

• 专 论 •

以再评价再发现为基础的中药再创新开发策略

郭竞曦, 杨艳君, 朱毛毛, 杨冰, 贾晓斌*, 封亮*

中国药科大学中药学院 儿科中药产教融合创新中心, 江苏 南京 211198

摘要: 针对临床应用的中药开展深入研究与二次开发是中药新药研发的重要途径。2023年国家药品监督管理局施行的《中药注册管理专门规定》细化了中药新药的研发要求, 支持研制具有丰富中医临床实践经验的中药新药, 也展示了中药优势品种二次开发的发展机遇。结合中药自身内在特点与研发规律, 提出了以再评价再发现为基础的中药再创新研发策略, 通过系统研究临床高风险制剂、注射剂、中药大品种、临床效方等制剂临床应用的有效性和安全性, 提升中药制剂质量安全, 为中药的改良研究及二次开发提供参考。在此基础上, 进一步发现优效物质组分, 为创新中药提供动力, 推动中医药现代化的高质量发展。

关键词: 再评价再发现再创新; 中药二次开发; 中药组分; 中药改良型新药; 研发策略

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)19-6455-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.19.001

Re-innovation development strategy of traditional Chinese medicine based on re-evaluation and rediscovery

GUO Jingxi, YANG Yanjun, ZHU Maomao, YANG Bing, JIA Xiaobin, FENG Liang

Innovation Center for Integration of Pediatric Chinese Medicine Industry and Education, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Further study and secondary development of clinically applied traditional Chinese medicine (TCM) is an important way for the research and development (R&D) of new TCM. In 2023, the National Medical Products Administration issued *the Special Regulations on Registration Management of Traditional Chinese Medicine*, which refined the R&D requirements of new TCM, supported the development of new TCM with rich experience in TCM clinical practice and demonstrated the development opportunities for the secondary development of superior varieties of TCM. The present study proposed the re-innovation R&D strategy of TCM based on re-evaluation and rediscovery by combining inherent characteristics and R&D principles of TCM. Through systematic research on the effectiveness and safety of clinical applications of clinical high-risk preparations, injections, big brand TCM and clinical prescriptions, it aims to improve the quality and safety of TCM preparations, and to provide references for improvement research and secondary development of TCM. On this basis, further discovery of superior substance components can provide impetus for innovative TCM and promote the high-quality development of modernized TCM.

Key words: re-evaluation, rediscovery and re-innovation; secondary development of traditional Chinese medicine; components of traditional Chinese medicine; improved new traditional Chinese medicine; research and development strategy

中医药作为我国重要的卫生、经济、科技、文化和生态资源, 其传承和发展一直受到国家的高度重视。自1985年《中华人民共和国药品管理法》实施以来, 国家药品监督管理部门不断加强中药质量

收稿日期: 2024-05-15

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(82230117); 江苏省科技成果转化专项资金(BA2020077)

作者简介: 郭竞曦, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂与创新中药。E-mail: guojingxi163@163.com

*通信作者: 封亮, 男, 博士, 博士生导师, 教授, 从事中药制剂与创新中药研究。E-mail: wenmoxishi@163.com

贾晓斌, 男, 博士, 博士生导师, 教授, 从事中药炮制与特色制药技术的传承与创新。E-mail: jiaxiaobin2015@163.com

控制与安全监管,推进疗效好、质量可控的中药创新药物获批上市,为中药制剂的高质量发展做出了巨大贡献。2023 年 2 月 10 日,国家药品监督管理局正式发布《中药注册管理专门规定》^[1],进一步细化了中药新药研制与注册管理的相关要求,支持研制基于古代经典名方、名老中医经验方、医疗机构配制的中药制剂等具有丰富中医临床实践经验的中药新药,鼓励对已上市中药开展上市后研究与二次开发。

我国中药批准文号达 58 000 多个^[2],其中存在大量早期获批的批准文号,且不乏源于同一中药品种的多个批准文号。受历史因素影响,早期批准上市的中药基础研究工作较为薄弱,缺少体现其临床价值的高水平科学证据,使药品上市后存在药效物质和作用机制不明确、生产工艺粗糙、质量控制技术水平低下等问题。市场上同质化产品的涌现更是造成了劣质驱逐良质的现象,加剧了生产企业的恶性竞争。在中药新药申请方面,2020—2023 年国家药品监督管理局药品审评中心批准临床的中药新药共有 144 件,批准生产的中药新药共有 28 件,具体每年的批准情况见图 1^[3]。统计结果表明,2020 年以来中药新药的临床批准数量大幅增加,但获批上市的总数量变动幅度较小,其主要原因可能是国家提升了中药新药的研发技术要求及审评审批标准,使群体化、低水平、重复性申报的情况大幅度降低,提高了批准通过的门槛^[4],侧面反映出中药新药研发创新程度不足,一定程度上制约了中医药现代化发展。

鉴于上述问题,在中医药现代化飞速发展的时代背景下,中药研发的深度亟需进一步加强,创新中药研制更需注重中药上市后的再评价研究。中药再评价研究能够较为全面的获得中成药上市后的有效性和安全性信息,为临床合理用药提供实质依据,

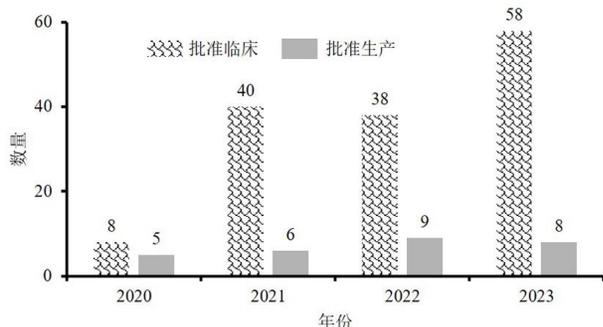


图 1 2020—2023 年中药新药的批准情况

Fig. 1 Approvals of new TCM from 2020 to 2023

亦能从祖国医学宝库中发现优效组分与方剂。在中医理论指导下,基于全面科学的再评价研究可再发现中药临床价值,对其物质基础、作用机制等进行深入研究,进而拓展延伸实现中药的再创新,不仅能够更好地发挥中药防病治病的独特优势,而且是研制高品质中药新药的重要途径。本研究基于“组分结构”理论,创新性地提出以“再评价”为基础,“再发现”为核心,“再创新”为根本的中药创新研究模式,以期优化中药临床应用的功能主治,提升中药制剂品质,为中药新药创新研发提供参考依据。

