



中国中药杂志
China Journal of Chinese Materia Medica
ISSN 1001-5302, CN 11-2272/R

《中国中药杂志》网络首发论文

题目：对“系列方药”同步转化的创新中药研发注册路径的思考
作者：艾彦伶, 唐健元, 周刚, 张磊, 瞿礼萍, 黄诗尧, 杨忠奇, 元唯安, 周跃华, 王婷, 赵军宁, 孙晓波, 肖小河, 杨子锋, 刘清泉, 朱明军, 冷向阳, 谢春光, 柴嵩岩
DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20211027.501
收稿日期: 2021-10-10
网络首发日期: 2021-10-29
引用格式: 艾彦伶, 唐健元, 周刚, 张磊, 瞿礼萍, 黄诗尧, 杨忠奇, 元唯安, 周跃华, 王婷, 赵军宁, 孙晓波, 肖小河, 杨子锋, 刘清泉, 朱明军, 冷向阳, 谢春光, 柴嵩岩. 对“系列方药”同步转化的创新中药研发注册路径的思考[J/OL]. 中国中药杂志. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20211027.501>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

对“系列方药”同步转化的创新中药研发注册路径的思考

艾彦伶¹, 唐健元¹✉, 周刚², 张磊³, 瞿礼萍⁴, 黄诗尧¹, 杨忠奇⁵, 元唯安⁶,
周跃华², 王婷⁷, 赵军宁⁸, 孙晓波⁹, 肖小河¹⁰, 杨子锋¹¹, 刘清泉¹², 朱明
军¹³, 冷向阳¹⁴, 谢春光¹, 柴嵩岩¹²✉

(1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075; 2. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 3. 上海中医药大学, 上海 201203; 4. 成都中医药大学西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 610037; 5. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405; 6. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 7. 北京中医药大学, 北京 100029; 8. 四川省中医药科学院国家中医药管理局中药质量生物评价重点实验室, 四川 成都 610041; 9. 中国医学科学院药用植物研究所, 北京 100094; 10. 解放军总医院第五医学中心全军中医药研究所, 北京 100039; 11. 广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室, 广东 广州 510180; 12. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010; 13. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450099; 14. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117)

*通信作者 *唐健元, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事药品监管科学、中医药肿瘤防治及临床研究和评价, E-mail: tangjianyuan163@163.com; *柴嵩岩, 教授, 国医大师, E-mail: tammytong@126.com

摘要 自我国实施药品注册管理以来, 中药注册分类在满足公众健康需求、指导中医药科研成果转化及传承创新上发挥了重要作用。三十余年间, 中药新药创制均基于“一方一药”的注册转化模式。该模式借鉴了现代药品的研发注册制度, 虽然贴近中医临床中的“守方守法”用药, 但难以体现中医辨证求因的序贯治疗思想和多措并举的综合治疗手段。2017年, 中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》中指出要“建立完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系, 处理好保持中药传统优势与现代药品研发要求的关系”。因此, 现阶段中药研发的技术要求和注册制度需要在遵循中医药发展规律、符合中医药理论特点基础上进一步解放思想, 更多地基于临床思维去思考设计。该文结合我国中药注册监管情形和现代药物研发模式转变, 分析当前“一方一药”研发注册模式的局限和不足, 并尝试提出一种更加切合中医临证思维、还原中医临床实景的“系列方药”同步转化的研发注册新模式, 希望有助于中医药产业的传承创新和高质量发展。

关键词 中药新药; 研发注册; 同步转化

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20211027.501

Thoughts on path of R&D and registration of innovative traditional Chinese medicine with synchronous transformation of "series prescriptions"

AI Yan-ling¹, TANG Jian-yuan¹✉, ZHOU Gang², ZHANG Lei³, QU Li-ping⁴, HUANG Shi-yao¹, YANG Zhong-qi⁵,
YUAN Wei-an⁶, ZHOU Yue-hua², WANG Ting⁷, ZHAO Jun-ning⁸, SUN Xiao-bo⁹, XIAO Xiao-he¹⁰, YANG Zi-feng¹¹,
LIU Qing-quan¹², ZHU Ming-jun¹³, LENG Xiang-yang¹⁴, XIE Chun-guang¹, CHAI Song-yan¹²✉

