

· 专题:双清论坛“用现代科学解读中医学原理”·

中药监管科学:发展中的新兴融合科学*

赵军宁^{1**} 黄璐琦^{2**}

1. 国家药品监督管理局 药品监管科学全国重点实验室,北京 100037
2. 中国中医科学院,北京 100700

[摘要] 中药监管科学(Traditional Chinese Medicine Regulatory Science)作为我国新兴的、亟待发展的中西医交叉融合科学,不仅是监管科学(Rugulatory Science)作为国际前沿科学在中药监管领域的全新应用场景,更是一种根植于传统中医学土壤的中西医融合研究新模式和原创性科学思维方式。中药监管科学具有融合科学(Convergence Science)的问题导向性、多学科交叉、覆盖创新价值链、多元主体协同参与等特点。发展中药监管科学意味着中药监管科技创新朝向融合科学发生根本性变革,将有助于探索建立既符合中医学特点,又体现中西医融通的中药审评审批体系,以期获得中国式现代化中药监管领域的重大科技突破。

[关键词] 药品监督管理;监管科学;中药监管科学;融合科学;中西医融合研究

近年来,我国药品监管部门坚持以人民健康为中心,用最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚和最严肃的问责,加快建立“科学、高效、权威”的现代化药品监管体系。中药监管科学(Traditional Chinese Medicine Regulatory Science)作为新近发展起来的、具有中西医融合科学特征的新兴学科,一方面成为近年国际药品监管科学(Rugulatory Science)在中药监管领域新的应用场景,另一方面也体现出根植于传统中医学土壤的中西医跨学科知识、技术融合研究(Convergence Research)及应用转化的最新成果^[1,2]。多学科交叉会聚,各方资源整合,中西医融合创新驱动中药监管新工具、新标准、新方法,成为中药监管科学得以发展的基础,而中药监管科学作为中西医新兴融合科学新范式和新方法,不断推动我国建立符合中医学特点的中药审评审批体系,促进中国式现代化中药监管实践取得突破,加速中医药传承创新和人类生命科学规律认识的发展。



赵军宁 医学博士,研究员。国家药品监督管理局副局长,药品监管科学全国重点实验室管委会主任,第十二届国家药典委员会副主任委员。主要从事药品(中药)监督管理以及监管科学、中药药理学及转化医学研究。曾获国家科技进步二等奖1项,部省级科技进步一等奖7项。国内外公开发表经同行评议研究论文300余篇,国内国际发明专利授权20余项。



黄璐琦 中国工程院院士,中国中医科学院院长。从事中药资源学与分子生药学研究。提出和发展了“分子生药学”学科,揭示和阐明了道地药材形成理论,建立珍稀濒危常用中药资源五种保护模式,组织实施第四次全国中药资源普查,摸清我国中药资源本底。获得国家科学技术进步奖二等奖6项。以第一作者或通讯作者发表论文580余篇,包括 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *British Medical Journal*, *Nature Communication* 等SCI论文300余篇。

1 中药监管科学是中西医药学与监管科学融合的产物

1.1 从药品监管事务到中药的科学监管

世界各国药品监管机构的一项主要职责是确

收稿日期:2023-6-26;修回日期:2023-11-7

* 本文根据国家自然科学基金委员会第331期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者,Email: zarmy@189.cn; huangluqi@126.com

本文受到国家药品监督管理局研究课题(2022年度国家药品监管科学十四五发展规划研究,2023年度中药监管科学战略研究)的资助。

保患者获得安全和有效的药物。新型冠状病毒感染大流行等突发公共卫生事件更加强了药品监管部门要充分利用科学和技术的力量,使创新药品尽可能被获得使用。监管科学最早在 1970 年由美国国家环境保护局(U. S. Environmental Protection Agency, EPA) Alan Moghissi 提出,2010 年美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)将药品监管科学定义为“研发新工具、新标准和新方法,以评估受监管的产品的安全性、有效性、质量和性能的科学”,现已成为中国、美国、欧洲、日本等药品监管部门重点推动的战略前沿学科^[3]。监管科学是药品监管部门应对危机和挑战而主动采取的变革性措施,用以应对监管决策面临的危机与挑战。监管科学研究具有跨学科交叉的特点,一方面监管科学利用多科学工具和方法而得以创新发展,另一方面监管科学所开发的新工具、新标准、新方法,也加速推动了生物医药创新产品的上市和生命科学研究的发展^[4]。

我国早在西周时期(公元前 11 世纪—公元前 771 年)就建立了医药管理制度,迄今已有 3 000 余年历史。以 1978 年成立直属国务院的国家医药管理总局为起点,到 1998 年成立直属国务院的国家药品监督管理局,再到 2018 年新设立国家药品监督管理局,划归新成立的国家市场监督管理总局,国家药品监管体制经历了医药局、经贸委、卫生部、市场监管总局等多次机构改革。我国从传统的医药合一管理到现代意义上的独立药品监管,发展时间不足 50 年。2005 年以来,我国药品监管部门以科学发展观为指导,在总结研究药品监管内在规律的基础上,提出了与目前国际监管科学内涵基本一致的科学监管

理念^[5,6]。2019 年 4 月,国家药监局启动实施“中国药品监管科学行动计划”,提出建设药品监管科学研究基地,启动监管科学重点项目,推出药品审评与监管新工具、新标准、新方法等 3 项重点任务,加速推进我国从制药大国向制药强国迈进^[3]。可见,我国药品监管从科学发展观到科学监管,再到后来的监管科学行动计划的提出,这期间既是药品监管系统成立以来影响最为深远的一次思想变革,也是我国药品监管科学理念不断发展并与国际接轨的过程。