1 中药再评价再发现再创新的科学内涵

中药“再评价-再发现-再创新”的研发模式需结合中医药治疗疾病多成分、多环节、多靶点的整体作用特点,科学应用先进技术,以再评价为基础、再发现为关键、再创新为根本对中药开展系统研究。再评价研究能够追踪和评估药物的有效性、安全性和实际使用情况等信息,丰富补充药品上市前研究证据链,针对药品临床定位、疗效机制、质量标准等研究进行补充。中药上市后再评价历经 10 余年发展,已就提升中药整体质量、保障临床用药安全作出了显著成绩^[5],现今已然成为药品评价的重要环节。目前,中药的再评价工作主要集中于安全性、有效性和经济性的评估,尤其注重中药注射剂的安全性再评价,如中药丹参注射液上市后的再评价研究^[6],可有效监测临床应用过程中产生的不良反应。但药品再评价机制尚未健全,多数研究未能对再评价研究过程中发现的关键问题如安全性、有效性问题,临床适应证模糊,批次间质量的可控性等开展深入研究。这些问题本质在于中药临床前研究深度匮乏,因此应注重利用现代科学技术阐释已上市中药科学内涵,从再评价研究过程中发现优效物质组分,优化制剂临床功能主治,实现中药研发再创新,更好地推动中药新药创新的不断提升与可持续发展。

中药“再评价-再发现-再创新”的核心思路见图 2。通过临床应用、药理作用、化学物质及制剂工艺对中药开展全面科学的再评价研究,精准定位临床适应证,阐明疗效作用机制,从而再发现其临床价值优势与组分结构特征。中药药效的发挥并非为简单的单味药相加或毒性的相减,而是各成分相互影响、相互作用,协同发挥药效。中药化学成分复杂,其活性物质基础包括有效组分和功能组分,有效组分是中药发挥药效的根本,功能组分虽不直接发挥

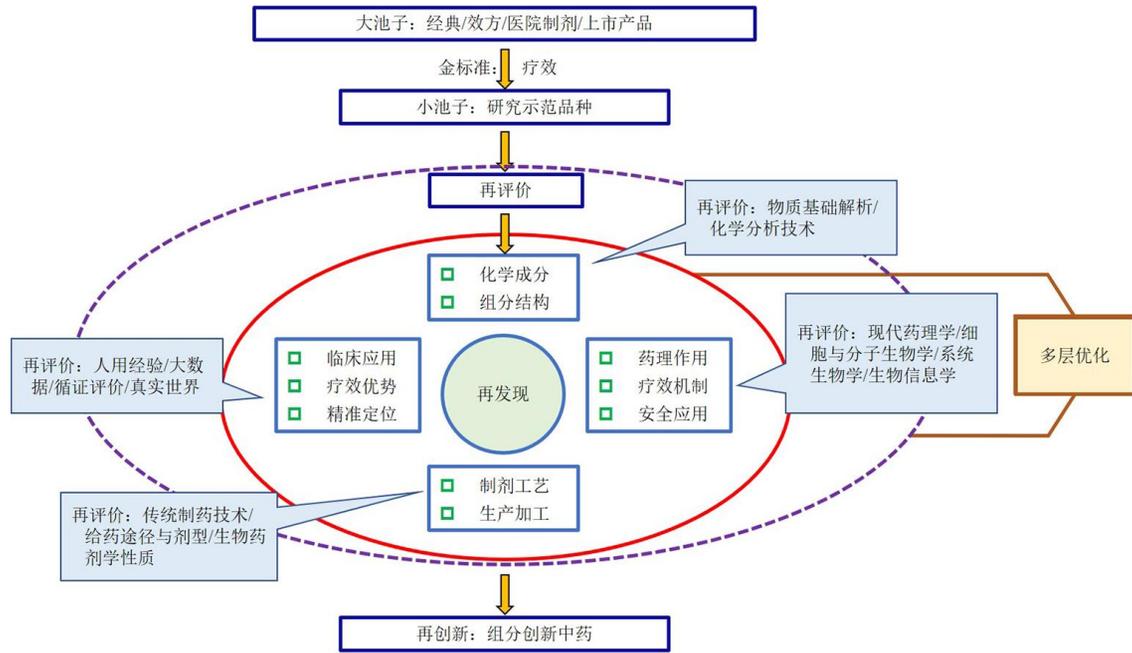


图2 再评价再发现再创新核心思路

Fig. 2 Core ideas of re-evaluation, rediscovery and re-innovation

药效，但对有效组分的增溶、减毒、增效等辅助作用不容小觑^[7]。因此开展系统的中药多组分整体功效研究，应用现代药理学、生物信息学等方法阐明中药活性成分、核心靶点、作用机制、组方特点与配伍规律，为中药的再创新提供动力源泉。此外，基于药材、炮制、饮片与组分结构特征水平开展多维度、多层次的优化，利用现代制剂技术改善提取分离、精制、纯化等前处理过程，结合药物性质与临床应用特点设计优化中药制剂剂型，可实现中药质量标准、药理毒理机制、中药制剂工艺等药学方面研究的突破，提高中药制剂内在质量。

