



2012年度国家自然科学奖二等奖、美国植物药委员会最高荣誉Norman R. Farnsworth卓越研究奖、吴阶平基金会颁发的吴阶平医药创新奖……2013年,中国科学院上海药物研究所果德安教授屡次站在领奖台上。

因提出用于中药复杂体系质量控制的多指标成分定量与指纹图谱技术相结合的模式,作为中药注射剂指纹图谱技术要求的主要起草人,参与制定国家多个新药和已上市药物的规范化和标准提高等技术的起草工作,果德安被评为2013年度中医药新闻人物。

探秘中药成分 建立中药整体质控模式

中药成分复杂、活性成分不明、缺乏系统分析方法……这一系列问题制约了中药产业发展以及中药走向世界的步伐。

如同每个个体均有一个可以识别的指纹,中药也有自己的“指纹”图谱,某些中药材或中药制剂经适当处理后,采用一定的分析手段,可得到能够标示其化学特征的图谱。中药及其制剂均为多组分复杂体系,因此评价其质量应采用与之相适应的、能提供丰富鉴别信息的检测方法,但现行的显微鉴别、理化鉴别和含量测定等方法都不足以解决这一问题。中药指纹图谱能较为全面地反映中药及其制剂中所含化学成分的种类与数量,因此也是目前全面、整体控制中药质量较为有效的方法。

果德安率团队开展了系统的中药分析研究,创新性地构建了中药复杂体系“化学分析-体内代谢分析-生物学分析”三位一体的系统分析方法学体系,多指标成分定量结合指纹图谱技术等多手段控制中药复杂体系质量的模式体现了中医药的整体观和多靶点作用,并提出了“深入浅出”的研究指导思想,建立了中药整体质量控制模式。其中,“化学分析-体内代谢-生物机制”有别于化学药物的中药现代分析方法学体系,基于此建立的新思路及新方法被国内外同行在国际权威杂志多次介绍和评述,被认为是中药领域中具有推动力的重要成果。

化学分析方面,在国内外率先开展中药指纹图谱的系统研究并将液质联用(LC/MS)技术应用到中药复杂体系的分析,系统地阐明了一系列中药的化学物质基础,发现了大量新颖结构,极大地推动了中药复杂体系分析技术和方法的进步;在此基础上提出了色谱指纹图谱分析结合多指标成分定量分析的中药质量控制新模式,解决了从整体上全面控制中药质量的方法学问题。

体内代谢方面,针对化学药单一成分的代谢研究方法不适用于中药的问题,采取了整体-组分-成分相结合的研究策略,率先建立了中药复杂体系代谢产物分析及多成分药代动力学分析的研究方法,以丹参和灵芝为例阐明了中药及复方的药物物质及体内过程,为中药代谢分析建立了模式和方法;同时,提出了利用生物转化技术作为中药代谢研究的体外模型的假设并开展了深入的研究实践,证明是一种切实有效的中药复杂体系代谢分析的新方法。

生物机制方面,采用蛋白质组学技术,系统分析了丹参和灵芝等中药及其成分在大鼠和细胞水平对蛋白质的调控谱,阐明了作用靶点,并利用生物信息学技术构建了“调控网络”途径,在分子水平揭示中药传统功效的现代机理,诠释了中药“多成分”作用于“多靶点”的科学内涵。同时,探索性地研究了中药生物效应指纹图谱用于中药质量控制的方法学体系。

2013年1月,在北京人民大会堂国家科技奖励大会上,由他领衔的“中药复杂体系活性成分系统分析方法及其在质量标准中的应用



果德安 探秘者 中药有效成分的

本报记者
胡彬

研究”项目,获得2012年度国家自然科学奖二等奖。这是中医药研究项目首次获得该奖项,填补了中医药在此领域的空白。

果德安介绍,此项目属于中药化学、中药药物代谢和中药药理学领域的研究,通过应用中药化学、分析化学、中药药理学及现代生物学等多学科交叉的技术和方法,构建中药复杂体系活性成分的系统分析方法学体系。其中,项目完成的8个中药标准载入2010年版《中国药典》,中药丹参药材和粉末2个标准被《美国药典》采纳,并被美国药典委员会认定为今后中药标准收入美国药典的典范和模板。

2012年,果德安获美国第11届国际植物药科学大会首届杰出贡献奖,表彰其“在全球范围内推动草药和食品补充剂的质量控制和安全性研究所做出的杰出贡献”。2013年获得美国植物药委员会最高荣誉Norman Farnsworth卓越研究奖,表彰其“在中草药化学和分析研究领域所做出的具有重要意义的研究工作和发表的大量论文”。美国植物药委

员会奠基人Mark Blumenthal博士评价:“我非常高兴能把2013年该奖授予在中草药化学和药理学研究领域做出杰出成就的果德安教授,很显然,他是中国中草药研究领域的领军人物之一”。

