

# 从传统中药材到现代天然植物药

——记上海药物研究所宣利江、王逸平等人 20 年丹参研究

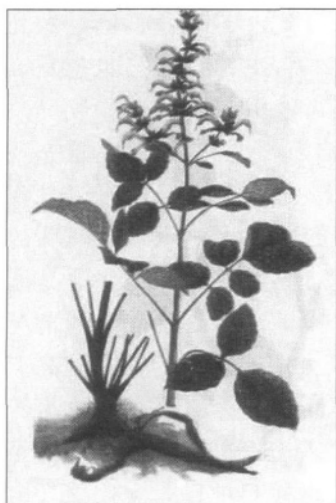
本刊记者 / 李 辉

1992 年的一天,中国科学院上海药物研究所的宣利江骑着单位食堂送菜用的“黄鱼”车,由于不怎么会骑,一路上歪歪扭扭,好不容易才骑到了龙吴路上的上海药材公司仓库。他要到那里购买 50 公斤的丹参,用于他攻读博士学位的一个课题——丹参水溶性成分研究。那时,宣利江是博士一年级学生。这是他丹参研究之旅中第一次购买丹参。

2012 年的 2 月 14 日,宣利江代表中国科学院上海药物研究所和绿谷制药有限公司的丹参研究团队,在北京人民大会堂举行的 2011 年度国家科学技术奖励大会上,接受胡锦涛等国家领导人的亲切接见,并接受国家技术发明奖二等奖的证书。这一奖,

是奖励宣利江、王逸平、徐亚明、丁愉、王唯、顾云龙及其他丹参研究团队成员所发明的丹参多酚酸盐及其粉针剂。

经历 20 年,丹参这一传统的中药材,经过宣利江、王逸平等人之手,从上海药物研究所的实验室,转化到了上海绿谷制药有限公司的工厂,并最终进入了全国各大医院,转型成为了现代植物药。在这篇文章中,我们将试着讲述这一段刚刚发生的“中药现代化”的新药研发历程。



丹参,《本草纲目》中有记载曰:处处山中有之,一枝五叶,叶如野苏而尖,青色皱皮,小花成穗如蛾形,中有细子。其根皮丹而肉紫。

没有任何刻意,研究团队自然而然成立

宣利江所研究的丹参,属于唇形科鼠尾草属植物的根和根茎。关于丹参的药用,李时珍有曰:“活血,通心包络,治病痛”。作为一种传统的活血化瘀中药,丹参在临床上被广泛用于治疗冠心病、心绞痛、缺血性中风等疾病。中国药典将其功效归纳为“活血祛瘀,通经止痛,清心除烦,凉血消痈”,历代医家更有比喻说,“一味丹参,功同四物”,(四物即活血化瘀经典方剂“四物汤”,由当归、地黄、川芎、白芍四味药组成)。

问题在于,丹参何以有“功”?现代医药要求,一种药之所以可以使用,是因为人们清楚知道它的成分和机理。丹参作为一种传统中药材,也必须道明产生药效的物质基础,才能真正的与现代医药接轨、被临床实践接受。

在宣利江涉足丹参研究之前,实际上国内外对丹参都已进行了很多研究,尤其是针对脂溶性的二萜醌类化合物,但对于水溶性酚酸类成分的研究则相对薄弱。而不少用于临床的丹参制剂,如在临床上有着广泛应用的丹参注射剂,恰恰是以水溶性成分为主要成分的。

在此情况下,导师徐亚明交给了宣利江在博士期间的一个研究任务:寻找和发现丹参水溶性的有效成分。

药用植物体内的物质,除了糖、蛋白质和核酸等必需的初级代谢产物外,还包括具有植物相关性的次级代谢产物,如萜、黄酮、生物碱、甾体、木脂素等。而这些物质恰恰可能是这些药用植物的药理作用的物质基础。对丹参水溶性成分的研究,目的就是为了阐明:丹参保护心脑血管的物质基础是什么——在临床上有着明确疗

效的丹参注射剂到底是因为什么成分起了作用?

