

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.14.001

学术探讨

# 2023 年度中医药重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题

中华中医药学会

北京市朝阳区樱花园东街甲 4 号, 100029

## 背景

自 2019 年以来, 中华中医药学会发布中医药领域重大问题、难题, 受到了国家相关部门和社会各方的高度关注, 多项问题、难题纳入国家战略科技布局。在科技规划部署方面, 《“十四五”中医药发展规划》中明确指出: “在科技创新 2030—重大项目、重点研发计划等国家科技计划中加大对中医药科技创新的支持力度。深化中医原创理论、中药作用机理等重大科学问题研究。开展中医药防治重大、难治、罕见疾病和新发突发传染病等诊疗规律与临床研究。加强中医药临床疗效评价研究。加强开展基于古代经典名方、名老中医经验方、有效成分或组分等的中药新药研发。支持儿童用中成药创新研发。推动设立中医药关键技术装备项目”。在科技项目支撑方面, 国家自然科学基金委员会发布了 2021 年度专项项目“中医药防治病毒性肺炎基础研究”及“器官免疫损伤机制及中西医结合诊疗学基础研究”; 在“十四五”第一批重大项目指南中发布了“基于中医临床常用‘有毒’中药减毒

配伍研究”。在创新基地建设方面, 《科技部办公厅、国家卫生健康委办公厅、军委后勤保障部办公厅、药监局综合司关于开展第五批国家临床医学研究中心申报工作的通知》在申报疾病领域中专门提出“中医(免疫)”; 国家卫生健康委员会依托高水平医院设置的国家级医学中心, 设置中医药免疫类疾病国家医学中心。

为进一步加强科技前瞻研判, 引领原创性科研攻关, 打造学术创新高地, 推进科技自立自强, 中国科学技术协会通过各全国学会、学会联合体、企业科协, 面向广大科技工作者征集“2023 重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题”。中华中医药学会高度重视此项工作, 按照相关通知要求, 组织开展了 2023 年度中医药重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题遴选工作。2023 年 2 月 6 日发出《关于征集 2023 中医药重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题的通知》, 并得到相关专家的大力支持。经初审、函审及权威专家终审等程序后, 遴选出前沿科学问题 3 项、工程技术难题 4 项、产业技术问题 3 项。现介绍如下。

## 如何构建中医证候表型组学的理论与技术?

(前沿科学问题)

### 1 问题描述

证候是中医理论体系的基石, 是中医辨证论治和临床诊疗的核心。证候的科学内涵研究是中医关键的科学问题和中医药现代化进程中的重要环节。证候是对疾病某阶段的综合特征描述和规律概括, 是反映疾病外在表现和内在本质的一组特定表型的集合, 即是一种临床表型组。目前, 中医证候表型

组学的研究已取得一定进展, 但如何构建中医证候表型组学的理论与技术, 阐释中医证候的实质, 实现中医证候宏观表型与微观表型的跨尺度关联, 规范化、客观化定义中医证候, 揭示中医证候的科学内涵, 是当下中医药现代化急需回答的核心关键问题。

### 2 问题背景

中医证候是反映疾病发生和演变过程中的不同

阶段以及患者个体所处特定内外环境的本质,是包含疾病某一阶段患者所有症状与体征的一系列复杂外在表型。然而,目前中医证候主要由医者直观判断所得,缺乏客观、统一的标准和规范,使得中医辨证论治在一定程度上依赖于医生的诊疗经验,可重复性差、可信度低,成为制约中医药现代化的主要问题之一,因此,关键问题是如何运用现代科学技术阐释中医证候的科学内涵。

《灵枢·本藏》云:“视其外应,以知其内者,当以观外乎诊于外者,斯以知其内,盖有诸内者,必形诸外。”中医辨证的要点在于“司外揣内”,即通过疾病的外在表现,推测机体内在的病理本质变化。证候既然具有特征性的病理表现和功能状态,就必然具有内在的生物学基础作为支撑。同时,证候是一个非线性的、动态的、多维的复杂系统,其生物学基础并非单一物质,而应是一组物质及其相互作用网络。因此,单因素分析与检测方法难以诠释证候的生物学基础,需要采用与证候复杂性相匹配的现代科学理论及技术进行研究。

随着后基因组时代的到来,生命科学领域发生了质的飞跃。以系统生物学为代表的整合医学研究迅速发展,其以基因组学、代谢组学、蛋白质组学、转录组学等多组学技术为研究平台,结合生物信息学、分子生物学等多门学科,研究单个生物分子在整体层次的功能,从整体角度阐明生命发展过程,与中医学“整体观念”不谋而合,有助于揭示中医证候表型组学的科学内涵,为中医辨证论治提供科学依据。

### 3 最新进展

多项中医证候表型组学研究表明,证候表型组与基因、蛋白质、代谢组等现代生物分子机制密切相关。基因组学研究显示,血管紧张素转换酶基因多态性与早发冠心病血瘀证的发生密切相关,DD型等位基因可能为早发冠心病血瘀证候选的标志基因<sup>[1]</sup>。转录组学研究表明,萎缩性胃炎寒证患者胃黏膜组织中神经型一氧化氮合酶(NOS)和谷胱甘肽过氧化酶1(GPX1)水平较热证患者升高,反映寒证患者氧化状态降低,热证患者血清趋化因子配体2(CCL2)、转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)水平高于寒证患者,提示热证患者免疫调节增强<sup>[2-3]</sup>。代谢组学研究发现,结直肠癌由湿热证向肝肾阴虚证发展的过程中,甘氨酸水平受到影响,湿热证代谢产物参与了氨基酰转运核糖核酸(tRNA)生物合

成途径、精氨酸和脯氨酸代谢途径等<sup>[4]</sup>。

近年来中医药领域的系统生物学研究取得重大进展,网络药理学、多组学等技术逐步兴起,将中医证候表型组的生物学基础与中药方剂的物质基础进行有机整合,初步揭示中药方剂防治证候的作用机理,推动中医临床辨治向精准医学方向发展。已有研究采用转录组测序整合GEO数据库筛选多种疾病中脾虚证相关生物分子,同时运用网络药理学预测黄芪、党参、白术、人参、山药5种补虚中药的化学成分靶点,并与脾虚证分子相关联,发现脾虚证免疫生物分子网络中涵盖了治疗脾气虚证的中草药成分的目标靶点,揭示了补虚中药对脾虚证的免疫调节作用<sup>[5]</sup>。中医表型组学研究将风热感冒临床表型组与药物物质基础研究相结合,筛选风热感冒特异性生物标志物与银翘散药物有效成分治疗靶点,指导风热感冒的精准防治<sup>[6]</sup>。因此,建议充分结合系统生物学与网络药理学研究成果,积极构建中医证候表型组学的理论与技术。

### 4 重要意义

非传染性慢病是当今对人类健康威胁最为严重的疾病,大多是多因素导致的复杂疾病,呈现出高度异质性的特点,以个体化医疗为基础,旨在精准诊断、精准治疗的“精准医学”已成为医学发展的新方向。中医辨证论治是以人为整体,通过对患者四诊资料的收集并结合个人体质,分析归纳证型,处方选药,具备“个体化诊疗”特点,与精准医学的思想不谋而合,在疾病预防、治疗、康复中具有重要价值。

虽然目前中医辨证论治相关研究取得了较大的突破,但其与精准医学相比较仍显得不足。中医证候的生物学基础尚未阐明,各证候的表型组仍缺乏标准化的客观评价标准,难以得到国际认可,无法达到精准诊断要求;针对证候表型组拟定中药复方的药物靶点、作用机制尚不清晰,无法实现精准治疗。解决以上问题的关键在于充分解析中医证候表型组学的科学内涵。因此,开展中医证候表型组学的理论与技术研究,不仅可以加强对中医证候科学性的认识,为中医证候客观化评价提供物质基础与分子指标,还有助于寻找中药方剂的药物靶点,揭示其作用机理,为精准用药提供科学依据,以此进一步推动中医药现代化进程,为促进中医药传承创新发展作出更大贡献。

## 如何阐明方剂君臣佐使配伍的科学内涵？

(前沿科学问题)

### 1 问题描述

中药方剂通过配伍，从整体上对疾病发挥协同治疗作用。尽管目前中药方剂君臣佐使配伍的科学内涵阐释研究取得了一些进展，但仍有许多问题亟待解决。通过多学科交叉，构建一套完整的方法学研究技术体系以阐明方剂君臣佐使配伍的科学内涵，对深入理解中医药原创理论的科学性及体现中医药特色和优势至关重要。

### 2 问题背景

配伍是指两种或两种以上的药物配合起来同时使用，以加强药物治疗作用、减弱药物毒性或刺激性、减轻副作用、矫正恶味等。现代医学也常将不同药物联合应用，往往较单一药物具有更好的临床疗效和更低的毒副作用。但中药的联用是否有更好的配伍组合、剂量比例是否最佳并不明确。在方剂配伍中，药物功效的发挥受多种因素的影响，包括药物配伍、药物剂量、药物功效间作用、药物的寒热属性、煎煮时间和煎煮方式等，其中药物配伍对方剂功效发挥起着极其重要的作用。

两千多年前即有中药方剂君臣佐使配伍的记载，如《素问·至真要大论篇》云：“主病之谓君，佐君之谓臣，应臣之谓使”，“君一臣二，制之小也。君二臣三佐五，制之中也。君一臣三佐九，制之大也”。组成方剂的药物可按其在方中所起的作用分为君药、臣药、佐药、使药，称之为君、臣、佐、使。“君”是指方剂中针对主病或主证起主要治疗作用的药物；“臣”是指辅助君药治疗主病或主证，或治疗兼病或兼证的药物；“佐”是指协助君药、臣药加强治疗作用或直接治疗兼证，或抑制君药、臣药的毒性或峻烈之性，或起反佐作用的药物；“使”是指引导诸药直达病变部位，或调和诸药的药物。一方之中，君药不可缺，而臣、佐、使三药则可酌情配置。

