

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2019. 12. 001

中医药重大科学问题和工程技术难题

中华中医药学会

(北京市朝阳区樱花园东街甲 4 号, 100029)

[背景] 为研判未来科技发展趋势、抓住科技创新突破口、前瞻谋划和布局前沿科技领域与方向, 推进世界科技强国建设, 2018 年 12 月中国科学技术协会通过各全国学会、学会联合体, 部分中央企业和非公企业科协, 面向广大科技工作者征集“2019 重大前沿科学问题与工程技术难题”。中华中医药学会高度重视此项工作, 面向各分支机构征集中医药领域重大前沿科学问题和工程技术难题共计 37 项, 由中华中医药学会青年委员会组织对相关问题进行了分类、凝练、整理, 并于 2019 年 2 月 20 日组织行业权威专家组成推荐委员会, 由张伯礼院士任主委委员, 对相关候选问题进行了论证, 最终分别遴选出 3 项重大科学问题和 3 项工程技术难题。现介绍如下。

中医药原创理论的现代科学内涵阐述 (前沿科学问题)

1 问题背景

中医药理论博大精深, 所谓中医药原创理论是因其独特的天人合一、系统整体、司外揣内、知常达变等上层辨证思维指导临床诊疗实践的理论, 体现为临床认识疾病发生、疾病走势、治疗决策等。中医药原创理论不仅是中医临床诊疗、中药用药的基础, 更是中医药传承发展的核心, 是中医的根和魂。然而随着医学研究、发展的国际化、现代化, 传统中医药理论的模糊性、复杂性、抽象性不断受到各界的抨击与质疑。对于中医药学原创的藏象学说、辨证论治、药性理论等, 如何用现代科学语言来规范地阐述其科学内涵, 目前尚缺乏统一的理论标准与实例示范, 已成为当前亟待解决的重大问题。因此, 以原创理论为驱动, 将中医药几千年来理论、经验与现代科技相结合, 不仅能够更好地解决健康问题, 传承、创新、发展中医药事业, 推动健康中国战略进程, 更有助于全面阐释中医药理论, 搭建中医药国际交流的平台, 彰显中医药价值, 更好地服务全人类。

2 关键突破点

现代临床已有诸多学者致力于探索中医药原创

理论内涵的现代阐述, 涉及生态学、生物学、系统生物学、宏基因组学等不同层面、角度, 推动了中医药理论现代化、国际化。但大多停留在假说阶段, 甚或难以进行重复与推广。如在藏象学说中, 既可以基于生物学现代解剖生理认识内脏器官, 也可以基于生态化将脏腑赋予阴阳五行的属性和归属, 强调各脏腑的功能以及脏腑间的生化克制关系; 通过血液红细胞水平调控机制解读“心主神明”的脏腑生理功能; 发挥“脾主统血”生理功能的物质基础离不开血细胞和血小板, 心肌细胞线粒体产生的代谢能量、血管及其功能完整执行了脾统血的全过程; 以时空电磁场(主要是太阳黑子)的变化规律阐释五运六气学说科学内涵等; 有学者提出药性理论中“药物-五味-物质-效应-功用”的“五要素”模式和研究思路, 阐述中药药味的化学物质-功效相关的生物学基础的内在联系, 找到“入脏”的理论依据是某些受体作用等; 还有学者提出微量元素说, 证实中药锰、锌等元素是发挥“补肝肾, 抗衰老, 乌黑发”药理功效的物质基础; 基因进化说则在黄芪饮片煎煮液中确定了黄芪“补气基因”作用的靶基因位点, 揭示了黄芪补脾肺、固卫气提升人体免疫力功效的作用机制。同

时,在诸多的现代阐释中,对同一中医药理论应用不同方法、角度阐述,结果表达也就不同,无法给予统一标准的评判,借鉴价值也有待商榷。以中药药性为切入点的科学阐述为例,有学者利用代谢组学技术筛选出与药性属性相关的代谢产物,构建中药寒热药性分类判别模型;有学者发现药物可通过作用于 TRPV1 和 TRPM8 通路影响体温调节;还有学者提出中药药性是中药作用于不同状态机体的,与化学成分相关的生物学效应的概括和归纳。进而提出多种药性实质假说,如“中医药(药性)热力学观”、“药性‘三要素’学说”、“表性网络-生物分子网络-药物网络”的药性生物学说、“中药性味可拆分可组合”思想、“寒热药性与电子得失”等。加之,中医药原创理论覆盖面广,各派学说林立,本就缺少共识,给现代科学阐述也带来的困

难。

由此可见,中医药原创理论的科学内涵阐述是亟待攻克的重大问题,一方面需要聚焦于中医药适用于现代临床应用特点的理论、学说,另一方面有必要建立科学内涵阐述的标准或指南,力争提升相关假说的实证性、可重复性和可推广性。

3 战略意义

中医药理论是中医药发展的基石,对原创中医理论科学内涵的阐述,将有助于揭示中医药认识疾病、治疗疾病的机理,推动中医药传承与发展。以原创理论为驱动,可在进一步认识生命本质、精准治疗疾病等方面取得重大突破,推进健康中国战略,也将有助于提升中医药国际交流水平,促进中医药国际化,服务全人类健康。

中医药对生命本质和疾病发生发展的调控 (前沿科学问题)