“我们开始做的时候, 尽管已有大量的研究结果问世了, 但丹参水溶性最具活性的成分是什么还不完全明确, 大家都认为水溶性的酚酸类化合物应该是其有效成分, 但具体是什么样的化合物, 还没有解答清楚。”宣利江如是说。

很幸运, 经过 1992 年到 1995 年三年的研究, 宣利江找到了答案: 丹参水溶性成分的多酚酸类化合物, 不是以酸而是以盐的形式存在, 而且包含平常非常罕见的镁盐。这是一个全新的发现。紧接着, 当时上海药物研究所最年轻的课题组长王逸平, 领导他的心血管药理组, 对镁盐的药理活性进一步做了研究, 他们发现, 多酚酸盐的药理活性强于游离酸(镁盐的效果更为明显), 而以前以为丹参注射剂的有效成分是丹参素, 显然是不够准确的。

经过反复检查, 他们确认: 以丹参乙酸镁为主要成分的多酚酸盐, 是丹参中最重要的水溶性有效成分。

### 明确成分、明了机理与工艺线的建立

在研究结果的基础上, 徐亚明、宣利江、王逸平觉得他们可以以丹参乙酸镁为核心来研制丹参新制剂。没有任何的刻意, 上海药物研究所的丹参研究团队或者说丹参多酚酸盐研究团队就这样悄然诞生了。在当时, 或许谁也没有预测到十几年后的情形。

中药现代化的第一波热潮, 按照清华大学药学研究所罗国安等人的说法, 发生在 1996 年到 2000 年即“九五”期间。1996 年, 中国新药研究与开发协调领导小组提出了“中药现代化科技产业行动计划”, 旨在运用现代科学的理论和手段, 促进中医药走向现代、走向世界。

1996 年, 也正是宣利江博士毕业的第一年, 丹参多酚酸盐项目获得了第一笔基金资助, 75 万元, 来源于上海市科委的上海市现代生物与医药产业发展基金。按照项目合同要求, 一旦项目获得成功, 项目组需要返还科委该项资助。据说, 科委之所以这样要求, 是期望他们所资助的项目最终能够真正实现成果转化。关于这次基金支持, 宣利江等人一直心存感激。“那时候是最需要用钱的。”他说。最终, 丹参多酚酸盐研究团队第一个返还了所受资助。

中药, 即使是单味中药的制剂, 通常是成分、含量不完全明确的混合物, 可能含有几十甚至上百种

### 宣利江:

1990 年毕业于上海医科大学(现复旦药学院), 1995 年于中国科学院上海药物研究所获博士学位, 1996 年赴日本九州大学药学部进行博士后工作, 1998 年回中国科学院上海药物研究所工作, 从事天然药物化学研究。

化合物。而西药, 往往是单一化合物。显然, 具有复杂体系的中药比单一成分的西药在质量控制上复杂得多。而质量的不可控带来的就是疗效、安全性的不稳定。这也正是中药受到很多人质疑的一个原因。

在丹参多酚酸盐研发的初期, 按照宣利江的说法, 一个明确的想法一直贯彻在丹参研究团队的各种行动中, 那就是“明确”: 明确成分、明确含量、明确药理作用、明确安全性。让丹参多酚酸盐不再像传统中药那样“模糊”, 是他们追求的目标。

在药学研究的同时, 药理学的研究也不断深入。王逸平课题组的研究发现, 丹参多酚酸盐可以通过多种机制和途径保护心血管系统。比如, 通过一定手段调节平滑肌细胞的内钙平衡来舒张血管, 可以改善血液循环。徐向阳(后来将丹参多酚酸盐成功产业化的上海绿谷制药有限公司市场总监)说:“王逸平的工作为消除医生针对中药注射液的质疑提供了极大的帮助。他能清楚地说明, 具有明确结构的丹参乙酸镁等成分在人体发生作用的靶点、代谢过程和药效的关系, 用现代医学理论诠释了传统的活血化瘀学说。”

当然, 明确成分、明了机理, 只是新药面世万里长征中的第一步。

实验室可以不计过程、成本, 以结果论英雄, 而工业化生产则需要具有规模化和可行性。“感触最深的是在实验室看到一个不太合理的地方, 不假思索顺手就改变了, 在工业化生产中也许就要多出一个管道甚至一个步骤才能实现这种改变, 但工艺路线的先进性不在于用了多么先进的技术和设备, 而是简单可行,” 宣利江说, “这是很大的差别。”他感慨道。

在经历一次次的失败摸索之后, 一条具有专利技术的工艺路线最终建立了。通过这一工艺路线, 他们从丹参中提取的提取物, 丹参乙酸镁的含量可以超过 80%, 而余下的 20% 是同样具有保护心血管