瞄准体系建设 致力中药现代质量标准研究

中药药效的发挥往往是多种活性成分共同作用的结果。因此,中药的质量控制与单一成分的化学药物的质量控制模式有着本质的区别。近年来在探索适合中医药特点的中药质量控制方法方面,科研人员开展了大量的工作,基本找到了中药质量控制研究的基本思路和方法。但针对具有不同成分类型和特点的具体品种,建立其质量控制方法的任务仍然十分艰巨,特别是建立具有普适

性、能够真正控制实际产品质量的质控方法,仍然面临严峻的挑战。

果德安表示,建立科学合理的能够全面控制中药质量的现代质量标准是中药现代化和国际化的关键所在。质量控制应涵盖中药生产过程的各个环节,应综合运用多种技术方法,根据不同中药的特点建立可行的质量控制方法。此外大量的基础研究成果包括药效物质基础的研究、体内过程研究等是建立科学可行的质量标准的前提。“在经典质量控制方法的基础上,采用多指标成分定量结合指纹图谱的质量控制方法是一个值得继续探索的中药质量控制模式,此外还应加强中药的生物质量控制模式的探索性研究。相信通过多方努力,未来几年内我国的中药质量控制标准水平一定会有一个新的飞跃。”果德安说。

作为国家药典委员会执行委员和天然药物专业委员会主任委员,果德安参与了2005版和2010版《中国药典》中药标准的制订、编撰和评审工作,并作为中国药典标准的核心专家参与2015版《中国药典》规划、药典品种遴选、技术要求和指导原则的制修订等工作,并承担了30多个中药标准科研任务。

受国家食品药品监督管理局委派,果德安作为核心专家起草了《中药注射剂指纹图谱的技术要求》和《天然药物注册管理补充规定》等法规文件,参与了中药新药和质量标准等国家相关法规制订以及重大决策等问题的讨论和评审。研究并统一了正大青春宝、雅安三九等100多个厂家生产的丹参注射液和丹香注射液指纹图谱标准,制订的肾康注射液和诺迪康胶囊指纹图谱标准提升为国家药典标准。为保证这些中药的质量均一稳定和安全有效发挥了关键作用,标准实施后使这些产品的市场销售额有了大幅度提升。经过多年努力,建成了国内设备和技术一流具有重要国际影响的中药质量标准研究平台,成功组建“中药标准化技术国家工程实验室”。

同时,他还作为美国药典委员会的委员和欧洲药典特邀专家,致力于中药标准的国际化工作,积极促进中美药典和欧药典在中药标准方面的合作。目前,已完成的中药丹参、灵芝和三七等9个质量标准,正式被美国药典收录;中药钩藤、款冬花等60个中药进入欧洲药典标准的工作已经取得显著成绩。

在对中药质量控制研究的基础上,基于丹参三七方长期治疗冠心病的临床基础,果德安还从丹参中的丹参总酚酸与三七中的皂苷经过药理试验筛选出最佳配比,研制了五类创新中药“丹七通脉片”,具有安全性好、药效确切、质量可控、作用机理相对明确等现代创新中药的显著特点。2009年获得国家食品药品监督管理局临床批文,已转让给重庆太极集团,完成的76例一期临床试验证明该药安全性良好,目前正在开展二期临床研究。

如今,对于中药标准的研究和体系建设已经成为国际植物药研究领域的核心和重点。果德安的研究成果在世界范围内取得了广泛的国际影响。迄今为止,他所发表SCI论文将近290余篇,被SCI引用达3731次,评估研究人员的学术产出数量与学术产出水平的H指数达32。

针对中医药特点 助力中药走向国际

中药材所含化学成分非常复杂,其药效不是来自任何单一的活性成分。缺乏能得到国际公认的质控方法体系,是中药难以进入国际主流医药市场的主要原因之一。“在这些年的研究和实践中,我认为中药最大的难题还是如何应用现代科学技术和方法证实其有效性、安全性和质量可控性,阐明其作用机理。”果德安表示,“应该说近几年在解决这些难题方面取得了很大的进展,但并没有真正解决这些难题。只有对中药进行现代质量控制,才能更好地保证中药的质量,实现中药的安全、有效、稳定、可控。”

果德安坦言,中医药走向国际还是一个比较艰难和漫长的过程。“首先中医的理论和理念需要得到国际的承认和认可,这需要国家政府部门与国际主流药品监管部门等的广泛交流与合作,在注册法规和评价体系方面考虑中医药的特点。同时也需要科学家们

的艰苦努力,为中医药提供完善的有效性、安全性和质量可控性的科学依据。”

身为世界中医药学会联合会中药分析专业委员会会长,果德安每年组织“中药分析国际学术研讨会”,邀请世界各地中药(植物药)研究的著名专家,共同对话中药的现代研究问题和发展前景。

此外,果德安还被选举为总部设在英国的“中医药规范研究学会”候任会长(2014年就任),作为亚洲唯一人选,任总部设在德国的“药用植物与天然产物研究学会”的理事兼顾问,被选为美国植物药委员会顾问专家。他还受邀在国际药用植物大会、国际传统药物大会、美国生药大会等知名国际会议上作大会报告。

记者:您在学习、研究过程中,有哪些印象深刻的事?