1 问题背景

中医药学是中华民族数千年来与疾病斗争的经验结晶,是我国少有的最具原创特色的学科领域。自古以来,中医药学为人类认识生命和发现药物作出了巨大贡献,“藏象学说”“精气血津液神学说”等理论为人体解剖学和生理学的发展奠定了重要基础,神农尝百草、葛洪炼丹、从人尿中提取秋石(性激素结晶)等为现代化学和药物学的发展作出了突出贡献,“人痘接种”预防天花开创了人类历史上的免疫疗法,青蒿素拯救了数百万生命并获得诺贝尔奖。但是随着现代科学的发展,具有独特理论体系和“语言定义系统”的中医药学不仅不能被世界广泛接受,还不断受到国内外质疑。为了发展中医药事业,弘扬中医药优秀文化,发挥中医药在人类健康事业中的作用,数十年来,我国中医药人奋发图强,不断吸收、利用现代科学理论和技术阐释中医药理论,为中医药事业发展和中医药现代化作出了重大贡献,但这些都是被动地应对现代科学的发展。如何发挥中医药的特色思维与理论优势,积极探讨调控生命现象的科学本质和疾病的发生发展规律,促进生命科学和医学的发展,不仅是实现中医药学可持续发展的关键科学问题,更是实现中医药从被动阐释向主动发现的关键转变。

中医药理论与现代科学理论对生命本质、疾病

发生发展的认识完全不同,采用中医药理论探讨生命本质和疾病的发生发展机制,与现代科学理论的研究结果必然有很多不同之处,也一定产生很多原创性成果。进而以中医药理论为指导,采用中药调控生命过程和疾病的发生发展,其结果必将改变现代科学对中医药学的认识,实现中医药学由被动阐释转变为主动发展,这可能会是中医药学科的一场革命性工作。例如“上火”,是每个人都会遇到的症状,现在国内外都以“炎症”思路研究“上火”,这可能是错误的,因为“炎症”只是上火的最终结果,是“上火”发生发展的下游。吃人参上火,不是人参有“致炎症”作用,也不是每个人都上火,其上游必有基因的差别、靶点蛋白的差别,如果我们能够阐明“上火”的上游基因和靶点蛋白,进而用“清热泻火”的中药进行治疗和调控,不仅能阐明中医“上火”的现代科学内涵,还阐明了生命本质中的一套全新的功能基因、靶点蛋白及其信号通路,可促进生命科学和现代医学的发展。

如何利用中医药理论探讨生命现象的科学本质和疾病的发生发展规律,进而调控生命本质和疾病的发生发展?“化学生物学”的研究思路给了我们一定的启发和借鉴。“化学生物学”是利用化学物质探讨生命过程的科学本质和疾病的发生发展规律

的学科，是近二十年来国际上新发展起来的由化学与生物学深度交叉的一门新兴学科。实际上，中医药传统上就有很多类似的实践方法和思路，比如，中医里的“桂枝汤证”主要表现为中风、发热、有汗、恶风、头痛、鼻塞、脉浮而缓，桂枝汤主之，可通过辛温解表有效治疗上述症状。“麻黄汤证”主要表现为头痛发热、身疼腰痛、恶风、无汗而喘者，患者服用麻黄汤后可通过发汗解表，宣肺平喘等作用有效治疗上述症状。这些例子实际上就是原始和朴素的“化学生物学”思想。因此，在中医药理论指导下，以主治证候和功能明确的中药为探针，阐明中药作用的直接靶点和信号通路，进而通过基因敲除、靶点蛋白调控等方法阐明靶点的生物学功能，利用中药探讨生命本质和疾病的发生发展，进而进行有效的调控。这个研究思路，我们将其定义为“中药化学生物学”。其研究意义在于：1) 以中医药理论为指导，以药性和功效明确的中药为工具，探讨中药“药性”和中医“证候”等理论的生物学本质，促进中医药理论的创新与发展；2) 阐明中药药效物质的直接作用靶点和分子机制，为中药作用机制的阐释提供最直接的科学依据，促进中药现代化和国际化；3) 通过中药功效成分的生物学研究，发现活性先导结构和药物作用靶点，促进创新药物发展；4) 以中药功效分子为工具，探讨生命现象的科学本质和疾病的发生发展机制，促进生命科学和现代医学的发展。

综上所述，该科学问题的探讨与研究具有重要的科学价值和应用前景。

2 关键突破点

2.1 中医药探讨生命本质的里程碑式研究及最新进展

中医药探讨生命本质和疾病的发生发展的现代研究只有近十年的时间，主要集中于利用中药活性分子探讨其直接作用靶点和信号通路。短期的开创性研究已取得了一系列令人瞩目的成果。上海交通大学陈国强院士团队利用生物素标记技术构建了中药活性成分腺花素的生物素分子探针，从白血病细胞中特异性捕获与其存在特异性相互作用的分子靶点，发现腺花素可以直接作用并修饰过氧化物还原酶家族成员（过氧化还原酶 I / II），调控细胞内的氧化还原状态，激活下游细胞分化通路，进而发挥诱导 AML 细胞分化的作用^[1]。北京大学雷晓光

教授团队通过构建天然活性成分 Ainsliadimer A 的生物素标记探针，进而从细胞中特异性“钩钓”并鉴定其作用靶点为 IKK α / β 蛋白^[2]。该团队还针对二萜类天然产物 Kongensin A 具有明显的抗肿瘤作用，通过构建 Kongensin A 的生物素标记分子探针，从肿瘤细胞中鉴定出其特异性互作靶点蛋白为热休克蛋白 HSP90^[3]。陈竺院士团队成功构建了一种生物素标记的砷探针，利用该探针与人体全蛋白质组芯片孵育，扫描并发现了一系列具有特异性荧光的潜在靶点蛋白，其中与砷剂治疗白血病机理最为关键的靶点蛋白为己糖激酶 2 (hexokinase2)^[4]。

