

·评述·

本文引用:裴刚,何伟明,黄凤,袁天慧,毕明刚.2016年国家自然科学基金中医方剂学项目申请、受理与资助情况评述[J].湖南中医药大学学报,2017,37(1):79-82.

## 2016年国家自然科学基金中医方剂学项目 申请、受理与资助情况评述

裴刚<sup>1</sup>,何伟明<sup>2</sup>,黄凤<sup>3</sup>,袁天慧<sup>4</sup>,毕明刚<sup>5\*</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.南京中医药大学附属江苏省中医院,江苏南京 210029;3.首都医科大学附属北京中医院,北京 100010;4.广州中医药大学第一附属医院,广东广州 510405;5.国家自然科学基金委员会,北京 100085)

**[摘要]** 中医方剂学是中医学中的交叉学科——基础理论与临床、中医与中药的桥梁,也是国家自然科学基金中医学项目申请的热点,受到中医药研究者的广泛关注。2016年,国家自然科学基金中医学项目申请代码 H2705“中医方剂”方向共接收面上项目、青年科学基金项目 and 地区科学基金项目申请 128 项,其中受理 124 项。本文总结了 2016 年度国家自然科学基金该研究方向项目的申请与资助情况,并从研究思路与研究内容两个方面对申请项目进行重点评述分析。

**[关键词]** 中医方剂;国家自然科学基金;研究思路;研究内容

**[中图分类号]**R289 **[文献标识码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.01.020

### A Review on Projects Funded by NSFC in Field of Chinese Medicine Prescription in 2016

PEI Gang<sup>1</sup>, HE Weiming<sup>2</sup>, HUANG Feng<sup>3</sup>, YUAN Tianhui<sup>4</sup>, BI Minggang<sup>5\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China; 3. Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China; 4. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; 5. National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China)

**[Abstract]** Chinese Medicine Prescription is a cross-disciplinary of basic theory and clinic, a bridge between Chinese medicine and Chinese material medica. It is also a research hotspot which gains widespread attention and active application of projects of national natural science funds in the discipline of traditional Chinese medicine. In 2016, 128 projects in terms of Chinese Medicine Prescription (H2705) supported by general, youth and the regional science foundation were submitted to the National Natural Science Foundation, among which 124 items were accepted. In this paper, the general situation of the application and approved projects of national natural science funds in the research field of Chinese Medicine Prescription in 2016 has been introduced. The research strategies and plans of the approved projects have been summarized, and the problems of the applications have been also analyzed.

**[Keywords]** Chinese medicine prescription; National Natural Science Foundation of China; research thinking; research content

中医方剂是中医临床用药的主要形式,它是中医在辨证辨病,确定立法的基础上,将不同性能和功效的药材通过“君臣佐使”、“七情和合”的组方原则和结构组合而成,是中医药理论的精髓。中医方剂历经了数千年的临床实践,是中医理法方药的核心环节,上承理法,下接遣药组方。长期以来,方剂

的作用机制、配伍规律及药效物质基础一直是中医药现代化研究中的难点及关键课题。近年来,越来越多的中药/药学领域科研工作者积极参与到国家自然科学基金中医学项目申请与研究中来,中医方剂学(H2705)涵盖的主要研究方向为中药/药学类科研人员提供了良好的切入点。方剂作用机制是

**[收稿日期]**2016-11-29

**[作者简介]**裴刚,男,教授,博士研究生导师,研究方向:中药及复方物质基础研究。

**[通讯作者]**\* 毕明刚,男,研究员。

对方剂效应物质系统与人体系统相互作用的概况和总结,以药理学和生物学研究方法为技术支撑,探求方剂作用机制的科学内涵;配伍是中医临床用药的特色,运用现代科学技术研究不同药物、不同剂量的配伍,探寻药效增强或减弱的机制,揭示配伍规律的科学实质;药效物质基础是在中医药理论的指导下,利用先进的分析手段对方剂体内化学成分比较研究,阐明方剂中可能发挥疗效的化学成分。这3个方面是当前中医方剂基础研究中的热点,其研究结果不仅为提高临床疗效提供有力的药理学证据,丰富临床治疗学思想,而且也将成为中药新药创制的重要途径与源泉。

