

• 专 论 •

基于“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路

刘昌孝, 张铁军

天津药物研究院, 天津 300301

摘 要: 中药新药研发是一项系统工程, 涉及多学科的知识和技术方法, 并以产业化生产和临床应用为最终目的。自 1985 年我国施行新的药品注册审评办法以来, 我国新药研发及其注册管理经历了 30 余年的发展过程, 也取得了显著的成效。近年来, 国家对中药新药研发给予高度重视, 预示了新的发展时期的到来。中药新药研发有其自身的特点, 应遵循自身的客观规律。基于多年新药研发实践, 以中医理论为依据, 以“有效性”为核心, 以物质为载体, 以药代为桥接, 提出以“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路, 以期 of 中药新药的高效率、高水平、快转化提供有益的参考。

关键词: 中药新药; 创新研发; 有效性; 物质-药代-功效; 中医理论

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)01-0001-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.01.001

Innovative research and development ideas of traditional Chinese medicine based on correlation of “substance-pharmacokinetics-effects”

LIU Chang-xiao, ZHANG Tie-jun

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: The research and development (R&D) of new traditional Chinese medicine (TCM) drugs is a systematic project, involving multi-disciplinary knowledge and technical methods, with the ultimate goal of industrialized production and clinical application. Since the implementation of provisions for drug registration in 1985, new drug R&D and registration management have experienced more than 30 years in China and achieved remarkable results. In recent years, the state has attached great importance to the R&D of new TCM drugs, which indicates the arrival of a new development period. The R&D of new TCM drugs has its own characteristics, which should follow the objective law of TCM. According to the R&D practice of new drugs for many years, the authors put forward the innovative R&D ideas of TCM related to “substance-pharmacokinetics-effects”, which is based on TCM theory, with “effectiveness” as the core, substance as the carrier and pharmacokinetics as the bridge, hoping to provide a useful reference for the high efficiency, high level and rapid transformation of new TCM drugs.

Key words: new traditional Chinese medicine drugs; research and development; effectiveness; substance-pharmacokinetics-effects; theory of traditional Chinese medicine

中药创新研发是中药产业发展和科技进步的源泉, 是关乎国计民生、解决临床重大疾病预防与治疗的关键途径。发掘祖国医药瑰宝、传承创新中医药精华, 以科技创新推进中药创新研究和产业创新, 研制出“有效、优质”的中药新药, 是解决和保障临床疾病治疗需求的根本目的。

中药创新研发涉及新药发现、成药性评价、临

床前研究、临床研究和产业化生产转化等多个环节, 是多学科集成的系统工程。由于中药成分复杂、可变因素多、研发产业链长, 致使新药研发具有相当难度和挑战性。因此, 针对中药创新研发及成果转化过程中存在的瓶颈问题, 开展理论、模式及关键技术研究, 构建中药创新研发的理论、科学模式与共性关键技术体系, 是实现中药新药研发高效

收稿日期: 2021-12-01

基金项目: 国家自然科学基金重点项 (81830111); 国家自然科学基金区域联合基金项 (U21A20406); 国家重大新药创制计划课题 (2018ZX09721004-006); “中医药现代化研究”重点专项 (2019YFC1711201)

作者简介: 刘昌孝, 男, 研究员, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

率、高水平、快转化的重要路径。对于提高我国中药行业原始创新能力和医疗健康水平、促进产业发展具有重大战略意义。笔者基于对中药新药研发的理解并结合实际研发工作,以中医理论为依据,以“有效性”为核心,以物质为载体,以药代为桥接,提出以“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路,以期为中药新药研发提供参考。

1 中药有效性表达方式——“性-效-物”三元论的基本观点^[1-2]

安全、有效、质量可控是药品的 3 大基本要素,其中,“有效”是 3 大要素中的核心内容,是治疗疾病的根本保障。对中药有效性的表达方式的认可是中药新药研发的前提和基础。中药特别是复方中药是中医理论的载体,是基于中医对疾病的认识以及干预原则的用药对策。因此,中药的有效性表达首先应体现中医理论特点;同时,从临床实际出发并基于病-证结合的要求,中药有效性的表达还应体现中药复杂体系针对疾病生物效应表达的关联规律。

