

• 专 论 •

数智中药：现代中药数智化升级与创新发展的

胡蕴慧^{1,2}, 刘 朋^{1,2}, 熊皓舒^{1,2}, 王文佳^{1,2}, 章顺楠^{1,2}, 马晓慧^{1,2}, 何 毅^{1,2}, 闫凯境^{1,2}, 闫希军^{1,2*}

1. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

2. 现代中药创制全国重点实验室, 天津 300193

摘 要: 中医药是中国传统医学的重要组成部分, 也是我国宝贵的文化遗产和重要资源。如何实现中医药的传承创新、可持续且高质量发展, 是当前面临的重要课题。鉴于此, 笔者提出了“数智中药”这一概念, 并以中医药多维信息数智化作为实现数智中药的基础与技术手段, 围绕组方配伍数智化、物质基础数智化、量时毒效数智化、生产质控数智化和消费认知数智化几个方面进行思考与论述。以期在未来打造用药精准、配伍合理、生产精智、质量可控、临床精准、疗效确切的创新中药产品, 为维护人民健康安全、构建人类卫生健康共同体做出更大的贡献。

关键词: 数智中药; 中医药数智化; 组方配伍; 物质基础; 量时毒效; 生产质控; 消费认知

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)01-0001-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.01.001

Digital & intelligent Chinese materia medica: Upgrade and innovation of modern Chinese materia medica

HU Yunhui^{1,2}, LIU Peng^{1,2}, XIONG Haoshu^{1,2}, WANG Wenjia^{1,2}, ZHANG Shunnan^{1,2}, MA Xiaohui^{1,2}, HE Yi^{1,2}, YAN Kaijing^{1,2}, YAN Xijun^{1,2}

1. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. National Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin 300193, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) is an important part of Chinese culture, as well as a valuable cultural heritage and resource of China. The challenge we face is how to inherit and innovate, and to achieve sustainable development of TCM with high quality. In view of this, the author proposes the concept of “Digital & intelligent Chinese materia medica”, and take the digitalization and intelligence of multi-dimensional information of TCM as the basis and technical means to realize the “Digital & intelligent Chinese materia medica”. In this article we discussed several aspects including the digital and intelligent TCM formula, digital and intelligent TCM material basis, digital and intelligent dose/time/toxic effect of TCM, digital and intelligent production and quality control, as well as digital and intelligent consumer cognition. In the future, we hope to create innovative TCM products with accurate herbs, rational compatibility, intelligent production, well-controlled quality, clinical accuracy and definite effect, so as to make greater contributions to maintaining people’s health and safety and to establishing a global community of health of all.

Key words: Digital & intelligent Chinese materia medica; digitalization and intelligence of TCM; combination of prescriptions; material basis; dose/time/toxic effect; production and quality control; consumer cognition

中医药作为中国传统文化之瑰宝, 凝聚着深邃的哲学智慧和丰富的实践经验, 对于治疗各种常见病、慢性病、疑难杂症等具有特殊的作用与疗效。

随着当前健康中国战略的开展及推进, 对中医药提出了“传承创新发展中医药”“发挥中医药特色优势”等要求和期望, 使中医药在服务广大人民健康

收稿日期: 2023-10-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82272639)

作者简介: 胡蕴慧, 副研究员, 从事中药网络药理学与系统生物学研究。E-mail: tsl-huyunhui@tasly.com

*通信作者: 闫希军, 博士, 从事中药创新研发与国际化研究。E-mail: yxj@tasly.com

中的地位愈发重要^[1-2]。现代中药作为一种商品，具有安全、有效、质量稳定的基本属性，是将现代科学知识 with 先进技术相结合，对现有中药有效方剂如中医古籍、经方验方和民间药方等进行研究和验证，并将其用于现代临床实践以发挥其疗效和价值^[3]。相较于传统中药，现代中药围绕药材种植、制剂生产、药理药效研究及临床应用等方面，以现代科学的思维方法，实现了跨学科、多层次、全方位的知识融合。但由于中药原料质量差异较大、成分复杂多样、体内代谢过程模糊不清等问题，现代中药产业依旧存在一些瓶颈。再者，相对于化学药，中药往往基于临床经验和传统理论，缺乏大规模、高质量的临床研究证据与系统科学验证，某种程度上制约了其临床应用与国内外推广。随着大数据、云计算等数字化技术与以深度学习、大语言模型等为代

表的人工智能技术的飞速发展，“数智化”已成为推动中医药行业发展的新动力。

1 数智中药

数智中药是在中医药与患者海量信息数字化的基础上，将中医药理论知识和临床经验与大数据、云计算及人工智能等现代科技相结合，实现药效物质明确、药效机制清晰、生产制造全线全面数字化和智能化，达到用药精准、配伍合理、生产精智、质量可控、临床精准、疗效确切的现代创新中药。与传统中药、现代中药相比，数智中药的发展能够提高中药产业的效率、质量和安全性（表 1）。数智中药也为中医药的国际化提供了新的途径，使中药的研究和应用可以更好地与现代医学相结合。其发展对于中药产业和中医药事业的可持续发展具有重要意义，为中医药的传承与创新提供了新的思路和方法。

表 1 传统中药、现代中药与数智中药的核心特点

Table 1 Core characteristics of traditional Chinese medicine, modern Chinese materia medica and digital & intelligent Chinese materia medica			
特点划分	传统中药	现代中药	数智中药
发展范式	传承：中医药典籍	发展：用现代科技诠释中医药	创新：集成中西理论/技术，融合创新
药材质控	经验化：人工筛选、以形定质	标准化：种植规范、质量检验	数智化：智能鉴别、全程追溯
生产方式	手工操作、半机械化、机械化	规模化、自动化	数字化、智能化
生产质控	凭借形、性、味判断，无明确标准	单一/少数几个有效成分或分析标记物、指纹图谱	基于量效关系、靶点网络、分子机制的成分及活性精准控制
组方来源	典籍、验方	典籍文献、验方+现代筛选技术	遵循中医配伍规律的 AI 创新数智组方
功效主治	描述宏观抽象	功效清楚、主治明确	临床定位清晰、患者用药精准
科学内涵	成分靶点均不清晰，宏观但模糊	物质基础基本明确、作用靶点逐步清晰，从宏观到微观	证病网络、药物与疾病网络数智化、物质基础/作用网络微观清晰、宏观系统，宏观微观有机结合