由于中医药理论和遣方用药规律的独特性,中药产品生产及类型的多样性,中药有效性、安全性评价及质量控制的复杂性等情况,中药产品及其监管有其特殊性。我国现代意义上的中药监管始于 1953 年我国发布首部《中华人民共和国药典》,经历了现代中药质量监管(理化性质分析)、中药注册标准建立(有效性、安全性与质量控制技术)、中药监管科学行动及科学监管(新工具、新标准、新方法)等制度演进和科学化进程^[1]。我国中药监督管理法律体系按照法律效力等级依次包括法律、行政法规、部门规章、规范性文件、技术指导原则等。目前,我国已建立以《药品管理法》《中医药法》等为主体的法律法规体系,可全面覆盖中药质量监管全生命周期。从中药注册审评审批、核查检查、抽样检验、生产流通,到不良反应监测、中药品种保护的全链条科学监管体系已经建立,相关技术支撑体系基本完善(图 1)^[2]。

1.2 中药监管如何应对新兴技术挑战

新形势下中药监管决策面临包括现代药品属性与传统中医属性在内的诸多冲突与挑战(图 2): (1) 安全监管。国家药监局作为中药注册、质量及

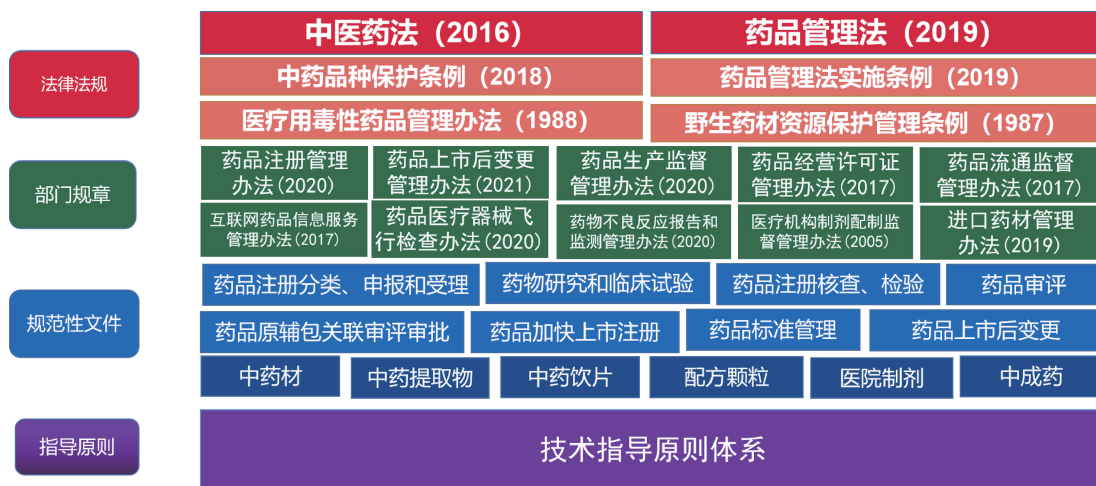


图 1 中药监管的法规与技术体系

安全监管的专业监管机构,其职责和使命不仅仅是单纯的执法机构,而是基于科学指引的现代监管机构,致力于构建科学、高效、权威的新型药品监管体系,在保障安全用药和公众健康方面发挥关键作用。(2) 传承创新。全面落实二十大报告精神和党中央、国务院《关于促进中医药传承创新发展的意见》,研究总结中药安全监管实践经验和药品审评审批制度改革成果。(3) 健康需求。随着“健康中国”战略的实施,中医药的独特优势得到更充分发挥,特别是新冠肺炎疫情以来,中医药为疫情防控、保障群众健康发挥了特殊优势。要进一步加快研发疗效更好、更安全的新技术、新产品,以满足患者尚未被满足的治疗需求。(4) 科技创新。由于中医药理论与现代医药科学理论存在差异,中药物质基础和药效作用机理较为复杂,中药基础性研究依然薄弱。中药监管面临来自中药复杂系统、精准医学诊疗、组学技术进步、先进生产技术等带来的危机与挑战。现有法规制度和评价标准可能已经落后于日新月异的科技步伐,停滞不前就是对健康和生命的漠视。(5) 产业驱动。中药监管能力提升助推产业新发展。国家药监局作为全球市场规模最大、品种数量最多、监管能力领先的中药监管机构,肩负着造就强大产业,确保中药创新领域全球领先地位的重要职责。(6) 国际协调。各国药监部门对于监管的期望及要求的差异带来巨大的挑战,在相当长的一段时间内要在全球范围内实现统一的监管要求并不现实。中药国际化正在经历许多曲折,想要在不同的国家和地区及时地获得上市许可的困难也是显而易见的。

中药监管科学是应对新形势下中药监管事务危机与挑战的变革性措施。2019年4月,中药监管科学一词最早出现在国家药监局“中国药品监管科学行动计划”官方文件中。国家药监局2020年12月发布《关于促进中药传承创新发展的实施意见》及2023年1月发布《关于进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展若干措施》,进一步提出加强中药监管科学研究的明确要求。中药监管科学作为一

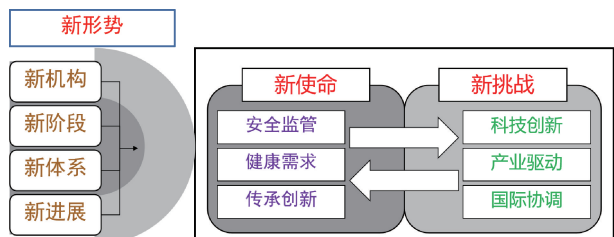


图2 新形势下中药监管面临的挑战

门新兴跨界学科,相对于国际上监管科学的定义具有更为丰富的科学内涵和更为复杂的科学体系,中西医“融合科学”内涵最近得以确立和发展。中药监管科学一方面拓展了监管科学在中药监管的新兴应用领域,创制中药监管新工具、新标准和新方法,提高监管机构对中药产品有效性、安全性、质量和综合性能的评价能力;另一方面源自我国传统中医药土壤的中西医融合研究的新策略、新范式及转化应用的产物,加速中医药新技术、新产品尽快转化为具有临床价值的药品^[1,3]。