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 3. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 4. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610037, China; 5. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 6. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 7. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 8. State Key Laboratory of Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Academy of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610041, China; 9. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100094, China; 10. Department of China Military Institute of Chinese Materia, the Fifth Medical Centre, Chinese PLA (People's Liberation Army) General Hospital, Beijing 100039, China; 11. State Key

收稿日期: 2021-10-10

基金项目: 澳门特别行政区科学技术发展基金项目(SKL-QRCM[UM]); 青年岐黄学者支持项目(国中医药人教发[2020]7号)

作者简介: 艾彦伶, 博士研究生, E-mail: aiyanning@stu.cdutcm.edu.cn

网络首发时间: 2021-10-29 09:26:42 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2272.R.20211028.1638.003.html>

Laboratory of Respiratory Diseases, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, China; 12. Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 13. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China; 14. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

Abstract Since the implementation of drug registration in China, the classification of traditional Chinese medicine (TCM) has greatly met the needs of public health and effectively guided the transformation, inheritance and innovation of TCM research achievements. In the past 30 years, the development of new TCM drugs has been based on the registration transformation model of "single prescription". This model refers to the R&D registration system of modern drugs, and approximates to the "law-abiding" medication method in TCM clinic, while it rarely reflects the sequential therapy of syndrome differentiation and comprehensive treatment with multiple measures. In 2017, *Opinions on Deepening the Reform of Review and Approval System and Encouraging the Innovation of Drugs and Medical Devices* released by the general office of the CPC Central Committee and the general office of the State Council pointed out that it is necessary to "establish and improve the registration and technical evaluation system in line with the characteristics of TCM, and handle the relationship between the traditional advantages of TCM and the requirements of modern drug research". Therefore, based on the development law and characteristics of TCM drugs, clinical thinking should be highlighted in the current technical requirements and registration system of TCM research and development. In this study, TCM registration supervision and the modern drug research in China was considered, the limitations and deficiency of "single prescription" in the TCM research and development were analyzed, and a new type of "series prescriptions" which is more consistent with clinical thinking and clinical reality was proposed. This study contributes to the independent innovation and high-quality development of the TCM industry.

Key words new drugs of traditional Chinese medicine; R&D registration; synchronous transformation

中医药在数千年发展历程中形成了完整的理论体系和独特的诊疗方法，每首经方验方背后无不凝聚了大量案例和宝贵经验，这也为后世新药转化提供了具有原创优势的科技资源。2019年，《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》^[1]明确指出“要加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系，优化基于古代经典名方、名老中医方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药新药审评技术要求，加快中药新药审批”。然而，近年来中药新药获批数量较少，创新导向不够，产业发展动力不足。根据国家药品监督管理局（NMPA）最新发布数据^[2]，按受理号计2016—2020年全国共审评通过中药新品种11件，化学药新品种471件，中药新药平均每年获批上市品种数量仅为个位数。究其原因，中药新药尚未达成一个真正遵循中医药发展规律、符合中医药理论特点的研发注册模式，面临研发注册体系与临床实际脱节的问题^[3]。在全球化的新形势下，为激发中药新药创制，适应产业高质量发展需求，迫切需要在现有研发注册模式基础上进一步探索优化。

1 我国现有中药新药研发注册模式

1985年，新中国第一部《药品管理法》颁布实施，原卫生部成立卫生部药品审评委员会，下设药品审评办公室，主要对新药进行技术审评。1998年，为保障我国药品审批监管工作的有效进行，原国家药品监督管理局（SDA）正式成立，结合我国国情和国际通用标准，首次将现代药物研发理念引入中药新药开发，并提出药品注册概念，加强我国新药上市审评审批制度和市场准入机制建设。在中药注册分类中，中药复方新药一直是中药新药研发主流^[4]。1999年《新药审批办法》将中药复方新药分属第3类，2002年、2005年和2007年《药品注册管理办法》均将其归入为第6类，但对中药复方新药的细化小类进行了调整。2020年最新版《药品注册管理办法》改变了以往基于药物质基础分类设计，将前版《办法》中九大类中药注册分类缩减为中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂和同名同方药等，去繁就简的新分类模糊了中药复方新药的具体界限，更加符合“临床急需、临床价值和临床可及”的政策导向^[5]。

