

• 专 论 •

中药品质生物评价的历史与发展

李寒冰¹, 吴宿慧¹, 牛 明², 王伽伯^{2*}, 肖小河²

1. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046;

2. 中国人民解放军第三〇二医院全军中医药研究所, 北京 100039

摘 要: 生物评价 (biological assay) 是药品质量控制的重要方法, 由于中药成分的复杂性、功效的多样性特点, 依靠化学成分理化分析的方法对中药进行品质评价还存在很大的局限性。近年来中药品质的生物评价日益得到广泛关注与应用。从中药历史发展的角度来看, 中药品质生物评价的理念和方法自古有之, 尤其是近年来我国 CFDA 及美国 FDA 强调了生物评价在中药或植物药新药注册与评审中的重要作用及意义, 这标志着生物评价已成为国内外中药和植物药质量评控发展的共识性方向, 当前正进入中药品质的生物评价时代。从回顾历史与展望发展的视角, 对中药品质的生物评价进行了系统地梳理与总结, 提出了以生物评价为核心的“中药整合质量观”。

关键词: 中药; 品质; 生物评价; 整合质量观; 质量控制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)14-2809-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.14.001

History and development of biological assay for quality of Chinese materia medica

LI Han-bing¹, WU Su-hui¹, NIU Ming², WANG Jia-bo², XIAO Xiao-he²

1. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. China Military Institute of Chinese Medicine, 302 Military Hospital, Beijing 100039, China

Abstract: Biological assay is an important method for quality control of drugs. There are limitations in the quality control system of Chinese materia medica (CMM) based on physico-chemical analysis methods due to the complicated chemical constituents and multifold pharmacodynamics of CMM. Recently, the application of biological assays to CMM attracted much attention and application. From the historical development perspective, the idea and method of biological assay for the quality control of CMM have existed since the ancient times. Especially in recent years, the introduction of biological assay to botanical drugs and CMM submitted in new drug applications were emphasized by both the U. S. and Chinese Food and Drug Administration. This means that a common view has been formed that using biological assay in the quality control of CMM and botanical drugs is proper. Now, a new era of biological assay for the quality control of CMM has come. Based on the review and expectation of biological assay for the quality control of CMM, we creatively put forward an integrated quality concept for CMM which takes biological assay as core.

Key words: Chinese materia medica; brand quality; biological assay; integrated quality concept; quality control

中药品质 (brand quality) 是指中药及相关产品的品种、产地、规格、等级、质量及其与功效相关的属性^[1]。中医历来讲究“辨质用药”, 即临床用药前对其开展品质评价, 以求药到病除之效。中药品

质评价即现代意义上的中药质量控制与评价, 其方法与体系非常复杂, 涉及到中药药性理论、物质基础、作用机制等多方面研究, 很多问题至今尚不清楚, 单依靠化学成分理化分析的方法对中药进行质

收稿日期: 2017-06-16

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81473435); 国家自然科学基金青年项目 (81503363); 河南中医学院科技创新人才支持计划 (2015XCXRC02)

作者简介: 李寒冰, 副教授, 从事中药品质生物评价研究。Tel: (0371)65962746 E-mail: lhb8899@163.com

*通信作者 王伽伯, 副研究员, 主要从事临床中药学研究。Tel/Fax: (010)66933322 E-mail: wjb0128@126.com

量控制还存在很大的局限性。近年来将“中药品质生物评价”的理念与方法引入到中药质量控制体系中,受到广泛关注与认可。

现代意义上的生物评价始于抗生素的生物检定(bioassay),该方法曾经是青霉素等抗生素进行质量控制与评价的主流方法^[2],尤其是对于由生物发酵产生的多组分抗生素不可或缺,包括其他生物技术药物的质量评价,由于自身物质组成的复杂性和化学评价技术的局限性,目前仍然沿用生物检定为主的方法^[3-7]。然而以生物检定为基础的生物评价并不是现代抗生素、生物药等的专有方法。在传统中药的使用发展历程中,中药品质生物评价理念和方法自古有之。如《本草纲目》中记载以体外抗凝血生物效应评价芎叶和苏叶,《本草衍义》中记载以折翅雁伤愈后的飞行能力评价自然铜等。随着技术的发展以及认识水平的提高,中药品质生物评价得到了不断地发展与完善,并扮演越来越重要的角色。对此本文从回顾历史与展望发展的视角,对中药品质的生物评价进行了系统的梳理与总结,对现代中药品质生物评价内涵进行了深入阐述,并在对现代生物评价技术特点与适用性分析的基础上,提出了符合中药质控特点的、以生物评价为核心的“中药整合质量观”。

