

· 药事管理 ·

新时代中医药标志性科技成果(2012—2022)

张霄潇¹, 何享鸿², 尤良震³, 陈俊峰¹, 马骏¹, 王国辰^{1*}, 陈凯先^{4*}

(1. 中华中医药学会, 北京 100029;

2. 成都中医药大学药学院, 成都 611137;

3. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700;

4. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

[摘要] 党的十八大以来,中医药科技创新成果不断涌现。为进一步贯彻落实党的二十大精神和《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》等文件精神,彰显重大标志性科技成果的示范作用,中华中医药学会按照有关要求,在权威专家指导下,组织广大中医药科技工作者全面梳理了党的十八大以来中医药领域的重要科技成果,并经过成果征集与梳理、撰写成果报告、组织专家论证和公开征求意见等严格程序,遴选、形成了新时代中医药标志性科技成果(2012—2022)。

[关键词] 新时代; 标志性科技成果; 中医药临床优势; 中药现代化技术

[中图分类号] R22;R28;R95;F124.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)05-0001-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240568

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240102.1705.001>

[网络出版日期] 2024-01-03 15:21:34

Remarkable Research Achievements in Traditional Chinese Medicine During New Era (2012—2022)

ZHANG Xiaoxiao¹, HE Xianghong², YOU Liangzhen³, CHEN Junfeng¹,

MA Jun¹, WANG Guochen^{1*}, CHEN Kaixian^{4*}

(1. *China Association of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;*

2. *School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Chengdu 611137, China;*

3. *Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;*

4. *School of Pharmacy, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)*

[Abstract] Since the 18th National Congress of the Communist Party of China (CPC), a continuous stream of scientific and technological innovations has unfolded in the realm of traditional Chinese medicine (TCM). With the aim of implementing the spirit of the 20th National Congress of the CPC, and the *Opinions on Promoting the Inheritance, Innovation and Development of TCM*, and to underscore the exemplary role of significant scientific and technological achievements, the China Association of Chinese Medicine, in alignment with relevant requirements and under the guidance of authoritative experts, has organized a comprehensive review of the important scientific and technological achievements in the field of TCM since the 18th National

[收稿日期] 2023-12-08

[基金项目] 中医药发展关键问题及科技布局战略研究项目(GZY-KJS-2023-047);国家整体科技能力第三方评估——中医药现代化基础科学进展评估项目(2023-pgsdx-35)

[第一作者] 张霄潇,博士,从事中医药发展研究,E-mail:caemfzyj@163.com

[通信作者] * 王国辰,从事中医药管理研究,E-mail:1028bj@sina.com;

* 陈凯先,博士,研究员,院士,从事中药新药开发研究,E-mail:kxchen@simm.ac.cn

Congress of the CPC. Through rigorous procedures, including collecting and reviewing achievements, writing achievement reports, organizing expert reviews, and seeking public opinions, remarkable research achievements in TCM during 2012—2022 were compiled.

[Keywords] new era; remarkable research achievements; clinical advantage of traditional Chinese medicine; modernization technology of Chinese medicine

党的十八大以来,在以习近平同志为核心的党中央高度重视和亲切关怀下,国家中医药管理局团结带领广大中医药科技工作者,坚持推动科技自主创新和自立自强,全面推进中医药传承创新发展。特别是,屠呦呦研究员因青蒿素的发现抢救了数百万人的生命,获得2015年诺贝尔生理学或医学奖和2016年国家最高科学技术奖;以“三药三方”为代表的中医药抗疫方案为夺取抗疫斗争的决定性胜利发挥了重要作用等。这些重要成果彰显了中医药在新时代新征程上的独特作用、显著优势和巨大潜力。

中华中医药学会作为中医药领域成立最早、规模最大的科技社团,按照上级有关要求,在权威专家指导下,组织广大中医药科技工作者全面梳理了党的十八大以来中医药领域重要科技成果,并经过严格程序,遴选、凝练、形成了新时代中医药标志性科技成果。

这些标志性科技成果具有3个基本特征:一是体现时代性,成果主体完成时间(或标志性事件发生时间)为2012—2022年;二是具备引领性,对中医药行业发展与进步具有推动作用;三是具有创新性,体现了中医药理论的新发展、临床实践的新优势、产业技术的新进步,充分展示了中医药在保障人民健康、服务经济社会发展、弘扬中华优秀传统文化、构建人类卫生健康共同体中的重要作用。

1 中医药新学说新学科形成

1.1 中医络病学说构建推动微血管病变防治 络病理论是中医学独特组成部分,《黄帝内经》奠定络病理论基础,汉代张仲景首创通络方药,清代叶天士丰富发展络病治疗药物,成为络病发展史上3个里程碑。由于中医发展史上重经轻络现象,始终未能形成系统络病理论。中医药学者经过40余年研究,在中医学学术发展史上首次系统构建络病理论体系,创立中医络病学新学科并建立两大学科分支——络病学说和气络学说,被路志正国医大师评价为“中医络病研究史上的第四个里程碑”。

