

· 药事管理 ·

2023年度中医药十大学术进展

中华中医药学会

[摘要] 为贯彻落实党的二十大精神和《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》，定期梳理总结中医药研究成果，动态呈现中医药学术进展，充分发挥学术团体的学术引领作用，中华中医药学会组织开展了2023年度中医药十大学术进展遴选工作。本年度遴选工作坚持“四个面向”，破除“四唯”，突出解决临床问题、回答科学问题、引领行业发展，体现探索性与前瞻性、创新性与突破性，聚焦中医药基础研究和应用基础研究领域取得的新规律、新发现、新方法、新产品、新理论。经动态收集、初审、复审、终审等工作程序，确定2023年度中医药十大学术进展，即通心络治疗急性ST段抬高型心肌梗死（STEMI），针刺治疗慢性自发性荨麻疹、妊娠呕吐等难治性疾病，血塞通软胶囊改善缺血性卒中患者神经功能等临床研究取得重要突破或成果；化湿败毒散，片仔癀等中药复方，黄芪甲苷、辣椒素等活性单体的作用机制被揭示；空间代谢组学、网络医学、中药多维度核酸数据资源平台、多单元传递和信息融合等技术与方法的应用，为中医药研究中提供新的思路；中药监管科学体系初步构建并转化应用。

[关键词] 中医药(TCM)；学术进展；急性心肌梗死；自发性荨麻疹；妊娠呕吐；针灸；肠道菌群；空间代谢组学

[中图分类号] R2；R28；G353.11；R932 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)16-0200-18

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241067

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240521.1142.002>

[网络出版日期] 2024-05-22 09:27:13

Top 10 Academic Progress of Traditional Chinese Medicine in 2023

China Association of Chinese Medicine

[Abstract] In order to implement the spirit of the 20th National Congress of the Communist Party of China, and the *Opinions on Promoting the Inheritance, Innovation and Development of Traditional Chinese Medicine* (TCM), to regularly summarize the research results of TCM, to present the academic progress of TCM dynamically, and to give full play to the academic leadership of academic groups, the China Association of Chinese Medicine had organized the selection of the top 10 academic progress of TCM in 2023. The selection work adhered to the "four orientations", eliminated the "four only", highlighted the solution of clinical problems, answered scientific questions, led the development of the industry, reflected the exploratory and forward-looking, innovative and breakthrough, focused on new laws, new discoveries, new methods, new products, new theories in the field of basic research and applied basic research in TCM. After dynamic collection, preliminary examination, review and final judgment, the top 10 academic progress of TCM in 2023 were determined, including clinical studies have made important breakthroughs or achievements in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) by Tongxinluo, acupuncture treatment of refractory diseases such as chronic spontaneous urticaria and pregnancy vomiting, and Xuesaitong soft capsules to improve neurological function in patients with ischemic stroke. The mechanism of Huashi Baidusan, Pien Tze Huang, astragaloside IV, capsaicin was revealed. The application of technologies and methods such as spatial metabolomics, network medicine, multi-dimensional nucleic acid data resource platform of TCM, multi-unit transmission and information fusion provided new ideas for the research of TCM. The scientific system of TCM

[收稿日期] 2024-05-09

[基金项目] 中国科协国家整体科技能力第三方评估——中医药现代化基础科学进展评估项目(2023-pgsdx-35)

· 200 ·

supervision was initially constructed and applied.

[Keywords] traditional Chinese medicine (TCM); academic progress; acute myocardial infarction; spontaneous urticaria; pregnancy vomiting; acupuncture; intestinal flora; spatial metabolomics

1 通心络胶囊(以下简称“通心络”)治疗急性心肌梗死患者的临床疗效研究获得高质量证据

中国医学科学院阜外医院联合全国123家医院,共同开展中药通心络治疗急性心肌梗死心肌保护研究的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究。在3797例接受随机治疗的患者中,有3777例(通心络组1889例,安慰剂组1888例,平均年龄61岁,76.9%为男性)被纳入主要分析。主要终点是30d主要不良心脑血管事件(MACEs),即心血管死亡、再次心肌梗死、紧急冠脉血运重建和脑卒中的复合终点,随后每3个月随访1次直至1年。证实了在ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者中,在指南推荐的治疗基础上使用通心络,可显著改善STEMI患者30d和1年的临床结局。

1.1 研究背景 STEMI发病凶险,病死率高,已成为严重威胁我国老、中、青三代人民生命健康的最主要疾病。据报道,2020年中国城市居民急性心肌梗死(AMI)城市居民死亡率为60.29/10万,农村为78.65/10万^[1]。STEMI主要是由于供应心肌的冠状动脉急性血栓性闭塞所致,因而对患者进行冠状动脉再通治疗包括急诊冠状动脉介入(PCI)或溶栓治疗是首选,以恢复冠状动脉血流和心肌组织的再灌注,挽救缺血心肌,缩小梗死面积,从而降低住院病死率,改善长期预后。但是,即使冠状动脉再通治疗成功的STEMI患者,仍有37%的患者不能实现“心肌有效再灌注”而产生心肌无复流现象,对于有效再灌注者也可引起心肌缺血再灌注损伤(MIRI),均可导致心肌梗死面积进一步扩大,心脏功能严重受损,产生心力衰竭等严重并发症,导致患者近远期预后不良,一直是AMI再灌注治疗时代心血管界的一大国际未解难题。

另外,我国人口众多,经济发展地区差距明显,急诊冠状动脉再通治疗在城乡开展情况也不平衡,特别是仍有2/3的STEMI患者尚不能得到及时的再灌注治疗(发病后<12h),而必须依靠积极的药物治疗改善预后^[2]。因此,在过去10年中AMI住院患者增加十几倍,然而住院病死率并未显著降低^[3]。我国“十二五”课题中国AMI注册登记研究(CAMI)资料($n=19\,241$)显示,我国STEMI患者通过救护车送诊者仅2015例(10.8%),接受急诊PCI和溶栓治疗

者仅占38.85%和18.13%,其中6h内实施PCI者只占42.7%。可见,我国STEMI患者的心肌无复流、MIRI和未获得冠脉再通治疗对预后的影响更大^[4-6]。虽然近年来国际上对STEMI心肌无复流和心肌保护的防治研究取得了一定进展,但均无突破^[7-13]。

团队依据心肌微血管是心肌灌注的唯一通道和生理盐水灌注也会诱发无复流这一基础,曾创新假设心肌微血管损伤是心肌无复流和MIRI的核心机制,对其保护是根本防治策略。再根据通心络有保护内皮功能的基础药理作用,又创新提出了通心络能够通过保护心肌微血管内皮结构和功能完整性而防治心肌无复流和MIRI的假设。从约15年前开始探索,并经过2个国家“973课题”的系列实验研究,均验证了上述研究假设。发现在结扎猪冠脉前3d、3h和1h给予中剂量(相当于人的常规剂量)和大剂量通心络,均能有效保护心脏微血管内皮的结构和功能,缩小心肌无复流面积60%~80%和心肌梗死面积19%~32%^[14-18],有明确的抗炎症、抗氧化应激、抗凋亡、抗心肌出血、抗心肌细胞水肿作用,并和他汀类西药和缺血预适应效果相当;其心脏保护作用通过激活蛋白激酶A(PKA)/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)通路而实现^[19],且被eNOS的竞争性抑制剂N-硝基-L-精氨酸(L-NNA)消除^[17]。体外研究也显示,通心络($800\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)可通过激活丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路促进内皮细胞自噬,而减少缺氧/复氧时心肌微血管内皮的细胞凋亡;并发现保护物质为血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等^[20]。通心络防治AMI再灌注后无复流的多中心随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验(ENLEAT)也表明,中药通心络能够促进心肌再灌注(加速ST段回落),显著降低STEMI患者再灌注后冠脉无复流的发生率36.6%(34.3%~54.1%),缩小心肌梗死面积,改善心脏收缩功能^[21]。此外,STEMI患者的心电图ST段回落在再灌注后24h内呈动态变化,结合动物实验发现,AMI再灌注后1周仍有心肌微血管内皮细胞损伤、破坏和凋亡^[22],提示心肌微血管损伤和心肌再灌注的恢复是一个连续动态的过程,有必要给予

连续序贯干预治疗。

在通心络缩小STEMI再灌注后心肌无复流面积后,对心肌再灌注损伤的保护则成为主要问题。在过去30年中,国际上最突出的进展是在内皮细胞和心肌细胞内发现了一条保护MIRI的可能共同通路,即再灌注损伤信号(挽救)激酶(RISK)通路^[23],然而保护措施的研究仍无突破,迄今指南尚无推荐治疗方法^[24]。最新体外和动物实验研究显示,中药通心络($400\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)能直接保护MIRI心肌不发生凋亡,通过下调miR-128-3p,再促进p70s6k1蛋白表达增加的结果,miR-128-3p竞争抑制剂和p70s6k1抑制剂雷帕霉素均可消除通心络对MIRI心肌保护作用^[25]。上述研究发现,通心络对心肌微血管内皮和心肌细胞有“双重保护”甚至可能还有“双向保护”作用。特别重要的是,最新实验发现通心络对未开通冠脉的AMI也可能有治疗作用:对冠脉永久结扎为AMI大鼠,通心络口服也能缩小梗死面积,保护心肌,抗炎、抗纤维化、抗凋亡、促血管新生等,是通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)途径实现的^[26]。

因此,在前期系列研究和ENLEAT,特别是最近发现通心络对心肌灌注单元中微血管内皮细胞和心肌细胞有“双重保护作用”的基础上,结合我国STEMI发病和救治现状,根据2017年国家“重点研发计划”专项要求,团队拟创新开展中国通心络治疗急性STEMI患者的心肌保护研究。

1.2 研究方法 中国通心络治疗急性心肌梗死心肌保护研究(CTS-AMI)是一项在中国124个临床中心开展的ENLEAT,并由指导委员会和数据与安全监督委员会监督。患者按1:1随机分组,除接受STEMI指南指导的治疗外,还接受通心络或安慰剂治疗。每个研究中心都获得了伦理委员会的伦理批准。本研究按照药物临床试验质量管理规范和赫尔辛基宣言的原则实施。

