

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.19.004

学术探讨

2020 年度中医药重大科学问题及工程技术难题

中华中医药学会

[背景] 按照《中国科协办公厅关于征集 2020 重大科学问题和工程技术难题的通知》(科协办函学字〔2020〕18 号)的要求,中华中医药学会组织开展 2020 年度中医药重大科学问题及工程技术难题遴选工作。3 月 24 日发出《关于征集 2020 中医药重大科学问题及工程技术难题的通知》,并组建专家推荐委员会,由张伯礼院士担任主任委员。该工作得到相关专家的大力支持,共征集建议 18 项,其中前沿科学问题 10 项,工程技术难题 8 项。经专家推荐委员会主任委员审定,最终遴选前沿科学问题及工程技术难题各 3 项并报送中国科协。

中医药调节人体免疫功能机制是什么? (前沿科学问题)

1 问题描述

传统医学通过“扶正”和“祛邪”,从整体上调节机体的免疫功能。目前,关于中医药调节机体免疫功能的作用机制研究有了一些进展,但仍有问题亟待解决,如何通过对微观的分子机制的研究,阐释中医药在整体上调节人体免疫功能的作用,是中医药免疫学必须回答的首要问题。

2 问题背景

免疫是指机体免疫系统识别自身与异己物质,并通过免疫应答排除抗原性异物,以维持机体生理平衡的功能。免疫系统的功能主要表现在三方面,即防御功能、稳定功能及免疫监视作用^[1]。免疫监视作用不够或免疫过度激活,都会导致疾病^[2]。现代医学在临床治疗时常采用免疫促进剂或免疫抑制剂,从一个侧面来纠正免疫反应的过度与不足,这种单方面拮抗性治疗的观念缺乏整体性,具有一定的局限性。

中医学很早就认识到了人体具有对抗疾病的自然免疫力,如《素问·刺法论篇》提出“正气存内,邪不可干”。中医学将人体的机能活动及其防御和清除各种有害因素的作用归为正气,相当于人体的免疫力;将破坏人体内部和人体与环境间相对

平衡的各种有害因素归为邪气。中医从整体观念出发,通过扶正祛邪,调节机体阴阳平衡,增强机体免疫力。

中医学强调整体观,但对机体微观局部的结构和功能缺乏深刻了解,很难在整体上对组成整体的各局部间的关系进行深入研究。而免疫学不仅注重整体(如免疫调节网络、神经内分泌免疫调节网络等),更注重微观(如细胞受体、免疫分子、基因表达及信号传导等)。

在新近暴发的新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)疫情中,国家卫生健康委员会发布的信息肯定了中医药在新冠肺炎治疗中发挥的作用,明确指出中药在改善血氧饱和度、抑制炎症风暴等方面具有积极的作用^[3]。

随着免疫学的快速发展,有必要把中医药学和免疫学结合起来,将中医宏观整体观念与现代医学的微观分析方法相结合进行研究,有助于阐释中医药调节机体免疫的科学内涵,为中医药临床有效性提供基础研究证据。

3 最新进展

中药免疫学研究发现,中药既可以增强机体细胞免疫及体液免疫功能,促进淋巴细胞、单核巨噬

细胞以及造血干细胞的生理功能; 还具有免疫抑制功能, 能减少炎症因子的释放, 抑制或消除抗体的产生, 抑制 T 细胞的增殖等^[4]。大多数中药具有免疫双向调节功能, 体现了中医学“整体观”与“阴阳平衡”理论。对于中医基础理论与免疫相关性的研究多从中医证候展开, 如有研究发现, 中医学“肾生髓”理论与现代免疫学的中枢免疫器官骨髓的相关机制具有密切的相关性^[5]。

近年来免疫学研究取得了重大进展, 特别是在固有免疫的识别与应答机制、新型免疫细胞亚群的功能及免疫调控机制、microRNA 与免疫应答调控等领域取得了许多突破性成就^[6]。这些都极大地促进了免疫学乃至生命科学的发展, 驱动了对肿瘤、自身免疫病、慢性感染等重大疾病的发病机制的阐释及防治方法的革新。因此, 建议将中医药与现代免疫学研究进展紧密结合, 深入揭示中医药调节整体免疫的分子机制。需要攻克科学难题包括但不限于: 1) 中医藏象学说与免疫调节的相关性; 2) 中医治则治法对机体免疫功能的调节作用及其机制; 3) 针灸调节免疫功能的原理; 4) 中