数字化的中医药信息与人工智能算法是实现数智中药的重要技术手段，通过利用大数据、云计算、人工智能等技术，以数智化创新为核心驱动力，以中医药大数据为重要载体，将中医药理论、患者信息等数据进行数字化处理，构建多种人工智能计算模型后加以使用，是在经过中药现代化的发展之后，迈向新阶段的中药新范式。数智中药的创新发展旨在促进中医药的传承和创新、发扬中医药特色优势、实现中医药标准数智化管理、提升中医药的科学性与实践规范性、为患者提供高质量的中医药服务与健康管理。

2 数智中药的基础：中药全链条数智化

中药数智化是利用人工智能和大数据分析等新

一代信息技术，将中药从研发、生产到临床应用的全链条进行连接，实现中药标准化、数字化和智能化的监测和管理体系，进而推动中药产业的可持续发展，为数智中药的实现奠定基础。中药数智化研究作为实现数智中药的重要前提与核心基础，主要包括组方配伍数智化、物质基础数智化、量时毒效数智化、生产质控数智化和消费认知数智化 5 大方面。

2.1 组方配伍数智化

中药组方是在中医理论的指导下，运用一定的理法将治疗某种病证的不同性能与功效的药物有机组合起来。中医理论认为：“药有个性之特长，方有合群之妙用”，配伍是中医学辨证用药的特色，具有目

的性、动态性、环境适应性等特点。2021 年清华大学课题组提出基于深度神经网络的、联合宏观表型和微观分子多层次信息推荐中药处方的智能系统,该系统能根据患者的个性化电子病历智能推荐中药处方,推荐处方命中率比随机森林算法提高了 46.9%;比没有添加微观分子信息的算法的命中率提高了 17.3%,该系统能够较好传承与挖掘国医大师的处方经验,辅助中医临床诊疗^[4]。北京交通大学课题组基于倾向病例匹配、复杂网络分析与富集分析的多阶段分析方法以推荐针对特定病症患者的有效中药组方,该团队还开发了一套基于中医药网络医学理论预测中药疗效的方法,发现中药“辨证论治”的传统治疗原则可以通过中药与疾病症状在蛋白-蛋白相互作用网络上的拓扑邻近关系得到合理解释,并通过真实世界临床数据进行了验证^[5-6]。另外亦有多项研究以基于中医知识图谱或患者舌图像数据进行组方推荐的智能化系统^[7-8]。随着科学技术的发展,基于大量临床、药物数据进行人工智能算法与模型的建立及迭代优化,挖掘临床处方经验与配伍规律,进而对已有的临床经方进行智能优化或进行智能推荐中药处方,可将过去仅靠临床经验的组方方式,升华为临床经验结合现代医药研究大数据的组方理念,成为传承与发扬中医药事业的一个重要方向。

2.2 物质基础数智化

中药组方成分复杂,对其进行物质基础与作用机制的研究是保证中药安全、有效、质量可控的重

要步骤,已成为现代中药研究的核心内容^[9-10]。随着现代科学技术和多学科研究方法的不断发展,对于单味中药的成分组成、含量测定、药效靶点及其作用机制已积累了大量的研究数据(表 2)。如由中国科学院计算技术研究所赵屹教授和吴杨教授团队合作搭建的本草组鉴(HERB)数据库,为现代中药与天然产物的创新发展奠定了基础^[11]。近期,张卫东教授团队构建了国际上最大的基于中药活性成分的药物转录图谱平台(Integrated Traditional Chinese Medicine, ITCM)^[12],对 496 个中药单体成分进行了转录组学检测等多维度分析,全面解析其作用机制并通过可视化进行多维呈现,助力中药来源单体成分的创新药发现。天津中医药大学张伯礼院士提出了组分中药的理念,提取中药的有效成分群并明确组效关系,利用有效组分或有效部位进行配伍制成现代中药。另有研究团队已尝试将中药药效物质高通量筛选实验方法与人工智能算法相结合进行研究,提示基于高精度、多维度的物质基础研究数据正在结合人工智能算法推进数字化技术升级^[13-14]。此外,天然产物数据库(Natural Product Activity and Species Source, NPASS)^[15]、民族药物数据库(Chinese Ethnic Minority Traditional Drug Database, CEMTDD)^[16]及中药成分与靶标蛋白相互作用 BATMAN-TCM 2.0 数据库^[17]的搭建与更新,为进一步实现物质基础数智化研究提供了资源和平台。

表 2 中药物质基础数智化研究的初步探索

Table 2 Preliminary exploration of digital & intelligence on material basis of Chinese materia medica

方法和数据库	研究内容	意义	文献
HERB	集成及建立中药-靶标、中药-疾病和成分-疾病间的典型关联	为支持和指导现代中药和天然产物的创新发展提供数据支持	11
ITCM	多尺度分析中药活性成分,全面解析作用机制,可视化进行多维呈现	促进中药来源创新药物发现	12
药效物质多模态辨识	多尺度辨析中药成分和生物效应的关系,辨识中药药效物质及其整合调节作用	实现中药物质基础研究从低效到高效的跨越	13
高效薄层色谱+人工智能算法	建立中药产品质量控制新方法	提供定性数据快速确定中药材关键标准品,推进中药物质基础数字化研究升级	14
NPASS	建立并提供天然产物的结构、活性及物种来源等信息	为促进药物发现、功能性食品开发及中药物质基础的研究和探索提供资源	15
CEMTDD	系统收集整合民族药材相关信息	为中药民族药物物质基础和作用机制的现代化研究提供了平台	16
BATMAN-TCM 2.0	整合数据库、文本挖掘及预测的已知中药成分与靶标蛋白的相互作用	有助于全面地认识中药成分与人体的复杂关系,进而助力针对复杂疾病治疗药物的研发	17