1 古代朴素的中药生物评价

从中药历史发展的角度来看,中药和植物药品质的生物评价方法并不是近现代才出现的,实际上中药品质生物评价理念和方法自古有之。早在先秦时期《山海经》中记载:“礞石,无条皆能毒鼠,莽草、芒草均能毒鱼”,说明古人已有利用动物的毒性效应检验药物是否有毒的意识与经验。《神农本草经》是中国古老的药学专著,神农也被奉为中国古代医药的鼻祖。为解除人们的疾苦,他遍尝百草,了解植物的治疗作用,开创了中国医药史。《淮南子·修务训》曰:“神农乃始教民,尝百草之滋味,识水泉之甘苦……当此之时,一日而遇七十毒,由是医方兴焉。”尽管该记载有神话传说的色彩,但不能否认它折射出古人通过人体(即生物体)的反应认药、识药的实践活动与经验总结,从现代科学的角度来看,这可以说是古代原始和朴素的临床药理与临床毒理学评价。该书还根据中药功效品质和毒性大小将中药分为上品、中品和下品^[8-9],可以说是基于生物效应(毒性)评价中药品质的原始形式。再如中国现存最古老的医学专著《黄帝内经》,记载

了古人认识中药药性(寒热、五味)的实践活动与经验总结。其中“寒、热”药性就是从药物应用于人体后所发生的反应概括出来的,正如《内经》所云“寒者热之,热者寒之”^[10]。“五味”的起源最初也是由口尝而得,从而发现各种药物所具不同滋味与治疗作用之间的若干规律性的联系,指导临床用药,如《帝王世纪》记载了“伏羲氏……乃尝味百药而制九针,以拯夭枉焉”,另有“黄帝使岐伯尝味草木,典主医药,经方、本草、素问之书咸出焉”^[11]。由此可见,指导中药临床应用的药性理论,最初就是通过人体这个“生物体”的反应来评价的,从这个意义上说,药性就是中药生物评价的认识产物。

特别是我国宋代医者曾开展了典型的以人体为试验对象的中药品质“生物评价”,用于评价人参的真伪优劣,《本草图经》记载:“欲试上党人参者,当使二人同走,一与人参含之,一不与,度走三五里许,其不含人参者必大喘,含者气息自如,此人参乃真也”^[12]。这可能是有记载的首个最接近现代药物品质生物评价思想的例子。以现代生物评价的观点审视,这个例子的方法学已经很完整:评价样品是人参,评价模型是人体,给药方式是“含”,评价方法是“走三五里”,评价结果的判定标准是“气息自如”。由此可见,900多年前的古人已有明确的“以效应鉴品质”理念及方法学考量。

除了以人体为试验对象的中药品质生物评价,以整体动物或离体组织器官为反应体系的生物评价在我国古代本草典籍中也不鲜见。如宋代寇宗奭所著《本草衍义》中对自然铜有以下记载:“有人饲折翅胡雁后遂飞去……”^[13]。其中以“折翅雁”作为动物模型,以“饲”作为给药途径,以“飞去”作为骨折愈合的评价指标和判断标准,具备了现代药理学实验的基本要素。再如李时珍的《本草纲目》中记载了体外评价凤仙子“透骨软坚”功效的方法:“庖人烹鱼肉硬者,投数粒,即易软烂,是其验也”;还记载了体外评价苎麻消散瘀血功效的方法:“六月收野苎叶、苏叶,生猪血试之,可验也”^[14],即通过判断是否能够使生猪血不凝固,来评价和鉴别苎叶和苏叶,这正是古人开展的以体外抗凝血生物活性测定法对中药进行检定的生动实例。这也体现了传统中医“重效验”的学术思想,即重视实验药理学验证。尤其值得一提的是东晋著名医药学家葛洪在《抱朴子》中征引《释疑论》记载:“以药粉桑以饲蚕,蚕乃到十月不老。又以往年药食鸡雏及新生

