

科学的创新理念助推中医药行业的发展

李文^{1,2,3} 李怡芳^{1,2,3} 王小花^{1,2,3} 刘丽芳^{1,2,3} 栗原博^{1,2,3} 何蓉蓉^{1,2,3}

(1 暨南大学广东省疾病易感性及中医药研发工程技术研究中心,广州,510632; 2 暨南大学广东省中药药效物质基础和创新药物研究重点实验室,广州,510632; 3 暨南大学药学院中药及天然药物研究所,广州,510632)

摘要 中医药起源于我国,至今为止在防治疾病中发挥着重大作用,是中国具有原创性和创新优势的行业之一,同时也具备持续发展的能力及物质基础和社会环境。然而,与国际药物研发现状比较,我国中医药产业整体发展相对滞后,主要表现为缺少科学有效的监督管理体制,行业标准不够统一,及对中医理论的生物学基础和中药药效及物质基础科学内涵研究的欠缺。针对上述问题,近年来政府显著加大了对中医药行业的支持力度,以期加强和提高中医药在国际医药市场的影响力和竞争力。本文将从1)发扬创新精神,光大中医药精髓,2)应用创新技术,提高中医药科学内涵,3)基于创新成果,增进应用推广,4)培养创新人才,促进中医药产业发展和5)加强政府对中医药创新体制的支持等5个方面,论述科学创新理念对中医药领域发展的影响。

关键词 创新思维;中医药;药效机制;物质基础

Promotion of the Development of Traditional Chinese Medicine Industry by Scientific and Creative ThinkingLi Wen^{1,2,3}, Li Yifang^{1,2,3}, Wang Xiaohua^{1,2,3}, Liu Lifang^{1,2,3}, Hiroshi Kurihara^{1,2,3}, He Rongrong^{1,2,3}

(1 Guangdong Engineering Research Center of Chinese Medicine & Disease Susceptibility, Jinan University, Guangzhou 510632, China; 2 Guangdong Province Key Laboratory of Pharmacodynamic Constituents of TCM and New Drugs Research, College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China; 3 Institute of Traditional Chinese Medicine and Natural Products, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract Traditional Chinese Medicine (TCM) originated from China which has been playing an important role in prevention and treatment of diseases. In China, TCM industry is one of the industries which own originality and innovative advantages with good basis of sustainable development, material foundation and social environment. Nevertheless, compared with the current status of international drug research and development, the overall development of Chinese medicine industry is relatively lagging behind, mainly due to the lack of scientific and effective supervision and management system, inadequate industry standards, deficiency of data support for the theory and drugs of TCM. In view of the above problems, the government has significantly increased its support for the TCM industry in recent years, with a view to strengthening and enhancing the influence and competitiveness of Chinese medicine in the international pharmaceutical market. This paper focused on 5 aspects to discuss the influences of scientific and creative thinking on the development of TCM industry which includes carrying forward the spirit of innovation and the essence of TCM, applying innovative technology to improve the scientific connotation of TCM, improving application and extension based on innovative achievements, cultivating innovative talents to promote the development of TCM, and strengthening the government's support for the innovation system of TCM.

Key Words Innovative thinking; Traditional Chinese Medicine; Pharmacodynamic mechanism; Material basis

中图分类号:R-1;R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.054

创新是人类的创造性实践行为,是人类文明发展的基本路径,是基于现有思维模式和方法为满足社会发展的需求,改进或创造新的知识、物质及事物关系,构建和形成新的物质形态的实践活动。创新的本质是指在人类物质文明、精神文明领域及层面

上先于环境,而获得的人类文明的新发展和新突破。创新成果来源于思维和技术,其思想源泉是进取精神^[1]。古希腊曾作为世界文明的发源地之一,涌现过众多著名学者,他们提出的一些学说至今对科学发展和人类社会进步仍然起着有益的影响。其中,

基金项目:国家自然科学基金项目(81622050)

作者简介:李文(1987.04—),女,博士研究生,研究方向:中药药理学,E-mail:liwen410@163.com

通信作者:何蓉蓉(1983.01—),女,教授,博士研究生导师,研究方向:中药药理学,Tel:(020)85227791,E-mail:rongronghe@jnu.edu.cn