历版法规就中药复方新药的分类及细则有不同调整（表1），但普遍坚持“一方一药”的注册管理思路。“一方一药”模式指在中药新药研发注册中，均按照一首方剂转化为一个药品的形式进行注册管理，并就其安全性、有效性和质量可控性开展相关研究。基于“一方一药”的研发注册管理模式，不乏许多中药复方新药满足了“病、药、效”三者的一一对应，为患者带来了疗愈希望。如用于治疗急性早幼粒细胞白血病（APL）的复方黄黛片，各项研究既从现代分子水平阐述了APL的多靶点作用机

制^[6], 也通过大型临床研究证实了其临床疗效和安全性^[7-8]。中药新药为满足我国公众用药需求和人民卫生健康事业做出了重要贡献, 尤其是在 SARS、禽流感以及新型冠状病毒肺炎(以下简称“新冠肺炎”)疫情等重大公共卫生事件中, 中医药的抗疫作用已被广泛认可。莲花清瘟胶囊、血必净注射液和金花清感颗粒作为“三药三方”中的“三药”代表入选《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版)》^[9], 而“三方”中的清肺排毒颗粒、化湿败毒颗粒和宣肺败毒颗粒, 已被 NMPA 批准上市, 为新冠肺炎的治疗提供更多选择。

表1 我国历版药品注册管理规定对中药复方新药分类

Table 1 Category of Chinese compound medicine in various editions of measures for the administration of drug registration in China

年份	项目	中药复方新药分类
1999	《新药审批办法》(局令第2号)	①新的中药复方制剂; ②以中药疗效为主的中药和化学药品的复方制剂; ③从国外引种或引进养殖的习用进口药材及其制剂
2002	《药品注册管理办法》(试行)(局令第35号)	未在国内上市销售的由中药、天然药物制成的复方制剂, 包括①传统中药复方制剂; ②现代中药复方制剂; ③天然药物复方制剂
2005	《药品注册管理办法》(局令第17号)	未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂, 包括①传统中药复方制剂; ②现代中药复方制剂; ③天然药物复方制剂; ④中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂
2007	《药品注册管理办法》(局令第28号)	未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂, 包括①中药复方制剂; ②天然药物复方制剂; ③中药、天然药物和化学药品组成的复方制剂
2020	《药品注册管理办法》(局令第27号)	中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药

2010年我国中成药制造工业总产值同比增长26.1%, 占医药工业整体产值20.4%, 仅次于化学药品制剂制造(占比28.3%)^[10]。但随着时间推移, 中药产业逐渐脱离高速发展期, 截至2020年上半年, 中成药生产收入同比下降8.9%, 占比15.7%, 而同期化学药品制剂制造占比30.8%^[11]。中药产业增速转慢也暴露了当前中药研发高质量不足、市场疲软、竞争力下滑等一系列问题。面对持续三十余年的中药研发注册传统模式, 如何在新时期发展下走出困境打开新局面这一历史命题, 更应该通过回归中医临证特点去思考和总结中药新药研制规律, 从而进一步丰富和发展中药创制的研发新模式。