2006年,由宣利江与王逸平分别领导的两个课题组组成的丹参研究团队,被人事部、中国科学院评为“先进集体”。前排左三为王逸平、左四为宣利江。

系统功效的丹参乙酸镁同系物。

### 主动出价 1 000 万的民企与其快速的市场推动能力

药物的上市需要深谙市场运作规律的企业参与。2000年,上海药物研究所将丹参多酚酸盐技术转让给了绿谷集团,并与之共同组建了上海绿谷制药有限公司。当时的转让费是1 000万元。“在2000年,1 000万元的转让金额还是很大的,”绿谷集团董事长吕松涛如是说,“我们就是看准了。”他补充道。

而具体负责此事的上海药物研究所时任副所长丁健院士说,当时的情况其实并不乐观,“当时我们要跟企业合作,进行技术成果转化。上海市科委生物医药处领导建议我们,上海的成果最好在上海转化,因此我们找了几家上海企业。我们原本是想转给国有企业的,但是极少国企问津,仅有意向的一家也只愿出价450万。而作为民营企业的绿谷则愿意出价1 000万。民营企业的特点是更尊重市场规律。事实上,绿谷介入之后,对丹参多酚酸盐的上市确实推进很快。”

当然,并不是所有事情都可以“推进很快”。临床批件的获取就经历了漫长的无奈等待。

2000年9月,研究团队将丹参多酚酸盐申报临床试验的资料报送到了国家药监局。但是没想到,在资料递交上去整整两年之后,直到2002年的9月,国家食品药品监督管理局药审中心才予以批准。

时任上海药物研究所所长的陈凯先院士说明了其中的原委,“要申请临床批件,首先要明确该药物在新药审评中归属的类别,丹参多酚酸盐恰恰在这方面遇到了问题。按说这个新药应该列入中药二类新药,但负责审评的专家认为:此前已有丹参提取物被批准为中药二类新药,现上报的丹参多酚酸盐只能算是原有药物的技术改进,不能再报批为一种新药。实际上,上海药物研究所研制的丹参多酚酸盐与当时已有丹参提取物产品在成分上有根本性的差别,不仅在一些成分的含量和比例上差别很大,而且在许多重要成分的种类上也完全不同,理应作为一种新药审评。在后来召开的专家审评会上,与会专家也一致认为丹参多酚酸盐明显是一种新药。尽管如此,还是足足等了两年,才最终获得临床批件。”

临床试验,要做三期,这方面,企业的快速推进力终于有了用武之地。“在二期试验时,我们请北京一家医院牵头,共五家医院,为我们做临床观察,2003年春节过后开始试验,我们与该牵头医院商定,如果8月31号之前可以完成240例临床,我们可以给予一定的奖励,如果晚于这一时间,则没有任何奖励,后来由于‘SARS’,我们又给了两个月的宽裕时间,在11月之前顺利完成了试验所需的病例观察。”绿谷集团的董事长吕松涛如是说,“三期我们更快。正是因为我们临床试验完成的比较快,在2005年的5月,我们就顺利拿到了新药证书。要知道,在此之后,国家食品药品监督管理局停止了中药新药证书的发放。可以说耽误一点时间,我们就要错过机会了。”他不无感慨地说。据说,当时有另外一家药厂同时在推另外一种类似新药,由于错过了食品药品监督管理局“关门”前的机会,一直拖到2011年才拿到新药证书。

而在三期试验中,研究团队更是大胆地采用了运动平板试验——被称为心血管药物的国际黄金评判标准。这样的试验要求苛刻,传统中药一般都不敢冒险进行这样的标准试验。但是试验结果显示,注射用丹参多酚酸盐疗效非常之好。

2005年,经国家食品药品监督管理局批准,上海药物研究所和绿谷集团获得了丹参多酚酸盐及其注射用丹参多酚酸盐新药证书和生产批文,并被国家发改委列为高科技产业化示范工程。



**王逸平:**

1985年毕业于上海第二医科大学(现上海交通大学医学院),获医学学士学位;1988年毕业于上海第二医科大学,获医学硕士学位;2001年毕业于中科院上海药物研究所,获博士学位。1988年进入中科院上海药物研究所工作,从事心血管药理研究。