阿基米德推导的“阿基米德原理”过程,就充分体现了创新思维的应用^[2]。

中医药为我国特有的传统医学领域,不仅具有创新优势,且具备创新能力的社会环境及物质基础。目前我国中医药产业发展仍面临解决的主要问题包括整体创新力相对薄弱,与西医西药比较大多数中药药效表征不明、作用机制不清,其研发理论和技术尚有一定差距,中医药未能实现国际化,缺少科学有效的监督管理体系,行业标准不够统一等原因导致的竞争力下降^[3-4]。针对上述问题,首先应该制定国际同行认可的质量标准和规范,以及药品检验办法,严格把控中药饮片和中成药的质量。中药及原药材应具有符合国际通用的药品安全性评估标准。人们知道,中药是采用天然产物基于中医理论的应用形式,是经历数千年来人们在与疾病作斗争过程中积累的临床经验总结。中医药的未来不能因循守旧,而应该对中医理论及应用的完善与提高,其发展并非失去基于中医理论的特色,应是坚持继承与创新并举的发挥中医药临床优势来服务社会。中药创新需要利用丰富中药资源的物质基础,需要结合中医理论和现代科技技术及制备条件,开展多种模式的中医药新药研发。我们认为有必要从以下 5 个方面去加以努力,实现上述目标。

1 发扬创新精神,光大中医药精髓

中国共产党的十九大报告中提出,我国社会的主要矛盾已经转化为人民日益增长的美好生活需要和不平衡不充分的发展之间的矛盾。人民健康是美好生活的重要基础。早在 2006 年 6 月,国家发改委发布的《医药行业十一五发展指导意见》中明确提出要继续推进中药现代化和天然药物发展,指出要坚持继承与创新并举,开发出一批疗效确切的中药及民族新药产品^[5]。此外,《中医药发展战略规划纲要(2016—2030 年)》^[6-7]、《中国的中医药》^[8]白皮书及首部中医药专门法律《中华人民共和国中医药法》^[9]的颁布和实施,都彰显了中国政府坚定发展中医药的信心和决心,预示临床上使用数千年的传统中医药将进入全面发展的新时代。

我国老一辈的中医药科技工作者屠呦呦,多年从事中药和中西医结合研究,她基于传统中医药研发的新型抗疟药——青蒿素和双氢青蒿素,在临床治疗疟疾中显示具有快速、高效、抗药性小等特点,并作为一种由中国科研人员发现的全新化学结构的原创药品,得到国际上的广泛认同和用于疾病治疗,屠呦呦研究员也因此荣获了 2015 年诺贝尔生理医

学奖。人们从屠呦呦研究员与其团队发现青蒿素的研究过程中得以启示,传统经验医学的发展需要创新思维驱动^[10]。近年来,中国中医研究院陈士林教授等人在中药资源学方面也取得了多项创新性研究成果。他们探讨并提出核基因组序列 ITS2 作为植物通用的 DNA 条形码,验证了 DNA 条形码在鉴定药用植物方面具有明显的优势,该指导原则(DNA 条形码分子鉴定)已被《中华人民共和国药典》采用,获得国内外专家的认可。同时依赖 ITS2 作为药用植物通用条形码的相关研究论文也发表于《PNAS》等具有影响力的 SCI 期刊上^[11]。该研究团队应用光学图谱和新一代测序技术,自主完成染色体水平的药用真菌基因组精细图—灵芝基因组图谱;同时还完成了人参、西洋参、三七等 20 种重要药用植物和真菌的高通量测序和转录组分析,建成我国最大的药用植物和药用真菌基因资源库^[12-13]。同时,该研究团队集成地理信息学、气象学、土壤学等多种学科先进技术,将地理信息系统(GIS)的空间可视化技术和栅格空间聚类分析应用于中药材产地适宜性分析,成功研发了国内第一个“中药材产地适宜性分析地理信息系统(TCMGIS)”。该技术对中药材的科学引种和生产布局规划具有重要的指导意义^[14]。由此可见,我国中医药资源丰富,发扬创新精神无疑能够有效的推动中医药资源的利用和发展。

2 应用创新技术,提高中医药科学内涵

近年来,随着科技进步和医药市场需求的变革,传统中药制剂无疑面临创新研究的挑战。新工艺、新辅料和新设备等技术成果将有助于推动中药新剂型,中药速效制剂、中药缓释制剂及中药靶向制剂^[15]等新制剂的研发,而创新技术的应用将有益于提高中药临床疗效。小分子抗体具有特异性强、灵敏度高等特点,近年来在中医药研究领域也获得了较多的关注。中药小分子单克隆抗体制备与应用技术的研究,可以获得多种结构类型的中药小分子单抗,并被广泛应用于中药质量控制及体内代谢研究、过敏成分的分析 and 抗肿瘤^[16]等多个方面。基于中药小分子单克隆抗体研发的技术成果,免疫亲和色谱柱、荧光标记抗体、ELISA 检测试剂盒^[17]等也被广泛应用于中医药的基础和临床应用方面的研究领域中。