2 基于再评价再发现再创新的中药开发策略

2.1 再评价过程的研究策略

再评价是中药“再评价-再发现-再创新”研发策略的基础部分。以再评价为切入点系统评估中药在不同条件下的真实使用情况，有助于制定更加完善的使用策略，借助再评价体系拓展延伸实现中药的再创新，提升中药的优效性。

中药的再评价研究需以临床精准定位为向导，根据中药复方组方特点开展药理作用、化学成分、制剂工艺等方面的再评价研究工作，从而补充有效性和安全性的高质量临床证据，明确上市后药品在临床应用中出现的问题。准确评估临床应用范围后，利用中药药理学等理论技术深入解析中药的功效和主治病症，利于阐明中药发挥药效的科学依据与物

质基础，为再发现临床上表现出新适应证的中药品种提供研究策略。在鉴定中药化学成分的基础上，根据临床适应证与药效作用深入解析中药药效物质组成，探究各成分间存在的相互作用关系，为后续优选质量稳定、风险可控的中药新药工艺，发现、优化组分结构特征，更好地开发创新中药提供坚实的理论基础。再评价过程的研究策略见图3。

2.1.1 基于临床应用的再评价 受历史条件等因素影响，既往的中药临床研究普遍存在研究时间短、临床试验病例少、临床定位模糊等问题，导致中药临床应用范围过于宽泛，临床优势不明，不仅不利

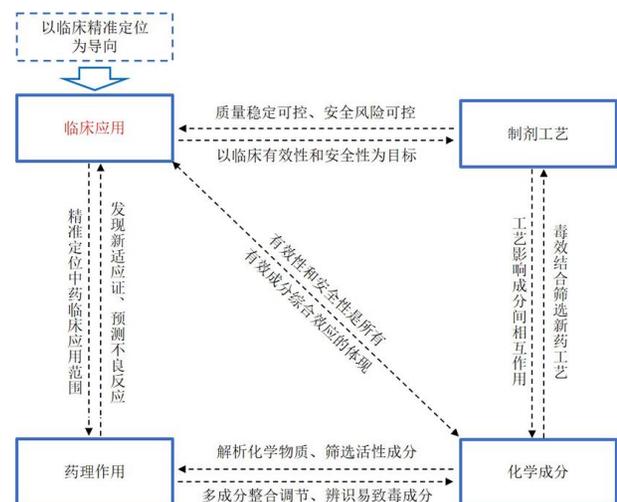


图3 再评价过程的研究策略

Fig. 3 Research strategy for re-evaluation

于临床精准用药,而且易导致临床应用不合理,甚至发生毒性事件,如日本“小柴胡汤事件”发生的主要原因为脱离中医药理论指导、临床定位不清^[8]。故重新对中成药在同类药物中的治疗特点和显著优势进行评估,明确其临床定位与临床价值,是开展中药再评价工作的先决条件和基础支撑。

精准定位中药临床应用范围,需结合临床专家经验对现有文献和临床资料进行综合分析,全面收集中药复方临床应用、不良反应、基础研究等相关研究报告,将人用经验与真实世界证据有机结合,初步确定适应证分布范围、用法用量等,运用系统评价/Meta分析等技术方法评价药物对不同病证的疗效特点和安全性,以提供临床定位依据。基于此,针对有效性证据不充分的中药而言,应以临床循证评价为重点,从随机对照试验等方法中获得相关数据,通过系统分析药动学、中药药理作用机制等临床前研究资料,明确中药作用特点及规律,从而确定药物临床优势。如芪蛭通络胶囊具有活血、益气、通络功效,有研究基于方剂靶点谱效关系,采用多组学网络分析技术与循证方法,发现其相较于同类产品改善下肢运动功能上具有明显优势^[9]。

此外,由于部分中药临床前药理毒理学研究并不充分,其安全性信息有限,在一定程度上存在用药安全风险,故中药安全性再评价研究同样至关重要。临床回顾性分析、临床病例报道、安全性监测报告和不良事件报告结果等真实世界数据能够进一步分析不良反应的特征和类型,明确不良事件的相关药物成分和危险因素,为中药制剂尤其是中药注射剂上市后的安全性再评价研究提供证据,进而提高制剂的质量标准,降低中药制剂的临床用药安全风险。有研究者针对中药中具有一定风险且前期研究基础较好的中药注射剂如热毒宁注射液^[10]、参附注射液^[11]开展了临床安全性医院集中监测研究,掌握其上市后真实世界使用情况,通过明确不良反应发生率及其特征,挖掘影响注射液安全性的关键因素,为中药注射液提供安全性循证证据。

围绕中药品种的临床定位开展再评价研究,能够保障临床合理用药,推动中医药高质量发展。中医临床实践过程中积累的人用经验证据在中药品种二次开发与再评价研究过程中受到广泛的重视,但其资料与数据收集的研究基础仍相对较为薄弱,且真实世界中存在很多诸如个体差异性、评价标准不一等难以排除的潜在因素,相关数据质量参差不齐,

仅能形成临床经验总结,无法应用于中药研发过程中^[12]。为解决人用经验资料收集和转化过程中的以上难题,应在遵循名老中医经验整理规律的前提下,采用以患者为中心的药物治疗或临床试验、患者自我报告结局等能够体现中医药特点的新方法,于研发的各个阶段对可能影响数据质量的各个因素和环节进行把控^[13],确保研究资料和数据的质量,以获得可用于中药再评价研究的人用经验证据。

2.1.2 基于药理作用的再评价 中药通过多成分、多靶点、多途径共同作用发挥疗效,其自身的复杂性与特殊性使既往研究难以系统科学地阐释中药疗效发挥的作用机制,且由于历史条件等因素影响易存在非临床安全性数据不完善的情况。以古方为例,古籍中记载的功效益多情况下并不完整或规范,无法全面涵盖病因病机、主治病证等内容^[14],而原有的研发理念和方法在一定程度上并未充分挖掘其治疗潜力,需要重新运用现代中药研究手段解析方剂的功能主治,准确界定药理作用。故对于具有临床价值优势的中药品种,亟需在药理毒理层面开展再评价研究,阐释药物发挥疗效的科学内涵。

