



传承创新——中药注册监管策略刍议

唐健元^{1,2*}, 艾彦伶¹

1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075;

2. 澳门大学澳门转化医学创新研究院, 澳门 999078

* 联系人, E-mail: dr.jytang@sohu.com

1928年, 亚历山大·弗莱明(Alexander Fleming)在实验室的培养皿中偶然看到霉菌周围有一圈没有细菌生长的环形空白^[1]. 这个划时代的发现推开了人类抗生素纪元的大门. 这种含有 β -内酰胺结构的神奇物质^[2]迅速在第二次世界大战中大放异彩, 并改变了包括猩红热、破伤风、流行性脑膜炎等过去诸多“不治之症”的治疗结局. 毫无疑问, 这份由自然界馈赠的礼物解决了当时困扰人类社会的感染难题. 但不幸的是, 致病菌并未就此退出历史舞台, 紧随着抗生素时代一同到来的, 是可怕的多重耐药菌时代^[3]. 青霉素家族频繁地更新迭代是大环境的缩影, 随着人类和疾病间博弈的不断升级, 每一次微小演变, 都可能成为改变历史车辙轨迹的契机. 基于此, 临床需求渴望更为有效的治疗手段, 这也使得为了人类健康, 新药研制永远无法停下脚步.

20世纪初, 磺胺药和青霉素的工业化生产标志着现代制药业的诞生. 在科学技术飞速发展的今天, 尽管新药来源已从对自然物质的纯化发展到人工合成, 甚至是计算机辅助设计, 但包含中药在内的传统医药仍然是新药发现的重要来源. 中医药在中国有着悠久的历史. 中国这片广袤土地上分布着7万多家中医类医疗卫生机构和80多万位中医药从业人员(<http://gcs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2022-01-20/24293.html>). 随着现代药理学研究的深入, 中药来源的单体化合物在世界范围内已被医学界广为人知, 如三氧化二砷、青蒿素、小檗碱、麻黄素、人参皂苷等. 本文将针对当前中医药产业如何高质量发展的问题, 从药物研发历史和内在科学逻辑入手, 讨论传统中药未来的研究重点和转型趋势.

1 传统中药的现实推广困境

近年来, 中医药已传播至全球183个国家和地区. 随着中药逐步进入国际医药体系, 中药类产品出口额在20余年从不足7亿美元迅速增长至2018年的39亿美元^[4]. 水面之上, 中药的全球性商贸流通扩大, 然而在水面之下, 出口的中药类产品里中成药和保健品仅占13%, 近九成市场仍被提取物和中药材占据^[4]. 这类初级产品和半成品主要为精油类原料、药食同源的香料和滋补品^[5], 其终端销售与疾病治疗用药相去甚远, 且目前尚未有中成药成功进入欧盟、美国、日本等



唐健元 研究员, 博士生导师, 成都中医药大学附属医院副院长, 澳门转化医学创新研究院学术委员会副主任委员, 主要从事中医药肿瘤防治、药品监管科学、临床研究创新方法及评价研究.

发达国家的主流医药市场. 而国内众多中成药为了“出海”又不得不改变身份借助膳食补充剂或保健品身份出口, 且主要集中在海外华人市场. 虽然经济全球化为中医药的交流合作提供了全新机遇, 但无法回避的现实问题使得中医药的海外之路仍道阻且长.

1.1 药品研发

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在《北京宣言》中明确定义传统医药是“在维护健康以及预防、诊断、改善或治疗身心疾病方面使用的以不同文化固有的、可解释的或不可解释的理论、信仰和经验为基础的知识、技能和实践总和”. 传统药的开发、生产和应用通常离不开传统医学理论和长期民间习用的指导, 而现代药是在多学科理论指导下, 基于现代科学技术装备和“还原论”研究方法去证实其活性成分和作用机理. 不难发现, 现代药研发是一个严谨有序的单向逻辑求证, 是将基础研究转化为临床应用的线性过程, 足够直观的科学原理使得每个步骤都能被拆卸和理解, 也能通过模式化的设计去实现重构和再现. 但传统中药的认知途径是迥异的, 它是从经验到理论、从证据到原理、从功效到结构的反向思考, 这就使得传统药研制的整个过程与大家所熟悉的现代药开发程序不同.