由于癌症、心血管疾病及糖尿病等疾病的发生涉及诸多致病因素,因此与“单成分、单靶点”药物治疗比较,选择多靶点药物更有临床治疗上的优势。

中药复方制剂通过其所包含的多组分而发挥多途径、多靶点的药效作用,其在慢性以及多基因复杂疾病的治疗领域所发挥的重要作用已经得到中西方学术界的认可。然而,有关中医药在疾病治疗中的疗效优势仍有诸多质疑,其原因一方面是由于长期以来,中药研究只注重临床实践,而缺乏循证医学的直接实验证据,特别是药效物质和作用靶点不明确,因而难以深入解释其治疗疾病的分子机制,严重制约了中药现代化和国际化。另一方面,一些现代经典的药理评价模型难以表征中药药效,现代分子生物学手段也难以准确地阐明中药的作用靶点。因此,关于中药药效评价和作用机制是人们最为关注的话题。尽管如此,近年来中医药研究人员采用一些现代技术手段,对中药药效和作用机制研究也取得了一些成果:

在中医药的药效机制研究方面,屠鹏飞教授团队经过多年的探索,将中药活性分子改造成化学探针,利用反向药物寻靶策略从细胞中“钩钓”相应的药物靶点,并针对新发现的靶点展开深入的生物学功能和分子药理机制研究,诠释了中药活性成分的治疗机制。其研究团队应用这一创新技术取得了突破性的研究成果,发现中药苏木的关键活性成分苏木酮 A 通过直接作用于神经小胶质细胞中 IMPDH2 蛋白的 140 位半胱氨酸位点,诱导其变构失活,进而抑制下游 NF- κ B 通路发挥抗神经炎症反应作用,推进了临床精准用药^[18]。针对中药复方制剂的药效机制研究也取得了新进展,以雄黄-靛蓝复方为例,其主要成分为雄黄、靛蓝、丹参,主要活性成分为四砷四硫(A)、靛玉红(I)和丹参酮 IIA(T),其中 A 是配方的主要成分,而 T 和 I 是佐剂成分。ATI 组合能在 APL 小鼠模型和体外诱导 APL 细胞分化方面产生协同作用。与单药或生物制剂比较,ATI 使早幼粒细胞白血病(PML)-维甲酸受体 α (RAR α) 癌蛋白发生泛素化降解,同时增强髓系分化调节因子的重排,进而使 APL 细胞的 G₁/G₀ 阻滞增强。此外,ATI 增强了水通道蛋白 9 的表达,促进了 A 向 APL 细胞的转运,从而增强了 A 介导的 PML-RAR α 的降解和治疗作用。因此,在分子、细胞和生物体水平上阐明临床有效方剂的作用机制可能是探索传统医学价值的一个很好的策略^[19]。中国台湾长庚大学的研究人员从一种名贵中药-赤芝中提取出一种水提取物(WEGL),将其添加到高脂饮食诱导的肥胖小鼠食物中,发现该药物能够通过调节小鼠肠道菌群生态,改善肥胖。通过粪便移植的方法将 WEGL 处理的小

鼠粪便转移到高脂饮食诱导的肥胖小鼠中,也表现出抗肥胖,调节肠道菌群的作用^[20]。类似抵抗肥胖的药效,在黄连素上也得到验证。宁光教授带领的研究团队在对超重小鼠进行 4 周的黄连素治疗后发现,药物处理后小鼠体内细胞中的线粒体含量增加,使小鼠的耗氧量和二氧化碳产率增加;黄连素还能通过 AMPK、PGC-1 α 通路刺激 UCP1 等一系列产热基因的表达,从而增强棕色脂肪的活性,使小鼠产热增多,以上研究结果表明黄连素有调控生物体内能量平衡的作用,可能治疗肥胖具有潜在的意义。不过,这种作用能否在人身上重现还有待进一步研究^[21]。和厚朴酚是从传统中药厚朴中分离得到的木脂素类化合物,在预防慢性高血压引起的心脏肥大上有显著疗效。研究指出,和厚朴酚注射到小鼠体内后,通过直接结合并增强 SIRT3 的活性,来抑制心肌细胞的过度生长,减少心室壁的厚度,阻止间质纤维化的积累;同时,该药物还能帮助心肌细胞抵御氧化应激的损伤。和厚朴酚激活 SIRT3 可以作为一种新策略,在预防和治疗与细胞异常生长和纤维化有关的心脏疾病中发挥作用^[22]。肠道菌群研究是近几年的热门领域,其在机体对抗病毒上起着重要的作用,但是其中的分子机制尚未得以阐明。来自华盛顿大学医学院的 Ashley Steed 博士及其同事在对生物学相关性的微生物代谢物的筛选中发现了一种名为脱氨基酪氨酸(DAT)的代谢产物。DAT 是黄酮类化合物的降解产物,而黄酮类化合物作为一大类植物天然化合物,具有广泛的药理作用。经 DAT 处理的小鼠流感相关的死亡率明显减少,体重降低的幅度也相对缓解。分子机制研究发现,DAT 能在机体感染流感病毒时,引发 I 型干扰素的表达,进而诱导下游一系列的干扰素刺激基因(ISG)的表达,增强巨噬细胞的抗病毒天然免疫反应以及调节抗原呈递细胞与 T 细胞的功能。DAT 抗流感病毒的作用机制不针对病毒本身,而是针对病毒引起的免疫反应,因此,DAT 对不同亚型的病毒如 H1N1、H7N9 均有作用,这也是 DAT 优于疫苗,最有价值的地方^[23]。