1.3 融合研究是中药监管科学的主要特征

第一,跨学科、多学科资源整合和融合创新是中药监管科学发展的基础。中药监管科学既跨越了自然科学群和社会科学群边界,也是中医药和监管科学的融合创新产物(图3)。显而易见,发展中药监管科学需要药监部门、高等院校、科研机构、产业界、行业协会(学会)、医疗机构、患者等各方资源整合,需要多学科理论和方法融合创新。中药监管科学创制的中药监管新工具、新方法和新标准,目的是提高监管机构对中药产品有效性、安全性、质量和综合性能的评价能力,进而促进中医药新技术、新产品尽快转化为具有临床价值的药品。从中药监管科学到中药科学监管,这种跨界的、边缘的交叉融合科学构成了中药行政监管决策的科学基础,而最终的监管决策过程也带有明显的文化背景、共识程序、价值判断等社会科学特征,显然也对中药的科学监管本身带来前所未有的挑战。

第二,中药监管科学拓展了监管科学新领域和应用场景。众所周知,监管科学主要是国际上应对化学药品、生物制品等监管难题,很少关心或者涉及中药及绝大多数传统药物的监管问题。有鉴于中医药理论的系统性、复杂性以及中药材、中药提取物、中药饮片、配方颗粒、医院制剂、中成药等中药产品的特殊性,中药监管的诸多问题很难直接套用监管



图3 中药监管科学体系与监管生态系统

科学已有成果和工具来解决。中药监管科学已经超越了监管科学本身发展,是新兴的拓展领域。中药监管科学除了关注假设科学、循证科学、部分可再见的科学、科学推测、科学判断等演进科学和边缘科学领域,更加聚焦中医药学、生命科学、管理学、工程学等融合发展。换言之,中药监管科学是尚处于发展中的演进科学、边缘科学和融合科学,这些领域暂时尚未得到科学上的证实或者尚未达成科学上的一致评价,摒弃“以西律中”误区进而建立具有中药特点的审评审批体系是有争议或者需要监管合理性判定的领域,应当科学设置应用场景和条件^[1]。

第三,中药监管科学是破解“中药西管”难题的有效工具。随着现代社会人类疾病谱发生重大变化,代谢性疾病、神经退行性疾病、恶性肿瘤等慢性复杂性疾病对目前主导化学药物发现的“神弹理论(Magic Bullet)”,即“一药一靶一病”,提出重大挑战,进而将可以同时作用于疾病网络中多个靶点产生协同效应的药物发展成为新趋势。中医药特殊的有效性(非对抗,适度调节)、安全性(药性及毒性分级,微小毒性)和质量控制(感官性状、生物评价),以及临床价值评价标准、评价方法科学内涵已被极大重视,尤其是中医药药材质量观(道地药材理论)、饮片安全观(炮制增效减毒理论)、中成药疗效观(伊尹汤液理论)。在道地药材一炮制饮片一复方用药的质量和疗效传递的过程中,中药复方的特殊或是被忽视的非典型整体药理效应规律及其临床价值得以再发现和再重视^[7,8]。对比中西医疾病发生关键生物分子的药物靶点理论与中药复方适度调节原理,中西医学界对中药特殊作用原理和独特临床价值的认识还未达成共识。中药监管科学搭建破解

“中药西管”“以西律中”等难题的中西医互通桥梁,是我国科学发展观在中医药领域的具体实践。中药监管科学的战略重点就是研究建立健全符合中医药特点的中药安全、疗效评价方法和技术标准,加快构建中医药理论、人用经验与临床试验相结合的审评证据体系,客观评价中药安全性、有效性、质量和风险获益综合性能。在此过程中,融合科学和转化科学的发展为中药监管科学提供可供借鉴的快速路径,构成了中药监管科学的核心内容和转化研究的关键路径(图 4)。

2 中药监管科学已经成为中西医融合研究的新范式

2.1 符合中药特点的中药新药注册分类调整

我国中药注册分类管理从 1985 年开始,历经 7 次比较重大的变革。最近的 2020 年 9 月《中药注册分类及申报资料要求》和 2023 年 1 月发布的《中药注册管理专门规定》,中药注册分为中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同方同名药 4 类(前 3 类为新药)^[9]。与之前的中药新药注册分类及技术要求对比,新的中药注册分类不再仅以“有效成份”、“有效部位”含量作为划分注册类别的依据,而是突出中药临床应用实际和临床价值。中药复方制剂作为中药创新药 1.1 类旨在强化中医药理论和发展规律,中药改良型新药要求体现临床应用优势和特点,新增“古代经典名方中药复方制剂”注册分类,推进建立中医药理论、人用经验、临床试验相结合的审评证据体系,注重满足尚未满足的临床需求。2021 年、2022 年获批上市的中药创新药 14 个(包括中药复方制剂 11 个),来源于古代经典