尽管目前取得的研究成果意义重大,但中药的物质基础及作用机制复杂,中药在体内可产生多种代谢物质,且代谢物质间也可能相互影响。虽有研究利用代谢组学技术对中药在体内的潜在有效成分进行表征^[18-20],但数据积累相对匮乏且非常零散。目前的中药效物质基础研究技术仍然不能完全满足药物创新研发的需求,高效的研究方法也仍处于不断开发与优化的过程中。因此,中药物质基础数智化研究是未来支持中医药高质量持续发展的关键环节之一。一方面,中药材不同配伍、剂量、炮制方法、提取工艺、生产剂型等均会影响中药及组方中的组分含量及临床药效,对其进行数智化分析,进行合理的选择、配伍与使用有助于进一步提高中药的有效性与安全性。基于此,刘昌孝院士^[21-23]提出“中药质量标志物”的概念,对中药组方的科学理解和全程质量控制起到了重要的推动作用。另一方面,指纹图谱及其他新兴技术的应用不仅可以反映中药组方整体物质基础情况,还可以反映组方的质量情况,是实现产品科学质量控制与评价产品批次一致性的重要手段。利用指纹图谱检测、多数据库整合与文本挖掘等方法将中药化学成分相关的多证据支持的“黄金”信息进行数字化处理,包括其含量、组织定位、药理作用、多组学数据等进行智能化分析与实验验证,可以更全面的理解其科学内涵,为中药的科学使用、生产质量控制指标的合理选择和设计提供依据。

2.3 量时毒效数智化

中医在遣方用药的策略主要以“以效择量、以毒限量、效毒权衡”为原则,因此,明确中药的量-时-毒/效关系,阐明药物的安全性和有效性,在药物非临床研发及临床合理应用中至关重要。量时毒效数智化更是推动现代药物研发的不竭动力,基于海量的药物非临床数据,借助人工智能大数据算法可以有效构建数学模型以预测药物在体内的药(毒)代、毒理、药效等多维效应,同时结合实验验证,从而实现中药量-时-毒/效的清晰化、数智化的目标。如中药定量药理学技术,可通过模型构建来阐明复方中药产品的多成分体内药动和药效作用过程,进而指导中药临床剂量设计和预测不同人群的临床疗效,提升中药临床研发的成功率^[24-25]。目前已探索并初步建立了中药群体药动学 (population pharmacokinetics, PPK)、基于整合模式下的药动学-药效学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK-PD)

等模型,应用于复方丹参滴丸等复方中药品种的临床给药剂量和给药频次的方案设计中^[26]。此外,利用最新人工智能模式的识别能力来捕获不为参数化模型所知的特征,增加了药物发现过程中预测临床药动力学的能力^[27];在药效研究方面,基于包含丰富生物信息数据的 The Library of Integrated Network-Based Cellular Signature (LINCS) 数据库能够对上万种化合物不同剂量下对应的不同转录组学数据表征化学药的量效关系^[28]。尽管目前能够提供药物量时毒效预测方法的研究多聚焦于化学药,但这些研究的方法与成果为中药成分、尤其是单体成分的研究提供了宝贵的参考信息。2017 年起,天士力医药集团股份有限公司全力打造的“星斗云”中医药特色数智平台,充分挖掘了中医药传承多年的人用经验数据并融合了多组学、网络药理学、化学信息学和系统生物学等多学科技术,建立多个中医药特色算法模型,形成了全面的中医药结构化数据库,对于中药和疾病机制深度解析与指导中药新品种开发发挥了重要作用。在毒理研究方面,多个开源数据库将人工智能方法应用于预测药物的潜在毒性,如 The Toxicology in the 21st Century (Tox21) 数据库和 Comparative Toxicogenomics Database (CTD) 数据库都包含了大量的药物靶点与毒性预测信息,可以有效预测化学药的安全性^[29]。2023 年,天津中医药大学李遇伯教授团队构建了中药系统毒理学数据库 (Traditional Chinese medicine system toxicology database, TCMSTD),是国内首个关注中药安全性问题的信息共享平台,该数据库系统整合并分析了中药毒性的研究结果,成功构建了基于人工神经网络与支持向量机算法的模型,用于预测中药成分的毒性作用和相关靶点,弥补了中药毒效相关数据整合与预测方法的不足^[30]。药物代谢是指药物在人体内发生的生物化学过程,这个过程会影响药物的整体疗效与不良反应。在这方面人工智能技术通过对大量的已知药物代谢数据进行分析,形成药物代谢预测模型。这个模型可以较为准确地预测未知药物的代谢途径与潜在代谢产物,进一步提供药物开发与优化的方向与方法。近期,国家蛋白质科学中心李栋团队建立了首个系统收集中药方剂和中草药相关入血成分的数据库,包括血液中实验检测到的原型物和代谢物,及相应的详细检测条件,该数据库收集了 192 个方剂和 194 个中药的 1 816 种血液成分的化学结构,并整合了相应的理化、吸收、

分布、代谢、排泄、毒性信息及相关靶点、途径和疾病的注释,此数据库的建立有助于阐明中药的核心有效成分及相应分子机制,助力更高效地发现具有高生物活性和高生物利用度的中药来源相关化合物^[31]。

人工智能和机器学习技术的不断发展为推动中药药动、毒理、药效研究提供了机遇的同时也面临挑战。中药成分的复杂性与制备过程的不统一均会导致同一中药复方量时毒效关系的显著差异;即使针对生产流程标准、批次稳定的高质量现代复方中药,也需要更先进的人工智能模型对多维数据(包括患者的临床信息,药物的临床使用剂量、毒性剂量、用药时间、量效关系,药物成分的组织分布与药动学信息,患者临床转归包括的多时间点、多指标的对应关系和疗效及非疗效相关数据的对应关系等信息)进行全方位收集、清洗、提取、分析、建模、评价等,才能够为中药的临床安全合理使用与多适应证拓展提供有价值的参考信息。