在中医药的创新研究技术手段和药效评价方面,国内外众多学者利用 NMR、HPLC、MS 等技术用于代谢组学研究,在中医药整体药效作用评价研究中进行了积极的探索。人们采用 HPLC-MS 技术分析黄芩的代谢成分,成功鉴定了 781 个成分,其结果有益于筛选和优化品种及促进药用资源的开发利用。利用高分辨质谱代谢组学策略研究中药方剂吴

茺蔚汤治疗头痛大鼠模型的药理作用机制。通过对代谢标志物进行表征,共鉴定了 17 种潜在的生物标志物,并确定了相关的代谢途径。此外,该方法在突出生物标志物和代谢途径的同时,还可以捕捉头痛引起的细微代谢变化,从而提高对中枢神经系统疾病和中医治疗的机制认识^[24]。丹参提取物(SM-DOO)一直用于心血管疾病的预防和治疗。然而,有关该药的药物动力学的物质基础和药效机制尚不清楚。研究人员利用血流动力学、梗死面积、组织病理学、生化指标和蛋白质免疫印迹分析等技术手段,观察 SM-DOO 对心肌缺血再灌注(MI/R)大鼠的心肌保护作用。同时,应用代谢组学技术对内源代谢物谱进行了系统评价。此外,还发现了 SM-DOO 作用的潜在生物标志物可能与能量代谢途径有关,特别是三羧酸循环和脂肪酸 β -氧化^[25]。以上研究表明,代谢组学方法与传统药理学方法相结合,是研究中药药效和机制的一种很有前途的工具。

此外,基因工程技术在中医药的药效评价中也发挥着重要作用。通过建立具有较强稳定性,能够反映特定病理生理变化的动物模型,进行候选药物筛选和药效评价,为有效的中药创新药物筛选与研发评价提供研究工具。自 APP 转基因鼠用于抗老年痴呆中药的研究以来,药效评价、活性筛选和作用机制研究均取得了巨大进步。黄芪甲苷(AS-IV)作为一种天然小分子 PPAR γ 靶向药物,用该药物处理 APP/PS1 双转基因小鼠模型,可以提高 PPAR γ 的活性,抑制 BACE 1 的活性,并显著地降低了 A β 水平。GW 9662 作为 PPAR γ 的拮抗剂,能阻断 AS-IV 的治疗作用^[26]。类似的神经保护作用在小檗碱上也得到验证。小檗碱是黄连的主要活性成分,对降低 A β 水平有积极作用。学者们研究了小檗碱在神经母细胞瘤细胞和原代培养的神经元细胞中对 AMPK 的激活作用,并探索了 AMPK 在 A β 代谢中的作用。机制研究发现,小檗碱通过激活 AMPK 的表达来抑制 A β 的产生,并同时抑制 BACE1 的表达^[27]。此外, Nurrl 基因敲除小鼠也是研究中医药神经保护作用的理想的动物模型^[28]。茵栀黄被广泛应用于预防和治疗新生儿黄疸。CAR 是清除胆红素的关键调节因子。研究者发现,茵栀黄能加速野生型小鼠和 CAR 转基因小鼠中静脉注入胆红素的清除,有趣的是这种清除作用在 CAR 基因敲除小鼠中并不起作用。深入研究发现,6,7-二甲基七叶皂苷是该中药的有效成分之一。因此,CAR 可以作为治疗新生儿遗传或获得性黄疸的潜在药物靶标^[29]。用转基因

