

经典名方药理学研究思路探讨

徐旭^{1,2}, 王玉丽^{1,2}, 涂正伟^{4,1}, 李春晓^{1,5}, 单淇^{1,3}, 侯文彬^{1,3}

1. 天津药物研究院中药和健康产品研究中心, 天津 300193
2. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193
3. 中药现代制剂与质量控制国家地方联合工程实验室, 天津 300193
4. 天津市南开医院, 天津 300100
5. 天津中医药大学, 天津 300072

摘要: 中医药是中国优秀传统文化的代表, 经典名方作为中药复方的典型代表, 在药品注册方面有了新的突破, 但是, 也应注意由此带来的研究挑战, 尤其是非临床安全性研究方面的挑战, 另外在临床定位、药理基础研究方面, 研发者和生产单位还有很长的路要走, 应提前为经典名方的长远发展做足准备。

关键词: 经典名方, 药理学, 非临床安全性, 临床定位, 作用机制, 物质基础

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)12-1816-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.029

Discussion on the thought of pharmacology to research classical herbal formulae

XU Xu^{1,2}, WANG Yu-li^{1,2}, TU Zheng-wei^{4,1}, LI Chun-xiao^{1,5}, SHAN Qi^{1,3}, HOU Wen-bin^{1,3}

1. Center for Research on Traditional Chinese Medicine and Health Products of Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin 300193, China
3. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of TCM, Tianjin 300193, China
4. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China
5. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300072, China

Abstract: Traditional Chinese medicine is the representative of Chinese excellent traditional culture, and it's congratulated that the classical herbal formulae get a new breakthrough in drug registration as the typical representative of traditional Chinese medicine formula. Meanwhile, we should also pay attention to the challenge of research in the new situation, especially for nonclinical safety research. Otherwise, there are so many job to do for research institutions and pharmaceutical companies on the studies of clinical orientation and pharmacology materia basis. It is important to prepare early because it is a long-term of the development of the classic herbal formulae.

Key words: classical herbal formulae; pharmacology; nonclinical safety; clinical orientation; effect mechanism; material basis

中医药是中国优秀传统文化的代表, 经典名方是中药方剂的杰出代表, 是历代临床经验的总结, 是中医药伟大宝库中最精华的部分。《中华人民共和国中医药法》的颁布令中医药界无比振奋, 科学技术部将中药经典名方的开发列入重大新药创制国家科技重大专项, 经典名方得到前所未有的重视。药理学是阐明药物作用及作用机制、改善药物质量、

提高药物疗效、防治不良反应的重要依据。如何开展经典名方的药理学研究, 是当前值得思考问题。

1 经典名方政策分析

1.1 经典名方定义

《中药注册管理补充规定》第七条^[1]“来源于古代经典名方的中药复方制剂, 是指目前仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的清代及清代以前

收稿日期: 2017-10-11

作者简介: 徐旭, 副研究员, 研究方向为中药药理。E-mail: xux@tjipr.com

医籍所记载的方剂。”几个关键词：(1)“广泛应用”说明临床使用积累了经验丰富，副作用少，或对不良反应能够控制；(2)“疗效确切”：虽然没有经过现代药物开发的过程，但临床使用中已表现出确切的疗效；(3)“清代及清代以前医籍记载的方剂”：说明临床使用至少100年以上。

1.2 开发要求

《中华人民共和国中医药法》^[2]指出，“来源于古代经典名方的中药复方制剂，在申请药品批准文号时，可以仅提供非临床安全性研究资料。”

1.3 遴选原则

国家中医药管理局提出《古代经典名方目录制定的遴选范围与遴选原则》^[3]。

1.3.1 总体要求 体现“目前仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色及优势”；古代有较多记载及医案证据，现代文献中有较多临床及实验研究报道；得到中医临床进一步凝练、权威专家广泛认可；各类中医药教材中广为收录等。

1.3.2 具体原则 ①以健康需求为导向，围绕中医优势病种选择方剂，主治要兼顾已上市中成药涉及较少的病证；处方中不含有《中国药典》2015年版收载的大毒药材；处方中不涉及国家重点保护的野生动物药材品种目录的一级保护品种。②处方中药味均按2015年版《中国药典》的法定标准；处方适合工业化生产，成药性较好；给药途径与古代医籍记载一致；处方中不含有十八反和十九畏等配伍禁忌。③原则上处方适用范围不包括急症、危重症、传染病，不涉及孕妇、婴幼儿等特殊用药人群；但对确有疗效的、特色突出的方剂，酌情列入，以适应临床需求。④国内未上市品种。