2 现代药物研发模式转变

二十世纪以来, 随着有机化学、实验技术的蓬勃发展, 化学合成药的诞生突破了药物创造转化的壁垒, 将用药来源从早期的天然产物扩充到自主合成, 新物质创造激发了药物探索的无限可能, 药物品种更新、治疗方式升级也为健康事业提供了有力保障。目前, 全球销售额排名前200的药物中, 化学合成类占比近2/3^[12], 但在化药版图不断扩围的同时, 药物和疾病间的相互博弈却没有结束。近百年间, 人类疾病谱已发生重大转变, 既往由细菌、病毒、寄生虫等单因素引发的感染病和寄生虫病发病率下降, 取而代之的是由环境、行为、心理等多因素导致的复杂慢性疾病^[13]。随着患者需求的个体化, 传统化药在世界各地的广泛应用中逐渐暴露出局限性, 一方面是单药长期使用引发的耐药性和毒副作用, 另一方面是单一靶点导致的疗效局限和的连锁反应。面对这一缺陷, 现代药物研发试图通过多成分、多靶点的协同手段进行弥补。1996年, “鸡尾酒疗法”被正式提出, 数个抗病毒药物的联合使用实现了对艾滋病的长期控制, 医药界逐渐意识到复方制剂相较于单体化药的治愈优势。近二十年来, 多个复方化学药物陆续被美国FDA批准上市, 如抗高血压病药Micardis HCT(替米沙坦/氢氯噻嗪)、Prestalia(氨氯地平/培哌普利), 降血糖药Prandimet(瑞格列奈/二甲双胍)、Juvisync(西格列汀/辛伐他汀)^[14]等。

除了多个药物间联合使用, 传统小分子药物也涌现了新兴研发技术。抗体偶联药物(ADC)的设想源于一百多年前Paul Ehrlich提出的“魔术子弹(magic bullet)”理论^[15], 通过偶联链将单克隆抗体和细胞毒药物结合, 同时满足了抗体的高靶向性和细胞毒的高活性, 具有疗效好、毒副作用低的特点。目前ADC类药物主要应用在肿瘤、移植排斥、自身免疫性疾病等领域, 如治疗霍奇金淋巴瘤的Adcetris、针对晚期乳腺癌的Kadcyla及用于白血病的Besponsa^[16]等。2021年6月, 我国首个原创性抗体偶联药物(ADC)新药爱地希获得NMPA上市批准, 为局部晚期或转移性胃癌患者提供了新的治疗选择。

尽管复方化学药物、抗体偶联药物和中药复方在概念和标准上存在较大差异, 多成分药物及复方

制剂无疑已成为现代药物研发的共性趋势。如果将“一方一药”转化模式视为中医临证时的单一药品，那么“多方同步转化”才能实现中医综合治疗或序贯治疗的目的。

3 基于“多方同步转化”的中药创新研发注册新模式

3.1 理论基础与依据

3.1.1 中医药理论中药和中医相辅相成，中药的确切疗效得益于中医理论指导下的辨证处方和序贯用药，二者的发展不能截然分开。中医临证治疗中，往往有“守方”和“变方”两种用药模式。“守方”有三层含义，一是指长期坚持同一处方用药施治，多用于慢性病调理，因其起病缓慢、迁延日久，病势相对稳定且基本证型未变，故用药不求速效而以缓图为功^[17]；二是指在紧急情况下为挽救患者生命，不加辨证而直接使用单方验方，如“凉开三宝”之于高热昏厥，金疮药之于外伤出血；三是发生重大公共卫生事件出现大疫之时，防疫治疫的快速响应非常关键，此时当以一方主之无须个体化用药。“变方”则是根据患者的病情变化采取不同方药治疗，以求方证切合、用药准确。在临床实际中，不同人群有体质差异，同一疾病在不同阶段也存在证型改变，因此多采用组合用药的方式予以多层次非线性的治疗。目前，《药品注册管理办法》仅适用于“守方”用药，即治疗全程仅用一首方药，难以体现中医临证的“变方”优势。由于现有注册监管尚不支持多首方药同时转化，故部分中药新药的安全性和有效性与中医临床实际情况存在偏差。

3.1.2 民族医药理论不仅是中医药，民族医药同样也多采用序贯治疗或综合治疗手段，如藏医药结合天文历算，采用“内外时轮”“依时用药”理论，分早、中、晚三时组合给药以治疗疾病，同时根据病情严重程度，对慢性顽固性疾病采取内调外治方略，除了药物内服，还结合熏敷、药浴、涂擦等外治疗法。另外，蒙医药善于将多种复方制剂组合，构成一天的用药方案，每日可使用三至六种制剂，而傣医药一般采用外用内治相结合的理论，将内服药和磨药、睡药、泡药、坐药等联合使用，达到“未病先解、先解后治、同解同治”^[18]的目的。因为药物的使用是建立在“理、法、方、药”证据链上的重要一环，“理法既立、方药乃成”，因此中药和民族药之效不仅在于“药”，更在于“法”。现阶段“一药一方”的研发注册模式重视单方单药的药效毒理，忽视传统医学施治体系的整体性，由于对疾病的全貌认识和规律归纳不够完整，易造成用药不得法、疗效弱化等问题。

