

• 专 论 •

中国传统医药产业的现状及其发展愿景

姚新生^{1,2}

1. 暨南大学药学院 中药及天然药物研究所, 广东 广州 510632

2. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016

摘 要: 中国传统医药是世界传统医药学的一个重要组成部分。中药复方制剂是传统中医用药治病的主要手段, 也是传统中医药文化传承的真正载体。中药复方制剂立足“整体观”, 体现了多靶点、多环节、整体调节恢复平衡的治疗理念, 在多因素复杂性慢性疾病的临床治疗中具有明显的特色和优势。推进中药复方药物的国际化发展, 不仅对于人类有效防治疾病具有重要作用, 对于弘扬中华民族优秀文化、引领中国传统医药产业发展亦具有重大意义。立足我国中医药产业发展现状, 结合传统中医药文化和国际传统药物发展的经验, 从药物评价体系、药效物质基础和质量控制等方面对中药复方制剂现代化、规范化、国际化发展提出对策和建议, 以期推动中国传统医药产业的进步和发展。

关键词: 中国传统医药; 中药复方制剂; 中医药传统文化; 医药产业发展; 整体观

中图分类号: R28; R289 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)17-5115-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.17.001

Present situation and development prospect of traditional Chinese medicine industry

YAO Xin-sheng^{1,2}

1. Institute of Traditional Chinese Medicine and Natural Products, School of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China

2. School of Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Traditional Chinese medicine is an important part of world's traditional medicine. Traditional Chinese medicine compound preparation is not only the main curative means of traditional Chinese medicine, but also the real carrier of traditional Chinese medicine cultural inheritance. Based on "holistic view", Traditional Chinese medicine compound preparation embodies the treatment concept of multi-target, multi-link and overall adjustment for balance recovering, which has obvious characteristics and advantages in the clinical treatment of multi-factor complex chronic diseases. Promoting the international development of traditional Chinese medicine compound drugs not only plays an important role in the effective prevention and treatment of diseases, but also has great significance for carrying forward the excellent culture of the Chinese nation and leading the development of traditional Chinese medicine industry. Based on the current situation of the development of traditional Chinese medicine industry in China, combined with the traditional culture of traditional Chinese medicine and international traditional medicine development experience, the countermeasures and suggestions for the development of modernization, standardization and internationalization were put forward from the drug evaluation system, pharmacodynamic material basis and quality control of traditional Chinese medicine compound preparations, so as to promote the progress and development of traditional Chinese medicine industry.

Key words: traditional Chinese medicine; traditional Chinese medicine compound preparations; traditional culture of Chinese medicine; development of pharmaceutical industry; holistic view

收稿日期: 2021-08-16

作者简介: 姚新生 (1934—), 男, 东北药学院 (现沈阳药科大学) 军药 23 期药学专业校友, 教授、博士生导师、药学教育家与中药及天然药物化学家、中国工程院院士。主要从事中药与天然药物化学研究工作。E-mail: tyaoxs@jnu.edu.cn

医药产业关系到人民健康、社会稳定、国家安全,其重要性无需赘言。自从地球上出现了人类以来就有了寻医求药活动。传统医药学对所有古老国家及民族的发展都发挥了不可磨灭的重要作用。西方医学传入中国不过是近三四百年的历史,而中华民族繁衍至今,绵延 5 千余年,仍然兴盛不衰。显然,传统中医药学发挥了巨大的作用。世界卫生组织报告指出,目前西医药学虽然在世界上居于主流医学的地位,中医药学与其它传统医学一样在某些国家和地区被称之为“替代医学”或“补充医学”。但是在医疗保健、防治疾病中,传统医学仍然发挥着巨大的作用。自 20 世纪 90 年代以来,在许多发达国家和发展中国家,传统医学的应用日益激增。2019 年世界卫生组织北京大会通过的《总干事报告》中更是首次将源于古代中国的传统医学病证列入了国际疾病分类(ICD-11)^[1],更为今后与主流医学对比,推动传统中医药学走向国门、走向世界带来新的机遇。

1 基于“整体观”的中药复方制剂是中医药文化的载体

中药复方制剂是传统中医用药治病的主要手段,也是博大精深传统中医药文化的真正载体。中国最早的医药古籍《神农本草经》将当时收录的 365 种中药(材)分成上、中、下 3 品,并首次提出“药有君臣佐使以相宜摄合和宜”、配伍应用的观点^[2]。传统中医看病讲究辩证论治,很少采用单味药治病。常在对病人“望、闻、问、切”精确诊断基础上,针对病人的体征与病程变化,结合药物的“性味归经”选药组方,且在实践过程中不断调整,积累经验,故处方用药因人、因病及病程进展而异,随时调方加减,充分体现了个性化治疗的特点。就这个意义上说,中药复方制剂才是博大精深传统中医药文化的真正载体。