1.4 安全性保障

经典名方免除临床安全性试验，如何保障药物的安全性。(1)遴选把关：“古代中有较多记载及医案证据，现代文献中有较多临床及实验研究报道；得到中医临床进一步凝练、权威专家广泛认可……”，“不含大毒……药材……”等^[3]。遴选确有临床长期应用，无毒性药材的古代名方。(2)非临床安全性试验：佐证药物的安全性，为临床应用提供更多的安全信息。(3)上市后药品不良反应监测：《药品不良反应报告和监测管理办法》规定“国家实行药品不良反应报告制度。药品生产企业（包括进口药品的境外制药厂商）、药品经营企业、医疗机构应当按照规定报告所发现的药品不良反应”^[4]。

1.5 有效性保障

经典名方被认为是经过长期的临床实践反复验证，临床疗效获得普遍认可，因而被固定下来的方剂。为保障有效性，《遴选原则》指出经典名方是“古代中有较多记载及医案证据，现代文献中有较多临床及实验研究报道；得到中医临床进一步凝练、权威专家广泛认可；各类中医药教材中广为收录等。”

有学者认为经典名方原则上应被不少于5本医籍记载，10篇现代文献报道，其中临床研究报道不少于2篇，且能证明其疗效。或者经5位国医大师或者10位名老中医签名认可的方剂，也可以视为经典名方^[5]。

2 经典名方非临床安全性研究思路

2.1 研究目的

经典名方虽然不含“大毒”药材，甚至基本上为“无毒”药材，但是，一方面，由于在传统的本草文献和现行的《中国药典》中药材有毒、无毒的记载及毒性强弱的分级（大毒、有毒、小毒），尚缺乏客观的评判标准及实验数据^[6]；另一方面，免除临床试验，因此应在非临床安全试验显得格外重要。通过系统评价除佐证药物的安全性外，发现其可能的潜在毒性，为临床安全用药提供更多的信息更加重要。

2.2 研究思路

非临床安全性研究内容和方法应紧密围绕其目的进行探索和研究；经典名方是中药复方，与6.1类中药新药有相似之处，6.1类中药新药的安全性要求有参考意义；经典名方从中药新药6.1类单列出来，免除临床试验，因此，非临床安全性研究显得更为重要，应更严格，为临床应用提供更多的安全信息。

2.3 注册要求

《中药经典名方复方制剂的申报资料要求》（征求意见稿）要求申请人提供的非临床安全性研究资料包括^[7]：(1)非临床安全性研究资料综述；(2)安全药理学试验资料及文献资料；(3)单次给药毒性试验资料及文献资料；(4)重复给药毒性试验资料及文献资料；(5)过敏性（局部、全身和光敏毒性）、溶血性和局部（血管、皮肤、黏膜、肌肉等）刺激性、依赖性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全性试验资料和文献资料；(6)遗传毒性试验资料及文献资料；(7)生殖毒性试验资料及文献资料；(8)致癌试验资料及文献资料；(9)依赖性试验资料及文献资料。

2.4 研究方法

安全性研究有比较完善的技术指导原则,如《中药、天然药物一般药理学研究技术指导原则》、《药物重复给药毒性技术指导原则》、ICH“S”类安全性文件等。

2.4.1 安全药理学研究 国内6.1类中药新药注册对安全药理学研究要求较低,可以提供文献综述代替试验研究或减免试验研究。经典名方鉴于没有临床试验的进一步观察,需要细致的开展安全药理学研究。

经典名方安全药理学研究应注意的几个问题^[8-10]:①观察时间:经典名方采取传统工艺,多数口服给药,体内反应相对较慢,如观察时间偏短,难以充分地观察到给药所带来的影响。在给药后观察到指标变化时,应再适当延长观察时间,以观察反应的恢复情况。针对可能出现一过性反应的情况,应增加观察的时间点。②重视与急毒、长毒以及临床应用之间的密切关联性,使其与其他研究有相互印证、相互补充的作用。安全药理学试验中观察到的不良反应,应在急毒和长毒试验中重点观察,在临床应用中加以重视。

