

• 药事管理 •

全球化研发背景下中药新药研发面临的形势和机遇

李鸿彬, 丁文侠, 陆文亮*

天士力控股集团有限公司研究院, 天津 300410

摘要: 自 2017 年我国加入人用药品注册技术要求国际协调会议 (ICH) 组织以来, 新药研发标准正式与国际接轨, 中国化学药和生物药创新发展进入全新时代。然而, 与化学药和生物药对比, 中药新药研发略显不足, 新药申报数量和批准数量不多, 工业产值增长放缓, 这是由于全球经济放缓的大背景及中国加入 ICH 之后研发规则 and 标准提高造成的。目前中医药得到国家政策支持, 同时大健康时代来临带给中医药重大发展机遇。中药企业应顺势而为, 努力提高中药产品的供给侧水平。同时应正确认识中药发展困境、挑战和机遇, 加大中药创新力度和上市产品二次研发的力度。分析目前全球化研发背景下中药新药研发面临的形势, 剖析中药新药研发和申报出现的困局及存在的机遇和挑战, 对新时代下中药产业健康发展具有重要意义。

关键词: 全球化研发; 中药; 新药; 研发; 申报; 挑战; 机遇

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)15-4092-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.15.030

Situations and opportunities of new drugs of Chinese materia medica under background of globalized research and development

LI Hong-bin, DING Wen-xia, LU Wen-liang

Academy of Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Since China joined International Conference on Harmonization (ICH) in 2017, the research and development standards of new drugs have been formally in line with the international standards, and the innovation and development of chemical and biological drugs in China have entered a new era. However, compared with chemical drugs and biological drugs, the research and development of new drug of Chinese materia medica (CMM) is slightly insufficient, the number of new drug applications and approvals is not large, and the growth of industrial output is slowing down, which is caused by the global economic slowdown and the improvement of research and development rules and standards with China's accession to ICH. At present, CMM is supported by national policies, and the coming of the era of great health has brought great opportunities for the development of traditional Chinese medicine (TCM). Pharmaceutical enterprises should follow the trend and strive to improve the supply side level of pharmaceutical products of TCM. At the same time, we should correctly understand the difficulties, challenges and opportunities in the development of CMM, and strengthen the pharmaceutical innovation and secondary research and development of CMM. It is of great significance for the healthy development of CMM industry in the new era to analyze the situation faced by the research and development of CMM under the background of globalization, and analyze the difficulties, opportunities and challenges in the research and application of new drugs of CMM.

Key words: globalized research and development; Chinese materia medica; new drug; research and development; application; challenge; opportunity

自 2015 年《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44 号)发布以来, 国家不断优化创新药的审评审批制度, 建立了以临床价值为导向的药物审批制度, 新药研发取得长足的发展, 一大批自主创新的药物纷纷批准上市, 为

解决满足百姓临床用药问题成效明显。2017 年我国加入了人用药品注册技术要求国际协调会议 (ICH) 组织, 新药研发标准正式与国际接轨, 中国化学药和生物药创新发展进入全新时代。然而, 与化学药和生物药如火如荼的研发形势对比, 中药新药研发

收稿日期: 2020-01-05

作者简介: 李鸿彬, 男, 研究员, 从事新药研发和药政法规研究。Tel: (022)86343636 E-mail: libb@tasly.com

*通信作者 陆文亮, 男, 副研究员, 从事新药研发和药政法规研究。Tel: (022)86343639 E-mail: luwl@tasly.com

略显不足。自 2015 年 7 月 22 日原国家食品药品监督管理总局发布了《国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告(2015 年第 117 号)》后,由国家药品审评中心(CDE)每年审评报告披露的数据得知,中药新药无论是申报数量还是批准数量都处于历史低值(表 1);部分传统中药生产企业纷纷转行化学药和生物药领域;将中药列为辅助用药和限制用药的声音不绝于耳,影响中药行业的健康有序发展。中药新药申报和批准数量少影响了社会对新药研发的热情,进一步影响其临床使用,限制了中药产业发展。而《中医药法》2017 年 7 月 1 日起正式施行,从法律层面明确了中医药的重要地位、发展方针和扶持措施,中医药发展迎来了良好的机遇。面对如此好的发展时机,中药应该和化学药、生物药鼎足发展,但实际发展形势与理想差距较大。因此,认清医药行业政策面临调整之际中药行业的困境及存在的机遇和挑战对新时代下中药产业健康发展具有重要意义。