犬子，皆止不复长”^[15-16]。无论是动物的选择还是方案的设计都与现代的抗衰老科学实验如出一辙，可以说葛洪是利用动物寿命实验验证抗衰老药物活性的先行者。

同样，古人对环境的监测也使用了生物评价的方法。南北朝陈延之《小品方》载：“凡五月、六月，井中及深冢中皆有伏气，入中令人郁闷杀人。如其必须入中者，先以鸡、鸭、杂鸟毛投之，直下至底，则无伏气，毛若徘徊不下，则有毒气也。亦可内生六畜等置中，若有毒，其物即死，必须入不得已，当先以酒”^[17]。形象地记载了以小动物的生物反应（中毒与否）来监测环境是否适宜人的进入。

综上所述，我国古代就有以生物评价方法用于中药药性、毒性、品质和功效评价的大胆探索和成功实例。在方法学上则涵盖了人体试验、动物实验、体外实验等不同生物试验体系，以及给药途径选择、评价指标和判断标准的确定等，可以说是古代朴素的中药生物评价。尽管这些理念和方法还比较原始和朴素，但可以看出古人已有“生物效应鉴品质、辨毒性”的理念和方法（图 1）。

古代评价中药品质的方法	以效应鉴品质
• 东汉. 神农尝百草，一日七十毒。	……古代临床毒理
• 宋.《图经本草》：“欲试上党人参者，当使二人同走，一与人参含之，一不与，度走三五里许，其不含人参者必大喘，含者气息自如，此人参乃真也”。	……古代临床药理
• 宋.《证类本草》：“以砒霜和饭毒鼠，若猫、犬食死鼠者亦死”。	……古代动物毒理
• 东晋. 葛洪：以药粉桑饲蚕，蚕乃到十月不老	……古代动物药理
• 明. 李时珍：野苈叶、苏叶，生猪血试之，可验也。	……古代生物检定

图 1 古代朴素的中药生物评价

Fig. 1 Ancient and simple biological evaluation of CMM

2 中药品质生物评价的近、现代发展

近代以来，规范的中药品质生物评价方法的建立应首推楼之岑教授发明的“楼氏法”——植物性泻药的生物测定法^[18]，该方法在 1949 年引起国际上的广泛重视。“楼氏法”建立在中药泻下临床功效基础之上，以小鼠服药后排出的湿粪便颗粒数与给药剂量（剂量的指数）建立线性关系，在特制的鼠笼内开展供试品与对照品的对比实验（图 2）^[18]，采用生物统计法进行效价计算。该法简单易行，有相当高的准确度，曾用在番泻叶、大黄等的效价测定或活性评价中获得了满意的结果。1997 年周重阳

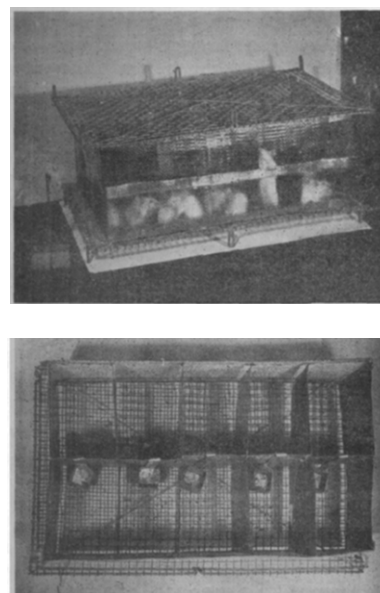


图 2 “楼氏法”所用的笼具

Fig. 2 Cage used in “Lou method”

等^[19]利用抗菌效应测定大蒜油中大蒜辣素和大蒜新素等活性成分的量。2003 年苑庆华等^[20]开展了中药注射剂中内毒素测定以评价其安全性。2004 年杨明华等^[21]采用子宫平滑肌建立了益母草制剂的生物活性检测方法。2013 年左泽平等^[22]将生物活性测定法用于活血化瘀类中药注射剂质量控制的研究。