数千年来,中医药在防病治病中积累了丰富的经验和数以万计的中药复方,并形成了系统的理论体系,是历代医家实践经验的结晶和宝贵的知识财富,蕴含了许多防治疾病的先进理念和深刻的科学内涵,与目前现代医学防治疾病的理念如系统生物学、网络药理学、个体(性)化治疗等理念,以及国际新药研发的趋势,如多靶点药物、固定剂量配方药物、基于生物网络的药物设计等思路均有相通之处。

以心脑血管病、代谢性疾病、神经退行性疾病以及免疫异常相关疾病等为代表的慢性、复杂性疾

病是当前人类进入老龄化社会后严重威胁人类健康的重大疾病。这些疾病的致病因素多、发病机制复杂且不清楚,给新药研究开发带来了极大的困难。人们逐步认识到,对于多因素复杂性疾病的治疗,针对单一靶点的药物难以获得理想的疗效。当前新药研发的趋势已从单靶点向多靶点干预发展、从单一成分向复方干预发展、从单一环节向网络式多环节干预发展。

由医圣张仲景开创的采用中药复方制剂治疗疾病的理念是立足“整体观”,在辨证审因的基础上,按照“君、臣、佐、使”的原则选择合适的药物配伍组成,通过方中各味药物的配合与协同发挥“增效减毒”的治疗作用。体现了多靶点、多环节、整体调节恢复平衡的治疗理念,具有明显的特色和优势。我国在心脑血管病、代谢性疾病、神经退行性疾病等多因素复杂性慢性疾病的临床治疗中,中药复方制剂的使用十分广泛,充分说明了中药复方的临床价值。推进中药复方药物的国际化发展,将在更大范围内进一步使用、发现并验证中药复方药物的临床疗效特点、优势和特色,为人类防治疾病做出更大贡献。

2 借鉴国际传统药物研发的经验,合理开展中药复方现代化研发

美国、欧盟等发达国家由于受西方医学文化的影响,“一个药物、一个靶点、一种疾病”的观念一直是新药研发的基本指导思想,要求药物针对疾病或临床症状,必须有明确的临床适应症定位。因此,化学药物多数是单一成分,如有 2 个以上成分时(如固定剂量配方药物),则必须阐明所有成分的药效及相互作用对药效的影响等。美国 FDA 对传统药物的注册采取的基本方针是宽进严出,虽然获得临床试验许可相对容易,但需要按照严格的临床试验要求开展临床试验。在批准进入 III 期临床试验后则需要同时开展系统的化学、生产、质量控制(chemical, manufacturing, control, CMC)研究,并提供翔实数据,而且往往还需要延伸到前 CMC 及后 CMC 研究,包括原料药材种植、产地加工、炮制过程、提取以及生物分析、剂量关系和多批次临床一致性研究等。对于复方还要求进行复方药物的配伍研究,并阐明配伍的必要性等。因此,以病和临床症状对药物疗效进行评判的标准和基于药效物质的质控方法是中药复方药物国际化发展有待突破的技术瓶颈和壁垒,其中对质量控制的要求难度更大。

虽然,日本现行药品注册法规与美欧相似,但对中药复方的要求则与美欧有明显不同。由于中医药在 19 世纪中期明治维新之前一直是日本主流医学(即汉方医学),因此日本厚生省对中药经典复方,包括 148 个“医疗用汉方制剂”和 294 个“一般用汉方制剂”的安全性和有效性是认可的,允许上述 442 个经典中药方剂的成药作为药品上市和临床使用^[3]。但对于其临床疗效的判定则主要是按照西方医学的理念,评价对病和临床症状的疗效。注重和鼓励针对病和临床症状,按照循证医学的理念和方法,运用现代药物临床疗效的评价标准和规范进行临床疗效观察和评价,从现代医学的角度发现中药复方的临床价值。

日本的中药复方研究,多以阐明中药复方的药理作用和临床有效性为研究目的,一般的研究者不以新药创新为目的。在中药复方药效机制研究方面,以阐述中药复方作用机制,有利于临床医生理解为主。2009 年,由日本东洋医学会循证医学特别委员会编录的有关日本汉方制剂的随机对照双盲试验(RCT)报告,即《汉方治疗依据报告书 2009-320 RCT》中,总结了 1986—2008 年有关日本汉方制剂的临床随机比较研究论文共 320 篇^[4]。虽然这种随机临床试验的病例数较少,但也是一个重大进步,推动了日本汉方药的发展。在 2011 年在日本全国范围内对 600 余位医生进行的网络民意调查中,其中 89% 的医生现在仍使用汉方药治病,59% 的人将汉方药作为第一选择应用,但认为疗效不充分的人占 23%,认为证据不够充分的人占约 35%。