以下对2016年国家自然科学基金中医方剂学方向项目受理与资助的总体情况进行简要介绍与分析。

## 1 项目受理、评审与资助概况

2016年国家自然科学基金中医学学科申请代码H2705中医方剂学领域共接收面上项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目(简称:面/青/地项目)申请128项,其中有4个项目因纸质申请书项目组成员签名有误未被受理。受理的124项申请约占中医学学科受理项目总数的3.54%,其中面上项目67项(占中医学学科同类项目申请总数的4.31%),青年科学基金项目46项(占中医学学科同类项目申请总数的3.06%),地区科学基金项目11项(占中医学学科同类项目申请总数的2.50%)。经过3个同行专家筛选、讨论、评议初评环节后,共有4个项目(面上3项,青年1项)因前期基础缺乏、方案设计明显错误、存在问题较多,多数专家不建议资助,不再进入通讯评审环节,占本研究方向受理项目总数的3.23%。最终共计120项进入同行通讯评审,通讯评议结果见表1。

由表1可以看出,经过3位同行专家通讯评议,3位专家均给出较好综合评价和可资助意见的项目分别占9.38%和13.28%;3位专家在综合评价与资助意见上存在不同意见的项目分别占16.41%和21.09%,说明这部分项目在值得肯定的同时,有待进一步提高申报质量;而多数专家认为整体质量相对较差和不建议资助的项目约占60%以上,反映出半数以上的项目尚存在相对不足和较大的提升空间。经过通讯评议和最终的会议评审,中医方剂学研

究方向共计20项面/青/地项目获得资助,其中面上项目12项,青年科学基金项目7项,地区科学基金项目1项,资助率分别为17.91%、15.22%和9.09%。

表1 2016年国家自然科学基金中医方剂学面上/青年/地区项目同行通讯评议情况

	通讯评议结果	项目数	占申请量比例%
综合评价*	A+B=3	12	9.38
	A+B=2	21	16.41
	A+B≤1	91	71.09
资助意见**	A+B=3	17	13.28
	A+B=2	27	21.09
	A+B≤1	80	62.50

注:\*综合评价 A.优 B.良 C.中 D.差;\*\*资助意见 A 优先资助 B 可资助 C 不予资助。

## 2 资助项目的主要研究内容与研究思路

中医方剂学是中医学理、法、方、药思维方法的具体体现,申请项目涉及到的研究范围和领域比较广泛,研究对象主要包括经方、中成药、药对、有效成分配伍研究。研究者在中医药理论指导下,结合配伍理论与药理学新进展,从整体动物-组织器官-细胞-分子等不同层次,从不同配伍的拆方样品对整体药效、靶点、药效成分体内过程的影响等层面,研究整体方剂治疗非酒精性脂肪肝、肝纤维化、糖尿病、肿瘤、肾病、流感及脑神经退行性病变等疾病的分子机制、组方规律以及方证相关性的评价。研究手段涉及方剂学、中药化学、药代动力学、分子生物学、网络药理学等多个学科领域。根据项目的研究思路,可将申请项目分为以下几类。

### 2.1 基于药效学研究方剂机制研究

利用现代药理学技术和手段,从药效学角度对中医理法方药的整体性和方剂配伍机制进行研究。这类研究多采用基因沉默、激光共聚焦、荧光定量PCR等手段,重点选择信号通路主要基因、蛋白表达及活性水平指标,从细胞、动物模型、临床水平对所提科学假说进行验证。此列研究发展水平较快,研究水平已从动物的整体、器官组织水平延伸到了血清药理、细胞、分子水平。此列研究占总资助项目的45%。其中有些项目从特异性miRNA表达失调与疾病发生的病理状态密切相关的角度,研究miRNA对靶基因的转录后水平调控,或建立与所研究的中医方剂相关的miRNAs-mRNA-蛋白质调控轴/网络,深入认识疾病的发病机制及方剂配伍的原理,如“基

于 miRNA 和比较蛋白质组学联合研究参志苓片(开心散方)治疗抑郁症的分子调控网络”、“基于 miRNAs 调控免疫紊乱探讨脓毒症卫、气分证及“病证结合、方证对应”理论指导下凉膈散干预作用机制”等项目;还有一些项目,结合免疫学在基础与临床研究中的新进展,着眼于免疫细胞的发生、分化和极化对免疫内环境稳定的影响,探讨方剂的作用机制,如“补肾解毒方防治树突细胞辐射损伤效应及调控机制研究”、“基于 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群的变化探讨雄芍汤抗肝纤维化的免疫机制研究”等项目。