近 10 年来，特别是 2006 年肖小河研究团队首次明确提出构建基于道地药材和生物评价的中药质量评控模式，从理念、模式和方法论的层面提出将生物评价作为中药质量评控的重要内容，并得到国家自然科学基金杰出青年基金资助，开启了中药质量生物评价的新篇章，中药质量生物评价得到快速蓬勃的发展。同时，国家科技部、国家食品药品监督管理局、国家药典委员会、中华中医药学会等部门和机构对中药质量生物评价研究给予了政策、资金等各方面的引导与大力支持。近 10 年来中药品质的生物评价研究经历了几个重要节点。

（1）2006 年，肖小河教授以中药质量和品质的生物评价为主要研究方向，申报并获得国家杰出青年科学基金项目支持。该项目核心内容是探索建立基于道地药材和生物效价检测的中药质量评价模式和方法，创新和发展中药质量控制理论及方法，在国际上开启了中药品质生物评价与控制的系统研究^[23]。

（2）2008 年，肖小河教授课题组申报的《符合中药特点的质量评价方法和体系研究》获得国家重大新药创制重大科技专项支持。该课题重点建立了

3 套中药评价方法：(a) 基于生物评价的中药质量控制模式和方法；(b) 基于成分敲除/敲入的中药药效物质筛选与质量控制新模式和新方法；(c) 基于药材商品规格等级的中药质量标准化研究模式和方法。在此基础上，创建真正符合中药特点且关切临床安全有效的质量评价方法体系，并在代表性中药中进行示范应用^[24]。

(3) 2010 年，《中国药典》一部新增《中药生物活性测定指导原则》^[25]，这表明中药质量的活性测定方法得到了国家药典委员会的认可。该指导原则定义了中药生物测定的概念，明确了中药生物活性测定方法的基本分类及适用范围等，概括地提出了中药生物测定方法研究应遵循的基本原则，充分肯定了生物测定在中药质量控制体系构建中的作用与价值，为今后中药生物活性检测方法的建立、标准制定等提供了可供参考的框架。

(4) 2014 年，刘昌孝院士在 *Chinese Herbal Medicine* 撰文评述：肖小河教授领衔建立的中药生物评价模式和方法，很好地反映了中药多成分多靶点的整合作用，关联临床疗效和安全性，对临床合理用药亦具有科学指导意义，期待并相信“众人拾柴火焰高”。

(5) 2017 年 2 月，肖小河教授主持制定中华中医药学会团体标准《中药品质评价方法指南》^[1]正式颁布。该指南提出了临床功效导向的中药品质评价模式，在《中国药典》基础上，建立了以生物评价为核心的中药品质整合评价方法体系，有机整合道地性、性状鉴别、成分检测和生物评价的技术优势。其中，中药品质生物评价方法包括生物效价、生物毒价、直接活性测定、效应成分指数、生物效应表达谱、生物标志物等。针对中药材和饮片、中药提取物和配方颗粒、注射和非注射中药制剂等不同类型中药产品的品质评控要求，以优质性、安全性和一致性为导向，分别推荐了评价路径及适用方法（图 3）。该指南的制定、颁布和实施，有效解决了常规中药品质评价技术方法难以反映临床疗效和安全性的难题，也将为中药辨质用药、优质优价和科学监管提供技术支撑，引领国际中药和植物药质量控制的模式转变和方法创新。

3 国际对植物药质量生物评价的认识和发展

一直以来，国际上对植物药质量控制主要是参照化学药的模式，化学含量测定和化学指纹图谱是植物药质量控制的主要检测内容。然而，由于植物

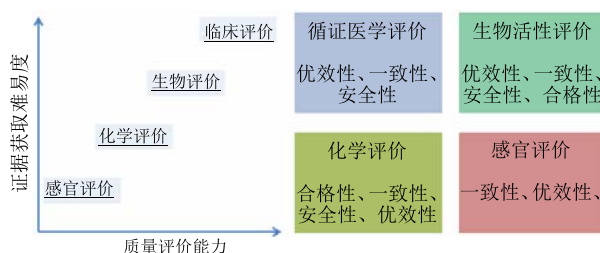


图 3 中药品质评价方法及其适用性

Fig. 3 Quality evaluation method and its applicability of CMM

药天然的质量波动性以及化学组成固有的复杂性，仅依靠化学评价方法不足以全面评价和控制植物药的质量，因此有学者采用生物技术的手段评价植物药质量，如耶鲁大学郑永齐教授根据中药黄芩汤研制的 PHY906，采用细胞基因表达谱（生物指纹谱）作为评价其质量一致性的方法，与化学指纹图谱共同把控产品质量的一致性，取得良好的效果^[26]。