2.4.2 急性毒性试验^[11-12] 急性毒性是指动物一次或24 h内多次接受一定剂量的受试物,在一定时间内出现的毒性反应。其目的是为新药的研发提供参考信息。经典名方处方组成符合中医药理论,有临床应用经验,且没有药典收录的毒性药材,一般情况下,毒性可能相对较低。另外,经典名方制剂尽量保留传统工艺,没有进行深度提取,临床用量一般会比现代工艺制剂用量大,因此,经典名方较难做出LD₅₀,可采用最大给药量(或最大耐受量法)进行急性毒性研究。

2.4.3 长期毒性试验^[13-14] 长期毒性试验的目的是观察反复给药情况下,实验动物对受试物出现的毒性反应、剂量毒性效应的关系、主要靶器官、毒性反应的性质和损害程度及可逆性等;实验动物能耐受的剂量范围,无毒反应的剂量、毒性反应剂量及安全剂量范围,还可了解毒性产生时间、持续时间、可能反复产生毒性反应的时间、有否迟发性毒性反应、有否蓄积毒性或耐受性等。其结果为临床安全用药的剂量范围提供参考依据,为临床毒副反应的监护及生理生化指标监测提供依据。值得注意的是剂量的设计是长毒试验的关键。长毒试验一般应设3个剂量组。原则上,低剂量应略高于临床使用剂量,此剂量下应不出现毒性反应,高剂量力求动物

出现明显毒性反应或个别动物死亡。在高、低剂量间应再设一中剂量组。经典名方的毒性一般较低,但也应尽量找出中毒剂量、确定安全范围、寻找毒性靶器官、判断毒性的可逆性,给临床提供参考信息,因此建议高剂量尽可能采用最大给药量。当然,一些具体药物会因某些原因而不一定能完全按要求进行,这时则应灵活掌握,具体问题具体分析。

2.4.4 特殊毒性试验 特殊毒性试验主要包括遗传毒性试验、生殖毒性试验、致癌性试验等。由于传统中药具有临床应用的基础,我国对中药的特殊毒理学评价要求相对较低。

按照2007版中药新药注册要求,中药注册分类中一类、二类 and 四类药要求必须报送遗传毒性试验资料及文献资料;三类药中除具有法定标准的中药材、天然药物外,必须报送遗传毒性试验资料及文献资料。如果处方中含有无法定标准的药材,或来源于无法定标准药材的有效部位,以及用于育龄人群并可能对生殖系统产生影响的新药(如避孕药、性激素、治疗性功能障碍药、促精子生成药、保胎药或有细胞毒作用等的新药),应报送遗传毒性试验资料及文献资料^[15]。国际上通行的遗传毒性试验组合中大部分是体外试验,然而除了中药的单体成分外,大部分中药受试物样品均为混合物,不太适合进行体外研究^[16]。

中药注册分类中一类、二类新药和用于育龄人群并可能对生殖系统产生影响的新药(如避孕药、性激素、治疗性功能障碍药、促精子生成药、保胎药以及遗传毒性试验阳性或有细胞毒作用等新药)在注册时提供生殖毒性研究材料^[15]。目前研制较多的复方中药新药,除非方中含有明确对生殖系统产生影响的中药,一般情况下不要求进行生殖毒性的研究。已知中药中与生殖毒性有关的化学成分主要包括生物碱、苷类、蛋白、重金属和挥发油等^[17]。

对于“注册分类1”的未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等中提取的有效成份及其制剂,当有效成分或其代谢产物与已知致癌物质有关或相似,或预期连续用药6个月以上,或治疗慢性反复发作性疾病而需经常间歇使用时,必须提供致癌性试验资料。所有新药在长期毒性试验中发现有细胞毒作用或者对某些脏器组织生长有异常促进作用的以及致突变试验结果为阳性的,必须提供致癌试验资料及文献资料^[15]。

对于经典名方,应对其组成、适应症及作用特

点等进行细致、综合地分析,尽量提供充分必要的特殊毒性试验资料和文献资料^[7]。

2.4.5 毒性标志物的应用 对于一般不含大毒药材的中药复方,临床前毒性试验发现的信息可能较少,在临床试验中可以进一步研究。而经典名方免除了临床试验,因而需要采用一些更加敏感的观测指标。尤其是近年来,中药的肝肾毒性越来越受到重视,对药物的肝毒性应进行重点监测^[18]。