近10年来,络病研究与创新中药国家重点实验室团队围绕微血管病变的国际难题,首次系统构建

络病学说指导血管病变防治,提出核心内容——营卫理论。提出“孙络-微血管”是中西医结合治疗微血管病变的理论结合点和治疗突破口,揭示心脑血管重大疾病治疗的关键机制是微血管保护,微血管保护的核心机制为内皮细胞保护,成为中医基础理论的重大原创性成果。循证研究证实通络药物解决国际心血管领域重大难题:显著降低了心肌梗死溶栓或介入术后患者心肌无再流的发生率,缩小心肌梗死面积、改善心功能,疗效提高20%;为室性早搏伴心功能不全、窦性心动过缓伴室性早搏国际临床难题提供新的药物,填补了快慢兼治、整合调律药物治疗空白;慢性心力衰竭临床疗效在西医国际标准化治疗基础上提高16%。研究成果发表于*J Am Coll Cardiol*、*Nat Rev Cardiol*、*Circ Res*等国际权威杂志^[1-3],通心络胶囊等通络药物被列入中华医学会多项指南。基础研究揭示了通络药物保护微血管治疗心、脑、(糖)肾重大疾病的共性作用机制,开辟了防治新途径,获2019年国家科学技术进步奖一等奖。

中医络病学说指导微血管病变防治相关研究,开辟了中西医结合防治微血管病变新领域,形成指导微血管病变性重大疾病防治的新理论,取得中医药治疗微血管病变新突破。

1.2 中医体质学说构建与现代科学内涵阐释 中医学对人体体质的认识可追溯至《黄帝内经》,历代医家不断充实发展,但始终未形成理论体系。1978年中国学者第一次明确了“中医体质学说”的概念,经过40余年研究,逐步构建了中医体质学的理论体系,形成中医体质学新的学科分支。

近10年,北京中医药大学团队先后开展全国129 963例样本调查,发现并证实中国人群存在平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质9种体质类型;创建体质辨识法,制定我国首部体质辨识标准,并被作为一项中医药技术纳入《国家基本公共卫生服务项目》,推广覆盖全国34个省级行政区;发现不同体质类型的人群具有独特的单核苷酸多态性、mRNA表达谱特征、能量代谢及肠道菌群结构特征,为不同体质的微观特

征和体病相关性提供现代生物学诠释;创立全生命周期体质健康管理适宜技术并提供体质调理方案,降低相关疾病发病率及门诊均次费用;《中医体质量表》被译成16种语言,推广到全球多个国家和地区,形成广泛国际影响。

2021年,中医体质学研究团队发起“九体医学健康中国计划”,旨在破解我国慢性病、重大病、疑难病的防控难题,应对人口老龄化带来的健康问题,为推进健康中国战略贡献智慧。

1.3 经穴效应特异性研究推进针灸理论创新 经穴效应特异性是指经穴与非穴、不同经脉穴位之间存在相对特异的治疗效应。经穴效应存在特异性是针灸理论的核心和临床实践的基础,是备受国际学术界争议的重大科学问题。经过近20年的研究,肯定了经穴效应存在特异性并深入阐释了其生物学基础,证实了针灸理论的科学性,为针灸学在生命科学和医学领域的原始创新研究奠定了基础。

成都中医药大学、中国中医科学院针灸研究所、复旦大学、北京中医药大学等聚焦经穴效应特异性的循证评价及其生物学基础开展了系列研究^[4-7]。一方面,通过25项多中心、大样本的临床研究,以消化系统、神经系统、心血管系统等11种疾病为载体,证实了经穴效应存在特异性。另一方面,通过靶标代谢组学、脑连接组学、表观遗传学等多学科技术手段,从局部启动、中枢整合和靶器官响应3个关键环节,深入揭示了穴位效应的生物学基础。上述研究科学回答了国际学术界对穴位效应是否存在特异性的质疑,发现了经穴效应特异性的基本规律。“经穴效应特异性循证评价及生物学基础研究”获2012年国家科学技术进步奖二等奖。

为进一步明确经穴效应特异性生物学机制,哈佛大学联合中国中医科学院针灸所、复旦大学等团队,采用脂多糖诱导内毒素血症模型,证实针刺的抗炎作用受到刺激部位、层次、强度以及干预时机的影响,证明了PROKR2-Cre神经纤维在躯体不同部位和层次的差异性分布是低强度电针刺激活“迷走-肾上腺轴”产生抗炎效应的关键,为不同穴位局部组织结构的相对特异性提供了解剖学证据,研究成果分别发表于2020年*Neuron*杂志与2021年*Nature*杂志。

经穴效应特异性及其生物学机制的系列研究阐明了“穴位是否存在及其特异性效应规律”这一关系针灸学科发展的关键科学问题,丰富和发展了针灸腧穴理论,影响了针灸临床实践,引领了国际

针灸研究方向^[8-9]。

1.4 分子生药学推动中药资源创新开发利用 20世纪90年代,“分子生药学”概念被首次提出。经过近30年的发展,分子生药学理论体系不断发展完善,先后提出了道地药材形成的生物学本质及其3个模式假说、中药分子鉴定的使用原则、珍稀濒危常用中药资源5种保护模式、基于一个系统的“功能基因挖掘-合成途径解析-生物合成生产”的中药活性成分合成生物学研究模式等,推动了中药资源的创新开发利用。