药双向调节免疫功能的机制。

4 重要意义

目前, 人类衰老性疾病、肿瘤、病毒感染性疾病等已成为现代医学研究的焦点和难点, “未病先防”将成为医学发展的大方向, 而中医药能够多层次、多靶点、多途径作用于机体, 调节机体免疫功能, 在养生保健、疾病预防和治疗中有重要的应用价值。

虽然免疫学的基础研究取得了令人瞩目的成就, 但在许多疑难重症的防治方面仍显得不足。如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、脓毒血症、弥漫性血管内凝血等自身免疫性疾病仍然困扰着患者。这些重大、疑难疾病的发生、发展和转归均与免疫密切相关。面对诸多疑难重症, 中医药通过整体观念指导下的辨证论治往往会收到较好的治疗效果^[7]。因此, 通过中医药对机体免疫功能调节作用的研究, 不仅可以加强对于中医药免疫作用的认识, 使中医药在重大免疫性疾病防治上发挥作用, 还可以推动创新性中药新药的发现和研制, 也让海内外更加了解中医药, 进一步增强国人的文化自信。

如何阐明中药经典名方的科学内涵? (前沿科学问题)

1 问题背景

中医药学是我国独有的原创领域, 是中华民族长期与疾病斗争的经验与智慧的结晶。中医学在防治各种疾病的实践中积累了丰富的经验并为战胜疾病发挥了至关重要的作用, 也为后人沉积了临床疗效确切的经典名方, 沿用至今仍具有明显的特色与优势。经典名方具有用药精当、组方严谨、配伍巧妙以及功效卓著等特点。国家鼓励经典名方研究, 支持经典名方开发, 并出台系列政策支持其传承、创新和发展。然而一直以来经典名方处于非主流用药的被动局面, 主要是药效物质难以阐明、作用机制缺乏现代科学证据。如何阐明经典名方的科学内涵是当前亟需解决的重大科学问题。经典名方科学内涵研究尚处于前范式探索研究阶段, 尚无统一共识。简单套用现代医学、生命科学等还原论研究手段易以偏概全, 严重限制并影响了方法学体系正确的研究方向。中药及中药复方现代化研究的三十年历程表明, 最常用的系统分离与活性追踪的方法亦

与中医药的整体观相悖。建立导向明确、路线清晰、方案合理的研究框架体系, 通过系统、全面、深入的研究, 发现与挖掘药效物质基础, 阐明与解读作用机理, 继而明晰组方的合理性、用药的科学性及防病与治病的科学内涵, 从而在此基础上开发出现代药物是急需探索的重要内容。

2 最新进展

中药药效物质研究领域有理论创新, 试图突破中药药效物质研究的技术困局, 为阐明方剂功效物质、药性药味及方剂配伍理论发展开拓关键路径; 有技术创新, 包括质谱成像、分子影像以及高通量无标记的微流控芯片、表面增强拉曼光谱等中药化学组成分析工具。作用机理研究中, 基于网络药理学、网络医学、代谢组学、蛋白质组学以及基因组学等系统生物学技术建立生物分子网络模型、建立组分-靶点-疾病的相关性分析是研究的主流; 基于中医药理论, 进行中药复方整合调节作用的研究也是主要最新进展, 从生命系统的能量信息循环与

秩序平衡变化的角度理解中药整合调节作用; 并提出在微观、介观、宏观等多个尺度辨析中药化学组成与生物效应间的相关性。近年来, 基于深度学习的人工智能方法在中药复方研究中也有应用, 运用模式识别、机器学习等智能计算方式, 鉴定和预测其活性成分及作用靶点以及相关疾病通路, 对于其内涵诠释起到至关重要的作用。以组方理论为驱动, 以有效性为前提, 将中医药基础理论与现代多学科先进的科学技术相融合, 运用包括植物化学、分析化学、分子影像学、系统生物学、化学生物学、信息科学及计算科学等多学科的技术、方法及手段, 为阐释经典名方的科学内涵提供了技术支撑以及框架指导。