在药源性肝损伤(DIU)方面,传统的毒理学研究方法通常以动物模型为基础,以生化指标和组织病理结果作为毒性检测终点,缺乏高灵敏性和特异性^[19]。系统生物学技术可更快、更准确地发现毒性物质,寻找潜在的生物标志物,其包括基因组学、蛋白质组学、转录组学、代谢组学等。基于芯片技术的基因表达谱研究已广泛用于 DIU 新生物标志物的发现。蛋白质组学技术在 DIU 新生物标志物中的应用也取得了突破性进展,如在动物研究中发现血清维生素 D 结合蛋白(BDP)、对氧磷酶(PON)、视黄醇结合蛋白(RBP)等可作为潜在 DIU 生物标志物;人体研究中发现血清 Obscurin(isoform1)、多聚免疫球蛋白受体(plgR)等与 DIU 密切相关。代谢组学研究发现可能成为 DIU 的新生物标志物主要有血清视晶酸(ophthalmic acid)、辛酸肉碱(ocatnoylearnitjne)以及血浆和尿液中的胆汁酸等^[20]。尽管高新技术的应用发现了许多潜在的 DIU 新生物标志物,但是有些标志物的研究尚处于动物实验阶段,在经典名方非临床安全性研究中可针对性选择应用。

在肾损伤标志物方面,FDA 指导多家制药公司与科研单位合作,组成“药物安全性预测联盟”(PSTC),建立 PSTC 肾毒性工作组。PSTC 研究人员通过 10 余项非临床研究,严格的评估了 7 种肾毒性标志物。模型采用 10 种肾脏毒物导致的不同类型肾损伤。肾损伤程度由组织病理学评定,并准确的描述了损伤的类型和确切的定位。研究结果显示这 7 种生物标志物比 BUN 和 SCr 具有更好的诊断作用。基因和蛋白表达分析、原位杂交和免疫组化提供有力的证据支持这 7 种标志物来检测肾损伤,指导药物研究方面的决策。这 7 种生物标志物为丛生蛋白(clusterin)、尿总蛋白(total urinary protein)、 β 2-微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)、胱抑素 C(cystatin C, Cys C)、肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)、三叶因子 3(trefoil factor 3,

TFF3)、白蛋白(albumin)^[21]。

应用代谢组学方法在确定中药肾毒性的生物标志物方面也取得新进展。常丽娟等^[22]利用 UFLC/MS-MS 分析雷公藤乙醇提取物致大鼠血清中小分子代谢物的变化,发现血清中二甲甘氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸和甘油二酯等 9 种代谢物有统计学差异,鉴定其为雷公藤致肾毒性的生物标志物。Gu 等^[23]运用代谢组学研究马钱子的毒性,发现马钱子组大鼠血清肌酐、尿酸水平明显上升,同时胍基丁二酸、胍乙酸、3-羟基吡啶硫酸盐和吡啶乙酸的水平也高于空白组,这表明氨基酸的代谢异常。

这些肝、肾损伤标志物对于发现经典名方的潜在安全性有着积极的作用,可为临床应用提供更多信息,加强临床不良反应监测的针对性,提高临床不良反应的应对措施,更大程度的保障药物临床应用的安全性。

3 临床定位研究思路

按照要求,经典名方的功能主治需与古代医籍记载一致,且不需要进行药效和临床评价。而采用古代医籍语言进行疾病的描述势必会导致其使用的局限性,中医医师只有在辨证论治的基础上才能使用经典名方,辨病治疗很难采用经典名方用药。对于西医医生,使用经典名方更加困难。如何诠释经典名方传统功能主治与现代临床疾病关系,确定经典名方的优势病种和临床定位,进而明确其临床价值,是经典名方研发和生产单位需要提前思考的问题。

日本汉方制剂的临床定位和中药大品种二次开发的经验是可以借鉴的。日本汉方制剂上市前也未进行过临床研究,功能主治缺少临床证据的支持。而日本没有汉方医师,所有汉方制剂均由西医医师使用。为增强市场营销,汉方制剂上市后生产企业积极开展了基于明确临床定位的循证医学临床研究。近年来,日本药政部门通过汉方制剂再评价的方式进一步规范了说明书功能主治表述、规范临床用药^[24]。

在已上市的中成药中,也有不少类似经典名方的产品,即“中药大品种”。中药大品种的二次开发被列入布《中医药创新发展规划纲要》(2006~2020),其中,临床定位是中药大品种二次开发的核心之一(名优中药品种二次开发临床定位的关键问题)。2006 年,在天津市政府和科委的支持下,30 个中成药大品种进行系统开发。历时 8 年,销售额过亿元品种由 3 个增加到 12 个,2013 年销售额达 50 亿元,