1.2 注册监管

中药等传统药在欧美市场中主要以膳食补充剂、传统

草药或植物药的形式被承认和注册,如美国的《膳食补充剂健康与教育法案》《植物药产业指南》,欧盟的《草药专论》《草药目录》,加拿大的《天然药品管理办法》等。自1985年以来,尽管我国中药注册管理已历经了《新药审批办法》和四版《药品注册管理办法》的修订,但现行法规对中药的研究评价、生产管理仍然处于探索阶段,我国中药注册监管与国际上以现代药构建起来的注册监管主流标准尚无法直接对接。虽然《中华人民共和国药品管理法》第四条规定“国家发展现代药和传统药,充分发挥其在预防、医疗和保健中的作用”,但我国中药注册其实并未严格按现代药和传统药予以分类要求和管理,一直走的是两者融合发展的模式。这种发展模式由于模糊了传统药和现代药大相径庭的研发路径,致使其在药品管理上很难阐释清楚究竟什么是传统药,什么是现代药,这也导致一些观点认为现在的中药既不算传统药也不算现代药。因此,从引领行业发展方向的角度而言,政策制定是否与事物发展客观规律相适应成了勘量中药新药研发和产业升级的关键。在这个过程中,如何把握市场准入、布局产业结构、释放创新活力、协调标准互认、畅通流通渠道等成了当前我国中药注册监管中亟须解决的关键问题。

1.3 文化差异

在世界范围内,亚洲是中药及相关产品的主要消费市场^[6]。这种独特现象实际上证实了文化相似性是传统医学被理解接纳的重要媒介。文化相似性首先体现在语言、文字,也延伸至宗教、典制、服饰、建筑乃至医学等诸多领域。隋唐时期,中国社会经济科技文化的空前繁荣对周边国家形成了强大的辐射力,中药由此传播并参与到东亚国家等地区的健康实践,并在本土的独立发展中融入了各自的民族特征,如日本的汉方医学和韩国的韩医学。这种由时间建构的文化亲和感为中药的跨地域应用铺垫了广泛的民意基础。但是,如今这种局域性在“地球村”快速全球化的进程中被不断淡化,这就使得中药在走向世界过程中不得不面对西方“实证”思维的审视和评判。

2 现代药物的研发启示

药的概念自古有之。公元前16世纪,《埃伯斯伯比书》(Ebers Papyrus)中便详细记载了包含番泻叶、石榴籽、蓖麻豆等在内的多种植物药及其药用方式^[7]。中国最早的医学典籍《黄帝内经》记载了古人将植物、动物和矿物应用于疾病的预防或治疗。在现代药出现前的很长一段时期,传统药作为传统医学临床救治的主要实施路径,在人类健康守护中承担了重要角色。19世纪以来,随着现代医学的迅猛发展,化学药品、生物制品等现代药已成为医药市场主流。

2.1 阿司匹林

阿司匹林作为经典的解热镇痛药,它的发现可追溯至

3500年前的古埃及。《埃伯斯伯比书》中记录了柳树皮的止痛作用,这一用法延续至古希腊和罗马时代,并在各类著述中被反复提及^[8]。19世纪中叶,制药工业的兴起使得从柳树皮中提取的黄色晶体走入聚光灯下,经历了研粉、纯化、合成、修饰等系列过程,乙酰水杨酸完成了革命性蜕变,并在抗血栓^[9,10]、抗肿瘤^[11]等其他治疗中大放异彩。

2.2 二甲双胍

二甲双胍源于一种名为山羊豆(*Galega officinalis* Linn.)的植物。在中世纪的欧洲,人们已将其作为草药用于缓解多尿(糖尿病的典型症状之一)^[12]。此后,许多学者对其抗糖尿病功效进行了研究,并以此为基础合成了多种衍生物^[13],以寻找更为安全有效的替代物质,其中就包含二甲双胍。随着循证医学的兴起,多项大型研究^[14]充分证实了二甲双胍的临床获益,并使其成为全球抗击糖尿病的一线药物。