3 关键难点与挑战

第一, 阐明中药经典名方的药效物质是关键难点。已有研究结果主要集中在酚酸、黄酮、皂苷等小分子, 中药中所含的大量多糖、多肽等大分子尚处于“暗物质”阶段, 是药效物质基础研究的瓶颈与挑战。第二, 经典名方与机体两个复杂体系的交互作用、多个组方药味如何配合以及如何实现对机体失衡状态的承制调平, 缺乏系统的生物学分析和作用规律的科学阐释, 是另一个亟待突破的关键

难点。第三, 如何运用人工智能技术实现中药药效物质及作用机理的智能解析亦是阐释科学内涵的关键挑战。通过计算机辅助分析与计算解析相结合, 网络药理学与组学技术相结合, 虚拟筛选与实验验证相结合, 从而将智能计算与经典名方内涵解读相结合, 高效完成对经典名方药效物质基础及作用机理解析是研究的关键。

综上, 经典名方科学内涵解读应注重三方面突破, 一是立足于中医药理论与自身特点, 尊重传统用药经验与规律; 二是基于系统性与整体观, 充分考虑中药复杂物质体系与机体各脏腑体系的关联; 三是重视智能计算助力中药药效物质与作用机理解析。

4 重要意义

通过对经典名方内涵的深入研究与解读, 阐明中药复杂体系的药效物质基础, 并明确对复杂机体的作用机理, 揭示中药复方防病、治病的科学内涵。本问题的突破, 可彰显中医药价值, 使中医药成为世界健康方案的重要组成部分, 为人类健康提供中国方案, 对共同战胜人类尚未攻克的重大疾病具有里程碑意义。

如何评价中药在防治重大慢病中的药物经济学优势? (前沿科学问题)

中医药以其独特的疗效和安全性一直受到重视, 尤其是其“简、便、廉、验”的特色得到一致认可。然而在我国医疗卫生制度改革全面展开、国家支持中医药发展各项政策出台的今天, 中医事业、中药产业的发展依然面临诸多挑战。如何在构建我国医疗卫生保障体系中发挥中医药的特色, 使有限的医疗保障惠及更广泛的人群, 是我们必须要回答的问题。

1 问题背景

药物经济学的核心是应用经济学的研究手段, 从整个人群的角度来考虑如何合理分配和使用有限的卫生资源和医药经费, 努力使医疗达到安全、高效、经济, 优化医药资源的配置和利用效率, 以有限的药物资源实现健康状况的最大改善。随着人类社会对卫生保健的需求日益增加, 药物治疗费用的迅速增长已经成为妨碍我国医疗事业发展的沉重负

担。因此, 引入药物经济学的方法评价中药临床治疗用药, 尤其是重大慢性疾病的长期用药, 具有强烈的时代感。药物经济学是应用现代经济学的手段, 结合流行病学、决策学、生物统计学等学科研究成果, 全方位地分析药物治疗备选方案的成本、效益、效果或效用, 评价其经济学价值差别的一门学科。

中成药因其多成分的复杂体系, 体现出整体、多系统、多靶点的疗效特点, 在众多疾病特别是重大慢病和疑难病症治疗中发挥特有的作用。然而, 我们今天常说的中医药“简、便、廉、验”中的“廉”和“验”多以经验和推论为基础, 缺乏现代医学临床常用的评价手段和方法的运用; 2019 年 7 月发布的《国务院关于实施健康中国行动的意见》^[8]指出, 心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病等慢性病导致的疾病负担占总疾病负

担的 70% 以上, 严重危害人民健康, 中国将针对上述四类重大慢病开展防治行动。中医药在此四类重大慢病的防治方面具有独特优势, 经过多年的临床实践已培育出一批确有疗效、安全性好、质量可控的中药, 如何让已形成临床优势的中药能够更广泛地服务临床, 除安全、疗效和质量外, 中成药的经济性也引起了广泛关注。