2015 年，美国 FDA 的 CDER 发布了《植物药研发行业指南(草案)》，于 2016 年 12 月正式发布^[27]。该指南明确指出将生物评价 (biological assay) 作为植物药在美国新药注册评审的重要内容，并贯穿植物药新药上市申请的始终：包括质量控制 (quality control)、临床药理学 (clinical pharmacology)、确保疗效一致性的证据 (evidence to ensure therapeutic consistency) 和上市后考虑要点 (postmarketing consideration) 等。如在质量控制要求内容中提出“由于表征植物药中所有化学成分的固有困难，建立其鉴别特性不仅有赖于对混合物中多种分子的化学表征，还有赖于其他方面，包括在药用植物水平上的原药材控制，通过生物检定方法表征相对含量和活性”（参考北京大学药物信息与工程研究中心译文）。FDA 接受包括中药在内的植物药评审申请，因此该指南对促进中药和植物药质量评控模式的转变起到了重要推动作用。上述重要事件和法规，标志着中药品质生物评价的理念、模式和方法，已成为国内外中药和植物药质量评控发展的共识性方向，具有极为重要的时代意义。中药品质生物评价发展历程见图 4。

4 中药品质生物评价的现代科学内涵

生物评价是在特定的实验条件下，定性或定量评价供试药物作用于生物体系（整体动物、离体组织、器官、微生物和细胞以及相关生物因子等）所表达出的特定生物效应^[1]。对于中药而言，多成分、



图 4 中药品质量生物评价发展历程

Fig. 4 Development course of quality biological evaluation of CMM

多功效及整合作用是其重要特点，中药品质量生物评价是从整体上对中药成分、中药单味药或中药复方进行总体药效作用评价及表征的方法手段。中药品质量生物评价的方法及指标首先应与临床疗效密切相关，从而提高其质量评控的针对性及对临床用药的指导价值。同时，生物评价的方法指标还应尽量与中药作用机制（作用靶点、作用通路等）相关联，以提高生物评价方法的专属性及质量控制能力。

基于对中药作用特点和药品检验的基本要求的分析，首次提出中药功效表型组学（efficacy phenome）和中药活性表型组学（bioactivity phenome）的概念，以便于中药品质量生物评价方法的建立。中药临床应用是多样的，中药功效的内涵则涵盖其对不同的中医证候及中医证候群的作用，具有较强的组学特征，同时中药功效本身也具有较强的组学性质，如活血化瘀功效，与现代医学的多种疾病包括脑出血、冠心病、心绞痛、肿瘤及呼吸衰竭等相关联，因此可以将中药临床疗效作用概括为中药功效表型组学。而中药的临床功效又是以中药药理活性为基础的，中药功效与多种药理活性相对应，如清热解毒与抗菌、抗病毒、解热、消炎等药理活性相对应，可见两者之间具有较强的对应关系，因此将中药多种药理活性定义为中药活性表型组。中药品质量生物评价的核心是以生物活性表型为基础进行活性表型组的表征，因此与其他中药质量控制方法相比较具有与临床功效密切相关的优势。同时，生物活性表型组具有易于检测，评价模型及评价指标易于量化的特点。

本课题组目前探索建立了一系列关联中药功效与毒性的中药活性测定方法，包括泻下、抑菌、强心、

止血、抗病毒、抗炎、解热、抗凝血、最小致死量毒价、肝细胞毒价等，这些方法用于相应中药品质量评价，经方法学验证及实际样品检测证明是可行的^[1,28-32]。

5 现代中药品质量生物评价的方法学建立及适用性

就中药而言，适合的生物评价方法大体可分为两大类：一是关联功效或毒性的生物活性检测（包括效价、生物活性限值和毒价测定等），主要用于中药质量的优劣、毒性大小等的评价，属于定量或半定量检测的范畴；二是基于遗传信息的中药基原 DNA 分子鉴定，如 RAPD、DNA 条形码等，主要用于中药基原鉴定，属于定性鉴别的范畴。