分子生药学阐述了道地药材形成的科学内涵,提出道地性表型可表现为药材的“优形”和“优质”,并体现出药材使用上的“优效”,拓宽了传统药材辨状的范畴;围绕濒危药用植物资源短缺的问题,中国中医科学院中药研究所等团队提出了植物细胞与不定根定向诱导创新理论,开展濒危中药资源保护工作,建成了国内品种数量最多的珍稀濒危资源细胞库,实现药用植物细胞或不定根的全链条生产及产品产业化,获2019年国家科学技术进步奖二等奖。针对千百年来中药材物种真伪鉴定的难题,中国医学科学院等团队提出并验证核基因组序列内转录间隔区2(ITS2)序列作为植物通用DNA条形码^[10],创建了全新中草药DNA条形码鉴定技术体系并纳入2015年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》),获2016年国家科学进步奖二等奖。

分子生药学学科的发展已经走过了萌芽期、形成期、快速发展期,正在进入成熟期。其形成和发展推动了中药研究的现代化和国际化,为中药资源的深入挖掘和应用提供了技术基础和开发平台。

1.5 中医药循证医学开拓临床疗效评价新范式 中医药优势在于临床疗效,传统的中医药临床疗效评价主要依靠案例的经验总结,缺少符合现代科学研究通则的评价方法学体系。从1999年起,经王永炎院士、陈可冀院士、张伯礼院士、李幼平教授、赖世隆教授等学者倡导推动,循证医学与中医药学从碰撞走向融合。2004年张伯礼院士组织开展中医药界牵头的第一个中医药大规模循证评价项目,经过20余年的发展,形成了中医药循证医学交叉新兴学科。

中医药循证医学发展取得突出成效:以随机对照试验为主的临床有效性研究快速增长;以真实世界研究为主的安全性评价得到发展;以系统评价/Meta分析为主的二次研究广泛开展;以质量控制为主的方法学研究不断深入;以报告规范为主的国际

化研究取得突破;以临床指南、诊疗规范为主的标准化研究成果丰硕;以复合型和跨学科合作为特征的人才队伍不断壮大。“中医药循证研究‘四证’方法学体系创建及应用”获2020年国家科学技术进步奖二等奖。

一批高质量中医药循证评价研究成果在国际知名期刊上发表,提供高质量中医药临床有效性和安全性证据,服务临床科学决策。证实了传统中药汤剂(麻杏石甘汤与银翘散加减方)能缓解甲型H1N1流感引起的发热症状^[11],中成药治疗慢性心衰、重症肺炎脓毒症、辅助治疗急性心梗的临床价值,研究成果发表在*JAMA*、*J Am Coll Cardiol*、*Ann Intern Med*等国际知名期刊^[1,12-13];证实了针灸治疗慢性难治性功能便秘、女性压力性尿失禁、偏头痛、慢性稳定型心绞痛、功能性消化不良、术后肠麻痹、抑郁症失眠、慢性紧张型头痛、慢性前列腺炎/慢性盆底疼痛综合征(CP/CPPS)、药物不响应的轻中度活动性克罗恩病等疾病的有效性与安全性,研究成果发表于*JAMA*、*JAMA Intern Med*、*EClinicalMedicine*等权威期刊^[14-17]。“灸法治疗肠腑病症的技术与临床应用”获2013年国家科学技术进步奖二等奖。

中医药循证医学研究以国际通用的研究方法证实了中医药的临床价值,形成了中医药临床疗效评价研究新范式,促进了中医药的现代化与国际化发展。

2 中医药临床疗效优势发挥

2.1 青蒿素的发现开创疟疾治疗新方法

疟疾是全球危害严重的寄生虫病,特别是在热带和亚热带地区。20世纪末,每年有近百个国家受累、近3亿人感染、近百万人因此死亡。20世纪60年代,因恶性耐药性疟疾肆虐,氯喹等特效药失灵,研制新型抗疟药成为当时国际社会迫切需求。

我国先后组建全军和全国疟疾防治药物研究工作领导小组(简称“523”小组),组织协调军民研发新药任务。屠呦呦及其研究组在对中药进行大量研究基础上,受中医典籍《肘后备急方》的启迪创建了青蒿提取方法,获得青蒿抗疟活性化学部位,从中发现青蒿素。青蒿素是与已知抗疟药在化学结构、作用机制方面完全不同的新型抗疟药,临床疗效接近100%,具有速效、高效和低毒等特点。

目前,青蒿素及其衍生物是世界上治疗疟疾最有效的药物,青蒿素联合疗法已被用于几乎所有国家和地区的疟疾治疗,每年治疗的病例数超过1亿

例,降低了全球疟疾的发生率和死亡率,已挽救了数百万人的生命。屠呦呦因青蒿素发现获得2015年诺贝尔生理学或医学奖和2016年国家最高科学技术奖。

面向新时节的青蒿素研究,中国中医科学院等团队从机理机制解析出发不断拓展新的临床适应症,解释了青蒿素高效且特异性杀伤疟原虫的机制,系统开发了青蒿素类药物在抗炎、抗感染、抗肿瘤等领域的应用,成果发表于*Lancet*、*New Engl J Med*、*Nat Commun*、*Lancet Infect Dis*等国际权威期刊^[18-21]。

青蒿素源于中医药、发现和启迪于中医药,是中国传统医学和现代科技紧密结合、融合多学科和行业的系统创新工程,凝聚着中国科学家的智慧,是中医药对人类健康事业作出的一项巨大贡献。