2.4 生产质控数智化

中药产品质量是保障中药安全、有效、稳定及可控的前提,中药生产过程和质量控制技术的大力发展是保障中药产品质量的重要措施,也是引领中药产品提升的关键路径。在国家制造强国战略引领和推动下,中药制造业与新一代信息技术深度融合,加快了中药产品向高端化、智能化及绿色化方向的发展^[32]。中药产品是一种复杂的多组分物质体系,其原料药材的质量具有天然的变异性,如何使用化学组成差异较大的药材原料,制造出质量一致的中药产品,始终是世界性难题,唯有通过中药制药工程科技创新方可破解。对中药质量与工业制造的特点与痛点进行具体分析:中药药效由多成分协同发挥,质量控制需要考虑多个成分的种类、含量及比例关系;中药制造受物料、工艺、装备等要素的交互影响,工艺方法需适用于药材质量天然变异及过程物料质量波动,装备研制与产线升级需符合物料质量属性与工艺控制要求;中药制造过程是多输入、多输出、多目标协同控制的复杂工业过程,需以多目标多尺度的控制需求为目标进行全过程质量控制技术开发。因此,中药工业制造主要面临着质量控制指标设计、工艺与装备研制、过程质量控制技术开发等科学问题。

近年来,国内学者对中药生产过程质量控制的数字化和智能化进行了积极的探索。如提出了以数字化

和模型化为特征的全过程实时优化控制模式^[33]、以“源头可控、工艺规范、装备绿色、制造智能”的过程质量控制模式^[34]、以目标成分在制造过程的量值传递规律为基础的过程质量控制模式^[35]、以多源数据融合技术为指导的中药过程检测方法研究^[36]等,极大地丰富了中药生产过程质量控制的内涵。中药制造作为产业链的中间环节,不仅需要承接研发端所获得的产品知识,也需要通过产品价值赋能市场,输出新质生产力。因此,中药产品的生产质控数智化,代表了数智化产业生态下的中药智能制造技术研究的发展方向,也是实现中药产业高质量持续发展的核心竞争力。

生产质控数智化是将数智化技术贯通在生产和质量控制的全流程,以产品质量、生产效率、制造成本多指标协同优化为目标,将过程传感与检测、实时数据采集与监控、工业大数据模型等与药品制造技术相结合,通过对模型的不断优化实现产品质量精良管控、生产制造精益管理、要素资源精准配置。通过将中药处方配伍、药效成分、作用机制、量时毒效的数字化信息导入数智化生产系统,可根据疾病治疗的需求,快速、精准完成质量指标设计、制造工艺开发、生产过程控制模型建立及智能产线建设与实施,以保证制造出符合预期研发目标的药品,并在此基础上实现药品质量的均一、稳定。面向市场端,则可通过输出优质产品质量、标准体系与技术体系,向市场传递临床应用价值。

2.5 消费认知数智化

消费者在早期阶段一般较关注的是产品的疗效、安全性、质量与性价比;随着消费者对产品的逐步了解,越来越多的消费者开始关注产品更深层的内容,如产品的科技创新性、药效机制研究科学性、生产工艺先进性、生产流程智能化及与同类竞品的差异化优势等。随着虚拟现实(virtual reality, VR)和增强现实(augmented reality, AR)等数字技术的快速发展,依托大数据搭建的线上云平台,将药品的信息包括组方配伍、有效成分、生产过程与已有科研成果等内容透明化、公开化,以数字化形式让消费者快速了解药品的信息全貌,不仅能够普及药品的科学内涵,也能促进消费者和产品间的互动与联系,增加消费者对药品的认同感和对生产企业的信赖,从而进一步提升生产企业的品牌价值。不仅如此,随着 ChatGPT 等技术的日益成熟,大数据云平台结合人工智能算法还能够收集消费者的检

索信息与平台交互问答的数据反馈给研发机构与生产企业,帮助了解患者的关注点及背后的临床需求,从而进一步推动产品研发,实现数智中药创新发展的良性循环,使产品疗效高、安全性好。

3 数智中药的目标

数智中药创造的主要目标是以患者为中心,根据患者临床症状和病程,在中医药理论的指导下,通过中医药数智化系统,产生生产精智、质量可控、临床定位清晰、疗效确切、用药精准、配伍合理的现代创新中药。使中药品种从研发端、生产端到应用端全线实现产品精智、定位清晰、用药精准等方面的全面提升,提高患者的认可度及使用度。

3.1 生产精智、质量可控

面向数智中药的中药智能制造应以“工艺最精、污染最小、能耗最低、流程最短、投资最少”为目

标,在保障产品质量的同时,充分提升中药产业在柔性、绿色、精益、集成等共性技术方面的能力。开发柔性工艺系统、装备与产线用以匹配前端研发目标,构建绿色生产体系实现药材资源、能耗、物耗的优化利用,建设精益生产管理体系保障人机料法环的高效协同管控,集成全产业链、全生命周期的业务与资源,重构产业价值链,输出基于数智融合的新质生产力。在实现数智中药的过程中,是以大数据、大模型、信息技术、制药技术的深度融合为前提,以数字化、智能化系统为基础,以共性技术突破为核心任务,将生产精智、质量可控的理念贯穿在中药生产制造的每个工艺环节中,最终达成以疗效为导向的中药质量精准控制、以效能为导向的高效低耗中药智能制造双目标,进一步推动中医药事业的高质量发展。见图 1。



图 1 面向数智中药目标的中药智能制造蓝图

Fig. 1 A blueprint for intelligent manufacturing of traditional Chinese medicine

3.2 临床定位清晰、疗效确切

中西医结合、衷中纳西,即充分运用中医和西医的诊疗优势,可以更全面地了解患者病情,在明确疾病临床定位的基础上给予更加合理的中西医联合治疗指导,从而更有效地对患者进行治疗。通过大数据和人工智能技术,充分分析患者的中西医疾病特征信息(包括中医望闻问切“四诊合参”收集的疾病信息,西医的生化、影像、病理、遗传等现代医学信息)及针对该疾病已上市的化学药信息,甚至结合患者的基因组学数据信息更加全面的对疾病形成更加清晰的多维度“数字画像”,以更精准地指导治疗该疾病的数智