入选标准包括年龄为18岁以上,梗死性胸痛发作在24 h以内,心电图有2个以上相邻导联ST段抬高 $\geq 0.2\text{ mV}$ 或新发左束传导阻滞。排除标准包括因STEMI已处于生命垂危状态,有明确机械并发症者(包括室间隔穿孔,或乳头肌肌腱断裂,或左室游离壁正在或已经破裂),有长时间($>20\text{ min}$)的心肺复苏者,可疑主动脉夹层或急性肺栓塞者,对升压药反应不佳的严重心源性休克者,急性左心衰肺水肿未控制者,药物难以控制的恶性心律失常者,以及有严重的合并症,例如严重肝、肾功能不全,严重

感染、出血倾向、恶性肿瘤和预期寿命 <1 年等。随机分组前,所有患者或其法定代表均自愿签署了书面知情同意书。

患者按照1:1的比例被分配到通心络或安慰剂组(按中心分层的区组随机分配),随机分配码由计算机中央随机分配系统自动生成。每个随机分配编号都与研究药物的包装编号自动双盲绑定。药物发放前,研究人员通过系统申请相应的研究药物,并获得随机分配编号。参与该试验的所有人员(包括患者、医生、护士、研究人员和临床终点委员会成员)都对治疗分配保持盲态。通心络组患者在随机分组后先接受通心络口服负荷剂量(8粒, 2.08 g)治疗,随后接受维持剂量(4粒, 1.04 g), 3次/d,持续治疗12个月。安慰剂组则服用专门为通心络试验研发的配套安慰剂胶囊。安慰剂胶囊的外观与通心络胶囊相同,胶囊内粉末味道和气味也相似。

入院时收集了每位患者的临床表现基线特征、心电图和实验室检查结果。此外,还在入院/再灌注治疗后2、24 h和7 d进行了心电图检查。附加实验室检查、超声心动图、24 h动态心电图和择期PCI(如有指征)均安排在住院第7天或出院前进行。对所有存活患者进行了为期1年的随访,并计划在第1、3、6、9、12月时进行。

1.3 研究价值 传统中医药有其独特的理论和实践,常常受到质疑为缺乏现代科学基础和确定的有效成分,也没有客观和量化的安全和疗效评价标准^[27]。截至目前,仅有少数临床试验对传统中药的临床疗效进行了评估^[28]。然而,这些试验由于样本量小、使用替代终点、盲法不明确及结果不太一致,往往存在局限性^[29]。与大多数证据水平相对较低的传统中医药研究不同,CTS-AMI研究基本涵盖了标准随机临床试验所有的要素,如随机、双盲、安慰剂对照、预先设定的研究方案(包括对终点的定义)及统计方案,以及设盲的事件判定委员会等。此外,研究者甚至邀请第三方机构,对数据库及分析结果进行再次核对和验证,以保证数据真实、结论可靠。因此,CTS-AMI研究有望成为以后中医药临床试验的典范。

2 针刺治疗慢性自发性荨麻疹(CSU)、妊娠呕吐等难治性疾病获得疗效证据

2.1 针刺治疗CSU获得高质量循证证据 在“十三五”国家重点研发计划支持下,成都中医药大学李瑛教授团队开展了针刺治疗慢性自发性荨麻疹的

多中心、临床随机对照试验,研究纳入330例CSU患者,结果表明针刺能显著降低7 d荨麻疹活动度评分(UAS7)得分,改善患者荨麻疹症状。该进展证实了针刺治疗过敏性疾病(非疼痛类疾病)的疗效,拓展了针刺疗法的优势病种范畴。

2.1.1 研究背景 荨麻疹,中医学又称为“瘾疹”“风疹块”“赤白游风”“鬼饭疙瘩”等,是由皮肤、黏膜小血管扩张及通透性增加而导致的一种局限性水肿反应,常伴有强烈的瘙痒或灼烧感^[30]。持续反复超过6周,每周发作2次或以上,由未知原因导致自发性的风团和(或)血管性水肿被称为CSU^[31]。CSU发病率约为1%,女性患病率约为男性的2倍,病程一般为1~5年,但在更严重的情况下可能会更长^[32]。CSU极少危及生命,但患者常伴有焦虑、抑郁、睡眠困难、社交障碍等,生活质量受到较大影响,其影响程度与严重冠状动脉疾病相当^[33]。

国内外治疗指南和专家共识建议阶段式逐步彻底控制CSU症状。欧洲过敏及临床免疫学会(EAACI)/全球过敏与哮喘欧洲网络(GA2LEN)/欧洲皮肤科论坛(EDF)/世界过敏组织(WAO)荨麻疹指南推荐使用第2代H1-抗组胺药物(H1-sgAH)作为一线治疗,虽然西药可以迅速改善症状,但具有停药复发率高、长期服用不良反应明显、治愈率低等局限^[34]。在传统中医理论中自古就有“诸痛痒疮,皆属于心”等理论,针灸用于缓解瘙痒更是有上千年的历史。近年来,相关研究发现针灸可以通过改变信号通路和转录活性来抑制瘙痒的外周和中枢传导^[35]。同时,针灸在症状控制和不良反应事件方面具有良好的疗效。然而这些随机对照试验存在样本量小,方法不严谨、报告质量较差等局限性,针灸治疗CSU缺乏高质量临床循证证据的支撑。因此,团队开展了此项试验,旨在研究针刺治疗CSU的有效性和安全性,为其临床应用提供高质量的循证证据支撑。

2.1.2 研究方法及结论 这项多中心、随机对照试验于2019年5月27日至2022年7月30日在四川、湖北、湖南3个省份进行。本研究共纳入330例CSU患者,按1:1:1比例随机分为针刺组、假针刺组和等待治疗组,针刺组和假针刺组进行为期4周共计16次的针刺和假针刺治疗。经过4周的随访期,主要结局指标UAS7显示,针刺组从基线期到第4周UAS7平均变化为-8.2[95%置信区间(CI) -9.9, -6.6]分,假针刺组和等待治疗组UAS7平均变化分别为-4.1(95%CI -5.8, -2.4)分和-2.2

(95%CI -3.8, -0.5)分,提示针刺能显著降低UAS7评分,缓解CSU患者临床症状。次要结局指标包括瘙痒视觉模拟评分法(VAS)、自评改善和皮肤生活质量指数评分在针刺组也有明显降低,在治疗后的随访期间,针刺疗效可持续至治疗4周之后,且复发率低。该研究证实了针刺能有效的改善CSU的临床症状,并且在控制不良反应和降低复发率方面具有优势,为针刺治疗CSU提供了高质量的循证证据。

2.1.3 研究价值 该研究通过多中心、大样本、随机对照试验,证实了针刺治疗CSU的有效性及安全性,以规范化、高级别的循证证据验证了针灸的临床疗效,为CSU提供一种安全、有效、无不良反应的治疗方案,体现了中医针灸在防治重大疾病和难治性疾病方面的宝贵价值。本研究成果发表在国际医学一线期刊上^[36],以严谨的试验设计,形成了真实可信、疗效确切的高质量循证证据,开拓了针灸治疗过敏性疾病新领域,极大地拓展了针灸治疗的优势病种范畴,拓宽了针灸在国际上的临床应用。

2.2 针刺治疗妊娠呕吐 妊娠恶心呕吐是孕早期高发疾病,可对患者的心理和生理造成严重影响,甚至终止妊娠或者妊娠失败。针刺疗法和多西拉敏-吡哆醇均被应用于妊娠患者的止呕治疗,但相关疗效缺乏高质量证据。在国家重点研发计划支持下,黑龙江中医药大学第一附属医院吴效科教授组建中西医国际合作团队,开展了针药结合治疗中、重度妊娠呕吐的多中心、临床随机对照试验,结果显示针药结合不但能够增强疗效,且可以减少化学药的用量,达到减轻不良反应的目的。研究论文2023年发表于*Annals of Internal Medicine*,为针刺治疗中、重度妊娠呕吐提供了高质量循证医学证据,为相关指南更新奠定了基础。

3 血塞通软胶囊改善缺血性卒中患者神经功能结局获得证据

为系统揭示血塞通软胶囊应用于治疗缺血性脑卒中独特的临床价值,由首都医科大学吉训明院士团队、中国医学科学院孙晓波教授团队、北京中医药大学高颖教授团队联合21个省市67家单位的中西医临床专家共同开展血塞通软胶囊治疗缺血性卒中患者有效性和安全性的随机双盲对照研究,纳入卒中患者3 072例。研究证实,对于缺血性卒中发病后14 d内的患者,在常规药物治疗的基础上,加用血塞通软胶囊可显著改善患者在3个月时的神经功能结局,且未增加不良事件的发生风险,

随访12月后,部分神经功能结局仍“残余”效应。研究论文2023年发表于 *JAMA Network Open*^[37],同年获得美国专利授权,体现了中西药联合应用治疗缺血性脑卒中的临床价值显著。

3.1 研究背景 脑卒中以高发病率、高致残率和高死亡率为特征,在全球疾病负担中占有相当大的比重,是我国成人首位致死、致残性疾病^[38]。缺血性卒中占全部卒中患者的70%以上。血管再通治疗被视为急性缺血性卒中救治的关键^[39-40]。目前,通过静脉溶栓和机械取栓的血管再通治疗在改善缺血性卒中患者的神经功能预后方面取得了突破。然而,由于时间窗严格、操作要求高,血管再通治疗获益的患者数量有限。另一方面,现有抗血小板药物不能满足现有的临床需求^[41]。需要开发更加有效、安全的联合或替代疗法,以进一步改善缺血性卒中患者的预后。卒中的神经保护研究已进行了多年,许多曾经有希望的神经保护剂在临床试验中未能提供预期的卒中神经保护作用。缺血性卒中后脑组织损伤是复杂的疾病过程,是在时间和空间上相互作用的结果,涉及许多损伤机制和分子事件,针对单一损伤机制或分子事件的单一神经保护剂将很难提供预期疗效,而多靶点药物治疗可能产生具有临床意义的有效神经保护作用。

三七是我国应用最为广泛的中药材大品种之一,三七总皂苷是三七的生物活性成分,主要成分为人参皂苷Rb₁、Rd、Rg₁、Re、R_f^[42]。三七总皂苷很久以来就被用于治疗缺血性疾病。由三七总皂苷制备而成的血塞通软胶囊于1999年被国家药品监督管理局批准用于治疗缺血性卒中。然而,目前仍缺乏高质量的临床研究数据支持这一结果。团队前期实验研究发现,在缺血性卒中急性期给予血塞通可显著缩小大脑中动脉闭塞动物模型的梗死体积并减轻神经功能缺损,对主要活性成分三七皂苷R_f开展系统深入研究,发现其主要作用机制是通过激活烟酰胺磷酸核糖转移酶沉(NAMPT)/NAD⁺/默信息调节因子1(SIRT1)通路影响血管内皮细胞生长因子-2(VEGFR-2)表达^[43],进而改善内皮细胞结构,促进血管新生,并通过PTEN诱导激酶1(Pink1)信号通路激活,改善线粒体能量代谢^[44]。近期的一项系统综述及荟萃分析显示,血塞通软胶囊与缺血性卒中患者的良好临床结局显著相关^[45]。