中药新药研发应基于中医理论,传统中医药理论体系中对有效性的认识与西医药不同,认为“药性”与“药效”(功效)均是中药传统功效的基本内涵,是从不同侧面、不同角度对中药的生物效应表达的客观描述。“药味(性)”和“药效”体现中药的“物质基础”作用人体疾病主体的不同层面、不同方式的生物效应表达形式,二者呈现复杂的离合关系,均是临证治法、遣药组方的理论依据。同时,药物成分的体内过程及其动力学规律是其功效产生的最终物质基础,药效学/药动学(PK/PD),吸收、分布、代谢、排泄及毒性(absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity, ADME/T)的经时过程更是中药复杂体系生物效应表达规律的客观实质。因此,中药的有效性表达应体现在“药效”“药性”和“体内过程”3 个方面。

1.1 有效性的“药效”表达

中药药效是中药治疗疾病的重要依据,是中药有效性的核心内容。是在长期临床实践中总结的宝贵经验,并经大量的实验研究证实的,应作为遣药组方、治疗疾病的重要依据。由于中药来源于动植物有机体,化学成分复杂多样,因此,常存在“一物多性”“一物多效”“一物多用”的现象,“多元药效”是中药的一大特点。如当归兼甘、辛二性;既能补血,又能活血,还可调经止痛,润燥滑肠;如三七具有活血和止血“相反药效”。

中药的“多元药效”表达是由其复杂的化学物质基础决定的,其化学生物学实质可能表现为:①同一成分可作用于多靶点;②同一成分体内可代谢为多个不同成分,产生不同的生物效应;③同一药材的多个不同成分,表达多元的生物活性;④同一药材不同组织部位的成分存在差异,表现功效的差异;⑤炮制产生化学成分变化,改变药效。

复方新药中各药味的“多元药效”取其与适应症相关的功效,所谓“用其所长”,并在配伍环境中发挥协同作用。其药效物质基础亦随之关联,进而作为制备工艺(有效性获取)和质量标准制定的依据。如三七具有止血和活血化瘀的多重功效,若在治疗瘀血阻络证的脑栓塞复方新药中,应取其活血化瘀之功效,药效物质基础为皂苷类成分,该类成分为工艺路线优选和工艺参数优化的依据,也是质量控制的关键指标;而在治疗出血性疾病的复方新药中,应取其止血功效,药效物质基础为三七素,并作为制订工艺路线和质量标准的依据。

1.2 有效性的“药性”表达

“药性”是中药的特有属性,反映了中药的本质特征,是药性理论的重要组成部分。其与归经、升降浮沉、十八反和十九畏等共同构成药性理论基本内容。而性味配伍则是遣药制方的关键环节,是阐明中药作用机制的重要基础理论。药性的生物效应表达又可体现在药物作用的趋势(升降沉浮)、药物作用的靶点(归经)以及药效活性(功效)等不同的表达模式。功能相同的药物,由于性味不同而表现在作用趋势、作用位置(途径、通路)和作用功效的差异,并作为临证治法、遣药组方的重要依据。

药性理论是临证立法、配伍组方的重要依据。寒热理论贯穿于中医的理法方药全过程,临床辨治中常依据寒热理论确立治疗大法,成为指导组方的重要准则;而“七情和合”更是“药对”“方根”的关系及制方用药的基本原则。因此,根据药物的气、味进行配伍组合,是方剂组方的基本依据之一。

因此,为了反映中药有效性的完整性,凸显中医药理论体系特点,特别是结合和指导临床用药实践,中药新药研发不能忽视药性物质基础的发现和确定。

1.3 有效性的“体内过程”相关性

中药化学成分的体内暴露及其动力学规律是中药有效性表达的物质基础和客观依据。在传统药性理论中,“药性走守”“气味薄厚”“升降浮

沉”“归经”“引经报使”“相须”等基本概念中均包含药物成分的药动学及体内过程(ADME/T)的科学内涵。因此,药动学研究是揭示不同药性的药物传输特点、作用趋势、组织靶向及其不同药味之间的交互作用及其动力学规律的可行方法和必由路径。

