

中药药理规范研究的思考^{*}

汪选斌^{1**}, 陆金健²

(1. 湖北医药学院附属人民医院生物医药研究院 湖北医药学院武当特色中药研究湖北省重点实验室 十堰 442000; 2. 澳门大学中华医药研究院 中药质量研究国家重点实验室 澳门特别行政区 999078)

摘要:用现代科学技术与方法对中药的药效、活性成分及作用机制进行研究始于上世纪20年代,从最初采用经典的植物化学模式对单味药进行研究,逐渐拓展到对药性理论、中药复方、配伍规律、治法治则及中医药理论的探讨,希望揭示中医药防治疾病的科学内涵,实现指导临床合理安全用药、发现新药、丰富和发展中医药理论的作用。近一个世纪以来,中药药理研究在理论、方法和技术上不规范,虽然取得了重要进展和大量研究成果,但也存在许多亟待解决的科学问题。本文试通过系统地梳理中药药理研究的成功经验和存在的问题,提出中药药理规范研究的定义,及其两个创新(思想创新和理论创新)和两个规范(方法规范和技术规范)。中药药理规范研究是创新前提下的规范以及规范基础上的创新辩证统一体,是创新—规范—再创新的不断循环发展。中药药理规范研究的提出希望能推动中药药理学学科向着更加规范、合理、科学的方向发展。

关键词:中药药理学 规范研究 思考 DNA模型

doi: 10.11842/wst.20190920004 中图分类号: R285.6 文献标识码: A

我国中医药使用已有数千年历史^[1,2],与其它传统医药相比,具有比较完整的理论和传承体系。中药从《神农本草经》所载的365味,发展到现在《中华本草》的8,980味,中药复方由《黄帝内经》所载的13首,到现代《中医方剂大辞典》的9万余首(图1A)^[2-4]。在2019年第72届世界卫生大会上将“起源于古代中国,且当前在中国、日本、韩国和其它国家普遍使用的传统医学病症”作为《国际疾病分类第十一次修订本(ICD-11)》—传统医学病症模块1单独分类,说明中医药正在得到国际医药界的认可^[5]。

中医药研究是研究最多的传统医学^[6],在PubMed分别检索Chinese medicine(中医药)、Ayurveda(印度传统医学)、Kampo(日本汉方医药)、Unani(波斯-阿拉伯传统医学)在2014-2018每年度发文量以及总发文量,与中医药相关的研究论文数量由2014年度的13,

487篇上升到2018年度的25,141篇,五年增长率86.4%,远远高于印度传统医学(422-358篇,五年增长率-15.1%)、日本汉方医药(107-135篇,五年增长率26.2%)、波斯-阿拉伯传统医学(35-40篇,五年增长率14.3%)(图1B);就总发文量及增幅而言,截止2018年12月31日,中医药在PubMed总发文量(检索策略同上)为2014年度的12.4倍(106,268/8,558),增速也远高于印度传统医学的3.4倍(2,777/816)、日本汉方医药2.3倍(1,060/454)、波斯-阿拉伯传统医学2.6倍(381/149)(图1C),研究领域包括传统医药的所有方面。

用现代科学技术的方法研究中药,起步于20世纪20年代^[7],至今经历了植物化学研究模式、复方药理研究模式及多学科综合研究模式三个阶段,取得了显著的进展和大量的成果,但还未能全面系统地揭示中医

收稿日期:2019-07-12

修回日期:2019-08-15

* 湖北医药学院自由探索基金重点创新团队项目(2018YHKT01):武当抗肿瘤中药研究,负责人:汪选斌;武当特色中药研究湖北省重点实验室开放课题(WD2018002):武当抗肿瘤中药研究,负责人:汪选斌。