3.2 研究方法及结论 通过开展多中心、大样本、随机、对照临床研究,研究团队探索了以三七总皂苷为主要成分的血塞通软胶囊是否能够改善缺血

性卒中患者的神经功能结局。该研究纳入发病14 d内的缺血性卒中患者,并按1:1的比例随机分配至血塞通软胶囊组或安慰剂组,两组患者均接受基于指南推荐的药物治疗。该研究的主要结局指标为3个月时神经功能独立的患者比例。最终的研究结果显示,口服血塞通软胶囊可显著改善患者3个月时的神经功能结局,功能独立比例,血塞通组:对照组为89.3%:82.4%;比值比(OR)95%CI为1.95(1.56, 2.44)($P<0.001$),且未增加不良事件的发生率。

3.3 研究价值 根据现有研究查新,此项血塞通软胶囊治疗缺血性卒中患者3 072例随机双盲对照研究(PANDA研究),是至今为止缺血性卒中一项样本量最大、研究方法最为规范、质控最为严格的中药同类临床多中心的研究,研究成果在国内外同类中成药领域处于领先地位,为中国的脑卒中二级预防提供了新的高质量循证证据。阿理疗法的国内专利已经获得授权,2023年又获美国专利授权,对卒中可能的“中国方案”提供科学支撑,是目前国内按国际标准严格质控中西医结合、中西药合用高质量循证研究的典型案例,为未来中西医结合、中西药合用,开展系统的基础与临床研究,提供了一个新的范式,具有显著的临床价值、科学价值。

4 化湿败毒方、片仔癀等中药复方的临床疗效作用机制被揭示

4.1 化湿败毒方通过抗病毒和抗炎治疗新型冠状病毒感染的机制被揭示 化湿败毒方是治疗新型冠状病毒感染的著名中药方剂,具有抗病毒及抗炎作用。中国中医科学院黄璐琦院士团队联合中国科学院微生物研究所高福院士等团队,采用整合药理学策略,围绕化湿败毒方的抗病毒、抗炎2个关键药效途径,对其作用靶点及机制进行了深度解析,明确了化湿败毒方治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的“7种成分、5个靶点、2条途径”的“团队协同”作用机制,对中医药理论驱动的抗COVID-19天然药物开发产生了极大的促进作用。

4.1.1 研究背景 COVID-19由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)引起,是具有高度传染性的包膜阳性-RNA病毒^[46]。当前用于抗COVID-19的药物包括瑞德西韦、莫诺拉韦(RNA依赖的RNA聚合酶抑制剂)、帕罗韦德(SARS-CoV-2主要蛋白酶M^{pro}抑制剂)等^[47]。然而此病毒具有高突变率及重组率,因而迫切需要更有效的抗病毒药物^[48]。基于此,作用于多个靶点的联合疗法是抗

COVID-19 药物研发的重要思路^[49]。

在抗击 COVID-19 过程中,我国大力支持中药方剂的研发,包括化湿败毒方、清肺排毒汤、宣肺败毒方等多个方剂已被国家药品监督管理局批准并广泛用于 COVID-19 的防治^[50]。其中,化湿败毒方作为治疗 COVID-19 的知名方剂,临床研究表明其具有促进 SARS-CoV-2 RNA 清除、抑制炎症,改善咽痛、胸痛等流感样症状,具有潜在抗病毒和抗炎作用^[51-52]。已有研究对化湿败毒方中 217 种化学成分进行了初步鉴定^[53],基于计算生物学和网络药理学研究提示了槲皮素、木犀草素、大黄素和大黄素等成分具有潜在的抗病毒及抗炎作用^[54]。然而,由于缺乏系统深入的研究,中药理论驱动的化湿败毒方抗 COVID-19 研究进展甚微。为解决此问题,本研究采用整合药理学研究策略结合高通量超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱法(UPLC-Q-TOF-MS)辨识方药中关键抗病毒和抗炎活性物质,对成分活性进行系统的评价,并进一步进行分子及结构研究。这些发现将有助于促进抗 COVID-19 天然药物的开发。

4.1.2 研究方法 采用 UPLC-Q-TOF-MS 从化湿败毒方中鉴定出 343 个化学成分,并追踪到血浆中 60 个原型成分;在这 60 个原型成分中,6 个成分(厚朴酚、西北甘草异黄酮、甘草异黄酮 A、大黄素、刺甘草查尔酮和槲皮素)呈剂量依赖性抑制 SARS-CoV-2 复制,其中 2 个成分(刺甘草查尔酮、槲皮素)为病毒主要蛋白酶抑制剂,2 个成分(西北甘草异黄酮和甘草异黄酮 A)为 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RdRp)抑制剂;同时,基于 SARS-CoV-2 感染的炎症细胞模型,筛选到 3 个抗炎成分(甘草查尔酮 B、刺甘草查尔酮、西北甘草异黄酮);此外,西北甘草异黄酮和甘草异黄酮 A 对环磷酸腺苷(cAMP)特异性的 3',5'-环核苷酸磷酸二酯酶(PDE4)也表现出很强的抑制活性,2 个化合物与 PDE4 晶体复合物结构的分辨率分别为 1.54 Å (1 Å=0.1 nm)和 1.65 Å,这 2 种化合物以相似的结合模式占据 PDE4 的活性位点。

4.1.3 研究价值 该研究围绕抗病毒、抗炎 2 个关键药效途径,利用现代分析技术基本讲清楚了化湿败毒方的物质基础及体内潜在药效物质基础,利用大数据和生物网络明确了直接抗病毒和抗炎作用是该方剂的主要效应路径,通过高通量药物筛选技术明确了抗病毒和抗炎的活性物质,通过靶点发现及结构生物学明确了活性成分作用的靶点、结合位

点及结合模式,为说明白、讲清楚中药复方作用机制提供研究范式,为中医理论驱动的抗 COVID-19 天然药物的发现和中药的现代化研究起到了极大的促进作用。

4.2 片仔癀基于肠道微生物群和代谢物抑制结直肠癌的作用机制被揭示 片仔癀临床上常用于治疗肝炎及肝癌,小样本临床试验结果显示其可缓解结直肠癌晚期患者症状,临床前实验也发现片仔癀抑制结直肠癌细胞增殖,然而相关机制尚不明确。香港中文大学于君教授团队基于肠道微生物群和代谢物探究了片仔癀抑制结直肠癌的作用机制。研究发现,片仔癀可剂量依赖性的抑制致癌物诱导氧化偶氮甲烷(AOM)/葡聚糖硫酸钠(DSS)及 Apc^{min/+} 2 种结直肠癌小鼠模型结直肠癌的发展,片仔癀增加肠道菌群多样性、升高益生菌丰度、降低致病菌丰度、促进保护性代谢物生成,进而修复肠黏膜屏障,抑制致癌和炎症通路。研究论文 2023 年发表于胃肠病权威期刊 *Gastroenterology*。该进展首次揭示片仔癀通过调控肠道微生物及代谢抑制结直肠癌发展的新机制,为片仔癀在结直肠癌防治中的应用提供了研究基础。

4.2.1 研究背景 结直肠癌在全球新发病例排名第四、死亡病例排名第三^[55]。除遗传因素外,肠道微生物群失调促进结直肠癌的发生和发展。饮食、生活方式和药物等因素可以调节人体肠道微生物群的组成^[56]。越来越多的证据表明,中药调节肠道微生物群和代谢物是其发挥治疗作用的基础。探索中药与肠道菌群之间的相互作用关系,揭示中药在疾病预防和治疗中的新药理学机制至关重要^[57]。片仔癀是一种成熟的中药方剂,因其对炎症疾病及癌症的治疗作用而受广泛关注。片仔癀主要成分包括麝香、牛黄、蛇胆和三七^[58]。临床前实验显示片仔癀通过抑制 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路抑制结直肠癌细胞增殖^[59]。但其发挥作用的生物学基础及片仔癀与肠道微生物群之间的潜在相互作用仍未阐明。

4.2.2 研究方法 为了探究片仔癀在结直肠癌中的作用,团队建立了 AOM/DSS 和 Apc^{min/+} 2 种结直肠癌小鼠模型,以片仔癀低、高剂量(270、540 mg·kg⁻¹)灌胃^[60]。宏基因组测序和液相色谱-质谱法分别分析粪便微生物群和代谢物。转录组测序分析片仔癀作用的信号通路^[61-62]。无菌小鼠或抗生素处理小鼠作为肠道微生物群清除模型。通过肠道通透性检测和透射电镜检测肠道屏障功能^[63]。

片仔癀剂量依赖性抑制 AOM/DSS 处理小鼠和 Apc^{min/+} 小鼠结直肠癌的发生 ($P<0.05$), 并改善肠道微生物群组成, 增加肠道菌群多样性。益生菌木糖假丁酸弧菌和黏液真杆菌的丰度显著 ($P<0.01$), 致病菌维氏气单胞菌、空肠弯曲菌、产气柯林斯氏菌和蛋白胨哈雷菌丰度降低 ($P<0.05$)。片仔癀增加了肠道有益代谢物牛磺酸、次牛磺酸、胆汁酸和不饱和脂肪酸的生成, 并显著恢复了肠道屏障功能。转录组测序揭示片仔癀抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)、白细胞介素 (IL)-17、肿瘤坏死因子 (TNF) 和细胞因子/趋化因子信号通路。片仔癀处理组小鼠粪便移植至无菌 AOM/DSS 结直肠癌小鼠仍部分抑制结直肠癌进展。此外, 片仔癀药物具有抑制结直肠癌进展的独立作用机制, 片仔癀的活性成分人参皂苷 F₂ 和人参皂苷 Re 抑制结直肠癌细胞和原代类器官生长, 且片仔癀抑制 AOM/DSS 处理的无菌小鼠的肿瘤发生。