2.3 青蒿素

20世纪50年代以来,氯喹等药物耐药性的出现使疟疾防治形势严峻^[15]。屠呦呦所在的研究组致力于从中药中筛选抗疟新药。在百余种中草药提取物的测试中,青蒿提取物以其理想但不稳定的抑制效果受到了特别关注^[16]。受东晋医书《肘后备急方》对青蒿“绞取汁”用法描述的启发,他们改用乙醚低温提取,而该提取物竟对鼠类疟疾显示出了100%的惊人疗效^[17,18]。目前,以青蒿素为基础的联合疗法仍是抗疟首选方案^[19]。

2.4 奥司他韦

流感病毒的高变异性使得毒株可能具备广泛流行条件,由此造成大规模死亡和全球性恐慌。奥司他韦是目前最为广泛使用的抗流感药物,能直接作用于流感病毒的神经氨酸酶从而抑制病毒繁殖。最初,该药的合成主要是从金鸡纳树皮提取的奎尼酸,难以满足大批量生产需求。改良后的生产工艺将莽草酸改为主要原料,并先后通过从中国的八角茴香提取及采用大肠杆菌发酵法解除了原料问题。

除了上述药物外,类似的例子还有紫杉醇和红豆杉、喜树碱和喜树树皮、奎宁和金鸡纳树皮、利血平和蛇根木等。虽然药品可分为传统药和现代药两类,但历史经验告诉我们,传统药并非局限于“粗、大、黑”而止步不前;而且,现代药的发现并非向壁虚造,其处处可见传统药的启益或参与。传统药能够在现代技术和研究方法的帮助下走上科学化、规范化的道路,并获得了物质基础的改良、疗效的优化和安全性的提升。现代药也可以通过吸纳传统药的人用经验,缩小筛选范围、降低研发成本和简化生产工艺。

3 药物研发的价值回归

百万年前,人类祖先因火的使用而结束茹毛饮血。技术

的拓荒不仅加速了社会的发展,也孕育了星河璀璨的文明。人类科技文明进步的同时也促进了人类健康事业的发展。虽然人类会因血缘、地域、文化、信仰、习俗的不同形成不同种族,从而拥有自己的独特文化,并映射于日常生活的衣食住行,但药品因其在公共健康领域的普遍适用性,就决定了药品这一特殊商品不同于其他商品,即药品需要剥离“文化附加值”,回归到“治病救人”本身上。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)以及日本药品医疗器械审查机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)等机构正是从无数惨痛教训中总结出药品“三性”的核心要义,即上市药品需要满足有效性、安全性和质量可控性的相关标准和要求。

3.1 有效性

有效性是决定药物最终能否上市的关键。1747年,詹姆斯·林德(James Lind)开创性地通过分组对比发现了柑橘和柠檬可以治疗坏血症^[20]。1948年,英国医学研究委员会牵头开展了首个多中心、随机、双盲、对照临床试验,并成功证实了链霉素对肺结核的疗效^[21]。为证明药物疗效,有效性验证就需要尽可能排除外界干扰、个体差异、心理暗示、主观臆测等因素,并摆脱对传统习俗、社会共识、专家权威等的盲从,只有通过规范的临床试验,才能取得客观公正的结果。这也是传统中药面临如何把经验转化成证据,以实证去重现中药疗效的关键。

3.2 安全性

药物安全性是临床使用的前提。1947年,己烯雌酚被批准用于预防流产。因为对其遗传毒性的忽视,造成了几代人的生殖系统肿瘤^[22]。1956年上市的沙利度胺曾造成了万余例“海豹儿”悲剧,但因在麻风结节性红斑、多发性骨髓瘤等治疗中的不可替代性而重新上市^[23]。从上可知,药品安全并非绝对安全,药品安全只是相对而言,治疗目标的不同影响了药品获益风险的最终取舍判断。

3.3 质量

质量是药品安全有效的重要保证。1937年,用二甘醇代替酒精做溶媒配制的磺胺酞剂导致大量患者因肾功能衰竭死亡^[24]。1955年,含有未灭活马奥尼株活病毒的卡特疫苗不仅直接造成了接种儿童的伤害,也间接引发了人造脊髓灰质炎的流行^[25]。近20年,亮菌甲素注射液事件、欣弗事件、甲氨蝶呤事件^[26]等药害事件反映出药品质量对于药品安全的重要性。这些惨痛教训提示药品不同于其他商品有高低档之分,药品只有真假好坏两种可能。