2 最新进展及关键难点

药物经济学评价指南在部分发达国家起步较早, 其应用和发展相对成熟, 甚则在新药研发的临床阶段已开展药物经济学研究。而我国的药物经济学研究从 1993 年才开始。与其他国家在 20 世纪 90 年代就已经颁布正式的药物经济学评价指南相比, 我国直到 2011 年才正式发布了第一版《中国药物经济学评价指南》^[9], 表明药物经济学评价及其证据在医药卫生决策方面将发挥越来越重要的作用, 如医保目录遴选、基药目录管理和药品集中采购等。近年来, 中药药物经济学的研究工作已取得了很大进展, 有关中药安全性和有效性的数据也越来越多, 但与国外相比, 中药药物经济学研究基础薄弱, 文献研究报告也寥寥无几。广州中一药业有限公司与北京大学刘国恩教授团队于 2012 年启动国内第一个中成药药物经济学研究——“中国糖尿病口服药物消渴丸药物经济学研究”, 结果表明, 与对照组相比, 消渴丸安全性和有效性方面的指标无显著差异, 但经济性更优, 使用消渴丸能够降低患者的总医疗花费。该项研究为消渴丸的临床使用提供了经济学支持。在评价的总体模式下, 我们还将开展科学规范的“经典名优中成药防治重大慢病的药物经济学系列评价”——华佗再造丸在中风后遗症恢复治疗中的药物经济学研究、昆仙胶囊治疗中重度类风湿性关节炎的药物经济学研究等工作。通过系列研究可为已有明确疗效、安全性

好的经典名优中成药经济学评价提供示范, 继而让更多“简、便、廉、验”的中成药进入国家基本药物目录、医保目录和重大慢病防控用药。

药物经济学作为一种评价手段必将得到逐步开展并运用到中药临床研究中, 然而其评价过程仍面临巨大困境和挑战: 1) “价值医学”的理念在国人中尚未普及, 存在“便宜即经济”和“越贵越好”的陈旧思想。2) 药物经济学的高等教育未得到重视, 研究人才和力量薄弱。3) 研究偏性带来的可信度缺乏。中药药物经济学评价应是多角度的研究, 但在评价方案设计及研究过程中往往因医院和药企的需要进行取舍。政府部门应加强和推动从全社会角度进行的药物经济学研究, 并通过有效的政策措施落实推广, 促进有效合理利用药品资源。4) 评价差异性带来的评价结果差异。如同一研究方案在不同地域执行过程中的多种因素影响等, 需要通过大样本量的中药临床评价和高质量的中药系统评价报告提供科学的临床研究数据, 使更多的中药疗效和特点得到科学证据的支持。

3 重要意义

以药物经济学作为中药临床研究的现代化评价手段可以更好地体现中药的价值和优势, 有助于在疾病治疗过程中选择最佳治疗方案, 促进合理用药, 以最小的成本获得最优的疗效, 推进中药的现代化发展。药物经济学评价在医药政策制定、药物资源优化配置、预防与诊治方案选择、药品报销目录确定以及药品报销管理、新药研发、药品价格制定、抑制药品费用过快增长等诸多方面都具有重要的参考价值和指导作用。开展中药药物经济学研究证明中药治疗或中西药结合治疗较西药治疗具有更好的性价比, 不仅会使其在中药产品定价和医疗保险政策中发挥重要的借鉴作用, 还将大力推动中药产业的良性、可持续发展。

如何加强中药制造高质量发展的中药制药工程技术装备创新关键工程技术? (工程技术难题)

1 问题背景

中药现代化的核心是疗效和质量标准现代化, 而中药制药工艺又是影响中药质量最为关键的因素之一, 要保证制药工艺合理规范, 最重要的因素是制药装备。中药提取、分离、浓缩、干燥、灭菌等

制剂技术及装备水平是衡量中药制造业现代化程度的标杆。目前, 中药制药过程中普遍存在能耗高、效率低、成分损失多、活性成分转移率低、所得中间体性状不佳等一系列问题。开展中药高效节能降耗关键技术及装备研究不仅具有“资源节约、环

境友好”特色，而且关系到中药产业的健康发展，是国务院《中医药创新发展规划纲要》^[10]中明确的优先突破方向。

2 最新进展

近 20 年来，我国的中药制药工业通过借鉴吸收与自行研发新技术新装备，促进了传统中药生产工艺与设备的升级换代，有力地支撑了中药现代化的发展。但中药制药装备工业发展仍然落后于中药现代化的发展需求，还存在着能耗高、污染高、成本高、工艺与装备不适宜中药生产等问题。很多中药企业还处在由“机械化和半机械化”向“管道化、自动化和半自动化”发展的进程当中，亟需在绿色制造和智能制造等领域大力发展高效、节能、环保的先进中药制药装备，为中药产业提质增效及技术升级持续提供动能。目前，以浙江大学、江西中医药大学、北京中医药大学、天津中医药大学为代表的相关团队在中药制药工程技术、过程控制分析技术、制药装备、药物信息学等领域取得了一定研究进展，并在以正大青春宝药业有限公司、江中药业股份有限公司、北京同仁堂制药有限公司、江苏康缘药业股份有限公司为代表的大型制药公司进行了示范性应用，取得了较好的经济社会效益。