4.2.3 研究价值 本研究首次在体内证实了片仔癀对结直肠癌的化学预防作用并揭示其作用新机制。片仔癀通过调节肠道微生物和促进保护性代谢物的生成, 改善肠道屏障能, 抑制致癌和促炎途径。片仔癀除了对肠道微生物群的影响外, 也可直接抑制结直肠癌的发生。本研究为片仔癀和肠道微生物群之间相互作用提供了新见解, 并为临床利用片仔癀在结直肠癌的治疗策略提供科学实验依据。

5 黄芪甲苷、辣椒素等中药活性成分的部分药效机制被首次解析

5.1 中药黄芪来源的活性分子靶向结合并降解非编码 RNA 治疗心衰的全新机制被发现 中国人民解放军海军军医大学张卫东教授、刘霞教授联合西南医科大学段大跃教授团队, 采用化学生物学技术, 首次发现黄芪来源活性分子 HHQ16 特异性结合并降解人类 lncRNA (lnc4012) 及其小鼠同源物 (lnc9456)、拮抗 GTP 酶激活蛋白 2 (G3BP2)/核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号传导治疗心衰的全新机制, 为心衰治疗提供了具有自主知识产权的原创候选药物。研究论文 2023 年发表于 *Signal Transduction and Targeted Therapy*。

5.1.1 研究背景 心力衰竭是多种心血管疾病的终末阶段, 具有极高的发病率和死亡率, 严重影响患者的生活质量。心肌梗死后远端心肌肥厚和心室重构是心力衰竭最常见的原因。大量临床研究表明, 消退心肌肥厚, 可显著改善心室重构和生存预后。然而, 现有治疗只对约 50% 的心衰病人产生

响应^[64-65]。因为心肌肥厚的细胞内机制远未明确, 目前尚未有一种治疗能直接在心肌细胞水平逆转已经存在的心肌肥厚。

黄芪是豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根, 据《神农本草经》记载, 黄芪为“补药之长”, 有补气升阳、固表止汗、利水消肿、托疮生肌等功效。黄芪在治疗心衰中应用广泛, 疗效确切, 在目前治疗心衰的 63 个复方中, 黄芪的使用比例为 49.2%, 使用频数位居第一, 充分说明其在心衰治疗中的重要作用。张卫东教授团队 20 余年长期致力于黄芪防治心衰改善心肌缺血的研究, 发现黄芪甲苷可以显著改善冠脉结扎犬和大鼠的梗死面积, 增加冠脉血流, 改善缺血心肌心功能, 减轻缺血再灌注后心律失常^[66], 治疗作用与抑制钙内流, 扩张血管, 抗血栓形成、抗氧化、抗炎及免疫调节有关^[67-69]。在狗和大鼠中, 黄芪甲苷也展示了较好的组织分布特征和药代动力学特征^[70]。目前已申请 4 项专利, 授权 2 项, 2005 年黄芪甲苷治疗冠心病的新药获临床试验批件 3 项, 现已完成 III 期临床试验, 部分成果获 2010 年国家科技进步二等奖。张卫东教授团队在此基础上继续进行心衰药物研发, 发现黄芪甲苷来源的新分子 HHQ16, 通过靶向降解 lnc4012/9456 拮抗 G3BP2/NF- κ B 信号传导的新机制, 有效逆转心肌梗死后心肌肥厚和心衰, 是国际上首个天然来源直接靶向结合非编码 RNA 治疗心肌肥厚和心衰的小分子。

5.1.2 研究方法 首先构建小鼠左前降支结扎 4 周的心肌梗死后心肌肥厚和心衰模型, 将黄芪甲苷来源的系列新分子灌胃给药 4 周, 动态监测心功能, 发现 HHQ16 剂量依赖地提升射血分数, 改善心功能, 疗效优于心衰一线药物依那普利, 等效于 LCZ696。组织学研究表明, HHQ16 可显著逆转心室重构, RNA 测序发现改善心肌肥厚是其主要作用环节, 联合体内外研究, 确定 HHQ16 可直接作用于心肌细胞, 抑制心肌肥大。分子机制研究发现, lnc9456 是受 HHQ16 强烈抑制的新的转录物, 其在正常状态下静息表达, 在肥厚心肌组织及肥大心肌细胞中明显增加, 并几乎被 HHQ16 完全抑制; 功能研究发现心肌细胞 lnc9456 过表达诱导了细胞肥大和肥厚生物标志物的显著增加, 当 lnc9456 敲低时, 异丙肾上腺素 (ISO)+苯肾上腺素 (PE) 诱导心肌细胞肥大的作用被消除, 表明 lnc9456 在神经内分泌驱动的心肌细胞肥大中起着关键作用。利用 catRAPID 数据库预测、RNA pull-down 等技术探索

lnc9456影响心肌细胞肥厚的下游机制,发现lnc9456过表达,即在病理应激下高水平的lnc9456,能够增强G3BP2与I κ B激酶 α (IKK α)的结合,使得NF- κ B p65核转位,从而促进心脏肥厚和心衰;HHQ16可以降低lnc9456的半衰期,并降低过表达诱导的lnc9456水平,提示是转录后调控。体外转录的lnc9456,可以被HHQ16以时间和剂量依赖方式的降解,进一步证实了这一作用机制。中位生存期试验(MST)结果表明,HHQ16可以特异性结合lnc9456,说明HHQ16可以直接靶向结合lnc9456并促进其在水心肌细胞中的降解;随后在整体动物水平发现,心肌细胞特异性lnc9456过表达,在缺乏心肌梗死应激下,即可诱导心肌肥厚和心功能异常,而HHQ16可以逆转这一过程,证实了转录后调控。心肌细胞特异性敲除lnc9456,可保护心肌梗死诱导的心肌肥厚和心衰,而HHQ16不再能产生保护性的效应,提示HHQ16通过lnc9456发挥抑制肥厚和心衰的作用。最后,通过共线基因保守性,从表达、功能及机制多方面证实lnc4012是小鼠lnc9456的人类直系同源物,并且是HHQ16的真正靶点。因此,HHQ16通过靶向结合一个全新的lnc4012/9456,抑制心肌梗死诱导的病理应激下lnc4012/9456的高表达,进而拮抗G3BP2/NF- κ B信号传导,从而有效逆转心肌梗死诱导的肥厚和心衰。

5.1.3 研究价值 黄芪来源的HHQ16是国际上首个天然来源直接靶向结合非编码RNA治疗心肌肥厚和心衰的活性小分子,为心肌肥厚和心衰提供了自主原创的候选药物;研究也全面表征了新发现的lnc4012/9456,并为其在水心肌梗死诱导的心肌肥厚和心力衰竭中的作用提供了新的机制见解;同时还提供了令人信服的证据,证明lnc4012/9456是HHQ16的真正靶点,HHQ16通过特异性结合靶向降解lnc4012/9456,抑制了病理应激下lnc4012/9456的高表达,进而拮抗G3BP2/NF- κ B信号传导,从而有效逆转心肌梗死诱导的肥厚和心衰的新机制。因此,靶向降解病理性增加的lnc4012/9456可能是一种新的治疗心肌梗死后心肌肥厚和心力衰竭的有效策略,为临床治疗提供了新思路。同时,该进展对中药新药发现研究具有很好的示范意义,对于中西医结合、中医药产业创新发展、中医药国际化等具有里程碑式的意义。

5.2 辣椒素受体在肝星状细胞(HSC)活化等疾病中的调控作用被部分揭示 上海中医药大学附属普陀医院/上海市普陀区中心医院刘成研究员团队

与上海中医药大学附属曙光医院陈红专教授团队联合率先解析辣椒素受体瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1)/SARM1互作在HSC活化和肝脏炎症过程及其纤维化形成中发挥关键调控作用,及陈红专教授还与上海交通大学虞志华团队合作揭示辣椒素可激活TRPV1改善小胶质细胞的代谢稳态和炎症调控功能的新机制。

5.2.1 研究背景 辣椒素受体TRPV1的发现,获得2021年诺贝尔生理学或医学奖^[71],辣椒主要活性成分辣椒素作为TRPV1受体的天然激动剂,具有广泛的生物学功能和药理学作用。辣椒素受体TRPV1作为伤害性感受器在背根神经节中表达,一般认为主要介导疼痛发生^[72],TRPV1阳性传入感觉神经元也发挥感知细菌并向炎症免疫细胞发出信号的作用^[73]。TRPV1也表达于非神经细胞内,其天然激动剂辣椒素对于慢性肝病、脂质代谢及高血压等具有调控作用,但辣椒素及其受体TRPV1参与上述调控过程的药理学机制仍不明确,亟待进一步阐明。

肝纤维化是多种慢性肝病的关键阶段,治疗不及时可发展为肝硬化、肝癌^[74]。HSC活化是肝纤维化发生、发展的中心环节。脂多糖LPS和下游NF- κ B信号是诱导HSC活化的重要因素。

阿尔茨海默病患者脑内不仅存在纤维斑块与缠结,而且存在显著的小胶质细胞内脂肪滴的堆积,这种脂质的异常积累主要受到异常脂质代谢的影响^[75],会进一步引起炎症反应和免疫紊乱^[76]。该代谢通路及相关炎症反应不仅与ApoE蛋白密切相关,还受到TRPV1的共同调控。

5.2.2 研究方法 及结论 采用人肝纤维化临床芯片样本发现TRPV1下调,随后在多中心乙型肝炎人群、非酒精性脂肪性肝炎人群和不同病因肝纤维化患者均证实TRPV1表达下调,并发现TRPV1与HSC活化标记物 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达呈显著性负相关,小鼠Trpv1^{-/-}基因敲除可加重肝纤维化。随后发现TRPV1在人和小鼠的原代HSC分布最高,并且随着HSC活化而表达降低。采用免疫组化双染技术联合连续切片,发现TRPV1主要与HSC静止的标记物Desmin共染,与HSC恢复期的标记物 γ -氨基丁酸A型受体亚基 α 3(GABRA3)共染,但不与HSC活化标记物I型胶原(Col I)和 α -SMA共定位,提示TRPV1主要维持HSC静止。采用膜片钳、钙成像和钙流等技术,发现HSC上的TRPV1具有离子通道的功能,并随HSC活化降低,采用蛋白质免疫共沉淀、蛋白质质谱、表面等离子