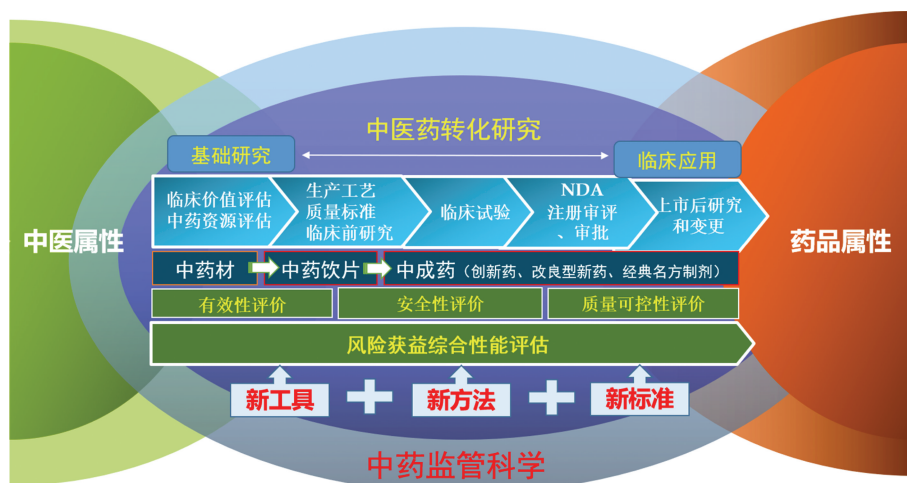


图 4 中药监管科学核心内容与转化研究关键路径

名方的中药复方制剂5个,首个按古代经典名方目录管理的中药复方制剂“苓桂术甘颗粒”获批上市,体现了药品注册管理制度与中医药特点、规律的深度融合创新,为全方位、系统地构建符合中药特点的中药审评审批体系奠定了坚实的基础。可见,中药新的注册分类管理不再仅强调原注册分类管理中物质基础要求,开辟了系统性的具有中医药特色的注册审评路径,具有重要的里程碑意义^[10]。

2.2 “三结合”中药注册审评证据体系构建

2022年、2023年国家药监局密集发布了《中药注册管理专门规定》《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(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》等系列局颁文件和技术指导原则,初步构建了具有中国特色的中医药理论、人用经验和临床试验“三结合”中药注册审评证据体系,强调“三结合”下的人用经验是基于固定处方的对当代临床实践的高质量总结。最近CDE发布基于“三结合”证据体系的《中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价技术指导原则(试行)》《中药新药用于胃食管反流病的临床疗效评价技术指导原则(试行)》《与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂临床研发技术指导原则(试行)》等指导原则,指出中医药理论、人用经验和临床试验共同构成支持与恶性肿瘤治疗相关中药新药复方制剂上市的证据,三者之间应当能相互印证、相互支撑,说明中药新药的临床价值^[11,12]。可见,基于“三结合”中药审评证据体系,用“现代科学”说清楚、讲明白中医药,成为新时期中医药高质量发展的重要路径,成为中西医融合研究的新范式、新亮点。

2.3 突发公共卫生事件加速中药新技术新产品转化

新冠病毒感染大流行等突发公共卫生事件对监管的影响是深远的,强化了“加速新药审评审批”和“可靠地生产药品”的重要性。2019年新修订并实施的《药品管理法》及2020年《药品注册管理办法》提出了突破性治疗药物程序、附条件批准程序、优先审评审批程序和特别审批程序四种药品加快上市程序,目的是缩短药物临床试验的研发时间,使其尽早应用于无法继续等待的危重疾病或公共卫生方面急需的患者,体现“以患者为中心”的药品审评体系导向。基于中医药理论和临床经验的“三药三方”的快速获批得益于国家相关法律法规的有效实施。我国药品监管部门创新工作模式,通过提前介入、研审联

动、平行检验、一药一策一团队等创新机制,加速审评“三药三方”等上市,促使新技术新产品尽可能快的可获得和使用。清肺排毒颗粒、化湿败毒颗粒、宣肺败毒颗粒等中药新药创制获批生产,中西医结合临床研究证实“三药三方”可有效降低新冠肺炎发病率、转重率、死亡率,促进核酸转阴,提高治愈率,加快恢复期康复^[13]。中国中医科学院中药研究所黄璐琦院士团队联合中国科学院微生物研究所、中国科学院上海药物研究所、中国科学院武汉病毒研究所、中国医学科学院医学实验动物研究所,对源于抗击新冠肺炎的“三药三方”之一的化湿败毒方治疗新冠病毒感染的抗病毒和抗炎活性成分研究,中西医多学科交叉、协同攻关,明确了化湿败毒方“7种成分、5个靶点、2条途径”的作用机制。证实了中药复方“多成分、多靶点、多途径”整合调节作用特点,使其在治疗中可以发挥多种作用,为说明白、讲清楚中药复方治疗疾病的作用机理提供了研究范式^[14]。

2.4 中医治未病的监管科学与审评决策

中医“治未病”理论构成了中医药健康管理的主要内容,“治未病”思想为中医药健康管理体系赋予科学内涵,中医药健康管理体系也是“治未病”思想的外在体现,该体系的建立与完善离不开中医“治未病”思想的深度解析^[15,16]。中医“治未病”监管科学的研究迄今甚少,其关键问题:一是,试图客观描述和科学解释研究科学难以解释的“治未病”复杂性作用规律和效应机制;二是,与新兴生物技术发展同步的创新或者改良的新工具、新方法、新标准在“治未病”特定场景的转化应用。据此,张翼冠等首次提出新型“全息”生物标志物免疫组库(TCR/BCR)客观表征新工具、新方法、新标准作为新的科学证据解释上述三个关键科学问题。基于免疫组库(TCR/BCR)的“全息、映射”效应及“大克隆”效应客观描述“未病”的生物学基础;从共生—竞争—平衡的疾病本源角度解析“未病”发生机制。依托于广义免疫组学等多组学交叉分析,客观阐释中医“治未病”科学内涵;依据中医整体、间接思维创新性提出“台球传球模型”揭示中药复方的特殊药理效应机制。最后借助于免疫组库(TCR/BCR)这一客观表征新工具、新方法、新标准构建表征“未病”状态共性规律的数学体系,明确可定量表征“未病”状态的数字免疫客观指标,最终构建以中医“治未病”为内核的中医药精准健康管理和中医“治未病”监管科学研究新范式^[17]。