2.2 口服复方砷剂开创M3型白血病治疗新方案

急性早幼粒细胞白血病(APL),又称M3型白血病,在前维甲酸时代被认为是一种致死性疾病,化疗后完全缓解率仅为30%。自20世纪70年代,我国学者先后创制三氧化二砷(ATO)联合全反式维甲酸(ATRA)双诱导治疗方案,使APL患者临床治愈率达到90%以上,使其成为第一种可基本治愈的白血病,并广泛应用于全球。然而,ATO为静脉注射制剂,不便于患者长期维持治疗,因此口服砷剂成为临床重大需求。

20世纪80年代,解放军联勤保障部队第967医院团队以驱邪扶正为治则,解毒活血、益气生血为治法,组方研制了中药复方黄黛片(RIF)口服砷剂,发现RIF和ATO治疗APL疗效相当。上海市血液学研究所的基础研究揭示了RIF治疗APL多成分多靶点的作用机制及RIF提取物促进癌蛋白降解的机制,阐释了RIF治疗APL的“君、臣、佐、使”配伍原则与砒霜“以毒攻毒”的科学内涵,研究论文发表于*Proc Natl Acad Sci USA*等国际权威期刊^[22-23],陈竺院士获2018年舍贝里奖。

近10年,北京大学人民医院血液病研究所团队研究证实RIF联合ATRA治疗APL患者临床疗效及安全性与ATO联合ATRA相当。RIF联合ATRA的去化疗完全口服方案可成为替代ATO联合ATRA的静脉治疗方案,成为APL患者首选治疗方案。研究发表于*J Clin Oncol*、*N Engl J Med*、*Lancet Oncol*、*Blood*等权威期刊^[24-26]。2018年RIF纳入《中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南》,2019年RIF进入世界卫生组织基本药物标准清单,2021年RIF纳入中国

临床肿瘤学会(CSCO)《恶性血液病诊疗指南》。

口服RIF联合ATRA的去化疗完全口服给药模式替代了静脉ATO联合ATRA的静脉给药模式,成为APL新一线治疗方案,开创了APL的居家治疗模式,大幅减少患者住院时间和治疗费用,树立了中医药转化医学研究的成功典范。

2.3 抗疫实践形成中西医结合救治新冠病毒感染中国方案 2019年12月至2023年5月,人类遭遇百年来最严重的传染病全球大流行——新冠病毒感染,这是中华人民共和国成立以来我国遭遇的传播速度最快、感染范围最广、防控难度最大的重大突发公共卫生事件。

自2020年1月起,中医药治疗纳入国家《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三至九版)》及《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》。中医药深度介入新冠病毒感染预防、治疗、康复的全过程,与西医优势互补、相互协作,形成了新冠病毒感染防治中西医结合、中西药并用的中国方案。一方面在新冠病毒流行期间,中药的可及性减轻了医疗机构、医疗资源的挤兑风险和压力;另一方面发挥了中医药在治疗中的独特优势,可以缩短病毒清除时间和住院时间,缓解临床症状、降低转重率和病死率。

2020年4月,抗疫“三药”获批新增新冠肺炎治疗适应症;2021年3月,抗疫“三方”新药获批上市;2022年10月,散寒化湿颗粒获批上市;2022年3月,世卫组织发布《世界卫生组织中医药救治新冠肺炎专家评估会报告》,明确肯定了中医药救治新冠肺炎的有效性和安全性,鼓励世卫组织会员国在其卫生保健系统和监管框架内考虑使用中医药治疗新冠的可能性;2022年8月,清肺排毒汤方专利获中国专利奖银奖;源于化湿败毒方治疗新冠的抗病毒和抗炎活性成分相关研究成果在*Proc Natl Acad Sci USA*在线发表^[27],这是首次有中药复方治疗新冠研究成果在这一国际学术期刊在线发表,展示了中药复方“多成分、多靶点、多途径”整体作用特点及独特优势,为说明白、讲清楚中药复方治疗疾病的作用机制提供了研究范式,为中医药理论驱动的药物研发提供了理论与实践依据。

中西医结合救治新冠病毒感染中国方案的形成彰显了中医药在保障人民生命健康中的重大作用,体现了中医药在中国式现代化征程中的重要价值。

2.4 高水平中医药及中西医结合研究成果改变临床决策 中医药学是中华民族的伟大创造和中国

古代科学的瑰宝。充分发挥中医药在治未病中的主导作用、在治疗重大疾病中的协同作用、在疾病康复过程中的核心作用,构建全周期全过程健康促进体系,是实现健康中国战略的重要支撑。

近10年来,中日友好医院联合国内外团队,根据《黄帝内经》“督脉贯脊”理论,提出“脊髓减压,疏通督脉”的新观点;制定了寰枢椎脱位的诊断标准、TOI分型方案、诊疗策略、手术适应症、技术标准,为该病的诊疗提供了科学依据,规范了临床治疗方案,显著提高了临床疗效。研究成果被国际学术组织AOspine推荐为寰枢椎稳定性重建核心“换代技术”,纳入2018年《成人急性寰椎骨折循证临床指南》,获2017年国家科学技术进步奖二等奖。中国中医科学院望京医院团队采用扳动类手法治疗发病率及复发率高的骨与关节退行性疾病,相关成果纳入美国物理治疗学会发布的《颈痛治疗国际循证临床实践指南》,获2017年国家科学技术进步奖二等奖。