共振分析、生物发光能量转移分析、NanoBiT等技术,发现TRPV1-N端的ARD-Glu³¹²/Glu³⁶⁰与SARM1-TIR-His⁵⁸³相互作用形成功能性复合物,抑制炎症和HSC活化。采用尾静脉注射TRPV1过表达载体,可以抑制肝纤维化进展。综上,辣椒素受体TRPV1/SARM1互作在HSC活化和肝脏炎症过程及其纤维化形成中发挥关键调控作用和机制^[77]。此外,陈红专教授与上海交通大学虞志华教授合作,发现辣椒素激活TRPV1可逆转ApoE4诱导的小胶质细胞脂质代谢失调和免疫功能障碍,改善阿尔茨海默病小鼠模型的认知功能和病理表型。该研究揭示辣椒素可激活TRPV1改善小胶质细胞的脂质代谢稳态和炎症调控功能的新机制^[78]。

5.2.3 研究价值 该研究通过人临床肝纤维化样本,研究了辣椒素受体TRPV1表达,发现TRPV1在HSC具有生理功能,深入阐明了辣椒素受体TRPV1-SARM1相互作用抑制HSC活化的机制,研究还揭示了辣椒素可激活TRPV1改善小胶质细胞的代谢稳态和炎症调控功能的新机制。研究论文2023年分别发表于*Journal of Hepatology*和*Experimental and Molecular Medicine*杂志。该进展为中药化学生物学的研究,以及肝纤维化和阿尔茨海默病等和重大慢病的干预新靶标的研究提供新思路。

6 空间代谢组学等新技术助力中药复杂体系物质基础解析

6.1 空间代谢组学技术助力中药复杂体系物质基础解析 精准解析中药代谢的组织空间异质性对于阐明中药复杂化学物质体系及其作用模式具有重要意义。中国药科大学李萍教授和李彬教授团队突破中药复杂化学成分空间分布成像技术瓶颈,系统构建了基于质谱成像的空间代谢组学新技术,高灵敏、高覆盖、高分辨解析中药复杂化学成分空间分布异质性及其体内外空间代谢规律,揭示了桔梗皂苷等中药活性成分组织分布、代谢累积、合成基因表达的空间特异性,定量可视化阐释小檗碱等中药活性成分在机体组织器官微区中的空间分布特征及代谢规律。

6.1.1 研究背景 基于色谱质谱联用的代谢组学技术已成为解析中药复杂化学物质组成及其变化规律的重要手段。然而,常规代谢组学以均质化样本为研究对象,结果仅反映化合物在组织器官中的平均水平,较难体现其在器官组织中的空间分布异质性。近年来,质谱成像技术(MSI)已成为研究化

合物空间分布的关键技术之一,弥补了色谱质谱联用等分析技术空间分辨能力的不足,在生物医药领域具有广阔的应用前景。

6.1.2 研究方法及结论 针对化学成分在药用植物组织中的空间异质性代谢,建立了系列基于质谱成像的中药组织成分空间代谢成像新技术和新方法,用于精准定位中药成分在药用部位的空间特异性分布与代谢。团队目前已完成了甘草^[79]、芍药^[80]、牡丹^[81]、桔梗^[82]等中药的活性成分组织分布和累积规律研究,为阐明药用植物活性成分代谢的空间异质性提供关键证据。此外,针对中药化学成分体内代谢处置的复杂性,建立了系列基于质谱成像的中药成分体内多组织器官空间代谢成像新技术和新方法,揭示了汉防己甲素在心、肝、脾、肺中的二维空间分布特征及其在肾脏中的三维空间分布特征和变化规律^[83];建立在体多重单向肠灌流联合质谱成像的新方法,精准定位难吸收中药成分小檗碱在不同肠道微区的空间分布及变化特征,可视化药物肠道吸收及转运过程^[84],实现中药活性成分体内空间代谢特征的精准定量及可视化分析。

6.1.3 研究价值 研究团队开发了系列适用于中药成分原位表征的高灵敏度、高特异性和高覆盖质谱成像新技术和新方法,促进空间代谢组学技术的完善与发展,打开了一个能够从空间维度解析中药复杂体系物质基础的突破口,为阐明中药药效物质提供了一个全新的研究视角。

6.2 靶点“垂钓”技术助力中药作用靶标和候选药物的发现 中医药是中国传统文化的重要组成部分,代表了中国古代人民智慧的结晶,在几千年的发展中,中医药发展出了独到的生命观及疾病治疗方法,形成了一套完整的理论系统。随着现代科学的发展,如何用现代科学方法解释中药的功效成为传统中医药面临的挑战。为了解决这一关键问题,我们尊重并继承了中药治疗的整体观和辨证施治原则,结合化学生物学的方法和技术,构建复合式靶点“垂钓”策略,成功鉴定了多个中药的功效物质、作用靶标及其分子机制,为诠释中药的作用功效提供现代生物学依据,也为中药现代化和国际化铺平了道路^[85]。

6.2.1 研究背景 中药活性成分的现代化研究已经经历了一段漫长的历程,但由于中药化学成分复杂,且受限于科技手段的影响及不同学科之间的交流和合作的障碍,中药研究的深入发展进展缓慢,对中药活性小分子靶标的鉴定和确认通常是新药

研发过程中决定性的一步。明确中药靶点对观察中药代谢过程,对阐明中药的作用方式等均有重要的指导意义和巨大的实际意义。然而,中药药效组分复杂,传统的靶点筛选方法有所局限,靶点发现已成为中医药作用机制研究的瓶颈,亟待突破。

6.2.2 研究方法及结论 针对当前中药活性成分直接靶点鉴定缺少有效技术手段的关键科学问题,团队以化学生物学为纽带,将药理学、细胞生物学和中药化学有机结合,整合亲和色谱、生物素标记等技术,构建复合式靶点“垂钓”策略^[86]。根据辨证施治的中医理论,选择临床常用“降气消痰、利水渗湿”的中药旋覆花和泽泻为研究对象,利用中药活性分子工具-复合式靶点“垂钓”策略,阐明其治疗急性肺损伤和急性肾损伤的作用靶标与分子机制^[87-88]。例如以中药旋覆花的活性成分蟅蜆菊内酯为分子工具,利用亲和色谱技术、生物素标记、荧光成像等技术,结合“pull down”手段,揭示其直接作用靶点为可溶性环氧化物水解酶(sEH),明确其能够抑制sEH活力,提高环氧二十碳三烯酸(EETs)的水平,调节糖原激酶3 β (GSK3 β)介导的NF- κ B和核因子E₂相关因子2(Nrf2)信号通路,缓解炎症和氧化应激,进而发挥抗急性肺损伤的作用,研究成果为阐明中药旋覆花“降气消痰”等功效提供了微观的生物学证据^[89];此外还以中药活性分子为探针,应用靶点“垂钓”系统,结合细胞热转移实验(CETSA)、药物亲和反应性靶标稳定性(DARTS)等化学生物学方法,明确了木犀草素和泽泻醇B等中药活性分子在治疗肺损伤和急性肾损伤的作用靶标^[90-91],为探索中医药治疗疾病提供生物学基础,对于中药功效科学内涵的诠释具有重要意义。

6.2.3 研究价值 在中医药理论中,中药的功效在预防和治疗疾病两方面起到了至关重要的作用。因此,识别中药中的活性成分及这些成分在人体内直接作用的靶点,对于深入理解传统中药的本质功效是至关重要的。这不但能科学阐释中医学的理论体系,还有助于指导临床实践中的精确用药,从而提升疗效。通过初步研究,不仅发现了一系列具有明确靶点的先导药物分子,这些分子体现了中医药的独特性,而且还发现了一些潜在的新疾病治疗靶点。上述发现为推动我国拥有自主知识产权的原创中药药物研发提供了重要支撑,为中医药的现代化和国际化铺平了道路。该进展揭示中药成分的直接作用靶点,为中药功效科学内涵的诠释提供新的研究范式,也对临床实践和创新药物的开发具

有积极影响,进一步推动了中医药的现代化进程。

7 网络医学初步揭示中医辨证论治临床疗效的共性机制

辨证论治是中医临床诊疗主体模式,但科学阐释其临床疗效共性机制仍是难题。南京信息工程大学甘晓博士与北京交通大学周雪忠教授团队联合美国东北大学、湖北中医药大学和中国中医科学院等中美多学科团队,建立了基于网络医学理论的中药症状临床疗效预测及机制分析方法。

7.1 研究背景 中医药是我国独具优势与特色的传统医学体系,具有显著的临床疗效,科学阐释中医药治疗规律是中医药现代化的迫切需求和国家“十四五”规划的优先发展领域。辨证论治作为中医临床主体诊疗方法,是基于中医四诊及症状体征的中医特色个体化诊疗体系,涉及药物、疾病和人体等复杂系统规律^[92-93]。因此,“说明白、讲清楚中医药的临床疗效”仍是当前难题。作为辨证论治的重要环节,承载随症加减普遍性规律的中药-症状临床疗效的机制阐释是关乎中医临床疗效与中药药理研究的关键科学问题。近年来,借助逐渐完整的人类蛋白质相互作用网络,新兴的网络医学理论与方法揭示了西药靶标和疾病关联蛋白在人类蛋白质网络互作上的普遍拓扑规律^[94],但面向中医药治疗系统的普遍规律研究仍有待开展。

7.2 研究方法及结论 研究通过融合大规模蛋白质相互作用组数据,表型基因型关联数据(包括疾病基因关系和症状基因关系^[95-96])和中药药理数据^[97]等公共网络医学数据,以及编审加工的来自2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)的临床药症关系和真实世界临床病历数据等,借鉴疾病模块关联^[98]的分子网络距离计算方法等,提出了中药的网络医学理论与方法,认为中医临床辨证论治中的“对症下药”,可以由完整人类蛋白质网络上的中药靶标和症状关联蛋白模块的拓扑邻近关系解释。主要研究结果包括:①提出并验证了症状关联基因在人类蛋白质网络上的模块化规律,提示症状模块的网络距离越接近,症状在临床中越容易共现,该结果表明临床症状群与疾病合并规律具有类似特点;②研究发现具有临床疗效的中药-症状关系存在普遍性的分子网络邻近关系,即中药靶标邻近症状关联蛋白时更易产生疗效,并提出了多种网络邻近度指标作为数学模型,量化地描述该邻近关系;③基于2020年版《中国药典》中记载的1.2万种有效中药-症状关系和近2 000例真实世

界临床患者数据,经分析发现,相比对照组药症关系,经典药症关系、临床常用药症关系和临床有效药症关系等都具有显著较小的药症网络邻近指标值,验证了中药-症状临床疗效的网络拓扑邻近规律;④研究发现人类蛋白质网络上的网络邻近关系可以作为中药疗效预测、药物重定向的指标,并预测了一系列2020年版《中国药典》未记载,但在临床数据中有显著疗效和潜在临床价值的中药-症状组合。