3 中西医融合驱动中药监管科学创新发展

3.1 从中医动物模型、生物标志物到优化的临床试验

选择合适的动物模型对于新药审评审批至关重要,而充分、严格的有效性对照研究的动物模型被认为是独立于产品的,与特定药物无关。现有用于中药药效学评价包括的疾病动物模型、证候动物模型以及病证结合动物模型,具有中医药特点的动物模型尚未得到足够重视,发展缓慢。尽管病证结合动物模型从理论上能体现中医和现代医学的结合,成为中医药动物模型发展的重点方向,但是无论是病证结合动物模型,还是中医特色的证候动物模型均存在争议较大,且应用较少。国际上新的趋势是,2015年美国FDA《动物实验法规下工业产品开发指南》规定,当开发用于治疗或预防由致死或永久致残的化学、生物、放射性及核物质引起的严重或危及生命的疾病或病征的药物时,如果开展人体有效性试验不符合伦理或现场试验不可行,但充分且良好对照的动物有效性试验数据确定该药物很可能带来临床获益,药品监管机构基于可批准其上市的这种药物注册途径^[18]。2022年9月美国参议院通过了FDA现代化法案(FDA Modernization Act 2.0),该法案允许药品研发和生产中使用可替代动物试验的方法研究药品有效性和安全性,最主要变化是在FD&C相关内容部分中把动物试验改成非临床测试和试验(Nonclinical Tests and Studies)。但是在非临床测试和试验的定义中仍然明确包括动物实验。目前最有可能部分替代动物试验的技术就是类器官,以及衍生的微流控等技术,能较好地体外模拟体内三维器官环境,这将为未来制药行业提供更多的方法和选择^①。由于中医临床证候本质尚未明确、中医证候、病证结合动物模型验证手段缺乏、动物模型的临床相关性较差等问题依然存在^[19],作为中药新药主要药效学评价的动物模型仍然是中药监管科学的瓶颈问题。

生物标志物是重要的药物研发工具(Drug Development Tools, DDTs),在药物发现和研究的各个阶段的重要性已经得到普遍认可。对于中药评价而言,大量新的生物标志物的提出和应用,可供中

药多靶点、多途径、多成分协同起效评价提供参考,但中药功效与对应中医“证”的范畴较大,功效与药效作用及中医“证”与西医病名对应性较差,也带来种种挑战。采用化学标志物与生物标志物的对接研究模式符合中药“多成分、多靶点、多通路”作用特点,避免因中药功效对应的中医病“证”与西医病名或药理作用对应性差,可有效构建中药成分—靶点—疾病的作用网络^[20]。李梢等提出“网络靶标”理论突破了“单靶标”还原分析研究模式的局限,强调以疾病或证候生物网络为靶标的综合效应来表征中药方剂的整体调节机制。基于网络靶标理论的UNIQ系统集成了中药和病证宏微观多层次数据,可指导制定切实可行中药新药研发计划,提高中药新药研发针对性和精准度。

临床定位和疗效评价均是新药研发的关键点,疗效评价指标及方法应与临床定位相适应。要加快建立符合中医药特点的疗效评价体系及标准,如对于中医特有的证候药物,或特有的中医疾病,或综合治疗、综合受益等中医特有的临床定位,或其他一些评价标准尚不明确但中医有治疗优势的疾病^[22]。有鉴于中医药在新型冠状病毒肺炎的防治中发挥了巨大作用,但缺乏高质量研究证据,导致中医药至今未能进入世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的治疗方案清单,难以为其他国家新冠肺炎的防治提供可参考的中医药治疗方案,这极大限制了中医药的推广及国际化。新时代中医药临床疗效评价的问题与策略重点应注重中医个体化疗效评价、引入母方案设计理念、加强临床研究资源统筹、储备临床研究相关专业人才、建立数据共享机制等^[23]。中华医学会临床流行病学和循证医学分会中医学组组织制定的《新时代中医药临床研究方法论专家共识》提出:应努力探索解决中医学辨证规范化问题的方法,充分发挥辨证论治对未来个体化医疗可预期的促进作用。要重视开展中医药、中西医协同的复杂干预临床研究,进一步探索相关方法学^[24]。

3.2 中药复杂体系质量的高级表征和系统控制

中药生产从药材到饮片及制剂的生产过程和品质传递环节多,加之中药内在物质基础具有多样性和复杂性,这都决定了中药质量的评价模式应区别

^① <https://www.cov.com/en/news-and-insights/insights/2022/10/passage-of-senate-bill-s-5002-fda-modernization-act-2-0-relating-to-animal-testing>.