3 关键难点与挑战

3.1 中药制造缺乏制药过程工程原理研究

中药制剂工艺过程包括提取、分离、纯化、浓缩、干燥、灭菌和成型等方面，各工艺过程影响因素众多、参数复杂、工艺重现性差，易造成中药制剂质量不稳定。目前，中药制药企业生产工艺仍沿用一些传统技术，工艺粗放、效率低、能耗高，一些工艺方法对中药活性成分的适宜性差；生产过程中对工艺参数的优化主要根据经验进行调整，缺乏理论指导。目前对工艺过程的研究多重于参数优化，而对工艺过程原理、过程控制和规范化以及对工艺与产品的适宜性研究相对较少，无法解决制约产业发展的共性问题。

3.2 符合中药特点的高效节能制药装备研发亟待加强

目前我国制药装备行业虽然取得了很大的成绩，但制药装备产品创新能力不强，行业整体生产工艺水平不高，高技术含量的产品不多，尤其是中

药制造过程中的关键环节——提取、分离、浓缩、干燥过程技术的装备严重滞后，工艺粗放、能耗高效率低、装备水平和自动化程度落后，缺乏有效的质控手段。大部分工厂生产的制药机械是相互模仿的低水平重复产品，而且制造过程以落后的单元操作为主，远未实现整个制造技术装备的集成与优化，先进的技术与装备尚未形成主导。以上现状已严重制约了中药产业的发展及国际化进程。

3.3 中药制造过程的虚拟仿真与信息化技术严重滞后

中药制造过程的装备自动化、信息化、智能化程度仍然较低，在制药技术与装备的研究过程中急需加强以虚拟仿真、传感器为代表的技术研发。当前，随着人工智能与大数据时代的到来，工业物联网、区块链技术等当代前沿技术将在医药产业的未来发展中发挥至关重要的作用。从资源依赖型转向创新驱动型的征程中，我国中药制药工业必须加强现代信息技术的融合应用。

4 重要意义

通过解决中药创新升级的“瓶颈”技术和关键装备问题，实现关键技术的自主创新和核心装备的国产化，在面对突发公共卫生事件背景下，能保障我国中药制造业安全，实现产业链、技术链、装备链自主可控。打造“中国制药”品牌，形成“关键技术-核心装备-智慧制药”的技术创新和集成体系，取得一批牵动性、集成性、标志性的中医药关键技术装备成果，助推技术、工艺、装备和产品的持续更新迭代、转型升级和提质增效，实现我国中药制药行业高质量跨越式发展，助推我国从“制药大国”迈向“制药强国”。

传承创新发展中医药是新时代中国特色社会主义事业的重要内容之一，是中华民族伟大复兴的大事，对于推动我国生命科学实现创新突破，弘扬中华优秀传统文化、增强民族自信和文化自信，促进文明互鉴和民心相通、推动构建人类命运共同体具有重要意义。中成药是我国具有自主知识产权的原创资源，中药制药的高质量发展对于实现“健康中国 2030”，实现人民对美好生活的向往具有重要贡献。因此，把中药制药的关键技术与装备及其标准的制定权掌握在自己手里，对于保障国家安全具有重要意义。

中药基原物种鉴定过程能自动化地完成吗? (工程技术难题)

1 问题背景

1.1 理论背景

DNA 条形码概念自 2003 年由加拿大分类学家 Paul Hebert 首次提出后受到了各国分类学家的广泛关注^[11]。DNA 条形码鉴定技术具有以下优势: 1) 通用性, 只需选用一个或少数几个基因片段即可对绝大部分物种进行准确鉴定; 2) 鉴定过程更加快速, 可以在短时间内鉴定大量样本; 3) 重复性和稳定性高; 4) 实验过程标准、操作简单, 更易实现物种鉴定自动化; 5) 可通过互联网和信息平台对现有物种序列信息进行集中统一管理, 并可实现共享; 6) 可有效缓解分类鉴定人才缺乏的现状。近年来, DNA 条形码技术应用于中药基原植物及药材鉴定等方面均取得了突出成绩, 通过建立鉴定数据库, 物种信息容易数字化, 易于推广, 加快了中药鉴定标准化的进程, 成为传统医药走向国际化的巨大推动力。