7.3 研究价值 该工作是面向中医药规律揭示的原创科学理论,从复杂网络与系统角度提出中药治疗原理的现代科学解释,并结合真实世界临床数据进行了有效性验证。此研究建立了新的中药原理研究方法,为融合多组学网络与人工智能开展中医临床疗效与药理机制研究提供了新方向。论文中提出的中药网络医学理论可能转化为新中药/药用化合物的疗效预测、药物重定向等应用。以症状体征为主要依据的辨证论治是中医临床诊疗的特色与优势,药症关系是辨证论治的重要组成部分,该工作将临床有效药症关系进行分子网络机制的初步阐释对“说明白、讲清楚中医药的临床疗效”具有重要意义。该研究由南京信息工程大学、北京交通大学、美国东北大学、湖北省中医院和中国中医科学院和国内外多学科交叉研究团队共同合作完成,是一项跨领域的国际多科学合作研究成果。成果于2023年10月27日发表于 *Science Advances*^[99]。截止目前,论文下载量达16 000余次,相关研究受到美国 Live Science、Yahoo、Medical Xpress 等多家国际在线媒体的广泛报道,对提高中医药科学性的国际认知度具有良好促进作用。

8 中药多维度核酸数据资源平台推动分子生药学研究数据共享

中国中医科学院中药资源中心黄璐琦院士团队,在已发布当前全球最大的药用植物叶绿体基因组数据库(CGIR, <https://ngdc.cncb.ac.cn/cgir/>)基础上,开发了中药多维度核酸数据资源平台(IMP, <https://www.bic.ac.cn/IMP>)。IMP收录了480个高质量的药用植物基因组,整理了28 327 656个基因,以及2 547个转录组测序样本,涵盖了多个器官、组织、发育阶段和胁迫刺激,为中药核酸数据资源提供了一个标准化的信息平台。通过集成的10个分析模块,用户可以方便地在IMP中探索基因的注释、序列、功能、分布和表达。中药多维度核酸数据的整合有效推动分子生药学研究数据共享,对加快

药用植物系统发育研究和鉴定方法的开发,解析药用植物分子代谢途径,以及挖掘中药新资源具有重要意义。

8.1 研究背景 药用植物因其潜在的药用价值,及其独特的药用天然产物,使其成为现代药物发现的宝贵来源^[100-101]。青蒿素和水杨酸等知名药物均来自于药用植物^[102-104]。然而,大多数药用天然产物在药用植物中含量低微,仅依靠提取、纯化获得天然产物药物可持续性较低,因此需要更深入地了解天然产物生物合成途径并探索替代资源。

近些年来,基因组学和转录组学的快速发展使模式植物和重要作物物种的研究发生了革命性的变化,然而药用植物的基因组研究滞后限制了对其分子组成的了解^[105]。虽然现有的网络服务数据库,如 Ensembl^[106]、GOLD^[107]、TAIR^[108]等,一直是基因组研究的宝贵资源。但是缺乏可公开访问的全面基因注释和标准化的基因表达数据,不利于进一步的研究使用。因此,迫切需要对基因序列、结构和功能注释进行比较分析,特别是不同器官、发育阶段和不同处理的基因表达谱有关的分析。这种分析对于鉴定功能基因和组装药用植物特有的代谢途径至关重要。然而,尚未有数据库能够全面满足这些要求,这给药用植物复杂代谢途径的解析留下了空白。为了解决这一紧迫问题,团队与多家单位合作,首先发布了当前全球最大的药用植物叶绿体基因组数据库^[105];在此基础上,开发了药用植物核基因组平台IMP,收录了480个高质量的药用植物核基因组,并提供了统一的数据处理、存储分析和展示的标准和工具。该平台所有数据均可以在线分析和直接下载,将极大地推动分子生药学研究与应用。

8.2 研究方法及结论 为了构建高质量的药用植物基因组基因注释,团队开发了一个全面的基因注释流程,包括从头基因预测、基于同源蛋白的基因预测和基于RNA-seq的基因预测。目前,IMP收录了480个基因组,整理了28 327 656个基因,以及2 547个转录组样本,涵盖了多个器官、组织、发育阶段和胁迫刺激。同时,IMP提供了10个分析模块,包括多基因表达图谱的绘制、共表达基因的搜寻和鉴定、基因簇的展示、BLAST序列搜索、多序列比对、在线差异基因分析、基因本体(GO)/京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析、基因集富集分析(GSEA)、基因组浏览器(IGV)展示、引物设计、序列提取等。此外,通过鉴定丹参中的基因簇和获取

各基因的功能案例,展示了IMP平台的实用性。

8.3 研究价值 IMP解决了大多数药用植物缺少公开可用的基因组和基因注释的问题,促进了基于统一基因ID的交叉研究的比较。IMP也提供了一系列强大的分析模块,包括用于基因注释、序列、结构、功能、分布和表达的工具。这些模块旨在便捷高效地处理大量复杂的组学数据,使研究人员能够更方便地探索和分析药用植物基因组学。该平台的建立打破了原有中药核酸数据资源散落在不同数据库、处理标准不统一,从而无法共享和进一步挖掘利用的局面,相关成果发表在一线期刊 *Nucleic Acids Research*^[109]。研究人员可以利用IMP提供的数据和功能,更深入地了解药用植物中的分子代谢途径,推动合成生物学和药物发现的进步,同时也激励未来对药用植物在现代医学中的潜在应用进行深入研究。

9 多单元传递和信息融合为中药大蜜丸制造数字化提供解决方案

针对中药制造产业数字化、智能化升级过程中“测什么、怎么测、如何控”的难题,北京中医药大学吴志生教授团队建立了“以性味关键质量属性智能辨识为核心的中药智能制造质控指标体系”“以在线检测传感器-制造过程智能建模为核心的中药智能制造技术体系”和“以信息融合-多元过程能力智能评估为核心的中药智能制造能力评价体系”,为中药智能制造提供人工智能驱动的系统性解决方案。本进展突破中药生产过程多工艺单元传递、多传感器在线控制与信息融合等多项中药智能制造关键技术,在国内外具有独创性。在此基础上,以传统大蜜丸品种为先行示范,创建我国首条大蜜丸智能制造生产线,完成产线智能化升级。

9.1 研究背景 中药是中医保障人民健康的重要载体。为深入贯彻落实习近平总书记关于药品安全“四个最严”要求,充分发展中药产业新质生产力,全面提升产品质量是中药产业目前的核心命题之一。目前,中药制造行业数字化、智能化升级难题主要体现在:①中药制造过程关键质量属性不清晰——“测什么”;②中药制造在线测量技术装备适用性较差——“怎么测”;③中药制造过程能力水平不明确——“如何控”等三个层面^[110]。以药品安全有效、质量稳定可控为导向,构建中药制造过程测量理论体系,创建数字化的中药制造过程控制方法,搭建智能化中药制造过程在线监控装备是中药智能制造发展,提升中药产品质量的关键路径^[111]。

团队在国内率先创立并实践了以中药性味关键质量属性为基础和基于人工智能驱动的中药大品种智能制造关键技术与解决方案,面向《“十四五”中医药发展规划》中提出的中药质量提升工程,为其提供体现中医药特色的可行路径,推动中药产业传承创新与高质量发展。

9.2 研究方法及结论 本进展从理论基础、技术支撑、转化应用三个层面入手,系统研究中药制造产业数字化、智能化升级问题,在领域内首先提出以性味关键质量属性智能辨识为核心的中药智能制造质控指标体系,以在线检测装备-制造过程智能建模为核心的中药智能制造技术装备体系,以信息融合-多元过程能力评估为核心的中药智能制造能力评价体系,最终形成一套理论-技术-应用三位一体人工智能驱动的中药智能制造关键技术集群与解决方案。针对中药制造过程质控指标智能辨识技术与方法,基于新一代半导体材料电化学传感器构建人类靶点蛋白生物传感芯片,实现了基于电化学信号检测的中药成分与靶点结合高效辨识,建立集成半导体材料-受体蛋白的性味关键质量属性辨识策略,在国内创新性提出中药性味关键质量属性概念。结合人工智能算法,针对性实现中药产品关键质量属性智慧辨识^[112]。针对中药智能制造过程能力评价策略,采用以客观权重赋权法(CRITIC法)为核心的人工智能算法,对生产过程多元质量数据进行多层次信息融合,针对中药生产过程单一或连续多个工艺单元建立基于多元数据的过程能力评价策略,成功创建中药制造过程能力指数计算模型^[113],实现中药产业制造过程能力评价零的突破,在国内率先完成3省市3家中药现代企业4种剂型8种生产工艺的中药过程能力的研究,为相关企业提供行之有效的工艺改进方案。

基于上述研究,针对中药智能制造过程控制技术开发,在国内率先建立中药制造测量学及中药制造信息学研究框架,系统研究中药制造测量策略、原理、方法与技术,并创新性发展了多单元传递系统建模算法等生产数据挖掘与知识发现技术,解决中药生产工艺模型解释、质量传递可靠性评价等问题,实现中药生产过程多单元、多尺度质量传递规律透明化^[114]。在此基础上,集成在线传感器,建立中药制造测量控制传感器技术平台,完成创建我国首条大蜜丸智能制造生产线^[115-116]。

9.3 研究价值 本进展为中药制造产业的数字化、智能化升级提供了一套完整的解决方案。突破了

中药复杂体系质量控制指标辨识难题,为解决中药智能制造过程质量控制的“测什么”问题提供关键技术。通过与相关企业合作,实现中药智能制造解决方案部署应用,证实该系统性策略的可推广性。以中药传统大蜜丸生产为代表,实现相关策略的完整集成,最终实现中药代表性传统蜜丸制造数字化转型,在整个中药制造领域产生示范性作用。此外,相关技术方法的应用可为高效评估中药制造过程能力,发现工艺流程薄弱环节提供强有力的新工具,新方法,对中药制造监管科学发展具有重要意义。

10 中药监管科学体系的初步构建及转化应用

国家药品监督管理局中药监管科学研究及监管事务团队为适应新时期中药传承创新使命和监管需求,主动采取创新举措,首次定义并阐述中药监管科学的科学内涵、战略重点和关键路径。中药监管科学作为新兴的中西医结合科学,聚焦创新研发符合中药特点的新工具、新标准和新方法,用以评估受监管的中药材、中药饮片、中成药等中药产品的安全性、有效性、质量、获益风险等性能,创新构建“政产学研用”跨学科联合的中药监管科学研究者联盟工作机制与转化机制,发展中药监管科学的创新体系、转化体系、学科体系及国际协调体系,突破中药监管领域的基础性、关键性、前沿性技术问题,为建立具有中国特色、符合中药特点、全球领先的中药监管体系提供科技支撑。