3.1.3 中医临证实践近现代名医名家针对某一疾病的学术思想和临证经验往往体现在遣方用药中。例如国医大师邓铁涛^[19]治疗高血压病以阴阳为要，前期肝肾阴虚方选莲萸汤，中期肝阳上亢拟用石决牡蛎汤，后期肾阳不足补以附桂十味汤，末期阴阳两虚取以肝肾双补汤。国医大师夏桂成^[20]将崩漏分为行经期、经后期、经间排卵期 and 经前期，因势利导予以分期治疗，分别用五味调经汤祛瘀生新、二甲地黄汤滋阴养血、补肾促排卵汤补肾助阳和毓麟珠调摄冲任，帮助患者重建月经周期，杜绝崩漏再发。国医大师张大宁^[21]采用内外合治法治疗慢性肾功能衰竭，一方以炭药内服吸附毒素，另一方面以“肾衰灌肠液”外用灌肠促排体内毒素。国医大师李济仁^[22]“推崇数方并用，主张定时分服”，以早服健脾丸、晚服桂附八味丸治疗脾肾两亏之腹泻，又以早晚分服麻子仁丸，上、下午分服补中益气汤治疗老年虚秘。名家经验不止体现在某一首方剂，更是体现在包含有对疾病整体治疗思路的多首方剂的完整治疗方案上，而当前“一方一药”的研发转化模式无法满足中医药真正意义上的“传承创新”，这也使得名医名家的完整理论体系和临床经验被碎片化，也难以重现医家原先的临床疗效。

3.2 中药创新研发模式调整的可行性

传统的中医临床实践聚焦于患者的主观感受和医者的个人经验，技术方法和临床疗效的可重复性有待进一步总结提高。要走出当前中药研发的困境，就需要更加强调对中医药自身内在规律性的科学总结，让中医药在现代科学技术的帮助下做到传承创新的完美结合。传统中医“理法方药”的认识就是对特定疾病状态下临床有效治疗方案的科学总结，而该治疗方案可能是一种内服加外治的综合治疗，也可能是需要采用不同方药的序贯治疗，例如促孕保胎，以及某些急症或外科疾患等。若将这种“多个方药同步转化”的研发模式应用到当前新药研发，将有可能打破目前停滞不前的中药新药研发窘境，在中药新药创制上出现一个全新的研发热点。随着生物医药的发展，成组序贯设计、适应性设

计、篮式设计和伞式设计在医药创新领域的大量实践和成功运用，中药“多方同步转化”的技术条件也日趋成熟。目前，无论是对于中药多药联合用药方案的考察还是对于多药分时给药以及分阶段给药的临床研究在方法学上已不是瓶颈和障碍，中药注册路径的优化调整应予以认真思考和评估。从技术角度看，“多方同步转化”模式和现有“一方一药”转化模式并无本质上的区别，两者都应该对被测试新药开展非临床研究和临床研究，只不过前者重点是证明由多个药品组成的特定治疗方案的有效性和安全性，而后者只是证明某个药品的有效性和安全性，因此前者若是采用序贯治疗还需明确不同阶段的用药指针。

3.3 “多方同步转化”研发要求的初步考虑

疾病的复杂性决定了中医临证往往并非都是一病一方、一方一药的简单对应，而是多方协同作用。在“多方同步转化”的研发注册新模式下（图 1），可以基于名医名家的前期临证经验和理论指导，采用 2 个以上的多首中药方剂对该治疗方案进行研究和评价。“多方同步转化”的产品呈现不仅仅是几个药品，而是要将经过严格验证的有效治疗方案在临床上予以推广。基于中医临证思维，重视对疾病全周期治疗的整体评价，而非仅着眼于单方单药，同时该研究模式力求接近中医临床实践，以更好地满足临床治疗需求和实际。

