



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： 中药的间接调控作用与间接作用型中药的创新发展
作者： 王伽伯, 肖小河
DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210978.601
收稿日期: 2021-09-18
网络首发日期: 2021-09-23
引用格式: 王伽伯, 肖小河. 中药的间接调控作用与间接作用型中药的创新发展[J/OL]. 中国中药杂志. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20210978.601>



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。

中药的间接调控作用与间接作用型中药的创新发展

王伽伯¹✉, 肖小河²

(1.首都医科大学 中医药学院, 北京 100069; 2.解放军总医院 全军中医药研究所, 北京 100039)

*通信作者 王伽伯, 教授, 主要从事中药药理与毒理学研究, Email: jiabo_wang@ccmu.edu.cn

摘要 多年来, 我国高水平创新中药的产出非常少; 而抗体药物、小分子靶向药物、抗体偶联药物的创新产出很高。为了提高中药创新的效率和效果, 需要方法论上有所突破。西方科学体系的思维是对抗医学 (allopathic medicine), 中药研究也受其影响而寻求直接抑制或对抗病灶靶点的药效机制。然而, 很多中药活性成分的起效浓度显著低于其在疾病靶器官所需要的稳态浓度, 在机制上难以解释。该文从中医药学方法论的本源-系统论 (systemism) 和调和医学 (harmonizing medicine) 出发, 通过分析既往的研究案例, 提出中药的作用机制可以不局限于病灶靶点的直接对抗作用, 二是包括通过调控中间媒介物质 (intermediate substances) 发挥的跨器官 (脏腑)、跨系统、远程的作用。从间接调控作用的角度, 探究中药药效成分和作用机制, 可能从根本上打破对抗医学思想对中医药研究的思维束缚, 走出间接作用型创新中药的全新发展之路。

关键词 中药; 间接作用; 远程调控; 作用媒介; 新药研发

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210978.601

On indirect actions of Chinese medicines and innovation of indirect-acting Chinese medicines

WANG Jia-bo¹✉, XIAO Xiao-he²

(1 School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2 China Military Institute of Chinese Medicine, PLA General Hospital, Beijing 100039, China)

Abstract The output of high level innovative Chinese Medicines (CM) is very rare for a few years, which is in sharp contrast to the reality that antibody drugs, small molecular targeted therapy, antibody-drug conjugate and other innovative drugs have heavy investment and high yield. Acceleration for the research and development of innovative CM drugs obviously relies on breakthrough of the modes of thinking and methodology. Deeply influenced by the thinking of Allopathic medicine in Western science system, the mainstream of current basic researches on CM is to find the components and their molecular mechanisms that can directly inhibit or antagonize the target in disease focal. However, it is difficult to explain the mechanism of the reported "active" components in many CMs, since the effective concentrations of those components are usually significantly lower than their steady-state concentrations in disease focal. Therefore, based on the original methodology of CM – Systemism and Harmonizing medicine, this paper proposed that the mechanism of action of CMs may not be limited to the direct antagonistic effect on the target in disease focal. Instead, it may involve indirect action through the intermediate substances across different organs or systems with a long-distance action pattern. A fundamentally break may be achieved when exploring the mechanism of action of CM active components from the perspective of indirect action. It may also change the thinking of allopathic medicine in the researches of CM and start a new innovative road for the development of indirect-acting CMs.

Key words Chinese Medicines; indirect action; long-distance regulation; intermediate substances; novel drug development

药品是国家战略物资, 持续高水平创新药物的研发和上市, 是维护国家药品战略安全的关键。原创药物研发能力应掌握在自己手里, 避免成为“卡脖子”问题。过去, 在国际新药研发赛道上, 由我国主导的原始创新药物还较少。近年来, 得益于国家在医药研发领域的持续支持, 我国生物药、小分子靶向药领域正快速发展, 抗体药物、小分子靶向药物、抗体偶联药物、PROTAC、分子胶水等创新

收稿日期: 2021-09-18

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82074112)

网络首发时间: 2021-09-23 11:56:52 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2272.R.20210922.1101.002.html>

药物的投资快速增加, 新药产出能力逐年增长, 逐渐向国际先进水平靠近。

中医药是我国独特的医疗资源, 我国应当引领中药创新药物的发展。然而, 由于中药基础研究的相对滞后, 多年来我国高水平创新中药还非常少。根据国家药监局公布数据, 2016—2020 年获批的中药新药, 仅占批准上市新药总量的 1.4% (5/356)。同时中药新药研发投资在所有新药投资的占比连续创下新低。套用西方医学和药物筛选体系, 还没有在中药新药研发中取得有效地进展, 破解创新中药研发的困局刻不容缓。

高水平创新中药是衡量中医药创新能力的重要指标, 也是中医药服务人民健康事业以及中医药国际化推广的重要载体, 更是中医药国家战略的重大需求。面对全球人口老龄化带来的衰老与退行性疾病的挑战, 以系统论、整体调节为特点的中医药学得到越来越多的重视。2020 年新型冠状病毒肺炎疫情暴发, 中医药在患者救治中发挥了重要作用, 是抗疫“中国方案”重要内容之一, 也成为这次疫情防控的亮点。但这些优势如何转化为创新中药研发的能力, 是应该解决的问题。基于中医药学方法论的思维本源-系统论 (systemism) 和调和医学 (harmonizing medicine) 原理, 本文提出从间接调控作用的角度思考中药干预疾病的机制, 打破西医对抗医学方法论对中医药研究的束缚, 走出间接作用型中药创新发展之路。