1.2 技术背景

为解决中药行业重大科技问题, 保证中药临床应用安全、准确、有效, 创新中药鉴定的技术方法, 标准的 DNA 序列被提出用于中药基原物种鉴定研究。中国学者^[12]比较了 7 个候选 DNA 条形码 (psbA-trnH, matK, rbcL, rpoC1, ycf5, ITS2, ITS), 筛选标准包括 PCR 扩增效率、种内/种间遗传变异及条形码间隙 (barcoding gap)。通过对 7 个门 753 个属 4800 个物种 6600 多个样品的 ITS2 序列鉴定能力进行分析, 显示 ITS2 在物种水平的鉴定效率高达 92.7%。因此, 建议将 ITS2 作为药用植物标准 DNA 条形码, 同时建议 ITS2 可作为新的通用条形码用于鉴定更广泛的植物类群。另有学者^[13]进一步研究表明 ITS2 在大于 5 万份植物样本和大于 1 万份动物样本中具有较强的鉴定能力。2011 年, 中国 DNA 条形码植物工作组对来自 75 科 141 属 1757 物种 6286 样本的 matK、rbcL、ITS 和 psbA-trnH 进行研究, 建议 ITS/ITS2 应成为种子植物的核心条形码^[14]。

中国学者在大样本量中药材研究基础上, 出版了《中国药典中药材 DNA 条形码标准序列》^[15]和

《中药 DNA 条形码分子鉴定》^[16], 建立了中药材 DNA 条形码分子鉴定体系。该体系包括以 ITS2 + psbA-trnH 为主体的植物类药材 DNA 条形码鉴定体系和 COI + ITS2 的动物类药材 DNA 条形码鉴定体系, 同时建立了中药材 DNA 条形码分子鉴定网络查询系统和中药材 DNA 条形码分子鉴定标准操作流程^[17]。中药材 DNA 条形码鉴定系统核心数据库涵盖了《中华人民共和国药典》(2010 年版^[18]、2015 年版^[19]) 收录的几乎所有动植物药材及常见混伪品, 并包含了《韩国药典》《日本药局方》《印度药典》《欧洲药典》和《美国药典》所记录的几乎所有的草药药材^[20], 扩展数据库中涵盖的物种达数十万种, 序列上百万条。该体系已被纳入 2010 年版和 2015 年版《中华人民共和国药典》, 为中药材建立了“基因身份证”, 推动中药材鉴定迈入了规模化、标准化基因鉴定时代。

此外, 在测序技术层面, 华大基因公司开发了可投入产业化应用的一系列临床测序平台 (BGISEQ/MGISEQ 系列)^[21], 无论在测序速度、深度, 还是在数据质量、错误率和数据产出量等技术指标上, 均达到了与 Illumina 测序平台相媲美的程度。这标志着我国拥有自主知识产权的第二代测序技术, 无需受制于欧美国家。

2 最新进展

2.1 已开展的研究内容

针对物种鉴定数据库准确可靠、DNA 序列测定准确可重复、鉴定系统智能准确这三个核心科学问题, 相继开展了以下研究工作:

- 1) 中药鉴定系统采用 DNA 条形码数据库, 辅助 NCBI 数据库, 完成对真伪中药样品全覆盖。
- 2) 序列测定采用边合成边测序技术, 在覆盖度上建立抽样统计模型判断阈值, 对生成序列采用最大一致性原则, 最终序列再经过随机抽样检验, 保证比对前序列正确性。
- 3) 序列鉴定拟采用拼接鉴定和比对鉴定并行, 对一致性结果进行输出, 不一致性结果进行覆盖度检验及序列频次检验, 综合检验结果输出比对信息。
- 4) 整体鉴定系统拟采用 LAMP 平

台，充分发挥 Linux 系统的稳定性和 PHP 前端的可视化。同时该平台软件均为开源系统，不存在知识产权问题。

预期实现的自动化鉴定主要技术指标包括：

- 1) 物种比对参数依照 BLAST 要求至少覆盖度达到 95% 以上，比对率达到 97% 以上，进入判断程序。
- 2) 判断程序需就是否在核心数据集给出肯定结论，并就可能性进行报告。
- 3) DNA 序列测定倍数需经过统计学确定，漏检概率小于 0.01%。单碱基准确率需高于 Q30 标准。
- 4) 输出报告需包含拼接序列，序列比对物种结果及比对信息。