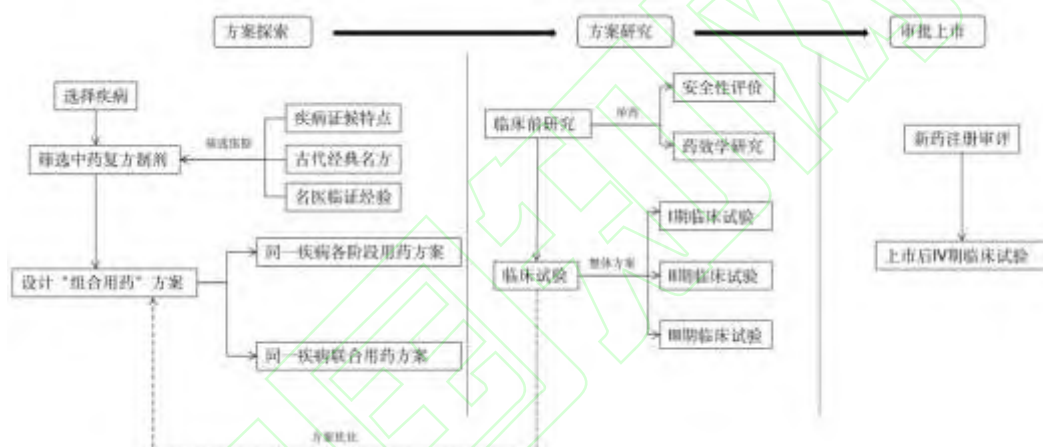


图 1 中药“多方同步转化”研发注册新模式简图

Fig.1 Diagram of R&D registration model of "series prescriptions" of traditional Chinese medicine

3.3.1 安全性对于“多方同步转化”的研发新模式，为保证公众用药安全，加强用药风险管控，研究者除了需对治疗方案整体安全性进行评估外，也可根据具体情况考虑是否需要治疗方案中的每首方药开展安全性研究，其中单药的安全性研究应结合其在治疗方案中的剂量、疗程去设计相应的急性毒性实验和长期毒性实验。当然，如果是基于更为保守的评价，也可结合具体方药情况去思考有无必要逐一针对每个单药开展最长给药周期的长期毒性实验。

3.3.2 有效性以临床价值为导向的新药研发，临床疗效是决定药品能否最终批准上市的最重要依据，由于目前中药新药研发是基于“一方一药”的临床研究结果而难以和临床实际完全吻合，方向上的偏差会造成研究结果同现实情况南辕北辙，中医临证疗效难以重现，在一定程度上束缚了中医药产业的自主创新和可持续发展。中医学是一门实践性医学，临床疗效是中医药科研的基础，也是新药创制的立足点，因此在“多方同步转化”的临床试验设计中，应重点评估所拟治疗方案对于目标人群的有效性。临床研究时，也可以同期比较每个单药疗效和整体给药方案的差异。

3.3.3 质量均一稳定性在“多方同步转化”的研发新模式下，治疗方案中的系列方药均需要满足药品质量均一稳定。由于中药成分复杂，作用机制不明，若完全按照化学药的质量体系，使用确定参数进行物质基础设计及工艺性能评价，势必会进一步加大从功能代谢的分子层面去阐释疗效作用机制的困难程度，往往历时较长且结果不尽如人意，因此在评价指标的选择上需要根据有所侧重。《中药新药质量标准研究技术指导原则（试行）》^[23]指出，应根据中药新药的处方组成、制备工艺、药用物质

的理化性质、制剂的特性和稳定性的特点, 有针对性地选择并确定质量标准控制指标。因此, 应将中医药理论和人用经验传承引入复方制剂的质量研究中, 以临床需求为中心来确定包含制法、性状、浸出物、指纹/特征图谱、规格等质量标准, 通过把控药材来源和生产过程来确保单个中药复方新药质量稳定均一。

