

·学科进展与展望·

“本草物质组”设想与研究思路

梁鑫淼^{1,2} 张秀莉¹ 郭志谋¹ 丰加涛¹
薛兴亚¹ 章飞芳¹ 金郁² 柯燕雄² 叶金星²

(1 中国科学院大连化学物理研究所, 大连 116023; 2 华东理工大学, 上海 200237)

[摘要] 本文围绕“本草物质组”, 深入分析了其背景、目标、任务、研究内容和可行性, 建议对我国的中药资源进行系统研究, 全面解析中药物质组成、结构和功能, 构建本草物质资源库, 从而完整地阐述中药的多组分多靶点整合调节机制, 解读中药的科学性, 丰富、发展中医药理论, 建立我国完整的中药知识产权保护体系, 为可持续、高效的重大创新中药研究和产业化提供技术与资源支撑, 为创立融合东西方医学的新医学提供基础。该设想的产生源于中国科学院知识创新工程重要方向项目“基于现代理论和技术的复方中药系统研究”, 科技部“973”计划项目“方剂关键科学问题的研究”和国家自然科学基金重点项目“中药药效组分的指纹图谱分析的方法研究”。

[关键词] 本草物质组, 本草物质资源库, 活性筛选, 中医药理论, 创新中药

1 本草物质组的背景

中医药是中华民族宝贵的文化遗产, 有着浓厚的文化底蕴和社会基础, 同时又具有丰富的实践经验、确切的临床疗效和完整的系统理论, 为中华民族的健康与繁衍做出了不可磨灭的贡献。但是, 随着现代科学与技术的发展, 以现代科学和技术为基础的西医、西药迅速崛起并进入中国, 我国的医药体系进入了中医药和西医药并存和中西医结合时期, 传统中医药受到了巨大冲击。当前, 随着人们生活水平的提高和保健意识的增强, 医疗模式发生了转变。这种转变为中药的推广和中药产业的发展提供了前所未有的良好机遇。我国是世界中药生产规模最大的国家, 推行“中药现代化”战略已有十余年, 中药研究和产业取得长足发展。国家各级政府部门、科研院所对中药研究十分重视, 并且在中药研究领域投入了大量的资源。我国在高效分离技术、药物高通量筛选技术方面都取得了巨大进步, 新兴的系统生物学的研究水平也处于国际前沿, 这些都为我们解读中药复杂体系提供了有力的保证。但是, 目前中药研究缺乏明确的目标, 研究模式仍然存在争议, 中药研发布局分散, 造成资源配置方式落后, 效率较低。

当前世界创新药物研究的基本现状是发现新的

药物单体化合物的速度在减缓, 研究开发费用越来越高, 而且近年来世界上新化学实体上市的数目继续减少。由于化学合成药研发成本越来越高、时间越来越长, 以“自然疗法”为特点的天然药物产业将成为全球制药业最具发展前景的特色产业, 中药现代化和国际化也将迎来快速发展的春天。根据联合国机构统计, 全球草药市场规模估计每年可达 600 亿美元, 占整个药品市场的 20% 左右。2005 年美国 NIH 国家补充与替代医学研究中心提出开发植物性药物, 2007 年美国 FDA 批准了第一个植物药 Veregen(茶多酚)。

随着人类基因组计划的实施, 蛋白质组学、代谢组学、糖组学等一系列组学研究相继被提出并且得到了迅速发展, 生命科学研究进入了所谓的“组学时代”。与基因组学类似, 组学研究的一个共同特征是集中力量从总体上研究一个整体生物(或细胞)的全体生物分子的特征。组学研究模式受到了广泛的关注, 成为了极具潜力的解决生物复杂系统研究难题的途径。人类基因组计划的成功和组学研究的兴起启示我们在解决重大科技问题上强调国家目标, 由政府进行组织和部署, 实施大科学计划, 进行集中、系统的研究, 是重大科技问题取得突破的良好途径。

既然大家都知道本草物质的重要性, 那我们就只有两种选择, 一是“零敲碎打”, 大家都去“个体作

本文于 2008 年 9 月 2 日收到。

业”,去研究自己“喜欢”的,认为是重要的本草物质,而另一种选择呢?则是前所未有的大胆说法,从整体上搞清楚本草的整个物质基础,集中力量先全面认识本草物质,这就是本草物质组。