深入开展中药的药理学研究,应基于临床定位的再评价与前期研究基础,在考虑中医证候特点的同时选择国际公认的、可反映疾病特点的经典模型与代表性药效指标,确保研究结果的客观性和临床有效性,为发现新适应证提供参考^[15]。与化学药物中单一成分针对特定靶标发挥药效作用的模式不同,中药多表现为多种成分对疾病的整体调控作用。目前,随着大数据挖掘技术、生物信息学及多组学技术的迅猛发展,借鉴系统生物学的研究思路,研究中药内复杂成分与人体复杂系统之间的相互作用,已经逐渐成为中药研究的重要途径之一。Li等^[16]基于“关系-网络-功能”角度深入探讨了中医药多靶点整合调节的作用机制及方证相应和病证对应的整体特性,提出“网络靶标”理论并创建网络药理学关键技术,为中药尤其是中药复方的药效和毒性作用机制阐明、药效物质发现、中药质量标志物挖掘等提供了有效研究策略。

对于非临床安全性评价,需通过毒理学研究预测中药在体内可能引发的不良反应。以过敏、类过敏、肝及肾毒性等为重点开展毒性成分筛查研究,进而辨识易致不良反应的化学成分组成,分析该成分引发不良反应的机制和体内代谢特点,建立毒性成分的限量标准^[17],为临床安全用药提供参考依

据。以龙胆泻肝丸为例，关木通中的马兜铃酸具有很强的肾脏毒性，临床中易出现肾毒性不良事件，而制剂处方中的关木通替换为木通后成药中未检出马兜铃酸^[18]，保留该制剂原有功效的同时避免了肾毒性不良反应，满足安全用药的需求。

2.1.3 基于化学成分的再评价 中药所含的化学成分是药效发挥的物质基础，辨识药效物质基础不仅可为提取精制、剂型设计等改良创新提供核心基础，还为构建科学合理有效的中药质量控制新模式提供前提和依据。传统中药复方的药效物质基础研究主要集中在各单味药尤其是主要药物的特征性成分^[19]，随着现代分析技术发展，相关研究多采用高效液相色谱、质谱联用等技术系统地解析中药中所含化学成分组成特征。

在确定中药代表性化学成分的基础上，以药理作用为切入点，进一步明确起效物质，有助于解决中药成分复杂、难以表征的问题。为探索中药药效物质组成并分析其在体内的吸收代谢过程，传统中药物质基础研究多使用天然药物化学方法对中药内的化学成分或组分进行提取、分离与鉴定，再利用药理模型进行生物活性筛选，最后确定有效成分，阐明中药发挥药效的物质基础^[20]。目前已有较多研究使用该思路方法对单味中药中的化学成分进行系统的分离和生物活性研究，成功发现了青蒿素、石杉碱甲等中药活性成分。然而中药具有成分复杂、作用靶点多、功能主治广泛的特点，若采用单一或少量的活性指标筛选，无法全面体现中药的药效物质基础，尤其对于中药复方制剂而言。因此，仍需以药物整体为研究对象，结合分子印迹技术、生物亲和色谱技术、计算机辅助虚拟手段、成分敲除/敲入技术、等效成分群发现技术等活性筛选方法进一步确定其药效组分^[21]，从而全面挖掘中药潜在的药效物质基础。已有研究基于成分敲出/敲入技术，针对黄连^[22]、牛黄^[23]等中药的药效物质辨识和质量控制模式展开研究，辨识中药关键药效组分及其“量-效”关系，为组分中药的创新研制提供了新思路和技术参考。

2.1.4 基于制剂工艺的再评价 制剂工艺对中药所含化学成分具有显著影响，决定了中药发挥作用的物质基础。受制剂成型等因素影响，同处方不同剂型的中药品种的相关工艺往往存在较大差异，导致不同剂型中的化学成分含量亦有所不同。中药组分含量及组分间的量比关系是影响中药制剂药效的关

键^[24]，因此对于物质基础不同、剂型有异的同类中药品种，其功能主治应有所区别。然而目前市场上仍存在大量处方相同、制备工艺和剂型不同，标识的主治功能却完全一致的现象，如双黄连系列制剂^[25]、元胡止痛系列制剂^[26]等。此外，早期获批的部分中药品种存在工艺设计不合理的问题，未能在满足大生产要求的同时保证药品生产质量。因此，有必要对已上市中药品种开展工艺再评价研究，明确工艺路线的合理性，并进一步阐释相应工艺的科学内涵。

传统中药提取分离工艺如水提醇沉等简单粗放，易使多成分间发生助溶、沉淀等复杂的相互作用，不仅影响了药物临床疗效，而且极易产生或增加安全风险。近年来，中药注射剂临床安全问题突出，生产阶段是影响注射剂安全性的关键环节，制备工艺过于简单、临床用药不合理、上市后再评价跟踪研究不足等因素易导致注射剂出现不良反应^[27]，故推进中药注射剂上市后再评价、改进生产工艺对用药安全具有重要意义。参麦注射液生产过程中的高温灭菌环节会使人参皂苷降解为溶解性更低的次生皂苷，产生絮状沉淀，常规制备方法选择添加聚山梨酯 80 进行增溶，但存在一定的安全性问题^[28]，而红参多糖是参麦注射液中的内源性多糖，采用原生多糖增溶技术对注射液制剂工艺进行改进，能够显著增加其溶解度，并降低不良反应发生率^[29]。