** 通讯作者:中药药理规范研究的思考;汪选斌,教授、主任药师,硕士研究生导师,主要研究方向:中药药理学。

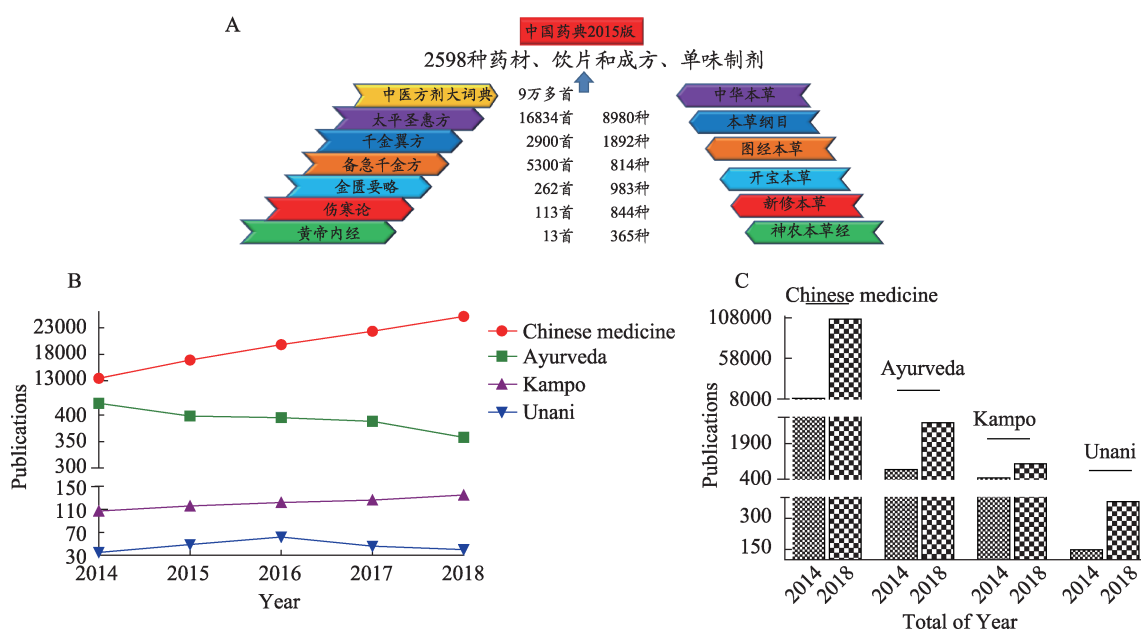


图1 中医药的发展及其与其它传统医药的论文数量比较

注:A.历代医家经典所含中药及复方数量。B. PubMed数据库中中药(Chinese medicine)、印度传统医学(Ayurveda)、日本汉方医药(Kampo)、波斯-阿拉伯传统医学(Unani) 2014-2018年每年年度论文数量(检索条件为“All fields”)。C. 中药、印度传统医学、日本汉方医药、波斯-阿拉伯传统医学截止2018年与截止2014年发文总量对比(检索条件为“All fields”)。

药防治疾病的科学内涵,许多中药药理研究采用的技术和方法存在不一致、不合理、不规范、不科学,导致研究结果重复性差、至今尚未能全面系统地揭示中医药防治疾病的科学内涵。如何基于中医用药的规律和特点,进行规范化及科学化研究,已经成为当前中药药理研究领域学者关注的热点和焦点。为此,本文通过梳理中药药理研究的成功经验和存在的问题,为中药药理规范研究提出一些思考和建议。

1 中药药理研究的三个模式—从植物化学研究模式、复方药理研究模式到多学科综合研究模式

1924-1926年,陈克恢从麻黄中提取到了麻黄碱,并证实它具有拟肾上腺素作用,揭开了中药现代药理研究的序幕^[7]。随后抗日战争时期张昌绍、赵承嘏等对常山的抗疟作用研究,其成果被认为促进了美国对抗疟药的开发^[8];20世纪50年代,周金黄与朱颜合作,开展了人参、五味子对中枢神经系统的影响研究^[7];同一时期其他学者还开展了杜仲、藜芦、黄芩、猪毛菜等中药的活性研究,包括对绕虫病,变形虫病等抗寄生虫中药的活性研究^[9];1954年王筠默编著了第一本《中药药理学》(人民卫生出版社),将中药药理学定义为“乃是研究中药对细胞或组织作用之科学,引

今证古,俾使中药作用之原理,在实验研究之基础上,昭然若揭,予以科学批判,而使国人对中药获得一正确认识,籍使医者用药有所科学依据”(图2);并将中药按照现代药理学的分类方法分为中枢神经兴奋药、中枢神经抑制药、强心药、呼吸系统用药等^[10]。1972年,受东晋道士葛洪《肘后备急方》的启发,屠呦呦从中药青蒿中提取得到治疗疟疾的有效成分青蒿素^[11],屠呦呦因此获得了2015年度诺贝尔生理或医学奖^[11],成为中国第一位此类诺贝尔奖获得者;1973年,张亭栋等人用砒霜治疗急性早幼粒性白血病获得很好效果^[12,13]。这些代表性的研究是以植物化学模式研究单味中药现代药理的经典^[8,14,15],研究特点系采用提取、分离、修饰及合成化合物结构方法进行药理活性研究模式^[16],以寻找活性物质及先导化合物为目标,但难于解释中药药性和复方等中医药基础理论问题^[7,9]。

20世纪70年代后期,有学者开始结合中医理论进行中药药性理论、治法治则的研究,发现活血化瘀药、通里攻下药、清热解毒药等有其独特的药理作用,并且发现这些药物的药理作用不能简单地用现代医学理论解释清楚。因此有学者提出,中药药理学研究要在中医药理论的指导下进行研究,按照中医用药的规律与特点研究中药。1985年,我国第一本高等中医院



图2 部分不同时期的中药药理学相关教材、专著

注:截止2019年8月,有关中药药理学的教材有114种(版次)(百链云图书馆,检索策略:图书/“标题:中药药理学”/中文检索)。本文选取了各个主要出版社的最早著作及高校教材。A.朱颜著《中药的药理与应用》(1954);B.王筠默著《中药药理学》(1954);C.王筠默主编《中药药理学》(1985);D.侯家玉、方泰惠主编《中药药理学》(2007);E.彭成主编《中药药理学》(2012);F.陆茵、马越鸣主编《中药药理学》(2016);G.陈长勋主编《中药药理学》英文版(2017);H.徐宏喜主编《中药药理学》(2018)。

校统编试用教材《中药药理学》出版(王筠默,上海科学技术出版社),提出了“中药药理学以中医基本理论为指导,用药理学的方法研究中药对机体各种功能的影响及其作用原理的科学”的学科定义^[17],并不再以现代药理学的按作用系统对中药分类,而是参照中药功效进行分类并沿用至今。