斑马鱼模型研究当归提取物对血管生成作用的影响,发现当归提取物有促进血管生成的作用,其作用机制为 p38 MAPK 和 JNK1/2 的磷酸化^[30]。利用转基因斑马鱼模型,发现冬凌草提取物通过上调 VEGFRs 和 PI3K/MAPK 信号通路促进血管生成^[31]。

3 基于创新成果,增进应用推广

理论和技术创新的目的在于应用推广,造福人类。纵观诺奖得主的科研成果,多数获奖者重视科技成果的应用和推广工作。例如 2013 年的诺贝尔经济学奖被颁给了 3 位美国科学家,以表彰他们对资产价格所做的实证分析。这项研究成果被长期应用于资产评估实践工作,为更加客观地进行资产定价奠定了坚实的理论基础^[32]。2003 年的诺贝尔生理学奖得主保罗·劳特布尔,致力于磁共振成像光谱学及其应用研究,并将磁共振成像技术推广应用到生物化学和生物物理学领域。其在磁共振成像技术领域取得突破性研究成果,造福了万千病患^[33]。在中医药的成果转化领域,用中草药制成的参芪扶正注射液可以改善非小细胞肺癌患者的临床疗效,减少放射毒性,该药品在 2014 年的销售额达到 13 亿元^[34]。除了传统的放、化疗,手术治疗和生物靶向治疗,中医药治疗肿瘤的临床疗效也十分显著,应用较为广泛的有紫杉醇^[35-36],该药是从红豆杉属植物紫杉中提取并开发利用的天然广谱抗癌药。信号转导概念始于 20 世纪 70 年代,其作为生命科学前沿领域之一,至今已有多项研究成果荣获诺贝尔奖。在信号转导研究领域,众多科学家的研究成果一方面拓展了我们对信号转导的理论理解,另一方面还增加了我们对多种治疗药物作用机制的认识,从而为新药的研发奠定了理论基础。这些信号通路节点关键调节因子的发现,也促使科研机构与制药公司之间的交流与合作,为新药的研发、推广和应用起到了积极的推进作用^[37]。

随着已知的药物靶点逐渐被揭示,寻找药物新靶点是全球创新药物研究的竞争焦点之一。新靶点的发现必须依赖于基础研究,基础研究中新机制的发现将会催生新的靶点。微小核糖核酸(miRNA)是一类非编码小 RNA 分子,大量研究表明,miRNA 在分化、发育、细胞增殖与凋亡、肿瘤的发生发展以及神经退行性疾病中起重要作用^[38-40]。miRNA 是近年来生命科学研究领域热点,倍受关注。在中医药抗肿瘤研究中,miRNA 表达及调控为诠释中医基本理论、阐明中医药抗肿瘤作用机制提供了新的研究思路,miRNA 因此成为中医药防治肿瘤的新靶标。

一些研究结果表明白藜芦醇作为中药虎杖的提取物,不仅能下调肝癌细胞中 HepG2 细胞 miR-151 表达^[41]、也能上调人单核细胞白血病 miR-663 的表达^[42],进而发挥抗肿瘤作用。姜黄素通过下调 miR-186 促进人肺腺癌细胞 A549/DDP 凋亡^[43];姜黄素还能增加 miR-98 的表达,抑制肺癌细胞的侵袭和迁移^[44]。此外,miR-21 过表达能显著降低紫杉醇诱导的细胞凋亡和抗增殖作用,而敲除 miR-21 则显著增强了紫杉醇的抗增殖作用和诱导细胞凋亡的作用^[45]。丹参酮是丹参的脂溶性成分,它能抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,阻碍肿瘤细胞周期进程,从而在非小细胞肺癌(NSCLC)中发挥抗肿瘤作用。机制研究发现,丹参酮通过上调 miR-32 的表达,来抑制 NSCLC 组织中原癌基因 AURKA 的表达^[46]。这些研究从 miRNA 的角度对中药及其活性成分治疗作用的机制进行探索,发现了中药治疗作用的新机制。简言之,miRNA 与靶基因的动态平衡一旦被打破,将导致肿瘤的发生。在恶性肿瘤的诊断和疗效评价上,miRNA 是一类新的生物标志物;在恶性肿瘤的治疗和药物干预上,miRNA 是一类新的作用靶标;在中医药抗肿瘤作用的物质基础上,miRNA 是一类新的活性成分。miRNA 在中医病因病机研究中发挥的作用对阐明中医药抗肿瘤作用机制、研发中药抗肿瘤新药和丰富现代中医药理论具有重要的意义。

