

深瞳工作室出品

采写:本报记者 付丽丽  
实习记者 李诏宇  
策划:刘莉 李坤

新疆中药普查队队员祖勒胡马尔没想到,寻找野生雪莲的路竟那么难。

天山野生雪莲主要生长在海拔2400米到4500米的高寒环境。据《本草纲目拾遗》记载,天山雪莲“性大热,能补阴益阳”“治一切寒症”。

腰间绑上绳子,队员们跨过冰河向喀尔里克冰川上爬,在雪白的冰川上四处寻找,最终却是失望而归。从新疆巴里坤县到裕民县,再到和静县,近一个月的找寻全都无功而返。数据显示,上世纪80年代,新疆天山雪莲的分布面积达20多万亩,现在的资源分布量只有以前的五分之一,濒临灭绝。

雪莲只是众多濒临灭绝的中药材中的一个。“如果我们的名贵药材一个个都没了,中药该怎么传承,怎么发展?”中国医学科学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室主任庚石山的疑问引发很多业内人士的共鸣。

中医药是中华文明的瑰宝。党的十八大以来,传承创新发展中医药被上升到国家战略高度。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》正式发布并明确指出,加强珍稀濒危野生药用动植物保护,支持珍稀濒危中药材替代品的研究和开发利用。如何加强濒危药材人工替代研究,让古老的中医药继续大放异彩,成为新时代的必答题。

资源供给不足,引发一系列社会和生态问题

中医行不行,关键在中药。长久以来,中药材特别是濒危药材资源不足,一直掣肘我国中医药行业高质量发展。

濒危药材,指被列入《国家重点保护野生动物名录》《国家重点保护野生植物名录》等的动植物物种。数千年来,濒危药材在临床上一直用于急症、重症和慢性病的治疗,因具有疗效确切、起效快、作用强等特点,为100余种名优中成药和300余种经典名方的君药或主要药味。

中国中医科学院中药资源中心保护和产业研究室副主任杨光认为,如果这些濒危药材失传或使用成本过高,不少传统中医药品种将面临原料断档危机,对我国中医药事业将造成难以挽回的损失。

川贝母作为一种止咳化痰的良药,临床使用十分广泛。1977年,百合科川贝母被《中国药典》首次收录。近年来,由于生态环境破坏和被无节制采挖,野生川贝母数量每况愈下。

中国医学科学院学部委员、国际欧亚科学院院士陈士林对此深有体会,近40年前,还在读研究生的他和同学们在四川甘孜藏族自治州理塘县、阿坝藏族羌族自治州红原县等地对川贝母进行群落调查。公路旁、杂草间,不时能看到开着

破解中医药原料断档难题

为濒危中药材找寻替代之路

紫色、黄绿色花的川贝母在风中摇曳,一天见到几百株很正常。2020年,陈士林去了上述同样的地方,“一天发现一两株就很难”。

“人参、三七等濒危植物药材的栽培成功表明,依靠野生变家种是目前解决濒危植物药材供给的主要途径。”陈士林表示,但动物和植物有很大区别,像植物一样养殖成功的,尤其是大型、贵重的动物来源药材养殖更是困难。据《国家重点保护野生药材物种名录》(1987)等资料,我国濒危动物药材有17种,如羚羊角、穿山甲片等。

中国工程院院士张伯礼介绍,当前,我国被列入《国家重点保护野生动物名录》《国家重点保护野生植物名录》《中国药用植物红皮书》等的珍稀濒危中药材资源有280多种,不仅包括玳瑁、麝香等名贵中药材,还包括黄连、贝母、羌活等大宗常用中药材。

近年来,随着物种濒危、条件改变等原因,珍稀濒危动植物药材上涨的需求量与日益枯竭的蕴藏量之间的冲突愈发凸显,濒危药材资源供给不足和利用方式不善所引发的社会和生态问题成为一个难以回避的话题。

2012年,“参观活熊取胆”登上热搜。长达数十厘米的引流管插进黑熊体内,吸取胆汁……一时间,活熊取胆引发的动物伦理问题备受关注。

“一般来说,野生黑熊的寿命长达三四十,而人工养殖黑熊,一天要取三四次胆汁,生存状况堪忧,寿命也只有野生黑熊的一半甚至更短。”世界动物保护协会高级科学顾问孙全辉说。在孙全辉看来,生物多样性是人类赖以生存和发展的基石,野生动物入药不利于生物多样性保护。

通过“人工繁育野生动物”来解决问题并不现实,只是一种过渡性措施。原卫生部副部长、国家中医药管理局局长王国强曾表示:“在尚无有效替代品的情况下,活熊取胆属无奈之举。”