苏木为传统中药，具有舒筋通络、活血散结、镇静、祛痰、止痛等功效，在我国南方民间用于治疗缺血性脑卒中，取得显著疗效。北京大学屠鹏飞教授团队研究发现，苏木中多个成分对脑缺血的神经和血管单元具有明显的保护作用，其中苏木酮 A 显示明显的抗神经炎症作用。将苏木酮 A 经过化学修饰改造成生物素标记的分子探针，从神经小胶质细胞中“钩钓”并鉴定其直接作用靶点为肌苷 5'-磷酸脱氢酶 2 (IMPDH2)^[5]。进一步研究发现，苏木酮 A 可以直接作用并修饰靶点 IMPDH2 上的 140 位半胱氨酸 (CYS140)，抑制其介导的多条炎症信号通路，发挥抗神经炎症作用。该作用靶点是一个药物新的作用位点，对抗炎和免疫药物的设计和筛选具有重要意义，研究结果在 2017 年的 PNAS 上发表后^[6]，引起国内外的关注，并入选“2017 中国十大医学进展”。另外，该团队将中药野菊花抗炎活性成分野菊花内酯作为分子探针，从小胶质细胞中“钩钓”到一个关键抗炎靶点“热休克蛋白 70 (Hsp70)”，发现野菊花内酯可以特异性结合并修饰靶点 Hsp70 上的 306 位半胱氨酸位点 (CYS306)，通过该位点激活靶点 Hsp70，从而抑制下游的多条炎症信号通路，最终实现抗炎作用^[7]。值得一提的是，靶点 Hsp70 属于热休克蛋白的一种，是在哺乳动物中广泛存在的一类热应激蛋白，对高温诱导的机体损伤具有明显的保护作用，因此，该靶点不仅是野菊花发挥抗炎作用的靶点，同时也可能是野菊花清热泻火的作用靶点。Hsp70 蛋白及其下游信号通路可能与中医“上火”和中药“清热泻火”有关。

以上案例仅仅是中医药探讨生命本质和疾病发生发展研究的起步，深入的研究工作、更加璀璨的前景和突破性的成果值得期待。

2.2 中医药调控生命本质和疾病发生发展研究的关键难题与挑战

2.2.1 体现中医药理论的动物模型创建 中医药理论与现代医学理论有着本质性的区别,中医药理论的精髓在于“辨证论治”,只有“证候”辨别清楚,才能实现有效治疗。以中医药理论为指导,探讨生命本质和疾病发生发展规律,符合中医药理论的“证候”动物模型是重要的研究载体之一。因此,创建“证候”动物模型,是本研究的关键难题之一。

2.2.2 中药整体成分分子探针的构建 中医临床治疗疾病以复方用药为主,这也体现了中药多成分、多途径、多靶点的作用特点,同时也符合多数疾病尤其是慢性病和复杂性疾病为多病因致病的病理机制。但是如何将中药整体成分尤其是中药复方的整体成分制备成分子探针,发现其直接作用的靶点群,探讨多靶点、多途径的作用机制,这仍然是一个巨大的挑战。

2.2.3 生命本质或疾病发生发展机制的阐释与调控 靶点基因和靶点蛋白的敲除或调控是探讨生命本质和疾病发生发展的重要手段。中医证候和中药调控治疗都是一个非常复杂的体系,如何针对复杂的靶点和信号通路进行靶点基因和靶点蛋白的敲除或调控,如何研究复杂的信号通路,这些都是该科学问题需要突破的关键技术问题。因此,通过该科学问题的研究,可能能够创建一系列生物学研究的新方法和新技术。

3 战略意义

3.1 探讨中医“证候”与中药“药性”的科学内涵,促进中医药理论的创新发展

中医“证候”和中药“药性”理论是中医理论的精华。中医临床治疗疾病往往以中药之“偏性”纠正人体之“偏性”,达到治疗疾病的目的。因此,以“药性”明确的中药成分为探针,阐明其作用靶点和信号通路,其发现的“作用靶点”及下游“信号通路”就有可能与人体的“偏性”有关,如中医临床常用“寒凉”药性的中药治疗“热证”,如果我们以“寒凉”药性中药的功效成分为探针,发现其作用靶点和信号通路,这个作用靶点和信号通路就有可能与人体“热证”的疾病机制有关。同样,针对某一种“证候”,以临

床疗效确切的中药包括复方为工具,研究其作用靶点(群),探讨其下游信号通路,有可能阐释中医证候的生物学基础。

3.2 阐明中药作用靶点和分子机制,揭示中药调控生命系统的本质

中药功效物质的作用靶点和分子机制研究是阐释中药功能主治的重要内容,是实现中药“国人接受,全球认可”的关键证据,也是实现中药现代化和国际化的关键科学问题之一。目前普遍采用的对中药提取物或水煎剂进行基因组、蛋白组和代谢组分析或其他药理机制的分析,结合液相色谱-质谱(LC-MS)的化学成分分析,再采用各种数据处理软件进行分析处理,或对中药所含成分进行计算机虚拟筛选,这些方法得到的结果只能被认为“潜在”或“可能”的作用靶点、分子机制。要真正阐明中药的作用靶点和分子机制,尤其是多成分、多靶点、多途径的作用机制,必须以中药功效成分为探针,找到其直接作用靶点,并阐明靶点的信号通路和分子机制。因此,该研究将有效促进中药药效物质和作用机制的阐释,对促进中医临床合理用药和推进中药现代化、国际化具有重要意义。