中药研发,以期在未来的临床使用中,获得更合理的中西药联用方案推荐,最终提高对患者疾病的治疗效果,减少不良反应的发生,使患者更多获益。此外,数智中药的疾病人群定位更加清晰精准。通过对药物成分、机制、量时毒效、疾病数据等多方面特征学习,构建相应计算模型以寻找药物最佳适用人群,并根据患者个体情况提供最佳的服用方式和使用剂量,更好地改善目标患者的疾病转归、提高治疗效果和生存率等。临床定位清晰、结局可知旨在为每个患者提供量身定制的中医药诊疗方案,以最大程度地提高治疗效果,避免不必要的治疗,从多方面使患者获益。

3.3 用药精准、配伍合理

根据中药的性味归经、功效作用等特点，借助数学模型和算法分析中药的组分、药理作用、相互作用等信息，结合患者的具体情况，实现中药的精准配伍与合理性评估，以最少的药味组成实现最佳的治疗效果，避免超大复方的使用，精简药材选择，减少患者的用药困扰与用药成本，提高患者的依从性，同时能够发挥药物的协同作用。实现用药精准、配伍合理，在世代传承中保持经典名方原始的特色和疗效，对于中医药的发展具有重要意义，但不可否认由于受古今药材的道地性、珍稀性等的影响，如果一味保持原方中药材的品种甚至剂量的不变不为明智之举，因此针对某些经方验方中的特殊药材需要寻找合理的替代药材，积极寻找和开发经典方剂中道地药材或珍稀药材的替代品是推进中医药高质量发展的重要举措。借助数智化技术分析道地药材、珍稀药材的化学成分、药效靶点、药理机制等多维因素，利用机器学习算法建立模型，最终在已

知药材库中寻找合适的替代品，不仅可以实现中医药事业的可持续发展，亦能实现中药的精准配伍与合理性评估。实现用药精准、配伍合理，另一方面需要紧贴古今疾病变化，切实做到辨证论治。医跟病走，药跟医来。随着时代的发展，人们的生活方式、环境和饮食习惯都发生了很大的改变，这也影响了疾病发生的因素与患者的各种临床表现。一些中医证候可能会有所改变，如现代人普遍面临的压力大、睡眠不足、饮食不规律等问题，可能会导致一些新的证候出现。利用临床大数据和人工智能技术收集的资料，寻找古今疾病证候变化的规律，及时调整对应疾病的证型描述，以证判药、以证组方做到用药精准、配伍合理。

通过以上数智化技术手段，驱动中药产品的高质量创新发展，产生用药精细、生产精智、疗效精准的数智中药；数智中药在大规模生产与广泛临床应用中产生的更多高质量信息进一步反哺于数智化系统，补充数据、优化模型形成良性循环（图 2）。

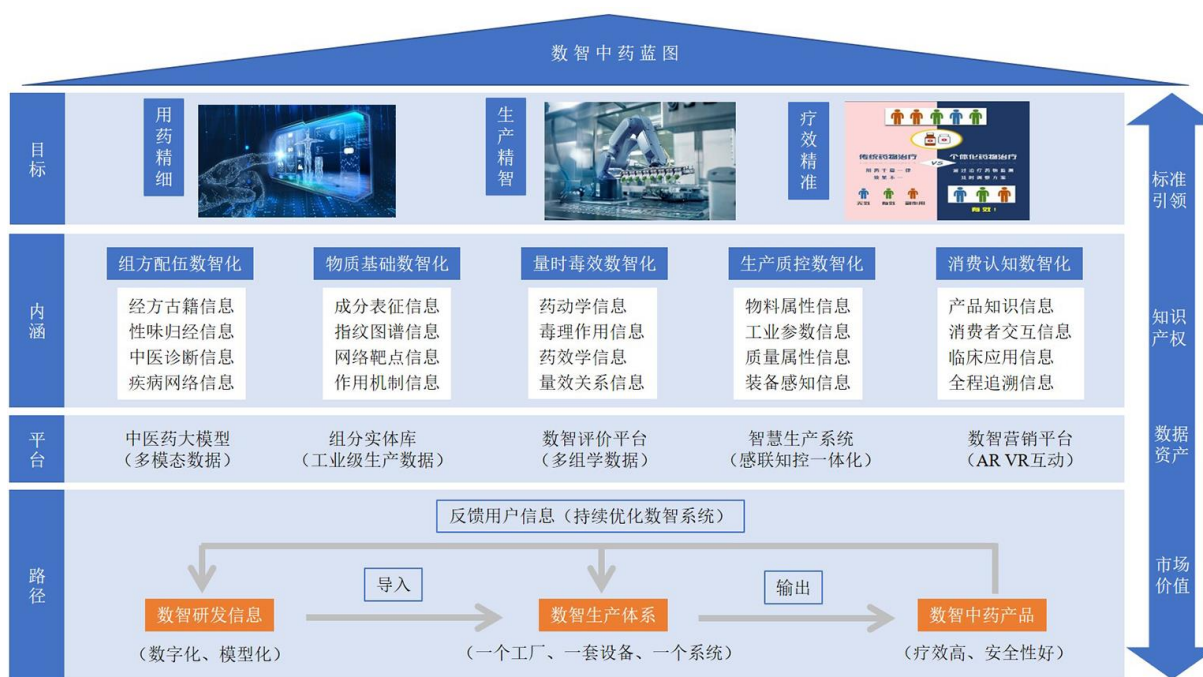


图 2 数智中药的创新发展蓝图

Fig. 2 Innovative development of digital & intelligence Chinese materia medica

4 数智中药的实践探索

作为中药现代化、国际化的标志性企业，天士力医药集团股份有限公司始终坚持创新发展，在中医药产业数智化升级的过程中开展了大量的探索实践。如以国际化和标准化为引领，为实现源头创新，全力打造了“星斗云”中医药特色数智平台。“星斗