10.1 研究背景 十八大以来,立足于国内外药品监管新形势,党中央、国务院提出要深化改革、促进医药产业发展,推进我国从制药大国向制药强国跨越。2019年《关于促进中医药传承创新发展的意见》明确指出“改革完善中药注册管理。建立健全符合中医药特点的中药安全、疗效评价方法和技术标准。及时完善中药注册分类,制定中药审评审批管理规定,实施基于临床价值的优先审评审批制度。”相较于国外的以化学药及生物制剂为对象的药品监管科学,中药监管科学更具复杂性和挑战性。首先,中药监管科学在我国刚刚起步,国外也尚无成熟借鉴和参考,相关人才队伍建设不足。其次,为将中药自身的复杂性和传统医学理论的先验知识“说清楚、讲明白”,需要引入交叉融合学科的创新思维。第三,需要从战略高度深入思考如何构建以中药监管科学为内核的工具、标准和方法,并推动传统植物药监管的国际合作。在中药产品质量监管和可及性方面探索不同监管模式的科学性

和合理性问题,以及在中药产品有效性和安全性方面探索评价和监管的新工具、新方法和新标准等,是新时代中药监管科学亟待解决的重要课题,对推动建立符合中医药特点的中药审评审批体系和促进高质量中药传承创新具有重要意义^[117-119]。

10.2 研究方法及结论 中药监管科学既是监管科学在中药监管领域应用的新兴前沿学科,也是中西医结合研究的新策略和新范式^[120-123]。首先,团队系统研究中药监管制度演进过程中的科学轨迹,科学阐释中药监管科学的定义、内涵、战略重点、关键路径、重点任务和保障措施,形成《中药监管科学战略研究》报告。其次,通过实施药品监管科学行动计划,推动药品监管科学全国重点实验室、国家药监局中药监管科学基地、国家药监局重点实验室建设,形成了以中药监管科学研究基地、重点实验室、重点项目“三位一体”的中药监管科学创新体系。第三,通过开展中药饮片高质量发展监管政策、中药配方颗粒质量标准及中药监管科学的研究和技术的创新,促进成果加速转化应用,助力药品创新研发。第四,持续深化国际交流合作,借鉴国际药品监管先进做法和成功经验,着力提升我国药品监管能力水平。

10.3 研究价值 研究成果为2023年国家药监局制定《关于进一步强化中药科学监管 促进中药传承创新的若干措施》《中药注册管理专门规定》《中药标准管理专门规定》《全面强化药品监管科学体系建设实施方案》等政策文件,审核发布5个中药新药研制相关技术指导原则,推动中药新药的新药临床试验申请(IND)、新药生产上市注册申请(NDA)受理数量持续增长,中药新药审评审批全程加速并首次实现注册分类全覆盖等提供重要技术支撑。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 高云霄,张秋艳,彭菊琴,等. 冠心病急性心肌梗死气阴两虚证动物模型的构建与评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(4): 134-142.
- [2] CHEN W W, GAO R L, LIU L S, et al. China cardiovascular diseases report 2015: A summary[J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(1): 1-10.
- [3] LI J, LI X, WANG Q, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011(the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): A retrospective analysis of hospital data[J]. The Lancet, 2015, 385(9966): 441-451.

- [4] 胡雅琪,刘建和. 中医药调控 AMPK 信号通路治疗心肌缺血再灌注损伤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(13): 213-221.
- [5] 杨钰铭,祝莹,刘常咲,等. 桃红四物汤上调 Nrf2/HO-1 信号通路减轻去势小鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(13): 11-19.
- [6] 赖颖蓉,赵倩琳,姜丽红. 基于 Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号通路探究参归通络方对心肌缺血再灌注损伤大鼠细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(11): 104-110.
- [7] JOLLY S S, CAIRNS J A, YUSUF S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy [J]. N Engl J Med, 2015, 372(15): 1389-1398.
- [8] MARSO S P, MILLER T, RUTHERFORD B D, et al. Comparison of myocardial reperfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction with versus without diabetes mellitus (from the EMERALD trial)[J]. Am J Cardiol, 2007, 100(2): 206-210.
- [9] ELGENDY I Y, HUO T, BHATT D L, et al. Is aspiration thrombectomy beneficial in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention? Meta-analysis of randomized trials [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2015, 8(7): e002258.
- [10] GE J, SCHÄFER A, ERTL G, et al. Thrombus aspiration for ST-segment-elevation myocardial infarction in modern era: Still an issue of debate? [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2017, 10(10): e005739.
- [11] KASSIMIS G, DAVLOUROS P, PATEL N, et al. Adenosine as an adjunct therapy in ST elevation myocardial infarction patients: Myth or truth? [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2015, 29(5): 481-493.
- [12] WANG Z Q, CHEN M X, LIU D L, et al. The effect on myocardial perfusion and clinical outcome of intracoronary nicorandil injection prior to percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chin J Cardiol, 2017, 45(1): 26-33.
- [13] ZHAO S, QI G, TIAN W, et al. Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: A Meta-analysis [J]. J Interv Cardiol, 2014, 27(4): 356-364.
- [14] NAZIR S A, KHAN J N, MAHMOUD I Z, et al. The REFLO-STEMI (REperfusion Facilitated by Local adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction) trial: A randomised controlled trial comparing intracoronary administration of adenosine or sodium nitroprusside with control for attenuation of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention [J]. EME, 2016, 3(9): 1-48.
- [15] CUNG T T, MOREL O, CAYLA G, et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2015, 373(11): 1021-1031.
- [16] YANG Y J, ZHAO J L, JING Z C, et al. Beneficial effects of Tong-xin-luo (herb) on myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion: Experiment of mini-swine model [J]. Natl Med J China, 2005, 85(13): 883-888.
- [17] ZHAO J L, YANG Y J, YOU S J, et al. Effect of Tongxinluo on endothelin-1 in the mini-swine model of acute myocardial infarction and reperfusion [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2005, 25(10): 902-906.
- [18] YANG Y J, ZHAO J J, MENG L. Effect of Tongxinluo ultramicro-pulverization on myocardial post-reperfusion no-reflow in mini-swine model of acute myocardial infarction [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2006, 26(1): 49-53.
- [19] ZHANG H T, YANG Y J, WU Y L, et al. Effects of Tongxinluo on mini-swine vascular endothelial integrity and myocardial no-reflow in early reperfusion of acute myocardial infarction [J]. Natl Med J China, 2009, 89(20): 1421-1425.
- [20] ZHANG H T, YANG Y J, CHENG Y T. Effect of Tongxinluo on mini-swine cytokines and myocardial no-reflow in early reperfusion of acute myocardial infarction [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2009, 29(9): 821-824.
- [21] LI X D, YANG Y J, GENG Y J, et al. Tongxinluo reduces myocardial no-reflow and ischemia-reperfusion injury by stimulating the phosphorylation of eNOS via the PKA pathway [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(4): H1255-1261.
- [22] LI X D, YANG Y J, CHENG Y T, et al. Protein kinase A-mediated cardioprotection of Tongxinluo relates to the inhibition of myocardial inflammation, apoptosis, and edema in reperfused swine hearts [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(8): 1469-1479.
- [23] ZHANG H T, JIA Z H, ZHANG J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: A randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT trial) [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(20): 2858-2864.
- [24] KANG S, YANG Y J, WU Y L, et al. Myocardium and

- microvessel endothelium apoptosis at day 7 following reperfused acute myocardial infarction [J]. *Microvasc Res*, 2010, 79(1): 70-79.
- [25] SINGHAL A K, SYMONS J D, BOUDINA S, et al. Role of endothelial cells in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Vasc Dis Prev*, 2010, 7: 1-14.
- [26] STEPHANWINDECKER, KOLH P, ALFONSO F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, 68(2): 144.
- [27] CHEN G H, XU C S, ZHANG J, et al. Inhibition of miR-128-3p by Tongxinluo protects human cardiomyocytes from ischemia/reperfusion injury via upregulation of p70s6k1/p-p70s6k1 [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 775.
- [28] LI Q, LI N, CUI H H, et al. Tongxinluo exerts protective effects via anti-apoptotic and pro-autophagic mechanisms by activating AMPK pathway in infarcted rat hearts [J]. *Exp Physiol*, 2017, 102(4): 422-435.
- [29] HAO P, JIANG F, CHENG J, et al. Traditional Chinese medicine for cardiovascular disease: Evidence and potential mechanisms [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(24): 2952-2966.
- [30] KOLKHIR P, GIMÉNEZ-ARNAU A M, KULTHANAN K, et al. Urticaria [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1): 61.
- [31] ZUBERBIER T, ABDUL LATIFF A H, ABUZAKOUK M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria [J]. *Allergy*, 2022, 77(3): 734-766.
- [32] MAURER M, CHURCH M K, MARSLAND A M, et al. Questions and answers in chronic urticaria: Where do we stand and where do we go? [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(Suppl 5): 7-15.
- [33] GONÇALO M, GIMENÉZ-ARNAU A, AL-AHMAD M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society [J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(2): 226-236.
- [34] GUILLÉN-AGUINAGA S, JÁUREGUI PRESA I, AGUINAGA-ONTOSO E, et al. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175(6): 1153-1165.
- [35] TANG Y, CHENG S, WANG J, et al. Acupuncture for the treatment of itch: Peripheral and Central Mechanisms [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 786892.
- [36] ZHENG H, XIAO X J, SHI Y Z, et al. Efficacy of acupuncture for chronic spontaneous urticaria: A randomized controlled trial [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(12): 1617-1624.
- [37] WU L, SONG H, ZHANG C, et al. Efficacy and safety of panax notoginseng saponins in the treatment of adults with ischemic stroke in China: A randomized clinical trial. [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(6): e2317574.
- [38] ZHOU M, WANG H, ZHU J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990–2013: A systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2016, 387(10015): 251-272.
- [39] WARDLAW J M, MURRAY V, BERGE E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(7): CD000213.
- [40] GOYAL M, MENON B K, VAN ZWAM W H, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A Meta-analysis of individual patient data from five randomised trials [J]. *Lancet*, 2016, 387(10029): 1723-1731.
- [41] DIRKS M, NIESSEN L W, VAN WIJNGAARDEN J D, et al. Promoting thrombolysis in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1325-1330.
- [42] QU J, XU N, ZHANG J, et al. Panax notoginseng saponins and their applications in nervous system disorders: A narrative review [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(22): 1525.
- [43] ZHU T, XIE W J, WANG L, et al. Notoginsenoside R₁ activates the NAMPT-NAD⁺-SIRT1 cascade to promote postischemic angiogenesis by modulating notch signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111693.
- [44] ZHOU, P, XIE W J, MENG X B, et al., Notoginsenoside R₁ ameliorates diabetic retinopathy through PINK1-dependent activation of mitophagy [J]. *Cells* 2019, 8(3): 213.
- [45] GAO Y, CHEN Z, LI X, et al. The efficacy and safety of the Xuesaitong soft capsule in the treatment of patients with ischemic stroke: Systematic review and Meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(8): 2695-2708.
- [46] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [47] LEI S, CHEN X, WU J, et al. Small molecules in the treatment of COVID-19 [J]. *Signal Transduct Target*