原型成分仅是中药功效表达的先决条件,而入血成分及其代谢产物才是产生生物效应的最终“效应物质”。药物成分的体内过程主要包括吸收、分布、代谢、消除的经时过程及其动力学规律。

组织分布是药物体内过程的重要内容之一,中药成分复杂,各成分在体内的不同器官、组织中具有特异性的分布倾向和趋势,组织分布特点作为不同疾病治疗和药物传输及释药技术设计的重要依据。因此,药物成分的体内过程也是中药新药研发的重要依据。

2 “有效性”的证据体系

针对疾病临床治疗需求,解决临床治疗问题,是新药研发的根本目的。以临床为核心是新药研发的基本准则。与化药新药的研发路径不同,基于中医药理论和临床应用效果,重视人用经验是中药新药研发的显著特点。2019年发布的《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》^[3]强调“加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系,优化基于古代经典名方、名老中医方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药新药审评技术要求,加快中药新药审批”。2021年2月,国务院办公厅印发《关于加快中医药特色发展若干政策措施的通知》再一次强调“优化具有人用经验的中药新药审评审批”“建立中医药理论、人用经验、临床试验‘三结合’的中药注册审评证据体系,积极探索建立中药真实世界研究证据体系”^[4]。

2.1 “三结合”证据体系中的人用经验

在“三结合”的证据体系中,中医理论是根本,人用经验是三结合的证据体系的核心,是最能体现中药新药研发的特点和优势之所在。人用经验是指在长期临床实践中积累的用于满足临床需求,具有一定规律性、可重复性的关于中医临床诊疗认识的概括总结。只有通过人用经验数据的收集、整理、评价才能形成人用经验证据。人用经验收集的内容包括处方沿革、临床应用、有效性数据及安全性数据;人用经验的整理可采用专家访谈、临床实践经验整理、病案资料整理、数据挖掘、文献整理、真

实世界研究、临床科研资料整理等方式进行;源于中药人用经验的数据要成为支持中药新药研发的证据,关键在于对其临床定位、使用人群和临床疗效进行评价^[5]。

2020年国家药品监督管理局发布《中药注册分类及申报资料要求》规定,中药人用经验适用于中药创新药中的“中药复方制剂”、中药改良型新药中的“增加功能主治”和“基于古代经典名方加减化裁的中药复方制剂”^[6]。

人用经验与临床试验是序贯衔接关系,通过总结人用经验为临床试验的设计与实施提供良好的支撑。如果人用经验证据能够提示中药新药初步临床疗效和安全性,则建议豁免常规临床研发中I期和/或II期临床试验,避免临床资源浪费和重复研究,但确证性临床试验仍然是不可替代。因此,中药人用经验总结是中药新药研发重要环节,是中药新药研发中应普遍采用的方法^[5]。

人用经验具有严格的界定和要求,在日服处方量、处方药味及药味用量比例、制备工艺、剂型、用法用量、适应证等方面,需提供充分证据证明人用经验与拟申报新药的一致性。除汤剂可制成颗粒剂外,其余剂型应当与既往临床应用一致。不同风险级别的中药新药需要不同证据类型的临床证据支持,同时享有相应的注册减免的优惠政策^[7]。

因此,重视中药人用经验支撑作用,有助于中药新药明确临床定位,降低研发风险,合理选择临床评价指标;减免相应的申报资料,缩短研发周期,加快中药新药上市。

2.2 临床证据的“三结合”

中医理论、人用经验与临床试验三结合证据体系不是简单的集成,而是完整、有机、系统的证据体系。三者不能割裂和矛盾,需要有紧密和递进贯穿的逻辑关系。首先应基于中医理论对疾病病因病机的认识以及临床关键的治疗问题,提出中药干预策略与方案,由此以方-证对应的原则遣方用药,方药的演变过程、确定过程、回顾性研究与前瞻性研究以及用药的一致性等均应提供相应的证据,因此,在新药研发过程中应对三结合证据体系中“结合”与“证据”给予高度重视。