中药经典方剂往往经过数百年甚至上千年的临床应用，表现出极佳的疗效和配伍合理性。然而，对影响方剂功效发挥起重要作用的药物君臣佐使配伍机制尚不清楚。由于疾病的复杂性，方中不同药物是否靶向同一细胞抑或不同类型细胞？这些药物如何调控不同靶细胞之间串扰？整合调控了哪些通路？各自的作用靶点是什么？这些作用靶点存在怎样的内在联系？能否在分子水平阐明君臣佐使配伍

协同作用？是否存在普遍性？能否构建一套完整的关键技术体系，以阐释清楚中药方剂君臣佐使配伍的科学内涵？近年来，随着多学科交叉以及细胞分子生物学、生物信息学等各种科学技术的快速发展，为阐释方剂配伍的科学内涵提供了技术支持。

### 3 最新进展

近年来方剂的君臣佐使配伍研究取得一定进展。研究<sup>[7]</sup>发现，复方黄黛片对治疗急性早幼粒细胞性白血病有良好的临床疗效，主要有效成分为硫化砷、靛玉红与丹参酮 II A，三种化合物联用可显著增强硫化砷对急性早幼粒细胞性白血病-视黄酸受体 $\alpha$  (PML-RAR $\alpha$ ) 促癌蛋白的降解破坏，硫化砷是君药；在三种化合物的作用下，促进细胞分化的基因表达明显增高，抑制细胞分化的基因显著降低，丹参酮 II A 在其中起重要作用，是臣药；促进细胞周期的蛋白明显降低，而抑制细胞周期的蛋白显著增多，其中靛玉红发挥重要作用，是佐药。丹参酮 II A 与靛玉红通过增加负责运输硫化砷的水通道蛋白 9 (AQP9) 的含量，促使进入白血病细胞的硫化砷明显增多，因此二者都起到使药的作用。三个化合物的相互作用在分子水平较好地阐释了方剂君臣佐使配伍的科学内涵。

有研究<sup>[8]</sup>根据中药系统药理学数据库中的化学成分信息，采用网络药理学方法分析获得了葛根芩连汤治疗结肠癌的活性成分葛根素、汉黄芩素、黄连素和甘草次酸。体外实验证实汉黄芩素、黄连素和甘草次酸均能抑制结肠癌细胞活性，葛根素仅在与甘草次酸联用时有效。转录组测序分析证实葛根素-甘草次酸的协同作用靶标为 $\beta$ -catenin 蛋白编码基因 (CTNNB1)、细胞周期素 D1 (CCND1) 和 Smad 同源物 4 (SMAD4)，同时通过协同上调糖原合酶激酶 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) 和下调 CTNNB1 来调控 Wnt 信号通路发挥作用。高效液相色谱串联三重四极杆质谱 (HPLC-QQQ-MS) 分析显示，甘草次酸增加葛根素在细胞内的含量。该研究初步证实了甘草次酸作为“使药”的作用。

然而以上研究均集中在一种类型细胞上，对方剂君臣佐使配伍科学内涵的阐释并不完整，亦不具有普遍性。复方黄黛片中的 3 个活性化合物是如何获得的，能否代表全方功效，是否是最优配伍和比例？采用网络药理学对基于数据库化学成分分析获



得的葛根芩连汤活性成分能否代表原方? 数据库来源的方剂化学成分是否全部吸收进入体内? 各化合物的配伍比例如何确定? 体内是否同样有效? 能否和如何发挥协同作用? 来自“君药”葛根的葛根素单用无效,“君药”意义何在?“使药”甘草次酸如何影响细胞膜通透性增加葛根素胞内含量? 实体肿瘤或其他疾病往往存在一种微环境, 多种类型细胞在微环境中相互作用, 进而促进疾病发生发展, 单一类型的二维细胞模型研究往往不能体现中药复方的配伍优势, 而方剂活性成分也常需入血/组织/细胞才能发挥作用, 基于药材化学成分数据库筛选活性成分并不适合, 也无法反映实际配伍比例。

随着多学科交叉和多种技术的发展, 从单体成分层次研究方剂君臣佐使配伍科学内涵具有良好的前景, 而如何整合和发展现有技术, 形成一套完整的研究方案则是今后需要重点关注的问题。有学者<sup>[9]</sup>提出了基于成分的中药复方(成分中药)从发现到配伍研究的初步思路, 总结了筛选、优化和靶

点研究过程中的一些主要技术, 指出体外多细胞三维培养和类器官模型技术对成分中药的发现及配伍研究至关重要。另有学者<sup>[10]</sup>提出从方剂入血成分着手, 运用反馈系统控制、靶点研究及生物信息学等技术, 筛选获得成分中药, 并基于作用靶点和通路在分子水平阐释其配伍机制。因此, 今后有必要构建一套在分子水平阐释方剂君臣佐使配伍科学内涵的关键技术体系。

#### 4 重要意义

方剂配伍具有鲜明的中医药特色, 也是影响中药发挥功效的重要因素, 清楚阐释其科学内涵对推动中医药现代化和国际化具有重要意义。方剂君臣佐使配伍理论的科学内涵阐释是一个重要突破口, 可促进方剂从饮片配伍、组分配伍进一步深入到成分配伍层次(成分中药)研究, 让中药真正做到“说清楚, 讲明白”, 也能大大促进中成药基于成分配伍的深度开发。

## 如何基于中医现代化技术阐明腧穴敏化的科学内涵?

(前沿科学问题)

### 1 问题描述

针灸的疗效和作用机制一直是针灸学科的核心问题, 而腧穴是针灸取效和作用的关键环节。现代研究发现刺激敏化腧穴可大幅度提高针灸临床疗效, 腧穴敏化(主要包含力敏、热敏、痛敏、电敏等多种敏化表现形式)指机体从生理的“静息态”转变为病理的“激活态”的动态过程, 阐明腧穴敏化演化过程涉及的机制及物质基础, 对揭示针灸作用的科学原理具有重要意义, 是中医理论传承发展的示范。

### 2 问题背景

早在 1981 年北京医学院(现为北京大学医学部)一项研究中观察到家兔胃黏膜损伤可在耳郭检测到低电阻点, 其数目和面积与黏膜损伤严重程度成正比<sup>[11]</sup>。1999 年一项研究<sup>[12]</sup>发现, 脊髓背角广动力型神经元在给予反复刺激后出现其外周感受野范围明显扩大的现象, 由此推断这可能是长时间刺激造成神经源性炎症反应引起。随着研究的逐渐深入, 研究者发现腧穴的功能状态不是固定不变的, 而是“活的”, 会因其靶器官机能状态的不同而改变其“开/合”性质和强弱<sup>[13-14]</sup>。此外, 大量临床研究相

继发现疾病状态下特定腧穴存在热敏和力敏现象: 热敏表现为扩热、透热、传热等; 力敏表现为“快然”<sup>[15-17]</sup>。随着对 20 多种内脏疾病和 10 余种肌筋膜系统疾病开展多中心的病例观察后, 确定疾病状态下体表相关部位会发生腧穴敏化, 腧穴敏化现象具有动态性、普遍性、规律性, 刺激敏化腧穴可达到“小刺激大反应”, 可大幅度提高临床疗效<sup>[18]</sup>。

然而腧穴敏化现象发生的机制及物质基础是什么? 基础研究结果显示, 疾病通过在相关的局部形成“腧穴敏化池”, 呈现出神经肽-肥大细胞-致敏物质释放的病理反应过程, 同时激活中枢神经的不同水平发生敏化<sup>[14]</sup>。然而相关机制研究依然不够深入。首先, 肥大细胞是介导腧穴敏化发生的关键细胞, 但目前研究仅聚焦于腧穴或敏化点局部皮肤中肥大细胞在腧穴敏化中的作用。然而, 肥大细胞在全身分布广泛, 目前已经发现中枢神经系统中的肥大细胞与多种疾病相关, 中枢系统中肥大细胞是否参与腧穴敏化过程尚未可知。其次, 目前研究着力于腧穴敏化的神经源性炎症反应的外周和中枢的神经机制研究<sup>[19]</sup>。已经发现, 肥大细胞可以通过外泌体与组织、器官之间进行信息交流<sup>[20]</sup>, 也有研究发现敏化腧穴局部携带的 RNA 信息之间存在差异<sup>[21]</sup>,

是否存在不通过神经传递作用的其他信号通路介导腧穴敏化的动态过程尚不明确。

综上, 腧穴敏化现象的研究为动态理解腧穴的定位和功能带来了新内涵, 因此有必要全面、系统、深入地探讨腧穴敏化现象发生的机制及物质基础。

### 3 最新进展

腧穴敏化研究是在中医背景和中医视角下, 基于针灸学理论对腧穴本态进行的全方位、多层次、多维度的研究。研究认为腧穴敏化现象具有多样性、普遍性、规律性、功能性、特异性、动态性的特点<sup>[22]</sup>。腧穴敏化形式主要有有力敏化、热敏化、痛敏化、压敏化、电敏化、光敏化、微循环敏化、声敏化等<sup>[23]</sup>。临床研究表明, 针刺或艾灸敏化腧穴治疗冠心病<sup>[24]</sup>、慢性颈痛<sup>[25]</sup>、慢性萎缩性胃炎<sup>[26]</sup>以及膝骨关节炎<sup>[27]</sup>等多种疾病有优于传统针灸的效果。

基础研究<sup>[14]</sup>结果显示, 腧穴以神经源性炎症反应为重要特征, 外周和中枢机制介导其发生过程。腧穴敏化的外周机制主要是通过背根反射和轴突反射将来自内脏的伤害性信息传至外周, 导致腧穴局部的神经源性炎症反应, 促使肥大细胞脱颗粒并释放组胺 (HA)、5 羟色胺 (5-HT)、前列腺素 (PG)、缓激肽 (BK)、P 物质 (SP)、神经生长因子 (NGF) 等炎性介质, 这些炎性介质共同形成具有特定生物学效应的称之为“腧穴敏化池”。腧穴敏化的中枢机制研究表明脊髓初级中枢及脊髓上中枢 (延髓、丘脑) 均存在中枢敏化现象。脊髓背角、延髓背柱核、延髓背侧网状亚核、脑干迷走神经运动背核和丘脑腹后外侧核等中枢神经系统参与腧穴敏化的动态过程。