1 对抗医学指导思想与中药机制研究的困境

生物药和化学药领域的“重磅炸弹”新药的研发成功, 无不依赖于机制研究的突破。中药创新药物研发, 也应在中药药效成分和作用机制上取得突破。中药药效成分和机制的研究, 受到还原论 (reductionism) 和对抗医学 (allopathic medicine) 理论的深刻影响。百余年来, 从中药筛选直接抑制或激动靶标的活性成分, 是中药药理学和药效物质基础研究的主要内容, 也取得了显著的成就。例如, 被称为现代中药药理学研究创始人的陈克恢, 曾于 1920 年代发现麻黄碱的拟交感神经作用, 用于治疗支气管哮喘等疾病^[1]; 诺贝尔生理学或医学奖获得者屠呦呦, 曾于 1970 年代发现青蒿素的杀灭疟原虫活性^[2-3]; 求是杰出科学家奖、未来科学大奖获得者张亭栋, 曾于 1970 年代发现砒霜 (As_2O_3) 治疗白血病^[4-5], As_2O_3 治疗急性早幼粒细胞白血病的直接作用靶点已被发现^[6]。

近年来, 大量高质量循证医学证据不断证实中医药 (包括针灸) 的临床疗效价值。但是, 还应该看到, 有相当多中药的作用机制难以用直接作用进行解释, 甚至是存在很大疑问。比如, 从药物代谢动力学角度来看, 很多中药活性成分的生物利用度非常低 (如低于 1% ~5%)^[7-11], 在疾病靶器官的组织稳态浓度非常低 (如低于 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 水平); 但从靶点和机制研究数据来看, 这些报道的活性成分在细胞水平起效的浓度时常需要达到百 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 甚至数 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 水平^[12-14], 这显然与药代数据是不能相互解释的。换句话说, 要么这些报道的活性成分不是中药起效的真正物质基础, 要么这些成分不是通过直接抑制疾病靶器官的靶蛋白而发挥作用。如果将中药药代研究文章和中药药理机制研究文章放到一起, 类似的存疑或矛盾的例子更多。这就成了具有共性的重大问题, 如果不能得到有效破解, 中药基础研究投入再多经费, 也难得到令人信服的科学结论。这将制约中医药科学机制的阐明, 阻碍中药创新。

2 间接调控作用可能是中药治疗疾病的重要机制之一

直接对抗作用解释很多中药的作用机制存在疑问, 而临床试验表明这些中药确有疗效, 我们怎样思考这个悖论呢? 中医药学的方法论主要是系统论 (systemism) 与调和医学 (harmonizing medicine)。中医把患者作为一个整体系统来看, 不搞“头疼医头、脚疼医脚”, 而是统筹考虑器官 (脏腑) 之间、子系统之间的相互作用和远程调控。

比如, 多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是中枢神经系统常见的免疫介导的炎性脱髓鞘疾病, 其发病机制不甚清楚, 现代医学缺少有效的治疗药物, 对髓鞘再生这一难治环节仍无安全有效的治疗方法^[15]; 但中医临床实践发现, 该病属于中医痿证之“骨萎”, 其病位在脑髓, 《素问·奇病论》云“肾藏精, 充骨而生髓, 髓聚而为脑, 髓满而脑髓充, 精脱而脑髓消”, 故有学者提出“补肾生髓充

脑”是治疗该病的重要治法^[16]。临床实践表明，补肾益髓方（何首乌、生地黄、熟地黄、益母草、天麻等）对该病具有良好的疗效^[17]；机制研究表明，其中补肾中药（何首乌、生地黄、熟地黄）诱导骨髓间充质干细胞分泌外泌体 miRNAs，远程输送通过血脑屏障，调控促进髓鞘再生^[18]。有意思的是，“补肾生髓充脑”这一治法，至少包括了 3 个部位（“肾”“髓”“脑”）、2 个远程作用（补肾 → 生髓 → 充脑）。由此提示，有些中药的作用机制可能并不是基于对抗医学的直接作用，而是通过跨器官（脏腑）、跨系统、远程调控的间接型作用机制。

除了上述“补肾生髓充脑”，中医还有很多类似的间接调控作用机制的论述，比如“补肾益气生发”“健脾益气养肝”“从肠治肺”等。其中，“从肠治肺”源于中医理论体系中“肺与大肠相表里”的认识，从西医的角度这似乎很难理解，肠和肺缺少直接的物理空间的联系，如何从肠治肺？但一项日本学者发表于 PNAS 的研究表明，药物改变肠道菌群后，以 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 信号为作用媒介，远程调控肺脏免疫细胞功能，使得小鼠能够抵抗或更易被流感病毒感染，阐释了“肺-肠轴”的远程调控机制^[19]。