4 培养创新人才,促进中医药产业发展

在科学研究领域中,人是第一要素,科学研究的主体是科学家,因此科学家科研创新水平和能力、个人科研素养和科研战略在科学发展中发挥着至关重要的作用。人才是创新的根基,是创新的核心要素。十年树木,百年树人,人才培养的根本在于教育。“双一流方案”的出台体现了高等教育制度进入创新的新阶段^[47]。一流学科建设是“双一流”建设的核心,而一流学科需要有顶尖级的学术带头人与高水平的学术团队,充足的学术经费与先进的科研设备,开放有序的动力机制与协同竞争的创新机制,以及卓著的学术成果产出与突出的人才培养质量。“双一流”建设需要创新人才聚集与成长机制,培养造就一大批具有国际水平的战略科技人才、科技领军人才、青年科技人才和高水平创新团队是根本。而创新性思维是培养高素质创新人才的关键,因此,学校在学科建设方向上,注重教育与科研结合,基础与应用结合、理论与实践结合,科研与服务社会结合,培养学生的探索精神和创新性思维,应成为教书

育人的重要目标之一^[48-49]。

5 加强政府对中医药创新体制的支持

传统的封闭式创新模式难以为科研或企业获得更多的竞争优势,随着互联网的出现,众包创新被广泛应用于企业,是新时代的创新模式。通过这种模式,企业可以广泛从社会中获取创意,以弥补企业内部创新资源的不足。就中医药行业而言,也可以考虑建立众包式全国中医药实时在线病例体系,让更多的中医医生、研发人员、患者和中医医疗机构等相关主体,还有广大民众参与进来,通过共享治疗经验、病因、使用药物、疗效和不良反应等相关信息,建立我国中医药产业领域的大数据库。数据库信息的合理应用,无疑有益于中医药检测、药理学及毒理学分析,为中医药的安全性评估提供信息,和能够有效的促进国际交流和增进西方医药监管部门对中医药认可^[50]。由于众包创新的对象涉及较多领域的人员,且中医药的研发是通过中国的标准体系面向全球,这一过程无疑需要政府的支持,以确保足够的实力和可信度。通过政府部门对中国中医药众包创新资源的整合,中国的中医药研究必将打开一个全新发展的局面^[51]。

6 讨论

我们所倡导的创新思维,不仅应具有探索和务实精神,也应包含实践和创业的勇气。创新不仅需要古为今用,洋为中用的海纳百川舞台,更是一种科学精神、科学理性和科学方法的实践及验证的过程。结合中国的发展历程来看,创新精神是近年来屡次被提出的概念。中国共产党的十九大报告中再次强调,创新是引领发展的第一动力,是建设现代化经济体系的战略支撑。

随着中医药现代化战略的逐步推进,如何使传统中医药服务于国际社会,如何运用现代科学技术实现中医药现代化和国际化,是历史赋予我们的使命和任务。随着中国经济的快速发展和国际地位的显著提高,作为我国传统医学和竞争力优势的中医药正迎来新的挑战 and 机遇。一方面,高新技术的不断发展推动了中医药研发领域中新技术和新方法的应用,提高了中医药的市场竞争力;另一方面,我们也要加快中医药名优产品的技术创新和技术改造,同时,加强中医药研发过程中的理论创新,来应对竞争日趋激烈的国际化药品市场。

迄今,中医药创新研究已经提出了诸如“指纹图谱”“血清药理学”等评价方式,并取得了青蒿素及复方丹参滴丸等多种成功模式^[52-53]。中医药抗流感

病毒效果显著,但是其具体机制仍不清楚。有学者认为中医药在体内代谢形成新的化合物,而这种化合物在抵御病毒的过程中起着重要作用。采用创新的思维,对这些新形成的化合物进行适宜的药效评价为当下中医药药效评价指明了方向。临床大数据显示,诸如心脑血管疾病、肿瘤、神经退行性疾病等严重威胁人类健康的疾病都呈现出高度异质性的特点。针对这种状况,出现了一个新的研究方向—精准医学。精准医学以实现疗效的精准评估、预后的精准判断为目标,已成为当代医学发展的一个热点方向。而中医药的在强调整体观的基础上彰显以人文本、同病异治的个性化治疗,与精准医学的本质相得益彰^[54]。鉴于个性化药物是精准医学的重要支柱,因此,加强中医药的精准医学研究,也将成为中医药创新发展的一个重要方向。未来,我们将在十九大报告创新精神的指导下,不忘初心,砥砺前行,以创新的理念,加快中医药名优产品的研发,推动我国中医药进入国际医药市场。