2 本草物质组的定位

本草物质组旨在全面解析中药物质组成、结构和功能,构建本草物质资源库,阐述中药的多组分多靶点整合调节机制。

本草物质组将从物质组成和功能两个层面解决中医药研究中长期存在的问题。本草物质组以传承中医药文化为宗旨,以中药研究的标准化、资源化、现代化和国际化为目标,力求在现代科学技术发展的基础上,通过技术与方法的创新与突破阐明中药物质基础,结合生物技术,从本质上回答中医药治疗疾病的内在科学性。

本草物质组并不是以开发结构清楚、药理药效明确的I类新药为终极目标,更不是简单地要将中药西化为“西药”,而是希望通过中药“物质基础清晰”这个桥梁,建立中医药理论与西药理论之间的关系,以通俗、现代的语言向世界介绍中医药理论,最终建立国际广泛承认的、以中医理论为指导的创新中药体系。

本草物质组与中药系统生物学相互支撑,是中药高通量物质表征的延伸和深入,是高内涵本草物质资源库的奠基石,是中药活性物质库的源泉,是解读中药科学性的有效途径,将为我国的新药创制提供契机,是中药现代化和国际化的战略选择。同时,本草物质组非常强调中药研究的可持续性发展,建立的标准化、共享的本草物质资源库将有力保障了中药资源的合理、持续利用。本草物质组在推动分析化学、分离科学、制药工程、信息学、系统生物学等多学科发展的同时,将聚集和培养一批相关学科的人才,这些人才与方法学、技术、平台共同组成中药研究的创新体系。

本草物质组研究也面临着一些问题,需要深入思考和讨论。首先,本草物质组面临着中医药传统理论的继承和创新的问题。本草物质组是以中医药传统理论和方剂资源为基础的,在中医药研究中需要继承什么,怎样继承?是否需要中医药理论进行创新?创新中如何体现中医药的特色,如药性等?其次,本草物质组研究对中药进行系统的分离以阐述其物质结构和功能,那么就面临着如何处理中药整体与局部之间关系的问题,包括如何去粗存精?如何增效解毒?如何构建中药药理模型体现中药整体特色?宏观有效性和微观有效性的是否相关?第

三,本草物质组的创新中药面临着中药和西药的关系的问题。如何在传承中医药的基础上,采用现代科学技术(包括采纳西药研究的技术),创新发展具有中医药特色的现代中药?中医“证”与西医“病”的关系?中药临床有效性与药理活性?

3 本草物质组的研究内涵

3.1 本草物质结构组

(1) 本草物质高通量制备的方法与技术

中药是一个典型的复杂物质体系,解读其物质基础是中药研究的重要任务,也是本草物质组的重要内容。标准组分的制备是全面解析本草物质组成和结构,构建本草物质资源库的基础。通量的提高是快速获取中药标准组分和化合物资源,获得中药的物质组成、结构和功能信息的重要保证。本草物质的高通量制备将依靠现代分离手段,通过方法学和关键技术上的创新和发展,对本草物质基础进行系统的、深入的解析。分离材料的研发是高通量制备与表征的基础,大力发展基质材料,并在基质材料的基础上设计多种新型的、系列的功能分离材料以适应本草物质高通量制备的要求。在深度上,将正交分离理念作为一条主线贯穿于整个分离分析的全过程中。在广度上,针对本草物质的复杂性,从各个角度、各个层次上对本草物质进行系统全面的制备,特别强化强极性物质、微量物质、同系组分等的制备技术研究,填补相关研究的空白。从总体来讲,本草物质组的高通量制备技术以分离材料的发展为基础,结合多种分离模式,在关键技术形成突破,同时形成本草物质高通量制备的系统方法学。

(2) 本草物质化学表征的方法与技术

本草物质的复杂性决定了以现代分离分析为代表的化学表征技术的发展和解析本草物质组成和结构的重要性。发展以多种色谱分离模式与多种结构表征方法为核心的化合物定性、定量以及定量指纹谱技术,使不同层次的标准组分和化合物得到全面的化学表征,一方面用于解读本草物质基础,另一方面也可用于对本草物质高通量制备进行指导和质量控制。