是开发前的4.2倍,累计销售额超过200亿元,取得可喜的成绩^[25]。天津药物研究院对疏风解毒胶囊^[26-28]、元胡止痛滴丸^[29-31]、六经头痛片^[32-34]等大品种进行了二次开发研究,其中《元胡止痛滴丸二次开发研究》^[35]、《六经头痛片二次开发研究》^[36]等著作相继出版,成为中药大品种二次开发的代表作品之一。

经典名方的临床定位研究是一项非常重要的工程。明确经典名方的临床定位不仅要重视临床数据的积累,也要重视基础药理学研究。作用机制研究、物质基础研究将是一个长期的研究过程。在实验药理学方面,建议针对拟定的优势病种进行两种或两种以上的动物模型药效研究,初步确定药效作用,为临床医师现代用药提供参考,待产品上市后再开展循证医学临床研究。研究方法 with 中药大品种二次开发类似。

4 与“标准煎液”的对比研究

“标准煎液”是指以古代医籍中记载的古代经典名方制备方法为依据制备而得的中药药用物质,除成型工艺外,其余制备方法与古代医籍记载基本一致。“标准煎液”是经典名方制剂药用物质确定的基准。经典名方制剂药品标准的制定应与“标准煎液”作对比研究,充分考虑药材来源、饮片炮制、制剂生产及使用等各个环节影响质量的因素,建立相应的质量评价指标和评价方法,证明经典名方制剂和“标准煎液”二者质量的一致性^[7]。为保障经典名方制剂和“标准煎液”的一致性,除进行系统的药质量对比研究外,在非临床安全性研究方面也应尽可能地开展同步对比研究,确保二者安全性一致。在经典名方作用效果、作用机制、物质基础等研究过程中,“标准煎液”可作为阳性药之一设计到研究方案中,成为系统研究的一部分。

长期以来,许多中药学者认为按照化药新药的要求来管理具有长期临床经验的中药复方并不合适。经典名方作为中药复方的典型代表,在药品注册方面有了新的突破,是一件可喜可贺的大事。同时,也应注意到由此带来的研究挑战,尤其是非临床安全性研究方面的挑战,另外在临床定位、药理基础研究方面,研发者和生产单位还有很长的路要走,应提前为经典名方的长远发展做足准备。

参考文献

[1] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药注册管理补充规定的通知 [S]. 2008.

- [2] 中华人民共和国中医药法 [S]. 2016.
- [3] 国家中医药管理局办公室. 国家中医药管理局办公室关于对“古代经典名方目录制定的遴选范围和遴选原则”征求意见的通知 [S]. 2017.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 2011.
- [5] 陈 畅, 程锦堂, 刘 安. 经典名方研发策略 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1814-1818.
- [6] 张帅男, 李煦照, 卢 芳. 中药毒性研究的新方向: “无毒”药物潜在毒性的发现 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(3): 627-932.
- [7] 国家食品药品监管总局办公厅. 总局办公厅公开征求《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)》及申报资料要求(征求意见稿)意见 [S]. 2017.
- [8] 黄芳华. 中药新药一般药理学研究技术要求和常见问题分析[EB/OL]. (2005-11-08) <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=1224>.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 中药、天然药物一般药理学研究技术指导原则 [S]. 2005.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 药物安全药理学研究技术指导原则 [S]. 2014.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 中药急性毒性指导原则 [S]. 2005.
- [12] 国家食品药品监督管理局. 药物单次给药毒性指导原则 [S]. 2014.
- [13] 国家食品药品监督管理局. 中药长期毒性指导原则 [S]. 2005.
- [14] 国家食品药品监督管理局. 药物重复给药毒性指导原则 [S]. 2014.
- [15] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [S]. 2007.
- [16] 韩佳寅, 易 艳, 梁爱华, 等. 中药遗传毒性研究思路和方法 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2696-2700.
- [17] 韩佳寅, 易 艳, 梁爱华, 等. 中药生殖毒性研究思路和方法 [J]. 药学报, 2014, 49(11): 1498-1503.
- [18] 韩 玲. 正确认识中药、天然药物的肝毒性, 加强临床前安全性评价 [EB/OL]. (2009-4-14). <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=311069>.
- [19] 孙红云, 汪溪洁, 李 华, 等. 中药肝脏毒性评价技术方法研究进展 [J]. 2016 年第六届全国药物毒理学年会, 2016.
- [20] 王丹平, 杨苏芬. 药源性肝损伤的新型生物标志物研究进展 [J]. 海峡药学, 2014(6): 13-16.
- [21] 徐 旭, 汤立达. FDA 和 EMEA 批准 7 种肾损伤生物标志物正式使用 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 347-350.
- [22] 常立娟, 李佐静, 李 清, 等. 雷公藤致大鼠肾毒性血清代谢组学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 89-94.