## 2.2 基于代谢组学的方剂配伍规律研究

中药复方所含的化学成分经过口服后进入人体,经胃肠道和肝脏代谢后,以原药或代谢产物形式对机体内源性物质整体调控从而发挥其防病治病功效。代谢组学具有中医药整体观相近的属性,其全局、动态的研究理念与中医方剂的整体观、辨证施治的思想不谋而合。代谢组学概念提出以来,我国中医药工作者,已将其应用于中药复方作用机制、配伍规律、量效关系及安全性研究等方面<sup>[1-2]</sup>。一些研究者选择了代谢组学研究方剂配伍机制及药效物质基础,此类研究占总资助项目的 25%。一些项目运用非靶标及靶标代谢组学,将机体整体代谢与靶器官蛋白质组学相结合,分析体内药物代谢与受体、转运体、炎症因子的表达之间的关系,通过干预的通路寻找组方起效的生物标志物,从机体生物性内源物质网络调控机制方面诠释组方配伍与作用机制。如“基于代谢网络“时-空”动态调控的当归四逆汤“温经通脉”、“消炎利胆片调控胆汁酸代谢稳态与氧化应激防御通路治疗湿热证胆汁淤积的作用机制及配伍研究”等项目。

## 2.3 基于拆方研究组方配伍的规律

拆方研究始终是方剂配伍规律研究的主要形式,其主要的模式有 3 种,一是按照正交设计或均匀设计等方法,将全方中的药物、剂量重新排列组合,观察给药后不同药效学指标的效应情况,最后以数理统计学的计算结果反映各药物对全方的贡献度来确定配伍原理;二是将全方按照治法拆分成不同治法及其组合,观察给药后不同药效学指标的效应情况,观察主、次要治法及配伍后的整体效应;三是严格按照传统方剂理论,将全方拆分成君、臣、佐、使四个组,观察给药后不同药效学指标的效应情况,验证君、臣、佐、使的现代科学内涵。3 种方法是目前中医

方剂研究的常用方法<sup>[3]</sup>,各有优缺点。模式一符合现代药理学对多成分药物的认识范畴,将分析和综合研究有机结合起来,可全面、深刻、精确地认识复方本质,模式二、三更符合中医理论,利于阐释方剂理论的科学内涵。这三类项目占资助项目的 20%,如“基于 AMPK-ACC 信号通路探讨加味温胆汤及其拆方改善营养性肥胖大鼠瘦素抵抗的机制”、“大柴胡汤‘方-证要素对应’及其调节非酒精性脂肪性肝病‘肠-肝轴’多靶点的相关分析”等项目。

## 2.4 基于中药有效组分配伍研究组方配伍的规律

一直以来,中药的配伍主要是以药材的形式应用于临床。由于药材配伍本身的局限性和中医药现代化发展的要求,组分配伍因其成分较清楚,作用靶点较明确,针对性强,质量可控的特点,有效组分配伍阐明中药整合作用已成为近年来的普遍研究模式<sup>[4-5]</sup>。组分配伍在药对和药材配伍研究的基础上,通过对复方中各药有效组分(或单体)的相互配伍研究,相对于药材配伍,更利于揭示药物配伍的物质基础及其作用机理。这类项目占资助总数的 10%。如一些项目采用体内外模型,从整体动物和分子层面多层次、多角度探索药对组分配伍的作用机制,如““三棱-莪术”组分配伍干预子宫肌瘤细胞增殖的基质成纤维细胞活化机制研究”、“基于肝星状细胞 BAMBI 表达调节探讨甘草酸与黄芪总皂苷配伍抗肝纤维化的协同效应机制”项目。

## 3 申请项目中主要存在的问题及建议

从 2012 年开始,医学科学部在同行通讯评议之前,增加了同行会议初评程序,即组织相关专家对本年度受理的项目中整体质量较差的大项目进行评议<sup>[6]</sup>。主要审核项目的科学意义和应用前景、创新性、立论依据、可行性、申请人和项目组的研究能力、工作基础、工作条件等 7 个方面 11 个关键点,在 2 个以上关键点存在问题的项目经 3 位专家讨论、评议,多数专家持负面评价意见者不再进入函审环节。2016 年中医方剂学领域受理项目中,有 4 项由于工作基础缺乏,创新性不够,设计方案明显错误等原因没有进入函审,希望引起申请者的注意。

在未获得资助的项目中,许多是与项目申请书中所提出的科学假说有密切关系。国家自然科学基金是我国支持基础研究和应用基础研究的主渠道,从事国家自然科学基金项目研究,其任务和整个过

程是围绕科学问题展开的,科学问题是整个项目申请书的基石。其中的科学假说是申请者围绕该科学问题进行认真思考后,提出的针对该问题的学术态度和解决思路。因此,科学假说必须要有创新性。科学假说的形成应建立在申请者扎实的前期工作基础和文献调研基础之上,一些申请项目缺乏跟踪学科发展最新动态,引用文献陈旧,近三年的文献比例偏低甚至缺乏,往往让专家质疑其对学术前沿的了解程度。一些申请者正是因为文献调研不够,所提出的科学假说与以往文献报道研究有重复,例如氧化应激导致 NASH 发生是 NAFLD 发生机制中的“第二次打击”,其与炎症反应的关系已成为共识,试想如有申请者将其作为主要研究内容和预期结果,那么这种科学研究的价值就丧失了,因此科学假说的创新性不够,该项目自然很难获得专家的认可。

