

深度观察

3年多来,有一张抗疫的中药处方,在海内外广为流传。

这张处方,共有21味中药,3服一个疗程,仅需100多元,体现了中医药“简、便、验、廉”的优势。

这张处方,是中医药抗疫“三方”的代表,也是抗疫3年多使用面最广、使用量最大、使用效果最好、科研成果最多的方剂。

这张处方,早在2020年2月6日就由国家卫生健康委和国家中医药管理局联合发文推荐使用,后续又被列入第六版至第十版国家新冠肺炎诊疗方案,是治疗各型新冠患者的唯一通用方剂。

这张处方叫清肺排毒汤,拟方人为葛又文。2020年7月,清肺排毒汤组方获得国家知识产权局颁发的发明专利证书。2021年3月,国家药监局批准由清肺排毒汤转化而来的清肺排毒颗粒上市。

近日,清肺排毒颗粒在加拿大获批非处方药上市,成为我国首个进入发达国家市场的抗疫中药。这标志着中医药走向世界迈出重大步伐。

3年多来,清肺排毒汤成为中医药抗疫的标志性成果,彰显了中医药对全球抗疫的贡献。中国工程院院士王永炎评价:“清肺排毒汤通过中医药抗疫百年大考。”

亲身试药拟良方

2020年1月20日,葛又文突然接到国家中医药管理局副局长王志勇的电话:“现在新冠疫情发生,我们正在多方搜集有关中医方剂,请你也针对核心病机尽快拟个方子。”

葛又文意识到,这次疫情的病因、病机、病理远比以往复杂,对人体的伤害也更严重,一个简单的处方,根本达不到普适、速效、决胜的目的。经过深入研判,统筹考虑快速阻断疫情传播和临床救治的需要,他决定将汉代张仲景《伤寒杂病论》中麻杏石甘汤、小柴胡汤、射干麻黄汤、五苓散等4个经典方剂有机组合在一起,精心化裁为一个创新方剂。这个方剂不以药为单位,而以方为单位,方与方协同配合,使其在同等药量下产生数倍的效果,寒湿热毒排出速度更快。

2020年1月22日,葛又文把药方首先在朋友圈公布。经过转发,武汉等地的感染者按方抓药,发烧、咳嗽、乏力等症状有所改善。为了验证疗效,葛又文亲自试药。他先吃了3服观察。后来,又连着吃了12服,其间不断摸脉、查看舌苔、体会感受。5岁的大儿子咳嗽,他就把方子的药量减半,让儿子服用,很快咳嗽就好了。接着,他又让3岁的小儿子按照哥哥的剂量吃药,没有不良反应。

2020年1月25日上午,王志勇到北京西站为第一批国家援鄂抗疫中医医疗队送行,望着队员们的背影,他陷入沉思:如果没有好武器,战士怎么打胜仗?拿出一个有良好疗效的核心处方,既是最大的辨证论治,也是中医药“大锅汤”抗疫的历史经验。

那段时间,王志勇一直在认真研判多渠道收集来的各种处方。1月26日下午1点,葛又文匆匆走进国家中医药管理局,把拟好的处方递交给王志勇,并坚决要求参加抗疫。

当天晚上,王志勇反复揣摩葛又文拟定的处方,彻夜未眠。这个处方颇有创新,不但与几位院士、国医大师对核心病机的研判一致,而且在治疗肺部疾病的同时,兼顾对心脏、肝脏、脾胃和肾脏协同保护。

时任北京中医药大学副校长、现任广州中医药大学校长王伟看了葛又文的处方,赞叹道:“这个处方包含了几个经典名方,融会贯通,古方新用,组合创新。”

用药如用兵,抗疫如救火。为了尽快深入验证这张处方的疗效,王志勇决定在多个省份启动临床救治观察。

2020年1月27日凌晨3点,王志勇郑重写下一份《承诺书》:“……今天我决定在山西、河北两省启动临床观察。处方所有权、知识产权归葛又文同志,课题研究成果由课题组成员共享。全部责任由我承担。”