近年来，中药调控肠道菌群的研究发现，不少口服生物利用度低的中药成分，可能调控了肠道菌的代谢物，这些可被吸收进入人体的肠道菌代谢物进一步间接地发挥了调节和治疗疾病的作用。如口服生物利用度很低（<5%）的小檗碱可促进肠道菌群产生更多的短链脂肪酸（如丁酸），丁酸等短链脂肪酸吸收入血后发挥降低血脂和血糖的作用^[20,21]，提示促进肠道菌产生丁酸从而发挥间接型治疗作用，可能是小檗碱调节糖脂代谢的重要机制之一。

尽管小檗碱是难以透过血脑屏障，但研究表明口服小檗碱可显著改善帕金森氏病。机制研究发现小檗碱通过促进肠道菌合成四氢生物蝶呤（BH₄），增加以 BH₄ 为辅酶的酪氨酸羟化酶活性，加速肠道细菌产生左旋多巴，后者进入大脑后在脑神经元细胞中转化为多巴胺，从而改善大脑功能^[22]，说明基于“肠-脑轴”的中药如小檗碱包含典型的间接调控作用机制。

近二十年来全球首个获批的抗阿尔茨海默病（Alzheimer's Disease, AD）新药“GV-971”是另一个值得思辨的案例。研究发现，该药可通过重塑肠道菌群平衡，降低相关代谢产物苯丙氨酸和异亮氨酸的积累，减轻脑内神经炎症，进而改善认知障碍，达到治疗 AD 的效果^[23]。GV-971 是从海藻中提取的甘露寡糖二酸，其糖链由 1-9 个甘露糖二酸组成，按五糖来算相对分子质量在 1 000 左右，其经肠道吸收、跨过血脑屏障的能力均较差。因此，如果要解释 GV-971 的临床疗效，通过直接作用模式恐怕不太可行。尽管还需要更多直接证据来证实苯丙氨酸和异亮氨酸作为间接作用媒介的具体可行性（比如富含苯丙氨酸和异亮氨酸饲料、缺乏苯丙氨酸和异亮氨酸饲料对 AD 的影响），但基于“肠-脑轴”的药物可能是一种典型的间接调控作用机制。

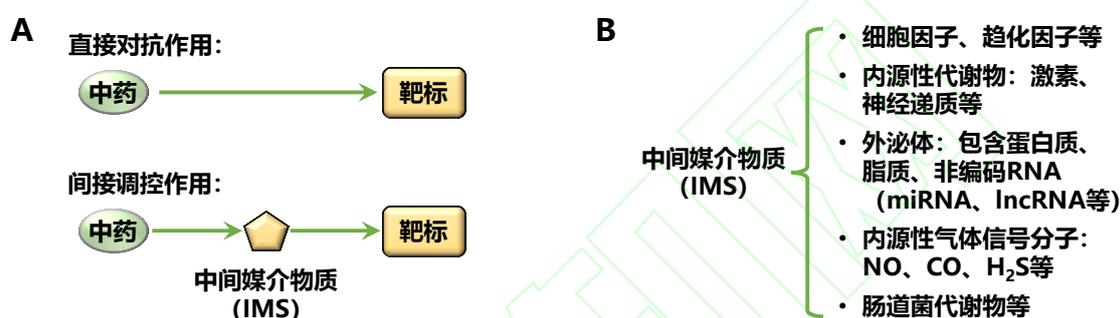
还有一些中药可能调控激素的分泌和代谢，进而间接地通过激素去调节和治疗疾病^[24-25]。已故学者沈自尹院士在 20 世纪 60~90 年代，围绕中医“肾”本质和“补肾”中药进行了深入研究，他基于临床和动物实验研究结果，提出了中医“肾”本质可能是指下丘脑-垂体-肾上腺-性腺等腺体轴的激素分泌和代谢调控功能的新观点^[24]，认为中医讲的“肾虚”是指“肾”相关腺体激素分泌和调控能力出现异常，而“补肾”中药（如淫羊藿）可提高促肾上腺激素释放激素的释放，来改善下丘脑-垂体-肾上腺-性腺轴的抑制状态，从而治疗肾阳虚证^[25]。遗憾的是近几十年来该研究领域一直处于停滞状态。从中药间接调控作用的视角来看，补肾中药通过调控激素分泌和代谢进而治疗疾病的作用，值得进一步探讨。

从这些案例来看，间接调控作用可能是中药调节和治疗疾病的一种重要而普遍的作用机制；在作用模式上来看，中药可能与西药是有较大不同的。

3 关于中药间接调控作用概念的思考

中药可通过间接调控作用发挥临床疗效的观点虽然在学术界有所提及，但通常是模糊的说理，缺乏明确定义和论证。笔者在总结中药相关研究文献的基础上，首次明确提出中药间接调控作用（indirect action, INDA）的概念（图 1A），即中药通过中间媒介物质（intermediate substances，