(下转第 1828 页)

- [13] 邹磊, 吴琦, 杨秀伟, 等. 芙蓉菊化学成分对体外培养大鼠胰岛的胰岛素分泌作用 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(11): 1401-1405.
- [14] Fawzy G A, Abdallah H M, Marzouk M S A, et al. Antidiabetic and antioxidant activities of major flavonoids of *Cynanchum acutum* L. (Asclepiadaceae) growing in Egypt [J]. Z Naturforsch C Biol Sci, 2008, 63(9/10): 658-662.
- [15] Chang T N, Huang G J, Ho Y L, et al. Antioxidant and antiproliferative activities of *Crossostephium chinensis* (L.) Makino [J]. Am J Chin Med, 2009, 37(4): 797-814.
- [16] 孟雪, 曲有乐, 高欣, 等. 芙蓉菊多糖体外抗氧化活性研究 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(6): 566-569.
- [17] 姜涛, 秦路平, 郑汉臣, 等. 鬼针草黄酮类化学成分及其抗脂质过氧化作用的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(5): 765-767.
- [18] Chang T N, Deng J S, Chang Y C, et al. Ameliorative effects of scopoletin from *Crossostephium chinensis* against inflammation pain and its mechanisms in mice [J]. Evid Based Compl Alt Med, 2012, 2012: 595-603.
- [19] Zafra-Polo M C, Blazquez M A. Antiinflammatory activity of sesquiterpene lactones from *Artemisia barrelieri* in rats [J]. Phytother Res, 1991, 5(2): 91-93.
- [20] Chang T N, Ho Y L, Huang G J, et al. Hepatoprotective effect of *Crossostephium chinensis* (L.) makino in rats [J]. Am J Chin Med, 2011, 39(3): 503-521.
- [21] Wang Y, Wu Q, Yang X W, et al. The membrane transport of flavonoids from *Crossostephium chinense* across the Caco-2 monolayer [J]. Biopharm Drug Disp, 2011, 32(1): 16-24.
- [22] Xu Y, Wang L, He, Y, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9):948-959.

(上接第 1821 页)

- [23] Gu L, Wang X F, Zhang Y Y, et al. Determination of 12 potential nephrotoxicity biomarkers in rat serum and urine by liquid chromatography with mass spectrometry and its application to renal failure induced by Semen Strychni [J]. J Sep Sci, 2014, 37(8/9): 1058.
- [24] 斐然, 周贝. 日本汉方制剂对我国经典名方注册监管的启示 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(4): 587-589.
- [25] 冯国梧, 王楠. 探究中药变“大药”之路 [N]. 科技日报, 2015-1-16(009).
- [26] 张铁军, 朱月信, 刘岱琳, 等. 疏风解毒胶囊药效物质基础及作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2019-2026.
- [27] 张铁军, 朱月信, 刘素香, 等. 疏风解毒胶囊的系统质量标准提升研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2027-2033.
- [28] 曹勇, 郭倩, 田成旺, 等. 疏风解毒胶囊 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2034-2039.
- [29] 韩彦琪, 孟凡翠, 许浚, 等. 基于网络药理学方法的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性研究 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 526-532.
- [30] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [31] 李思思, 许浚, 张铁军, 等. HPLC 法同时测定元胡止痛滴丸中 6 种成分 [J]. 中草药, 2015, 46(21): 3198-3201.
- [32] 张铁军, 申秀萍, 王磊, 等. 六经头痛片的二次开发研究 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4145-4150.
- [33] 王月红, 王磊, 张洪兵, 等. 基于 HPLC-Q/TOF-MS 的六经头痛片血中移行成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4151-4156.
- [34] 董亚楠, 韩彦琪, 王磊, 等. 基于网络药理学的六经头痛片治疗偏头痛的作用机制探讨 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4174-4180.
- [35] 张铁军, 康海军. 元胡止痛滴丸二次开发研究 [M]. 北京: 科学出版社, 2017.
- [36] 张铁军, 王磊. 六经头痛片二次开发研究 [M]. 北京: 科学出版社, 2017.