3.3 发现活性先导结构和药物靶点,促进创新药物的发展

中药具有确切的临床疗效,是我国现代原创药物发现的重要源泉,如青蒿素、石杉碱甲、三氧化二砷等由我国科学家发现并得到国际认可的药物均来自于中药。以功效明确的中药活性成分为分子探针,发现其作用靶点,阐明其分子机制,为发现靶点明确、作用机制清楚的活性先导结构甚至创新药物提供科学依据。同时,通过发现活性化合物的作用靶点,为今后药物设计和活性筛选提供潜在的药物靶点。因此,该研究将有效促进创新药物的发展。

3.4 揭示生命本质和疾病发生发展机制,促进生命科学和现代医学发展

以中医药理论为指导,以中药为工具,探讨生命现象的科学本质和疾病的发生发展机制,其结果可能会有很多原创性的发现。因此,该研究将能促进生命科学和现代医学的发展,发挥中医药学对现代科学尤其是生命科学和医学的贡献。

中药复杂体系作用模式解析 (前沿科学问题)

1 问题背景

中医药从整体着眼,采取多途径的整合调节性治疗,达到“调整阴阳,以平为期”的目的。这种治疗思想对防治疾病和养生保健都具有明显优势和特色,符合现代治疗学的发展趋势。中药作为中医临床治疗的主要形式和手段,由于缺乏对药效物质的微观分析和作用规律的科学阐释,严重影响了临床疗效,制约了新药创制,不利于中医药发展和在世界范围内的应用。中药及方剂是一个复杂化学体系,生物机体也是一个复杂生命系统,揭示中药及方剂的化学物质实体与机体生命活动的交互规律,解析中药复杂体系作用模式,是中药现代研究中亟待突破的关键科学问题。

当前,各类仪器分析技术及平台的长足发展,促进了中药化学成分的系统高效解析;各种制备高效液相色谱的发展与应用,实现了中药化学成分的高效分离与结构鉴定,为解析中药化学物质实体,提供了有效手段与技术。随着组学技术的发展,系统生物学和网络生物学发展十分迅速,开始从生物系统中所有组成成分(基因、mRNA、蛋白质等)认识机体的生命活动规律,为解析中药对机体调节机制,提供了强大支撑。在中医原创理论指导下,整合多学科技术方法,将推动中药作用模式解析,揭示物质实体与机体交互作用规律,促进中药及医药领域的新发现。

2 关键突破点

中药复杂体系作用模式解析涉及化学物质、体内过程、作用机制三个核心环节及其关联规律,单一环节研究已经取得显著进展。随着各类仪器分析技术及平台的发展,尤其是 LC-MS 分析技术飞速发展,为中药复杂体系的化学成分高效解析和体内药物代谢及其动力学研究提供了有力的工具;随着系统生物学的发展,中药研究也在往系统论和整体观发展,如“化学指纹-药代标志物-药效靶标”三维中药复方研究新模式,在此基础上还出现了新的概念,例如“方证代谢组学”“整合药理学”等,

能够更好地从整体观系统揭示中医药的现代科学内涵;系统生物学、网络药理学、化学生物学的兴起,为从系统、直接靶点等角度认识中药作用机制提供了新策略与技术。生物素标记探针技术、点击化学反应技术、蛋白质芯片技术、小分子非标记技术等已经在中药直接靶点发现中得到应用。

技术进步促进了化学物质、体内过程、作用机制单一环节的研究,但是,中药物质实体与生命活动的整合调节机制是中药复杂体系作用模式解析未来面临的关键难点与挑战。“药有个性之专长、方有合群之妙用”,复方是中药应用的主要形式,建立在中医学对病机过程的全面判断基础上的多味中药的配伍,作用特征表现为多环节、多靶点的整合调节。这种整合调节的物质基础体内“药动-药效”关联性是如何体现的,是否为多环节、多靶点效应累加模式;药效物质对靶点为直接作用,还是药效物质改变了内环境从而影响了靶点(如受体)的生物性能;或是方剂中有效成分以低于它们中某一单体治疗剂量进入人体后,有选择地反复作用于影响某种疾病的主要直接靶点和多个间接靶点,动员机体抗病能力,调节失衡状态,从而达到治疗疾病目的。研究中药“分子网络-药理活性-病证效应”多层次整合作用,阐释中药方剂临床疗效产生的基本机制,将揭示中药作用的基本原理,重新认识中药的科学价值。

3 战略意义

中药是我国具有原创优势的领域,已经成为我国战略新兴产业,更将成为全球性研究与开发的热点,创制新药和质量控制是关键环节。揭示中药复杂体系作用模式,有利于构建创新中药研究设计理论基础,指导中药新药研发;促进形成中药药效物质及作用机制研究方法的突破,建立和完善现代中药研制的技术体系。中药复杂体系作用模式解析是首先要解决的科学前沿问题,也是实现中医药现代化必须迈的关键一步。

提高中医药核心竞争力的临床疗效评价创新方法与技术 (工程技术难题)

1 问题背景

中医药核心竞争力在于确切的临床疗效证据。在我国,中医药与现代医学一起为国民健康服务,中医医院和中医师提供了约占全国 15% 的医疗服务,中药销量约占全部药品市场的五分之一。有研究显示,超过 90% 的中医药治疗为经验性治疗,没有确切科学研究证据支持。在制定中医药循证临床实践指南的过程中,几乎所有的指南编写组都面临证据不足甚至无证可用的境地,高质量证据则更是缺乏。单凭经验施治,引发医疗纠纷、医学同行认可度和民众舆论压力的风险不断增加。