日本在汉方药规范化、标准化方面,有以下几点基本经验值得借鉴。(1) 政府排除众议,承认汉方药制剂组方的合理性和疗效,但仅限于经典方剂。同时,政府出面组织研究班,实行官、产、学结合,选择典型的汉方药制剂,从保证稳定的质量要求出发,对生产全过程进行全方位的质量监控研究,总结经验,制定基准。(2) 口服制剂原则上只承认水浸膏制剂,并提出了“标准汤剂”的概念(即为将处方量的生药加 20 倍量水,加热煎煮后滤过,调整滤液的体积为加水量的一半)。要求制定标准汤剂的化学基准与生物学基准。(3) 要求提供中间体(浸膏)及成品(最终制剂)的生产工艺过程细节以及它们与标准汤剂比较证明具有化学一致性和生物等效性的研究资料,确保在化学(指标成分的定量、指纹图谱)及生物学(药理作用)上与标准汤剂具

有同一性。

值得指出的是,日本针对中药复方(汉方药)制剂中坚持的标准汤剂的做法(将多味药材按中医理论组方、混合后共同加水煎煮做成水煎剂,进一步浓缩喷雾做成颗粒剂),与我国一些厂家将 1 个方剂中的各味组成中药(材)加水单煎、浓缩喷雾做成颗粒剂,以代替中药复方混合水煎做成的颗粒剂的做法有着显著的区别。当然,也背离了医圣张景建立的方剂学的基本原理。以单方颗粒配伍代替多味中药共同水煎后的中药复方制剂的做法,除非能够提出科学证据证明两者在化学上具有同一性、生物学上具有等效性。

3 从中药药效评价体系、药效物质基础和质量标准等方面积极探索中国传统医药产业的发展路径

由于文化差异,西方国家很难理解中医药文明。中医药与西医药产生于不同的文化背景,理论体系和医学模式都有极大的区别。化学药是在现代医学理论指导下,针对疾病或症状的某个病理过程进行研究开发。化学药绝大多数是单一化学成分,作用靶点和机制明确,用量精确,不良反应明晰。但中药,尤其是中药复方药物是在中医理论指导下,针对疾病发生发展过程中表现出来的“证”,按照“理、法、方、药”和“君、臣、佐、使”等理论配伍组成。从化学组成方面看中药复方所含化学成分复杂、有效成分不明,另外其作用机制不清楚,疗效评价体系与化学药显著不同。

尽管目前我国对中药复方药物临床疗效的评价也是按照循证医学原则(即随机分组、双盲对照、多中心观察)进行,但在药理、毒理、标准化、规范化等各方面与国际先进水平比较还存在较大差距。中西药物疗效的评价需要在相互沟通和协调的基础上,建立起基于现代科学和医药理论,融合传统中医药特色和特点的现代疗效评价体系。迄今,传统中药产品的功效及安全性评价工作多停留在经验医学的临床观察阶段,其对广大患者人群的功效及安全保障的普遍适用性缺乏按照现代循证医学原则提供的临床试验依据。近年来尽管我国多种科技计划支持符合中药特点的药效评价技术研究及动物模型的建立,也建立了 23 个国家中医临床研究机构(GCP),开展中药临床疗效评价技术的研究及中药新药多中心临床研究,但问题尚未得到根本解决,与欧美等发达国家开展中药复方评价与多边认可还有一定差距。

目前美国 FDA 等发达国家药品监管机构对中药新药注册管理是基于现代医学理论、基本按照西药标准设置准入条件,要求中药包括复方新药化学成分或组分要明晰,临床前药效和作用机制、以及临床疗效是在现代医学理论指导下,运用现代评价技术、动物模型或病人及指标体系进行评价,这与中药复方制剂的特点不相符合,与中医治疗疾病以“证”为主的病机理论和疗效判断方法不符,也不能真实反映中药临床效果。由于中医“证”的生物学基础尚无法用现代医学理论作出科学的解释,现代疾病的临床适应症定位没有提出明确、或具有优势的临床药效特点,临床价值不突出。因此,参照化学药标准制定的中药新药准入体系使中药发展陷入尴尬之中。