云”平台纳入了《中国药典》2020 年版、中老名中医医案、经典名方等信息，建立了全面的中医药结构化数据库。充分挖掘了中医药传承多年的人用经验数据并融合了多组学、网络药理学、化学信息学和系统生物学等多学科技术，建立多个数学模型，对于中药和疾病机制深度解析与指导中药新品种开发发

挥重要作用。目前,星斗云平台已成功积累了 60 TB 特色医药数据资源,构建了多元数据库,包含 1 928 种症状、48 126 首组方,9 122 种中药材、34 967 种成分、13 109 个基因信息及超过 100 万条相关作用关系信息,是最大的非商业化中医学术数据库^[37]。此外,为了进一步推进针对不同疾病的数智药物研发,星斗云平台还整合了全基因组关联分析数据、转录组与蛋白组临床样本数据,可以高效、便捷地实现基于多组学数据的快速挖掘和基于疾病遗传易感性的药物靶点筛选。目前,基于星斗云平台快速精准的文本挖掘算法,通过计算药物靶点和疾病基因的关系,已成功应用于中药组方配伍的优化与评价。利用星斗云平台积累的中药材相关数据完成了多类算法模型的搭建。并已成功利用星斗云平台整合的疾病基因、药物靶点信息和文本挖掘信息,对多个复方中成药的作用机制进行了系统诠释和新适应证的拓展研究^[38-42]。后续还利用星斗云平台上化学信息学相关计算模块成功挖掘并验证了复方丹参滴丸通过抑制赖氨酸去甲基化酶 4A 活性全面发挥抗炎、抗氧化、抗心肌纤维化的作用,从全新的视角系统且详实地论述复方丹参滴丸治疗冠心病的科学内涵^[43]。

此外,中国工程院程京院士团队基于中医药传统理论经验,结合现代生命科学和人工智能技术,以临床功效为导向,构建了大型中药分子功能组学数据库(分子版《本草纲目》平台)。通过鉴定中药对新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)的免疫调节作用,为中药治疗 COVID-19 提供了强有力的数据支持^[44-45]。筛选出治疗慢性心衰新方剂^[46],为复杂疾病的中药创新药物的研发开辟了新路径。该体系将分子信号通路作为分子本草技术的靶点,为药物靶点发现提供了全新视野,以多通路靶点进行药物开发,可以突破单一靶点药物研发难、周期长,停滞不前的困境。也体现了研究者对中药创新产品的开发和转化能力,促进了中医药理论、人用经验和临床试验结合体系的完善,为中国原创药物走向国际、中医药国际竞争力的提升提供了重要的数据与方法学支撑。同时,由中国工程院牵头,浙江大学承建中草药专业知识服务系统(<http://www.ckcest.zju.edu.cn/tcm/>),已初步形成中草药知识学习与分享平台^[47]。该平台提供检索浏览、分析计算和专题应用等知识服务,旨在利用大数据和现代科学技术贯通中医药的多种珍贵数据和资源,为实现中药药物创新和发展奠定基础。见表 3。

表 3 数智中药的实践探索研究

Table 3 Practical exploration of digital & intelligent Chinese materia medica

技术支撑	研究内容	研究结果	文献
“星斗云”中医药特色数智平台	将数百种常见中药材的 28 种性能、38 种功效、物质基础、组学、通路等结构化数字信息提取整合,搭建多种人工智能算法模型并实现多场景应用与探索	为中药材及复方的提供除化学成分结构、作用靶点外的中医药相关独立特征信息,结合中医对疾病的理解与诠释预测小分子药物的潜在新适应证	37
	基于组学与转录组数据分析复方丹参滴丸转录图谱与冠心病各化学药转录图谱的相似性并验证	复方丹参滴丸不仅能显著治疗冠心病,改善心功能,且与他汀类药物联用能进一步提高冠心病治疗效果并降低他汀类药物相关不良反应	42
	收集养血清脑制剂核心成分调控基因,将其与阿尔茨海默病疾病基因进行相关性分析并验证	养血清脑制剂通过调节异常的葡萄糖和脂质代谢相关途径促进肝脏中 β 淀粉样蛋白的降解,为养血清脑丸拓展新适应证提供了重要科学依据	43
分子版《本草纲目》平台	收集并鉴定了 125 种中药方剂对 COVID-19 的免疫调节作用	研究结果证明了中药治疗 COVID-19 的有效性,为中药治疗 COVID-19 提供了强有力的数据支撑	44
	基于高通量筛选,生物信息学和计算机辅助药物设计研究中中药对 COVID-19 相关细胞因子风暴的治疗作用	系统探讨了中药调控 COVID-19 相关细胞因子风暴的分子机制,为阐明中药治疗 COVID-19 的作用机制提供了重要的科学依据	45
	基于分子本草技术,筛选出治疗慢性心衰的黑黄赤珠饮	研究证明其能逆转 90%以上慢性心衰失调的相关信号通路,为中药的研发开辟了新路径	46
中草药专业知识服务系统	利用大数据和现代科学技术贯通中医药数据和资源,形成中草药知识全方位、多角度、高关联的学习与分享平台	将中药作为核心要素,分析挖掘“药方病证”关系,构建不断演化的知识网络,为实现中药创新和发展奠定了基础	47

在对中药产品进行数智化解析的基础上,为进一步开发适用于中药制造过程特点的技术体系,基于多年技术研究成果,天士力医药集团股份有限公司围绕中药全产业链、全生命周期的质量控制要求,首创以“质量数字化”为核心的中药智能制造技术体系(图 3)。该技术实现了质量精准控制与高效低耗制造,涵盖数据分析与监控、生产执行与管理 2 大顶层功能,生产数据在线分析率达 95%以上。并以制造工艺系统得到的工艺知识与过程控制模型为指导,以效能提升为目标,进行装备研制与产线智能升级,首创了高速射流高

频振动分散与超低温气体冷凝智能滴丸装备,建立了微孔均质混合-高频振动滴制-高速涡旋液体冷凝-连续脱油-连续包衣的工艺单元连续式滴丸智能产线,已授权发明专利 18 项。该技术体系经科技成果鉴定,被评为“国际领先”,并荣获 2022 年天津市科学技术进步特等奖^[48]。将科技成果应用于工厂建设,天士力医药集团股份有限公司于 2022 年成功获批国家级智能制造示范工厂。同时,中药产品的质量一致性与质量控制水平得到了显著提升,主要质量指标达到了当前全球制药行业质量控制 6 西格玛目标^[49]。