为满足上述要求,现代药从研发到最终上市需历经层层筛选。以小分子化学药为例,在开展人体试验之前,首先需要

进行一系列的临床前研究,包括作用靶标、提取方法、合成工艺、理化性质及纯度、动物药理、毒理和药代动力学等^[27]。临床试验阶段则一般需通过Ⅰ~Ⅲ期的临床研究去评价药物作用于人体的剂量安全性和疗效,上市后还要通过Ⅳ期临床研究持续观察扩大人群后的使用效果和不良反应。在这个极其繁琐、严苛的过程中,绝大多数新药在研发期间就可能中途折戟沉沙,最终能够脱颖而出的,只能是那些经得起严谨的科学数据拷问和能够重复验证疗效、安全性的新药。

4 中药的现代化之路

不同国家和地区,传统医学的发展和应用情况迥异。有的只是简单的经验总结,如运用单一植物缓解某种特定症状;有的则是自成体系,具有较为完整、系统的医学理论体系。中医药通过数千年的实践衍生出了自己的理论框架,至今仍广泛应用在临床一线。我国法律对现代医药和传统医药以及现代药和传统药有着明确的规定。例如《中华人民共和国宪法》第二十一条规定,“国家发展医疗卫生事业,发展现代医药和我国传统医药”。《中华人民共和国药品管理法》第四条规定,“国家发展现代药和传统药,充分发挥其在预防、医疗和保健中的作用”。目前,我国中药注册研发应该重视上述法律规定的两种注册管理情形,重新审视将中药按传统药和现代药进行分类管理的必要性。如前所说,中药目前采取传统药和现代药相结合的注册研发路径一直存在争议,难以得到广泛认同,也会影响到中药产业的下一步高质量发展。如中药注册研发按现代药和传统药进行分类管理则有助于中药无论是进军主流医药市场还是进一步扩大传统医药市场份额都更容易引起他人共鸣,得到外界认同。

4.1 现代药模式

20世纪20年代,陈克恢从麻黄中分离出左旋麻黄碱,开创了从中药库中寻找先导化合物的先河,也为中药的现代化研发提供了创新思路。在中国,中药的传统疗效和信息资料记载较为完备,如清代医书《本草纲目》共录入药材1892种、医方1160个、插图1160幅。同时,不同方药在配方剂量、炮制剂型等方面的成熟应用也有助于药效物质探索和作用机理阐释。2020年我国上市的桑枝总生物碱片,就是通过梳理古籍载录的百余味糖尿病相关药物完成初步检索并确定研究方向,再采用现代药学技术和临床研究模式,从分子层面解析其物质基础、药理机制,并证实其安全性、有效性、质量可控性^[28,29]。

需要正视的是,中药的现代化之路并非一条坦途。首先,中药方剂共计10余万首^[30],远远超出现代药物的种类,这是优势,也是挑战。药物组分的复杂性和配伍的多样性对定量、定性研究造成了很大困难。其次,中医临床施治多为序贯用药,即同一疾病在不同阶段往往需要选用不同的方药治

疗,这又进一步对临床试验设计和药物评价方法提出了更高要求.筛选药物靶点、寻找对应方证、提取有效成分、精确量效关系、降低毒副反应、获得循证依据,每一个步骤的突围都需在盘根错节中条分缕析^[31].因此,对于要按现代药研制标准开发的传统医药而言虽然面临一定的挑战和困难,但不能因此否定药品监管科学的标准.美国FDA在批准植物药Veregen和Fulyzaq时,同样基于植物药的特点,在临床有效性和安全性得到确认的情况下没有采取与小分子化合物一样的药学和药效机制研制标准去要求.

4.2 传统药模式

2017年10月,国家药品监管机构在《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定(征求意见稿)》中指出,经典名方制剂在申请药品批准文号时,仅需提供已有临床应用资料,无需临床试验即可上市.同年11月, *Nature*发表评论文章^[32],认为中国降低药品上市标准将使患者面临更多的安全风险.实际上,这也是国外不了解传统中医药的一种认识误区,经典名方在中国有少则上百年多则上千的人用经验和相对固定的用药方法.不同于欧美等其他国家或地区只有传统药没有传统医学的医疗体系,中国医疗卫生体系是中西医结合的医疗体系,截至2020年底,中医药服务已覆盖99%的社区卫生服务中心、98%的乡镇卫生院、90.6%的社区卫生服务站和74.5%的村卫生室(http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-03/31/content_5682724.htm),这就决定了中国结合自己国情有着守护公众健康的独特安全屏障,能够保证公众用药安全.

