

• 药事管理 •

中药二次开发的研究思路探讨

孙 昱¹, 徐 敢^{2*}, 汪 祺^{3*}

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

2. 北京中医药大学, 北京 102248

3. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

摘 要: 将中药二次开发作为中药研发的方向之一, 有助于在中药研发领域创造新价值。通过综述近年来药物二次开发的研究热点, 分析国内改给药途径、改剂型中药的获批情况, 了解中药二次开发中相关的技术方法, 提出了中药二次开发的研究思路。当前药物二次开发的研究热点: 非抗癌药用于癌症、药物重新定位于罕见病、改变给药途径对呼吸系统疾病再治疗、非呼吸系统疾病药物的吸入疗法再利用。中药的二次开发不完全等同于化学药的老药新用, 有其自身特点, 可参考的研究思路: (1) 优化生产工艺、选择更合适的剂型、优化临床给药途径等; (2) 提升中成药的质量控制水平; (3) 阐明中药的活性成分与作用机制; (4) 进一步聚焦有良好疗效的中药优势病种, 如一些疑难疾病、慢病、罕见病的病种。

关键词: 中成药; 二次开发; 药物再利用; 分子方法; 作用机制

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)13-4107-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.13.034

Discussion on research ideas of secondary development of traditional Chinese medicine

SUN Yu¹, XU Gan², WANG Qi³

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102248, China

3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

Abstract: Taking redevelopment of traditional Chinese medicine (TCM) as one of the directions of TCM research and development is helpful to create new value in TCM research and development. In this paper, research hotspots of redevelopment of drugs in recent years were reviewed, and the approval situation of modified administration route and modified dosage form of TCM were analyzed, the relevant technical methods in the redevelopment of TCM were understood, and research ideas of the redevelopment of TCM were put forward. The current research hotspots of drug redevelopment include the use of non-anticancer drugs for cancer, drug reorientation for rare diseases, retreatment of respiratory diseases by changing drug delivery routes, and the reuse of inhalation therapy for non-respiratory diseases. The secondary development of TCM is not exactly the same as the new use of old chemical drugs, but it has its own characteristics. The following research ideas can be referred to: (1) Optimize the production process, choose more appropriate dosage form, and optimize the route of administration, etc.; (2) Improve the quality control level of proprietary Chinese medicines; (3) Elucidate the active ingredients and mechanism of action of TCM; (4) Further focus on dominant TCM diseases with good curative effects, such as some difficult diseases, chronic diseases and rare diseases.

Key words: Chinese patent medicine; secondary development; drug repurposing; molecular approach; mechanism of action

收稿日期: 2021-03-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81503347); 国家自然科学基金资助项目 (81503068); 北京中医药大学中央高校基本科研业务费项目 (2021-JYB-XJSJ037)

作者简介: 孙 昱, 女, 博士, 主要从事药品政策与技术评价研究。E-mail: sunyu_amber@126.com

*通信作者: 徐 敢, 副主任药师, 主要从事药事监管科学和药物经济学研究。E-mail: xgcg@163.com

汪 祺, 女, 副研究员, 博士, 主要从事中药质量及安全性评价。Tel: (010)67395282 E-mail: sansan8251@sina.com

将中药的二次开发作为中药研发的考虑之一,有助于体现中药新价值。2019 年 10 月 26 日,新华社授权发布了《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》^[1],指出“鼓励运用新技术新工艺以及体现临床应用优势的新剂型改进已上市中药品种”。国家对中药二次开发持有鼓励态度,《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》^[2]指出“鼓励二次开发。制定中药改良型新药研究相关技术要求,支持运用符合产品特点的新技术、新工艺以及体现临床应用优势和特点的新剂型改进已上市中药品种。支持同名同方药的研制,促进已上市中药同品种的质量竞争。优化已上市中药变更相关技术要求”。国家发展改革委员会修订发布的《产业结构调整指导目录(2019 年本)》^[3]中,鼓励“中成药二次开发和生产”。近年来,对中药研发新方法的需求,加上大数据的出现,引发了人们探讨中药二次开发系统方法的兴趣。