在探究中药制剂工艺合理性的同时，需充分利用化学分析技术等现代科学技术手段，全面揭示和阐明制剂工艺背后的科学内涵，为后续的工艺优化提供科学依据。为阐释传统中药制剂中的纳米相态转化特征，以白虎汤为例，武印奇等^[30]对其进行相态拆分，采用马尔文粒径仪和透射电镜等现代科研工具表征其相态结构特征，成功证明了白虎汤中纳米相态的存在，为传统中药制剂的科学解析提供借鉴。然而，目前汤剂纳米粒子对药效成分的实际影响及在体内的具体作用机制尚未明晰，亟待后续研究的深入探索。

2.2 再发现过程的研究策略

再发现是中药“再评价-再发现-再创新”研发策略的核心部分。基于再评价过程，通过高通量筛选、系统生物学、网络药理学等技术，挖掘并发现潜在的药效组分，优化其结构特征，从而实现药效物质从有效性到优效性的转变，这一过程为中药品种的再创新提供了动力源泉。

2.2.1 基于新适应证的再发现 在中医“异病同治”

的诊疗思维下, 中药复方常用于治疗中医病机相似的疾病, 然而复方药味成分复杂, 在临床实际应用过程中可能发现常用临床适应证外的新适应证。因此, 针对临床实践或再评价研究中新发现的中药治疗特点, 选择疾病谱中优势中药品种开展二次开发, 根据用药需求进行科学的拆方重组等临床药物研究, 可进一步挖掘中药临床医学价值, 发现其临床新适应证。如经前平颗粒可平肝理气、除胀止痛, 上市后发现其针对更年期综合征亦具有一定疗效, 基于临床试验进一步明确了其安全性和有效性^[31], 值得在临床上推广使用。

基于临床应用评价可挖掘中药潜在适应证, 根据高通量筛选、分子对接、计算方法等技术预测中药新适应证也是一种可行的手段^[32]。利用分子对接和分子动力学模拟研究中成药成分与靶点蛋白间的相互作用, 能够筛选出具有相应治疗潜力的适应证。对于物质基础更为复杂的中药复方, 网络药理学可以从本质上解决由哪些成分、通过何种途径系统调控紊乱的病理网络的关键问题, 以中药整体为研究对象, 基于小分子、药物靶点和网络理论发现新的作用靶点和机制, 并对活性成分和靶标的相互作用进行确证, 通过开展药理、毒理研究验证预测结果的可靠性。如有研究基于网络药理学明确了瓜蒌薤白半夏汤的主要作用器官, 并将其潜在临床病症定位于急性心脏疾病, 采用数据挖掘与先验知识相结合的方法, 预测了瓜蒌薤白半夏汤潜在作用病理环节^[33]。亦有研究通过构建“成分-靶点-疾病”网络, 揭示了六味地黄丸药理作用的核心分子靶点和生物过程网络, 为其潜在适应证的发现提供了实证依据^[34]。

2.2.2 基于组分结构特征的再发现 中药发挥药效的物质基础往往并非单一成分, 而是多成分协同发挥药效。贾晓斌针对中药多成分的特点提出组分中药相关思想, 即以“组分”为中药制剂基本单元, 将中药活性成分按照理化和药理性质分为不同组分, 这些活性成分在组分内及组分间均有一定的组成和量比关系, 即结构特征。本课题组前期研究提出中药物质基础“组分结构”理论^[35], 指出中药的物质基础是多维度、多层次的网状结构, 组分含量及组分间的量比关系是影响中药制剂药效的关键。基于此, 中药新药研究理应需明确药效组分, 通过已知的组分表征中药品种的整体性质^[36], 结合组分结构理论明确中药药效组分结构特征, 不仅顺应了

中医药整体观和中药多组分的特点, 促进了中药标准化、现代化、国际化发展, 也利于制剂前组生物药剂学特性研究, 推动组分创新中药研发。

已有研究基于组分结构理论成功阐明淫羊藿^[37]、板蓝根^[38]等名方名药防病治病的物质基础, 并将该理论和体系应用到药材独特性与优效性研究中。中药活性组分具有自身组分结构特征, 无论是中药复方亦或是单味药材, 其整体药效的发挥均离不开药效组分共同作用^[39]。探索组分间或组分内部微观层面上更深层次的联系, 结合多次重复的药理药效试验结果进行组分活性筛选, 有助于得到与原制剂疗效无显著性差异或更加优效的组分结构特征^[40], 从而为精简制剂处方的药味提供参考依据。网络药理学方法可高效挖掘已上市中药制剂的主要活性组分, 在网络背景下通过现代生物分析技术研究组分结构中中药的作用机制, 分析组分内/组分间结构变化对疾病网络的干扰作用, 最终优化各成分的量比关系, 发挥其临床优效性。

2.2.3 基于作用机制的再发现 系统生物学和整合药理学研究显示疾病的发生发展过程往往与多重生物分子、信号参与的生物系统网络失衡紊乱有关, 因此干预疾病的发生发展需要揭示中药“多成分-多靶点-多途径”作用间复杂的网络联系, 以整体生物系统网络为核心系统调控这种失衡紊乱^[41]。此外, 从网络药理学的角度阐述组分结构中中药符合中医药防病治病整体性和系统性特点, 结合转录组学、蛋白质组学、代谢组学和建立网络模型等技术方法验证所预测结果的可靠性, 寻找发挥药效作用的差异基因或差异代谢物, 可有效诠释中药复方组方规律或药效物质配伍规律。阐明临床应用优势中药品种防病治病的作用机制, 为中药创新开发提供组方配伍依据, 也为发现临床新适应证奠定研究基础。陈竺院士团队基于系统生物学从“器官-细胞-分子-基因”层面剖析临床有效配方的作用模式, 全面揭示了复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病的作用机制, 是典型的方剂作用机制研究例证^[42-43]。

以上从整体实验到细胞验证, 从宏观把握到微观辨析的研究策略, 能够使复杂问题简单化, 为中药尤其是中药复方制剂活性物质或临床新适应证的再发现研究提供崭新的思路与方法。随着人工智能、组学数据库、大数据挖掘方法等的飞速发展, 现代药理学不断融合新技术, 为中药的改良创新及其产品的二次开发注入了新活力。但同时也存在不容忽