4 总结

自二十世纪末循证医学概念提出, 包含流行病学、统计学和信息学等多学科前沿技术的整合, 使新药研发评价开始有据可循。几乎同一时期, 我国制定了“中药现代化”发展战略, 无数中医人尝试用新方法、新技术对中药进行定量、深入、系统发掘, 试图摆脱取类比象的逻辑自证。如今中药新药创制和注册监管仍然在探索完善阶段^[24], “多方同步转化”模式亦可能存在许多新问题等待解决, 例如对于序贯治疗周期较长的疾患而言就会带来新药研发转化上的困难, 目前这一研发路径的思考可能仅限于能在可预期的治疗周期内观察到阳性结果, 无论该研发模式未来如何, 但还是希望工业界和学术界通过不断完善和创新中药研发模式, 早日探索出切合中医药特色的科学监管路径, 从而真正拥抱中医药发展的春天, 促进中医药产业高质量发展以更好地满足公众健康需求。

[参考文献]

- [1] 国家药品监督管理局. 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[EB/OL]. (2019-10-20) [2021-10-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/qita/20191026120001870.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 2020年度药品审评报告[EB/OL]. (2021-06-21) [2021-10-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210621142436183.html>.
- [3] 李耿, 郭宇博, 李文娜, 等. 中药大品种科技竞争力报告(2019版)概要[J]. 中国现代中药, 2020, 22(1): 1.
- [4] 陆涛, 李天泉. 中国医药研发40年大数据[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019.
- [5] 唐健元. 关于中药注册分类的思考和建言[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 4004.
- [6] 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 USA, 2008, 105(12):4826.
- [7] ZHU H H, WU D P, JIN J, et al. Oral tetra-arsenic tetra-sulfide formula versus intravenous arsenic trioxide as first-line treatment of acute promyelocytic leukemia: a multicenter randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(33):4215.
- [8] ZHU H, WU D, JIE J, et al. Long-term survival of acute promyelocytic leukaemia patients treated with arsenic and retinoic acid[J]. Br J Haematol, 2016, 174(5):820.
- [9] 国家卫生健康委, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版)[EB/OL]. (2021-04-15) [2021-10-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202104/7de0b3837c8b4606a0594aeb0105232b.shtml>.
- [10] 胡江宁, 张健明. 2010年全国医药工业经济运行情况分析[J]. 中国医药工业杂志[J]. 2011, 42(2): 151.
- [11] 郭文, 张天义, 周斌. 2020年上半年中国医药工业经济运行情况分析[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(11): 1468.
- [12] 康强, 曹晓宇, 刘磊, 等. 合成化学的研究前沿和发展趋势[J]. 中国科学基金, 2020, 34(3): 114.
- [13] 李杨. 流行病学模式的转变[J]. 国外医学(社会医学分册), 1998, 15(3): 97.
- [14] 陈光亮, 张磊, 陈平, 等. 复方药物研究的现状与展望[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(19): 2205.
- [15] WINAU F, WESTPHAL O, WINAU R. Paul Ehrlich--in search of the magic bullet[J]. Microbes Infect, 2004, 6(8):786.
- [16] 宋洪彬, 刘冬连, 李鹏飞, 等. 抗体偶联药物发展与进展[J]. 药学学报, 2019, 54(10): 118.
- [17] 于智敏, 杜松, 于峥. 中医临床的“守”与“变”[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(5): 648.
- [18] 郭世民, 倪凯, 高敏, 等. 傣医解法应用方法解析[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(11): 83.
- [19] 金政, 吴彤, 吴伟, 等. 国医大师邓铁涛防治高血压病经验探讨[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2876.
- [20] 王嘉, 赵可宁. 夏桂成治疗崩漏经验述要[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(8): 607.
- [21] 赵亚, 焦剑, 樊威伟. 张大宁治疗慢性肾功能衰竭用药经验[J]. 中医杂志, 2020, 61(21): 1867.
- [22] 黄辉. 李济仁践行新安医学治验[N]. 中国中医药报, 2009-12-07(004).
- [23] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-10-12) [2021-10-10]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b30261779e4848579b15cf34608a06e7>.
- [24] 唐健元. 关于中药新药研制技术要求的思考和建言[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 4009.