由于传统药的使用离不开传统医学的指导,其中既涉及有对传统文化习俗的认同,也包含有对长期人用经验总结的科学因素,故在有传统医药历史特点的国家或地区是可以接受和推广中药的,毋庸置疑,海外华人聚居地区和受中华文化影响的国家或地区是传统中药的海外主要市场.

5 思考与总结

当前,中药注册管理及其临床开发和评价模式有待进一步优化和创新,基于中药传承创新的不同程度应有更为明确的监管导向和技术标准.例如,传统中药的研制目前仍局限于“一方一药”的开发模式,但传统医学在现实实践中采用多个方药治疗才是确保疗效的关键.因此,基于传统医学实践,对采用含多个方药的有效治疗方案进行“系列方药”同步转化,应作为新时代中医药传承创新的一个发展方向^[33].又如,传统中药的临床评价应该将真实世界研究和随机对照试验相结合^[34],不同证据可互为补充印证,或者将传统医学评价和现代医学评价分开设计和单独评价^[35],并从中找到传统医学与现代疾病疗效之间的内在逻辑和关联^[36,37].再者,中药新药研究还应结合拟开发中药的特点和临床优势,要创新临床研究方法和评价指标^[38],正如2018年国家药品监督管理局发

布的《证候类中药新药临床研究技术指导原则》中所倡导的一样,传统中药的评价需要将传统的主观、定性指标向客观、定量指标进行转化,可以将传统的中医辨证与现代医学检查和有关技术装备相结合,以加强中医辨证与人体病理生理的科学关联研究.

总之,从方法论而言,中药的高质量发展无论采用何种模式,都需要将对事物认知的感性与理性结合,二者间需要通过实践去联系.患者在服药过程中,以自身为参照完成对疗效的获取;医生在施治过程中,通过四诊搜集的临床信息完成对方药特性的把握.这些由机体感官得到的直接经验是珍贵的,有利于对药物现象由浅入深地认知.但“医-患-药”三方互相存在双向选择性,限制了信息渠道,未经整合的临床证据往往是从片面到更多的片面,只有通过综合的科学推理判断,才能得到理性的答案.另外,对药物本质的全面认识又依赖于丰富、动态的现实经验,故而中药的研究转化和管理需要在实践中不断深化,也需要在实践中纠偏勘误和升华向前.因此,现代药需要通过系列的科学实证去支持,而传统药需要将已有的医生经验、个案报道、传统医学理论和患者个体感受上升为可经重复验证的群体证据.

人们对于药物的原始体悟起源于自然,最初主要依靠生活实践中的经验总结,但这种发现是随机和抽象的,需要经年累月的沉淀完成从感性到理性的跨越.近代科学进步加快了这种发现的步伐,以更高效的方式筛选大量的候选新药,但从方法本质而言和之前并无太大差别,依然是在旷辽无垠的雾霭中寻找萤火如豆的微光.直到现代科学的进一步突破,药物研发才开始具有清晰的指向性,新药获得途径也不再局限于小分子化合物的提取或合成,单克隆抗体药物、抗体偶联药物、小核酸药物等生物制药开启了靶向定位、精准医疗时代.尽管如此,天然产物在药物研发中的地位依然无可动摇.分析数据显示,美国FDA在1939~2014年间批准上市的药物中,有相当数量包含天然产物片段^[39].2015年以后,层见叠出的天然产物新骨架结构仍为新药研发继续输出着丰富庞大的化学结构信息和先导化合物库,如rhodomycinals等杂萜类、Neuamycin B等聚酮类、Nannocystin A等PKS-NRPS类、asperflavipine A等细胞松弛素类^[40].因此,目前我国中药按传统药和现代药进行分类管理已具备较为成熟的基础和条件.毋庸置疑,中药按现代药开发有着更为广泛的市场认同和易被国际认可,但相关的技术标准和要求应该跟国际接轨.但是,中药若按传统药开发就应该基于传承精华和中医临床实践去思考相关技术要求和标准,并在管理上要有新的举措.