参考文献

- [1] 蔡德诚. 科学创新与求异思维[J]. 科学新闻, 2001, 3(38): 14.
- [2] 胡义嘎. 阿基米德的创新思维、科学研究方法和科学思想研究[J]. 赤峰学院学报: 自然科学版, 2014, 14(22): 59-60.
- [3] 杨明, 伍振峰, 王芳, 等. 中药制药实现绿色、智能制造的策略与建议[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1205-1210.
- [4] 包文虎, 陶有青, 王璐, 等. 中医药国际化进展、问题和对策刍议[J]. 世界中医药, 2015, 10(4): 613-618.
- [5] 创新、改革是未来五年的主题——解读《医药行业“十一五”发展指导意见》(三)[J]. 中国医药导报, 2006, 3(28): 33-37.
- [6] 国务院印发《中医药发展战略规划纲要(2016-2030 年)》[J]. 中国医药导报, 2016, 13(6): 193.
- [7] 桑滨生. 《中医药发展战略规划纲要(2016-2030 年)》解读[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(7): 1088-1092.
- [8] 我国首次发布中医药发展白皮书《中国的中医药》[J]. 中医杂志, 2017, 58(2): 95.
- [9] 刘茜. 《中华人民共和国中医药法》全文[J]. 中医临床研究, 2016, 8(36): 12-14.
- [10] 周可真. 科学的创新思维和直觉方法[J]. 学术界, 2015, 7(11): 55-61.
- [11] Li DZ, Gao LM, Li HT, et al. Comparative analysis of a large dataset indicates that internal transcribed spacer(ITS) should be incorporated into the core barcode for seed plants[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(49): 19641-19646.
- [12] Chen S, Xu J, Liu C, et al. Genome sequence of the model medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*[J]. Nat Commun, 2012, 3: 913.
- [13] Qian J, Xu H, Song J, et al. Genome-wide analysis of simple sequence repeats in the model medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*[J]. Gene, 2013, 512(2): 331-336.
- [14] 我国中药资源学创新团队——教育部长江学者和创新团队发展

- 计划[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 7(3): 330-332 + 624.
- [15] Yang A, Liu Z, Yan B, et al. Preparation of camptothecin-loaded targeting nanoparticles and their antitumor effects on hepatocellular carcinoma cell line H22[J]. Drug Deliv, 2016, 23(5): 1699-706.
- [16] Li X, Xu P, Wang C, et al. Synergistic effects of the immune checkpoint inhibitor CTLA-4 combined with the growth inhibitor lycorine in a mouse model of renal cell carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(13): 21177-21186.
- [17] Zhang B, Nan T, Zhan Z, et al. Development of a monoclonal antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay for luteoloside detection in *Flos Lonicerae Japonicae*[J]. Anal Bioanal Chem, 2016, 408(22): 6053-6061.
- [18] Liao LX, Song XM, Wang LC, et al. Highly selective inhibition of IM-PDH2 provides the basis of antineuroinflammation therapy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(29): E5986-E5994.
- [19] Wang L, Zhou GB, 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 USA, 2008, 105(12): 4826-4831.
- [20] Chang CJ, Lin CS, Lu CC, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7489.
- [21] Zhang Z, Zhang H, Li B, et al. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue[J]. Nat Commun, 2014, 5: 5493.
- [22] Pillai VB, Samant S, Sundaresan NR, et al. Honokiol blocks and reverses cardiac hypertrophy in mice by activating mitochondrial Sirt3[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6656.
- [23] Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon[J]. Science, 2017, 357(6350): 498-502.
- [24] Liu R, Xu H, Zhang X, et al. Metabolomics Strategy Using High Resolution Mass Spectrometry Reveals Novel Biomarkers and Pain-Relief Effect of Traditional Chinese Medicine Prescription Wu-Zhu-Yu Decoction Acting on Headache Modelling Rats[J]. Molecules, 2017, 22(12): 2214.
- [25] Mu F, Duan J, Bian H, et al. Metabonomic Strategy for the Evaluation of Chinese Medicine *Salvia miltiorrhiza* and *Dalbergia odorifera* Interfering with Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rats[J]. Rejuvenation Res, 2017, 20(4): 263-277.
- [26] Wang X, Wang Y, Hu JP, et al. Astragaloside IV, a Natural PPAR γ Agonist, Reduces A β Production in Alzheimer's Disease Through Inhibition of BACE1[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(4): 2939-2949.
- [27] Zhang H, Zhao C, Cao G, et al. Berberine modulates amyloid- β peptide generation by activating AMP-activated protein kinase[J]. Neuropharmacology, 2017, 125: 408-417.
- [28] Jiang C, Wan X, He Y, et al. Age-dependent dopaminergic dysfunction in *Nurr1* knockout mice[J]. Exp Neurol, 2005, 191(1): 154-162.
- [29] Huang W, Zhang J, Moore DD. A traditional herbal medicine enhances bilirubin clearance by activating the nuclear receptor CAR