中药二次开发,在尽可能满足尚未满足的临床需求的同时,应特别注重相比现有药品,能更好地体现临床应用优势和特点,如重新定位适应症、减少用药剂量、优化给药途径等。迄今为止大多数成功的药物二次开发依赖于偶然发现^[4]。因此,需要系统的二次开发方法。二次开发又可称为药物再利用或药物重新定位。与药物和疾病相关的大量信息的积累导致了药物二次开发计算方法的发展,计算方法包括机器学习^[5-6]、网络分析^[7-9]和组学数据^[10]的分析等。据 Prasanthi 等^[11]报道 2012—2017 年美国近 170 种二次开发的药物进入了药物研发渠道。大多数(72%)处于临床开发阶段,10%处于批准状态;60%用于新的适应症,属于与原适应症不同的治疗类别,而 40%的药物新适应症的治疗类别与原适应症一致。本文旨在通过介绍目前化学药的药物二次开发研究热点,给中药的二次开发以参考。

1 改给药途径、改剂型中药的获批情况

笔者对 2010—2018 年改给药途径、改剂型中药的获批品种,即中药注册分类为 7 类、8 类的中药进行了回顾性分析,分别从获批适应症类型、获批剂型、获批年份以及从申报资料受理到获批所需的时间等方面进行统计。研究方法为在药智网数据库中搜索申报资料受理时间为 2007 年及以后的获批品种^[12]。根据《药品注册管理办法》(局令第 28 号)^[13]附件 1 中药、天然药物注册分类及申报资料要求可知,7 类为“改变国内已上市销售中药、天然药物

给药途径的制剂”,8 类为“改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂”。2010—2018 年中,改变给药途径品种(7 类)无品种获批上市,仅 2 个品种批准进行临床研究;改剂型品种(8 类)有 11 个品种获批上市。

1.1 11 个改剂型品种的不同适应症获批情况

获批较多的适应症分别为呼吸(3)、精神神经(2)、消化(2),见图 1。

1.2 11 个改剂型品种的不同剂型获批情况

获批较多的剂型是胶囊(3)、软胶囊(2)、滴丸(2)。滴丸、咀嚼片、软胶囊为较新的剂型,其获批品种共占改剂型获批品种的 45%,见图 2。

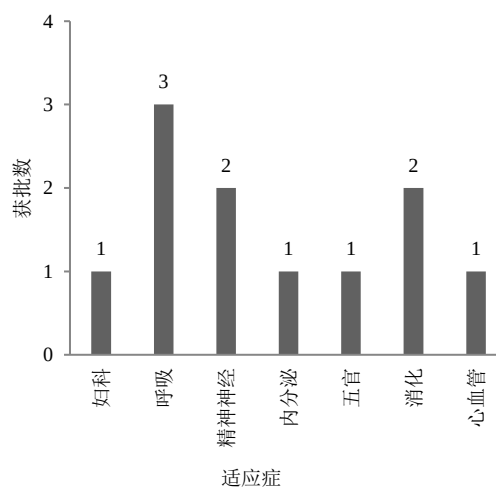


图 1 11 个改剂型品种的不同适应症获批情况

Fig. 1 Approval of different indications for 11 modified dosage forms

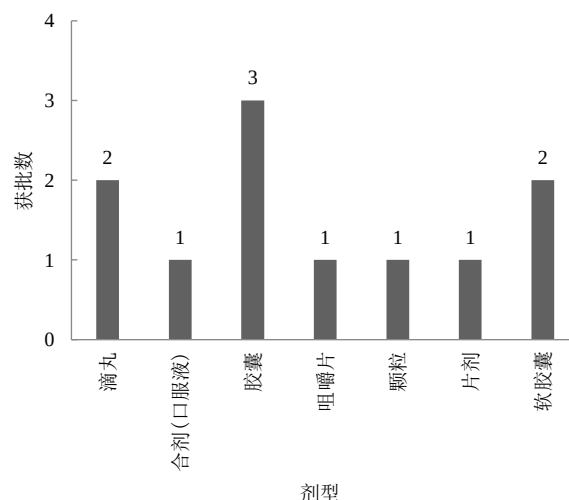


图 2 11 个改剂型品种的不同剂型获批情况

Fig. 2 Approval of different dosage forms for 11 modified dosage forms

1.3 11 个改剂型品种的不同年份获批情况

2010—2018 年获批情况显示, 改剂型品种获批时间集中在 2015 年之前(含 2015 年), 2011—2013 年为改剂型品种的获批数较高的年份, 每年获批 3 个。见图 3。