于化学药物^[25, 26]。如何实现中药复杂体系质量的高级表征和系统控制,构建彰显临床价值的中药质量标准体系,成为中药监管科学亟待解决的产业技术问题。近年基于中药特定的“有效成分群”和“药效物质群”建立了谱效关系、生物图谱法、综合量化评控体系等多种仪器分析和质量控制方法^[27]。从较早谢宗万等提出的“辨状论质”论,近年肖小河等提出的中药整合质量观(又称中药大质量观),孟宪生、罗国安等提出从化学基准、化学基准与药理效应基准相结合、化学基准与生物效应基准相结合3个方面中药质量控制新模式、新方法,刘昌孝院士提出“中药质量标志物(Quality Marker, Q-Marker)”新理论,整体上中药质量控制沿着“单化学成分评价控制—多化学成分评价控制—药效成分评价控制—生物效应评价控制—临床疗效评价控制—多维度评价控制”的路线不断创新和发展^[28, 29]。2020、2021年国家药监局药审中心起草发布了10个中药新药质量控制相关技术指导原则,体现了中药监管科学药学的最新进展,建立了从中药材、饮片到制剂的生产全过程及从药物研发到上市后变更研究的全生命周期管理的技术标准体系,中药质量控制体系是一个复杂的系统工程,包括源头控制、过程控制、终点控制全链条监管,贯穿于药品研发、注册上市、上市后变更和产品退市全生命周期^[25, 30]。

3.3 真实世界证据:具有人用经验中药的风险获益评价新方法

近年来,真实世界研究(Real-world Study, RWS)受到广泛关注,被看作是随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)的重要补充。中医药数千年临床应用经验积累了大量的真实世界数据(Real-world Data, RWD),RWS在中医药临床作用规律、中药安全性评价、“治未病”技术的评价、以终点事件为指标的研究、中西药相互作用的评价、中药饮片疗效的评估等诸多方面均有很好的适宜场^[31]。有专门提出中医药RWS中观察性研究的证据分级建议,以便为中医药疗效评价的研究选择和转化为真实世界证据(Real-world Evidence, RWE)时提供参考^[32]。

监管部门也将真实世界研究作为促进中药创新发展的改革举措之一,探索引入真实世界证据用于支持中药新药注册上市。2020年药品监督管理局药品评审中心陆续发布《真实世界证据支持药物研

发与审评的指导原则(试行)》,以及《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则》《真实世界证据支持药物注册申请的沟通交流指导原则》等一系列指导性文件^[33]。对已有人用经验中药的临床研发,可选择一种或几种RWS方法进行研究设计,或者根据研究目的与RCT交替开展,互相补充,从而建立符合中药特点的研发思路^[34]。显然,RWS为“三结合”的中药注册审评证据体系提供了新的思路,可以最大限度地保留中药的中医药理论,其产出的RWE可以更有力地支撑中药的有效性和安全性^[35]。

3.4 人工智能与中药科学监管

人工智能(Artificial Intelligence, AI)与中医学整体观念思维特点不谋而合。“AI+中医药+健康”有机结合,不仅在中医辅助诊断、决策治疗、专家系统以及健康管理等方面得到应用,还在中药炮制、客观化中药性能、创新中药评价以及核查用药禁忌,高通量筛选药物资源以及评估新药有效性与安全性等方面均有助力,为中医药后续发展提供无限可能^[36]。2021年5月,“第四届未来中医药论坛”以高科技助力中药高质量发展为主题,形成未来中医药论坛“中药高质量发展成都共识”,提出通过跨界融合,突破新技术,研制新装备,加快实现科技创新自立自强,推动中药产业高质量发展,培育新业态,重塑产业新格局^[37]。赵军宁等^[38]提出探索建立基于中医药理学与分子生物学、新一代中医药技术装备的分子版治未病知识网络体系——中医精准健康管理系统的理论框架、技术方法与临床应用体系,客观描述和评价“病—证—症”之间及其与各种致病因素之间的复杂相互关系,实现传统中医治未病的客观化辨识、生物学大数据分析、精准化健康管理和干预,为建立具有中医药特色的中医精准健康管理体系统(PHMS-TCM)提供全新的思路和解决方案。程京等^[39]提出,尽管目前对中药智能制造的理论研究还处于初级阶段,但中医智能装备是促进中医药传承创新发展和加快推进中医药现代化产业化的重要研究领域,大数据和人工智能等新技术正在赋能中医装备现代化进程大幅提速。

4 总结与讨论

第一, 中西医结合创新是未来医学发展的大趋势。2014年, 美国国家研究理事会发布《融合: 推动生命科学、物理科学、工程学等跨学科整合》, 提出“融合式研究”和“融合科学领域”(Convergent Science Fields)。这种以学科的融合为基础, 通过技术融合和集成的大科学观, 以构建重大问题导向的新的科研组织形态为起点, 通过知识、技术和社会的融合(CTKS)缔造了一种全新的研究思路, 拓展人类认知与交流潜能, 提升国家创新能力和科技水平^[40]。刘德培认为, 中医学是以整体论为主的复合医学模式。治“病的人”, 重视整体效果。西医学则以还原论为主, 强调“物理—化学”反应的生物医学模式, 并且强调实验实证, 注重分析, 多强调单一活性化合物对机体靶点的作用, 具有高度的选择性和明显的对抗性, 治“人的病”, 重视直接效果。未来的医学既治“病的人”, 又治“人的病”, 中西医学双流汇聚是未来医学的发展趋势之一^[41]。

第二, 中药监管科学具有融合研究的显著特点: (1) 问题导向性。与学科导向的科学研究不同, 中药监管科学作为新兴的前沿学科, 具有典型的“后学术科学”特点。中药监管科学作为一种新的融合科学范式, 致力于解决中医药传承创新、人民健康需求、医药产业发展、药品安全监管等重大经济社会问题, 即中药监管科学的中西医结合研究问题具有现实性、多样性、复杂性和综合性。通过凝练中药监管领域具体的重大科学技术问题, 通过基础研究和技术创新提供监管新工具、新标准、新方法, 有助于建立符合中药特点的中药审评审批技术体系, 实现高水平中医药传承创新发展国家战略。(2) 多学科交叉。中药监管科学不同于以往单学科、跨学科、交叉学科为代表的传统科研活动, 既是监管科学在中药监管领域应用的新兴前沿学科, 也是中西医结合研究的新策略和新范式。中药监管科学研究对象是由现实需求引发的学科领域的知识, 研究对象无法解决就需要打破原有学科之间的壁垒, 深层次借鉴和整合跨学科的方法、工具、范式和理念解决问题。中药监管科学多学科融合研究并不排斥学科分化, 学科的纵深发展是解决具体问题的有力支撑, 二者相互补充而非替代, 也反映出其学科建设和人才培养重要性。(3) 创新价值链。创新价值链前端的基础