- [J]. J Clin Invest, 2004, 113(1):137-143.
- [30] Lam HW, Lin HC, Lao SC, et al. The angiogenic effects of Angelica sinensis extract on HUVEC in vitro and zebrafish in vivo[J]. J Cell Biochem, 2008, 103(1):195-211.
- [31] Fan ZM, Wang DY, Yang JM, et al. Dalbergia odorifera extract promotes angiogenesis through upregulation of VEGFRs and PI3K/MAPK signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 204:132-141.
- [32] 蒋文宇. 诺贝尔经济学奖研究成果在资产评估工作中的应用[J]. 中国经贸, 2014, 14(19):113-114.
- [33] 冯薇. 因在核磁共振成像技术领域取得突破性成就——美英两科学家获 2003 年诺贝尔生理学或医学奖[J]. 中国医院, 2003, 7(12):74.
- [34] Yao K, Ma Y, Ma W, et al. Shenqifuzheng injection combined with chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10(1):70-74.
- [35] Li F, Lu J, Liu J, et al. A water-soluble nucleolin aptamer-paclitaxel conjugate for tumor-specific targeting in ovarian cancer[J]. Nat Commun, 2017, 8(1):1390.
- [36] Christopoulos P, Engel-Riedel W, Grohé C, et al. Everolimus with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for metastatic large-cell neuroendocrine lung carcinoma; a multicenter phase II trial[J]. Ann Oncol, 2017, 28(8):1898-1902.
- [37] 郭晓强, 王跃民. 信号转导与诺贝尔奖[J]. 自然杂志, 2013, 35(4):274-285.
- [38] Takasaki S. Roles of microRNAs in cancers and development[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1218:375-413.
- [39] Serafin A, Foco L, Zanigni S, et al. Overexpression of blood microRNAs 103a, 30b, and 29a in L-dopa-treated patients with PD[J]. Neurology, 2015, 84(7):645-653.
- [40] 李文, 胡喆, 林智君, 等. miR-137 对 Parkin 诱导的线粒体自噬的影响[J]. 新医学, 2015, 46(5):283-288.
- [41] 徐凌, 王锋, 徐选福, 等. 白藜芦醇通过下调 microRNA-151 表达抑制肝癌细胞株 HepG2 细胞活性的研究[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2010, 30(7):774-778.
- [42] Latruffe N. Resveratrol acts by modulating miRNAs[J]. Med Sci (Paris), 2011, 27(1):31-3.
- [43] 唐妮, 张艰, 杜永平. 姜黄素通过下调 miR-186 促进人肺腺癌细胞 A549/DDP 凋亡[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(4):301-306.
- [44] Liu WL, Chang JM, Chong IW, et al. Curcumin Inhibits LIN-28A through the Activation of miRNA-98 in the Lung Cancer Cell Line A549[J]. Molecules, 2017, 22(6):882.
- [45] Jin B, Liu Y, Wang H. Antagonism of miRNA-21 Sensitizes Human Gastric Cancer Cells to Paclitaxel[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72(1):275-282.
- [46] Ma ZL, Zhang BJ, Wang DT, et al. Tanshinones suppress AURKA through up-regulation of miR-32 expression in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(24):20111-20120.
- [47] 康宁, 张其龙, 苏慧斌. “985 工程”转型与“双一流方案”诞生的历史逻辑[J]. 清华大学教育研究, 2016, 37(5):11-19.
- [48] 张梅, 印勇. 批判性思维: 研究生开启科学创新之门的钥匙[J]. 学位与研究生教育, 2011, 28(9):29-32.
- [49] 周伟娟. 倡导科学精神启迪创新思维——科学中国人(2012)年度人物颁奖典礼举行[J]. 中国科技奖励, 2013, 20(7):19-20.
- [50] 陈澈, 井含光, 孟庆刚. 基于大数据的中医药临床研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(11):2851-2854, 2859.
- [51] 李建国. 中英两国对中医药研发创新认识差异的访谈分析[J]. 上海医药, 2014, (15):63-65.
- [52] 陈修平, 裴丽霞, 王一涛. 创新中药研究与开发模式探讨[J]. 中草药, 2011, 42(7):1255-1260.
- [53] 王士群, 朱宇珍, 叶华, 等. 探讨以“药动学先行”的中药创新模式[J]. 中草药, 2013, 44(17):2341-2346.
- [54] 黄进京. 精准医学和中医药创新发展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(62):12263-12266.

(2018-01-29 收稿 责任编辑:王明)