3 制备工艺的“有效性”获取

中药处方是中医理论的载体,反映中医对疾病客观认识的前提下的药物干预思想和治疗原理,体现理、法、方、药的科学内涵。中药制剂(新药)是

中药有效性的载体,是在反映处方科学原理的基础上,通过复杂化学物质体系针对疾病病理机制的多元生物效应。因此,中药新药的“有效性”具有广泛的科学内涵。在处方-制剂之间,存在“有效性获取”的关键环节,即中药的制备过程。制备工艺是决定处方中医理论和临床功效向新药制剂传递的关键因素。

3.1 基于“病-证-方-药-物-效-工-剂序贯思路”的制备工艺设计^[8]

复方中药新药多为病证结合的复方制剂,其有效性是建立在方-证(病)对应的基础上的综合获益与临床价值,体现理、法、方、药的基本思想。进一步,中药的有效性是其复杂化学物质基础的多元生物效应,存在物质-效应的关联与对应关系。中药新药制备工艺是以获取药效物质基础为形式,以获取其多元功效即“有效性”为最终目的。为此,笔者提出:针对中药复杂体系特点,以“病(疾病)-证(证候)-方(处方)-药(药味)-物(物质)-效(药效)-工(工艺)-剂(剂型)”八位一体的递进性关联思维为依

据,建立中药新药制备工艺的设计思路。

3.2 基于整体化学轮廓的工艺参数优化方法^[9]

基于中药多成分整体功效的认识,承认方剂配伍各药味的地位(君、臣、佐、使)与作用,显然单一成分转移率难以体现工艺的合理性,不能满足中药新药工艺参数优化的要求。笔者基于中医理论和复方中药复杂体系作用原理和多成分、多靶点的特点,针对目前中药复方提取方法局限性和技术瓶颈,提出了源于临床疗效的中药复杂体系活性物质群的有效获取策略,建立以全息指纹图谱技术为核心、整合中医理论与药效学评价的中药提取优化方法。该方法以中医理论及处方中各药味的地位(君臣佐使)及功效(功效药队)为依据,以各药味中指纹峰的转移率为评价指标,以正交、均匀以及星-点设计方法,并结合药效筛选进行综合评价,该方法突破点一指标的局限,更能多层次、多角度评价和优化制备工艺路线和工艺参数,有利于“有效性”的整体获取(图1)。

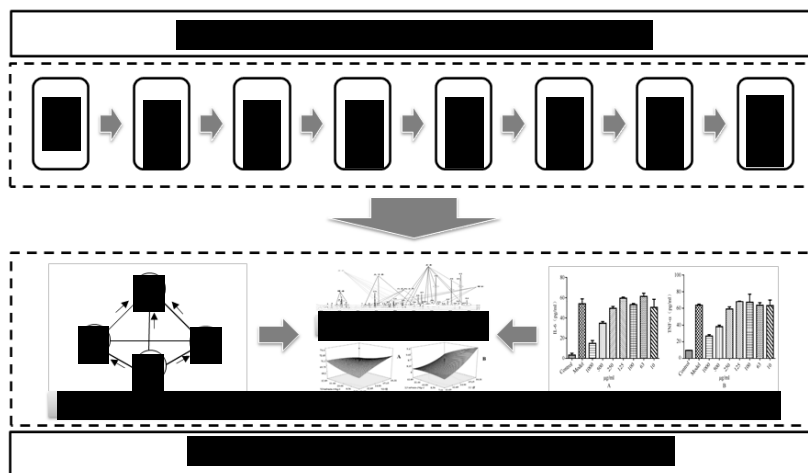


图1 “全息指纹图谱技术”为核心的提取优化研究示意图

Fig. 1 Schematic diagram of extraction optimization research with “holographic fingerprint technology” as core