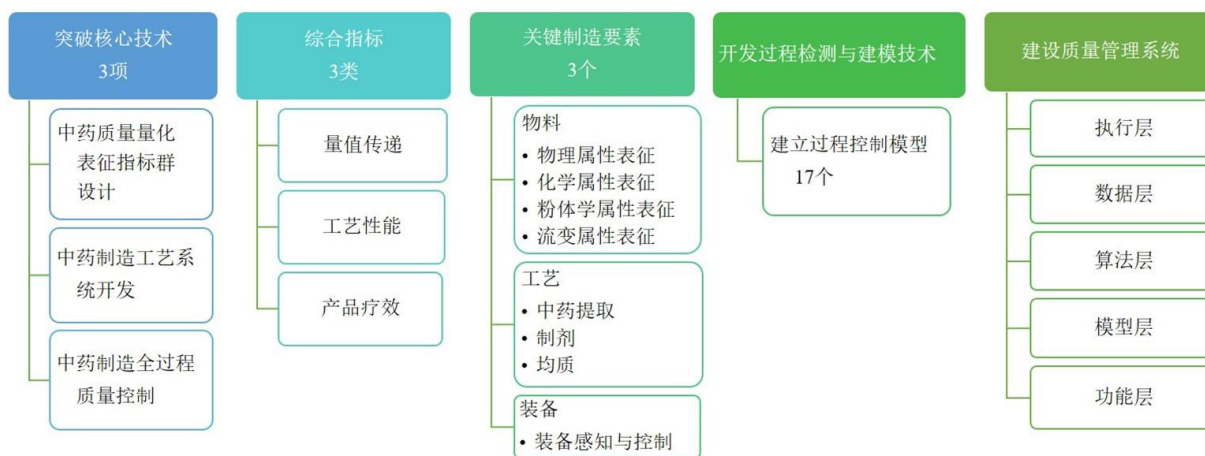


图 3 以“质量数字化”为核心的中药智能制造技术体系

Fig. 3 Traditional Chinese medicine intelligent manufacturing technology system with “quality digitalization” as core

5 展望

“人民健康是社会文明进步的基础,是民族昌盛和国家富强的重要标志,也是广大人民群众的共同追求”,以习近平同志为核心的党中央始终把保障人民健康放在优先发展的战略位置。从传统中药到现代中药,再到数智中药的创新升级,我国中医药事业的发展与时俱进,焕发出新的生机活力。数智中药的创新升级以患者为中心,发扬了中医药特色优势,实现了中医药的传承与创新,以数字化和智能化促进了中药全产业链、全生命周期的升级,进一步推动中医药的标准化与国际化。未来期望中医药数智化进程能够与化学药、生物药齐头并进,真正实现中西医并重,中西药并用。本文谨以笔者的一得之见,希望与同道专家共同交流探讨,齐谋创新,将中医药传统产业继承发展,传承不泥古、创新不离宗,为全面实现“健康中国”、创建和谐社会、推动构建人类卫生健康共同体做出应有贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院办公厅关于印发“十四五”国民健康规划的通知 [EB/OL]. (2022-05-20) [2023-08-24]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2022-05/20/content_5691424.htm.
- [2] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院办公厅关于印发中医药振兴发展重大工程实施方案的通知 [EB/OL]. (2023-02-28) [2023-08-24]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2023-02/28/content_5743680.htm.
- [3] 杨燕, 田成旺. 现代中药发展的几个关键问题 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3346-3350.
- [4] Zhou W A, Yang K, Zeng J Y, et al. FordNet: Recommending traditional Chinese medicine formula via deep neural network integrating phenotype and molecule [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105752.
- [5] Yang K, Zhang R S, He L Y, et al. Multistage analysis method for detection of effective herb prescription from clinical data [J]. *Front Med*, 2018, 12(2): 206-217.
- [6] Gan X, Shu Z X, Wang X Y, et al. Network medicine