2020年1月27日下午1点,国家中医药管理局紧急启动“中医药防治新冠肺炎有效方剂临床筛选研究”专项,首批在山西、河北、黑龙江、陕西4省开展清肺排毒汤救治确诊患者的临床观察。6天的临床观察结果显示:使用清肺排毒汤的214例新冠患者,总有效率达90%以上。其中,60%以上患者症状和影像学改善明显,30%患者症状平稳无转重。

2020年2月6日晚上6点50分,国家中医药管理局发布清肺排毒汤前期临床观察结果,同时向全社会公布处方和用法。当天,国家卫生健康委和国家中医药管理局联合发文,推荐在中西医结合临床救治中使用清肺排毒汤。

疫情发生以来,王永炎院士一直高度关注疫情走势,他和薛伯寿等国医大师重点分析了明清两代疫病流行年表和前方传回的资料,作出“本次疫情属于寒湿疫”的判断。王永炎说,寒湿疫在近三百年来已很罕见。能否准确把握病机,是对中医的一次大考,同时也是创新的机遇。葛又文拟定并提供的清肺排毒汤之所以能够快速有效救治新冠患者,也在于精确抓住了这一核心病机。王永炎表示:“我对此方非常赞同。”

中医药走向世界迈出重大步伐

一张中药处方的贡献

本报记者 白剑峰



本版责编:申少铁 版式设计:沈亦伶

和路志正、金世元、薛伯寿、孙光荣、张大宁、唐祖宣等国医大师分别撰文,阐述了清肺排毒汤的良好效果和作用机理。

2020年3月,葛又文被聘为中国中医科学院特聘研究员,与中医临床基础医学研究所专家团队一起开展清肺排毒汤临床救治、基础研究和成果转化工作。

2020年4月17日,在国务院联防联控机制新闻发布会上,时任北京中医药大学副校长王伟说,各项临床观察和基础研究表明,清肺排毒汤是适用于轻型、普通型、重型新冠患者治疗的通用方剂,具有速效、高效、安全可靠的特点。

2021年初,在河北、吉林等地新一轮疫情防控中,清肺排毒汤均作为新冠治疗首选方剂。

2022年11月以来,各地相继出现奥密克戎毒株感染高峰。山东、四川等地根据前期临床救治经验,专门发文推荐使用清肺排毒汤,很多医疗机构连夜熬制汤药向居民免费发放,取得很好的疗效。

从原始株到阿尔法、贝塔、伽马、德尔塔、奥密克戎……3年多来,新冠病毒不断变异,清肺排毒汤为何依然有效?

王志勇说,中医治病的宗旨是针对核心病机和临床症状扶正祛邪,并不是直接杀灭病毒,这也正是中医药抗击疫情“以不变应万变”的优势所在。

制度创新“探路石”

一张处方如何变成一款新药、如何变成发明专利?清肺排毒汤给了一个答案。

这张处方,不仅成为中医抗疫的“利器”,而且成为制度创新的“探路石”。

长期以来,我国基本按照西药的标准审批中药。为此,很多中医界专家认为,“以西律中”不符合中医药发展规律。中医药的生命力在于疗效,几千年来,每一个经典方剂都是经过人用验证的。中药是否安全有效,要从临床去判断,不能仅靠小白鼠“点头”。

2020年9月,国家药监局将中药注册分类中的第三类古代经典名方中药复方制剂,细分为“按古代经典名方目录管理的中药复方制剂”和“其他来源于古代经典名方的中药复方制剂”,明确了以清肺排毒汤为代表的抗疫“三方”的转化路径。

2020年12月,国家药监局发布《关于促进中药传承创新发展的实施意见》提出,按照中药特点、研发规律和实际,构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的审评证据体系。