1986年10月,在周金黄等人的倡导下,全国首届中药药理学术会议在重庆召开,同时举行了中国药学会中药药理专业委员会成立大会,与会专家提出了中药药理研究由中药单味药、单体化合物,逐步转向用现代药理学研究方法对中药的药性理论、中药的复方及配伍规律、中医的治法治则及中医药理论的探讨,目的在于阐明中医药基础理论与中医治病的现代科学内涵,强调中医药基础理论对中药药理学的指导作用,提出临床疗效在中药药理研究中的核心作用^[2,7]。

20世纪90年代,《中药现代化发展纲要》、《中医药创新发展规划纲要》等中药现代化发展战略构想以政

府文件形式被提出来^[18]。随着定量药理学、网络药理学、系统生物学、超分子化学等新学科的产生,药理学、细胞生物学、系统生物学、生物信息学、分析化学、中药药物化学等多学科新技术被广泛地运用于中药药理的研究,中药药理也进入了组学时代的多学科交叉研究模式^[19-22],取得了一定进展。

2 中药药理研究的现状及存在的问题

2.1 中西医的作用与地位及中西结合的矛盾

现代西方医药学由于能够紧密地结合包括现代药理学在内的最新科技成果,不断创新突破,在近两百年得以迅速发展,成为当代维护人类健康主流医学。而在中医药理论体系中,是以整体观念辨证论治为精髓,强调从整体性出发,对个体疾病状态下特征的描述以及对疾病内在变化规律的概括^[23,24]。可见中西医各有所长,学术界也提出中西结合思想^[25],然而,至今仍有中西医两个体系孰优孰劣之争。围绕要不要中医基本理论指导中药药理研究,如何指导,仍存

在争议。目前中药药理学教科书对中药药理学定义为:“以中医基本理论为指导,用现代科学的方法研究中药对机体各种功能的影响及其作用原理的科学”。专家争论的焦点在于中药药理研究是否必须要在中医基本理论指导下?如何指导?一种主要的观点认为,必须将中药完全按照西医(中药西化)的研究思路,才能使中药药理研究有所突破,才能被国际医药界所认同;另一种观点认为:必须严格按照中医药理论来指导中药药理的研究,任何违背中医药理论的中药药理研究都将使“中药不再姓中”。

第一种中药西化的观点在中药单味药和一部分方药的研究中发挥了一定的作用,并在上世纪80年代以前取得了一些有一定影响力的成果,为开辟中药药理研究奠定了基础。但“中药全盘西化”并不能完全解释中药尤其是复方的多成分、多靶点、配伍应用、综合调理的作用。如:单味药龟甲《神农本草经》载可“主治漏下赤白,破癥瘕痞,五痔阴蚀…”;《名医别录》载可“主治…女子阴疮…”;《本草纲目》载可“补心肾,…消痈肿^[26]。”临床组方可用于治疗乳腺癌、宫颈癌(出血较多者),然而,单独研究龟甲的药理活性,发现其仅有抗甲状腺功能亢进、降低血液黏度和兴奋子宫作用,并无抗肿瘤作用^[27]。又如黄芩汤中单独使用没有抗肿瘤作用,但与西药索拉非尼(Sorafenib)合用可以通过改变肿瘤微环境而发挥增效减毒作用^[28-29]。因此,中药西化在中药功效与药理作用研究中存在局限。第二种严格按照中医药理论来指导中药药理的研究的观点,一定程度上解决了中药功效与药理作用研究中的局限,突出了中医药的传统和特色,但是,过分强调中医药理论,并不能解决和解释现代中药研究中遇到的许多问题。比如:因为中药具有治疗某种证型疾病的功效,便生硬照搬中医药理论,认定中药注射剂必然具有治疗这种证型疾病的功效,而不考虑剂型因素(注射剂杂质等问题)、给药途径改变可能造成的药效改变甚至引起不良反应^[30]。综上所述,中药药理研究,不论是“中药全盘西化”,还是“中药坚持传统”,都有局限和不足,影响中药药理学的健康发展。应该在继承和发扬传统经验的基础上,运用现代科学技术和理论,建立更加合理的、规范的研究方法,系统全面的诠释中药及其复方的功效和作用的科学意义。

此外,中西医结合为何“结而不合”?如何结合?

思考不够。这也是中西医争论不休的重要原因。

2.2 中药药理的基本概念不够准确

现代定义是对于一种事物的本质特征或一个概念的内涵和外延的确切而简要的说明,即它具有明确的外延和内涵。而目前中药药理学定义是“以中医基本理论为指导,用现代科学的方法研究中药与机体相互作用及其规律的科学”中医基以中医基本理论为指导”的描述外延过宽。如果改成“在遵循中医临床用药规律和特点的基础上,用现代科学的方法研究中药与机体相互作用及其规律的科学”。强调“结合中医特点”使外延更具体。又如:中药药理学的主要内容之一的四气理论,四气是指寒、热、温、凉四种不同的药性,是药物作用于机体所表现的寒性与热性两种不同的性质^[31]。这里只有外延而缺乏内涵。如果改成“是指根据对寒、热不同性质的疾病状态以及作用程度的强弱而对中药进行的分类,包括寒、热、温、凉四种”将更为准确。这里四气的属性首先是一个分类标准,其次它的外延为根据作用性质(寒者热之,热者寒之)分为寒、热二性,在根据作用强度不同,又有寒凉、温热之别;再比五味的概念,目前的定义是:“指中药的辛、酸、甘、苦、咸五种不同的药味^[32]”。这里同样只有外延而缺乏内涵。如果改为:“通过味觉、临床功效、物质基础将中药进行分类的一种方法,包括辛、酸、甘、苦、咸五种基本药味,以及淡、涩两种补充味”就会更加容易理解。