1.4 11 个改剂型品种从申报资料受理到获批所需时间

2010—2018 年获批的 11 个改剂型品种中, 82% 的品种从申报资料受理到获批所需时间为 2 年或 3 年, 见图 4。

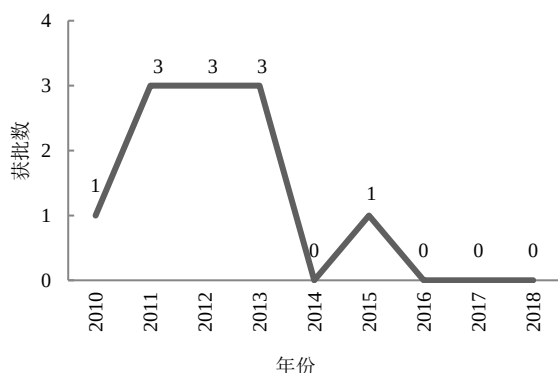


图 3 11 个改剂型品种的不同年份获批情况

Fig. 3 Approval of 11 modified dosage forms in different years

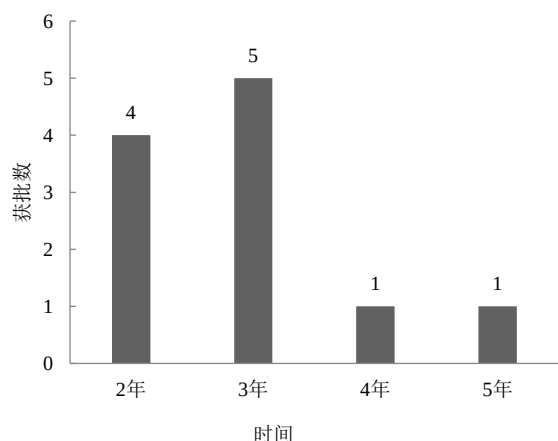


图 4 11 个改剂型品种从申报资料受理到获批所需时间

Fig. 4 Time required for application of 11 modified dosage forms from acceptance of application materials to their approval

近 10 年改给药途径中药无品种获批上市, 改剂型中药多集中于 2011—2013 年获批上市。改剂型中药获批的适应症类型以呼吸、精神神经、消化为主, 剂型以胶囊、软胶囊、滴丸为主, 申报资料受理到获批所需时间大部分在 2~3 年。《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》提出“鼓励

运用新技术新工艺以及体现临床应用优势的新剂型改进已上市中药品种”, 建议中药的二次开发结合最新的政策导向进行设计和研发, 提高开发的成功率。

2 化学药二次开发的研究热点

为了解当前化学药二次开发的研究热点, 为中药二次开发的研发方向提供思路, 本文对化学药二次开发的研发情况进行阐述, 以资借鉴。

2.1 重新定位适应症

2.1.1 非抗癌药物重新定位于癌症 Prasanthi 等^[11]报道的 2012—2017 年美国近 170 种药物二次开发数据可知, 目前的药物二次开发项目更侧重于肿瘤和神经疾病。Prasanthi 等^[11]认为将非抗癌药物重新定位于肿瘤相关适应症可能是有价值的。文献报道将精神科药物重新用作抗癌药物: 抗精神病药物具有长期临床使用和可耐受的安全性, 且具有抗多种恶性肿瘤的强效抗癌特性^[14]。另有文献对心血管药物支持癌症治疗的可行性进行了探讨^[15]。