中药复方药物质量表征和控制问题一直是影响产品质量和安全,制约中药产品走向世界的关键环节之一。主要表现在 2 方面:一是中药复方药物有效成分不甚明确或虽主要有效成分明确但不全面,难以有针对性地制定质控指标;二是即使主要有效成分明确,但中药复方药物的药效是多个组方单味药及其相关成分共同作用的结果,并不是某一种或几种中药,也不是一类或几类有效成分的作用结果。因此,以一种或几种成分的含量作为中药复方药物的质控指标难以全面反映复方药物的药效。更进一步分析看,中药复方药物多药味、多组分和多成分的物质组成属性决定了其发挥药效作用的物质基础应该是全部组成成分。但从药理学角度看,那些微量成分,即使有药效,但当其含量低到难以达到其最低药效浓度时是不会发挥药效作用的。中药的药效不会是所有成分均发挥直接作用的结果,只有达到最低药效剂量的那些成分才可能发挥药效作用;但另一方面,由于各成分间存在的物理、化学及生物学作用,那些所谓的“无效成分”也可能会在不同程度上对中药复方药物药效成分的吸收、代谢、分布和药理学作用产生影响,从而对药效产生影响。

中药复方药效物质基础研究是一项系统工程,目前尚难以对一个中药复方的药效物质基础进行全面和科学的阐述及表达,药理和药效模型的全面建立和应用于中药药效成分的评价也就更复杂。近年来,我国学者结合中药复方多成分、多靶点的特点,建立和采用了多组分分析的方法、动态可视化技术、以及组学和信息学等研究方法,对部分中药复方制剂的药效物质基础和作用机制的研究方法进行了有意义的探索,也取得了明显进展。但这些研究成果

仍处于研究阶段,尚未在新药审批等领域获得认可。

4 总结与展望

最后,谨将由笔者牵头申请、8 位院士联名向中国工程院提交的《中药复方制剂产品现代化、规范化、走出国门、走向世界的发展战略研究》咨询项目的总结报告中的“对中药复方制剂发展战略的对策和建议”摘录如下,作为本文的总结。

4.1 将中药复方药物国际化列为国家发展战略

中药复方药物的国际发展关乎国家利益,对我国中医药事业发展具有重大影响,是重大战略性问题。建议把中药复方药物国际化发展纳入国家战略,并建立由政府主导、由多部门分工负责、密切合作的协同推进机制;加强与相关国际组织及发达国家药管部门等交流与合作,为中药复方药物打入国际市场创造有利的政策环境。

4.2 启动“中药复方药物国际发展专项计划”

以中药复方药物国际注册为目标,针对制约中药复方产品研发链和产业链上存在的关键科学问题和技术瓶颈、以及国际化注册中的薄弱环节开展研究和相关工作。主要包括:1) 中药复方大品种国际注册研究;2) 中药复方药效物质基础和作用机制研究;3) 中间体及制剂质量控制技术与标准建立;4) 中药复方药物临床疗效评价体系建立与完善。

4.3 构建国际认可的中药复方药物质量标准

在国家有关部门的领导和组织下,遴选基础好的中药复方药物作为示范研究的对象,组织国内优势机构,开展质量标准及质控方法的研究,并加强国际合作,与相关国际组织、药品质量管理部门等进行沟通、交流和协商,力争能够共同制订标准。

4.4 强化中药复方知识产权保护战略

在完善现行知识产权制度的基础上,针对中药特点,应注重知识产权保护的整体性,对现行的相关法律进行调整,促进法律法规之间的协调运作,适时出台专门的中药知识产权保护法律法规,并通过加强相关研究工作、成立专门的行业协会完善相应的保护制度,形成反映中医药特点和规律的知识产权保护体系。

4.5 建立和完善相关激励和优惠政策

研究、制定多方面的激励和优惠政策,如减税、贷款、融资、专利补偿等,鼓励企业加大对中药复方药物国际化研究和注册的投入,并联合科研院所和高校,开展相关研究。此外,积极鼓励和支持开展国际合作,一方面通过设立国际合作项目,支持

国际合作研究和注册，另一方面通过制定更加优惠的政策，促进国际合作研究和注册。

4.6 建立国家层面的推进机制和服务平台

由政府有关部门组建专门机构，或赋予有关部门专门职能，负责与相关国际组织和机构进行沟通与协调，建立不同层面的联系、交流与合作关系，为推进中药复方产品国际注册创造各种条件；此外，支持一批具有国际化经验的 CRO 的建设，为中药复方药物国际注册等提供专业服务，并建立相应评估机制和优惠政策，根据其为中药复方药物国际化服务的业绩给予补助性经费支持，并享受优惠政策。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国新闻. 中医药传统医学纳入《国际疾病分类》[EB/OL] [2021-08-06]. <http://tv.cctv.com/2019/05/26/VIDEcSbsmoNUfRWDhYMRg8mo190526.shtml>.
- [2] 清·孙星衍, 孙冯翼, 辑. 神农本草经 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [3] 王欢, 朱莹. 经方在中国传统医学和日本汉方医学的应用现状 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3714-3719.
- [4] Structured abstracts describing RCTs and the references reporting them [EB/OL] [2021-07-21]. <http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/ere/index.html>.

[责任编辑 王文倩]