近年来，随着生物检测技术尤其是分子、基因检测技术的发展，现代生物评价方法也有了新发展与新变化。如中药品质量评价方法发展出了生物效应表达谱检测，包括热活性指纹图谱（thermal activity fingerprint）、细胞指纹图谱（cell fingerprint）、生物自显影薄层色谱（bioautography TLC）、高内涵分析（high content analysis）、生物芯片（biochip）等^[33-37]。生物效应表达谱（bio-response profile）是指在特定的实验条件下，供试药物作用于生物体系所表达出的一组特征生物学信息或图谱，通常具有时间-效应或剂量-效应依赖关系，相对于经典生物效价检测，生物效应表达谱能反映药物作用于生物的更多指纹和（或）动态信息，因此在很大程度上能够表征出药物作用的特异性或专属性，具有既能够定性鉴别、又能定量评价的优势。

鉴于中药质量控制的复杂性，笔者所在团队提出整合临床评价、生物评价、理化分析及传统经验鉴别等多种评价模式和技术手段优势，建立真正符

合中医药特点且能关联临床功效和安全性的中药质量整合评价与控制方法体系。为此建立了一系列生物评价为核心的整合评价方法：效应成分指数（effective components index, ECI）以及效应当量（efficacy equivalent, EE）、道地指数（dao-di index, DDI）、生物标志物（biomarker）等^[38-40]。

生物评价具有关联功效的优势，原则上适用于所有中药的质量评控，尤其适用于 2 类中药：一是组成复杂、理化方法难以测定的中药，二是理化测定不能反映其临床功效的中药。基于前期研究的基础，方法的适用选择如下：1) 生物活性效价适用于药效物质不清楚的中药。其中直接活性测定、生物效价或毒价在评价中药质量的安全性和有效性方面具有优势，生物效应表达谱在中药质量一致性评价具有优势。基于效价计算的效应当量，还可以对不同质量中药进行剂量调整，从而实现稳定的疗效，解决质量变异对临床疗效稳定性的影响。2) ECI 适用于药效物质相对清楚的中药。该方法整合了化学评价在测定精准性方面的技术优势与生物评价在

关联药效的技术优势，具有多指标整合量化集成的特点，克服了目前中药内在质量评价指标单一、分散、难关药效等弊端。针对有效性，ECI 越高，质量和疗效越好；针对安全性，毒性 ECI 越高，安全性风险越高。基于 EE，还可以对不同质量中药进行剂量调整，从而实现稳定的疗效，解决质量变异对临床疗效稳定性的影响。3) DDI 虽然只是一个相对数值，但其实质内涵很丰富，它不仅反映中药材的品种、规格、质量，而且在一定程度上反映中药材的历史和品牌，因而在中药材产业化发展与临床合理用药方面均具有指导意义和应用前景。4) 生物标志物定量分析可广泛用于中药生物评价中，该应用尚处于萌芽阶段，尚待进一步完善。理论上可用于大多数中药的品质评价，特别适用于化学成分及药效作用机制不清楚且缺乏定量药效评价指标的中药。近年来随着组学技术的不断发展，相信生物标志物将会很快走进中药质量生物评价研究中。

近年来较为成熟的系列中药品质生物评价技术的示范应用见表 1。

表 1 系列中药品质生物评价技术的示范应用^[28-33,41]

Table 1 Demonstration application of quality biological evaluation of CMM

生物评价方法	适用范围	典型中药
生物效价检测	药效物质不清楚的中药 珍稀名贵中药 道地药材、商品规格	板蓝根，动物角甲类等 冬虫夏草、麝香、牛黄等 大黄、黄连、人参等
生物毒价检测	“有毒”中药质量	川乌、附子、雷公藤、何首乌等
生物效应表达谱	中药注射剂质量监测	注射用双黄连冻干粉、清开灵注射液、注射用益气复脉冻干粉等
效应（毒性）成分指数	药效（毒性）物质清楚的中药	大黄、黄连、丹参、附子等