(3) 高内涵本草物质资源库的构建

本草物质组是以资源化为特征的创新过程。资源库的构建是本草物质组研究高效率运转、可持续发展的基本保证,同时也是研究的重要成果。本草物质组构建的资源库包括组分资源、信息资源和知识资源三大部分。本草物质资源库的设计体现了本草物质组的研究对传统中医药理论与临床实践的继

承与发展。选择在长期实践中具有传统中药特色的方剂或药材作为研究对象,通过现代科技手段,解析方剂或药材在疾病治疗中各种成分的有效构成方式及其分子结构。在此研究过程中,通过归纳与总结,形成以实物、表征信息和方法技术等资源为主要内容的资源库。另外,基于生物芯片技术原理,在本草物质组分资源的基础上发展“本草物质芯片”,作为一种资源形式直接为后续的功能研究服务。这些资源具有特定的中药治疗疾病谱,因而具有传统中药的特色,提高了资源的内涵和可利用程度。

3.2 本草物质功能组

(1) 本草物质的高内涵、高通量筛选方法与技术

目前,高内涵、高通量活性筛选方法和技术适合对纯化合物进行活性筛选,因此中药活性的筛选策略大多数是对纯化后的样品进行生物活性的测试。发展针对重大疾病并能够直接对组分进行高内涵、高通量筛选的方法和技术,经过筛选发现活性之后,在活性测试跟踪下逐步分离纯化,为阐明本草物质组的功能提供技术支撑。

(2) 本草物质的高内涵、高通量筛选与评价

以前期的本草物质组分资源为基础,针对重大疾病的预防与治疗,结合高内涵、高通量的活性筛选技术,对本草物质组分资源进行全面、快速、定量的活性筛选,勾画药材的活性组分分布图,为诠释中药多组分多靶点整合调节机制打下坚实的基础,并为抗精神抑郁药物,预防心脑血管疾病药物,抗癌药物,抗病毒药物等中药创新药物开发提供相关基础研究依据。

(3) 重大创新中药示范研究

本草物质组重大创新中药研究开发,是在中药临床实践和理论的指导下,以经过高内涵筛选和全面表征的候选创新中药品种为对象,通过制药过程技术研究创新,建立过程先进、稳定可控的生产工艺;通过建立药材标准、技术标准、过程标准和产品标准,形成中药制药标准体系;针对开发品种,进行系统的 ADME/T、代谢动力学和药理毒理研究,确定其药效物质基础,分析其作用机理,评价其有效性、安全性,为重大创新中药的国际国内注册申请提供充分的依据;创制出物质基础清楚、作用机理明确、标准体系健全、临床安全有效的重大创新中药,为中药的现代化国际化提供示范,提升我国中药产业的国际竞争力。

3.3 中医药理论与本草物质组

(1) 有效方剂筛选及评价

本草物质组继承中药资源宝库,针对重大疾病,在中医药理论的指导下选择临床有效的药材和方

剂,作为本草物质组的研究对象,进行本草物质结构组和功能组研究。同时,依据继承和创新的原则,在选定的药材和方剂中选择若干个具有典型代表意义的药材和方剂,通过标准化临床实验进行临床再评价以进一步验证临床有效性,结合系统生物学等技术评价其有效性和安全性,通过指纹图谱等技术进行质量标准和质量控制研究,实现传统的临床有效性与有效性安全性、质量标准的统一。

(2) 本草物质组与系统生物学

系统生物学研究机体系统或整体的功能活动表现或病理变化或药物治疗后的系统效应及其机理。这种研究思路与传统中医药的整体观理论及整体治疗方法不谋而合。但是,系统生物学是对生物系统的组成成分进行分析研究,在物质成分(定性和定量)明确的基础上再进行从基因到细胞、组织、个体等各个层次的关联信息的整合,需要有明确的外界“扰动”作为研究手段。本草物质组研究获得的结构和功能明确的标准组分资源将为系统生物学研究提供明确的“扰动”物质基础,进行多成分物质“扰动”条件下的系统生物学研究,促进系统生物学在中医药理论、药效、安全性等领域的应用。系统生物学研究中另一个重要方面是从海量数据中发掘有价值的信息,数据处理显得尤为重要。标准组分扰动下系统生物学研究将面临更为复杂的数据处理工作,因此本草物质组用于系统生物学研究中将注重数据信息处理研究。