2.2 技术就绪度

对 DNA 条形码技术和 DNA 测序技术均有多年研究，已经开发 DNA 条形码数据库，为鉴定提供了数据支持。在国内外与多家实验室及测序技术企业保持长期沟通，可充分协调国内外优势资源，保

证硬件供应充分，确保在项目结束时技术就绪度达到用户验证认可到推广应用阶段（8~9 级）。同时在团队人才队伍建设过程中，通过同国内各顶级专业机构进行合作，统筹各方工作，充分拉动多学科人才共同合作。现已整合出集传统物种鉴定专家组、中药材分子鉴定工作组、网络信息系统研发工作组、仪器硬件研发组等专业人才为一体的队伍，为实现可靠的桌面式中药基原物种鉴定自动化智能设备开发打下坚实的基础。

3 重要意义

DNA 鉴定已经纳入《中华人民共和国药典》（2015 年版），是现行中药质量体系的关键环节。如仪器具备市场化能力，将辐射国内 300 家以上药检部门，3000 家以上临床部门，10000 家以上中药销售单位，综合市场价值超过 100 亿元人民币。

如何优化中药智能制造生产全流程信息链？

（工程技术难题）

1 问题背景

中药制造业如今面临着大好的发展前景，国家发布《中医药发展战略规划纲要（2016 - 2030 年）》和中医药发展“十三五”规划等，促进了中药产业转型升级，加快了中药企业发展中药智能制造的步伐。中药智能制造体系通过装备、控制系统、管理软件的互联互通，打造中药流程制造智能工厂，其中主要包括工厂总体设计、智能物流与仓储、智能传感、生产执行系统（MES）与企业资源管理系统（ERP）系统集成等，从而实现生产制造的自动化、智能化，将传统离线取样人工检测方式转变为在线实时监测，实现关键工艺参数的在线测量与控制，提高产品质量批间稳定性，最终实现智能化生产下的自动化生产。

2 最新进展

中药智能制造已经应用于国内部分中药生产企业，基本解决了中药制药过程中提取率低、除杂效率差、设备的工程化和适应性程度低等技术问题，通过先进智能装备及自动化控制技术和信息化管理技术的应用，提升了生产技术水平，降低了生产成本，实现了产品质量和产能的大幅提高，提高了产品的市场竞争力。如扬子江药业集团江苏龙凤堂中

药有限公司将计算机信息与中药制造系统科学技术应用于工厂总体设计^[22]、智能物流与仓储、智能传感、MES 与 ERP 系统集成等，中药生产基本实现了自动化、连续化、智能化，大幅提高产品批间质量稳定性，降低了生产成本，取得了显著的经济效益与社会效益^[23]。

在实施智能化生产过程中，仍然有许多工艺难点未能实现完全自动化、智能化，需要人为干预，满足不了中药产业现代化发展的实际需求，如部分生产环节中人工经验转化为智能识别还存在困难；多功能提取罐的自动投料系统中部分轻质物料，如全草类药材、花类药材等，仍不能实现自动投料，无法通过智能识别完全达到人工投料水平；不同工序仍然无法实现无缝对接连续化生产，需要开发各工序之间的智能化无缝对接程序等。如何建立符合中药智能制造业全流程需求的信息融合技术体系已成为亟需解决的关键工程技术难题。

3 重要意义

本问题取得突破后，可实现复杂工业过程运行中动态的智能决策，减少人为干预，实现人为经验与工艺、工业装备的紧密融合与协同，提高中药制造业的产品质量控制水平，实现产品全流程覆盖、可追溯，提升我国整体中药制造业的生产智能化制

造水平，在促进中药产业技术转型升级和推进中药现代化进程等方面具有重大科学意义和显著的应用价值。同时，对智能制造转型升级带来进一步的革命，建立生产工艺智能优化和生产全流程整体智能优化为特征的创新制造模式，实现智能制造向智能优化制造的转变，真正实现信息化与工业化的两化融合。

参考文献

[1] 江华, 尹素改, 彭新. 中医与免疫关系浅析[J]. 河南中医, 2010, 30(7): 714 - 715.