表 1 近 3 年中药新药批准和新药研究申请(IND)数量
Table 1 Approved number and IND applications numbers of new drugs of Chinese materia medica in recent three years

时间	新药批准数量	IND 申请数量
2015 年	7	57
2016 年	2	33
2017 年	1	33

1 中药发展政策探讨和总结

1.1 国家高度重视中医药的发展

在中药产业战略层面上,国家十分重视中药发展的地位。2016 年 2 月《中医药发展战略规划纲要(2016—2030 年)》首次把发展中医药上升到国家战略地位;2017 年 7 月《中医药法》从法律层面明确了中医药的重要地位、发展方针和扶持措施,对解决多年来制约中医药发展的问题作出了制度安排,具有划时代意义。党和国家领导人十分关注中医药的发展,并就中医药发展多次作出明确的指示。习总书记在十九大报告作出“坚持中西医并重,传承发展中医药事业”的重要部署,充分体现了以习近平同志为核心的党中央对中医药发展的高度重视,为新时代推动中医药振兴发展指明了方向。

1.2 行业主管部门重视中药研发和技术评价体系的建立

作为行业主管部门,国家药品监督管理局一直

重视中药审评审批制度改革和技术指导原则体系的建设工作。为配合《药品注册管理办法》2007 年版的出台,国家药品监督管理局专门颁布了《中药注册补充管理规定》,这是近年来第一部规范中药新药研发的法规,遵循和体现了中医药的研究规律和注册特点。2009 年国家药品监督管理局在原中药保护条例的基础上重新修订并颁布了《中药品种保护指导原则》,对名优中药产品进行保护先进,鼓励创新,促进提高,实践表明该法规促进了行业集中度提高,中药单品种销售额大幅提升,从而促进企业投入科研和产品质量的积极性进一步提升。2017 年中共中央办公厅和国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,改变以往参照化学成分为标准的中药分类形式,将中药创新药物分为创新药、改良型新药、经典名方以及同方类似药等,改革后的中药分类更加符合中药特点。2017 年《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定》进入征求意见程序。2018 年又推出《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》,鼓励申请人针对中药创新药物研发过程中关键技术等问题与技术审评部门直接进行沟通交流,此举进一步表明了国家药监部门开放和透明的工作作风以及对于鼓励药物创新的态度,减少企业的研发风险,保证中药新药研发工作的顺利进行,这些都是国家主管部门按照中药的自身特点在中药新药审评和审批上制度上的革新和探索。

同时,国家行业主管部门高度重视中药新药研发技术指导原则体系的建设工作。中药新药研发技术指导原则特别是临床研究技术指导原则体系构建是一项长期的系统工程。中药有数千年临床用药经验,其研发与化学药从头摸索、从动物实验结果来探索治疗作用的研究模式有显著不同;同时中药和化学药的药物发现、治疗成分、作用机制和作用方式存在显著不同,一味的套用化学药的研发模式去指导中药新药研发,可能走进死胡同^[1]。20 世纪 90 年代,药审部门已经着手建设《中药新药临床指导原则》(第 1~3 辑),同时在 2002 年推出《中药新药临床研究指导原则》(试行)。即使在近年来药审部门面临人力资源不足、审评任务繁重等问题的情况下,由药审部门牵头,社会广泛参与的探索中药新药临床研究指导原则体系构建这项重要工程一直在进行之中,首批起草技术指导原则的重点是选择中医药具有明显优势的领域(心脑血管、消化代谢、妇儿等领域),力求创建符合中医药特点的技术标准体系,以推动中药新药的科学有序