2021年3月,国家药监局按照药品特别审批程序,在标准不降低、程序不减少的前提下,基于充分的临床证据,经过严格的现场核查,批准清肺排毒颗粒上市。中国中医科学院中医临床基础医学研究所获得清肺排毒颗粒上市许可持有人资质。

过去,我国药品注册制度是上市许可与生产许可“捆绑式”管理。也就是说,药品批准文号只颁发给具有《药品生产许可证》的生产企业,科研机构、科研人员不具备独立获取药品上市许可的资质。自2019年12月1日起施行的药品管理法(第二次修订)增加了“药品上市许可持有人”有关内容。

如今,中国中医科学院中医临床基础医学研究所作为药品上市许可持有人,现已委托漳州片仔癀药业股份有限公司生产清肺排毒颗

粒,为药品管理制度改革闯出一条新路。

一张已经公开的处方,能否受到专利保护?这是我国知识产权领域遇到的一个新课题。

2020年2月6日,葛又文提交了清肺排毒汤的处方专利申请。随后,王志勇也向有关部门提出加快清肺排毒汤专利审查的建议。

国家知识产权局按照特事特办的原则,对清肺排毒汤进行了专题研究。当时,专家们认为,清肺排毒汤是在传统经典名方基础上的创新发展,属于我国中医药领域在抗疫实践中产生的创新成果,理应受到专利保护。但遗憾的是,清肺排毒汤的方剂及应用在其申请日之前已被完整公开披露,成为公众知晓的技术。所以,清肺排毒汤不具备新颖性和创造性,不能被授予专利。

一张处方因紧急用于临床救治而公开,难道就失去了获得专利的机会?经过反复论证,国家知识产权局决定打破“藩篱”,支持创新。2020年7月,葛又文的清肺排毒汤组方获得国家知识产权局颁发的发明专利证书,成为我国首个治疗新冠病毒感染的中药复方制剂专利。

清肺排毒汤组方专利的诞生,也促进了相关法律的修订和完善。自2021年6月1日起施行的专利法规定,“在国家出现紧急状态或者非常情况时,为公共利益目的首次公开的”,申请专利的发明创造在申请日以前六个月内,不丧失新颖性。

2022年7月,清肺排毒汤组方荣获第二十三届中国专利奖银奖,是这届中国专利奖中唯一获奖的中药抗疫组方专利。

走向世界迈大步

2023年4月4日,据国家中医药管理局消息,清肺排毒颗粒在加拿大获批非处方药上市,成为我国首个进入发达国家市场的抗疫中药。这标志着中医药走向世界迈出一大步,圆了几代中医药人的梦。

加拿大卫生部在我国已批准的清肺排毒颗粒所有适应症基础上,根据相关研究成果,增加批准了“用于流行性感冒上述症状者”的新适应症,使其应用范围更广。同时,中国中医科学院中医临床基础医学研究所取得清肺排毒颗粒的品种注册、生产认证、贸易销售许可3个环节的全链条法定资质。

“此次清肺排毒颗粒在海外上市,我国采取了独立自主的国际持证新模式,这在历史上尚属首次。”中国中医科学院中医临床基础医学研究所所长王燕平说,作为清肺排毒颗粒的国际持证商,中国中医科学院中医临床基础医学研究所全链条把控该药的海外注册、生产和销售环节,保护了药品的实际所有权,避免了以往出口药品被境外代理商持证的被动局面,也为保护国际知识产权提供了新路径。

一张中药处方,为何短时间内能在加拿大获批上市?中国中医科学院中医临床基础医学

记者手记

呼唤更多良医良方

习近平总书记指出:“中西医结合、中西药并用,是这次疫情防控的一大特点,也是中医药传承精华、守正创新的生动实践。”

3年多来,我国取得疫情防控重大决定性胜利,创造了人类文明史上人口大国成功走出疫情大流行的奇迹。以清肺排毒汤为代表的“三药三方”成为疫情防控的有力武器,彰显了中医药的独特优势和卓越价值,为中国乃至全球抗疫作出重要贡献。