2.3 理论研究缺乏深入探讨

中药药理基础理论的研究,一端连接现代科技,另一端又连接中医药基本理论。但目前的理论研究不能形成体系和优势,对现代科技理论浅尝辄止,一知半解或生搬硬套。如中药四气、五味、归经、升降浮沉与功效、药理作用之间的联系问题、药性理论的意义与作用、以及相互之间关系、以及运用药物配伍(药队/药对^[33])规律指导临床合理用药的研究等等。以上这些重要内容研究的滞后影响了对中药药理活性、分类依据的理解,甚至影响了中药的科学价值。

此外,关于单味药主要功效及再评价问题。研究重点是应该聚焦其主要功效的药理作用研究和机制探讨,而不是不分主次,浅尝辄止。例如何首乌^[34-37]的功效经典文献记载有“乌须发”。就应该对其是否有“乌须发”的作用开展系统深入及科学的评价和研究,

将其研究成果用于指导中医临床正确用药。

2.4 中药药理研究缺乏规范的研究方法和技术

中药药理学既然是介于中药与现代药理学之间的桥梁学科,其成果理应得到国际公认。这就需要研究方法形成体系,研究技术有统一标准操作规程(standard operation procedure, SOP)。如在选择中药镇痛作用模型时,应将药物的毒性反应纳入技术SOP,否则中药的毒性可能会干扰实验结果而出现假阳性^[38]。

2.5 中药药理规范研究是中药药理发展的必由之路

中药药理研究的方法和技术不规范,会严重影响药理结果的准确性、重现性和科学性,目前,各种中药药理学教材中所提及之药理作用,有相当一部分内容与中医临床用药严重脱节。研究方法和技术不规范还会出现假阳性或者假阴性结果,有时也会引起中药的不良反应。此外,不采用规范的研究方法发表的论文降低了中医药的学术可信度和国际公认度,影响中医药事业的发展。

我国中药抗疟药研究成果两度领先于美国的成就^[8,11,14,15]表明,中药是可以有所作为的。中药药理规范研究是中药药理发展的必由之路。

3 中药药理规范研究的概念

“中药药理规范研究”主要内容体现在“两个创新”和“两个规范”,即理论创新和思路创新;方法规范和技术规范。一方面中药药理研究应该是创新前提下的规范,要结合中医药的特点和规律进行创新;另一方面,中药药理研究又是规范基础上的创新,是创新-规范-再创新的不断循环。在具体的方法和技术上,要开展标准规范化的研究技术平台建设,以确保研究的标准化和可重复性,同时不断结合新科技新思路,更新规范,使创新进入新的循环。

4 中药药理规范研究的内容

4.1 中药药理学的研究内容与学科任务

作者认为,中药药理规范研究的内容是由中药药理学研究内容和学科任务决定的。

中药药理学研究内容包括中药药物效应动力学(pharmacodynamics of Chinese medicines,简称中药药效学,PD)和中药药物代谢动力学(pharmacokinetics of Chinese medicines,简称中药药动学,PK)。中药药效学是研究中药对机体的作用、作用机制和物质基

础。中药药效学需要结合中医药学基础知识和理论,包括中药的基源、药性、功效、配伍、临床应用等等。中药药动学是研究机体对中药及其化学成分作用及其规律的科学,包括吸收、分布、转化、排泄。这些需要紧密结合现代药理学中的药代动力学知识^[31,32]。

中药药理学的学科任务是:建立适合中医药特点的、为国际学术界认可的研究方法和技术手段^[31,32],用现代科学理论阐释中药防治疾病的作用及机制;为临床合理、安全用药提供依据;参与中药新药的研发;促进中医药标准化、现代化和科学化。

4.2 中药药理规范研究的内容

4.2.1 中药药理研究的思想创新

中药药理作为基础学科与临床学科的桥梁学科,它必须以现代生物医学的基础理论为指导,必须采用现代科学技术为手段,并尽可能地把研究课题及其结果贴近、达到或超过有关学科的世界先进水平并接受其评价。而另一方面,它又必须遵循中医药理论^[25]。中药药理研究必须遵从以下原则:

(1) 百家争鸣、百花齐放的原则

只有秉承“继承不泥古,发展不离宗”^[25]的精神,只要真正有临床疗效^[39],就应该用科学的方法论证求实。

(2) 扬弃的原则

对于功效、药性乃至影响疗效的基源,应该运用实验研究的方法加以验真。

(3) 坚持多学科及跨学科结合,联合攻关的原则

首先要搞清楚中医药与谁结合的问题,中医药不是与西医药结合,而是与西医药一样,与现代科技结合。应紧密拥抱一切可以运用的现代科技。如充分利用现代最新科技,找到药理活性增减、改变的原因;运用云计算和人工智能,对目前尚无法解释的药性理论、复方配伍、治法治则及中医药理论,通过大数据处理来寻找证据,等等。

4.2.2 中药药理研究的理论创新

关于中西医兼容问题。虽然中西医都能用生命科学、中药学、植物化学等现代科学密切结合,但由于医学除大量引用现代科技外,还具有人文^[40,41]等非自然科学属性,此外中医还带有古代先贤的智慧,是朴素的医学,是对生命、疾病“另一种语言”的理解。所以,这可能成为中西医不兼容的原因。让两者更紧密融合的方法和模型,值得探索。