2020 年马秋富团队研究揭示了低强度针刺刺激小鼠后肢腧穴 (如“足三里”, ST36) 可以激活迷走神经-肾上腺抗炎通路, 而针刺刺激腹部腧穴 (如“天枢”, ST25) 却不能诱导出此抗炎通路<sup>[28]</sup>。这种躯体区域特异性 (或者说腧穴部位的相对专一特异性) 背后的神经解剖学基础至今尚不清楚。2021 年该团队发现一类前动力蛋白受体 2-环化重组酶

(PROKR2-Cre) 标记的背根神经节感觉神经元, 是低强度针刺刺激激活迷走神经-肾上腺抗炎通路所必不可少的<sup>[29]</sup>。尤为值得关注的是, 根据此类神经的躯体分布特点, 可以预测在不同部位低强度电针刺刺激抗炎的效果, 为腧穴相对特异性的存在提供了现代神经解剖学基础。

腧穴的起源是“以痛为输”的敏化现象, 随着针灸临床实践逐渐演变成经穴。敏化现象不仅是疾病的一种特殊病理表现, 还是针灸治疗的刺激点, 敏化现象最能体现腧穴特异性, 经穴自身不同机能状态对经穴效应特异性具有重要影响。对敏化态的腧穴进行适宜针灸刺激, 疗效远优于常规静息态经穴的针灸疗法<sup>[27,30-31]</sup>。未来面临的关键难点与挑战包括: 腧穴敏化研究虽然取得了一系列丰硕成果, 但还不够全面和深入, 需进一步探析其调控机制, 全面阐释腧穴敏化的科学内涵; 把握腧穴敏化的关键物质和结构基础, 明确腧穴敏化与腧穴本态之间的内在联系, 为全方位、多层次、多维度认识腧穴本态提供神经生物学依据; 同时需制定腧穴敏化模型的评判标准, 为判定敏化腧穴与非敏化腧穴提供客观可靠的依据。

### 4 重要意义

针灸学已成为集传统优势、现代优势和国际优势于一体的中医学代表学科, 是我国“最具原始创新潜力的学科领域”之一, 有望成为我国医学科技走向世界的突破口<sup>[32]</sup>。面对学科发展的重大需求, 源于经典, 基于临床, 未来 5 年以颈椎病、肠易激综合征为研究载体, 研究拟从临床医学、病理生理学、分子生物学、医学机能学等多个层面, 深入阐明腧穴敏化的临床规律和生物学特征, 揭示腧穴敏化的调控机制和临床意义, 有望取得突破性进展和重大成果, 为腧穴敏化在临床诊治中发挥作用提供更多新的靶点, 为针灸临床选择治疗方法、腧穴处方、干预时机等提供科学合理的指导。这不仅对于发展针灸理论、指导针灸临床、推动针灸现代化具有重要的实践价值, 而且将对针灸学的国际化进程产生重要影响和示范性作用。

## 如何应用人工智能技术开发中医药精准诊疗仪器?

(工程技术难题)

### 1 问题描述

中医在人体健康和疾病本质状态的认识上, 已

形成了较完整的系统认识论和方法学。其中阴阳辨识是中医药发挥作用的首要前提, 也是中医药现代



化、标准化、国际化的重要内容。然而，对阴阳物质基础的认识，目前还局限在中医四诊（望、闻、问、切）判断，缺乏分子层面物质基础的现代化检测设备，也缺乏最新/前沿技术的辅佐、阐述和证明，阻碍了中医的现代化进程。

## 2 问题背景

《素问·阴阳应象大论篇》云：“阴阳者，天地之道也”，“善诊者，察色按脉，先别阴阳”；《素问·生气通天论篇》云：“阴平阳秘，精神乃至，阴阳离决，精气乃绝”。古人通过眼、耳、口、鼻、皮肤等器官的主观感受和长期观察总结大自然和周边事物的变化规律，将“阴阳”理念引入中医学领域，成为指导中医辨证论治的总纲。阴阳是中医药文化的核心，阴阳的辨别是中医诊断的关键。辨识中医疾病阴阳虚证特征，符合中医的辨证理论及疾病观念，对中医养生、诊断、治疗、康复至关重要。然而，这些中医药领域的专属概念既有丰富的内涵又有特定的外延，虽然自身成为一个严谨的体系，但是缺乏定量、定性的科学描述。因此，探索阴阳虚证物质基础，采用现代语言和手段说清楚、搞明白阴阳虚证物质基础是一个重要科学问题。同时，将最新/前沿的人工智能技术与阴阳辨识理论相结合，实现医工学科交叉研究，开发中医药现代诊疗设备，对中医药事业的守正创新、传承发展，建设健康中国具有重要意义。

## 3 最新进展

目前，中医“四诊”与人工智能技术结合的研究取得了一些进展<sup>[33]</sup>。其中“望诊”智能化研究主要集中在目诊、舌诊等方面，如成都中医药大学温川团队<sup>[34]</sup>、上海中医药大学许家佗团队<sup>[35]</sup>在舌部、面部图像分割与疾病预测方面的研究。“闻诊”包括听觉和嗅觉两方面，相关研究如上海中医药大学王忆勤团队对声诊智能化采集、分析方法的研究<sup>[36]</sup>，福建中医药大学林雪娟团队对中医电子鼻的研究<sup>[37]</sup>。中医“问诊”智能化的研究相对较少，新疆大学于清等发明的一种基于人工智能的舌相问诊艾灸方案生成系统及方法<sup>[38]</sup>。“切诊”的智能化目前有一些脉诊仪产品的出现，如天津中医药大学陆小左团队研制的脉象采集、诊断仪器<sup>[39-42]</sup>。目前有一些商业产品面世，如上海祉云医疗科技有限公司与上海中医药大学、复旦大学共同研发的中医智能镜，将“问诊”“面诊”“舌诊”结果转化成数字信息进行智能化处理分析<sup>[43]</sup>。

综上所述，最新/前沿的人工智能技术在中医诊

疗设备领域的应用研究还不够丰富，相关研究大多集中在人工智能技术与既有图像信息的量质分析上。基于分子级微观数据进行量质分析、阴阳辨识的研究还比较少见；呼出气体分子标志物与中医病证相关性研究少；中医临床疾病阴阳虚证客观化诊断指标缺失。此外，尚未见有集无创信息采集、动态实时量质分析、中医诊疗理论和人工智能技术为一体的中医药现代化诊疗设备研究。以上研究的不足均制约了我国中医药事业走向现代化、标准化、国际化。

## 4 重要意义

1) 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。习近平总书记在中国共产党第二十次全国代表大会报告提出：“促进中医药传承创新发展”。利用好现代人工智能技术，并与中医药传统诊疗手段相结合，是目前中医药事业继承、发展、利用的迫切需求。

2) 用现代科学解读中医药学原理，实现中医药学的守正创新、传承发展。中医诊断受限于环境以及医生个体差异，尚未全面实现客观化、科学化、标准化。通过“人工智能+”的方式对中医诊疗设备进行科技赋能，以大数据分析为基础，以现代化技术为手段，是驱动传统中医、中药学与现代科学结合的必要探索与创新。

3) 从分子层面进行阴阳辨识量质分析是开创性的中医理论研究途径。借助现代化测量设备，实现分子级组分提取，再借助分子生物学、细胞生物学、组学等医学知识，以及人工智能技术，从微观层面实现阴阳辨识量质分析，是中医理论研究的开创性工作。

4) 能够帮助解决中医药传承难、学精难的困境。中医传承以师徒制为主，名老中医的诊疗经验在现代的教学模式中难以大规模推广。通过现代化信息技术，“记忆”各家所长，汇聚于诊疗设备，将名老中医经验进行量化，并进一步实现数字化整合，是突破“师徒制”经验传承瓶颈，通过信息化、数字化手段实现广域范围内的经验共享，能够实现中医学在世界范围内的加速推广。

5) 有助于构建人体组分与阴阳辨识的专门数据库，为中医的传承创新研究奠定夯实的数据基础。目前，基于分子级组分与阴阳辨识数据库非常罕见，中医诊疗数据以手写或非结构化电子病历为主，缺少统一规范标注，难以挖掘其中价值。通过智能诊疗设备可以进行大规模中医诊疗数据采集，有助于现代科学技术与中医的结合发展。

## 如何构建“互联网+”中医精准辨证诊疗体系？

(工程技术难题)

### 1 问题描述

“互联网+”医疗是近年医疗行业的一种新兴模式，可实现医疗资源的共享，同时对实现诊疗规范化具有重要意义。2016年2月，国务院《中医药发展战略规划纲要（2016—2030年）》<sup>[44]</sup>明确要求推动“互联网+”中医医疗，大力发展中医互联网模式。辨证论治是中医学认识疾病和治疗疾病的基本原则。目前临床以传统辨证方法为主，以医生为主导，辨证结果存在差异，辨证的一致性和准确性有待提高。如何实现辨证的精准化、专业化、智能化是中医药研究需要解决的重大问题。而通过计算机程序，应用互联网、大数据、人工智能等技术构建“互联网+”中医精准辨证诊疗体系，并借助医联体、专科联盟等医疗机构的紧密合作，可实现优质医疗资源上下贯通，让广大群众获益。