血脂康胶囊通过抗炎和降脂机制保护冠心病患者的内皮功能作用获得证实,研究成果在权威杂志*Circulation*发表^[28],并进入美国心脏病学会(ACC)和美国心脏病协会(AHA)联合发布的《2013年治疗血胆固醇降低成人动脉粥样硬化性心血管风险指南》、欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化学会(ESC/EAS)联合发布的《2019年血脂异常管理指南》。芍麻止痉颗粒疗效与抽动障碍指南一线药物泰必利片等效,安全性更好,研究结果在国际权威杂志*J Child Psychol Psychiatry*发表^[29],并进入2021年欧洲Tourette综合征研究学会(ESSTS)发布的《欧洲妥瑞氏综合征和其他抽动障碍临床指南》。芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭获得高水平临床证据,研究成果在权威杂志*J Am Coll Cardiol*发表^[1],其用于心衰治疗被纳入中华医学会心血管病分会发布的《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》。中国人民解放军总医院、江苏省中医院联合法国巴黎公立医院团队分别获得了黄葵胶囊治疗IgA肾病、糖尿病肾病的高质量循证医学证据,研究论文在*Am J Kidney Dis*、*Diabetes Care*杂志发表^[30-31],黄葵胶囊用于治疗糖尿病肾病已被纳入中华医学会糖尿病学分会发布的《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》。“IgA肾病中西医结合证治规律与诊疗关键技术的创研及应用”获2016年国家科学技术进步奖一等奖。

部分中医药及中西医结合技术方法开展高水平研究,获得高质量临床证据,入选国际/国内权威

指南,满足了人民的用药需求,改变了临床决策,彰显了中医药在疾病治疗中的优势。

3 中药现代化关键技术突破

3.1 天然麝香等濒危中药替代与人工合成技术取得突破 随着物种濒危、条件改变等原因,珍稀濒危动植物中药材日益枯竭的蕴藏量与上涨的需求量之间的矛盾日益凸显。濒危药材资源供给不足和利用方式不善,已成为我国中药资源保护与可持续发展的关键问题。

中国医学科学院药物研究所攻克天然麝香替代与人工合成技术,研发我国拥有自主知识产权的人工合成濒危动物药材替代品——人工麝香,并实现规模化生产,开创了濒危药材人工替代的先河,获2015年国家科学技术进步奖一等奖。中国医学科学院药用植物研究所发明了白木香“通体结香技术”,实现沉香高效、稳定、优质生产,在东南亚多个国家示范推广,获2015年中国专利优秀奖。北京中医药大学和日本富山大学合作,揭示沉香特有成分苯乙基色酮的生物合成机制,研究结果可为利用合成生物学手段组合生产沉香苯乙基色酮类成分和精准调控白木香提供理论指导,相关研究发表在*Nat Commun*^[32]。中国医学科学院药物研究所联合企业协同攻关,全面揭示了野生熊胆和引流熊胆粉的成分构成,阐明活性品质比例与药效的关系,创制出濒危动物药材熊胆的高技术代用品——人工熊胆粉,已获得临床批件。

珍稀濒危中药材资源保护关键技术的突破在解决濒危药材资源不足,临床疗效稳定性难以保证等方面发挥了重要作用。

3.2 生态种植技术创新实现中药材提质增效 快速发展的中药农业栽培模式,因盲目追求产量,生产中大肥大水、大量使用农药,造成环境污染、土壤质量退化、连作障碍严重及中药材外源污染物超标等问题,严重威胁临床用药安全。

针对化学农业带来的中药材质量安全及环境安全问题,中国中医科学院中药研究所/中药资源中心团队在全国率先开展了中药材生态种植研究与实践,首次提出并丰富了基于“逆境效应”的中药材“拟境栽培”生态种植理论,构建了120种中药材生态种植模式和配套技术,筛选出了以油菜素内酯为代表的农药增效剂,可减少三唑类农药残留65.52%以上;建立药用植物有机、无机和微量元素土壤改良综合技术体系,可使以三七轮作周期由10年以上缩短至5年以内,产量比传统栽培增产30%以上,农

药和肥料用量减少20%。发布中药材生态种植技术规范、规范化种植技术团体标准175项,指导全国中药生态种植200多万亩(1亩 \approx 666.67 m²),对中药材助力脱贫攻坚,起到了重要的支撑作用。相关研究成果获2014年国家科学技术进步奖二等奖。

中药材“拟境栽培”生态种植关键技术从根本上改变了中药材模仿化学农业的种植模式,对实现中药材优质和安全生产,解决栽培土壤连作障碍和环境污染,确保临床质量和疗效,保障中药产业可持续发展发挥了重要作用。

3.3 中药新药审评理念革新推动一批代表性新药获批 为推动中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系构建,在国家相关管理部门的整体统筹部署下,经充分凝聚学术共识,2022年相关部门发布了《中药注册专门规定(征求意见稿)》《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研究指导原则(试行)》《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则(试行)》《基于人用经验的中药复方制剂新药药学研究技术指导原则》等文件和技术标准,基本形成了“三结合”中药注册审评证据体系^[33]。

