和在产品生产过程中的“物质溯源性和传递性”的五大元素,提出了复方中药质量标志物“五原则”,为发现和确认质量标志物的基本思路、方法和研究路径。质量标志物的核心理论本质上是整合与应用的理论,是以中医药理论和相关植物学科理论为基础,以现代化学生物学技术为研究方法,系统解析与有效性密切相关的中药内在化学质量属性,提炼质量控制指标,建立多元质量评价方法,最终实现建立全程质量控制体系的目的。

(2) 质量标志物的概念、核心理论与科学内涵,既是整合的理论研究,又是开放的理论探索。需要利用多学科的理论和方法,丰富和完善质量标志物的理论。不断完善中药质量评价方法,提高中药质量控制水平。在此情况下,有必要在剖析解读质量标志物概念科学内涵的基础上,提出和形成中药质量标志物的核心理论,总结凝练研究思路、方法和研究模式,指导中药质量标志物研究。鉴于此目的,概述了中药质量标志物的概念、科学内涵、理论框架和研究方法,以期对中药质量标志物研究提供有益的借鉴。

(3) 质量控制的根本目的是对中药有效性的控制,因此,“有效”是质量标志物的核心要素。在中医药理论体系中,“药性”与“药效”(功效)均是中医药理论的核心概念,是中药特有的功效属性,是从不同侧面、不同角度对中药治疗疾病性能的客观描述,反映中药有效性的本质特征,并作为临证治法、遣药组方的重要依据。

(4) 从传承创新发展来看,“药味-药性”和“药效”体现中药的“物质基础”作用人体疾病主体的不同层面、不同方式的生物效应表达形式,二者呈现复杂的离合关系。“性-效-物”的表征、相关性规律研究是阐释中药的药效物质基础、作用原理以及配伍规律、指导临床实践的重要依据和研究路径,将“药性”和“药效”均纳入中药质量评价,才能反映中药质量的完整性。

(5) 生物学研究是现代中药研究的中药手段。注意利用现代技术方法应用,发现复方配伍环境与药物安全有效的调节作用,注意入血成分及其代谢产物是中药功效表达的最终物质基础,中药复杂体系的体内释放暴露及其动力学规律研究以及方药指纹-代谢指纹-药效靶标活性 3 者之间的关系研究是揭示中药有效性客观表达的有效路径,也是质量标志物发现和确定的重要依据。同时注意应用网络药理学、毒理学和临床功效之间关系研究,也为中药质量标志物的前期研究提供了经济快速的预测方法。

(6) 从产业发展来看,认真的科学的质量研究、过程管理和风险评估是降低研发风险的必须考虑的研发策略。基于中药质量标志物的中药全过程质量控制,降低研发风险关键。在质量标志物研究应用中,必须注意顶层设计,把握以标准基础质量确定和过程的风险控制为主线的评价原则和技术指南的制定。基于证明药材来源的道地性、基原可靠性,才能开展药材加工、炮制工艺、制备工艺开发的中药质量标志物的科学研究。较全面的质量检测项目(包含鉴别、浸出物、含量测定、指纹图谱等)研究证明所获得中药质量标志物信息,原则上应在含量测定或指纹图谱等项目中体现处方各药味的信息与临床适应症为导向开展药理作用、作用机制和临床功效与质量标准相关联。

(7) 在挖掘中医药伟大宝库时,笔者相信坚守“传承不泥古,创新不离宗,论证以求真”的基本精神的重要性。建议在今后的中药质量标志物研究中,我国的中医药科学家一定能通过中药的质量、质量标准中提升中药质量标志物在中药现代研究、中成药行业监管、适应科研与临床的科学认识,发挥其理论、方法、技术的作用,通过不同学科专家、不同行业管理部门和产业部门共同努力,为实施中药创新发展的时代需求和世界需求做出重要贡献。在科学征途上,认识中药的复杂系统,可以说“革命尚未成功”,仍然任重道远。

在举国欢庆中华人民共和国成立 70 周年之际,笔者组织了这期“中药质量标志物”专刊,感谢国内从事中药质量研究和开发的上百位专家将近期研究成果献给本刊,也感谢审稿专家精心审阅积极献言,还感谢《中草药》杂志编辑部辛勤工作出好专刊。本专刊是共同努力的结果,是共同合作献给中华人民共和国 70 周年国庆的礼物!