2.1.2 关注罕见病领域 美国有超过 7000 种罕见疾病, 其中超过 95% 缺乏由美国食品药品监督管理局批准的治疗药物^[16]。从未满足医疗需求的角度来看, 药物重新定位于罕见疾病是一个很好的机会。罕见病通常在病理生理学上很难表征, 在疾病发展中重要的生物学途径不明确, 并且由于标准疗法的不适用性, 从而在诊断、治疗和资源方面存在重大挑战^[17]。与繁琐的传统药物开发过程相比, 药物二次开发是一种较便宜和迅速的方法, 可为患者带来有效的治疗方法。根据 2012—2017 年美国近 170 种药物再利用数据可知, 近 50% 药物二次开发的合作研究集中在罕见病, 包括慢性疲劳综合征、Angelman 综合征、寨卡病毒感染、A 型尼曼氏病、脆性 X 综合征、Rett 综合征、家族性转甲状腺素蛋白淀粉样变性、肺动脉高血压、Dravet 综合征、先天性高胰岛素血症、特发性肺纤维化和杜氏肌营养不良症等^[11]。

2.2 优化给药途径, 减少用药剂量

2.2.1 经肺给药: 呼吸系统疾病再治疗 随着吸入装置和吸入配方的开发, 经肺给药的药物二次开发已经取得了进展。通过口服或肠道外给药方式治疗呼吸系统疾病通常被认为是不合适的, 因为如确保将足够量的药物输送到肺部可能会引起全身的不良反应。另外, 肠道外给药还存在患者顺应性的问题。药物二次开发采用肺部给药途径治疗呼吸系统疾病, 能更有针对性地递送药物至肺部, 从而达到减

少用药剂量和降低不良反应的效果。经肺给药的药物二次开发已经用于治疗 and 预防越来越多的呼吸道疾病。多用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺病、呼吸道感染、肺癌等^[18-19]，也用于治疗罕见病，如肺动脉高压、特发性肺纤维化、肺移植排斥反应等^[20]。

2.2.2 非呼吸系统疾病药物的吸入疗法再利用 通过呼吸道递送药物具有许多优点，如避免首关效应（传统的固体口服剂型），可能更加快速地吸收和起效（如在数分钟或甚至数秒内），并且相对容易给药（如与静脉输注或皮下注射相比）。使用原来通过非吸入途径（如作为片剂或注射剂）使用的原料药，重新配制后经肺给药（即用于口腔吸入或鼻内给药）^[21]。

3 对中药二次开发研究的提示及不同于化学药二次开发的特殊性

以上关于化学药二次开发的研究热点介绍，提示中药二次开发值得关注的领域包括但不限于将非抗癌药物重新定位于癌症、罕见病、经肺给药治疗呼吸系统疾病，以及经肺给药应用于非呼吸系统疾病。近年，中药二次开发相关研究有蒲地蓝消炎口服液^[22]、疏风解毒胶囊^[23]、注射用黄芪多糖^[24]、参芎葡萄糖注射液和安宫牛黄丸^[25]。

同时，还需关注中药二次开发与化学药二次开发存在区别。以上研究思路比较适用于单一成分中药的二次开发。由于中药多为活性成分不明确的复杂混合物，而化学药多为活性成分明确的单一成分药物，二者一方面在药用物质基础上存在本质区别，另一方面在药物活性强度上也有所不同，因此中药的二次开发面临更多的挑战。

4 中药二次开发建议关注的基础研究

中药的二次开发需加强基础研究，即充分理解中药可调节的生物和分子途径，以及中药与内源生物分子的相互作用。通过全面了解中药及其影响途径，可显著降低研发风险，从而成功地进行中药的二次开发。

4.1 阐明中药的作用机制

阐明中药的作用机制，从系统生物学的角度证明中药复方组方规律的合理性，有助于发现新适应症。通过分析醒脑静注射液治疗脑梗死的配伍机制，发现处方中多个核心成分、多个关键靶点与脑梗死相关；研究了心可舒片治疗动脉粥样硬化作用的分子机制，明确其通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶和迅速加速性纤维肉瘤/细胞外信号调节激酶/细胞外调节蛋白激酶途径，保