研发,如自 2016 年以来药审部门致力于心血管、感冒、消化代谢和妇儿领域的技术指导原则的建设工作,以带动中药优势领域产品开发^[2](表 2)。

1.3 国家基本药物目录品种体现中西并重的原则

进入基药目录品种使用频率显著提升,产品市场占有率提高。国家基本药物是适应基本医疗卫生需求、剂型适宜、价格合理、能够保障供应、公众可公平获得的药品。国家基本药物目录是各级医疗卫生机构配备使用药品的依据。截止到目前国家基本药物目录发表过 3 次,分别为 2009、2012、2018 年版。历年国家基本药物目录收录的中药和化学药/生物药占比见表 3。3 版基本医物目录中,2012 年

和 2018 年版同 2009 年版比较,中药和化学药的比例呈现上升的趋势。

可见国家尊重中医药并充分发挥中医药,同时体现了国家“中西并重”的指导方针。同时,国家进一步完善医保机制,将新药(包含中药)及时纳入基本保险的支付范围,以支持新药研发。

2 中药面临的发展机遇分析

2.1 大健康时代来临及对中药发展的切实需求

众所周知,中医药作为我国独特的卫生资源、潜力巨大的经济资源、具有原创优势的科技资源、优秀的文化资源和重要的生态资源,在经济社会发展中发挥着重要作用。随着我国新型工业化、信息

表 2 近年来药审部门中药技术指导原则建设有关工作

Table 2 Works of CDE on construction of technical guiding principles of TCM in recent years

时间	技术指导原则
1998 年前	《中药新药临床研究指导原则》(第一辑)(1993) 《中药新药临床研究指导原则》(第二辑)(1995) 《中药新药临床研究指导原则》(第三辑)(1997)
2002 年	《中药新药临床研究指导原则》(试行)(2002)
2010—2018 年	《中药、天然药物治疗女性更年期综合征临床研究技术指导原则》(2011) 《中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究技术指导原则》(2011) 《中药新药治疗恶性肿瘤临床研究指导原则》(2015) 《中药新药临床研究一般原则》(2015) 《中药新药治疗原发性骨质疏松症临床研究技术指导原则》(2015) 《中药新药治疗中风临床研究技术指导原则》(2015) 《中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则》(2015) 《中药新药治疗流行性感感冒临床试验指导原则》(2016) 《总局关于发布中成药规格表述技术指导原则的通告》(2017) 《总局关于发布中药资源评估技术指导原则的通告》(2017) 《中药新药用于肠易激综合征临床研究技术指导原则》(2017) 《中药新药用于功能性消化不良临床研究技术指导原则》(2017) 《中药新药用于咳嗽变异性哮喘临床研究技术指导原则》(2017) 《中药新药用于类风湿关节炎临床研究技术指导原则》(2017) 《中药新药用于慢性心力衰竭临床研究技术指导原则》(2017) 《中药新药用于痴呆的临床研究技术指导原则》(2018) 《证候类中药新药临床研究一般考虑》(2018) 《中药肝损伤临床评价指导原则》(2018)

表 3 历年国家基本药物目录中药和化学药占比

Table 3 Proportion of TCM and western medicine in national essential medicines catalogue in past years

版本	中药数量	化学药+生物药数量	中药/(化学药+生物药)
2009 年	102	205	1 : 2.01
2012 年	203	317	1 : 1.56
2018 年	268	417	1 : 1.56

化、城镇化、农业现代化深入发展,人口老龄化进程加快,健康服务业蓬勃发展,人民群众对中医药服务的需求越来越高,迫切需要继承、发展、利用好中医药,充分发挥中医药在深化医药卫生体制改革中的作用,造福人类健康。《中医药发展战略规划纲要》上升为国家战略,成为健康中国的重要组成部分。同时,《中医药法》于 2017 年正式施行,保证了中医药发展在国家政策和制度上的连续性。同

时,党的十九大后我国进入中国特色社会主义新时代,我国社会主要矛盾已经转化为人民日益增长的美好生活需要和不平衡不充分的发展之间的矛盾。现代疾病具有复杂性及多种病因和机制,而中药多组分和多靶点正是针对上述复杂疾病的有效手段。中药在心脑血管、消化代谢和妇儿领域以及针对其他慢性疾病和复杂疾病治疗的优势地位决定其在满足人