4 基于药效物质基础传输与体内过程的释药技术与剂型的选择

完成“有效性获取”之后,尚需以一定的剂型为载体,通过合适的药物传输途径和体内过程才能发挥新药对疾病的治疗作用。因此,在“物质”与“效应”之间,存在“药代”这样一个桥梁。虽然中药新药研发不强调硬性规定进行药动学研究,但药动学的观念和思路应贯穿中药新药研发过程的始终。通过药物成分的释放、吸收、代谢以及组织分布研究,可以阐释中药作用的最终“效应物质”和组织靶向性,并为剂型的选择和释药技术的运用提

供理论和实验依据。

5 基于质量标志物(quality marker, Q-Marker)的质量标准和质量控制体系的建立

中药 Q-Marker 是刘昌孝院士^[10]于 2016 年提出的中药质量新概念,并进行实践研究形成核心理论,指导中药质量研究和质量控制体系建设^[11-15]。

中药 Q-Marker 源于中医理论和配伍环境、体现了中药的有效性的完整表达、面向中药的全生命周期、并体现物质基础的特异性和质量控制指标的专属性,回归了中药质量的本质内涵,是统领中药质量研究、质量评价、质量控制和科学监管的核心概

念和有利抓手。中药 Q-Marker 已成为行业广泛认同的中药质量研究新概念,并提出以 Q-Marker 为点,以多指标含量测定为线,以指纹图谱(特征图谱)和生物评价为面来完善现有中成药质量控制的标准^[16]。中药 Q-Marker 的提出为中药质量研究和全过程控制提供了很好的指导意义和研究思路^[17]。

中药 Q-Marker 反映质量控制的发展方向,符合中药新药研发的技术要求,应成为中药新药质量研究和质量标准建立的重要依据和技术方法。以中药 Q-Marker 为核心概念与统领,可贯穿中药新药研发的整个过程,指导工艺筛选与参数优化、药效与作用特点研究、质量标准建立,并延伸至质量控制体系直至上市后的科学监管体系建立,更有利于全研发链的贯通与传递。

6 中药新药研发中的成药性评价

中药新药研发是一项系统工程,涉及新药发现(或处方来源、临床人用经验)-成药性评价-临床前研究-临床研究-产业化转化等多个环节,其中,“成药性评价”最为关键。成药性评价是判定和回答 1 个有效处方(制剂)或活性化合物(提取物)是否具有开发成新药潜力的重要环节。成药性评价涉及临床价值、技术可及性、药物经济学因素等核心内容。

6.1 优效性(优势与作用特点)和临床价值

中药新药研发的目的是解决疾病的临床治疗问题,一个中药新药必须凸显在现有临床环境及疾病干预路径和手段中的贡献与核心价值。因此,成药性评价应针对上述问题进行科研设计和实验评价。成药性评价应直接面对以下几个方面:①处方特点及临床定位;②核心模型与金指标的选择;③阳性药的选择;④优势、特点与临床价值的评价。中药新药的临床价值不求“包打天下”,而是在现有的治疗手段和药物中,体现新药的自身贡献和存在价值,在临床治疗方案中扮演好自己的“角色”;同时也应重视和面对现有的治疗手段和药物,简单重复不具明显特色和优势的品种已不能满足现行中药新药注册要求,研发主体应主动与临床需求及注册要求形成共识,才能从疾病的干预原则和干预路径中凸显中药新药的作用特点、比较优势与核心价值。

6.2 技术可及性

技术创新是实现新药创制高质量、高效率、快转化的重要因素。中药新药研发涉及多学科的理论知识和关键技术。新药研发必须面对诸多关键技术

难点,整合多学科的知识和技术方法,探寻技术创新的关键路径。新药研发必须实现技术突破,整合研究、组合式创新可能是最现实的路径和方法,如通过理论分析和实验研究,关联物质基础-体内过程、体内暴露-生物效应、剂型选择-释药规律以及配伍规律-协同生物效应的关联规律,研究、表征和评价中药新药的整体有效性、临床综合获益及特点等。技术可及性是新药研发的现实条件,是完成新药研发系统工程的根本保障。