我们认为,中西医理论类似于“DNA双链”中的各

自一条,互不相交,但有“碱基”相连。这些碱基可以包含一切现代相关的科学技术如:药理学、药剂学、中药化学、天然药物化学、生命科学,乃至考古学、人类学、物理学、化学等等。就中药药理学研究的DNA模型而言,如图3所示,中医理论(CM)、西医理论(WM)分别代表“DNA双链”,这些“碱基”不是A-T和C-G,而是中药药理学的“而是中药和“是中药。H、F分别代表单个药材(herb)和复方(formula),其研究方法会有不同。中药单味药H和复方F的药理学研究分为中药药动学(PK)和中药药效学(PD)。中药药动学采用现代科技研究方法,探讨机体对中药的化合物、组分的作用规律;中药药效学则主要在中医药理论指导下,考察药性、功效、物质基础对药效的影响。PK和PD可以结合起来研究。单个药材(H)周围的S、P、C为其属性,分别代表基源(source)、药性与功效(property)、活性成分(compound),提示单个药材的规范研究主要考虑植物化学模式,通过解析活性成分来开展药理活性研究。对于中药复方(F)的规范研究,由于它是有多个单味药材(H)组成,它的活性体现为活性成分群、靶点群、功能效应群(G),所以,其研究模式除拆方为单味药进行药理学研究外,主要方法为以组学技术为代表的现代科技研究(O),包括定量药理学、系统生物学、网络药理学、建立合适的疾病模型、配伍,甚至未来的人工智能等等。中药药理学研究DNA模型的比喻,为中西医兼容的理解提供了新的思路。

关于中药的药性问题。汤金波等用数学函数建立了中药“性效关联”模型^[42]。现有研究认为寒凉药主要对中枢神经系统、自主神经系统、内分泌系统、代谢功能主要发挥抑制作用,而温热药则相反。并开展了相应的物质基础和组学研究^[31,32]。再者,中药的五味可能与化学成分密切相关,如:刘昌孝院士团队提出了中药五味药性理论辨识及其化学生物学实质表征路径新研究理论^[43],发现辛味药以温热药居多,多归肝、脾、肺、胃经,多升、浮,物质基础多为挥发油类、苷类和生物碱类,多用于脾胃病、肝胆病、糖尿病、眼病、皮肤病等^[44];甘味药以寒性居多,多归肝、肺、肾、胃经,多升、浮,少毒,物质基础多以苷类、糖类、蛋白质、氨基酸为主,主要用于脾胃病、糖尿病、妇科病如更年期综合征等^[45];酸味药多温、寒,多归肝、肺和脾经,多主沉降,物质基础为有机酸、鞣质和生物碱、挥发油、苷类,主要用于肝病、糖尿病、胃病等^[46];苦味药以寒凉药

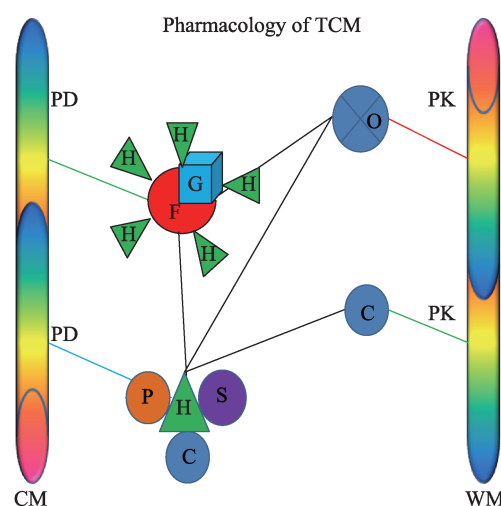


图3 中药药理学规范研究的DNA模型

为主,归肝、肺、胃经居多,多沉、降,有毒者居多,化学成分多含生物碱、挥发油、苷类、醌类、黄酮类及苦味素等,多用于消化系统、糖尿病、精神类疾病、肝胆病、肾脏病等^[47];咸味药以寒性居多,多含无机盐和矿物质,对妇科疾病、免疫系统疾病、心血管疾病等有一定疗效^[48]。对于中药不良反应与毒理学问题,排除药材本身质量不佳^[49-51],中药的毒性内涵,是指药物的偏性,即利用好偏性可以调节平衡“热者寒之,寒者热之”以治病^[52],也有造成人体组织、器官损伤的不良反应之意,如杜贵友等发现安宫牛黄丸中加汞、砷的作用强于未加者^[53];肖小河团队提出了中草药肝损伤风险防控体系建设—建立中草药肝损伤评价方法和标准,基本摸清我国药物性肝损伤的数据,建立中医药临床安全精准用药模式^[54-57]。但如何用中药药理学方法解释中药“偏性之毒”,如何研究中药的毒理学问题,还需要深入探讨^[24]。

关于中药复方作用与机制问题。应该考虑到机体、中药及复方的整体性。如陆茵等认为中药药理研究应考虑中药的成分多样与生物多靶点的结合问题,认为中药的生物靶点之间可能也存在协同作用,这种协同作用是中药起效机制的重要补充^[58]。贺福元等用生物进化学、定量药理学、超分子药理学和网络药理学新的模型探讨中药与人体相互作用可能的规律^[59,60],不啻为有益的理论探索。