果德安:在过去三十余年的学习和科研工作当中,与学友们一起专研学习,与自己的50多名博士生一起开展中药现代研究,真是有很多令人难忘的回忆。

其中之一是我在读博士期间,撰写了自己人生中的第一篇科研论文。我把论文写好后,交给导师楼之岑院士修改审阅。拿回修改稿后,我一下惊呆了,楼先生用红颜色笔把我的草稿改得密密麻麻,细致到每一个标点符号和语句的措辞。这使我受益匪浅,至今仍保留了注重细节、认真修改学生论文的好习惯。

另外一件事发生在我回国后不久。那时,实验室的条件还比较差,实验台破旧不堪,但学生们的实验热情高涨,氛围融洽。恰巧时任北京医科大学副校长、现任全国政协副主席韩启德院士“微服私访”到我的实验室。当时,我为实验室的零乱和简陋感到窘迫和尴尬,可韩启德院士的一句话使我备受鼓舞,他说:现代化的实验室并不是最重要的,关键是良好的实验氛围,你们实验室虽然破了点,可是“人气儿”很旺,坚持不懈一定会做出成绩的。这些鼓励对于我今后建立良好的科研团队和取得良好的科研成果都起到了激励作用。

记者:在海外做学者期间,您有何体会?

果德安:早年在美国三年多的学习和工作,体会颇深。当时我国科学研究工作还比较落后,与发达国家相比还有很大的差距,没有像今天这样的科研成就和国际地位。当时主要是想利用国外先进的技术和条件,充实自己,因此,在三年多的时间里几乎是夜以继日地开展科研工作,周末和晚上差不多都在实验室进行科学研究工作。这一段经历虽然很苦,但无论是在科研能力、科研思路还是品质意志上都为我回国后开展研究奠定了良好的基础,还是非常感谢这段难忘的人生经历。

记者:有哪些人曾给过您帮助,让您难以忘记?

果德安:在过去30多年的学习和工作经历当中,还是得到了很多人的支持和帮助,体现在科研选题、方向确立、科研经费支持以及精神上的鞭策鼓励等多方面。如果说出几个人的名字的话,我想下面这些人我无法忘记:我的博士生导师楼之岑院士,自然科学基金委的前学科主任许有玲老师,国家食品药品监督管理局前副局长任德权,姚新生院士、张伯礼院士、丁健院士,国家中医药管理局前副局长李大宁、科技司司长苏钢强。这些人都在我人生的关键时刻给了我很重要的支持和帮助。

记者:当选2013年度中医药新闻人物,您有哪些感想?

果德安:首先是感到惊讶,没有想到也没有想过能够当选2013年度中医药新闻人物。非常感谢评审委员会,应该说自己做得还远远不够,中医药还面临很多的挑战,还有很多关键科学问题期待着科学家们用现代科技手段去解决,为人类的健康更好地服务。这项荣誉对我是一个鞭策,我也会一如既往地更加努力去争取在中医药科研领域做出更多成绩,为中医药现代化和国际化贡献自己的一份力量。

记者:您对中医药行业,特别是中药未来的发展有哪些期待?您认为中医药应该如何走向国际?

果德安:我对中药未来的发展最大的期待就是能再研发出几个像青蒿素这样的中药,在国际医药主流市场上有中药作为真正药品的身影。

中医药走向国际还是一个比较艰难和漫长的过程,首先中医的理论和理念需要得到国际的承认和认可,这需要国家政府部门与国际主流药品监管部门包括美国FDA和欧盟EMA等的广泛交流与合作,在注册法规和评价体系方面考虑中医药的特点。同时也需要科学家们的艰苦努力,为中医药在有效性、安全性和质量可控性方面提供完善的科学依据,使中医药真正成为循证医学。

目前我们在这方面已经取得了长足的进步,天士力的复方丹参滴丸正在FDA开展三期临床研究,其他几个中药也处于二期或三期研究阶段,地奥心血康在荷兰成功注册为传统药物,中药标准方面也取得了突破性进展,相信在不久的将来,我们一定会有中药进入国际医药主流市场。



果德安获美国植物药委员会最高荣誉Norman R. Farnsworth卓越研究奖。



果德安获得2012年度国家自然科学奖二等奖。



果德安在吴阶平医学奖颁奖大会上发言。