视的问题,如网络药理学的数据收集和分析需要真实、科学的数据库作为支撑,部分数据库信息来源单一,专业程度欠佳,致使收录的信息存在偏倚,影响后期验证工作的精准性。此外,网络药理学缺乏中药体内处置特征信息,与制剂和机体之间产生相互作用的实际情况并不吻合,利用该方法仅能初步优化中药组分结构,后续仍需结合体内外实验、临床研究等丰富和验证。

2.3 再创新过程的研究策略

再创新是中药“再评价-再发现-再创新”研发策略的根本,贯穿中药制剂研发的各个环节。中药再创新研究需以再评价再发现为基础,以临床为导向开展多层优化,在中药材加工炮制、制剂前物料制备和制剂产品生产等中药产业链过程中实现新的突破,全面提高中药研发品种的质量。

2.3.1 基于药材源头开展多层优化 我国中药种类繁多、数量巨大,多品种用药现象常见,然而源于不同科属、不同产地的多基原药材的药效物质含量和比例有所差异,从而影响成药品质与临床疗效,因此对中药品种和产地等开展深入考证是优选出最优品种的重要手段之一。确定最优的药材基原应通过古籍记载等厘清药材基原历史变迁情况,梳理变迁脉络^[44-45],进而考察不同品种和产地药材的差异性,选择适宜药材用于新药研究,确保中药新药研发的质量安全和稳定性。

通过考察多基原药材的药效物质含量等信息获得最优中药品种后,一般需要对中药材进行加工炮制,以满足中医辨证施治、临床用药的需求。炮制体现了中药的优势特点,科学的炮制工艺是提高组分活性、保障用药安全的关键,炮制技术的创新发展亦是中药产业发展的重要保证。复杂多样的炮制方法易造成炮制品种间的混乱,因此需结合古籍记载和药典通则优化炮制工艺,确定炮制技术具体参数,得到优质的中药炮制饮片。饮片可直接作为制剂配方服用或直接服用,或经过现代化的工艺进一步加工为制剂原料。

随着提取、分离、纯化技术的成熟及各学科交叉与互相渗透,中药制剂原料从药材细粉、流浸膏/浸膏、总提取物发展至有效单体成分、中药组分、有效成分群等。辨识有效成分和功能组分,进一步分离纯化得到成分明确、经过药效验证且有效成分含量稳定的精制制剂原料是未来中药现代制剂的必然发展方向,而组分结构是获得精制化中药制剂

原料的重要研究,获得有效且优效的中药制剂关键在于组分结构的优化。基于组分结构理论,深入开展中药多成分结构解析,分析多组分层次物质基础组成与量比关系,对方固物质基础结构进行药效学评价,筛选出各组分在某种效应上的最佳结构比例,从而获得临床优效的组分结构中药物质基础^[24],利于制剂成型及开展制剂二次开发相关研究。如楼凤昌等^[46]对水溶性较差的银杏叶萜类内酯类成分进行研究,所研制的银杏内酯注射剂,其银杏总内酯含量高达90%,上市后有望迅速占领市场,为轻中度脑梗死患者的临床治疗提供了有效的治疗方案。

2.3.2 结合生物药剂学性质设计剂型 口服给药是目前中药临床应用最广、研发数量最多的给药途径,而中药的溶解性与渗透性是影响口服吸收的关键因素。口服药物的生物药剂学分类系统是根据药物体外溶解性及肠渗透性的高低,对药物进行分类的一种科学框架或方法。通过构建生物药剂学分类系统,基于药物的生物药剂学性质针对性地提高生物利用度,有助于解决关键剂型设计问题,设计出合适的剂型。

针对各组分溶解度和渗透性的差异性,本课题组参照生物药剂学分类系统,初步创建了组分生物药剂学分类系统^[47],即利用现代制剂技术优化药效物质的溶解性或渗透性,提高改良后中药的成药性与生物利用度^[48]。中药成分复杂,无论是中药复方还是单味药材均含有多种药效成分,其生物药剂学性质也各有不同,故中药制剂剂型设计研究应基于药效物质基础的“组分结构”,根据组分生物药剂学性质针对性地设计释药单元^[49],采用多元定时/定位释药技术^[50]、pH 依赖梯度释药技术^[51]等多元化制剂技术实现程序性释药有利于最大程度发挥疗效。有研究根据大川芎方的作用特点及所含药味中药效组分的理化性质将其制成时间型中药复方多元释药系统,通过优化配伍组合得到的最佳组方配比,改变了不同化学成分体内外的释药特征,具有起效快、药效维持时间长等优势^[52]。

改善中药生物药剂学性质的制剂技术的不断涌现,为中药新药研发提供了科学的理论基础和技术支持。中药的给药途径与剂型需依据具体的药效物质和临床用药目的进行设计或选择,二者往往相互对应,因此在实际开发过程中,应根据制剂特点及工业化生产的需要,选择符合临床需求的给药途径,

采用一种或多种方法设计更合理的剂型, 满足中药产业化转化。

2.3.3 生产阶段前处理工艺优化 中药制剂生产阶段的工艺过程是控制中药质量的关键环节。以临床应用的安全性和有效性为目标, 采用精确可靠的工艺才能生产出质效优的中药制剂。在中药新药研发的工艺优化过程中, 首要任务是对处方中各味药材的性质进行深入分析, 研究中药化学成分间的相互作用机制。基于此, 根据治疗适应证, 结合传统用药工艺设计工艺路线, 以确保其临床疗效显著, 药物安全可控。同时, 应证明改良后工艺路线的安全性、有效性, 在已有研究基础上提高制剂产品的质量, 并满足工业化的生产条件。