IMS) 发挥对疾病的治疗作用, 而不是通过中药成分及其代谢产物直接对抗疾病靶标。这里所说的中间媒介物质 (IMS), 有别于中药的原型成分或其代谢产物, 包括人体内的内源性物质 (如激素、细胞因子、外泌体等), 或源自肠道微生物的代谢物等 (图 1B)。其中外泌体可携带多种蛋白质、脂质、非编码 RNA (miRNA、lncRNA 等)。IMS 还可能包括一些内源性气体信号分子 (NO、CO、H₂S 等)。具体来说, 中药间接调控作用可能存在多种表现形式: ①表现为跨器官 (组织) 的远程调控作用, 即中药诱导调控 IMS 的器官与疾病的靶器官是不相同的, 中药通过 IMS 跨器官、远程地发挥调控作用; ②表现为疾病靶器官内部的跨细胞类型的作用, 即中药诱导调控的 IMS 跨越了不同细胞类型发挥作用; ③表现为疾病靶器官内部的微环境改变, 即中药诱导调控的 IMS 改变了组织微环境, 进而影响多种细胞功能而发挥出综合调控作用。值得注意的是, 特定中药 (包括化学药) 对于目标效应 (治疗终点) 的间接调控作用可能涉及多种内源性活性物质, 这些受影响的内源性活性物质在介导中药对目标效应的作用中的贡献大小或权重可能不同, 在研究 IMS 时应予以重点阐明。



A. 中药的间接调控作用与直接对抗作用的区别; B. 中间媒介物质的主要类型。

图 1 中药间接调控作用 (INDA) 以及中间媒介物质 (IMS)

Fig.1 Indirect action (INDA) and intermediate substances (IMS) of Chinese medicines.

中药间接调控作用研究的关键, 是研究阐明中间媒介物质 (IMS)。一些潜在的中药间接调控作用和 IMS 值得探讨, 比如前述补肾益髓方通过诱导骨髓间充质干细胞分泌外泌体 miR-128 和 miR-146a, 远程输送通过血脑屏障调控促进髓鞘再生, 治疗多发性硬化, 此时外泌体 miRNAs 可能是间接调控作用的 IMS (图 2A); 中药还可能诱导某些腺体分泌激素, 通过激素远程递送到疾病靶器官发挥治疗作用, 此时激素可能是间接调控作用的 IMS (图 2A); 中药还可能调控肠道菌群, 改变肠道免疫细胞功能或改变肠道菌群的种类和丰度, 进而通过细胞因子、肠道激素或肠道菌代谢物等作为 IMS, 远程调控多种疾病靶器官发挥治疗作用, 可称为“肠-X 轴”间接调控作用 (图 2B)。中药 (包括针灸) 可能通过调控神经-内分泌-免疫系统, 进而对多个靶器官或病位发挥治疗作用 (图 2C)。此外, 中药间接调控作用可能还与病变组织或器官的特殊微环境有关。病变组织或器官微环境的细胞组成、功能模式与正常组织或器官有显著不同, 进而可能导致病变组织或器官与其他正常组织或器官对中药的反应性不同, 非病变组织细胞可能更有效地对中药活性成分做出反应 (如分泌 IMS), 进而实施对病变组织微环境的补充、填充、更新或调控, 表现为远程的间接调控作用。这种基于组织微环境改变的间接调控作用, 可能起效较慢、作用后滞, 但可存在更稳定和持久的作用, 这或许可以解释为何中药往往起效缓慢但效应持久, 停药后可表现为药物后遗症 (long-term sequelae of drug reaction) (图 2D)。中药的后遗症还可能与表观遗传修饰等有关, 值得深入研究。这些间接作用机制模型可用于指导中药药理学研究, 从而更好地解释中药整体有效但成分生物利用度不高、疾病靶器官浓度很低的问题。