站在国际角度,中医药作为我国具有原创性的自主知识产权的领域,目前急需加强国际核心竞争力。作为民族传统医学,走向世界必然伴随着外界对于疗效和安全性的种种质疑。中医药国际化将为国家的科技、经济和文化国际化发展作出独特而重要的贡献,也是国家发展的大战略。用国际认可的方法提供中医药疗效和安全性的科学证据,是提高中医药国际核心竞争力的根本所在,也是中医药可持续发展的动力。

2 关键突破点

科学的方法是指导中医药临床评价的工具。中医药临床疗效评价创新方法与技术的研究已开展了十余年时间,在此过程中,从几乎没有临床科研的方法学指导发展到基本按照临床流行病学与循证医学的方法开展研究,评价的技术和方法难题已经成为提供高级别证据的瓶颈问题。为此,科技部“973”计划、国家自然科学基金委员会和国家中医药管理局相继立项研究,但立项资助的研究数量和经费远远不如基础研究和临床研究。

经过十数年的发展,中医药临床疗效评价方法从早期模拟经典的新药研发方法的安慰剂随机对照试验,到队列研究、实用性随机对照试验、定性研究、患者自报告结局(PRO 结局)、真实世界研究、系统综述、Meta 分析以及中医药大数据挖掘等方面,进行了一些非常有意义的开拓性尝试,也逐步扩大到中成药疗效和安全性的上市后再评价研究。这一系列开拓性的研究,开启了中医药循证评

价的破冰之旅。

然而,中医药作为复杂干预,对其临床疗效评价的方法学研究可以说是刚刚起步。既往诸多有益的尝试为中医药长期临床应用经验的总结和疗效的初步验证奠定了基础,但生搬硬套经典临床流行病学的研究方法,使中医药疗效评价出现了削足适履现象。而为数不多的中医药疗效的高质量证据,几乎都对中医药诊疗的本身进行了简化、固化或泛化。

未来我们面临的关键难点与挑战是自主研发真正符合中医药诊疗本身特点且科学的临床研究方法和技术。国外针对个体化医疗、整体医疗和精准医疗的临床疗效评价需求开展了一些方法技术研究,比如英国医学研究理事会(MRC)的复杂干预疗效评价模式、混合研究方法、效力效果评价方法等,也提出了一些植物药和针刺的研究技术要求,如草药 CONSORT 声明, STRICTA 等。这些都为中医药临床研究方法和技术提供了很好的借鉴。但草药 CONSORT 声明更偏重于宏观理念,落实到实际科研中则理解因人而异,设计水平差异很大,且尚需探索将中医特点结合进去的方法;而 STRICTA 则不包括或刻意回避了中医药的独有特征,比如针法、辨证等等。因此,我们需要博采众长,自主研究出不再削足适履的中医药临床评价方法,要让“鞋”能够“合脚”。这中间有几个关键问题需要解决:中医证候最小化核心症状的筛选、中医药个体化动态诊疗与现代临床流行病学中序贯试验等相结合的适用性评价、中医所关注的结局与国际公认结局的差异和对其可能的补充、中药安慰剂的制作、针刺手法的客观化呈现和评价、安慰剂的制作和理论论证、中医药诊疗过程中的人文关怀作用,以及中医药临床试验质量评价技术(如中医诊断、辨证质控和评价、中医药干预措施质控和合理性评价、试验数据质控和合理性评价、中医四诊信息采集质控)等。上述关键问题立足于中医药诊疗本身特点(整体观和辨证论治),围绕临床科研设计的受试者、干预措施、对照措施和结局(PICO)内核加以展开。

3 战略意义

实现真正科学地评价地道的中医临床疗效将会

产生巨大的科技、经济、社会和国际效应。筛选出临床疗效显著且安全性高的中医药干预措施，对内为民生服务，对外提升国家科技、经济和文化实力，可产生一系列独创的临床研究方法和技术，引

领世界范围内的传统医学、民族医学和补充替代医学的临床科研，甚至是现代医学中相类似干预措施的临床疗效评价方法。

高品质中药生产关键技术 (工程技术难题)

1 问题背景

随着中药产业迅猛增长，野生药材资源不断减少，人工栽培已成为解决中药资源短缺的主要方式。人工栽培过程中，种植环境选择，水、肥料、农药等不当使用及加工贮藏等环节均可造成中药材农药残留和重金属及有害元素的超标；此外由于生态环境的恶化，土壤及水体中农药残留及重金属等污染物也造成中药材农药残留及重金属的超标。大多数中药材的种植需要特定的生态区域，而盲目的产地选址导致中药材病害频繁发生、种质退化、质量下降。中药材有效性和安全性受到质疑，严重制约中药材产业的可持续发展。

1.1 农药残留及重金属等超标影响中药安全性及有效性，导致中药传统优势丧失

中国食品药品检定研究院抽检数据显示^[8]，56%的人参药材剧毒和限制性农药超标，五氯硝基苯竟然超标 600 倍；研究人员统计分析表明，259 种中药材存在 Pb、Cd、Hg、As、Cu 等重金属超标^[9]。植物生长素滥用严重影响药材质量，产生安全隐患甚至危害生命。临床研究表明，超标农药残留进入体内会引起肝肾毒性、胎儿畸形、不孕不育，可诱发癌症甚至死亡等后果。中药材安全质量的问题导致我国中药国际竞争力的下降，影响了我国中药材质量的问题导致中药重蹈覆辙茶叶的老路，中药在国际上的声誉，进而丧失国际传统优势。