7 工程化研究与产业化转化

中药新药研发是应用性质的研究,工程化研究是重要环节,中药新药产业化是实现科研成果转化的最终标志。诸多失败案例的主要原因都是缺乏工程化设计思路,上游的基础研究不能向下游产业化顺利转化,造成新药成果的天折。从理论→实验室→中试放大→产业化转化是一项系统工程,从指导思想需要“一以贯之”,保证有效性的顺利传递和质量的一致性;在技术指标上要保证工艺参数的传递和质量放行。特别需关注生产设备种类、型号、生产方式等方面的个性化因素,确保质量一致性的前提下的工艺落地。

8 中药创新研发思路

中药新药研发面向人民生命和健康,通过产业的制造生产,应用于临床实践,承载着重要的责任和使命。因此,需要传承精华、守正创新,坚持中医理论与现代科学技术方法相结合;规范性研究与创新思维、模式相结合,改变新药研发低水平重复和转化效率慢的局面,实现新药高水平、高效率、快转化的目的。

8.1 坚持中医药理论、凸显中药的特色与优势

中药新药研发一定要坚持中医药理论,重视临床实践经验,这既是中药新药研发的优势所在,又是中药新药的立命之本。临床价值是新药评价的核心要素,应在现有的疾病干预手段和治疗药物中体现新药不可或缺的贡献和价值。应分析对比中、西医学体系对疾病认识的异同,干预手段和路径的差异,找出中医理论体系的优势和优势病种;进一步针对现有治疗方案中存在的 key 问题,提出中医药的解决方案;再分析现有药物中的缺陷和不足,针对性研发具有明显优势、特点和临床价值的中药新药。

8.2 规范性研究与创新思路和方法

与其他基础性研究不同,中药新药研发需要严

格按照国家新药注册法规要求研发、申报和注册,在研究实验上不能“天马行空”,脱离法规要求;同时,新药研发又是创新性很强的工作,在思维和模式上不能“墨守成规”“囿于框框”。要处理好规范性研究与创新思路方法之间的关系。在中药新药研发过程中,宽广的视野、多学科知识的整合、融汇与贯通以及创新的研究模式与技术方法都是十分必要的。

8.3 “物质-药代-功效”关联的中药创新研发模式

基于中医理论,以临床为核心、以需求为导向是中药新药研发的基本原则。由此出发,尚需破解其中“中医理论”和“临床价值”的内涵,才能找出新药研发的共性技术路径。笔者提出以中医理论

为依据,以“有效性”为核心,以“物质”为载体,以“药代”为二者之间的桥梁,建立“物质-药代-功效”关联的中药创新研发模式(图2)。“有效性”体现中医理论和临床价值的科学内涵,以处方为形式(方-证对应),以制剂为载体,以物质基础通过药物传输及体内过程实现多元生物效应的表达。

以“物质-药代-功效”关联的中药创新研发模式,可直接面对物质基础-体内过程、体内暴露-生物效应、剂型选择-释药规律以及配伍规律-协同生物效应的关联规律等新药研发过程中的关键问题,紧紧围绕新药“有效性”和“临床价值”进行全链条的研究评价,提高新药研发的质量。