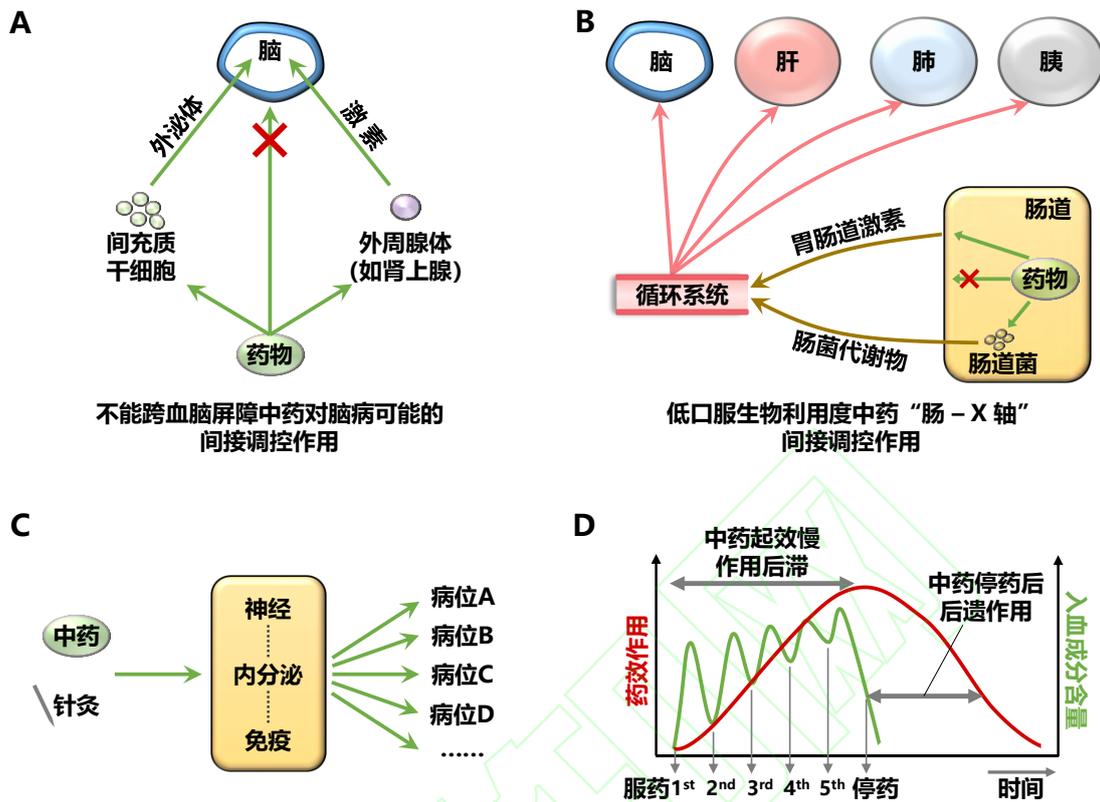


图 2 中药间接调控作用 (INDA) 的表现形式及特点

Fig.2 The types and characteristics of indirect action (INDA) of Chinese medicines.

不只是药物疗效存在间接型作用，药物毒理也存在间接类型。如 2019 年国际权威 DILI 研究学者 HOOFNAGLE J H 和 BJORNSSON E S 在《新英格兰医学杂志》上发表的文章^[26]，首次提出了药物性肝损伤的第三种类型——间接型药物性肝损伤 (indirect drug-induced liver injury)。这类药物性肝损伤不是因为药物有直接肝毒性或免疫原性，而是由药物的药理作用本身引起的，表现为药物作用改变机体状态，从而诱发肝损伤或使原有肝病加重。例如，抗癌化疗药在治疗有乙肝背景的肿瘤患者时可能会使乙肝病毒再激活，从而间接地引起急性肝损伤。从中药肝损伤临床研究来看，可能相当部分的中药肝损伤与间接型肝损伤有关。比如某些具有增强免疫作用的中药（如淫羊藿）可引起肝脏天然免疫细胞调控通路激活，产生改变肝脏免疫微环境的细胞因子、免疫识别分子等 IMS，与基础肝病或其他潜在的致病因素发生协同作用^[27,28]，从而间接性地导致肝损伤，有待深入研究。

需要强调的是，如果中药在体内诱导产生或调节表达的活性物质在同一细胞内发挥的调控作用，则不宜纳入间接调控作用的范畴，否则会导致定义的泛化。此外，间接与直接作用是相对的，是相对于目标效应（或称治疗终点）而论的，如将黄连的降脂作用定为目标效应，那么黄连对肠道菌群及其代谢物的影响则是降脂作用的中间环节，黄连的作用可认为是间接调控作用；但若将目标效应定位于改善肠道菌群失调，则黄连的作用就是直接作用了。上述分析尚有待通过深入的科学研究不断加深认识，从而更为严谨地定义中药间接调控作用的概念。

4 关于中药间接调控作用应用于中药新药研发的思考

多数中药活性成分的口服生物利用度和作用于靶器官的稳态浓度偏低，导致对疾病靶标的调控力度不够。按照对抗医学的思路，我们就要继续寻求口服生物利用度更高、调控力度足够大的活性成

分,而这种物质很大可能并不存在;另一方面,如果我们以作用于靶器官的活性成分的浓度作为药物筛选条件,就不会命中以间接调控作用为机制的药物。

因此,当前中药创新的短板是由于对中药作用机制特殊性认识不足而造成的。按照对抗医学的思路研究间接调控为特色的中药作用机制就是“削足适履”。回归中药系统调和的思维本源,从间接作用的角度探究中药药效成分和作用机制,破除还原论和对抗医学思想对中医药研究的思维束缚,可以让中药创新柳暗花明。

基于上述关于中药间接调控作用(indirect action, INDA)的论述,笔者进一步提出可将INDA应用于中药新药研究,以提高创新中药的研发能力。顾名思义,所谓间接作用型中药(indirect-acting Chinese medicine, INDACM),是指在中医药理论指导下,以间接调控作用发挥疗效的一类中药。对具体中药而言,间接调控作用和直接作用可能同时存在,只是二者在中药临床疗效的贡献度不同。有的中药可能是以直接作用为主,间接调控作用为辅;有的中药可能是以间接调控作用为主,直接作用为辅。此外,需要特别指出的是,中药间接调控作用一直都存在,本文只是将这类作用专门总结并尝试给予定义;故INDACM并非新创造的中药类型,临床上本来就存在INDACM,只是过去我们没有重视这种重要的作用类型。