在制剂生产过程中, 根据中药制剂整体特征进行质量控制, 基于化学成分变化采用数据挖掘算法、试验设计方法等已成为现代制剂工艺优选的重要途径。目前已有大量研究通过正交设计、响应面设计、均匀设计等试验设计方法优化了中药提取工艺或处方配比。基于此, 针对物质基础不明确的中药制剂产品, 可结合再评价再发现研究策略, 开展符合中药整体性特征的工艺优化与质量控制研究, 如基于组分结构理论实现了丹参滴注液的多维结构过程动态质量控制^[53], 有效提高其质量和安全性, 为制剂生产过程的质量控制研究提供一定的参考价值。但值得注意的是, 设计中药制剂工艺需阐明评价指标的合理性, 应同时选择药效学和毒理学双指标的评价方法。一味强调成分的富集可能使毒性成分同样增加, 易忽视制剂的安全性。

3 结语与展望

以再评价再发现为基础的中药再创新开发策略为未来中药创新发展的重要方向之一, 有助于在中药研发领域创造新价值。针对中药品种进行改良创新或二次开发, 不仅能够系统地辨识中药药效物质组成特征、发现毒性物质及主要成分的体内处置规律等, 还可提升中药制剂的整体质量控制水平。随着国家对中药新药研发的重视, 相关政策的颁布与实施, 进一步完善了中药创新研发体系, 更多适用于经典方剂、临床效方及已上市中药品种二次开发的创新技术和方法逐渐崭露头角。在中药创新研发过程中应用新技术和方法的同时更应充分体现药物开发后的临床价值优势, 同时需重视中药的安全性、有效性和依从性评价, 根据中药品种特点和市场需求有针对性的开展深度研发。

在中药新药研究过程中需注重以“再评价-再发现-再创新”为根本的系统研究, 提升中药研发的创新能力及其产品市场竞争力。目前, 中药再评价研究方向主要集中在临床高风险制剂、中药大品种等的有效性、安全性和质量控制, 为临床安全用药和企业质量控制提供科学依据。在此基础上融合新技术进行集成创新, 如整合网络药理学、转录组学、构建药效物质的网络药效团等, 系统研究中药药效物质基础, 发现并挖掘潜在活性物质、优效组分或优化组方, 从而丰富其临床新适应证, 为中药研发再创新提供动力源泉, 助力创新中药的研发。

基于国家政策的扶持下, 中医药产业发展成效显著, 但中药创新研发技术局限、研发投入较低已然成为近年来中药高质量发展难题, 如何从本质上提升中药产品的内在质量势在必行。具有历史悠久、疗效可靠的传统中药, 可通过二次开发, 增加其科技内涵, 精准其临床定位, 提升制剂技术和产品质量。中药优势品种的二次开发在提升制剂质量、明确治疗效果、降低不良反应的同时, 还可节约中药资源, 提质增效。本研究通过梳理近年来中药二次开发的研究热点, 分析国内中药新药批准现状, 了解中药二次开发中相关的技术方法, 提出了以再评价再发现为基础的中药再创新开发策略, 为未来中药品种的改良创新提供一定的参考依据, 即在完善中药二次开发的现有研发模式和政策体系时应基于中医药自身特点与规律, 关注中药制剂的再评价研究过程, 实现中药品种药效物质基础、临床适应证等的再发现, 从而优化制剂处方, 实现中药品种的再创新开发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册管理专门规定》的公告 (2023 年第 20 号) [EB/OL]. (2023-02-10) [2024-06-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20230210173401120.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 药品数据库 [EB/OL]. [2024-06-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/home-index.html?3jfdxVGGVXFo=1709980197301#category=yp>.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 受理品种信息数据库 [EB/OL]. [2024-06-28]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfb646055026d>.
- [4] 王停, 周刚, 赵保胜, 等. 中药新药研发策略分析 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(8): 865-871.
- [5] 陈玉欢, 凌霄, 李春晓, 等. 中药上市后临床再评价研