民对健康生活的日益增长的需要同不平衡不充分之间的矛盾上起到了不可替代的作用。

2.2 研发全球化面临的新形势和新业态

随着我国加大改革开放的步伐,药品领域对外开放的力度加大,2018 年多个进口药物相关法规相继出台,使得国外药物进入中国的审批进一步提速(表 4)。

表 4 与进口药物有关的政策和法规
Table 4 Policies and regulations relating to imported drugs

发文部门	规章	时间
国家食品药品监督管理总局	关于发布国际多中心药物临床试验指南(试行)的通告	2015 年
国家食品药品监督管理总局	关于调整进口药品注册管理有关事项的决定	2017 年
国家食品药品监督管理总局	临床急需药品有条件批准上市的技术指南(征求意见稿)	2017 年
国家药品审评中心	《接受境外临床试验数据的技术要求》征求意见稿	2017 年
国务院常务会议	(1) 2018 年 5 月 1 日起,将包括抗癌药在内的所有普通药品、具有抗癌作用的生物碱类药品及有实际进口的中成药进口关税降至零,使我国实际进口的全部抗癌药实现零关税;(2) 加快创新药进口上市。将临床试验申请由批准制改为到期默	2018 年
	认制,对进口化学药改为凭企业检验结果通关,不再逐批强制检验	

在全球一体化研发背景下,进口药物加快在国内上市,势必会冲击已有药品价格体系和医保资源等,重构化学药价格体系和市场竞争体系,倒逼医药供给侧改革,对当前国产化学药产业产生巨大影响。实际上由国家医保局主导的“4+7”的仿制药采购机制正倒逼化学制造业重构价格体系和市场竞争体系,化学药制造业优胜劣汰业已形成。

相对于化学药而言,中医药是我国具有独立自主知识产权药物,在几千年民族繁衍和保障人民生活健康中扮演十分重要的角色。中药的多组分致使其质量对比研究十分复杂,目前不需做一致性评价工作。同时由于中药自身的研发体系相对具有独立性,短期内外资企业尚不能介入,在国内外研产销一体化形式下受冲击不大。同时在当前中美贸易战进行正酣之际,笔者认为中医药为我国具有独立自主知识产权药物,国家应赋予其战略保护地位;与当前化药面临一致性评价相比,中成药、中药饮片和中药配方颗粒等中药使用形式受到一致性评价冲击甚微,价格体系不受影响,故而中药产业应该逆势而为,加大投入和厚积薄发,不断提高产品质量和水平,促进供给侧能力的提高。

3 如何看待中药创新发展瓶颈和面临问题

近年来特别是 2015 年《国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告(2015 年第 117 号)》发布后,中药申报生产数量降至冰点,批准数量更是达到个位数。究其原因,一方面,国家对新药的技术要求越来越高,提高了审评审批标准,使得获得批准通过的门槛越来越高;另一方面,医药企业对国家中药新药研发的审评理念、政策导向和相关技术要求了解不够,申报资料未能达到国家要求的审评标准,存在盲目、低水平重复申报情况,这是目前批准数量低的主要原因^[3]。

因此,中药新药研发重心应该在于产品的临床价值,即以临床价值为导向,用科学数据证实其有效性和安全性。中药新药的疗效和安全性是可以测量的。如果某种药品的临床疗效不能被准确测量,只有少数人能清楚疗效,那么该药物很可能不会被大家完全信任或认可,临床上也就不会被广泛使用,中药的市场份额也就难以得到保证^[4]。所以,如何通过符合现代医学评价方法和统计原理的临床试验方案验证中药有效性和安全性,并且证明其有效性和安全性较目前上市的治疗手段具有优势,且整个

实验过程能够经得起临床试验数据核查,对于研发企业是严峻的考验。以前“临床试验即做作业方式”即取得临床试验批件、做完临床后就能批准上市的模式一去不复返。医药企业应该顺应这种变化,主动求变,踏踏实实做好药学、药理毒理和临床研究,做到“数据成串、证据成链”,以符合药品法律法规的最新要求。然而,从一个新的临床有效方剂的筛选,按照最新的技术指导原则进行药学研究、临床前安全性研究和有效性研究和申报临床试验;再按照最新的临床技术指导原则完成Ⅱ、Ⅲ期临床试验,一种中药品种实现成果的输出可能需要更多的人力、物力和更长的时间投入,故而中药新药研发门槛显著提高,周期延长。即使是“7-22 事件”大批已经受理生产后又主动撤回的产品,其在新法规体系下重新完善和补充仍需要大量的时间。这就是近 3 年中药无论是申报临床或申报生产数量不多的原因。但是可以坚信的是,只要医药企业能按照最新的技术指导原则踏踏实实做好数据研究,在新的规则和体系下开发一个安全、有效和质量可控的产品,在新的市场规则下创新药物必然有好的市场效益回报和社会效益回报。