护血管内皮细胞，从而达到治疗动脉粥样硬化的作用；研究了肝复乐对肝癌治疗作用及机制，发现肝复乐对其他癌症、感染性疾病和神经系统疾病具有潜在的治疗作用^[26]。

4.2 预测中药及其活性成分的潜在适应症

残黄片中穆坪马兜铃酰胺、氢化小檗碱和槲皮素等 10 个成分与黄疸治疗时的相关靶点有关，推测可能是其清除黄疸的主要活性成分^[18]。通过分析疾病、靶点与药用植物所含化合物的关系，对毒蛇咬伤、癌症、糖尿病、登革病毒这 4 种疾病进行研究，预测药用植物中有潜在靶点抑制活性的化合物^[27]。另有文献研究了抗炎作用的药用植物（肉桂、百里香、欧当归、芦荟、姜黄、乳香等）及其潜在活性成分、靶酶及作用通路^[28-29]。随着对中药认识的不断提高，中药被越来越多地用于治疗慢性炎症性疾病，如类风湿性关节炎、炎症性肠病和多发性硬化症等。

5 中药二次开发可考虑的方法

计算二次开发的方法可将复杂的分析方法应用于已有数据，以识别药物与疾病之间新的潜在关联^[30]。主要采用分子方法和真实世界数据方法，分子方法利用机制原理，即功效依赖于药物改变疾病相关途径的能力，而真实世界数据评估则可反映药物在重新定位适应症中的意外事件和偏差。

5.1 分子方法

分子方法是基于对药物活性和疾病病理生理学的理解，并且通常由大规模分子数据（即“基因组数据”）提供数据支持，包括基因组学、转录组学、蛋白质组学数据，以及药物靶点和化学结构的数据。利用相关的药物数据库等资源进行分子水平的计算^[31]，计算方法可以分为 4 个主要类别^[32]：（1）基于药物靶点，基于已知相关靶点的病理机制，通过使用药物靶点数据库，将作用于此类靶点的化合物评估为可用于药物二次开发的潜在活性成分；（2）基于不良反应，通过对不良反应的数据分析，可获得新适应症的线索；（3）基于基因表达，如果基因因疾病而受到干扰，则将该基因推向相反方向的化合物可能成为治疗药物；（4）基于相似性，可使用化学结构或已知靶标或共同的不良反应来评估药物相似性，并可使用本体来定义疾病相似性。计算方法实例^[5]：基于相似的药物可以治疗相似疾病的假设，构建了一个计算模型，计算了 4 种药物-药物相似性（如化学结构、不良反应、基因本体和药物靶点）和 3 种

疾病-疾病相似性(如表型、人类表型本体和基因本体),使用机器学习技术预测药用植物化合物的潜在适应症。

5.2 真实世界数据方法

基于真实世界数据中与个人健康、习惯和行为相关的数据,用于识别未知的,或意料之外的药物与疾病或其症状之间的关系。真实世界数据的数据来源既可以来自于简单的观察性试验,也可以来自于注册管理机构、行政数据、健康调查、电子病历、病例审查或不良事件报告甚至社交媒体^[22]。由于真实世界数据通常源于不同的来源,每个来源都有自己的注释系统和有限的临床表型数据,因此在很大程度上依赖于复杂的分析方法,如人工智能和深度学习。2020 年国家药品监督管理局药品审评中心发布了《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(征求意见稿)》^[33]、《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》^[34]。

6 结语

随着工业化、城镇化、人口老龄化进程加快,我国居民生产生活方式和疾病谱不断发生变化,心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病等慢性非传染性疾病导致的死亡人数占总死亡人数的 88%,导致的疾病负担占疾病总负担的 70%以上^[35]。2019 年国务院印发的《国务院关于实施健康中国行动的意见》^[35]中指出“关注妇幼、中小学生、劳动者、老年人等重点人群,维护全生命周期健康;针对心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病 4 类慢性病以及传染病、地方病,加强重大疾病防控。”目前,癌症及呼吸系统疾病排位在我国疾病谱前列,均被国家定为重大疾病防控的目标。另外,通过研究可知,药物二次开发的研究热点为非抗癌药用于癌症、药物重新定位于罕见病、改变给药途径对呼吸系统疾病再治疗、吸入疗法的再利用。