### 2 问题背景

中医学在我国具有两千多年的历史，经过长期的发展与完善，形成了一套独有的、与西方医学体系截然不同的诊疗体系，对于很多西医棘手的疾病具有独特效果。中医辨证是在望、闻、问、切四诊收集辨证素材的基础上，对所得资料进行分析与综合，以判别疾病、探求病因、确定病位、预测疾病发展趋势的一种诊断方法，可为临床诊疗提供依据。然而，中医辨证很难进行量化、精准化的描述，中医理论书籍也大多是描述性的文字，例如舌诊是通过舌苔、舌质、舌形的观察变化，了解体内病变的一种方法。中医理论本身是十分完备的，但是这种完备性很难客观量化，也很难用现代科学语言描述，这造成不同的中医医生对于理论的理解不同，这种理解受到医生个人经验、主观意识，以及诊断时环境的影响。这种现状阻碍了中医理论的发展，使得中医诊断更多地依赖医生的个人经验，不利于将中医诊断理论大规模普及，无法让更多的患者享受中医药带来的便利。所以，利用现代信息技术，以科学手段将中医理论客观化、精准化是一个很有意义的研究方向。

“互联网+”医疗已成为近年医疗行业的一种新兴模式。它不仅将传统在医院就诊的诊疗模式延伸

到网络平台，为医生诊治提供了更广阔的空间，还辅助医务人员优化医疗水平，如明辨诊断、科学指导。现已有多种“互联网+”整合中医的诊疗手段应用于临床，并取得一定诊疗效果。

### 3 最新进展

近年来，越来越多的医院开始引入电子病历(EMR)、医院检验系统(LIS)、医院信息系统(HIS)、可穿戴便携式设备等，或开展远程医疗，让患者的整体情况基本实现信息化，使患者享受最优、最快的医疗服务。广州中医药大学第一附属医院内分泌科使用云随访系统与院内HIS系统相链接，涵盖患者数据采集、存储、分析、应用等模块，利用平台对出院患者进行辨证施膳，效果显著，使患者血糖长期稳定达标，生活质量得到提高，实现了及时、便捷、准确、优质、专业的智慧护理服务<sup>[45]</sup>。黑龙江中医药大学借助互联网，使医生通过互联网快速获取患者舌诊图像，并结合患者症状进行诊疗<sup>[46]</sup>。温岭市中医医院构建的基于“互联网+”区域中医医联体的新模式，集“线上问诊-线上会诊-线上开方-线上审方-物流配送”于一体，切实提升了温岭基层医疗机构的中医信息化能力，提高了居民对中医药服务的获得感、满意度，也提高了中医药服务的便捷性<sup>[46]</sup>。

### 4 重要意义

在“互联网+”医疗健康背景下，智慧医院的建设和智慧医疗的实施使医院对患者的检查、诊断、治疗和康复更加准确、细致，更具有针对性和个性化，使精准医疗成为可能。辨证论治是中医学的基本特点与核心思想，其依据中医理论独有的思维体系，通过对证的分析整合而实现对病的诊断治疗，由辨证而知病因、明病位、悉病性、晓病势。将中医辨证思维与“互联网+”渗透融合，塑造智能化、客观化且可重复操作的规范性系统模型，一方面可以为中医辨证的科学性提供理论支持，为中医临床诊疗及辨证施治(护)提供更加高效、精准的实践助力，推动中医适宜技术标准化发展；另一方面也能给人民群众带来更多的便利，亦能推动我国基层医疗卫生体系的改革。



# 基于传统医学诊疗模式如何构建符合中医药特点的临床研究和评价体系？

(工程技术难题)

## 1 问题描述

传统医学诊疗模式主要通过医生望、闻、问、切四诊合参获得患者临床症状，并进行辨证论治。疗效是中医药发展的根本，基于传统医学诊疗模式，如何构建符合中医药特点的临床研究和评价体系，是促进中医药高质量发展的难点之一。与中医药相关的临床疗效评价方法、指标、标准、工具的研究均属于中医药疗效评价的范畴。在中医药临床研究和疗效评价的过程中思考如何创新疗效评价工具来构建疗效评价方法，如何把传统证候的主观定性指标转化为客观化、量化的疗效评价指标，这是中医药临床研究和疗效评价客观化过程的重要环节。保证指标的代表性、准确性、适用性及可行性是中医药临床疗效评价工具设计及方法研究中的关键。

## 2 问题背景

中医药作为我国具有原创自主知识产权的领域，用国际认可的方法提供中医药疗效和安全性的科学证据，是提高中医药国际核心竞争力的根本所在，也是中医药可持续发展的动力。1995年，美国替代医学办公室顾问委员会曾提出，传统/替代医学疗法的有效性评价是一个关键和核心的问题<sup>[47]</sup>。2016年，国务院印发《中医药发展战略规划纲要（2016—2030年）》<sup>[44]</sup>，强调要“建立和完善符合中医药特点的科研评价标准和体系”。2018年，国家药品监督管理局发布的《证候类中药新药临床研究技术指导原则》<sup>[48]</sup>，提出可采用基于科学原则开发的中医证候疗效工具进行疗效评价，为证候类中药新药临床试验的开展和有效性、安全性评价提供基础性指导。2019年中华中医药学会发布的《中医药重大科学问题和工程技术难题》<sup>[49]</sup>中提出中医药临床疗效评价的技术和方法难题已经成为提供高级别证据的瓶颈问题。2023年1月，国家药品监督管理局发布的《关于进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展的若干措施》<sup>[50]</sup>中强调推动医疗机构采用大数据、人工智能、真实世界研究等技术手段，围绕临床定位、适用人群、用法用量、疗程以及体现中药作用特点和优势的评价指标等对中药制剂开展研究。2023年2月，国家药品监督管理局发布的《中药注册管理专门规定》<sup>[51]</sup>中提到中药的疗效评价应当结合中医药临床治疗特点，确定与中药临床定位

相适应、体现其作用特点和优势的疗效结局指标；鼓励根据中医临床实践，探索采用基于临床治疗方案进行序贯联合用药的方式开展中药创新药临床试验及疗效评价。中医药疗效评价方法、指标、工具和标准的构建是促进中医药传承创新发展的重要环节。

目前中医药疗效评价多参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》<sup>[52]</sup>和《中医内科病证诊断疗效标准》<sup>[53]</sup>中的相关标准，其他疗效评定标准及自拟标准也较为常用。但在具体临床疗效评价过程中，仍缺乏统一和客观化的标准，缺少定量研究，缺乏客观化、量化的中医药临床疗效评价工具。疗效客观指标的构建和测量工具的研发，可以为中医药临床疗效评价提供客观的、量化的证据，是中医药疗效评价创新方法与技术的探索方向，是提高中医药核心竞争力关键突破点。

## 3 最新进展

近年来，中医药临床疗效评价不断发展。中医药临床疗效评价方法包括随机对照试验、队列研究、病例-对照研究、真实世界研究、系统评价等，其中中医临床疗效评价指标包括终点指标、替代指标、生活质量指标、中医证候指标。中医证候指标主要是证的变化与转归，是中医特有的也是最能体现中医药优势的指标。中医证候评价重视患者症状、体征的改善及证的发展变化。中医药临床疗效评价测量工具目前多是问卷、量表，主要分为评测量表类、证候及相关症状测量类、综合评测类3种。传统的中医药临床疗效评价主观因素较强，统一的科学评价标准难以形成，选择标准缺乏统一性和客观性，缺少定量研究。

随着现代社会科学技术的快速发展，现代信息技术、生物工程技术以及人工智能技术等新技术、新设备、新方法在中医领域的研发与应用逐渐增多<sup>[54-58]</sup>。例如使用生物信息技术分析患者预后的临床疗效<sup>[59]</sup>；基于计算机人工智能系统的系统评价与荟萃分析等<sup>[60]</sup>。但如何运用现代社会科学技术将传统主观证候的发展变化构建成客观效应指标，如何通过现代化中医药疗效评价的测量工具去构建具有中医药特色的评价方法，这些都是中医药临床研究和评价体系中的重要环节，都是值得思考的问题。

需要攻克科学难题包括但不限于：如何将传



统证候的主观定性指标转化为定量指标？单独的主要症状作为该证候临床评价的终点指标是否具有代表性？是否需要联合其他结局指标？怎样通过研发测量工具来构建中医药疗效评价方法？测量工具怎样结合现代信息技术、生物工程技术、人工智能技术等新技术？研发的测量工具是否具有较好的灵敏度、信度、效度？

#### 4 重要意义

在中医药临床研究和疗效评价的过程中，研究

者立足于切合中医药临床、科研实际情况及其可应用性，结合现代科学技术探索研发测量工具，构建中医药疗效评价方法，使传统证候主观定性指标量化、客观化的呈现，为疗效评价提供定量研究证据。这为中医药临床疗效评价方法和指标的构建提供了思路，是中医药临床疗效评价创新方法与技术的探索方向。促进构建符合中医药特点的临床研究和评价体系，将会使中医药产生更大的科技、经济、社会和国际效应。

## 如何构建面向中医药临床优势的中西医结合精确诊疗与评价系统？

(工程技术难题)

### 1 问题描述

中医药以其个性化、动态化、整体性的诊疗理念在防病治病中发挥着独特优势。然而，在中西医结合诊疗环境下，中医药依旧面临优势病种及优势作用环节不明确、中医药群体化推广应用受限、中医诊疗整体观念与人文关怀优势被弱化、中西医互补优势定位不清晰等实际问题。循证中医药领域的快速发展推动了中医药诊疗由模糊性经验依赖向清晰性证据支持的转变。因此，如何实现精确诊断、治疗以及评价，更好发挥中医药独特优势，成为推进与完善中西医结合精确诊疗的重大工程技术难题。

### 2 问题背景

充分发挥中医药独特优势是推进健康中国建设的重要内容。到2030年，中医药在治未病中的主导作用、在重大疾病治疗中的协同作用、在疾病康复中的核心作用得到充分发挥是《“健康中国2030”规划纲要》<sup>[61]</sup>的重要目标。三年疫情防控，我们形成了中西医结合、中西药并用的中国方案，中医药在其中发挥了至关重要的作用，为保障人民健康作出了突出贡献。这充分肯定了中医药的独特优势，深刻阐明了中西医结合之间的关系，彰显了中医药在维护人民健康、促进中国特色卫生健康事业发展中的重要作用。中医药在防病治病中的独特整体优势被充分肯定。然而，中医药临床诊疗优势是什么尚不够清晰。