6 结语与展望

多成分、多功效和整体性是中药质量内涵的三大特点，现行中药质量评价主要参照化学合成药，依据于指标性成分定性、定量测定，对于大多数中药而言“化学质控”有“模式单一，难关药效，质量割裂”之窘。从物质内涵看，中药“近”生物制剂而“远”化学药，对于中药产品，从某种程度上讲，生物效价检测比化学成分定量测定更具实际价值和优势。当前生物技术高速发展，复合型人才越来越多，中药品质生物评价实施的条件已日趋成熟，应予以高度重视。对于中药品质生物评价的研究思路、技术方案及注意事项等本课题组已有多篇报道^[23-24,42-43]，并将不断改进完善。需要说明的是中药品质生物评价的选择绝不是“废新取旧”的回归，而是对中药质控方法的发展、丰富和提高。为此，笔者所在研究团队在多年研究基础上创新性提

出构建以生物评价为核心的，集化学测定、传统感官鉴别、商品规格、药典常规以及新技术新方法于一体的“中药整合质量观（integrated quality concept for CMM）”^[44-45]（图 5），有望破解中药质量评价“模式单一，难关药效，质量割裂”的困局。

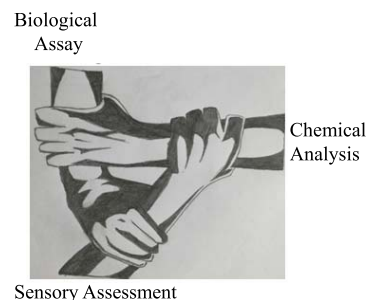


图 5 中药整合质量观

Fig. 5 Integrated quality concept for CMM

参考文献

- [1] 中华中医药学会. 中药品质评价方法指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017.
- [2] 沈伟涛, 王明钰, 王允坤, 等. 抗生素含量测定方法的分析概述 [J]. 中国生物工程杂志, 2016, 36(6): 119-126.
- [3] Lei Y U, Rao C M, Shi X C, *et al.* A novel bioassay for the activity determination of therapeutic human brain natriuretic peptide (BNP) [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): 1-8.
- [4] 饶春明, 王军志. 2015 年版《中国药典》生物技术药质量控制相关内容介绍 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(20): 1776-1781.
- [5] Rao C M, Pei D N, Yu L, *et al.* Evaluation of a reporter gene assay for bioactivity determination of therapeutic interferons through a collaborative study [J]. *Curr Pharm Anal*, 2016, 12(2): 129-136.
- [6] 中国药典 [S]. 三部. 2015.
- [7] 饶春明. 我国重组药物质量控制技术体系的建立和应用研究 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(13): 1057-1066.
- [8] 郭博信. 中医药的鼻祖——神农氏 [N]. 中国中医药报, 2016-08-19 (08).
- [9] 王家葵. 本草鼻祖: 《神农本草经》 [J]. 文史知识, 2016(1): 58-62.
- [10] 魏 琴, 何林熹, 杨翠花, 等. 《黄帝内经》寒热理论探要 [J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(5): 158-160.
- [11] 张 卫. “五味”理论溯源及明以前中药“五味”理论系统之研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2012.
- [12] 刘雅莉, 谢 琪, 刘保延, 等. 临床试验百年历程概述 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(11): 1241-1249.
- [13] 白 璐. 自然铜微生物浸出液的药理药效学初步研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2008.
- [14] 程雅君, 程雅群. 《本草纲目》药理学的哲学渊源 [J]. 哲学研究, 2015(9): 38-44.
- [15] 曼 石. 葛洪的实验思想 [J]. 中药与临床, 2010, 1(3): 14.
- [16] 徐锦博. 曹植的神仙方术态度——兼论《释疑论》是否为葛洪伪作 [J]. 天水师范学院学报, 2015(5): 57-62.
- [17] 黄丽萍, 赵宝林, 吴玲燕. 陈延之《小品方》学术思想初探 [J]. 甘肃中医学院学报, 2012, 29(1): 23-26.
- [18] 楼之岑. 植物性泻药的生物测定法 [J]. 药科学报, 1953, 1(1): 49-71.
- [19] 周重阳, 陈海波, 罗 艳, 等. 用生物检定法测定大蒜油中大蒜辣素和大蒜新素的含量 [J]. 中草药, 1997, 28(1): 18-20.
- [20] 苑庆华, 唐元泰, 芮 菁, 等. 复方丹参注射液中细菌内毒素定量检测研究 [J]. 天津药学, 2003, 15(2): 17-19.
- [21] 杨明华, 王溶溶. 益母草药材生物检定方法的研究 (III)——鲜益母草胶囊和益母草流浸膏生物效价与临床疗效的相关性观察 [J]. 中国现代应用药学, 2004, 21(2): 124-126.
- [22] 左泽平, 王志斌, 高 阳, 等. 柴胡注射液体外抑制 PGE-2 释放的生物活性测定法 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3957-3960.