**质疑挡不住自信,终进全国医保目录**

2008年前后发生的一系列中药注射剂的安全性事件,如“鱼腥草注射剂事件”等,一度使得中药注射剂的安全性问题成为了全社会的讨论热点。刚刚进入市场的丹参多酚酸盐因为也属于中药注射液,也受到了牵连,被列为较高风险品种。

事实上,丹参多酚酸盐,早已规避了中药注射剂常见的有效成分不明确、质量控制不严格等问题。了解丹参多酚酸盐的医生和病人,仍然对其保持了极大的信任。在大环境不利的情况下,丹参多酚酸盐逆市而上,自2006年上市起,连续5年以超过100%的同比增长率不断扩大市场。2012年3月底,该药以10.98亿元的销售额在IMS医院处方药销售榜位居第二十三位,成为年销售额过10亿元的四个中药注射剂之一。该药也已顺利进入2009版《国家基本医疗保险用药目录》。当然进入医保目录,也并非容易之事。其中也经历颇多周折。

由于丹参多酚酸盐是新药,虽然2005年已拿到拿到新药证书和生产批件,但2004年《国家基本医疗保险用药目录》刚刚做了修订,所以它并没有赶上。病人当然更希望医生所开药物在医保目录之内。即便在新药证书拿到之后所开的新闻发布会上,陈竺、陈凯先、陈可冀等多名院士从学术上对丹参多酚酸盐的药效给予了充分肯定,但产品进入销售环节后仍然面临重重困难。在这个时候,上海市科委等相关部门,通过相关渠道,将丹参多酚酸盐列入了上海市医保药物目录,使得该药在上海市范围内有了一定的销售支持。

而在药品上市后,丹参多酚酸盐在国内进行了大规模的四期临床试验,2153病例,50家医院,这也是中药注射剂的第一次如此大规模的规范试验。其疗效和安全性得到了进一步的证实,尤其是其不良反应发生率仅为惊人的0.56%。“我们一直对丹参多酚酸盐

的临床疗效和安全性充满信心,而实际的试验结果甚至超出了我们的预期,尤其是安全性,”宣利江说。

目前,丹参多酚酸盐继续进行更加广泛的试验,将通过5万病例的研究,来进一步验证其安全性和有效性。也许经过这次大考之后,我们会发现,丹参多酚酸盐已经成为了一种真正有品牌的名药。

**写在最后**

继2007年获得上海市技术发明奖一等奖后,2011年丹参多酚酸盐项目组又获得了国家技术发明奖二等奖。这说明,丹参多酚酸盐及其粉针剂获得了科学共同体的一致认可。

截止2011年,丹参多酚酸盐及其粉针剂已累计销售超过3000万瓶,惠及数百万患者,而且市场仍在扩大。这说明,作为一种新药,丹参多酚酸盐及其粉针剂获得了市场和医患群体的接受。

在本文成文之际,关于中药注射剂的是是非非再次成为了社会讨论的热点。事实上,在访谈的过程中,我试着去问每一个受访者,丹参多酚酸盐及其粉针剂到底是中药还是西药。他们大多数人的回答是,丹参多酚酸盐及其粉针剂来自中药材,而且仍然具有中药的成分混合的特点,但是它遵照了西药的研制工艺,经受了西药标准的考量。

中国工程院院士胡之璧教授在接受《自然—生物技术》采访时说:“丹参多酚酸盐及其粉针剂的成功产业化意味着,通过对具有悠久临床应用历史的传统中药进行化学成分研究,中国的生物医药可开发出新的药物,相对于从头开始的合成新化合物,该途径更加快捷并且成本低廉。”也许如胡教授所言,如丹参多酚酸盐及其粉针剂者,并不可以中药还是西药来简单归类。它或许可以算作西药化了的中药。丹参多酚酸盐这类药据说将在国家新药注册分类中被归为植物药。

毫无疑问,丹参多酚酸盐及其粉针剂的研制为从传统中药中发掘有效成分、开拓中国植物药的新品类做了一次有益的尝试。在其中20年的历程中,有科学家的科学研究、企业的市场开发以及政府的战略推动,环环相扣,有关卡但最后都幸运走过。我们不知道这样的创新案例可否复制。但至少可以确定,这种新药已经造福了众多的患者,已经获得了成功。

感谢宣利江、陈凯先、丁健、吕松涛、徐向阳、丁愉接受采访并审定本文内容。