研究部分多由科学界承担, 价值链后端的技术应用和产品开发由产业界承担, 传统的科研模式中前端和后端相互之间没有形成有效的连接网络。中药监管科学以解决中药产品有效性、安全性、质量及综合性能评价等药品重大问题为导向, 具有强转化科学、强应用科学的特点。中药监管科学的提出和推进与转化医学的进步密不可分。在此过程中, 中医药数千年来“临床实践→理论认识→临床实践”的传统中医药发展模式与现代转化科学不谋而合, 二者不仅在加速开发创新药物的目标一致, 在实施过程中存在共同阶段性特征, 基础研究、技术开发和产品转化各环节既相互独立又完整统一。(4) 多元化主体。中药监管科学需要药监部门、高等院校、科研机构、产业界、行业协会(学会)、医疗机构、患者等各方资源整合和融合创新, 发展中药监管科学多学科理论和方法。药监部门是监管科学的发起者、倡导者和实践者, 大学、行业协会、产业界、患者则是监管科学的参与者、利益相关方。政产学研, 也包括了支持和促进相应科学进展向新产品转化过程中所涉及的合作网络等多元主体协同参与、资源整合和融合创新成为复杂性中药监管科学得以发展的基础^[1-4, 42]。

第三, 中药监管科学有助于建立中西医互通的“融合”知识体系。尽管中药监管科学的提出和监管实践尚处于起步阶段, 但作为我国新兴的、亟待发展的中西医交叉融合科学, 已经逐渐在中药有效性、安全性、质量控制和风险获益评估和监管决策的发挥重要技术支撑作用, 成为中西医结合及融合创新领域的新范式、新热点、新亮点。由于中西医两种不同的理论体系在传统及现代的结合研究中尚未建立统一的知识体系, 推动建立具有中药特点的中药审评审批体系既是难点, 也是重点。通过整合了自然科学、社会科学和人文科学等领域知识, 实现中药质量全链条控制, 中药注册全过程加速, 中药产品全生命周期服务, 中药监管全球化协调, 强化中药监管科学对研究过程模式和研究策略的融合科学思维方式, 加速推进中西医互通的“融合”知识体系建设。2020年10月, 国家药监局与中国医学科学院签署合作协议, 共同推动制定临床试验机构评价通用化、标准化的临床试验机构评价标准和细则, 探索我国临床研究中心的分层管理, 构建我国临床试验机构发展新格局、新态势。通过监管科学最基础的数据开放共