- 究思路探讨 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(24): 2262-2267.
- [6] 国家药品监督管理局. 关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知 [EB/OL]. (2009-07-16) [2024-06-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20090716152101457.html>.
- [7] 严红梅, 陈小云, 张振海, 等. 基于中药组分和“组分结构”理论的中药研究模式的探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1103-1110.
- [8] 张洋, 石志超, 石鉴泉, 等. 从小柴胡汤事件浅析“古方今病, 不相能也” [J]. 中医学报, 2021, 36(6): 1172-1175.
- [9] 于亚南, 李兵, 刘骏, 等. 基于方剂靶点谱效关系的中成药临床精准定位模式探索: 以芪蛭通络胶囊为例 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 98-104.
- [10] 高强, 秦柯, 王月峰. 热毒宁注射液不良反应影响因素的关联规则分析 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(4): 962-968.
- [11] 马泽华. 参附注射液治疗脓毒性休克 (阳气暴脱证) 有效性与安全性的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [12] 张燕, 徐新房, 李菲菲, 等. 真实世界研究对我国中药新药人用经验合理应用的启示 [J]. 中国食品药品监管, 2022, (4): 35-42.
- [13] 安娜, 韩玲, 陈平雁. “三结合”中药注册审评证据体系下中药新药真实世界研究的思考 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(14): 1359-1363.
- [14] 李月, 吴斌, 高敏洁. 古代经典名方中药复方制剂的研发现状思考及建议 [J]. 中成药, 2024, 46(7): 2488-2492.
- [15] 成旭东, 贾晓斌, 封亮, 等. 基于系统论的中药大品种二次开发研究思路 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4369-4374.
- [16] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [17] 曾瑾, 陈平, 戴瑛, 等. 古代经典名方中药复方制剂的风险收益考量与安全性评价 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 209-218.
- [18] 刘莹, 韩深, 冯骞, 等. 超高效液相色谱-电喷雾三重四极杆质谱法测定中药中马兜铃酸 A 和 B 的含量 [J]. 色谱, 2011, 29(11): 1076-1081.
- [19] 赵永良, 王超, 韩亚朋, 等. 中药现代化研究关键问题与前景 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(4): 123-126.
- [20] 屠鹏飞, 史社坡, 姜勇. 中药物质基础研究思路与方法 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 209-215.
- [21] 李长印, 陆明霞, 廖健城, 等. 基于 UPLC-QTOF-MS/MS 分析的芪葵颗粒化学成分系统筛选与识别 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(1): 57-69.
- [22] 李俊贤. 基于成分敲出/敲入的中药 (黄连) 药效物质辨识和质量控制模式的研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2013.
- [23] 孔维军. 基于成分敲出/敲入的中药 (牛黄) 药效物质辨识和质量控制模式的初步研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [24] 杨冰, 封亮, 贾晓斌. 基于“组分结构”特征的中药制剂质量评价策略 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4003-4007.
- [25] 朱红梅, 刘涛, 李鹏程, 等. 双黄连系列制剂制备工艺再评价 [J]. 中成药, 2017, 39(05): 1087-1090.
- [26] 刘涛, 冯晶晶, 李鹏程, 等. 元胡止痛系列制剂 4 种工艺比较 [J]. 中成药, 2017, 39(4): 851-854.
- [27] 王珂欣, 高丽, 秦雪梅, 等. 中药注射剂色差与安全性研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2219-2223.
- [28] 吴毅, 金少鸿. 药用辅料吐温 80 的药理、药动学及分析方法研究进展 [J]. 中国药事, 2008, 22(8): 717-720.
- [29] 叶亮, 熊志伟, 孙娥, 等. 中药液体制剂的剂型设计关键技术: 组分的溶解性质与增溶技术应用 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3166-3174.
- [30] 武印奇, 吕邵娃, 李英鹏, 等. 白虎汤中纳米相态的分离与表征 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 121-124.
- [31] 吴沉, 张玉斌, 尹必喜, 等. 经前平颗粒治疗更年期综合征的新适应症临床研究 [J]. 中成药, 2009, 31(11): 附 7-附 8.
- [32] 刘艳飞, 孙明月, 赵莹科, 等. 网络药理学在中药药物重定位研究中的应用现状与思考 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(11): 1344-1349.
- [33] 张雯, 吴宏伟, 于现阔, 等. 基于网络药理学的瓜蒌薤白半夏汤临床精准定位及药效成分研究 [J]. 复杂系统与复杂性科学, 2018, 15(1): 2-10.
- [34] Liang X J, Li H Y, Li S. A novel network pharmacology approach to analyse traditional herbal formulae: The Liu-Wei-Di-Huang Pill as a case study [J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(5): 1014-1022.
- [35] 贾晓斌, 杨冰, 封亮, 等. 中药药剂学研究前沿: 组分制剂技术基础与关键科学问题 [J]. 药学学报, 2018, 53(12): 前插 1-前插 2.
- [36] 柯仲成, 侯雪峰, 邱辉辉, 等. 基于组分结构理论的现代中药制剂发展思路探讨 [J]. 中药材, 2017, 40(11): 2736-2739.
- [37] 李明雨, 孙娥, 徐凤娟, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 分析淫羊藿炮制前后黄酮组分的变化规律 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 2900-2907.
- [38] 安益强, 贾晓斌, 袁海建, 等. 板蓝根抗病毒物质基础研究思路 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 616-619.
- [39] 贾晓斌, 刘光敏, 陈彦, 等. 基于中药组分结构理论的夏枯草属药材防治肺癌物质基础研究 [J]. 中药材,

- 2010, 33(07): 1105-1109.
- [40] 刘丹, 封亮, 宋婕, 等. 中药组分整体生物药剂学分类系统研究思路与策略 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4831-4835.
- [41] 陈娟, 顾俊菲, 汪春飞, 等. 组分结构中药与网络药理学: 病理机制网络的系统整体调控 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 758-764.
- [42] Wang L, Zhou G B, Liu P, *et al.* Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(12): 4826-4831.
- [43] Zhang Q Y, Mao J H, Liu P, *et al.* A systems biology understanding of the synergistic effects of arsenic sulfide and Imatinib in BCR/ABL-associated leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(9): 3378-3383.
- [44] 张星, 张臻, 林夏, 等. 经典名方制剂开发的主要环节关键技术问题探析 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6724-6731.
- [45] 孙雪倩, 杨彬, 李遇伯. 多基原中药质量评价研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4214-4224.
- [46] 楼凤昌, 凌娅, 唐于平, 等. 银杏萜内酯的分离、纯化和结构鉴定 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(1): 11-15.
- [47] 郁丹红, 刘丹, 张振海, 等. 基于生物药剂学性质的中药组分剂型的设计技术 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(19): 2993-2996.
- [48] 侯雪峰, 汪刚, 邱辉辉, 等. 基于高生物利用度的创新组分结构中药制剂技术研究 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3280-3287.
- [49] 刘丹, 郁丹红, 孙娥, 等. 中药组分与组分生物药剂学分类系统构建 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(19): 2997-3000.
- [50] Song H T, Zhang Q, Wang H J, *et al.* Preparation of the traditional Chinese medicine compound recipe Shuxiong sustained-release capsules by multiparticulate time-controlled explosion technology [J]. *Pharmazie*, 2007, 62(5): 372-377.
- [51] Tang X, Tian X L, Ci L. Preparation and evaluation of pH-dependent gradient-release pellets for TCM [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2004, 30(10): 1079-1087.
- [52] 魏元锋, 张宁, 林晓, 等. 大川芎方多元释药系统的体外释药特征和大鼠体内药动学研究 [J]. 药学学报, 2011, 46(9): 1150-1155.
- [53] 封亮, 张明华, 顾俊菲, 等. 基于组分结构理论的丹参滴注液的多维结构过程动态质量控制研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3622-3626.

[责任编辑 赵慧亮]