在国内疾病防控政策导向及全球药物再利用的研究背景下,中药二次开发值得尝试,有可能在中药研发领域创造新价值。中药的二次开发不完全等同于化学药的老药新用,很多中药获批的年代较早,限于当时的技术水平,可能存在一些问题,需在进一步加强基础研究的同时,思考中药二次开发的研究方向。中药二次开发可参考的研究思路:(1)优化生产工艺、选择更合适的剂型、优化临床给药途径等;(2)提升中成药的质量控制水平;(3)阐明中药的活性成分与作用机制;(4)进一步聚焦有良好疗效

的中药优势病种,如一些疑难疾病、慢病、罕见病的病种。

成功的中药二次开发的基本特征是,能够在为关键利益相关者创造价值的同时,更好地体现临床应用优势和特点。除了确保中药二次开发以患者为中心外,还应为另外 2 个主要利益相关者(医护人员和付款人)创造价值^[36]。因此,中药二次开发还应重视市场分析和药物经济学评估。此外,业界和学术界之间的合作不够,目前中药的基础研究多集中于学术界,而学术界的目标往往定位于科研论文。为了更好地应对当前的中药研发挑战,需将学术成果进行商业化转化,这需要学术界、业界及监管部门达成共识,充分合作。以中药研发结果(包括二次开发)为导向,创造适合中药研发的科学体系及政策环境,将科研论文、专利等作为阶段性成果,加快现代制药科学与传统中医药理论的有机结合,构建以中药理论、人用经验和临床研究相结合的中药注册审评证据评价体系,更好地促进中药产业高质量发展。

声明:本文对中药二次开发的研究思路进行了初步探讨,建议跟进了解世界科技前沿发展态势,鼓励用现代科学技术方法揭示中药的作用机制等科学内涵,尚需更多的专家学者关注并参与研究工作。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中共中央国务院. 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见 [EB/OL]. (2019-10-26) [2021-03-09]. http://www.xinhuanet.com/politics/2019-10/26/c_1125156368.htm.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见(国药监药注〔2020〕27 号) [EB/OL]. (2020-12-25) [2021-03-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20201225163906151.html>.
- [3] 国家发展和改革委员会. 发展改革委修订发布《产业结构调整指导目录(2019 年本)》 [EB/OL]. (2019-10-30) [2021-03-09]. http://www.tzxm.gov.cn/flfg/deptRegulations/201911/t20191106_12490.html.
- [4] Li J, Zheng S, Chen B, et al. A survey of current trends in computational drug repositioning [J]. *Brief Bioinform*, 2016, 17(1): 2-12.
- [5] Eunyong K, A-sol C, Hojung N. Drug repositioning of herbal compounds via a machine-learning approach [A] //