1.2 优质药材生产技术缺乏导致药材农药残留及重金属等超标

中药材种植过程中无序生产（产地选址不当、产地环境质量不达标等），农药、化肥等不规范使用是导致中药材农药残留、重金属超标、药品质量下降的关键环节。抗逆新品种匮乏加剧农药、化肥等不规范使用，导致中药材质量不达标，危害使用者健康及安全。因此，通过地理信息系统（GIS）指导中药材合理选址，开展适宜当地的优质抗逆新

品种的选育，以合理施肥及病虫害综合防治为主的田间管理体系，实现中药材种植标准化、规范化，保障中药材种植产业转型及快速发展。

1.3 优质中药材生产技术体系保障中药材安全，助力其产业升级

优质中药材包含无公害中药材、绿色中药材及有机中药材。1) 无公害中药材即产地环境、种植及加工过程符合中药材生产质量管理规范，种植过程允许部分使用符合国家标准农药、化肥、激素等，药材中有害物质（如农药残留、重金属等）的含量控制在相关无公害管理规定允许范围内的优质中药材。2) 绿色中药材即产地环境、种植及加工过程符合国家有关绿色标准和规范要求，经有关部门认定的优质中药材，质量等级优于无公害药材。3) 有机中药材即根据有机农业生产要求，遵循自然和生态规律，生产及加工过程中禁止使用农药、化肥、激素等人工合成物质及基因工程技术，经独立有机机构认证的纯天然优质中药材，质量等级优于绿色中药材。优质中药材生产技术对影响药材安全质量的生产环节，包括种植基地生态环境、优良品种、肥料、农药、产地加工及运输储藏等环节进行质量控制，确保获得安全、优质的中药材。目前大量药材还是普通中药材（产地环境、种植及加工过程达到普通药材生产规定，药材质量达到《中华人民共和国药典》标准可进行市场流通的中药材）。我国当前仍以生产无公害中药材为目标，逐步发展绿色及有机中药材，为实现中药材栽培生产规范化、安全化提供有力理论基础和技术体系保障。

2 关键突破点

优质中药材即产地环境、生产过程和产品质量符合国家有关标准和规范要求，药材中有害物质（如农药残留、重金属等）的含量控制在相关规定允许范围内的安全、优质中药材。

优质中药材栽培生产技术关键突破点主要包括: 1) 以现代技术辅助药用植物优质抗病新品种的选育, 减少农药的使用量, 为优质中药材生产提供源头保障。中药材种类繁多, 研究基础薄弱, 新品种的选育及推广工作是下一步的重点及难点。2) 通过 GIS 指导道地性药材适宜性区划, 避免盲目选址导致的病虫害频发、土壤农残及重金属超标等问题, 为优质中药材生产提供前提。3) 以合理施肥及病虫害综合防治为主的田间精细管理, 为优质中药材生产提供技术支撑。目前中药材需肥规律及病害防治体系研究基础薄弱, 中药材专用肥料的研发及病害防治的系统研究, 将是优质药材生产的关键环节。

3 战略意义

3.1 保障药材的安全性及有效性

中药材无公害栽培技术可解决无序生产造成品质下降等问题, 保障药材的安全性及有效性。该技术能有效解决药用植物种植中产地选择、品种选育、土壤改良、施肥管理、病害防治等关键问题,

实现中药材栽培的精准化及最优化, 避免无序生产造成的中药品质下降、病害频发等问题, 进而减少农药的使用量, 保障药材安全及品质。

3.2 选育优良品种, 减少病虫害

通过解析中药基原物种全基因组、转录组等遗传背景, 选育优良品种, 降低病虫害发生率。通过宏基因组学解析药用植物种植对土壤微生态环境的影响, 建立土壤复合改良技术。基于需肥规律建立药用植物基肥及追肥的合理施肥技术, 减少化肥使用量。针对病害类型及发病规律, 建立病虫害的综合防治方法, 形成中药材病虫害的无公害综合防治技术, 保障药材安全。

3.3 助力中医药产业现代化及国际化

现代技术应用到传统中医药研究中, 助力中医药产业现代化及国际化。通过生物技术、信息技术等解析药材遗传特性、药理作用等关键问题, 为中药研究奠定基础, 是让中医药走向国际, 创立世界知名品牌的战略部署中意义重大的一步, 将为中药进入国际大健康领域提供坚实基础。

中药智能制造关键技术装备 (工程技术难题)

1 问题背景

制药技术是保证药品质量的关键。我国中药产业从改革开放初期的手工作坊式生产模式向现代化制造业迈进, 建立了以科技创新为源头、药材生产为基础、中药工业为主体、制药装备为支撑、中药商业为纽带的产业体系, 成功地打造了拥有自主知识产权并具有现代医药工业技术水平的中药制药业, 发展形成了较为完整的现代中药产业链。然而, 在中成药及饮片行业中, 生产车间和企业信息化程度较低, 制造技术水平与现代制造业相比尚有极大差距。我国制药装备生产企业仍以民营中小企业为主体, 规模以上企业较少, 科技创新型企业极缺, 自主设计和研发能力较弱。大部分中药制药设备为仿制或改制而来, 在技术水平上与国外制药机械设备有明显差距, 尚不能提供面向中药制造业的信息技术及系统设备, 满足不了中药产业现代化发展的实际需求。在中国制造转型升级的现实背景下, 如何构建符合中医药特点的智能制造技术体系已成为亟需解决的关键工程技术难题。