1879年,俞樾始撰《俞楼杂纂》,这一萌蘖于“意气颓唐,衰病交作”的质询之言,使中医药卷入了一场跨世纪的论战烽烟.随后各种观点众说纷纭,涌现了包含废止论、改造论、去留论、结合论、特色论、汇通论等在内的多种思潮.尽管各界对中药现代化的具体发展路径仍莫衷一是,但有一

点已达成共识,即古代医药体系已无法适应现代社会需求,而发展是中医药现代化的永恒命题。基于上述社会共识为基础,或可更加辩证地看待中药发展在内外双重影响下所必经的“否定之否定”环节,也能以理性的态度接受发展过程中旧事物灭亡和新事物产生的批判精神。实际上,现代医药百年间的蓬勃发展得益于对各民族地区先进技术和医学成果的

兼容并蓄,因其不独属于某一国别,而是多个文明的相互承载。中药等传统药的现代化之路虽然充满坎坷曲折,但意义重大。在全球化的今天,医学的责任是以最小的代价预防或解除人类的疾病状态,这使得无论是哪种药品,最终都将经过科学的洗礼,淬炼出最优方案,并成为“人类医学体系”的一部分。

致谢 感谢国家自然科学基金(82074397)、澳门特别行政区科学技术发展基金(SKL-QRCM[UM])、青年岐黄学者支持项目(国中医药人教发[2020]7号)和中华中医药学会青年求实项目(2022-QNQSJGJ-02)资助。

推荐阅读文献

- 1 Wainwright M. The mystery of the plate: Fleming's discovery and contribution to the early development of penicillin. *J Med Biogr*, 1993, 1: 59–65
- 2 Committee on Medical Research, Medical Research Council. Chemistry of penicillin. *Science*, 1945, 102: 627–629
- 3 Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2010, 74: 417–433
- 4 Cheng M, Yang G, Huang L Q. A review of the resource development report of Chinese traditional medicine (2019): The 70 year course and outlook of resource development in Chinese medicine (in Chinese). *Chin Food Drug Adm Mag*, 2021, (3): 16–27 [程蒙, 杨光, 黄璐琦.《中国中药资源发展报告(2019)》综述——中药资源发展七十年历程与展望. *中国食品药品监管*, 2021, (3): 16–27]
- 5 Li H, Yu Z B. The first half of China's import and export trade of TCM products ushered in growth (in Chinese). *China Pharm News*, 2021, doi: 10.38249/n.cnki.nyiya.2021.001989 [李辉, 于志斌. 上半年我国中药类产品进出口贸易迎来增长. *中国医药报*, 2021, doi: 10.38249/n.cnki.nyiya.2021.001989]
- 6 Liu Y, Yu Z B. Analysis of TCM import and export situation in 2019 (in Chinese). *Mod Chin Med*, 2020, 22: 342–347 [柳燕, 于志斌. 2019年中药类商品进出口形势分析. *中国现代中药*, 2020, 22: 342–347]
- 7 Cunha F. The Ebers papyrus. *Am J Surg*, 1949, 77: 134–136
- 8 Desborough M J R, Keeling D M. The aspirin story—from willow to wonder drug. *Br J Haematol*, 2017, 177: 674–683
- 9 None. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy III: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994, 308: 81–106
- 10 None. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*, 1988, 2: 349–360
- 11 Rothwell P M, Wilson M, Elwin C E, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*, 2010, 376: 1741–1750
- 12 Witters L A. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest*, 2001, 108: 1105–1107
- 13 Alušík Š, Paluch Z. Metformin: The past, presence, and future. *Minerva Med*, 2015, 106: 233–238
- 14 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998, 352: 837–853
- 15 D'Alessandro U, Buttiens H. History and importance of antimalarial drug resistance. *Trop Med Int Health*, 2001, 6: 845–848
- 16 Wang J G, Xu J C, Wang Y J, et al. Artemisinin: Artemisinin, the magic drug discovered from traditional Chinese medicine (in Chinese). *Engineering*, 2019, 1: 72–88 [王继刚, 徐承超, 王彦钧, 等. 青蒿素——一种从中药中发现的神奇药物. *工程(英文)*, 2019, 1: 72–88]
- 17 Tu Y. Artemisinin: A gift from traditional Chinese medicine to the world (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 10210–10226
- 18 Yuan Y N, Jiang T L, Zhou X, et al. Discovery and development of artemisinin (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2017, 62: 1914–1927 [袁亚男, 姜廷良, 周兴, 等. 青蒿素的发现和发展. *科学通报*, 2017, 62: 1914–1927]
- 19 van der Pluijm R W, Tripura R, Hoglund R M, et al. Triple artemisinin-based combination therapies versus artemisinin-based combination therapies for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet*, 2020, 395: 1345–1360
- 20 Hudson A E A, Herbert A. James Lind: his contributions to shipboard sanitation. *J Hist Med Allied Sci*, 1956, XI: 1–12
- 21 None. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J*, 1948, 2: 769–782
- 22 Herbst A L, Anderson D. Diethylstilbestrol (DES) pregnancy treatment: A promising widely used therapy with unintended adverse consequences. *AMA J Ethics*, 2015, 17: 865–870
- 23 Bartlett J B, Dredge K, Dalglish A G. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 314–