享,意味着中药监管科学“融合科学”科研生态的根本性变革^[43],进而全面推动提高临床试验质量和水平,提升药品安全质量监管能力。

参 考 文 献

- [1] 赵军宁. 中药监管科学:助力更高水平的中药科学监管. 中国药理学杂志, 2023, 58(9): 749—761.
- [2] 赵军宁. 传承精华 守正创新 努力构建具有中国特色的中药监管科学新体系,中国医药报, (2022-07-15)/[2023-06-20]. http://bk.cnpharm.com/zgyyb/2022/07/20/app_323101.html.
- [3] 赵军宁, 王军志, 李波, 等. 中国药品监管的科学化进程与监管科学发展, 中国科学: 生命科学, 2023.
- [4] 刘昌孝, 程翼宇, 范晓辉. 转化研究:从监管科学到科学监管的药品监管科学的发展. 药物评价研究, 2014, 37(05): 385—391.
- [5] 本刊编辑部. 邵明立: 坚定不移地树立和实践科学监管理念. 中国药业, 2010, 19(16): 1.
- [6] 邵明立. 中国药品监管科学研究框架之思考. 中国食品药品监管, 2019(12): 4—9.
- [7] 戴瑛, 张翼冠, 曾瑾, 等. 伊尹汤液之谜——中药复方非典型药理效应规律发现与评价策略. 中国中药杂志, 2022, 47(16): 4261—4268.
- [8] 赵军宁. 中药复方适度调节原理与中药复方新药转化中的药理学问题. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 836—843.
- [9] 瞿礼萍, 唐健元, 张磊, 等. 我国中药注册分类的历史演变、现状与问题. 中国中药杂志, 2022, 47(02): 562—568.
- [10] 马忠明, 李同辉, 张丰聪. 从历史维度展望中药发展. 中国食品药品监管, 2023(3): 16—27.
- [11] 王青云. 2022年度中医药十大学术进展发布. 中医药管理杂志, 2023, 31(5): 62.
- [12] 王海南, 于江泳, 蔡毅, 等. 激荡中药创新源头活水——关于“三结合”中人用经验的认识与思考. 中国食品药品网, (2022-11-21)/[2023-06-20]. <http://www.cnpharm.com/c/2022-11-21/1005529.shtml>.
- [13] 中华中医药学会. 2021年度中医药十大学术进展. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 1—12.
- [14] Xu HY, Li SF, Liu JY, et al. Bioactive compounds from Huashi Baidu Decoction possess both antiviral and anti-inflammatory effects against COVID-19. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2023, 120(18): e2301775120.
- [15] 赵军宁, 张翼冠, 胡镜清, 等. 分子版治未病——基于中医药理学与新一代技术装备的精准中医学发展前瞻. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 2—9.
- [16] 赵军宁, 华桦, 杨安东, 等. 广义中药学概论——从中医“治未病”到中药大健康产业. 中国中药杂志, 2018, 43(21): 4177—4181.
- [17] 张翼冠, 谭蕊蓉, 任思冲, 等. 基于中药复方适度调节原理与广义免疫组平衡监测的中医证候研究与中药复方药效评价新思路、新方法. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3229—3234.
- [18] FDA. Guidance for industry and FDA staff qualification process for drug development tools[EB/OL]. (2014-01-31)/[2023-06-20]. [https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/UCM230597](https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20Compliance%20Regulatory%20Information/Guidances/UCM230597).
- [19] 李磊, 刘建勋, 任钧国, 等. 中医药动物模型研究现状及展望. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 104—110.
- [20] 牛江涛, 曹瑞, 司昕蕾, 等. 基于网络药理学的化学标志物与生物标志物对接研究模式概述. 甘肃中医药大学学报, 2020, 37(5): 80—84.
- [21] 李梢, 张鹏, 王鑫, 等. 网络靶标理论、关键技术与中医药应用. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(9): 3261—3269.
- [22] 宋彩梅, 刘炳林, 薛斐然, 等. 关于中药临床定位及疗效评价体系和标准的调研及思考. 中国新药杂志, 2021, 30(10): 898—901.
- [23] 张晶晶, 刘岩, 商洪才. 新时代中医药临床疗效评价的问题与策略. 科学通报, 2022, 67(9): 814—821.
- [24] 中华医学会临床流行病学和循证医学分会中医学组, 胡镜清. 新时代中医药临床研究方法论专家共识. 协和医学杂志, 2022, 13(5): 783—788.
- [25] 李培, 马秀璟. 建立中药新药质量控制体系的实践与思考. 中国食品药品监管, 2021(9): 16—23.
- [26] 马丽霞, 杨怀瑾, 张佳, 等. 中药制剂质量与临床疗效的保障:中药品质传递过程控制. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 222—228.
- [27] 中华中医药学会. 2022年度中医药重大科学问题、工程技术难题及产业技术问题. 中医杂志, 2022, 63(14): 1301—1312.
- [28] 李天娇, 包永睿, 王帅, 等. 中药质量控制与评价创新方法研究进展及应用. 中草药, 2022, 53(20): 6319—6327.
- [29] 白钢, 张铁军, 刘昌孝. 基于监管科学的中药质量评价方法的整合研究思路和发展方向. 中草药, 2022, 53(20): 6313—6318.
- [30] 赵巍, 阳长明, 周思源, 等. 中药药理学研究技术指导原则体系介绍. 中国食品药品监管, 2021(9): 56—63.
- [31] 庞博, 郑文科, 张俊华, 等. 中医药真实世界研究的应用场景. 世界中医药, 2019, 14(12): 3115—3118, 3122.
- [32] 陈薇, 陈可冀, 刘建平. 中医药真实世界研究证据的构成及分级标准建议. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(5): 608—611.

- [33] 赵晓晓, 谢雁鸣. 中医药真实世界研究现状及未来. 中国药物评价, 2022, 39(6): 441—450.
- [34] 路遥, 王海南. 从中药全生命周期审视真实世界研究的作用. 中国新药杂志, 2021, 30(24): 2225—2227.
- [35] 安娜, 韩玲, 陈平雁. “三结合”中药注册审评证据体系下中药新药真实世界研究的思考. 中国新药杂志, 2022, 31(14): 1359—1363.
- [36] 张丽丽, 曹婷婷, 李梦, 等. 中药智能产业的发展与展望. 世界中医药, 2021, 16(2): 346—350.
- [37] 张伯礼, 邹贺铨, 陈凯先, 等. 未来中医药论坛“中药高质量发展·成都共识”. 中药药理与临床, 2021, 37(2): 2.
- [38] 赵军宁, 张翼冠, 胡镜清, 等. 分子靶治未病——基于中医药理学与新一代技术装备的精准中医学发展前瞻. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 2—9.
- [39] 程京, 李劭, 李航, 等. 中医智能装备研究进展与思考. 广西医科大学学报, 2023, 40(4): 523—532.
- [40] 陈捷, 肖小溪, 李晓轩. 融合科学的发展及其对科技评价的挑战. 军事运筹与系统工程, 2019, 33(1): 5—10, 43.
- [41] 刘德培. 中西医学 双流汇聚. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1): 7—11.
- [42] 肖小溪, 甘泉, 蒋芳, 等. “融合科学”新范式及其对开放数据的要求. 中国科学院院刊, 2020, 35(1): 3—10.

Traditional Chinese Medicine Regulatory Science: An Emerging Convergence Science of Traditional Chinese and Western Medicine

Junning Zhao^{1*} Luqi Huang^{2*}

1. National Key Laboratory of Drug Regulatory Science, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100037

2. China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700

Abstract Traditional Chinese Medicine (TCM) regulatory science, as an emerging and urgently needed convergence science of traditional Chinese and Western medicine in China, is not only an application of regulatory science in the field of traditional Chinese medicine regulation, but also an convergence scientific thinking approach to research process models and research strategies. TCM regulatory science has four major characteristics of convergence science: problem oriented, interdisciplinary, covering the innovation value chain, and collaborative participation of multiple entities. The development of multidisciplinary theories and methods of TCM regulatory will help to explore the establishment of TCM review and approval system in line with the characteristics of Chinese medicine, with a view to obtaining a major breakthrough in the field of Chinese medicine regulation.

Keywords drug regulation management; regulatory science; TCM regulatory science; convergence science; convergence studies of Traditional Chinese and Western Medicine

(责任编辑 陈磊 姜钧译)

* Corresponding Authors, Email: zarmy@189.cn; huargluqi@126.com