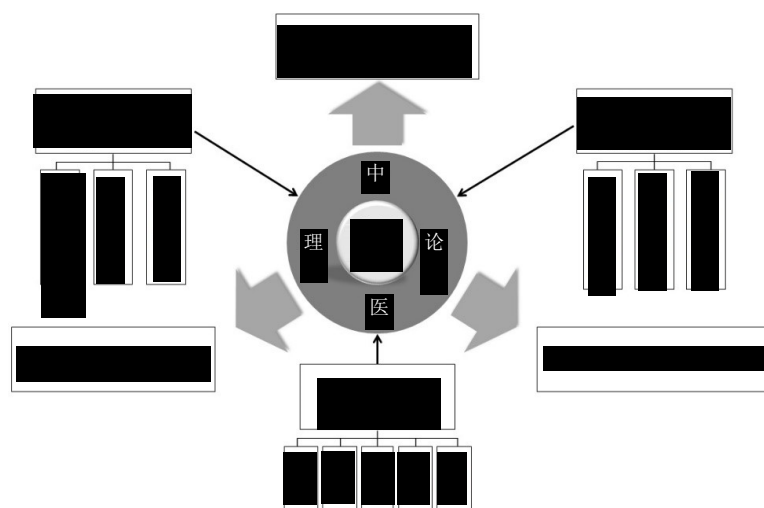


图2 “物质-药代-功效”关联的中药创新研发模式

Fig. 2 Innovative research and development mode of TCM related to “substance-pharmacokinetics-efficacy”

本课题组构建的“物质-药代-功效”关联的中药创新研发系统模式,是以成分体内暴露及其动力学行为为纽带和关键环节,并关联中药化学物质组及其生物效应表达的复杂关联关系,以此作为中药新药研究的整体视角,直接面对中药药效物质基础不清、体内过程不明、药代和药效关联关系不清以及药效表达认识不完整的关键问题,构建相关的关键技术和研究路径,用于阐释中药复杂体系作用原理,指导新药开发以及中药大品种临床价值深度挖掘。

8.4 系统工程设计理念和中药研发保障体系

中药新药研发需要运用多学科的知识进行整合研究;是一项系统工程,包含新药发现-成药性评价-临床前研究-临床研究和产业化生产转化等多个环节,需要以系统工程的理念“一以贯之”;同时,

需要建立系列共性关键技术,解决新药研发过程中的难题;最后,需要建立保障体系,从知识产权、注册保障、投入机制、成果管理等方面提供保障,实现中药新药研发的高水平、高效率 and 快转化的目的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘昌孝,张铁军,何新,等.活血化瘀中药五味药性功效的化学及生物学基础研究的思考[J].中草药,2015,46(5):615-624.
- [2] 张铁军,刘昌孝.中药五味药性理论辨识及其化学生物学实质表征路径[J].中草药,2015,46(1):1-7
- [3] 中华人民共和国中央人民政府.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].[2021-02-03].
http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm.

- [4] 国家中医药管理局. 国务院办公厅印发《关于加快中医药特色发展若干政策措施的通知》[EB/OL]. [2021-02-03]. <http://www.satcm.gov.cn/xinxifabu/guowuyuanxinxi/2021-02-09/20093.html>.
- [5] 王停, 林红梅, 于江泳, 等. 基于新法规下的中药创新药研发策略 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(12): 3150-3155.
- [6] 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《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》的通告(2020 年第 37 号)[EB/OL]. [2021-02-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201105141913181.html>.
- [7] 孙昱, 孙国祥, 李焕德. 人用经验在中药新药申报中的应用研究与中药新药申报的拓展思考 [J]. 中南药学, 2020, 18(12): 1941-1944.
- [8] 赵平, 许浚, 张铁军, 等. 病-证-方-药结合探析左金丸配伍的科学内涵 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(23): 3380-3385.
- [9] 胡乔, 肖瑞颖, 廖茂梁, 等. 多指标成分测定结合全息谱法优化夏黄颗粒的提取工艺 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(3): 236-241.
- [10] 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.
- [11] 刘昌孝, 张铁军. 中药质量标志物理论与实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2019: 10.
- [12] 张铁军, 许浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物 (Q-marker) 研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [13] 张铁军, 王杰, 陈常青, 等. 基于中药属性和作用特点的中药质量标志物研究与质量评价路径 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1051-1060.
- [14] 白钢, 侯媛媛, 丁国钰, 等. 基于中药质量标志物构建中药材品质的近红外智能评价体系 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 197-203.
- [15] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [16] 胡晓茹, 王海南, 王亚丹, 等. 中成药质量控制的思考与建议 [J]. 中国食品药品监管, 2021(9): 10-15.
- [17] 阳长明, 杨平, 刘乐环, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究进展及对中药质量研究的思考 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2519-2526.

[责任编辑 王文倩]