

复方中药的国际化发展策略

张晓雨 商洪才

(北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部和北京市重点实验室, 北京, 100700)

摘要 复方中药作为传统中医药走向国际的名片, 迟迟得不到国际社会的广泛认可与接受, 20 年来中药国际化尚未取得实质性进展, 如何推动复方中药国际化是大家一直关心和探讨的问题。本文从遴选名方验方, 提升质量标准, 展示临床证据, 解析毒效机制, 联合产学研资, 优选战略路径提出多方面思考, 随着更多的中药复方制剂大品种走向国门, 我们有理由相信复方中药终会以国内外临床和市场的良好口碑赢得国际认可。

关键词 复方中药; 中成药; 国际化

Strategies for International Development of Chinese Herbal Compound

Zhang Xiaoyu, Shang Hongcai

(Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract As a name card of traditional Chinese medicine stepping onto the global stage, Chinese herbal compound (CHC) is hardly recognized and accepted internationally in the past 20 years. The promotion of CHC into international market has become a great concern. This article offered solutions from six aspects: developing new patent medicine based on classic formula and empirical formula, promoting drug quality standards, presenting clinical evidence, dissecting the mechanism of adverse effects and therapeutic efficacy, building alliances that combine the resources of medical research institutions and pharmaceutical enterprises, as well as optimizing strategic route. With increasing commonly used kinds of CHC going global, CHC is believed to be recognized and accepted worldwide through its clinical efficacy abroad and at home and its reputation in market.

Key Words Chinese herbal compound, Chinese patent medicine, International development

中图分类号: R2-03 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.015

随着针灸、拔罐、太极拳等中医非药物疗法逐渐得到国际接受与认可^[1-2], 极大提高了世界对中医的认识程度。复方中药作为中医特色优势资源, 却迟迟得不到国际社会的广泛认可与接受, 20 年来中药国际化尚未取得实质性进展, 很大一部分原因在于西方国家对复方中药作用机制不理解以及对其有效性、安全性的疑虑。国务院非常重视中医药国际发展问题, 在《中医药发展战略规划纲要(2016-2030 年)》明确提出要“培育一批具有国际竞争力的名方大药”。如何推动复方中药走向世界一直是大家关心和探讨的问题。

1 为何发展中药复方制剂?

1.1 合理性 中药复方制剂具有特别服用、储存和携带方便的特点, 组方应用上继承了中医理论特色, 可以说是对临床应用有效复方中药的进一步开发。有观点认为中成药, 尤其是中药复方制剂是对中医个体化论治精髓的背弃。中药复方制剂的开发无法

替代中药方剂的灵活辨证与精准用药, 其意义在于拓展了中药方剂的应用形式, 并且作为传统中医药走向世界的一种名片^[3], 通过机制研究阐明, 临床疗效展示让世界更多的认识中医, 理解中医, 接受中医。

1.2 实用性 目前国内中成药应用普遍, 市场份额大, 中康 CMH 预计 2016 年五大终端中成药市场规模 3 635 亿元^[4], 2017 年版国家医保目录中成药类共有 1 238 个, 较 2009 年版增加了 206 个, 充分说明了中成药良好的临床疗效获得认可。回顾 2011-2015 年中药新药上市申请, 83% 为复方制剂^[5], 中药复方制剂在中成药产品中占主要地位, 并逐渐形成了一批深受医患信任的优良中药复方制剂大品种。毋庸置疑, 让更多优秀的中药复方制剂走向国门也是中医对世界的贡献。

2 中成药国际化现状

随着全球对天然植物药的接受度提高, 近年来

基金项目: 第二批国家“万人计划”(编号: W02020052)

作者简介: 张晓雨, 女, 在读博士研究生, 从事心脑血管疾病的中医药防治, 中医内科疾病临床评价方法, E-mail: zbzhangxiaoyu@aliyun.com

通信作者: 商洪才, 男, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 重点实验室主任, 研究方向: 临床证据的评价与转化方法学及其机制研究, Tel: (010) 84012510, E-mail: shanghongcai@foxmail.com

我国中成药出口贸易金额呈逐年上升趋势,但其主要以保健品和食品添加剂的形式出售^[3],中药类产品的国际竞争依旧主要靠中药材、饮片及提取物等原料药拉动,日本、韩国、新加坡等国依靠专利、技术、管理及药品质量抢占中成药市场,我国中成药国际竞争力处于不利地位^[6]。此外,发达国家设置了一系列技术贸易壁垒,强制实施中医药相关技术法规、标准及评定程序等,对中成药国际化道路造成极大障碍^[7]。显然,以西医学的评判标准来评价中药复方制剂是不合理的,但不能否认中药复方制剂确实存在临床证据不清、质量控制差等问题。因此,当前形势下如何从自身做起,优选有效方药,提高质量标准,适应国际规则,对提高我国中成药产业的国际竞争力更具现实意义。