- [23] 鄢 丹, 肖小河, 金 城, 等. 论中药质量管理模式的挑战与发展 [J]. 中草药, 2006, 37(6): 806-809.
- [24] 孙 琴, 肖小河, 金 城, 等. 中药质量控制和评价模式应多元化 [J]. 中药材, 2008, 31(1): 1-4.
- [25] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [26] Tilton R, Paiva A A, Guan J Q, *et al.* A comprehensive platform for quality control of botanical drugs (Phytomics QC): A case study of Huangqin Tang (HQT) and PHY906 [J]. *Chin Med*, 2010, 5(1): 30-45.
- [27] US Food and Drug Administration. Botanical drug development guidance for industry [EB/OL]. [2017-03-01]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm458484.pdf>.
- [28] 李寒冰, 鄢 丹, 王伽伯, 等. 基于神经氨酸酶活性检测的板蓝根品质的生物评价 [J]. 药科学报, 2009, 44(2): 162-166.
- [29] 罗 云, 金 城, 肖小河, 等. 基于环氧合酶抑制作用的人工麝香质量评价方法研究 [J]. 药科学报, 2011, 46(4): 438-442.
- [30] 肖小河, 王伽伯, 吕 旸, 等. 一种用于何首乌及其中药制剂肝毒性评价的生物毒性效价检定方法: 中国, CN201310276998.3 [P]. 2013-10-16.
- [31] 王伽伯, 金 城, 肖小河, 等. 泻下类中药质量的生物控制方法及基本问题探讨 [J]. 药科学报, 2009, 44(5): 500-505.
- [32] 山丽梅, 赵艳玲, 肖小河, 等. 三七止血活性与商品规格划分的相关分析 [J]. 中草药, 2011, 42(9): 1779-1782.
- [33] Ren Y S, Zhang P, Yan D, *et al.* A strategy for the detection of quality fluctuation of a Chinese herbal injection based on chemical fingerprinting combined with biological fingerprinting [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(2): 436-442.
- [34] 谷丽华, 俞桂新, 王峥涛. 基于 ABTS 自由基的薄层色谱-生物自显影新方法的建立及其在中药抗氧化活性评价中的应用 [J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(3): 99-104.
- [35] 王俨如, 李 娜, 曹 亮, 等. 应用高内涵技术研究桂枝茯苓胶囊抗炎及免疫调节活性成分 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1005-1011.
- [36] Poste G. Bring on the biomarkers [J]. *Nature*, 2011, 4(69):

- 156-157.
- [37] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [38] 张海珠, 肖小河, 王伽伯, 等. 中药质量评控的第一要义: 效应当量一致性 [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1571-1575.
- [39] 熊吟, 肖小河, 鄢丹, 等. 综合量化集成的中药品质评控策略: 效应成分指数 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 1-7.
- [40] 肖小河, 王伽伯, 鄢丹, 等. “道地综合指数”的构建及其应用价值 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(11): 1513-1516.
- [41] Qin Y, Wang J B, Zhao Y L, *et al.* Establishment of a bioassay for the toxicity evaluation and quality control of *Aconitum* herbs [J]. *J Hazardous Mater*, 2012, 199/200: 350-357.
- [42] 肖小河, 王伽伯, 鄢丹. 生物评价在中药质量标准化中的应用 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2014, 16(3): 514-518.
- [43] 肖小河, 鄢丹, 王伽伯, 等. 关于中药质量生物检定的几点商榷 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2009, 11(4): 504-508.
- [44] 肖小河, 张定堃, 王伽伯, 等. 中药品质综合量化评控体系——标准评控力金字塔 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 7-12.
- [45] 肖小河, 金城, 鄢丹, 等. 中药大质量观及实践 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 505-508.