2012年,治疗缺血性脑卒中的中药新药银杏二萜内酯葡胺注射液获批上市(中药5类新药),这是国际上首个以血小板活化因子受体(PAFR)为靶点研发上市的创新药物,2014年被评为“国家重点新产品”,获2018年国家技术发明二等奖,2020年中国专利金奖;2014年,治疗类风湿性关节炎的然降多吉胶囊获批上市(中药6.1类新药),该药是迄今为止国家药品监督管理局批准上市的一个藏药新药;2016年,治疗流行性感冒的金花清感颗粒获批上市(中药6.1类新药),并于2020年获批新增新冠肺炎治疗适应症,该药品上市充分体现了传统中药在突发卫生事件和重大公共卫生事件中的积极作用;2020年,治疗2型糖尿病的桑枝总生物碱片获批上市(中药5类新药),该药是国内首个降血糖原创天然药物;2022年,苓桂术甘颗粒获批上市(中药3.1类新药),这是首个按古代经典名方目录管理的中药复方制剂,是推进古代经典名方向新药转化的一次生动实践。

一批代表性新药获批,是中药现代化的标志性科技成果。中药审评理念革新促进了中药新药研发,为推动中药产业的高质量发展提供了关键的科技支撑。

3.4 中药二次开发与智能制造推动中药产业高质量发展 针对制约中成药做大做强

津中医药大学团队率先提出了中成药二次开发研究策略,构建了中成药临床准确定位、药效物质整体系统辨析、网络药理学、工艺品质调优和数字化全程质控等五大核心技术体系,形成了中成药二次开发模式^[34],有力推动了中药产业技术升级换代,使中药大品种不断涌现。项目完成的32个中成药品种二次开发,销售额过亿元品种由3个增加到12个,2013年销售额达50亿元,累计销售额超过200亿元。项目技术已在全国19个省市推广,应用于近百家中药企业,培育了中药大品种群,提高了中药行业集中度。中成药二次开发推动了中药产业技术升级换代,迈向高质量发展,研究成果获2014年国家科学技术进步奖一等奖。

用不稳定药材生产质量均一可控的中药,关键靠制造技术升级。近10年,江西中医药大学、浙江大学等多个创新团队推动中药智能制造技术进步,发布了《“中国智慧制药2025”杭州宣言》,建成了多个中药智能工厂,推动了中药制造进入新阶段^[35]。相关成果获2019年国家科学技术进步奖二等奖。中国医学科学院药用植物研究所创建基于系统生物学原理的集植物育种、栽培、化学物质发现、药效机制破解、工艺过程自动化及循证医学研究为一体的中药大品种全产业链关键技术^[36],并围绕三七产品,在“中西药”合用产生重要临床价值研究方面取得新的突破,研发了治疗心、脑血管性疾病的血塞通系列原始新药,获2017年国家科学技术进步奖二等奖。

3.5 中药复杂体系解析与标准化研究取得突破

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3个核心环节,揭示物质实体与生命活动的交互规律,是中医药发展的重要科学问题。近年来,随着组学技术的发展,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。中药复杂体系活性成分的系统分析方法突破,解决了制约中药标准制定的关键基础科学问题,逐步构建了适合中药复杂体系特点的质量标准体系,引领了中药质量标准的发展方向。

中国科学院上海药物所、北京大学等团队建立了符合中药复杂体系特点的中药整体质量标准体系和中药活性成分分析方法^[37-38],并形成系列技术指导原则,解决了中药整体质量标准控制的方法学问题,制定的丹参、灵芝、三七等7种中药的药材、粉末、提取物等26个标准被《美国药典》收录,桔梗、钩藤两个中药标准载入《欧洲药典》,用中药标准化开

拓了中药国际化之路,获2012年国家自然科学奖二等奖、2013年国家自然科学奖二等奖、2016年国家科学技术进步奖二等奖。清华大学和北京大学等团队围绕中药注射剂和药材的质量控制和标准化,建立了符合中药复杂体系的质量控制方法,提升了中药质控水平,促进了中药标准体系建设和相关产业发展,研究成果分获2014年、2015年国家科学技术进步奖二等奖。

海军军医大学、上海中医药大学等团队在中药复方复杂体系解析方面取得重要进展,建立中药方剂有效成分群辨识方法,明确了药效物质,采用系统生物学与网络生物学相结合的技术解析了30余种中药方剂的整体作用机制,引入生产链全过程自动化控制的手段保障了中药质量,相关研究揭示了以麝香保心丸、胆宁片为代表的中成药药效内涵^[39-40],促进了相关产品升级,系列研究成果获2018年国家科学技术进步奖二等奖。中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室和清华大学等团队构建了基于网络靶标的中药复杂系统解析关键技术,以桂枝茯苓胶囊等为示范^[41],构建复方中药功效物质辨识关键技术,实现了以“功效物质与临床疗效一致性”为质控目标的生产全过程质量控制,达到了美国食品药品监督管理局(FDA)对植物药“质量稳定均一”的要求,并完成美国Ⅱ期临床研究,研究成果获2015年国家科学技术进步奖二等奖。

3.6 中药安全性关键技术突破与应用 随着时代的发展,人们对高质量中药产品的需求不断增长,中药安全性问题已经成为中医药行业发展的瓶颈,是制约中药现代化和国际化的关键问题之一。深入开展中药安全性研究,阐释中药毒性原理,构建中药临床安全风险评控系统,促进临床用药安全是中药现代化的核心任务之一。