关于中药药物配伍问题。中药配伍是中药复方存在的基本形式,是中医药特点的又一具体体现。合理的中药配伍不仅提高疗效,还可以降低毒副反应,深入探讨配伍规律,对指导临床中药的合理用药,具

有重要意义。彭成主编《中药药理学》教材将配伍分为中西药配伍、纯中药配伍。其中纯中药配伍又分为药队配伍、组分配伍、成分配伍四种,为研究中药配伍理论奠定了基础^[61]。

4.2.3 中药药理研究方法的规范

应注重中药药理研究方法的体系建设和标准化的操作规程。

组学技术为许多低通量实验无法实现的中药药理学研究提供了新的手段。多组学技术联合网络药理学和生物信息学的方法来阐释中药多组分在分子水平的协同作用,再结合整体水平中药作用机制的研究,有可能为更精确地揭示中药的药理学机制提供帮助^[62]。刘昌孝院士团队运用代谢组学技术平台发现钩藤多动合剂的疗效生物标志物^[63]。张伯礼院士团队建立了15类66种中药活性评价动物模型的SOP和19类86种实验的SOP,提出了有效组分配比优化筛选新模式:计算机辅助有效组分辨识方法、基线等比增减发现模式、药效功能筛选模式、试验设计-非线性建模-多目标优化的三联法^[64]。王喜军等研究茵陈蒿汤对大鼠肝损伤的治疗,确立了5个表征大鼠肝损伤的内源性特征生物标志物^[65]。疾病的发生发展存在内部联系,如肝癌的发生可以从急性肝炎、慢性肝炎逐步发展为肝癌,西医药的治疗只能针对某一个阶段,用某一特定手段进行治疗。冯奕斌团队制作了急性肝炎-慢性肝炎-肝癌动物模型^[66],可用于中药药理研究从而突出中医药针对证候整体作用的优势。徐宏喜等将抗肿瘤中药的药理作用以肿瘤生物学特征(hallmark)为靶点进行分类,总结了369味常用抗肿瘤中药的作用机制^[27],为规范研究抗肿瘤中药的机制建立了新的SOP模型。

4.2.4 中药药理研究的技术规范

在中药药理学研究的技术规范上,同样需要具体的SOP以统一标准。我们提出中药药理学规范研究的基本方法和技术原则的倡议,以期形成业内专家共识。

关于中药基源。需表述拉丁文名称以澄清物种。中文名和拉丁名以最新版中国药典、thePlantlist数据库(www.thePlantlist.org)为主要参考。以中药材为研究材料需注明是野生或人工栽培品;注明标本存储编

号(herbarium voucher number)以备查。

关于来源于中药的活性单体化合物。需表述其植物基源。其名称参照最新版中国药典、NCBI PubChem 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>)以及中国植物志。其结构需区分光学异构体、手性异构体(若有)。单体成分需有纯度表述。

关于中药提取物。需表述植物基源、鉴定人、样品来源、药用部位、提取溶剂及浓度、提取工艺、稳定性、溶解性及重要的质量鉴定数据(如HPLC指纹图谱、标志性的可确保提取物质量且与药理活性一致的组成成分及其含量等)。

关于复方。需表述处方组成、药材来源、鉴定人、质量鉴定数据、稳定性、溶解性、剂量或用量比例、服用方法、剂型。源于古籍经典者需注明出处。

关于体外和体内研究。需表述对照组、浓度梯度、剂量和时间依赖性、最低效应浓度等参数。避免单一剂量和高浓度的研究结果。需尊重动物伦理并经研究机构的伦理委员会批准。动物品系、来源、饲养环境需明确。

关于临床研究。重视中医病症模型相对应的药理学研究。模型研究必须充分考虑中医理论的系统论、中药复方的多效性、多靶点和多层次。检测指标需包括中医疾病的诊断标准。需遵从赫尔辛基宣言、经研究机构的伦理委员会批准,并遵从实验者所在国的GCP要求。实验方法除特殊原因外,需用随机、双盲对照试验。

关于中药毒理学研究。重视中药的毒理学研究。开展对大毒、有毒、小毒中药的毒理学、配伍变化等方面的规范化研究。

关于数据统计。根据需要选择适合的统计方法并表述之。

5 结语

中药药理规范研究是思想创新与理论创新前提下的规范,是方法规范和技术规范基础上的创新,是创新—规范—再创新的不断循环发展。中药药理规范研究的提出希望能推动中药药理学学科向着更加规范、合理、科学的方向发展。

参考文献

- 1 朱颜. 中药的药理与应用(第一版). 北京: 健康书店, 1954.
- 2 李连达. 全国首届中药药理学术会议暨中国中药药理学会成立大会
- 7 [Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica—World Science and Technology]