寻求替代品,挽救中医药原料断档危机,成为中医药人的共识。

“对濒危中药材直接弃之不用,显然绝非明智之举,要传承发展好中医药,做好濒危中药材的人工替代被证实是一条可行之路。”庚石山说。



人工麝香,开启濒危中药材人工替代研制先河

在中国医学科学院药物研究所走廊悬挂的照片中,一些棕色颗粒——人工麝香吸引了记者的注意。按照北京林业局有关部门组织专家拟定的估算方法,就是这些小小的棕色颗粒,截至2022年至少拯救了近2300万头雄麝的生命。

麝香,也就是雄麝的腺囊分泌物,被《神农本草经》列为上品,在中药材中具有独特地位和重要价值。我国中成药中含有麝香的有400多种,安宫牛黄丸、紫雪丹等更是国宝级的中成药。一般来讲,一头雄麝可取香10—20克,而我国的年需求量大约20吨左右。上世纪70年代,麝香价格曾是黄金的数倍。在经济利益驱使下,野生麝类不断被猎杀,麝香也濒临消失。

如何“无麝也香”?1975年,原卫生部、中国药材公司组建了由中国医学科学院药物研究所牵头的课题组,开始了人工麝香的研制。

这是一项从零开始的艰苦工作。近20年的时间里,时任课题组长、中国工程院院士于德泉和其他科研人员一起,用仅有的1公斤天然麝香作为原料,完成了对其化学成分、有效物质、药理作用、配方原则等的全面研究。

最终,他们成功研制出人工麝香,并于1993年获得中药一类新药证书。2015年,“人工麝香研制及其产业化”项目获国家科学技术进步一等奖。

如今,人工麝香价格每公斤6万多元,与野生麝香超百万元的价格相比,极大降低了制药成本。在含麝香成分的433种中成药中,有431种完全用人工麝香替代,药效与自然麝香几乎没有差别。

“人工麝香的研制可谓几十年磨一剑,彻底解决了麝香长期供应不足的问题。”庚石山说。

庚石山师从于德泉。中药材的神奇效果和人工麝香的成功研制,让庚石山也在濒危药材替代研究的路上越走越远。

2011年,庚石山带领团队向人工熊胆研究迈进。经过近7年研究,团队终于弄清楚熊胆中几乎所有的化学成分,通过对化学成分进行深入的药效评价,揭示了熊胆中的药效物质多达24种,建立了酶工程和化学合成技术集成的全新工艺,研制出熊胆中24种药效物质,其中6种关键药效物质的纯度在98%以上。

“结果表明,团队重组出的最佳配方和熊胆中金胆参数范围几乎一样,实现了优质熊胆的科学再现,并获得国家保密专利。”庚石山说。

2017年,团队向国家食品药品监督管理总局药审中心申报临床试验。“申报材料堆起来像小山一样高。”庚石山说。目前,II期临床试验即将结束。

濒危中药材人工替代研发经历了一个从模糊低效到精准优效的发展过程。像人工熊胆,基于不同的技术路线,我国有多家科研机构对天然熊胆粉中的有效物质进行摸索研究,通过酶工程、生物转化、化学复配等技术,在安全有效的基础上,力争实现人工代用品与天然熊胆粉的等效性。

不管是何种路线,实践证明,人工替代濒危中药材这条路行得通。“中药材替代研究要循序渐进,先解决从无到有的问题,进而再解决好不好的问题。”杨光说。

困难重重,濒危药材人工替代并非坦途

数据显示,截至2021年,我国已批准人工替

中医药是中华文明的瑰宝。党的十八大以来,传承创新发展中医药被上升至国家战略高度。如何加强濒危药材人工替代研究,让古老的中医药继续大放异彩,成为新时代的必答题。



代药材共8种,分别是人工冰片、人工麝香、人工牛黄、体外培育牛黄、培植牛黄、人工虎骨、人工虫草菌丝、人工天竺黄,濒危药材供给问题有效缓解。

这背后是从于德泉院士、朱秀媛教授、柳雪枚教授等老一辈药学家,到他们学生庚石山、王晓良等,再到学生的学生,一代代医药研究人员长达50年的艰辛付出。他们最清楚,濒危药材人工替代研究这条绝非坦途。

2014年,庚石山将目光瞄准了人工羚羊角。据药典记载,羚羊角有平肝息风、清肝明目、散血解毒等功效。羚羊角替代品研发,在国际上是首次。“这个太难了,你要有心理准备。”于德泉心疼他的学生,“不怕,总要有有人做。”庚石山很坚定。

当时,国际社会上有种流行的说法,认为动物角类药材和人的指甲一样,在组成物质上没什么区别。为此,庚石山收集了自己多年剪掉的手指甲,与羚羊角等进行试验对比。“完全不同。”庚石山说,动物角和人的指甲成分虽然都是同一类硬角蛋白,但动物角硬角蛋白极为复杂的结构与人的指甲明显不同。