一是源于经验医学的中医药学，多强调整体证候与主观经验，而少客观证据和精细量化表达，导致中医诊疗过程中优势病种及优势作用环节不明确，中医药群体化推广应用受限；二是以疾病为中心的

生物医学模式下中医诊疗优势被弱化，如中医药整体观念下的人文关怀与情感照护逐渐被遗失，过分关注疾病治疗而中医药的“治未病”功能被弱化；三是在中西医结合诊疗背景下，辨证与辨病日趋融合，然针对具体疾病的中西医精准结合理论体系尚未确立，中西医互补优势定位模糊。

近20年来，循证中医药领域的发展深刻影响着中医药临床研究和决策，促使中医药研究者注重提高证据质量，积累数据，探索适合中医特色的研究评价方法，产生了一批国际认可、中西医共识的高质量证据，证实了中医药的有效性与安全性，推动了证据支持的中医诊疗科学决策<sup>[62-66]</sup>。然而，大批中西医结合诊疗方案仍亟待循证优化，中医药临床优势作用发挥依旧不足，这与人民群众对中医药的迫切需求不相符合。

### 3 最新进展

在“精确诊断”方面，探索具有中医特点的个性化的疾病分型与分期技术途径，发展疾病的证候分型与分期方法技术；发展基于中医整体观点与意象思维的“望、闻、问、切”四诊技术，研发中医智能精准诊疗设备；探索和建立具备中医特色和优势的生物标志物，延伸宏观与微观相结合的辨证方式，实现中医辨证的客观化、精细化和定量化<sup>[67]</sup>。

在“精确治疗”方面，坚持因人而异的同病异治和异病同治原则，注重探索和研究病证结合的理论基础和实践模式，明确中西医结合诊疗的优势环节；注重探索和包含体质类型、气候环境、生活方式的个性化综合治疗方案，重视疾病系统性防控与个性化干预相结合，延缓慢性疾病持续性进展；注重中药（尤其复方）的精准研究与精确应用，探

索中西药联用的量-效-毒规律；注重证据和人文价值整体理念，将生物治疗与人文关怀置于同等重要的位置，探索身心同治的精准路径。

在“精确评价”方面，结合临床需求，挖掘中医个体化研究的核心临床问题，并融合临床专家知识与人工智能技术（人机协同），构建中医临床个体化疗效评价动态指标体系；以核心临床问题为驱动，利用云计算、大数据、物联网、人工智能、区块链等新一代信息技术优化中医临床个体化诊疗信息智能采集与筛选方法，构建中医个体化数据结构与功能性数据库，完成信息获取与数据激活；从临床证据到疗效机制，实现中医优势病种个体化疗效的整体精确评价。

中医药精确研究是促进中医药传承创新发展的关键动力。中医证候及辨证论治过程难以科学化表达与数字化表征是限制中医精确诊疗的瓶颈。新一代生物学与信息技术的发展为疾病状态与中医证候的数字化精准化提供了方法与途径。利用生物学、

数学、人工智能等多学科交叉手段研究病证状态的数字化表征，提升中医辨证论治数字化水平，提高对优势病种病证演变规律的认识，建立病证结合研究新模式，推动中医精确诊疗及疾病早期预警，才有可能实现中医药临床优势的精准呈现。

#### 4 重要意义

当前中西医并重是我国卫生与健康工作基本方针之一，充分发挥中医药的独特整体优势是推进健康中国建设的重要内容。精准呈现中医药临床优势是落实中西医并重、中西药并用政策方针的内在要求，也关系到中医药在人民生命健康保障中的作用与定位，必将产生巨大的社会效益。面向中医药的精确应用愿景，在数据科学的支撑下，多学科交叉方法融合，中医证候及辨证论治过程实现科学化表达，日趋精确诊疗与精确评价，以致中西医结合诊疗环境下中医药临床优势的精准呈现，终将促进中医药诊疗模式的变革、诊疗体系的完善，有力推动中医药事业的良性发展。

## 如何以高质量制造推进中药品牌建设工程？

（产业技术问题）

### 1 问题描述

制药工程是保证药品质量的关键。我国中药产业从改革开放初期的手工作坊式生产模式向现代化制造业迈进，建立了以科技创新为源头、药材生产为基础、中药工业为主体、制药装备为支撑、中药商业为纽带的产业体系，成功地打造了拥有自主知识产权并具有现代医药工业技术水平的中药制药业，发展形成了较为完整的现代中药产业链。然而，在中成药及饮片行业中，生产车间和企业信息化程度较低，制造技术水平与现代制造业相比尚有极大差距。核心难点问题在于尚缺乏对中药制药过程量值传递规律的系统认识与分析，导致制造过程中处方信息未得到很好体现，也未从系统角度整体性把握制药过程规律。如何通过中药制造技术提升和质量标准升级打造“质量+标准+品牌”相结合的中成药大品种，构筑符合质量强国建设总体要求的中医药品牌形象，已成为中药行业高质量发展的重大产业技术问题。

### 2 问题背景

2023 年国务院印发的《质量强国建设纲要》<sup>[68]</sup>

要求，将推动发展的立足点转到提高质量和效益上来，培育以技术、标准、品牌、质量、服务等为核心的经济发展新优势，推动中国制造向中国创造转变、中国速度向中国质量转变、中国产品向中国品牌转变。

中药制造是以中医药基本理论为指导，充分体现中医整体观、辨证施治核心思想的制造过程，其应在制造过程中体现处方中的信息，即制剂要保留处方的全部信息。“中药现代化”战略实施以来，我国中药制药工业实现了从机械化半机械化到生产设备自动化、生产管理信息化的跨越式发展，部分龙头企业已向绿色、智能、精益制造迈进。然而，中药行业制造水平发展不均衡的客观现实长期存在，不少企业缺乏充分资金与技术储备提升制造能力，而龙头企业投入巨资改造或新建生产线以满足高质量中药产品生产需要并未带来充分的品牌溢价。只有在供给侧创造更高标准、更高性能的优质中药产品，在需求侧获得患者和医护人员的信任，才能实现供给需求间的高效率价值交换，形成中药质量和品牌的相互促进，才能进一步彰显中医药在质量强国建设中的独特作用。



这一过程中,通过充分的制造过程量值传递规律研究,明确中药制造过程中不同阶段的原料、药材、溶液等物质间的物质交换、信息传递,这对于保障中药制药工艺稳定性与优质标准至关重要。

### 3 最新进展

传统制药工业生产中主要采用分批操作和事后检验等方式,药品质量控制依赖经验,存在药品质量过程控制手段少、生产管理水平低、生产周期长且效率低、药品批次间波动大且不受控等问题。目前国际制药领域的发展日新月异,涌现了连续制药<sup>[69]</sup>、3D打印成型<sup>[70]</sup>、工业大数据<sup>[71]</sup>、先进过程分析<sup>[72]</sup>和工业机器人等一批制药新兴技术,为形成AI制药技术<sup>[73]</sup>体系,革新传统制药工业模式提供了坚实基础。但中药制造过程中量值关系的理解仍然落后于中药现代化的发展需求。近年来,有研究者用“整体”的办法来研究中药制剂质量,打破化学药“单一”质量控制模式的约束<sup>[74]</sup>。但同时也必须加强中药及复方物质基础的研究,建立更科学合理且符合中医病证的动物模型,逐步构建具有中药特色的中药制剂质量控制方法和体系。基于物质守恒原理和动态质量平衡等理论,建立了一系列数学模型<sup>[75]</sup>,用于描述中药制造过程压力、浓度、温度等参数的变化和量值传递规律;利用传感器和仪器设备,实时监测和记录中药制备过程中各个环节的温度、浓度、pH值等参数变化,从而实现中药制造过程的实时监控和控制;通过对大量的中药制造数据进行分析和挖掘,可以发现其中的规律和特点,并利用人工智能算法构建预测模型,对中药制造过程进行优化和改进<sup>[76]</sup>;针对传统中药制造技术的传统知识难以量化和规范化的特点,通过将传统知识与现代科技相结合<sup>[77]</sup>,建立起基于现代科技手段的中药制造技术标准和规范,从而提高中药制备的质量和可靠性。目前国内中医药领军企业在部分主打品种制造方面,运用计算机信息技术、中药工业过程控制技术、过程分析监测技术<sup>[78]</sup>对中药生产制造系统及相关产业链实施数字化、信息化、自动化改造,取得了一定进展。

未来面临的关键难点与挑战:1)多重因素影响难以量化。中药制造过程涉及多个环节和因素,包括药材的质量、炮制加工工艺、提取方法、制剂成型过程等,这些因素信息相互作用,难以单独量化。因此,如何将这些因素信息量化,并探索它们之间的相互关系,仍然是一个难点。2)模型预测精度有限。中药制造过程是一个复杂的非线性过程,需要

建立准确的数学模型来预测中药制品的质量和药效。然而,当前的模型精度仍然有限,需要进一步研究和发展更加精确的模型。3)缺乏标准化数据和实验方法。中药制造涉及多个领域,不同地区和制造商的制造过程存在差异,因此缺乏标准化的数据和实验方法,这给研究带来一定的难度。4)没有全面的理论体系。目前中药制造过程的量值传递规律研究仍处于起步阶段,缺乏全面的理论体系,限制了研究的深入。

如何将新一代人工智能、多模态传感器等新兴技术融合到中药制药过程中复杂物料检测、过程状态监控、质量风险预测、制药过程调优控、企业生产管理等关键环节,通过提升管理效率和控制精度来保障优势中成药的稳定生产,进而通过质量提升推进品牌建设,是中药制药技术迭代升级中亟需解决的关键产业技术问题。

### 4 重要意义

在现有中药生产体系基础上构建完善的中药全过程智能化生产技术体系,实现中药精益、智慧、连续生产,不仅有助于制造出品质精良、质量一致性高、可追溯性强的中药产品,推动中药制药行业高质量跨越发展,同时也将培育中药生产、流通、调配等智能装备制造产业,带动全行业进步。