为了促进INDACM的研究,本文提议3个阶段研究路线图。

第一阶段,研究发现中药的间接调控作用,研究阐明中间媒介物质(IMS)及其间接调控的机制。对于以间接调控作用为主发挥疗效的中药,定义为INDACM,以更好地指导药理机制研究和临床合理用药。IMS作为INDACM治疗疾病的真正载体,可用于评价中药的临床疗效,以解决中药临床疗效缺少客观评价指标的难题。IMS所对应的靶标是介导疾病发生发展的病因,故基于IMS可以建立中药临床个体化精准用药的检测指标和方法,揭示中医辨证用药的分子机制,使中药临床用药从基于医生个人经验走向基于客观分子指标的精准医学时代。这可作为1.0版本的INDACM(图3A)。

第二阶段,对于明确为INDACM的中药,针对其发挥治疗作用的IMS,探索通过体外细胞、组织、器官培养或整体动物作为生物反应器,加载中药或其有效成分进行培养,实现工业化制备IMS,进一步富集和纯化IMS,研制以IMS作为给药形式的创新型中药。这种全新形式的中药,从整体组成来看已经完全有别于原始的中药化学成分群,而更接近于源自生物体的生物制剂;但它又不同于一般的生物制剂,它是基于中药调控生产的生物制剂(Chinese Medicine-produced biologics, CMPB),是一种介于传统中药和生物药之间的新型药物类别,这可作为2.0版本的INDACM(图3B)。

第三阶段,针对IMS生产的CMPB,根据疾病靶器官的特性,采用现代靶向修饰技术对IMS进行靶向性修饰,进一步提高IMS的靶向性、提高疗效,同时降低IMS对非疾病器官的影响作用、减少不良反应等,这可作为3.0版本的INDACM(图3C)。

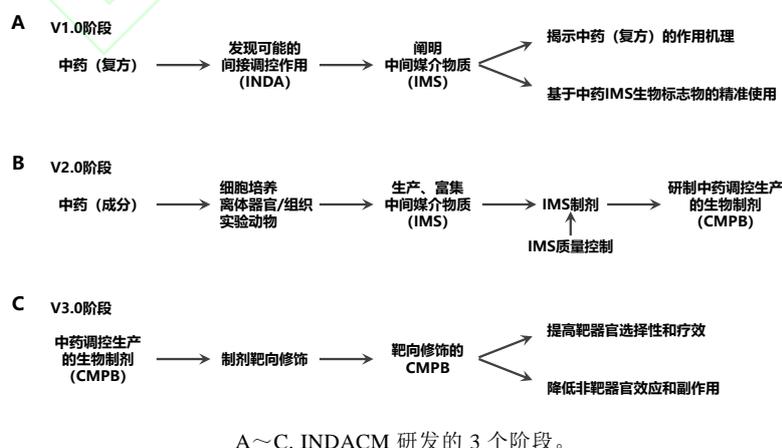


图3 间接作用型中药(INDACM)研究开发路线图设想

Fig.3 Research and development roadmap for indirect-acting Chinese medicine (INDACM).

间接作用型中药 (INDACM) 是一种新的中药研究思路和路径, 但并非对药物直接作用的否定, 因为某些药物可能同时存在直接和间接作用两种类型。INDACM 的研究需要调动和协同多学科专家, 开展系统性攻关研究, 逐步建立和完善间接作用型中药的定义、理论和机制模型, 通过典型案例探讨, 建立适宜的评价模型和研究规范等。包括探索研究间接作用型中药的概念和机制模型; 通过代表性的案例进行深入解析, 揭示代表性间接作用型中药调控的中间媒介物质 (IMS), 如激素、细胞因子、miRNA 等; 进一步阐明 IMS 干预疾病的途径和分子机制。在此基础上, 探索开展间接作用型创新中药的研发, 构建 INDACM 的筛选模型, 总结提出 INDACM 评价和研究的基本原则, 为 INDACM 创新药物的研发奠定科学基础。

5 间接作用型中药的研究模式对现代药物研发的启示意义

间接作用型中药概念的提出, 不仅可以拓宽创新中药的研究思路, 还可能对现代药物研发有启示作用。现代药物研发的模式, 主要是基于大规模候选药物分子的筛选, 大约需从 10 万个化合物中获得 1 个上市药物, 时间和经济成本都很高。为了提高筛选成功率, 研究者通常会预先设置多个关键环节, 如物理化学性质、体外药效、体外与体内药动学行为等, 大量淘汰成药性差的候选化合物, 从而提高研发速度, 降低研发成本 (称为 “Early failure breeds success”)。其中尤其强调药物应具备可浓集于疾病靶部位的良好药代动力学性质, 因此是否具备良好的 ADME 行为是现代新药筛选的重要指标之一, 比如通常认为治疗 CNS 疾病的药物应具备较好的脂溶性, 能够透过血脑屏障, 富集于脑部靶器官。但正如前述所分析, 某些药物可能存在不需要药物分子直达脑内, 而是通过间接、远程调控治疗脑病的途径。换言之, 此类药物可能在脑部浓度很低, 甚至检测不到; 基于细胞或组织层面的体外药效学实验也证实其疗效不佳, 但整体动物和临床药效实验却证实它具备良好的针对脑病的治疗作用; 在这种情况下, 常规的 ADME 筛选条件, 将原本具有良好活性的间接作用型候选化合物错误排除的可能性就很大。反过来思考, 本文所述基于间接作用型药物的研发新模式, 就能在很大程度上发现过去被遗漏的具备新颖作用机制的创新药物。