(3) 本草物质组与中医药理论

本草物质组将强化对中医药理论的继承和诠释。本草物质组构建的高内涵的物质资源库结合高内涵活性筛选,将传统中药资源转化为具有明确组成和功能的现代资源,对传统中医药理论的诠释提供基础。结合系统生物学等技术,对本草物质功能组的生物活性与中药药性的关系进行诠释,解读中医药多组分多靶点整合调节中医药理论,指导和促进基于本草物质功能组的创新中药发展。

4 我国实施本草物质组的优势

4.1 系统的理论基础和确切的临床疗效

中华民族在几千年中药的使用过程中,已经形成了一套系统的中药理论,中药的临床有效性也已得到充分验证,这些为本草物质组在我国的实施提供了强大的理论与实践指导。

4.2 丰富的中药资源和人才基础

中药在我国具有丰富的资源基础,而且中药现代化实施过程中建立了广泛的 GAP 药材基地。中

药研究在我国还具有最广泛的研究阵线,所形成的研究队伍和取得的研究成果为本草物质组在我国的实施奠定了坚实的基础。

4.3 广阔的应用前景

中药在我国具有很好的群众基础,已被广泛用

于疑难疾病和慢性疾病的治疗。随着本草物质组的实施,开发安全、有效、稳定、可控的重大创新中药具有广阔的应用前景。

VISION AND SUGGESTION ON "HERBALOME"

Liang Xinmiao^{1,2} Zhang Xiuli¹ Guo Zhimou¹ Feng Jiatao¹ Xue Xingya¹
Zhang Feifang¹ Jin Yu² Ke Yanxiong² Ye Jinxing²

(1 Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023;

2 East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

Abstract This article introduces the background, mission, route, strategy and feasibility of herbalome. Herbalome project suggested that a systematic resource research on Traditional Chinese Medicines (TCMs) be carried out. This project should comprehensively disclose the composition, the structure and the function of TCMs, and construct the library of herb substance resources. The multi-components and multi-target comprehensive regulation mechanism of TCMs is aimed to be elucidated sufficiently, which will assure the scientific nature of TCMs. Novel theory about application of TCMs will be developed. And the systematic Chinese intellectual property protection system of TCMs will be established that will provide technical and resource support for the innovation and manufacture of grand TCM products. The origin of this project is basing on the key project of the Knowledge Innovation Program supported by the Chinese Academy of Sciences (Grant: KGCX2-SW-213)—“Systematic Research on Chinese Medicine Compound basing on Modern Theory and Techniques”, the key project supported by 973 program of Ministry of Science and Technology (Grant: G19990544)—“The fundamental study on critical scientific problem of prescriptions” and the key project of National Foundation of Natural Science (Grant:20235020)—“Research on methods of Chromatographic Fingerprinting Analysis of Active Components in Herbal Medicines”.

Key words herbalome, TCMs prescription, library of herb substance resources, high-throughput preparation and characterization, bioactive screening, theory of traditional chinese medicine, innovative TCMs

·资料·信息·

欢迎订阅《中国科学基金》

《中国科学基金》期刊(双月刊)创刊于1987年,是由国家自然科学基金委员会直接主办的学术期刊,同时一直是国家科技统计源期刊(国家核心学术期刊),是目前国内惟一全方位展示科学基金的综合性学术期刊。

本刊常设栏目,包括“学科进展与展望”,“科学论坛”,“成果简介”,“基金纵横”,“资料·信息”等。

《中国科学基金》以广大国家自然科学基金项目的申请者、承担者、评审者、管理者以及海内外所有关心中国的基础研究和科学基金事业的人士为服务

对象,坚持“贴近读者、贴近科学基金、贴近科学前沿”的办刊理念,形成了可读性强,并具有一定的权威性、导向性、综合性和史料性的鲜明特色。

《中国科学基金》全年定价90元。欢迎订阅。

通讯地址:北京海淀区双清路83号,国家自然科学基金委员会杂志社

联系人:刘俐 程宇

开户银行:中国工商银行北京太平庄支行

账号:0200010009200062483

联系电话:62327204