首先,中药制造是一个复杂的过程,涉及多个环节和因素,其中包括药材的质量、炮制加工工艺、提取方法、制剂过程等。研究中药制造过程量值传递规律有助于揭示中药制造过程中的规律和机理,在保证中药复方安全、稳定、可靠的前提下,充分尊重经典古方、临床经验方及院内制剂,为中药制造工艺的优化和改进提供理论依据和科学方法。其次,研究中药制造过程的量值传递规律可促进中药质量的提高和中药安全性的保障。中药材和中药制剂的质量直接关系到中药的药效和疗效,因此在中药制造过程中需要对各个环节进行严格控制和监测。研究中药制造过程的量值传递规律可以提高中药质量的监测和控制能力,从而保障中药的安全性和有效性。最后,研究中药制造过程的量值传递规律可促进中医药学与现代科技的融合和发展。中医药学是中国传统医学的重要组成部分,而现代科技的不断发展也为中医药学的现代化和国际化提供了新的机遇和挑战。研究中药制造过程的量值传递规律可以为中医药学与现代科技的融合提供新的思路和方法,为中医药学的现代化和发展注入新的活力和动力,从而促进中医药学的发展和传承,推动中医药学的国际化进程。



## 如何解决儿童中成药研发“适儿性”的关键共性技术难题？

(产业技术问题)

### 1 问题描述

儿童中成药品种少、专有剂型和给药装置缺乏；缺少针对性的工艺、辅料、口感和给药途径研究，导致儿童用药顺应性差；满足儿童用药特点的载释药技术基础与应用研究薄弱，发展支撑不足。

### 2 问题背景

儿童健康关系着一个国家和民族的未来，中医药具有的安全性、有效性、经济性，在保障我国儿童健康当中发挥着不可或缺的作用。但是，由于对传统经验的科学整理与挖掘不足、对现代制药工程技术吸收和应用不够、临床需求与药物研发脱节等原因，造成了目前儿童中成药存在品种少、服药难、研发成本高的现象。

### 3 最新进展

第七次人口普查数据显示，我国现有儿童 2.53 亿，占总人口 17.95%<sup>[79]</sup>，但儿童用药资源相对不足。在我国批准上市的约 23 万个药品文号中，儿童专用药物批准文号仅占 1.34%<sup>[80]</sup>，而儿童用中成药占比更低。长期以来儿童中成药研发过程中的关键共性技术难题未得到解决，儿童中成药的研发、生产及应用与临床需求脱节严重，导致企业研发生产儿童药物往往成本高、获益低、积极性不高。造成了目前儿童中成药品种匮乏、专用剂型和规格欠缺、给药途径局限等问题，严重影响和制约儿童中成药的安全性和有效性。具体问题如下：

1) 如何让儿童中成药“不难吃”？儿童中成药口感难评难调。在矫味剂研究方面，美国的 FLAVORx 公司建立了矫味剂数据库；在中成药矫味方面，国内主要以微囊、包衣、环糊精包合等方式进行掩味；在口感评价方面，主要以成年志愿者主观评价或电子舌为主。以上方法未考虑到中药制剂苦、涩、酸、臭多种口感交织的特性，未解决口感评价方法的客观性与真实性的统一，未兼顾于儿童感官偏好的独特性与迁变性。成都中医药大学、江西中医药大学在儿童中成药矫掩味<sup>[81-83]</sup>、造粒<sup>[84-85]</sup>、辅料<sup>[86-88]</sup>方面开展了大量系统性的研究工作，在已建立的基于原辅料物性的中成药造粒专家系统的基础上，探索建立融入中药气味信息与不同年龄儿童的感官偏好特征的粉体物性评价专家系

统，并初步建立了基于近红外脑成像与儿童宏微表情的多模态口感评价系统。有望突破不同年龄儿童的矫掩味技术难题，实现让儿童中成药“不难吃”的目的。

2) 如何让儿童中成药“多起来”？与临床需求脱节是制约我国儿童中成药剂型及给药途径开发的最大问题。现有剂型过多的集中于片剂、胶囊、颗粒剂等儿童不易服的剂型，超过 90% 的品种为低龄儿童不愿服的口服制剂<sup>[89]</sup>。少数国外企业在产品设计时较好地体现了儿童临床需求，开发了喉咙喷雾、感冒退热贴、布洛芬口服混悬液（美林）等儿童用药。儿童中成药品种开发需首先考虑儿童临床需求的理念正在日益被国内企业接受。葵花药业集团股份有限公司、华润江中制药集团有限责任公司等国内企业率先在我国开展以临床需求为导向的儿童中成药的开发，开发出了小儿肺热咳喘口服液、儿童型健胃消食片等产品，培育出了“小葵花”儿童中成药品牌。因此，制定临床导向的剂型及给药途径改良策略，创制适合儿童的新品种是实现让儿童中成药“多起来”的有效策略。

3) 如何让儿童中成药“更有效”？载释药技术是目前制药工程前沿领域。国际药企利用缓控释、微丸、微球等载释药技术，开发了众多化学药高端制剂品种。中药由于其物料复杂、制剂药物占比高等问题，导致先进载释药技术难以在中成药领域得到突破，在儿童中成药领域的应用更是处于起步阶段。江西中医药大学及复旦大学智能化递药教育部重点实验室近年来一直致力于微片、微丸、口腔速溶膜等载释药技术在中成药领域的适用性研究，在“药辅合一、物料-工艺-设备关联、分剂量-依从性-可控性同步”等理念的指导下，搭建了集制剂设计、制剂制造、制剂评价于一体的载释药技术研发平台，已完成新型中成药载释药品种临床申报 3 项，其中 1 品种进入 III 期临床。先进载释药技术在儿童中成药应用的适宜性问题是让儿童中成药“更有效”的关键技术。

4) 如何让儿童中成药“更精准”？儿童给药装置是临床用药的短板。与成人不同，儿童常需借助特殊的给药装置才能实现顺利给药。然而，现有给药装置存在技术滞后、设计欠缺、功能与临床需求不符等问题。如 Parvulet™ 技术、Dose Sipping 技术虽单剂量准确，但操作不方便；片剂分割器、固体剂

量笔虽能简单分剂量,但剂型适应面不广;改良奶瓶、喂药奶嘴、智能喂药勺等虽能一定程度提升给药便利性,但操作繁琐且不能满足精准分剂量需求。基于智能化、新材料的分龄设计、精准适宜的儿童友好型给药装置研制技术难题是实现儿童中成药“更精准”的关键技术。

#### 4 重要意义

从儿童临床需求中来,服务于儿童患者的真正

需求,实现儿童中成药研发、生产、应用从“被动接受”向“主动适儿”转变。实现基础研究和产业应用的契合连接,真正服务于儿童临床用药需求。相关技术难题的突破将有效改变我国儿童中成药品种少、口感差、专有剂型缺乏,适儿性的工艺、辅料研究不足,载释药技术研究滞后的问题,提升我国儿童用中成药品质、疗效、顺应性,更好地满足儿童用药需求,让儿童药,更适合儿童。

## 如何实现基于双碳目标的中药资源循环利用?

(产业技术问题)

### 1 问题描述

随着我国中医药事业的发展,中药大健康产业化过程中产生的中药废弃物及副产物日益增多,环境承载压力逐年攀升<sup>[90]</sup>。近年来,关于中药资源节约集约利用,提高资源利用效率,已取得重大进展,但在实现碳达峰碳中和目标背景下,如何构建适宜于中药资源产业特点的工程技术集群,实现对中药资源产业化过程产生的大量废弃茎秆、废渣、废水、废气的循环利用,使其发挥最大价值,已成为今后一段时间行业亟待解决的关键问题。该问题的解决不仅可有效节约资源,延伸中药资源经济产业链,同时也可作为中药资源领域“双碳”国家战略目标的实现提供重要支撑。

### 2 问题背景

实现碳达峰碳中和是我国实现高质量发展的内在要求,也是推动全球环境和气候治理的大国担当。气候变化是人类面临的全球性问题,在这一背景下,我国提出了“2030年前实现碳达峰、2060年前实现碳中和”的“双碳”目标<sup>[91]</sup>,旨在推动经济社会发展全面绿色转型,做出推动全球环境和气候治理的大国担当。国务院发布《2030年前碳达峰行动方案》<sup>[92]</sup>,进一步明确了推进碳达峰工作的总体要求、主要目标、重点任务和保障措施。其中“循环经济助力降碳行动”明确指出要“抓住资源利用这个源头,大力发展循环经济,全面提高资源利用效率,充分发挥减少资源消耗和降碳的协同作用”。碳达峰、碳中和是经济社会的系统性变革,建立绿色低碳循环经济发展模式是不可避免的新的发展机遇,也必然要求全社会各领域均要付诸行动,共同为实

现“双碳”目标贡献力量。

中药资源产业规模逐年扩大,但存在资源利用效率低、环境承载压力大等制约本领域“双碳”目标实现的关键瓶颈问题。中药资源是国家重要的战略资源,是保障国民健康、发展民族医药产业的物质基础。近年来,随着社会需求的日益增长和科技进步驱动,我国以消耗中药及天然药物资源为特征的资源经济产业得到快速发展,社会贡献率强劲增长,中药资源产业的贡献率已占全国医药产业总额的1/3份额<sup>[90]</sup>,同时也造就了一大批年产值超过百亿元的标志性中药资源深加工制造企业,其企业规模、装备水平以及产业能力处于国内外先进水平。然而,分析其经济生产方式和发展模式,大多生产企业仍属于大量生产、大量消耗和大量废弃的传统生产方式,表现为依赖于自然生态提供的宝贵天然药物资源或是通过占有大量的生产力要素生产的药材,其利用率平均低于30%,约70%的剩余物被作为废物排放或简单转化为低附加值产品利用<sup>[93]</sup>。近年来,在国家脱贫攻坚和乡村振兴战略实施过程中,中药材栽培面积快速增加。据初步统计,目前我国中药材种植面积逾亿亩,每年药材生产过程废弃的传统非药用部位的生物产量高达亿吨;每年以消耗中药和天然药物资源性原料进行中药制药、多类型健康产品、配方颗粒、标准提取物等深加工产业化过程中产生的药渣等固体废弃物及副产物高达5500万吨之巨<sup>[94]</sup>,造成中药资源的严重浪费和对生态环境带来巨大压力。由此可见,中药大健康产业发展过程中降碳减排、绿色转型已势在必行,中药资源废弃物及副产物的资源循环利用是本领域实现“双碳”目标的必然选择。