军事医学研究院、中国中医科学院创建了从早期毒性预测、毒性物质分析到毒性机制探寻的中药安全性研究新技术体系,系统揭示7大类常见不良反应中药产生毒性的物质基础、代谢特征、配伍禁忌和毒性机制,研究提供了5味有毒中药外用功能,被《中国药典》采纳;阐明了中药配伍理论的现代生物学机制,实证了“十八反”、寒热配伍、甘草“调和诸药”等中医经典理论;确认了鱼腥草等9种中药注射剂的过敏性特点(类过敏)及其致敏物质;在中药安全性关键技术领域取得了突破性进展^[42-43],指导了系列中药注射液的二次开发和临床合理应用,

获2013年国家科学技术进步奖一等奖。成都中医药大学等团队以含有毒中药附片的参附注射液为示范,明确了参附注射液的药效和毒性物质基础,阐明了作用机制、毒效关系和控毒机制,攻克了生产过程中的关键技术,创建了中药注射剂“品质制性用”研究模式^[44],实现了参附注射液的安全性控制,获2013年国家科技进步奖二等奖。解放军第五医学中心等团队制定国际首部《中草药肝损伤临床评价与防控指南》^[45-46],达成国际医学科学组织理事会(WHO CIOMS)国际共识,为国际传统药物肝损伤评价与防控贡献了方案。

中药安全性关键技术创建与应用加快了众多创新药物的研发进程,促进了中药现代化与国际化,为中药造福人类开辟了更加广阔的前景。当前,中药高质量发展仍需要不断科技创新与技术突破,以更高的水平确保安全、有效与质量可控。

4 相关说明

4.1 关于标志性科技成果内容的呈现与撰写

①标志性科技成果目的是突出中医药行业的发展与进步,对组织研究的相关单位有所体现,不突出个人;②在成果内容编排上,遵循标志性类型属性优先、不重复展示的原则。例如:青蒿素与复方砷剂研究成果分别优先入选2.1与2.2项下,提供了疾病治疗的新方案,因此其同时改变临床决策的内容未纳入2.4项下;③成果内容数据保持参照成果申报与发布时素材来源,例如3.4项下,中成药二次开发共性关键核心技术所涉及的销售额等数据摘自其2014年国家科技进步奖一等奖项目“中成药二次开发核心技术体系创研及其产业化”,未进行更新。

4.2 关于标志性科技成果属性与意义 本次遴选与发布的标志性科技成果不属于对原始研究成果的评价与评级,仅是对现有科技成果的归纳与总结,旨在为中医药行业科技发展提供参考和引领作用。入选的科技成果仅是在本次标志性方向下的总结归纳,尚未对相关成果在中医药行业发展的贡献度进行考量。未入选的成果同样是中医药行业科技发展的重要组成部分。另外,标志性科技成果的来源为集中征集阶段的申报和现有科技奖励的梳理,难免会造成部分中医药优秀科技成果漏报、漏选的情况。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] LI X, ZHANG J, HUANG J, et al. A multicenter,

randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of Qili Qiangxin capsules in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12):1065-1072.

[2] HAO P P, JIANG F, CHEN Y G, et al. Traditional Chinese medication for cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(2):115-122.

[3] KONG W, DU J, ZHU Y, et al. Basic and translational vascular research in China past, present, and future[J]. *Circ Res*, 2017, 121(4):335-337.

[4] 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, 177(4):508-515.

[5] ZHAO L, LI D, ZHENG H, et al. Acupuncture as adjunctive therapy for chronic stable angina: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2019, 179(10):1388-1397.

[6] LI Y, ZHENG H, WITT C M, et al. Acupuncture for migraine prophylaxis: A randomized controlled trial[J]. *CMAJ*, 2012, 184(4):401-410.

[7] TU Y, FU Z, ZENG F, et al. Abnormal thalamocortical network dynamics in migraine[J]. *Neurology*, 2019, 92(23):e2706-e2716.

[8] LIU S, WANG Z F, SU Y S, et al. Somatotopic organization and intensity dependence in driving distinct NPY-expressing sympathetic pathways by electroacupuncture [J]. *Neuron*, 2020, 108(3):436-450.

[9] LIU S, WANG Z, SU Y, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis[J]. *Nature*, 2021, 598(7882):641-645.

[10] CHEN S, YAO H, HAN J, et al. Validation of the ITS2 region as a novel DNA barcode for identifying medicinal plant species[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1):e8613.

[11] WANG C, CAO B, LIU Q Q, et al. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy Maxingshigan-Yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza: A randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(4):217-225.

[12] YANG Y, LI X, CHEN G, et al. Traditional Chinese Medicine compound (Tongxinluo) and clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction: The CTS-AMI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(16):1534-1545.

[13] LIU S, YAO C, XIE J, et al. Effect of an herbal-based injection on 28-day mortality in patients with sepsis:

- The EXIT-SEP randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*,2023,183(7):647-655.
- [14] YANG J W, SHAO J K, WANG Y, et al. Effect of acupuncture on postoperative ileus after laparoscopic elective colorectal surgery: A prospective, randomised, controlled trial [J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 49: 101472.
- [15] LIU Z, LIU Y, XU H, et al. Effect of electroacupuncture on urinary leakage among women with stress urinary incontinence a randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2017,317(24):2493-2501.
- [16] WU X K, STENER-VICTORIN E, KUANG H Y, et al. Effect of acupuncture and clomiphene in Chinese women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2017,317(24):2502-2514.
- [17] WU X K, GAO J S, MA H L, et al. Acupuncture and doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting in pregnancy a randomized, controlled, 2×2 factorial trial [J]. *Ann Intern Med*,2023,176(7):922-933.
- [18] LU F, CULLETON R, ZHANG M, et al. Emergence of indigenous artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* in Africa [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(10):991-993.
- [19] TUN K M, IMWONG M, LWIN K M, et al. Spread of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* in Myanmar: A cross-sectional survey of the K13 molecular marker[J]. *Lancet Infect Dis*,2015,15(4):415-421.
- [20] SAGARA I, BEAVOGUI A H, ZONGO I, et al. Pyronaridine-artesunate or dihydroartemisinin-piperaquine versus current first-line therapies for repeated treatment of uncomplicated malaria: A randomised, multicentre, open-label, longitudinal, controlled, phase 3b/4 trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10128):1378-1390.
- [21] WANG J, ZHANG C J, CHIA W N, et al. Haem-activated promiscuous targeting of artemisinin in *Plasmodium falciparum* [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 10111.
- [22] 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):4826-4831.
- [23] ZHANG Q Y, MAO J H, LIU P, et al. A systems biology understanding of the synergistic effects of arsenic sulfide and Imatinib in BCR/ABL-associated leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2009,106(9):3378-3383.
- [24] ZHU H H, WU D P, DU X, et al. Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: A non-inferiority, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2018,19(7):871-879.
- [25] ZHU H H, HUANG X J. Oral arsenic and retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*,2014,371(23):2239-2241.
- [26] ZHU H H, LIU Y R, JIA J S, et al. Oral arsenic and all-trans retinoic acid for high-risk acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*,2018,131(26):2987-2989.
- [27] XU H, LI S, LIU J, et al. Bioactive compounds from Huashi Baidu decoction possess both antiviral and anti-inflammatory effects against COVID-19[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2023,120(18),e2301775120.
- [28] ZHAO S P, LIU L, CHENG Y C, et al. Xuezhikang, an extract of Cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease[J]. *Circulation*,2004,110(8):915-920.
- [29] ZHENG Y, ZHANG Z J, HAN X M, et al. A proprietary herbal medicine (5-Ling Granule) for tourette syndrome: A randomized controlled trial[J]. *J Child Psychol Psychiatry*,2016,57(1):74-83.
- [30] ZHANG L, LI P, XING C Y, et al. Efficacy and safety of abelmoschus manihot for primary glomerular disease: A prospective, multicenter randomized controlled clinical trial[J]. *Am J Kidney Dis*,2014,64(1):57-65.
- [31] ZHAO J, TOSTIVINT I, XU L, et al. Efficacy of combined abelmoschus manihot and irbesartan for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: A multicenter randomized double-blind parallel controlled clinical trial[J]. *Diabetes Care*,2022,45(7):e113-e115.
- [32] WANG X H, GAO B W, NAKASHIMA Y, et al. Identification of a diarylpentanoid-producing polyketide synthase revealing an unusual biosynthetic pathway of 2-(2-phenylethyl) chromones in agarwood [J]. *Nat Commun*,2022,13(1):348.
- [33] 杨忠奇,高蕊,胡思源,等. 中药人用经验研究专家共识[J]. *中国中药杂志*,2022,47(18):4829-4834.
- [34] 张伯礼,范晓辉,刘洋,等. 中成药二次开发战略及其核心技术体系[J]. *中国中药杂志*,2013,38(22):3797-3800.
- [35] 熊皓舒,章顺楠,朱永宏,等. 中药智能制造质量数字化研究及复方丹参滴丸实践[J]. *中国中药杂志*,

- 2020,45(7):1698-1706.
- [36] 孙晓波,刘海涛. 中药材大品种全产业链创新研究的模式构建[J]. 中国现代中药,2018,20(1):1-5.
- [37] GUO D, WU W, YE M, et al. A holistic approach to the quality control of traditional Chinese medicines[J]. Science,2015,347:S29-S31.
- [38] YANG W, ZHANG Y, WU W, et al. Approaches to establish Q-markers for the quality standards of traditional Chinese medicines[J]. Acta Pharm Sin B, 2017,7(4):439-446.
- [39] LIU R, RUNYON S, FAN T P, et al. Deciphering ancient polypills with ShexiangBaoxin pill as an example[J]. Science,2015,S40-S42.
- [40] CHENG T F, ZHAO J, WU Q L, et al. Compound Dan Zhi tablet attenuates experimental ischemic stroke via inhibiting platelet activation and thrombus formation [J]. Phytomedicine,2020,79:153330.
- [41] 王金玲,李家春,胡军华,等. 桂枝茯苓胶囊及药材中多元素 ICP-MS 测定方法的建立[J]. 中国中药杂志, 2014,39(21):4123-4126.
- [42] GAO Y, LIANG A, FAN X, et al. Safety research in traditional Chinese medicine: Methods, applications, and outlook[J]. Engineering,2019,5(1):76-82.
- [43] 高月. 中药安全性研究基础与方法[M]. 北京:军事医学出版社,2017.
- [44] 彭成. 试论中药注射剂“品质制性用”的研究模式——参附注射液的研究思路与实践[J]. 中药与临床,2012,3(2):1-4.
- [45] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会,中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2023,31(4):355-384.
- [46] WANG J, SONG H, GE F, et al. Landscape of DILI-related adverse drug reaction in China Mainland [J]. Acta Pharm Sin B,2022,12(12):4424-4431.

[责任编辑 李嘉麟]