3 中药复方制剂的国际化发展策略

3.1 遴选名方验方 不同于西医化学合成药物的创制从实验室研发开始,中药复方制剂的开发主要来源于临床实践的总结,许多中医大家基于中医传统理论,在长期临证实践中体悟出一些具有针对性的,行之有效的基本方药,并且对这些方药的适应症、用法及用量等都已形成一整套较为成熟的认识,为中药复方制剂的进一步开发提供了人用经验支持,其中许多已形成院内制剂,在临床推广使用,成为中药复方制剂研发的重要来源^[8]。

丰富的中医药古籍是中成药开发的伟大宝库,其中有许多经典成方以及尚待挖掘的方药,如国家十三五规划中“重大新药创制”“经典名方”项目,对经典名方的药效基础、质量控制等共性问题进行研究,并建立相应关键技术,对经典名方进行二次研究与开发。与此相应,民间验方也是非常有价值的开发资源,有许多行之有效的专病专方,如何在可靠人用经验基础上,通过临床研究进一步明确药品的临床定位与价值还需要深入探讨^[5]。总之,以名方验方为复方中药新药开发的主要来源是临床疗效的重要保证。虽然我国许多中医经典名方被他国抢先注册了专利,我们在对经方组分配伍规律研究上开发具有疾病针对性的有效方剂,也是维护产权、提高国际竞争力的途径之一。

3.2 提升质量标准 质量稳定可控是复方中药疗效稳定可靠的重要前提。在保证药物原材料质量上,需要控制重金属含量、农药残留等;在检测成品上不仅关注个别指标性成分,还需应用创造性方法对主要功效成分进行整合分析控制^[9];在生产过程中,对药物提取工艺、制剂技术等进行全程质量监

测,如运用公认的指纹图谱技术考察制药工艺参数波动对中药产品稳定性影响^[10],注意中成药中所有可测成分含量稳定,在品质控制方面实施全程自动化数字监控等。标准体系建设上,不仅要建立能被国际认可的标准体系,还要积极主导制定符合中医理念的中医药领域相关国际标准,如我国主导制定了中药编码规则 ISO 国际标准^[11],为我国中药走向国际市场提供了标准化支撑体系。

3.3 展示临床证据 需要积极开展中成药上市后再评价研究,尤其关注中药治疗确有优势以及西药尚无有效治疗方法的领域^[12]。除了提供疗效证据,还要密切监测药物不良反应,许多复方中药不良反应是由临床不合理用药造成的,包括不能准确辨证应用,因此需要开展大规模真实世界临床研究为用药决策提供充分依据。临床研究中还应当重点关注药物相互作用问题,尤其是国际社会比较关注的中西药物联合作用问题^[13],可采用药物流行病学研究方法,评估中西药物联用的风险获益。此外,美国食品药品监督管理局(FDA)2016年发布的《植物药研制指南》(Botanical Drug Development Guidance for Industry),对Ⅲ期临床研究提出确保疗效一致性证据建议,如进行不同批次间效应分析或多剂量效应分析^[14],在临床研究设计方面可以考虑。

规范的临床研究设计、实施及报告是获得受国际认可的高质量临床证据的前提。中药复方临床试验设计与报告目前已有相应规范可以参照,如中医临床试验报告标准(CONSORT for TCM)、中医药干预性试验方案标准(SPIRIT for TCM)等。对于设计合理、实施严谨、结果可信的研究,可以进一步形成一定程度的推荐意见,纳入到临床指南中,直接指导临床用药,利于在更大范围进行推广使用,为走向国际市场提供更多依据。

3.4 解析毒效机制 复方中药较中药单体在毒效机制研究上更为复杂。中医“毒”的概念与现代毒理学概念并不完全一致,中医上“毒”与“效”都是药物作用的基本特性^[15],单味中药有毒并不意味着复方中药有毒,而复方中药功效偏性使用不当,也会产生不良反应对人体造成危害;药效特点上,复方中药通过多途径、多靶点起效,药物间不同配比也会导致药效的改变,因此阐释“量-效-毒”关系与机制是中药复方制剂研究中的核心内容。目前已有学者探索采用整合分析思路,结合药代动力学、药理学及系统生物学方法解析药物在体内生物学效应及作用机制,阐明复方中药毒与效的科学内涵^[9]。陈竺院士

等研究复方黄黛片治疗急性早幼粒性白血病疗效基础^[16],从分子水平阐明了砷剂与各组分联用增效减毒的机制。解析毒效机制的最终目的还是要得到毒效稳定可控、机制明确的有效复方组分。

3.5 联合产学研资 产学研平台的搭建在行业内发挥着示范带头作用,如企业国家重点实验室的建立、现代中药国际化产学研联盟及各地产学研合作中心的成立。产学研结合有利于复方中药制剂从药品研发、原材料筛选加工、制药工艺、质量控制、毒效机制、临床安全性与有效性评价等进行多方面、一体化、系统性研究,用现代语言、先进方法将复方中药作用机制讲清,同时联合还包括与国外研究专家与机构合作,利用其先进技术及国际认可度更能增强研究的说服力。