### 3 最新进展

近年来,依据社会需求、行业及区域经济发展水平,国内学者及产业界基于中药资源全产业链诸环节产生的废弃物及副产物形成背景、利用现状、生态压力诸因素,通过长期探索实践和理论创新,形成了转化增效、精细高值化、粗放低值化的多层次利用策略;基于不同类型废弃物的理化性质、资源化潜力等特点,创建了5类中药资源循环利用模式;系统构建了适宜于中药废弃物及副产物的化学转化、生物转化和物理转化循环利用技术体系。但中药资源循环利用与资源循环经济发展是一个复杂的系统工程,涉及中药农业、中药工业、环境科学、资源经济学等多个相关领域,资源循环利用同时受经济社会发展现状及技术进步的约束。因此建议,借助多学科力量和应用现代科学方法与集成技术发展系统的科学研究,揭示和发现中药废弃物及副产物回收利用和再生产的多途径、多层次潜在利用价值,构建并优化契合中药资源产业经济特点,可实现有效推广并转化为中药资源循环经济产业链全过程的工程技术体系,服务于“双碳”国家战略目标的实现。

### 4 重要意义

1)提升中药资源利用效率,延伸中药资源经济产业链,促进中药资源产业高质量发展。随着我国中医药事业的发展,深化中药大健康产业过程中产生的大量废弃茎秆、废渣、废水、废气的资源化利用,将为构建形成中药资源循环经济产业链,提升资源利用效率提供重要支撑,同时为人类生产生活提供丰富的资源性产品,促进产业效益提升,服务于乡村振兴战略。2)有效节约资源,节能减排,为实现“双碳”目标国家战略提供重要支撑。围绕中药农业、中药工业绿色低碳转型的新形势和新要求,把循环经济理论融入中药材生产、中药工业制造、中药商业流通等产业各环节中去,强化顶层设计,突出“双碳”目标的引领作用,把碳减排作为推动中药产业高质量发展和绿色发展的重要目标,实现经济、社会、资源、能源、环境、生态、气候等多领域的协同增效,将为构建面向“双碳”目标的循环经济体系提供重要支撑。

### 致谢

专家推荐委员会主任委员:张伯礼

专家推荐委员会委员(以姓氏拼音排序):毕明刚、曹洪欣、韩晶岩、何毅、季光、刘保延、刘建

平、刘菊妍、彭成、孙晓波、唐旭东、肖小河、杨洪军、张俊华、张卫东、周刚、周杰、朱卫丰

执笔专家:程海波、张磊、付勇、刘红宁、肖国锦、唐健元、商洪才、王毅、伍振峰、刘潜、段金彪

工作组专家:张霄潇、李耿、方子寒、刘德文、王芳、许梢华

### 参考文献

- [1]胡志希,胡思远,李琳,等.血管紧张素转换酶基因多态性对早发冠心病血瘀证的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(5):515-518.
- [2]MA T, TAN C, ZHANG H, et al. Bridging the gap between traditional Chinese medicine and systems biology: the connection of cold syndrome and NEI network[J]. Mol Biosyst, 2010, 6(4): 613-619.
- [3]LI R, MA T, GU J, et al. Imbalanced network biomarkers for traditional Chinese medicine syndrome in gastritis patients [J]. Sci Rep, 2013, 3: 1543. doi: 10.1038/srep01543.
- [4]HU XQ, WEI B, SONG YN, et al. Plasma metabolic profiling on postoperative colorectal cancer patients with different traditional Chinese medicine syndromes [J]. Complement Ther Med, 2018, 36: 14-19. doi: 10.1016/j.ctim.2017.11.006.
- [5]WANG X, WU M, LAI X, et al. Network pharmacology to uncover the biological basis of spleen Qi deficiency syndrome and herbal treatment [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 2974268. doi: 10.1155/2020/2974268.
- [6]刘子渝,高晨皓,叶玲玉,等. 风热感冒临床表型组及药物表型组的构建与表型组学研究[J/OL]. 中药药理与临床. (2023-01-11) [2023-05-14]. https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20230105.003.
- [7]WANG L, ZHOU GB, LIU P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(12): 18344322.
- [8]LI Y, GONG Y, ZHANG X, et al. Exploring the synergistic mechanism of Gegen Qinlian Decoction on the Wnt signaling pathway using an integrated strategy of network pharmacology and RNA-seq [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 278: 114283. doi: 10.1016/j.jep.2021.114283.
- [9]LUAN X, ZHANG LJ, LI XQ, et al. Compound-based Chinese medicine formula: from discovery to compatibility mechanism [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 254: 112687. doi: 10.1016/j.jep.2020.112687.
- [10]AN P, LU D, ZHANG L, et al. Synergistic antitumor ef-



- fects of compound-composed optimal formula from Aidi injection on hepatocellular carcinoma and colorectal cancer[J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154231. doi: 10.1016/j.phymed. 2022. 154231.
- [11]北京医学院基础医学系针麻原理研究形态组. 家兔耳廓皮肤电阻变化与内脏疾病的关系[M]//中医研究院. 针灸研究进展. 北京: 科学出版社, 1981:8-9.
- [12]李宇清, 荣培晶, 徐卫东, 等. 条件刺激引起脊髓神经元外周感受野的变化[J]. *中国神经科学杂志*, 1999, 15(4): 316-319.
- [13]喻晓春, 朱兵, 高俊虹, 等. 穴位动态过程的科学基础[J]. *中医杂志*, 2007, 48(11): 971-973.
- [14]朱兵. 穴位敏化现象及其生物学意义[J]. *中国针灸*, 2019, 39(2): 115-121.
- [15]陈日新, 康明飞. 膻穴热敏化艾灸新疗法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006:10-12.
- [16]曹乾安, 章海凤, 李琳慧, 等. 支气管哮喘患者力敏膻穴分布特征及其规律的临床观察[J]. *中国针灸*, 2020, 40(2): 169-172.
- [17]曹乾安, 付勇, 熊俊, 等. 慢性非萎缩性胃炎患者力敏膻穴分布的临床研究[J]. *针刺研究*, 2019, 44(5): 373-376.
- [18]施静, 王健, 王渊, 等. 心绞痛牵涉痛与穴位敏化的关系[J]. *针刺研究*, 2018, 43(5): 277-284.
- [19]付红娟, 齐文川, 唐勇, 等. 穴位敏化动态过程的科学基础[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(11): 4378-4385.
- [20]BO C, LI MY, GUO Y, et al. Mast cell-derived exosomes at the stimulated acupoints activating the neuro-immune regulation [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(11): 878-880.
- [21]李璐. 针刺调控 Toll 样受体信号通路 TLR2、CD14、PIK3R5 表达及穴区体表温度变化的穴敏化研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2016.
- [22]任菁钰, 牟秋杰, 王顺, 等. 穴位敏化浅析[J]. *针灸临床杂志*, 2019, 35(7): 1-4.
- [23]斯琴高娃, 牟秋杰, 汉德尔玛, 等. 膻穴敏化特性与调控机制研究[J]. *针灸临床杂志*, 2019, 35(8): 4-8.
- [24]HUANG SR, LI L, LIU JL, et al. The preventive value of acupoint sensitization for patients with stable angina pectoris: a randomized, double-blind, positive-controlled, multicentre trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 7228033. doi: 10.1155/2021/7228033.
- [25]徐韬, 张雨桐, 王姿雯, 等. 基于脑功能连接网络的针刺敏化穴治疗慢性颈痛的中枢机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8): 4632-4636.
- [26]李琳慧, 付勇, 熊俊, 等. 热敏灸对慢性萎缩性胃炎大鼠 Ghrelin 及 GHSR 的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(11): 5480-5485.
- [27]付勇, 章海凤, 张波, 等. 膝关节骨性关节炎患者不同敏化类型针灸刺激的临床疗效观察[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(3): 899-902.
- [28]LIU SB, WANG ZF, SU YS, et al. Somatotopic organization and intensity dependence in driving distinct npy-expressing sympathetic pathways by electroacupuncture [J]. *Neuron*, 2020, 108(3): 436-450.
- [29]LIU SB, WANG ZF, SU YS, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis [J]. *Nature*, 2021, 598(7882): 641-645.
- [30]苏妆. 《黄帝内经》腧穴理论的发生学研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013.
- [31]曹乾安, 罗淑瑜, 董志威, 等. 多囊卵巢综合征患者力敏膻穴机械痛阈值的测定研究[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(7): 1669-1672.
- [32]张静莎, 郭义, 陈泽林. 中医药标准化进程及其一些问题的思考[J]. *世界中医药*, 2011, 6(4): 360-363.
- [33]李红岩, 李灿, 郎许锋, 等. 中医四诊智能化现状及关键技术探讨[J]. *中医杂志*, 2022, 63(12): 1101-1108.
- [34]宋海贝, 温川飙, 程小恩. 基于 AI 的中医舌象面象辅助诊疗系统构建[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(2): 502-505.
- [35]林怡, 王斌, 许家佗, 等. 基于面部图像特征融合的中医望诊面色分类研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(14): 1-5.
- [36]宋雪阳, 许朝霞, 王寺晶, 等. 121 例肺结节患者的语音共振峰初探[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(12): 371-375.
- [37]郭森仁, 梁丽丽, 林雪娟, 等. 基于电子鼻的慢性胃炎常见病性证素间的气味图谱特征研究[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(6): 2263-2266.
- [38]新疆大学. 一种基于人工智能的舌象问诊艾灸方案生成系统及方法: CN202211308317. 2[P]. 2023-01-13.
- [39]王学民, 宋鹏, 周鹏, 等. 基于多传感器技术的中医脉象复放系统[J]. *传感技术学报*, 2013, 26(11): 1604-1609.
- [40]王学民, 李想, 陆小左, 等. 基于参数化双谱分析的动脉硬化患者脉象的研究[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(24): 2634-2635.
- [41]曹宏梅, 王学民, 陆小左, 等. 三维中医脉象信息检测装置的设计与实现[J]. *医疗卫生装备*, 2010, 31(4): 13-14.
- [42]陆小左, 王学民, 张伯礼, 等. 中医脉象教学考试仪及相关标准研究[J]. *天津中医药*, 2006, 23(3): 197.