4 对现阶段中药行业发展的建议

4.1 加强中医药临床有效验方的收集、整理和储备工作

中药新药一般源于临床有效方剂、民间验方和医院制剂、已有中成药加减、经典名方、现代药效筛选结果等,而对有效的临床验方和医院制剂的开发是中成药新药研发的重要途径,这同化学药来自于实验室化合物合成后再通过现代药理毒理学评价和临床试验验证其有效性思路完全不同。故而重视临床有效方剂包括医院制剂的收集、整理和传承工作尤为重要。反之,如果中医药临床验方或医院制剂来源不足,中药新药研发成了无源之水。中药现代化 20 年间一共批准了 842 个 6 类以上的新药,每年平均要批准 40 多个新药^[4]。上述中成药上市消耗大量中医药的储备资源,这也是现阶段临床上好的处方不容易发现、好项目不多的原因。故而建议国家有关部门鼓励中医药临床验方收集和整理工作,同时鼓励利用现代临床评价技术方法和统计手段评估中医药处方疗效,如此能极大地提高新药研发的成果转化率。既实现中医药方剂经验的总结和传承,也保障了源源不断的处方和技术来源。

4.2 加大上市产品二次开发的力度,努力提升供给侧质量和水平

4.2.1 补充和完善药学研究 鉴于历史条件的限制,中成药批准上市后存在药材、工艺控制水平和质量标准研究基础薄弱和落后等一系列问题,特别是国家药品监督管理局成立之前批准的药品更为突出。建议中成药上市后不断加大科研投入,以提高原辅料控制水平、工艺控制水平以及质量终端检测手段,不断提高产品供给能力和水平,以顺应现阶段供给侧改革的发展形式。

4.2.2 进一步阐述物质基础以及作用机制 中成药普遍存在作用成分复杂、作用机制不清的问题。2016 年刘昌孝院士提出中药质量标志物的新概念,针对中药生物属性、制造过程及配伍理论等中医药体系的自身特点,整合多学科知识,提出核心质量概念,以此统领中药质量研究,联动中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分,以阐明中药质量标记物和中药复方物质基础^[5]。在阐明作用机制方面,网络药理学是近年来快速发展的技术,通过网络分析结合文献或体外实验验证,揭示中药有效成分群与疾病靶标群、药物作用靶点、信号通路的网络构建,进一步诠释中药“多组分、多靶点、多通路”整合调节机制或药效物质配伍规律,科学阐明中成药的作用机制,揭示中药多成分-多靶点-多途径作用的网络状复杂关系,从而打开中药如何起效的“黑匣子”。近年来运用系统生物学方法,在中药物质基础研究、药效作用机制、毒性机制、安全性评价等多个领域展现出了广阔前景,为中药复杂系统研究和新药研发提供了有力手段。蛋白质组学是研究复杂的中药成分和蛋白质的表达、修饰相关联,以表明中药方剂多种有效化合物的多靶点综合作用,揭示中药方剂药效物质基础和作用机制,比如利用蛋白组学研究当归拈痛汤抑制类风湿性关节炎(RA)作用机制等取得进展^[6]。代谢组学通过方剂整体作用后代谢产物的一系列变化,整体、系统、全面地反映机体病理生理变化,分析生物体血清、血浆、尿液等体液中代谢产物含量变化,有助于寻找有标志意义的药效指标和毒性指标,进而阐明发病机制和中药药效物质基础,特别适合成分复杂的中药研究。另外中药基因组学是基于中药和基因对人体的整体调节作用,深入到分子水平和基因水平,寻找中药在基因组上的作用靶点、作用规律以及生物活性成分的片段基因,用于中药药效物质基础的发掘和体外合