- 会纪要. 中西医结合杂志, 1986(3): 190-192.
- 3 周金黄, 王筠默. 中药药理学(第一版). 上海: 上海科技出版社, 1986.
 - 4 彭怀仁. 中医方剂大词典(第一版). 北京: 人民卫生出版社, 1993.
 - 5 世界卫生组织. 《国际疾病分类》第十一次修订本(总干事的报告). 2019.
 - 6 汪选斌. 中药国际化与标准化研究问题的思考. 湖北医药学院学报, 2014, 33(4): 313-318.
 - 7 周金黄. 在两种医学思想下探索我国药理学的道路. 生理科学进展, 1985(1): 1-5.
 - 8 饶毅. 现代科学研究中药的先驱—张昌绍. 中国科学: 生命科学, 2013, 43(3): 263-270.
 - 9 周金黄, 金蔭昌. 我国药理学研究的现状与将来. 生理科学进展, 1957(1): 23-30.
 - 10 王筠默. 中药药理学(第一版). 北京: 人民卫生出版社, 1954.
 - 11 Tu Y. Artemisinin—A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(35): 10210-10226.
 - 12 张亭栋, 荣福祥. 癌灵一号注射液与辨证论治治疗急性粒细胞型白血病. 黑龙江医药, 1979(4): 7-11.
 - 13 张亭栋, 张鹏飞, 王守仁, 等. 仁癌灵注射液”治疗6例白血病初步临床观察. 黑龙江医药, 1973(3): 66-67.
 - 14 张昌绍, 黄琪章. 常山鹼的药理. 生理学报, 1956(1): 30-36.
 - 15 张昌绍, 周廷冲. 国产抗癌药材之研究(一)常山(临床实验报告). 上海中医药杂志, 1955(8): 29.
 - 16 周金黄, 傅丰永, 雷海鹏. 植物药的药理学和化学在我国近五年来的进展. 生理科学进展, 1963(4): 359-378.
 - 17 王筠默. 中药药理学(第一版). 上海: 上海科学技术出版社, 1985.
 - 18 张伯礼, 陈传宏. 中药现代化二十年: 1996-2015(第一版). 上海: 上海世纪出版股份有限公司/上海科学技术出版社, 2016.
 - 19 Huang T, Zhong L L D, Lin C Y, *et al.* Approaches in studying the pharmacology of Chinese Medicine formulas: bottom-up, top-down—and meeting in the middle. *Chin Med*, 2018, 13: 15.
 - 20 Hao D C, Xiao P G. Network pharmacology: a Rosetta Stone for traditional Chinese medicine. *Drug Dev Res*, 2014, 75(5): 299-312.
 - 21 刘昌孝. 代谢组学在中药现代研究中的意义. 中草药, 2004(6): 6-10.
 - 22 张伯礼. 中药现代化的战略机遇及关键问题. 天津中医, 2000(4): 1-2.
 - 23 卞兆祥. 证治理论是深入开展中药药理研究的指南. 21世纪中医临床医学发展策略——青年科学家论坛第五十四次活动, 2000.
 - 24 寇俊萍, 柴程芝, 余伯阳. 中药药理研究进展. 药学进展, 2013, 37(9): 428-432.
 - 25 刘干中. 大会总结. 中药药理与临床, 1996(1): 43-45.
 - 26 【明】李时珍. 龟甲. 本草纲目(金陵版排印本)2016(第二版). 北京: 人民卫生出版社, 2016: 2014-2017.
 - 27 徐宏喜, 冯奕斌, 朱国福. 抗肿瘤中药现代研究与临床应用(第一版). 上海: 上海世纪出版(集团)有限公司, 2018: 884.
 - 28 Lam W, Jiang Z, Guan F, *et al.* PHY906(KD018), an adjuvant based on a 1800-year-old Chinese medicine, enhanced the anti-tumor activity of Sorafenib by changing the tumor microenvironment. *Sci Rep*, 2015, 5: 9384.
 - 29 Liu S H, Cheng Y C. Old formula, new Rx: the journey of PHY906 as cancer adjuvant therapy. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(3): 614-623.
 - 30 卞兆祥, 商洪才, 吴泰相, 等. 中药注射剂不良反应/不良事件的反思. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 116-121.
 - 31 陆茵, 马越鸣. 中药药理学(第二版). 北京: 人民卫生出版社, 2016.
 - 32 徐宏喜. 中药药理学(第一版). 上海: 上海科学技术出版社, 2018.
 - 33 高晓山. 从药队理论的形成和发展试论药性理论的特征与运用. 辽宁中医杂志, 1981(1): 13-14+9.
 - 34 杨念, 曹风军, 霍剑伟, 等. 基于SREBP1的制何首乌抗肝癌脂代谢萜醌类活性成分的筛选. 湖北医药学院学报, 2018, 37(2): 156-160.
 - 35 Li H, Xiang L, Yang N, *et al.* Zhiheshouwu ethanol extract induces intrinsic apoptosis and reduces unsaturated fatty acids via SREBP1 pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 169-175.
 - 36 Li H, Cao S, Wang X, *et al.* Quality evaluation of Heshouwu, a Taoist medicine in Wudang, China. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2317-2323.
 - 37 Lin L, Ni B, Lin H, *et al.* Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of Polygonum multiflorum Thunb.: a review. *J Ethnopharmacol*, 2015, 159: 158-83.
 - 38 代蓉, 李国花, 段小花, 等. 药物的毒性反应与镇痛作用假阳性关系的探讨. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(3): 168-172.
 - 39 仝小林, 李洪蛟, 于波. 试论现代中药药理研究成果的临床回归. 江苏中医药, 2008(3): 16-17.
 - 40 王晓波. 医学人文教育属性探析. 医学与哲学, 2019, 40(3): 55-58.
 - 41 纪超凡. 医学人文属性与医学生人文教育. 中国医学人文, 2017, 3(3): 11-14.
 - 42 汤金波, 帅真, 许仕杰, 等. 基于数学思维构建中药“性-效关联”模型. 世界科学技术-中医药现代化, 2011, 13(6): 1099-1102.
 - 43 张铁军, 刘昌孝. 中药五味药性理论辨识及其化学生物学实质表征路径. 中草药, 2015, 46(1): 1-6.
 - 44 孙玉平, 张铁军, 曹煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用. 中草药, 2015, 46(6): 785-790.
 - 45 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药甘味的药性表达及在临证配伍中的应用. 中草药, 2016, 47(4): 533-539.
 - 46 曹煌, 张静雅, 龚苏晓, 等. 中药酸味的药性表达及在临证配伍中的应用. 中草药, 2015, 46(24): 3617-3622.
 - 47 张静雅, 曹煌, 许浚, 等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
 - 48 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药咸味药性表达及在临证配伍中的应用. 中草药, 2016, 47(16): 2797-2802.
 - 49 Li Y, Zhang Y, Wang Y, *et al.* A strategy for the discovery and validation of toxicity quality marker of Chinese medicine based on network toxicology. *Phytomedicine*, 2019, 54: 365-370.
 - 50 刘昌孝. 发展中药质量标志物(Q-marker)理论方法和策略, 研究提升中药科学技术水平. 药学学报, 2019, 54(2): 185-186.
 - 51 袁强, 王莉, 成岚, 等. 国家基本药物目录(2004年版)33种中药注射剂不良反应/不良事件文献分析. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 132-139.