2021 年 Nature 发表的一篇关于重塑髓系细胞代谢逆转衰老过程中认知能力下降的文章^[29], 报道了 65 岁以上老年人的单核细胞来源巨噬细胞 (MDMs) 中前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 合成显著增加, 前列腺素 E₂ 受体 (Prostaglandin E₂ receptor 2, EP2) 显著高表达, PGE₂-EP2 信号通路被激活后可显著降低 MDMs 能量代谢水平, 并引起大脑认知能力下降; 而无论是采用可透过血脑屏障的 EP2 抑制剂 C52, 还是采用不能透过血脑屏障的 EP2 抑制剂 PF-0441894822, 均可显著改善脑内小胶质细胞或外周单核细胞的能量代谢, 并逆转衰老小鼠的大脑认知能力下降 (图 4)。

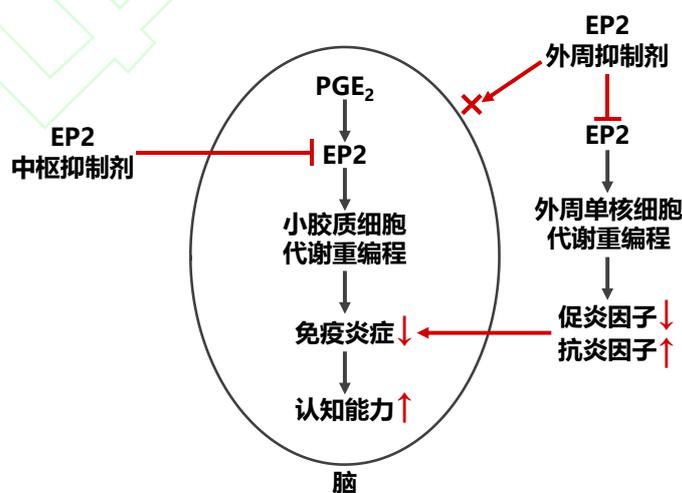


图 4 外周抑制剂改善衰老大脑认知能力的间接调控作用机制案例

Fig. 4 Case illustration for the INDA mechanism of peripheral inhibitor on the recognition of aging brain.

该研究表明,内源性代谢物 PGE₂ 的过度合成可引起大脑衰老,而无论是中枢阻断还是外周阻断 EP2 均可逆转衰老小鼠的大脑认知能力下降,推测可能是由于外周髓系细胞受 PGE₂-EP2 信号通路调控分泌的细胞因子改变,进而影响了大脑认知能力。尽管作者尚未弄清外周阻断 EP2 改善大脑认知能力的确切机制,但这一研究提供了一个探讨间接调控作用的典型案例,提示治疗脑内疾病不一定需要药物必须能够到达脑内,通过外周调控改变致病性的内源性代谢物,同样有可能治疗脑病。由此可见,间接调控作用可能不仅是中药治疗疾病的重要机制之一,对现代药物研发亦有启示意义。

6 展望

针对中药活性成分的药代数据与药理机制数据存在不一致的问题,国内外学者高度重视,提出了很多新思路和假说。如近年来有学者提出新假说,认为中药所含有的多种低血药浓度的成分(或其代谢产物)可能存在对疾病靶点的叠加作用^[30],推测众多低血药浓度成分的作用叠加,有可能解释低生物利用度中药在整体动物水平的有效性。还有学者提出反向药物动力学(reverse pharmacokinetics),从低生物利用度中药成分的“异常”有效性入手,探索发现中药成分的新靶标(很大可能性是间接调控作用的靶标)^[31]。结合近年来国内外学者在低生物利用度中药的作用机制方面探索研究取得的成果,中药间接调控作用已呼之欲出。但是,目前的文献中提及中药的间接调控作用,通常是模糊的说理,缺少精确的作用机制的实据支撑。间接作用型中药的概念和研究方法,也未得到充分的论证和研究。这使我们在谈及中药间接调控作用以及间接作用型中药时,容易流于泛泛而谈,难以获得实质性的科学进步。由于基础研究的滞后,必然导致间接作用型创新中药研发难以实现突破。因此,建议重视并开展中药间接调控作用研究,从战略发展的层面予以布局 and 推动,促进中药药效成分和作用机制上取得理论突破,为高水平创新中药的研发提供坚实的科学基座,为医药市场投资者指出可预期的成功方向,改变当前创新中药研发停滞、市场不认可的现状和困境,推动高水平创新中药研发,最终实现中医药传承创新能力的不断提高。