3.6 选好战略路径 由于美国 FDA 要求所有申请上市的药品必须完成所有阶段临床试验,需要大量的时间、资金投入,因此,以胆宁片为例,提出绕开美国,从打开英联邦、欧盟、俄罗斯等国家和地区市场入手。但也有如复方丹参滴丸、桂枝茯苓胶囊、康莱特注射液、扶正化癥片等中药大品牌目前已完成或正在进行美国本土的Ⅲ期临床试验。故应当根据各自实际情况,制定相应的“出国路径”,积极开展国际合作,建立包括共同研发、合资、市场营销在内的中药国际战略联盟^[17],亦有与国外企业合作申请中成药在国外注册的成功案例可以借鉴。

中西方对药品理念的差异也在很大程度上制约着复方中药走向世界,很多西方国家只承认作用靶标明确的单一化合物^[18]。但随着人们逐渐意识到单成分药物治疗模式易产生耐药性,药物叠加应用也会使不良反应叠加,以及单成分药物在治疗慢性多系统性疾病上具有很明显的局限性^[19],故转而开发药物成分剂量明确的多效药片^[20]。中医中药具有整体化辨证治疗的先天优势,中药复方配伍既可以作用于多系统、多靶点,又能够达到增效减毒的效果,应当借此发力,从各层面积极体现中医药优势理念协助中药复方制剂的推广。通过以上多方面努力,打开国际市场大门,我们有理由相信复方中药终会以国内外临床和市场的良好口碑赢得国际认可。

参考文献

- [1] Zhao L, Chen J, Li Y, et al. The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Intern Med, 2017, 4(177): 508-515.
- [2] Liu Z, Yan S, Wu J, et al. Acupuncture for Chronic Severe Functional Constipation: A Randomized Trial[J]. Annals of Internal Medicine,

2016, 165(11): 761-769.

- [3] 张周国. 我国中成药出口贸易现状及对策分析[J]. 中医药导报, 2014, 20(2): 136-138.
- [4] 戴明明. 2016 年药品终端销售有企稳迹象 [EB/OL]. http://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA5ODEzOTYxNg==&mid=2652847825&idx=1&sn=29406e010f72154d3591520a537c4d99&scene=0#wechat_redirect, 2017-03-15.
- [5] 郭洁, 董宇, 唐健元. 中药复方新药立题依据的临床问题探讨[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 37-39.
- [6] 马启武. 中国中医药产业国际竞争力的定量分析[J]. 首都食品与医药, 2015, 22(12): 26-27.
- [7] 董国锋, 刘平, 李俊德, 等. 论中医药技术性贸易壁垒及其破除和构建的两大利器: 标准化与知识产权[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 1016-1021.
- [8] 田元祥, 雷燕, 曹洪欣, 等. 基于中医医院制剂处方的中药创新药处方优化模式的探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2012, 14(4): 1831-1834.
- [9] 任建勋, 郭浩, 李磊, 等. 以功效为基础的中药复方毒性研究思路与方法探索[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 203-207.
- [10] 孙国祥, 宋宇晴. 复方丹参滴丸 HPLC 数字化指纹图谱研究[J]. 中成药, 2009, 31(8): 1152-1155.
- [11] 徐瑞哲. 大批中医药国际标准正全球布局[N]. 解放日报, 2016-05-29.
- [12] Lei X, Chen J, Liu C X, et al. Status and thoughts of Chinese patent medicines seeking approval in the US market[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(6): 403-408.
- [13] 王泽议. 培育具有国际竞争力的名方大药[N]. 中国医药报, 2016-04-20.
- [14] 孙晓波, 张晓东, 成龙, 等. FDA 植物药指南修订有何新变化 [EB/OL]. http://www.cntcm.com.cn/2016-06/16/content_16729.htm, 2017-03-15.
- [15] 闫蓉, 张雪, 何国荣, 等. 中药“毒”与“效”的科学内涵及物质基础探索[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(5): 735-739.
- [16] 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.
- [17] 王志宏, 云立新, 杨敬宇. 建立中药产业国际战略联盟的思考[J]. 医学与社会, 2012, 25(3): 42-44.
- [18] 胡彬. 多元推进中药“出海”[N]. 中国中医药报, 2014-09-29.
- [19] Zhou X, Seto S W, Chang D, et al. Synergistic Effects of Chinese Herbal Medicine: A Comprehensive Review of Methodology and Current Research[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 201.
- [20] Huffman M D, de Cates A N, Ebrahim S. Fixed-dose combination therapy (polypill) for the prevention of cardiovascular disease[J]. JAMA, 2014, 312(19): 2030-2031.

(2017-05-10 收稿 责任编辑: 徐颖)