- 24 Geiling E, Cannon P R. Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. *J Am Med Assoc*, 1938, 111: 919–926
- 25 Offit P A. The Cutter incident, 50 years later. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1411–1412
- 26 Chen X L. Analysis of the existing problems in the drug manufacturing and drug supervision and management from the “Qi Er Yao” Counterfeit Event and “Xin Fu” Drug Accidents (in Chinese). *Chin Pharm Aff*, 2008, 22: 871–873 [陈晓莉. 从“齐二药”、“欣弗”等药害事件分析药品生产和监管环节存在的问题. 中国药事, 2008, 22: 871–873]
- 27 Hughes J P, Rees S, Kalindjian S B, et al. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*, 2011, 162: 1239–1249
- 28 Qu L, Liang X C, Tian G Q, et al. Efficacy and safety of mulberry twig alkaloids tablet for treatment of type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical study. *Chin J Integr Med*, 2022, 28: 304–311
- 29 Lei L, Huan Y, Liu Q, et al. *Morus alba* L. (Sangzhi) alkaloids promote insulin secretion, restore diabetic β -cell function by preventing dedifferentiation and apoptosis. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 841981
- 30 Sun J C, Wang M M. Analysis on composition principles of prescriptions for stranguria in dictionary of traditional Chinese medicine prescription (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2014, 39: 1124–1127 [孙敬昌, 王苗苗. 《中医方剂大辞典》中治疗淋证方剂组方分析. 中国中药杂志, 2014, 39: 1124–1127]
- 31 Gao J, Xiao G X, Fan G W, et al. Clinical and pharmacological research progress of “three medicines and three formulae” for COVID-19 treatment (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 3296–3310 [高洁, 肖光旭, 樊官伟, 等. “三药三方”治疗COVID-19的临床和药理研究进展. 科学通报, 2022, 67: 3296–3310]
- 32 Cyranoski D. China to roll back regulations for traditional medicine despite safety concerns. *Nature*, 2017, 551: 552–553
- 33 Ai Y L, Tang J Y, Zhou G, et al. Thoughts on path of R&D and registration of innovative traditional Chinese medicine with synchronous transformation of “series prescriptions” (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2022, 47: 1120–1125 [艾彦伶, 唐健元, 周刚, 等. 对“系列方药”同步转化的创新中药研发注册路径的思考. 中国中药杂志, 2022, 47: 1120–1125]
- 34 Liang D, Pemba T, Yu J Y, et al. Reflections on supervision strategies of new Tibetan drug registration (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2022, 47: 5383–5388 [梁丹, 边巴次仁, 于江泳, 等. 关于藏族药新药注册监管策略的思考. 中国中药杂志, 2022, 47: 5383–5388]
- 35 Tang J Y. Thoughts and suggestions on registration and classification of traditional Chinese medicines (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2020, 45: 4004–4008 [唐健元. 关于中药注册分类的思考和建言. 中国中药杂志, 2020, 45: 4004–4008]
- 36 Huang J, Li G, Zhang X X, et al. Relevant thoughts on development of traditional Chinese medicine industry in new era (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2022, 47: 4799–4813 [黄菊, 李耿, 张霄潇, 等. 新时期下中医药产业发展的有关思考. 中国中药杂志, 2022, 47: 4799–4813]
- 37 Bai Z F, Qin S L, Zhao X, et al. Integrated innovation of Chinese and western medicine: Target-combined holistic treatment (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 4601–4607 [柏兆方, 覃双林, 赵旭, 等. 中西医融合创新: 系统辨靶论治. 科学通报, 2021, 66: 4601–4607]
- 38 Tang J Y. Relevant thoughts on development of traditional Chinese medicine industry in new era (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2020, 45: 4009–4016 [唐健元. 关于中药新药研制技术要求的思考和建言. 中国中药杂志, 2020, 45: 4009–4016]
- 39 Rodrigues T, Reker D, Schneider P, et al. Counting on natural products for drug design. *Nat Chem*, 2016, 8: 531–541
- 40 Chen S L, Sun Y, Wang H H, et al. Highlights on the progress of traditional Chinese medicine and natural drugs during 2015–2020 (in Chinese). *Acta Pharm Sin*, 2020, 55: 2751–2776 [陈士林, 孙奕, 万会花, 等. 中药与天然药物2015–2020年研究亮点评述. 药学报, 2020, 55: 2751–2776]