参考文献

- [1] CHEN K K, SCHMIDT CARL F. Chinese materia medica: ma huang[J]. Chin Med J, 1925; 39(11): 982.
- [2] TU Y Y. Artemisinin--a gift from traditional Chinese medicine to the world (Nobel lecture) [J]. Angew Chem Int Ed Engl. 2016 Aug 22;55(35):10210.
- [3] YANG J, HE Y, LI Y, et al. Advances in the research on the targets of anti-malaria actions of artemisinin[J]. Pharmacol Ther. 2020; 216: 107697.
- [4] 张亭栋, 张鹏飞, 王守仁, 等. “癌灵注射液”治疗 6 例白血病初步临床观察[J]. 黑龙江医药, 1973, 3: 66.
- [5] 张亭栋, 荣福祥. 癌灵一号注射液与辨证论治治疗急性粒细胞型白血病[J]. 黑龙江医药, 1979, 4: 7.
- [6] ZHANG X W, YAN X J, ZHOU Z R, et al. Arsenic trioxide controls the fate of the PML-RARalpha oncoprotein by directly binding PML[J]. Science. 2010; 328(5975): 240.
- [7] YU J B, ZHAO Z X, PENG R, et al. Gut microbiota-based pharmacokinetics and the antidepressant mechanism of paeoniflorin[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 268.
- [8] SUN J, SONG J, ZHANG W, et al. Some pharmacokinetic parameters of salvianolic acid A following single-dose oral administration to rats[J]. Pharm Biol, 2018, 56(1): 399.
- [9] MIRZAEI H, SHAKERI A, RASHIDI B, et al. Phytosomal curcumin: a review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 102.
- [10] YU K, CHEN F, LI C. Absorption, disposition, and pharmacokinetics of saponins from Chinese medicinal herbs: what do we know and what do we need to know more? [J] Curr Drug Metab, 2012, 13(5): 577.
- [11] GU S, CAO B, SUN R, et al. A metabolomic and pharmacokinetic study on the mechanism underlying the lipid-lowering effect of orally administered berberine[J]. Mol Biosyst, 2015, 11(2): 463.
- [12] LIU Y T, HAO H P, XIE H G, et al. Extensive intestinal first-pass elimination and predominant hepatic distribution of berberine explain its low plasma levels in rats[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(10): 1779.
- [13] LEUNG K W, WONG A S. Pharmacology of ginsenosides: a literature review[J]. Chin Med, 2010, 5: 20.
- [14] YANG L, ZOU H, GAO Y, et al. Insights into gastrointestinal microbiota-generated ginsenoside metabolites and their bioactivities[J]. Drug Metab Rev, 2020, 52(1): 125.
- [15] GALLOWAY D A, GOWIN E, SETAYESHGAR S, et al. Inhibitory milieu at the multiple sclerosis lesion site and the challenges for remyelination[J]. Glia, 2020, 68(5): 859.
- [16] 樊永平. 多发性硬化中医病因病机和治疗[J]. 环球中医药, 2013, 6(9): 668.
- [17] 樊永平, 陈克龙, 尤昱中, 王苏, 杨涛, 万江龙. 补肾益髓胶囊治疗肝肾阴虚复发缓解型多发性硬化临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(09): 4220.
- [18] ZHAO P Y, JI J, LIU X H, et al. Bu-Shen-Yi-Sui Capsule, an herbal medicine formula, promotes remyelination by modulating the Mmolecular signals via exosomes in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 7895293.
- [19] ICHINOHE T, PANG IK, KUMAMOTO Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus

- infection[J]. *Proc Natl Acad Sci US A*, 2011, 108(13): 5354.
- [20] WANG Y, SHOU J W, LI X Y, et al. Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism[J]. *Metabolism*, 2017; 70: 72-84.
- [21] XU X, GAO Z, YANG F, et al. Antidiabetic effects of gegen qinlian decoction via the gut microbiota are attributable to its key ingredient Berberine[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2020, doi: 10.1016/j.gpb.2019.09.007.
- [22] WANG Y, TONG Q, MA S R, et al. Oral berberine improves brain dopa/dopamine levels to ameliorate Parkinson's disease by regulating gut microbiota[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):77.
- [23] WANG X, SUN G, FENG T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787.
- [24] 沈自尹. 中西医结合肾本质研究回顾[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(3): 304.
- [25] 钟历勇, 沈自尹, 蔡定芳, 等. 补肾健脾活血三类复方对下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴及 CRF 基因表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 1997, 17(1): 39.
- [26] HOOFNAGLE J H, BJORNSSON E S. Drug-induced liver injury - types and Phenotypes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3): 264.
- [27] WANG Z, XU G, WANG H, et al. Icariside II, a main compound in *Epimedium Folium*, induces idiosyncratic hepatotoxicity by enhancing NLRP3 inflammasome activation[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9):1619.
- [28] 柏兆方, 高源, 王伽伯, 等. 中药特异质肝损伤评价及风险防控对策研究. *药学进展*[J], 2020, 44(10): 724.
- [29] MINHAS P S, LATIF-HERNANDEZ A, MCREYNOLDS M R, et al. Restoring metabolism of myeloid cells reverses cognitive decline in ageing[J]. *Nature*, 2021, 590(7844): 122-128.
- [30] 徐风, 杨东辉, 尚明英, 等. 中药药效物质的“显效形式”、“叠加作用”和“毒性分散效应”——由中药体内代谢研究引发的思考[J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2014, 16(4): 688.
- [31] HAO H, ZHENG X, WANG G. Insights into drug discovery from natural medicines using reverse pharmacokinetics[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(4): 168.