中医方剂来源于中医药人的临床实践,因此中医方剂的研究中的科学假说的产生不是空穴来风,它必须与临床紧密相连,其立项依据要有临床支持,国家自然科学基金明确不支持脱离临床的机制研究。中医方剂的研究中所提出的科学假说必须具有中医内涵。一些项目申请书中的科学假说忽视了中医药理论内涵,没能建立好中医理论指导下的科学假说,牵强附会地拉一个所谓的中医学说,未抓住科学假说与研究对象之间的结合点,导致研究对象和作为研究手段的现代实验研究在指导思想上面貌合神离。另外应需注意立论依据行文不能过于庞杂,要对研究依据进行凝炼,注意论述的层次性和条理性,明确提出假说。同时也需注意科学假说不确定环节不能过多,否则如果第一步被否定,很容易导致后面的实验成为无本之木,导致专家对项目的可行性有所怀疑。

如果科学假说决定了研究方向,那么科研内容、研究方案就是研究思路的具体化体现了。研究内容、研究方案要紧密围绕如何验证科学假说进行裁定,它们与科学假说有着浑然一体的内在逻辑联系。研究内容、研究方案不应该大而全,而应精而深。一些项目研究内容工作量过大,堆砌大量的指标,而没有注意到各个指标之间的内在逻辑联系,导致整个研究内容、研究方案的混乱,无法验证科学假说。例如一些项目申请者在研究某复方对某信号通路在某疾病中的干预作用时,仅对研究的信号通路上的几个指标的检测,没有注意到上游、下游蛋白指标之间

的内在联系,结果只能说明该方对该通路相关蛋白的影响,而不能很好地回答该方是通过该通路达到治疗疾病的假设。

另外研究方案设计的书写要做到粗中有细,一些关键的地方一定要给予相应的简要说明,总体来说,药效学研究所选用实验动物的数量,造模方法,给药浓度,体外细胞实验中如模型判定标准及含药血清浓度确定、培养时间等都需要说明。申请者应根据自己项目的特点进行判断。总之设计思路与设计方法的内容应体现在中实验分组和实验过程中,而不是空泛的语言描述。

在国家自然科学基金持续稳定资助下,近年来,中医方剂借助多学科交叉配合手段,把蛋白组学、代谢组学、系统生物学、化学、信息学等前沿技术引入中医方剂的研究,在方剂的作用机制、方剂配伍规律、药效物质基础、方剂数据挖掘等方面进行了深入研究,对中医现代化进程起到了一定的促进作用。然而,中医方剂研究中的有中医药特色的原创思维的项目研究还不够。中医学中的“君臣佐使”、“七情和合”、“病证结合、方证相应”等诸多概念与形象思维是中医方剂研究中原创思维的源泉,因此,需要重视中医学原创思维传承,把中医方剂基础理论的深厚积淀与临床诊疗经验有机地结合起<sup>[7]</sup>,以中医为主体融入系统复杂性科学,立足中药复方与生物机体相互作用过程考察,系统揭示中药复方内在规律性,从而推动中药复方现代研究发展。

#### 参考文献:

- [1] 王战国,胡慧玲,兰 轲,等.试论基于代谢组学与方证理论的药效学-药动学方法研究中中药复方配伍规律[J].中草药,2009,40(2):169-172.
- [2] 胡耀华,王淑萍,姜 鹏,等.代谢组学及其在中药复方中的应用[J].药学实践杂志,2010,28(6):401-405.
- [3] 张 鏖.中药复方研究现状与思路探析[J].天津中医药大学学报,2007,26(2):104-106.
- [4] 陶 丽,范方田,刘玉萍,等.中药及其组分配伍的整合作用研究实践与进展[J].中国药理学通报,2013,29(2):153-156.
- [5] 盛华刚.中药组分配伍模式的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(16):349-352.
- [6] 黄鸣清,韩立炜,吴修红,等.2012年度国家自然科学基金中药学科面上、青年、地区项目申请及资助情况分析[J].中国中药杂志,2013,38(1):6-9.
- [7] 王永炎.重视中医原创思维调整学科方向[J].中国中医基础医学杂志,2015,21(11):1337-1338.

(本文编辑 李 杰)