[2] 周悦芳, 范培红. 中药免疫调节作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(1): 204 - 207.

[3] 腾讯网. 国家卫健委: 中医药治疗新冠肺炎在抑制炎症风暴等方面有积极作用[EB/OL]. (2020 - 03 - 06) [2020 - 06 - 20]. <https://new.qq.com/omn/20200306/20200306A0M4GY00.html>.

[4] 马洪第, 卢芳汀, 陶艳艳, 等. 中药免疫调节作用的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(5): 462 - 466.

[5] 刘海伟, 陆玫. 传统中医“肾生髓”理论与现代免疫学相关机制探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(9): 143 - 145.

[6] 何涛, 吴潇韩, 何倩, 等. 免疫学研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(80): 124 - 127.

[7] 叶峥嵘, 孟淑华. 对中医药免疫研究的思考[J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(5): 10 - 12, 18.

[8] 国务院. 国务院关于实施健康中国行动的意见[EB/OL]. (2019 - 07 - 15) [2020 - 06 - 14]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019 - 07/15/content_5409492.htm.

[9] 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评价指南[M]. 北京: 北京大学中国卫生经济研究中心, 2011.

[10] 中华人民共和国科学技术部, 中华人民共和国卫生部, 国家中医药管理局, 等. 中医药创新发展规划纲要(2006 - 2020年)[EB/OL]. (2007 - 03 - 23) [2020 - 06 - 14]. <http://www.satcm.gov.cn/guicaisi/gongzu-odongtai/2018 - 03 - 24/2195.html>.

[11] HEBERT PDN, CYWINSKA A, BALL SL, et al. Biological identifications through DNA barcodes [J]. Proc Biol Sci, 2003, 270(1512): 313 - 321.

[12] CHEN S, YAO H, HAN J, et al. Validation of the ITS2 region as a novel DNA barcode for identifying medicinal plant species [J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8613. doi: 10.1371/journal.pone.0008613.

[13] YAO H, SONG J, LIU C, et al. Use of ITS2 region as

the universal DNA barcode for plants and animals [J]. PLoS One, 2010, 5(10): e13102. doi: 10.1371/journal.pone.0013102.

[14] China Plant BOL Group, LI DZ, GAO LM, et al. Comparative analysis of a large dataset indicates that internal transcribed spacer (ITS) should be incorporated into the core barcode for seed plants [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(49): 19641 - 19646.

[15] 陈士林. 中国药典中药材 DNA 条形码标准序列[M]. 北京: 科学出版社, 2015.

[16] 陈士林. 中药 DNA 条形码分子鉴定[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.

[17] 陈士林, 姚辉, 韩建萍, 等. 中药材 DNA 条形码分子鉴定指导原则[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 141 - 148.

[18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.

[19] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.

[20] CHEN S, PANG X, SONG J, et al. A renaissance in herbal medicine identification: from morphology to DNA [J]. Biotechnol Adv, 2014, 32(7): 1237 - 1244.

[21] MAK SST, GOPALAKRISHNAN S, CARØE C, et al. Comparative performance of the BGISEQ-500 vs Illumina HiSeq2500 sequencing platforms for palaeogenomic sequencing [J]. Gigascience, 2017, 6(8): 1 - 13.

[22] FELIX S, HIEN NN, RENE H, et al. Implementation of lean production systems in small and medium-sized pharmaceutical enterprise [J]. Proc Manu, 2018, 21: 814 - 821. doi: 10.1016/j.promfg.2018.02.188.

[23] HUANG HY, YAN JF, HU ZX. Digital Chinese medicine research: an overview [J]. Dig Chin Med, 2018, 1(1): 1 - 8.

致谢

论证专家

主任委员: 张伯礼

副主任委员: 仝小林

成员(按姓氏笔画排序): 马双成、马融、王伟、王海南、刘清泉、刘菊妍、孙晓波、朱卫丰、李秀惠、宋学军、肖小河、肖诗鹰、陈士林、杨洪军、果德安、段金廛、姚仲青、高颖、唐旭东、唐健元、曹洪欣、韩立炜、韩晶岩

学术秘书: 张霄潇

执笔专家: 韩立炜, 果德安, 刘菊妍, 朱卫丰, 陈士林, 姚仲青

(收稿日期: 2020 - 06 - 10; 修回日期: 2020 - 06 - 30)

[编辑: 焦 爽]