- 52 岳凤先. 试评“中药不良反应”说——西医药学加给中医学的一种药物概念. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 209–212.
- 53 杜贵友, 方文贤. 试论中药药理研究中的几个问题. 中国中药杂志, 2000(8): 3–5+29.
- 54 周元园, 牛明, 涂灿, 等. 中药特异质肝损伤易感因素的代谢组学研究: 以何首乌制剂为例. 科学通报, 2019, 64(9): 948–962.
- 55 葛斐林, 郭玉明, 曹俊岭, 等. 中药药源性肝损伤评价方法及危险因素研究进展. 中国现代中药, 2019, 21(3): 284–290.
- 56 王伽伯, 崔鹤蓉, 柏兆方, 等. 精准医学下的中药安全性评价策略和方法: 病证毒理学. 药科学报, 2016, 51(11): 1681–1688.
- 57 王伽伯, 张乐, 郭玉明, 等. 中药药源性肝损伤因果关系的评价策略和方法. 药科学报, 2018, 53(6): 920–928.
- 58 陆茵, 王爱云, 韦忠红, 等. 基于“整体观”探讨中药的研究思维和方法. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(1): 1–7.
- 59 贺福元, 贺红, 邓凯文, 等. 超分子“印迹模板”迹药素特征的中药药理学研究方法探索. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4313–4318.
- 60 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534–1543.
- 61 彭成. 中药药理学(第三版). 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- 62 姜云耀, 孙明谦, 马博, 等. 组学技术在现代中药药理研究中的应用与思考. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(8): 1287–1295.
- 63 李遇伯, 李利新, 张丽媛, 等. 代谢组学在中药药效物质基础和药物作用研究中的进展. 中南药学, 2010, 8(6): 465–469.
- 64 张伯礼, 王永炎. 方剂关键科学问题的基础研究——以组分配伍研制现代中药. 中国天然药物, 2005(5): 258–261.
- 65 王喜军, 孙文军, 孙晖, 等. CCL₄诱导大鼠肝损伤模型的代谢组学及茵陈蒿汤的干预作用研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2006(6): 101–106.
- 66 Wang N, Tan H Y, Li S, *et al.* Atg9b deficiency suppresses autophagy and potentiates endoplasmic reticulum stress-associated hepatocyte apoptosis in hepatocarcinogenesis. *Theranostics*, 2017, 7(8): 2325–2338.

Overview on Good Pharmacological Practice on Chinese Medicine Research

Wang Xuanbin¹, Lu Jinjian²

(1. Laboratory of Chinese Herbal Pharmacology, Oncology Centre, Renmin Hospital, Biomedical Research Institute, Hubei Key Laboratory of Chinese Medicine Research, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; 2. State Key Laboratory for Quality Research in Chinese Medicine, Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau 999078, China)

Abstract: It has been started to investigate the actions, the underlying mechanisms and the substance basis of Chinese medicines using the modern science and technologies since 1920s. It initiated with the studies on single herbs by means of phytochemistry and then directed to explore property theory, formulae, combination system, clinical administration and principle, and basic theory on Chinese medicines — Researchers aimed to uncover the scientific principles in Chinese medicines preventing and treating diseases to facilitate clinical rational drug use, new drug discovery, and Chinese medicine theory development. However, though some achievements have been gained, problems have been occurred because of inconsistency between views, theory, methodologies, and technologies. In this review, we summarized the advancement and problems in pharmacological research history, and emphasized two innovations in view and theory and two guidelines in methodology and technology, i.e. Good Pharmacological Practice on Chinese Medicine Research (GPPCM) is a systematic entity with the two aspects, innovations and guidelines. The two innovations should be organized based on the two guidelines in methodology and technology, and the two guidelines should be oriented by the two innovations in view and theory. There are endless in the innovation–guideline–new innovation cycles. The concept of GPPCM may provide new insights into directing pharmacology research on Chinese medicines toward to more standard, reasonable, and scientific.

Keywords: Pharmacology of Chinese medicines, Good practice, Overview, DNA model

(责任编辑: 周阿剑, 责任译审: 邹建华)