2 关键突破点

中药现代化战略实施以来, 我国中药制药工业经历了以水煎醇沉工艺为代表的机械化和半机械化技术发展阶段, 逐步跨入生产设备自动化或半自动化技术发展阶段。以浙江大学程翼宇教授团队、江西中医药大学杨明教授团队为代表的中药制药工程专家群体将工业过程控制技术、过程分析检测技术与药物信息学技术等集成应用, 创新发展了中药制药过程控制技术, 在以正大青春宝药业、江中制药、苏中药业、山东步长药业、珍宝岛药业、康缘药业为代表的一些先进企业采用计算机信息技术、过程控制技术和过程分析检测技术等对中药生产制造系统实施数字化和信息化改造, 取得了显著的社会效益与经济效益。

智能制造与连续制造等先进制药方式在国外得到重视、研发、应用与推广, 对于提高药品质量和生产效率、监管效率、行业可持续发展都具有重要意义。从全球范围内看, 具有国际竞争优势的制药装备提供商主要集中于德国、意大利等国家, 而日

本津村制药等公司则把最先进的管理理念与自动化技术设备、工业机器人以及信息技术一体化应用于建造规模化、智能化饮片生产线中,在中药智能制造领域形成倒逼态势。传统的中药制造将逐渐地向精确智能控制的高效、节能、集成化方向转变。国际制药装备制造领域的机械化、自动化程度日趋成熟,绿色制造与智能制造的深入研究与系统开发将是未来中药制造的重要方向。

围绕中药智能制造技术的创新突破,需着重解决我国中药制药装备发展面临的几方面问题:制造技术相关软件的研发投入不足限制了信息化、智能化技术的发展;机械加工能力不足也限制了高端精密设备的研发;制药工艺水平低、生产效率低、药材利用率低,造成工艺与装备不适宜中药生产导致制药过程能耗高、污染高、成本高;行业科技创新能力和设备自主设计能力仍有待提高。

综上,中药智能制造技术可从以下几方面实现突破:

2.1 制药工艺与装备高效化及低碳化

随着我国对环境保护、资源利用效率重视程度越来越高,绿色制造理念已经被广泛认同,中药制造业属于高能耗、高物耗(特别是水资源)的产业,以热加工为主的过程工业,能耗费约占总生产成本的 20%~40%。随着我国构建资源节约型、环境友好型产业结构的不断深入,国家对中药产业节能减排、高效低碳提出了要求。未来我国中药制药行业集中度将不断提高,必将出现一批行业领军企业和集团。绿色制造将是今后大型制药集团的战略发展方向。通过先进的过程技术和装备,改造传统中药产业,降低生产能耗,提高生产效率,降低生产成本,是中药制剂行业首要需解决的问题。因此,低碳、经济、环保、高效及工艺技术和集成装备是中药制药行业发展的必然选择。通过中药制药工艺与装备的绿色发展,实现高效能、低碳化、节能源、减排放。

2.2 中药制药装备的集成化与自动化

传统制药装备往往相互脱节,不注重工艺之间的连续性且自动化程度不高,从而导致劳动生产率不高,产品一致性不能得到保证,不符合新生产质量管理规范(GMP)的质量控制要求。自动化的生产线、单元操作工艺设备的组合将逐步取代单机、单一工艺设备,这将是未来发展的大势所趋。自动化发展可以降低劳动强度和人工操作比例,同时减少制药过程的污染及人工操作带来的误差,切

实提高生产效率、节约成本。良好的智能控制及远程监测控制是制药装备未来发展的重要方向。

2.3 中药生产控制系统智能化

突破传感技术、自动控制技术和数字化技术,进行工业传感器、过程检测仪表以及过程分析仪器等设备的开发及自动控制技术研究,构建中药生产的自动控制系统,建立高度灵活、个性化、数字化的产品与服务生产模式以及集企业资源管理系统(ERP)、制造执行系统(MES)、控制系统(DCS)等管理于一体的透明化智能工厂管理系统,逐渐向“智能工厂”与“无人工厂”迈进。

2.4 中药制造过程数字化与网络化

中药制造的数字化与网络化是未来制药业发展的趋势。目前的制药工业还是单元化操作为主,今后借助移动互联网的平台,推广应用连续生产、联网协同、智能管控的个性化订制模式,打破传统管理方式局限,将物联网、云计算、大数据等移动互联网思维融入传统的药品生产管理方式,以互联网设计为源头,实现生产要素根据信息资源动态配置及生产模式异质化定制,从而实现药品制造过程的数字化与可视化,以全面保证药品的质量。

2.5 中药智能制造示范应用

选择一批具备国际化研发背景、高水平技术人员、先进制造平台的中药现代化领军企业,以中药大品种作为示范应用,在财政信贷及金融政策上予以倾斜性支持,实行减税和融资优惠,促进企业在研发设计、生产制造、质量控制、企业管理等方面的自主创新,尽快实现智能制造,进一步壮大一批具备国际竞争力的中药大品种,并对全行业提升起到辐射作用。

3 战略意义

通过中药智能制造关键技术突破,将有望从根本上改变中药制药工艺粗放、制药装备受制于国外厂商的现状,突破中药工业核心制造技术,实现自主智能成套设备的产业化,通过中药制造成套智能装备带动零部件、感知器件、信息系统、设计和控制软件等配套产业的全面发展,引领中药产业技术创新升级。中药智能制造技术发展的重点在于推进中药工业数字化、网络化、智能化建设,加强技术集成和工艺创新,加速中药生产工艺、流程的标准化、现代化。通过攻克中药全产业链制造过程中所涉及的工程技术问题,有助于提高中药制造业技术水平与规模效益,提升中药工业知识产权运用能

力，逐步形成大型中药企业集团和产业集群，从而率先创建一批具有国际视野和技术创新的中药智能制造技术团队，培养一流的工程技术人才，形成我国独有的中药产业优质产品标准体系，构建我国中药制药工艺与智能装备开发、技术创新和产业化基地，实现中药制药工艺与装备“两化”驱动，绿色、智能发展，占据国际天然药物制造业的科技制高点，成为国际中药工业技术标准的制定者。

参考文献

[1] LIU CX , YIN QQ , ZHOU HC , et al. Adenanthin targets peroxiredoxin I and II to induce differentiation of leukemic cells [J]. *Nat Chem Biol* , 2012 , 8(5) : 486-493.