看似轻描淡写,底气来自他和团队10余年如一日的研究。

像人工麝香一样,要想人工合成羚羊角的有效成分,首先需要解答羚羊角的这些功效具体是哪些分子在起作用。

通过解构天然羚羊角,团队发现,羚羊角的药用有效成分是硬角蛋白。“这种蛋白很‘娇气’,不同的时间、温度、湿度都会影响它的结构与药效。”庚石山说,这也是羚羊角人工合成困难的原因。

明确了有效成分,在仿生合成与制造过程中,团队采用合成生物学、基因工程、蛋白质工程等先进的现代科技手段,终于创制出仿生羚羊角粉。目前,仿生羚羊角粉已完成新药临床前全部研究,正准备申报临床试验。

中医文化传承几千年,直到现在还有很多中药材只知道有用,但不知道有什么用。这是一个巨大的“鸿沟”。中国科学院院士、中国科学院上海药物研究所研究员陈凯先举例说,中医的功效,如活血化瘀怎么与现代药理学对应,这个问题很复杂。

人工替代濒危中药材需要找到一条解决之路。“人工替代药材的疗效评价可分为血糖、血压、血脂等病理指标的改善和传统中医证候的改善两个方面。”陈凯先说,如果一种人工替代濒危中药材能在这两个方面均做到与天然药材接近,那么其替代就是成功的。

也有人质疑,中药不同于化学药,受环境、地域、生长时间等条件影响,每两批天然药材之间,其精确组成和具体疗效也不能保证完全一致,遵

论人工替代吗?杨光认为,相关部门应参照中医药传统药物发现模式,通过建立健全标准和数据库的方式为濒危药材人工替代划定合理的参考范围,只要替代品达到来源明确、化学相似、活性相似等要求,就应该被视为满足了条件。

政策筑基石,探寻传承与保护平衡之道

6月30日,一场有关珍稀濒危中药材替代品的座谈会在国家药品监督管理局召开。会上宣布成立珍稀濒危中药材替代品种监管政策与技术要求研究专家工作组。20位工作组成员来自16家单位,专业领域涵盖中医临床、中药资源、药理学、药理学等。陈士林任组长,庚石山也名列其中。

据了解,今年3月国家药品监督管理局在四川成都也召开了一场类似的会议。既要促进中药传承发展,又要严把药品审批关、保证老百姓安全用药,近些年国家药品监督管理局也一直在探索如何更科学地对濒危药材替代品种进行审批。

有专家认为2020年公布的《药品注册管理办法》,改变了之前将“中药材的代用品”单独列出的做法,可能会给濒危药材替代品种研究上市带来阻碍。国家药品监督管理局相关负责人解释,这种变化并不是对濒危中药材人工替代研究的态度发生改变,而是新的管理办法采取了一种宽口径的注册分类表述,采取4分类统领具体情形,保障新分类具有足够的弹性,更好满足未来中药发展的需要。该局提供的一份材料显示,对于人工替代产品和新发现的药材一并按创新药的第三种情形,即新药材及其制剂进行研制申报。

有专家指出,是否能在现行规定下,考虑濒危中药材替代品的特殊性,提出更具体、更有针对性的申报资料要求和具体技术指导原则?国家药品监督管理局表示,目前正在组织药审中心抓紧起草相关的技术审评要求。组织座谈会,也正是希望专家们为濒危中药材相关监管政策与技术要求的完善提供技术支撑和决策建议。

此外,在今年7月1日起施行的《中药注册管理专门规定》中,特别将濒危中药材人工替代列为优先审评审批的内容。

濒危中药材替代品的名称很重要,饱含中医药文化的传承。在2021年9月的香山科学会议上,与会专家一致认为,“如果不叫人工熊胆,以后就没有熊胆这个说法了,中医药还谈何传承?”濒危药材替代品种在注册时到底该如何起名,同样需要科学严谨的态度妥善把握。

针对濒危中药材替代品种审批程序较复杂的现状,有专家建议,在香港、澳门、海南自贸港等地做一些加快审批、加快上市的试点工作。“别让中医药传承创新的努力步履维艰。”

在今年3月的全国两会上,作为全国人大代表的张伯礼专门提交建议,呼吁相关部门支持濒危药材的研发替代,为我国走出一条既保护又利用的路子提供支撑。他在建议中说,濒危药材在用于急症、重症和慢性病的治疗上具有疗效确切、起效快、作用强等特点。现代科学技术的发展为濒危药材替代品种研发提供了科学基础。现在濒危动物药材如麝香、牛黄、熊胆粉等人工替代品种研究都取得了较大进展。

记者采访中发现,目前在濒危药材人工替代品种审批相关政策执行细节中,一些专家确实存在不同意见,但各方的目标是相同的——更好促进濒危中药材的传承与发展。来自各方的专家们都希望通过进一步深入研究,探索出一条最适合濒危中药材替代品种研发的新途径,让中医药传承创新之路走得更快更远。



本版图片由视觉中国提供