- [43]张红凯,胡洋洋,张伟妃,等. 基于舌、面、问诊数字信息的“云中医”移动健康管理平台的建立[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(2): 151-154.
- [44]国务院. 国务院关于印发中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)的通知[EB/OL]. (2016-02-26) [2023-04-10]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-02/26/content\\_5046678.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-02/26/content_5046678.htm).
- [45]黄晴茵,贺嘉嘉,梁凤根. 基于互联网平台对消渴病患者出院后辨证施膳的应用研究[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(4): 811-816.
- [46]张程荣,徐道锟,季灵正. 互联网+区域中医医联体建设新模式探索[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(10): 778-779.
- [47]LEVIN JS, GLASS TA, KUSHI LH, et al. Quantitative methods in research on complementary and alternative medicine. A methodological manifesto. NIH office of alternative medicine [J]. *Med Care*, 1997, 35(11): 1079-1094.
- [48]国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布证候类中药新药临床研究技术指导原则的通告(2018年第109号)[EB/OL]. (2018-11-01) [2023-04-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20181106155701473.html>.
- [49]中华中医药学会. 中医药重大科学问题和工程技术难题[J]. 中医杂志, 2019, 60(12): 991-1000.
- [50]国家药品监督管理局. 国家药监局关于印发进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展若干措施的通知[EB/OL]. (2023-01-04) [2023-04-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwwj/gzwwjyp/20230103172324162.html>.
- [51]国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册管理专门规定》的公告[EB/OL]. (2023-02-10) [2023-04-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20230210173401120.html>.
- [52]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 402.
- [53]国家中医药管理局. 中医内科病证诊断疗效标准[M]. 北京:国家中医药管理局, 1994.
- [54]方莲花,王月华,杜冠华. 高通量筛选技术在药物发现中的应用进展[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(4): 289-295.
- [55]杨鹏挥,金丽君,廖杰,等. 基于单细胞组学的中药现代研究:技术及思路[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 3977-3985.
- [56]苏泽琦,丁霞. 类器官在中医药研究领域的应用与展望[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 586-589.
- [57]徐霁雪,张博文,魏鸾葶,等. 生物芯片技术在生物医学研究中的应用进展[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(1): 126-130.
- [58]王凤雪. 网络药理学方法在中药研究中的应用与拓展[D]. 北京:北京协和医学院, 2022.
- [59]许晶,李冬云,吴洁雅,等. 基于数据挖掘及生物信息学探讨中医药治疗晚期胃癌的用药规律和作用机制[J]. 中医药导报, 2023, 29(4): 132-142.
- [60]ZHUANG J, WU J, FAN L, et al. Observation on the clinical efficacy of traditional Chinese medicine non-drug therapy in the treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis based on computer artificial intelligence system [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022: 1081713. doi: 10.1155/2022/1081713.
- [61]新华社. 中共中央 国务院印发《“健康中国2030”规划纲要》[EB/OL]. (2016-10-25) [2023-04-10]. [http://www.gov.cn/xinwen/2016-10/25/content\\_5124174.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2016-10/25/content_5124174.htm).
- [62]WANG C, CAO B, LIU QQ, et al. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy Maxingshigan-Yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(4): 217-225.
- [63]ZHANG L, ZHENG X, BAI X, et al. Association between use of Qingfei Paidu Tang and mortality in hospitalized patients with COVID-19: a national retrospective registry study [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153531. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153531.
- [64]LI X, ZHANG J, HUANG J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of Qili Qiangxin capsules in patients with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12): 1065-1072.
- [65]ZHAO L, LI D, ZHENG H, et al. Acupuncture as adjunctive therapy for chronic stable angina: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2019, 179(10): 1388-1397.
- [66]LIU S, YAO C, XIE J, et al. Effect of an herbal-based injection on 28-day mortality in patients with sepsis: the EXIT-SEP randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2023, e230780. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0780.
- [67]陈凯先. 精准医学和中医药创新发展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(1): 7-18.
- [68]新华社. 中共中央 国务院印发《质量强国建设纲要》[EB/OL]. (2023-02-06) [2023-04-02]. [http://www.gov.cn/zhengce/2023-02/06/content\\_5740407.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2023-02/06/content_5740407.htm).
- [69]LEE SL, O'CONNOR TF, YANG X, et al. Modernizing pharmaceutical manufacturing: from batch to continuous production [J]. *J Pharm Innov*, 2015, 10(3): 191-199.

- [70] NORMAN J, MADURAWA RD, MOORE CMV, et al. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 108:39-50. doi: 10.1016/j.addr.2016.03.001.
- [71] 李振皓, 钱忠直, 程翼宇. 基于大数据科技的中药质量控制技术创新战略[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(17):3374-3378.
- [72] DE BEER T, BURGGRAEVE A, FONTEYNE M, et al. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes [J]. *Int J Pharm*, 2011, 417(1/2):32-47.
- [73] ARDEN NS, FISHER AC, TYNER K, et al. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: preparing for the smart factories of the future[J]. *Int J Pharm*, 2021, 602: 120554. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120554.
- [74] 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.
- [75] 陈泽麒, 谢欣媛, 陈思铭, 等. 基于数据驱动和机制模型的丹参提取动力学研究[J]. *中草药*, 2022, 53(1):51-59.
- [76] 张胜, 陈厚柳, 瞿海斌. 中药产品质量回顾数据挖掘方法研究[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(5):1264-1272.
- [77] 仲恂, 茹晨雷, 张伯礼, 等. 基于知识图谱的中药制药过程质量控制方法学研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(24):5269-5276.
- [78] 熊皓舒, 章顺楠, 朱永宏, 等. 中药智能制造质量数字化研究及复方丹参滴丸实践[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(7):1698-1706.
- [79] 国家统计局. 2020年中国儿童人口状况:事实与数据[EB/OL]. (2023-04-21)[2023-05-16]. [http://www.stats.gov.cn/zs/tjwh/tjkw/tjzl/202304/t20230419\\_1938814.html](http://www.stats.gov.cn/zs/tjwh/tjkw/tjzl/202304/t20230419_1938814.html).
- [80] 国家药品监督管理局. 国家药品编码本位码(截至2023年3月31日)[EB/OL]. (2023-04-10)[2023-05-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/zfw/zfwzxfw/zxfwsjxz/20230410165450154.html>.
- [81] HAN X, JIANG H, HAN L, et al. A novel quantified bitterness evaluation model for traditional Chinese herbs based on an animal ethology principle [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(2): 209-217.
- [82] 仇敏, 杨静, 王晓宇, 等. 中药汤剂伴侣用于经典名方抑苦掩味的适宜性研究[J]. *中草药*, 2022, 53(8): 2292-2301.
- [83] LI P, TIAN Y, KE XM, et al. Amphiphilic block copolymers: a novel substance for bitter- masking in aqueous solutions[J]. *Mol Phar*, 2020, 17(5): 1586-1595.
- [84] 岳鹏飞, 郑琴, 胡鹏翼, 等. 浅析全粉末直接压片技术及其在中药应用中的关键问题[J]. *中草药*, 2010, 41(12):2099-2101.
- [85] 廖维, 张定堃, 郭治平, 等. 基于粉体改性的山药配方颗粒溶化性改善工艺与原理研究[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(8):2138-2145.
- [86] 张定堃, 傅超美, 林俊芝, 等. 中药制剂的“药辅合一”及其应用价值[J]. *中草药*, 2017, 48(10):1921-1929.
- [87] 韩丽, 张定堃, 秦春风, 等. 分散片常用辅料粉体学参数的测定及微粉硅胶对中药分散片崩解性能的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(11):844-849.
- [88] 张海燕, 齐云, 廖永红, 等. 注射剂常用增溶性药用辅料的安全与增溶研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(11):1-4.
- [89] 姜栋, 宋辉, 靳雯臻, 等. 儿童药物制剂产业化关键技术[J]. *中国药学杂志*, 2019, 54(21):1739-1745.
- [90] 张伯礼, 陈传宏. 中药现代化二十年[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2015.
- [91] 新华社. 中共中央 国务院关于完整准确全面贯彻新发展理念做好碳达峰碳中和工作的意见[EB/OL]. (2021-10-24) [2023-04-10]. [http://www.gov.cn/zhengce/2021-10/24/content\\_5644613.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2021-10/24/content_5644613.htm).
- [92] 国务院. 国务院关于印发2030年前碳达峰行动方案的通知[EB/OL]. (2021-10-24) [2023-04-10]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-10/26/content\\_5644984.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-10/26/content_5644984.htm).
- [93] 段金廛, 宿树兰, 郭盛, 等. 中药资源全产业链废弃物及副产物分级分类体系构建[J]. *中国现代中药*, 2022, 24(10): 1830-1839.
- [94] 段金廛, 郭盛, 唐志书, 等. 中药资源循环利用模式构建及产业化示范[J]. *江苏中医药*, 2019, 51(3): 1-5.

(收稿日期: 2023-04-25; 修回日期: 2023-05-20)

[编辑: 焦爽]