[2] DONG T , LI C , WANG X , et al. Ainsliadimer A selectively inhibits IKK α / β by covalently binding a conserved cysteine [J]. *Nat Commun* , 2015 , 6: 6522. doi: 10.1038/ncomms7522.

[3] LI DR , LI C , LI L , et al. Natural product Kongensin A is a non-canonical HSP90 inhibitor that blocks RIP3-dependent necroptosis [J]. *Cell Chem Biol* , 2016 , 23(2) : 257-266.

[4] ZHANG HN , YANG LN , LING JY , et al. Systematic identification of arsenic-binding proteins reveals that hexokinase-2 is inhibited by arsenic [J]. *PNAS* , 2015 , 112 (49) : 15084-15089.

[5] LIAO LX , SONG XM , WANG LC , et al. Highly selective

inhibition of IMPDH2 provides the basis of antineuroinflammation therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 2017 , 114 (29) : E5986-E5994.

[6] LIAO LX , SONG XM , WANG LC , et al. Highly selective inhibition of IMPDH2 provides the basis of antineuroinflammation therapy [J]. *PNAS* , 2017 , 114: E5986-E5994. doi: 10.1073/pnas.1706778114.

[7] WANG LC , LIAO LX , LV HN , et al. Highly selective activation of heat shock protein 70 by allosteric regulation provides an insight into efficient neuroinflammation inhibition [J]. *EBioMedicine* , 2017 , 23: 160-172. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.08.011.

[8] 王莹 王赵 岳志华 等. 国产人参中农药残留风险评估 [J]. *中国中药杂志* , 2019 , 44(7) : 1327-1333.

[9] 赵连华, 杨银慧, 胡一晨 等. 我国中药材中重金属污染现状分析及对策研究 [J]. *中草药* , 2014 , 45(9) : 1199-1206.

致谢

论证专家: 张伯礼、李昱、毕明刚、肖诗鹰、王耀献、陈士林、胡镜清、刘清泉、毛静远、金日光、屠鹏飞、刘建勋、刘建平、唐健元、李梢、李军祥。

执笔专家: 郑文科、鄢丹、张晓朦、曾克武、杨洪军、许海玉、费宇彤、董林林、邵爱娟、王毅、臧振中。

(收稿日期: 2019 - 04 - 28; 修回日期: 2019 - 05 - 06)

[编辑: 贾维娜]

腰痛宁胶囊临床研究与应用征文通知

腰痛宁胶囊是颈复康药业集团有限公司生产的治疗腰腿痛的首选药品之一。为了总结腰痛宁胶囊多年来研究及临床应用经验，更好地指导临床用药，中医杂志社与颈复康药业集团有限公司联合主办此次有奖征文活动，现将有关事项通知如下。

一、征文内容: 1. 腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症、坐骨神经痛、腰肌劳损、腰肌纤维炎、风湿性关节痛，症见腰腿痛、关节痛及肢体活动受限等病症的临床经验、体会与分析; 2. 腰痛宁胶囊临床用量、用法的研究与经验总结; 3. 腰痛宁胶囊组方研究、药理研究与探讨; 4. 腰痛宁胶囊临床扩大应用范围的探讨与研究; 5. 名医名家应用腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症等腰腿痛经验总结与分析; 6. 包括但不限于以上内容文章。

二、征文要求: 1. 来稿未公开发表，字数不低于 3000 字，请附单位介绍信，来稿不退; 2. 文章中涉及到的计量单位、实验数据等须采用法定标准方法表示; 3. 文题下署作者姓名、单位、通讯地址、邮编、联系电话等，请以 Word 形式投送电子稿件，不接受纸质投稿。

三、奖励办法: 由全国中医药界知名专家组成评审委员会，将评出一等奖 1~2 篇，每篇奖励 5000 元; 二等奖 5~10 篇，每篇奖励 4000 元; 三等奖 10~15 篇，每篇奖励 3000 元; 优秀奖若干篇，每篇奖励价值 500 元的精美礼品一份。获奖者将获得由主办单位颁发的获奖证书、奖金或礼品，获奖文章达到刊用标准者将在《中医杂志》等期刊上发表，其他获奖文章达到标准者将在《中医杂志》增刊发表，并赠送样刊 1 册。评选结果将在颈复康药业集团有限公司官网、《中医杂志》《中国医药报》《中国中医药报》等媒体上公布。主办单位将邀请部分获奖者免费参加颁奖大会及学术交流会与知名专家现场交流。颁奖大会具体时间、地点另行通知。

本次征文不收取任何费用，来稿请于 2019 年 12 月 31 日前发至邮箱: jtem@163.com。联系地址: 北京市东直门内南小街 16 号中医杂志社，联系人: 22 号编辑，邮编: 100700，电话: (010) 64035632。