- framework reveals generic herb-symptom effectiveness of traditional Chinese medicine [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(43): eadh0215.
- [7] Wen G H, Wang K W, Li H H, *et al.* Recommending prescription via tongue image to assist clinician [J]. *Multimed Tools Appl*, 2021, 80(9): 14283-14304.
- [8] Wang Y H. A novel Chinese traditional medicine prescription recommendation system based on knowledge graph [J]. *J Phys: Conf Ser*, 2020, 1487(1): 012019.
- [9] 张丹参. 中药有效成分的作用机制和物质基础 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 656.
- [10] Ge N, Yan G L, Sun H, *et al.* Version updates of strategies for drug discovery based on effective constituents of traditional Chinese medicine [J]. *Acupuncture and Herbal Medicine*, 2023, 3(3): 158-179.
- [11] Fang S S, Dong L, Liu L, *et al.* HERB: A high-throughput experiment- and reference-guided database of traditional Chinese medicine [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D1197-D1206.
- [12] Tian S S, Zhang J B, Yuan S L, *et al.* Exploring pharmacological active ingredients of traditional Chinese medicine by pharmacotranscriptomic map in ITCM [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 24(2): bbad027.
- [13] 王毅, 张晗, 张伯礼, 等. 中药药效物质多模态辨识方法学及其应用研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(1): 1-6.
- [14] Agatonovic-Kustrin S, Loescher C M. Qualitative and quantitative high performance thin layer chromatography analysis of *Calendula officinalis* using high resolution plate imaging and artificial neural network data modelling [J]. *Anal Chim Acta*, 2013, 798: 103-108.
- [15] Zeng X, Zhang P, He W D, *et al.* NPASS: Natural product activity and species source database for natural product research, discovery and tool development [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1217-D1222.
- [16] Huang J, Wang J H. CEMTDD: Chinese ethnic minority traditional drug database [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(9): 1419-1420.
- [17] Kong X R, Liu C, Zhang Z Z, *et al.* BATMAN-TCM 2.0: An enhanced integrative database for known and predicted interactions between traditional Chinese medicine ingredients and target proteins [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023: gkad926.
- [18] Liu M, Zhao L, Han L W, *et al.* Discovery and identification of proangiogenic chemical markers from *Gastrodiae Rhizoma* based on zebrafish model and metabolomics approach [J]. *Phytochem Anal*, 2020, 31(6): 835-845.
- [19] Wang J Y, Jiang B, Shan Y Y, *et al.* Metabolic mapping of *Schisandra chinensis lignans* and their metabolites in rats using a metabolomic approach based on HPLC with quadrupole time-of-flight MS/MS spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(2): 378-388.
- [20] 崔文博. 防己黄芪汤的整合药物代谢动力学及其组织分布研究 [D]. 太原: 山西大学, 2021.
- [21] 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.
- [22] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [23] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, *et al.* A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.
- [24] 柳祖辉, 褚扬, 马晓慧, 等. 单、多响应群体药动力学采样优化在中药中的应用进展 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4446-4452.
- [25] 金添倩, 褚扬, 马晓慧, 等. 群体药代动力学和药效动力学模型在中药研究中的应用进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(13): 226-233.
- [26] Jin T Q, Liu Z H, Chu Y, *et al.* UFLC-MS/MS determination and population pharmacokinetic study of tanshinol, ginsenoside Rb₁ and Rg₁ in rat plasma after oral administration of Compound Danshen Dripping Pills [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45(4): 523-533.
- [27] Obrezanova O. Artificial intelligence for compound pharmacokinetics prediction [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2023, 79: 102546.
- [28] de Wolf H, De Bondt A, Turner H, *et al.* Transcriptional characterization of compounds: Lessons learned from the public LINCS data [J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2016, 14(4): 252-260.
- [29] Lin Z M, Chou W C. Machine learning and artificial intelligence in toxicological sciences [J]. *Toxicol Sci*, 2022, 189(1): 7-19.
- [30] Song L L, Qian W X, Yin H Q, *et al.* TCMSTD 1.0: A systematic analysis of the traditional Chinese medicine system toxicology database [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(9): 2189-2192.
- [31] Liu X Y, Liu J Y, Fu B Z, *et al.* DCABM-TCM: A database of constituents absorbed into the blood and metabolites of traditional Chinese medicine [J]. *J Chem Inf Model*, 2023, 63(15): 4948-4959.
- [32] 孙昱, 徐敢, 文海若. FDA 连续制造对中药智能制造的借鉴和思考 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6755-6767.
- [33] 熊皓舒, 田埂, 刘朋, 等. 中药生产过程质量控制关键

- 技术研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(16): 4331-4337.
- [34] 伍振峰, 林瑞华, 王学成, 等. 基于中药制药工程质量观的质量控制模式研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(1): 271-278.
- [35] 龚行楚, 汪清琳, 程翼宇. 中药制药过程质量控制方法探索: 以三七总皂苷生产制造为例 [J]. 中国食品药品监管, 2022(10): 54-63.
- [36] 赵倩, 缪培琪, 李小莉, 等. 数据融合技术在中药分析领域中的应用进展 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3706-3714.
- [37] Li X, Ren J, Zhang W, *et al.* LTM-TCM: A comprehensive database for the linking of Traditional Chinese Medicine with modern medicine at molecular and phenotypic levels [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 178: 106185.
- [38] Wei Y, Zhang R L, Li X Q, *et al.* DRDB: A machine learning platform to predict chemical-protein interactions towards diabetic retinopathy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1718353.
- [39] Li X Q, Guo K M, Zhang R L, *et al.* Exploration of the mechanism of salvianolic acid for injection against ischemic stroke: A research based on computational prediction and experimental validation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 894427.
- [40] Zhang M Y, Wang W J, Sun H, *et al.* Compound Danshen dripping pills vs. nitrates for stable angina pectoris: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1168730.
- [41] Huang Y T, Zhang K, Wang X, *et al.* Multi-omics approach for identification of molecular alterations of QiShenYiQi dripping pills in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116673.
- [42] Zhang Y Y, Guo K M, Zhang P F, *et al.* Exploring the mechanism of YangXue QingNao Wan based on network pharmacology in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 942203.
- [43] Yang Y F, Feng K, Yuan L Y, *et al.* Compound Danshen Dripping Pill inhibits hypercholesterolemia/atherosclerosis-induced heart failure in ApoE and LDLR dual deficient mice via multiple mechanisms [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(3): 1036-1052.
- [44] Qiao L S, Huang W T, Zhang X L, *et al.* Evaluation of the immunomodulatory effects of anti-COVID-19 TCM formulae by multiple virus-related pathways [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 50.
- [45] Dai Y F, Qiang W J, Gui Y, *et al.* A large-scale transcriptional study reveals inhibition of COVID-19 related cytokine storm by traditional Chinese medicines [J]. *Sci Bull*, 2021, 66(9): 884-888.
- [46] 乔连生, 李军, 谢兰, 等. 基于靶向转录组、专家经验和人工智能研发守正创新中药的路径探索: 以治疗慢性心力衰竭的中药新药研发为例 [J]. 中医杂志, 2023, 64(3): 217-224.
- [47] 金哲, 潘晶, 张引, 等. 中草药专业知识服务系统建设探讨 [A] // 第五届中国中医药信息大会-大数据标准化与智慧中医药论文集 [C]. 成都: 中国中医药信息学会, 2018: 5.
- [48] 闫凯境, 闫希军, 熊皓舒, 等. 以质量数字化为核心的中药智能制造技术体系创建与应用 [Z]. 天津天士力医药集团股份有限公司, 2022.
- [49] 天津日报. 从屡获科技大奖看天士力的“创新密码” [EB/OL]. (2023-05-09) [2023-09-21]. http://epaper.tianjinwe.com/tjrb/html/2023-05/09/content_153_7666758.htm.

[责任编辑 赵慧亮]