成研究,利用上述方法分别研究熊胆粉治疗丙型肝炎、四物汤的作用机制均取得进展^[7]。

4.2.3 上市后再评价 建议中成药上市后应积极开展循证医学研究,重视对临床疾病治疗经验的积累、验证和总结分析,同时加强对不良反应的监测,不断丰富、修订和完善说明书,更好地指导医生和患者用药。在医药企业供给侧改革大背景下,少部分中成药被列入辅助用药和限制用药,这些药品由于批准年代早、工艺和质控水平落后、适应症定位不清或无,临床优势不明确。企业应主动承担上市产品二次开发工作,对其原辅料、工艺和质量控制水平、产品剂型和给药方式、药效和毒理、与同类竞品临床优势、不良反应进行全面系统评估,一是由于科技水平不断发展,人类对产品技术认识与十几年前有很大不同,二是要适应当今供给侧改革形势,不断提高产品服务能力和水平。利用上市产品二次开发手段进一步体现产品临床定位和使用优势,提供更多临床有效性和安全性数据,力争进入各种临床治疗路径。

4.3 加大中药创新项目的投入

越来越多的中成药产品在国外进行国际多中心临床试验和申报FDA(如天士力医药集团的复方丹参滴丸、以岭制药集团的连花清瘟胶囊等),从而促进中医药产品研发技术和临床评价技术整体提高。当前虽然中药研发和申报形式不乐观,新药研究水平(如作用机制研究、临床设计等)相对化学药落后,但西方医药研究已经历一百多年的历史,中医药现代化发展仅20多年时间,中医药研究落后于化学药的研究水平是历史正常现象,故而,建议中医药研究人员应正视这种历史差距,奋起直追;同时医药企业增加民族医药的自信心,加大中药产品研发力度,以产品临床价值为核心,按照现有的法规标准设计药学、药理毒理和临床试验,用实验数据证明产品临床优势和临床价值。“7-22事件”是新药研发一个时代的终结,也是一个全新时代的开始。

5 结语

当前我国进入中国特色社会主义新时代,我国

社会主要矛盾已经转化为人民日益增长的美好生活需要和不平衡不充分的发展之间的矛盾。现代疾病多种病因和机制以及其复杂性,化学药单一靶点和单一作用机制越来越显示其局限性,而中药多组分和多靶点可能是应对上述复杂疾病的有效手段。目前中医药已经体现出在心脑血管、消化代谢、妇儿以及其他慢性疾病和复杂疾病治疗中不可替代的优势。当前中药产业出现一些问题,如中药工业产值增长放缓、中药新药申报数量和批准数量不多、部分中药列入辅助用药地位等现象,这是由于全球经济放缓的大背景及中国加入ICH之后研发规则 and 标准提高造成。医药企业应该顺势而为,努力提高医药产品的供给侧水平,对于已上市产品,不断加大工艺和质量、药理和药效作用机制研究以及上市后临床定位、临床价值和循证医学的研究,主动进入临床各种标准治疗路径,以摆脱“被辅助”的地位;同时加大新产品开发的力度,按照新的法律法规要求做好产品研究数据,中药新药研发一定要瞄准当今人类健康需求,这样的产品必将迎来好的市场回报。

参考文献

- [1] 张伯礼. 关于构建符合中药特点的审评注册技术体系的几点建议 [J]. 世界科学技术—中医药现代, 2016, 18(12): 2031-2033.
- [2] 周 贝, 刘亚琳, 唐健元. 我国中药新药临床研究技术指导原则体系发布概况 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(18): 1850-1852.
- [3] 王 停, 周 刚, 赵保胜. 中药新药研发策略分析 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(8): 865-870.
- [4] 王海南. 从注册管理的视角谈中药新药临床试验 [J]. 世界科学技术—中医药现代化思路与方法, 2016, 18(12): 2070-2074.
- [5] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4517-4518.
- [6] 袁立霞, 李青原, 易国仲, 等. 当归拈痛汤防治类风湿性关节炎大鼠滑膜病变的蛋白质组学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(6): 565-569.
- [7] 尚沛津, 李玉文, 张一恺. 中药药效物质基础的研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(28): 4000-4003.