- The 12th International Workshop on Data and Text Mining in Biomedical Informatics (DTMBIO 2018) [C]. Italy: BMC Bioinformatics, 2019: 18-27.
- [6] Matthew T P, Kalpana R, Keylonnie M, *et al.* Drug repurposing prediction for immune-mediated cutaneous diseases using a word-embedding-based machine learning approach [J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(3): 683-691.
- [7] Yonghyun N, Myungjun K, Hang-Seok C, *et al.* Drug repurposing with network reinforcement [A] // The 8th Annual Translational Bioinformatics Conference [C]. South Korea: BMC Bioinformatics, 2019: 221-231.
- [8] Feixiong C, Rishi J D, Diane E H, *et al.* Network-based approach to prediction and population-based validation of in silico drug repurposing [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 1-12.
- [9] Ziaurrehman T, Zaid A, Aleksandr I, *et al.* Interactive visual analysis of drug-target interaction networks using Drug Target Profiler, with applications to precision medicine and drug repurposing [J]. *Brief Bioinform*, 2018, doi: 10.1093/bib/bby119.
- [10] Jill M P, Jillian P R, Rebecca N J, *et al.* Using what we already have: uncovering new drug repurposing strategies in existing omics data [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 333-352.
- [11] Prasanthi P, Nandu G. The drug repurposing landscape from 2012 to 2017: evolution, challenges, and possible solutions [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(3): 789-795.
- [12] 药智网. 药品注册与受理数据库 [EB/OL]. (2019-12-03) [2021-03-09]. https://vip.yaozh.com/zhuce/list?ga_source=db&ga_name=zhuce_list_search.
- [13] 国家药品监督管理局. 《药品注册管理办法》(局令第 28 号) [EB/OL]. (2007-07-10) [2021-03-09]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/300629.html>.
- [14] Huang J, Zhao D, Liu Z, *et al.* Repurposing psychiatric drugs as anti-cancer agents [J]. *Cancer Lett*, 2018, 419, 257-265.
- [15] Katarzyna R, Miłosz R, Bartosz K, *et al.* Can cardiovascular drugs support cancer treatment? The rationale for drug repurposing [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(4): 1059-1065.
- [16] Sudeep P, Francesco I, Patrick A E, *et al.* Drug repurposing: progress, challenges and recommendations [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 18(1): 1-18.
- [17] Vineela P, Nishant S K, Aaron M, *et al.* Drug repurposing: A promising tool to accelerate the drug discovery process [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(10): 2076-2085.
- [18] Sandra D A. Repurposing drugs as inhaled therapies in asthma [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 133: 19-33.
- [19] Robert L K, Kristine V. Drug repurposing to treat asthma and allergic disorders: Progress and prospects [J]. *Allergy*, 2018, 73(2): 313-322.
- [20] Stephen P N. Delivering drugs to the lungs: The history of repurposing in the treatment of respiratory diseases [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 133: 5-18.
- [21] Svetlana L. Regulatory pitfalls and opportunities when repurposing for inhalation therapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 133: 57-65.
- [22] 杨挡, 姜梦华, 顾慧敏, 等. 基于临床用药的蒲地蓝消炎口服液产品提升与二次开发 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(18): 4285-4290.
- [23] 张铁军, 朱强, 许浚, 等. 疏风解毒胶囊二次开发的系统研究 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3517-3525.
- [24] 李树颖, 李科, 秦雪梅, 等. 注射用黄芪多糖研究进展与二次开发思路 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13): 2736-2741.
- [25] 曾河坤, 聂红. 名优中成药二次开发的策略与实践: 以参芎葡萄糖注射液和安宫牛黄丸为例 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(9): 1896-1901.
- [26] 孙蓉. 网络药理学技术在中药大品种二次开发研究中的应用与思考 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(11): 858-860.
- [27] Mohan C G. *Structural Bioinformatics: Applications in Preclinical Drug Discovery Process* [M]. Switzerland: Springer, 2019: 190-195.
- [28] Suganya C, Dhundy B. Graph model for the identification of multi-target drug information for culinary herbs [A] // Bioinformatics and Biomedical Engineering [C]. Spain: IWBBIO, 2019: 311-316.
- [29] Ian E C. Is the pharmaceutical industry's preoccupation with the monotherapy drug model stifling the development of effective new drug therapies? [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(3): 861-879.
- [30] Cha Y, Erez T, Reynolds I J, *et al.* Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies [J]. *Brit J Pharmacol*, 2018, 175(2): 168-180.
- [31] Yosef M S, Yadollah O, Massoud A, *et al.* Drug databases

- and their contributions to drug repurposing [J]. *Genomics*, 2020, 112(2): 1087-1095.
- [32] Quentin V. *Computational Methods for Drug Repurposing* [M]. USA: Humana Press, 2019: 154-161.
- [33] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（征求意见稿）》意见的通知 [EB/OL]. (2020-08-03) [2021-03-09]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=6daa3c4fa676021c>.
- [34] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（试行）》的通告（2020 年第 22 号）[EB/OL]. (2020-08-31) [2021-03-09]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=32199bb0bf19b635>.
- [35] 国务院. 国务院关于实施健康中国行动的意见（国发〔2019〕13 号）[EB/OL]. (2019-07-15) [2021-03-09]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-07/15/content_5409492.htm?trs=1.
- [36] Kinjal S, Lisa J M. Patient-centric strategies for drug re-innovation [J]. *J Pharm Innov*, 2019, 14(3): 187-193.

[责任编辑 崔艳丽]