中医药是中华民族瑰宝,也是一个价值巨大的宝库。正如屠呦呦从东晋葛洪的《肘后备急方》中获得灵感提取青蒿素一样,葛又文从《伤寒杂病论》中吸取智慧拟定清肺排毒汤,从而进一步验证了《黄帝内经》理论的正确性、《伤寒杂病论》方剂的可靠性,也表明中医药在疫情防控和增进人民健康中大有可为。我们要深入发掘中医药宝库中的精华,切实把中医



研究所研究员马艳认为,清肺排毒汤以其显著的临床疗效、明确的作用机理、良好的安全性,以及海外民众的广泛使用和多国科研医疗机构的主动参与,赢得了发达国家的认可,也为其在全球推广奠定了坚实基础。

3年多来,马艳一直在跟踪统计清肺排毒汤的全球科研成果。她说:“国内外大量研究表明,清肺排毒汤可显著改善新冠患者的临床症状,缩短核酸转阴时间和病程,降低转重比例和死亡率,针对不同变异毒株及特殊人群疗效确切。”

2021年,中国医学科学院阜外医院李静团队对湖北武汉15家医院收治的8939例新冠确诊病例,进行了回顾性数据收集和数据分析。结果表明,使用清肺排毒汤组患者死亡率显著低于未使用清肺排毒汤组患者,且没有发生急性肝损伤或急性肾损伤的风险。

海军军医大学张卫东教授团队的多项研究证明,清肺排毒汤可通过多成分、多靶点对机体起到整体调控作用,从而在改善临床症状、避免或缓解炎症风暴的同时,调整改善宿主内环境,增强清除病毒能力,降低复发风险。

中国科学院院士高福团队的研究显示,亮肽素可抑制新冠病毒的活性。通过高效液相指纹图谱和高分辨质谱发现,清肺排毒汤含有亮肽素。这一研究成果进一步阐释了清肺排毒汤的作用机制。

中国工程院院士程京团队从抑制炎症因子风暴与改善免疫抑制两个途径,阐释了中医药治疗新冠的免疫调节机制。在具有抑制炎症风暴作用的98个中药中,清肺排毒汤排名第一。

自我国向全世界公布清肺排毒汤的处方和用法之后,一些国家也借鉴中国经验用于临床救治。韩国医学协会于2020年对2324名新冠患者使用中草药情况进行了调查,中国的清肺排毒汤在治疗发热时首次使用比例排第一名。调查结果显示,清肺排毒汤有效改善了新冠患者临床症状。

目前,已有来自30多个国家的研发团队相继发布了清肺排毒汤防治新冠的相关研究成果,包括加拿大、美国、英国、德国等发达国家,显示了国际上对清肺排毒汤的高度关注。

图①:王永炎院士(左三)与葛又文(左二)等科研人员进行交流。 王燕平摄

图②:漳州片仔癀药业股份有限公司工作人员对清肺排毒颗粒进行检验。 林逸培摄

药这一祖先留给我们的宝贵财富继承好、发展好、利用好。

清肺排毒汤拟方人葛又文是一位年轻中医,虽然没有响亮的头衔和耀眼的光环,但他凭借扎实深厚的中医功底,在抗疫中大显身手。人才是中医药发展的第一资源。中医药振兴发展,离不开优秀的院士专家,也需要发现和起用更多像葛又文这样的人才。我们要坚持“破四唯”和“立新标”相结合,遵循中医药人才成长规律,完善中医药人才评价体系,营造有利于人才脱颖而出的社会环境和发展氛围,为中医药振兴发展提供坚强的人才支撑。

当前,中医药迎来天时、地利、人和的大好发展机遇。期待更多良医良方竞相涌现,推动中医药事业更好地传承创新发展,为维护人类健康作出更大贡献。