Summary for “传承创新——中药注册监管策略刍议”

Inheritance and innovation: On the strategy of traditional Chinese medicine registration and supervision

Jianyuan Tang^{1,2*} & Yanling Ai¹

¹ Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

² Macau Institute for Translational Medicine and Innovation, University of Macau, Macau 999078, China

* Corresponding author, E-mail: dr.jytang@sohu.com

The overall development of the pharmaceutical industry has promoted the reconstruction of the traditional medical system, and the rapid popularization of modern medicines has brought new challenges and opportunities to natural medicine, such as traditional Chinese medicine (TCM). In this paper, the current problems in TCM promotion were analyzed, and the research focus and transformation trends of the future TCM were discussed from the perspective of the history of drug research.

(1) The predicament of TCM promotion. First, in terms of drug research and development, TCM is a reverse verification from experience to theory, while modern medicine is a linear process of translating basic research into clinical application. Second, there is no direct connection among TCM registration, TCM supervision and mainstream international standards constructed by modern medicine. Third, TCM needs to face the scrutiny and judgment of Western thinking in global promotion due to the huge difference between Eastern and Western cultures.

(2) Implications for modern pharmaceutical research and development. Traditional medicines have strong humanity, region and inheritance. Modern medicines have developed rapidly since the 19th century, and modern medicines (including chemicals and biological products) have gradually replaced traditional medicines and become the mainstream of the market. For example, aspirin, metformin and artemisinin are classic cases of traditional medicine being transformed into modern medicine. Traditional medicines are not confined to the characteristics of “crude, complex, vague”, and the discovery of modern medicines also shows the enlightenment or participation of traditional medicines.

(3) Value regression for drug research and development. Humans form different races due to sociocultural symbols such as blood, regions, cultures, beliefs and customs. However, drugs have irreplaceable and important roles in health. Therefore, a set of extremely strict technical standards around effectiveness, safety and quality has been gradually formed in the modern new drug research and development, and the “cultural value” of drugs is required to transform into the “efficacy effect”.

(4) The modernization of TCM. There are two main methods to develop new TCM medicines: Following the research and development mode of modern medicines, or following the research and development mode of traditional medicines. For the first method, within the framework of modern medicines, it is difficult for traditional medicines such as TCM to meet the research and development standards of modern medicines comprehensively. However, the existing difficulties do not mean denying the correctness of scientific standards.

When the research and development mode of the traditional medicines is used, the efficacy of the new drug should withstand comprehensive reproducibility and examination, and understanding the material basis and exploring the mechanism of drug action are still the keys to clarifying and explaining TCM. In addition, the uniformity and stability of TCM quality are important components of drug management.

traditional Chinese medicine, modern medicine, traditional medicine, modernization, science, registration, supervision

doi: [10.1360/TB-2022-0920](https://doi.org/10.1360/TB-2022-0920)