- Ther, 2022, 7(1): 387.
- [48] DENNEHY J J, GUPTA R K, HANAGE W P, et al. Where is the next SARS-CoV-2 variant of concern? [J]. Lancet, 2022, 399(10339): 1938-1939.
- [49] GOTTLIEB R L, NIRULA A, CHEN P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial [J]. JAMA, 2021, 325(7): 632-644.
- [50] XIONG W Z, WANG G, DU J, et al. Efficacy of herbal medicine (Xuanfei Baidu decoction) combined with conventional drug in treating COVID-19: A pilot randomized clinical trial [J]. Integr Med Res, 2020, 9(3): 100489.
- [51] XIONG Y, TIAN Y, MA Y, et al. The effect of Huashibaidu formula on the blood oxygen saturation status of severe COVID-19: A retrospective cohort study [J]. Phytomedicine, 2022, 95: 153868.
- [52] LIU J, YANG W, LIU Y, et al. Combination of Hua Shi Bai Du granule (Q-14) and standard care in the treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A single-center, open-label, randomized controlled trial [J]. Phytomedicine, 2021, 91: 153671.
- [53] WEI W L, WU S F, LI H J, et al. Chemical profiling of Huashi Baidu prescription, an effective anti-COVID-19 TCM formula, by UPLC-Q-TOF/MS [J]. Chin J Nat Med, 2021, 19(6): 473-480.
- [54] ZHU Y W, YAN X F, YE T J, et al. Analyzing the potential therapeutic mechanism of Huashi Baidu decoction on severe COVID-19 through integrating network pharmacological methods [J]. J Tradit Complement Med, 2021, 11(2): 180-187.
- [55] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [56] WONG S H, YU J. Gut microbiota in colorectal cancer: Mechanisms of action and clinical applications [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(11): 690-704.
- [57] FENG W, AO H, PENG C, et al. Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines [J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 176-191.
- [58] CHEN Z. Pien Tze Huang (PZH) as a multifunction medicinal agent in traditional Chinese medicine (TCM): A review on cellular, molecular and physiological mechanisms [J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 146.
- [59] CHEN Q, HONG Y, WENG S, et al. Traditional Chinese medicine Pien-Tze-Huang inhibits colorectal cancer growth and immune evasion by reducing β -catenin transcriptional activity and PD-L1 expression [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 828440.
- [60] ZENG X, ZHANG X, SU H, et al. Pien Tze Huang protects against non-alcoholic steatohepatitis by modulating the gut microbiota and metabolites in mice [J]. Engineering, 2022, doi: 10.1016/j.eng.2022.10.010.
- [61] YANG J, WEI H, ZHOU Y, et al. High-fat diet promotes colorectal tumorigenesis through modulating gut microbiota and metabolites [J]. Gastroenterology, 2022, 162(1): 135-149. e2.
- [62] BAI X, WEI H, LIU W, et al. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites [J]. Gut, 2022, 71(12): 2439-2450.
- [63] ZHAO R, COKER O O, WU J, et al. Aspirin reduces colorectal tumor development in mice and gut microbes reduce its bioavailability and chemopreventive effects [J]. Gastroenterology, 2020, 159(3): 969-983. e4.
- [64] FRANTZ S, HUNDERTMARK M J, SCHULZ-MENGER J, et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: Pathophysiology, imaging, and novel therapies [J]. Eur Heart J, 2022, 43(27): 2549-2561.
- [65] KRAMER C M, ROGERS W J, PARK C S, et al. Regional myocyte hypertrophy parallels regional myocardial dysfunction during post-infarct remodeling [J]. J Mol Cell Cardiol, 1998, 30(9): 1773-1778.
- [66] ZHANG W D, CHEN H, ZHANG C, et al. Astragaloside IV from *Astragalus membranaceus* shows cardioprotection during myocardial ischemia *in vivo* and *in vitro* [J]. Planta Med, 2006, 72(1): 4-8.
- [67] ZHAO J, YANG P, LI F, et al. Therapeutic effects of astragaloside IV on myocardial injuries: Multi-target identification and network analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44938.
- [68] ZHANG C, WANG X H, ZHONG M F, et al. Mechanisms underlying vasorelaxant action of astragaloside IV in isolated rat aortic rings [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 34(5/6): 387-392.
- [69] ZHANG W D, ZHANG C, WANG X H, et al. Astragaloside IV dilates aortic vessels from normal and spontaneously hypertensive rats through endothelium-dependent and endothelium-independent ways [J]. Planta Med, 2006, 72(7): 621-626.
- [70] ZHANG W D, ZHANG C, LIU R H, et al. Preclinical pharmacokinetics and tissue distribution of a natural

- cardioprotective agent astragaloside IV in rats and dogs [J]. Life Sci, 2006, 79(8): 808-815.
- [71] LEDFORD H, CALLAWAY E. Medicine Nobel goes to scientists who discovered biology of senses [J]. Nature, 2021, 598(7880): 246.
- [72] KATZ B, ZAGURI R, EDVARDSON S, et al. Nociception and pain in humans lacking a functional TRPV1 channel [J]. J Clin Invest, 2023, 133(3): e153558.
- [73] COHEN J A, EDWARDS T N, LIU A W, et al. Cutaneous TRPV1⁺ neurons trigger protective innate type 17 anticipatory immunity [J]. Cell, 2019, 178(4): 919-932.
- [74] 潘富珍, 曹洪欣, 张永生, 等. 清肝健脾活血方通过调控 M1/M2 型巨噬细胞治疗肝纤维化大鼠的作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(21): 94-102.
- [75] HANEY M S, PÁLOVICS R, MUNSON C N, et al. APOE4/4 is linked to damaging lipid droplets in Alzheimer's disease microglia [J]. Nature, 2024, 628(8006): 154-161.
- [76] SONG C, SHI J, ZHANG P, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: Targeting β -amyloid and beyond [J]. Transl Neurodegener, 2022, 11(1): 18.
- [77] TAO L, YANG G, SUN T, et al. Capsaicin receptor TRPV1 maintains quiescence of hepatic stellate cells in the liver via recruitment of SARM1 [J]. J Hepatol, 2023, 78(4): 805-819.
- [78] WANG C, LU J, SHA X, et al. TRPV1 regulates ApoE4-disrupted intracellular lipid homeostasis and decreases synaptic phagocytosis by microglia [J]. Exp Mol Med, 2023, 55(2): 347-363.
- [79] LI B, BHANDARI D R, JANFELT C, et al. Natural products in *Glycyrrhiza glabra* (licorice) rhizome imaged at the cellular level by atmospheric pressure matrix-assisted laser desorption/ionization tandem mass spectrometry imaging [J]. Plant J, 2014, 80(1): 161-171.
- [80] LI B, BHANDARI D R, RÖMPP A, et al. High-resolution MALDI mass spectrometry imaging of gallotannins and monoterpene glucosides in the root of *Paeonia lactiflora* [J]. Sci Rep, 2016, 6: 36074.
- [81] LI B, GE J, LIU W, et al. Unveiling spatial metabolome of *Paeonia suffruticosa* and *Paeonia lactiflora* roots using MALDI MS imaging [J]. New Phytol, 2021, 231(2): 892-902.
- [82] TANG W, SHI J J, LIU W, et al. MALDI imaging assisted discovery of a Di-O-glycosyltransferase from *Platycodon grandiflorum* root [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2023, 62(19): e202301309.
- [83] TANG W, CHEN J, ZHOU J, et al. Quantitative MALDI imaging of spatial distributions and dynamic changes of tetrandrine in multiple organs of rats [J]. Theranostics, 2019, 9(4): 932-944.
- [84] TANG W, ZHANG Y, LI P, et al. Evaluation of intestinal drug absorption and interaction using quadruple single-pass intestinal perfusion coupled with mass spectrometry imaging [J]. Anal Chem, 2023, 95(6): 3218-3227.
- [85] 李赋, 张志明, 宋忠阳, 等. 中医药防治急性肺损伤作用机制研究进展 [J]. 中医药信息, 2022, 39(10): 80-84, 89.
- [86] SUN C P, ZHOU J J, YU Z L, et al. Kurarinone alleviated Parkinson's disease via stabilization of epoxyeicosatrienoic acids in animal model [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(9): e2118818119.
- [87] ZHANG J, ZHANG M, ZHANG W H, et al. Total flavonoids of *Inula japonica* alleviated the inflammatory response and oxidative stress in LPS-induced acute lung injury via inhibiting the sEH activity: Insights from lipid metabolomics [J]. Phytomedicine, 2022, 107: 154380.
- [88] ZHANG J, ZHANG M, ZHANG W H, et al. Total terpenoids of *Inula japonica* activated the Nrf2 receptor to alleviate the inflammation and oxidative stress in LPS-induced acute lung injury [J]. Phytomedicine, 2022, 107: 154377.
- [89] ZHANG J, ZHANG M, HUO X K, et al. Macrophage inactivation by small molecule wedelolactone via targeting sEH for the treatment of LPS-induced acute lung injury [J]. ACS Cent Sci, 2023, 9(3): 440-456.
- [90] ZHANG J, ZHANG W H, MORISSEAU C, et al. Genetic deletion or pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase attenuated particulate matter 2.5 exposure mediated lung injury [J]. J Hazard Mater, 2023, 458: 131890.
- [91] ZHANG J, LUAN Z L, HUO X K, et al. Direct targeting of sEH with alisol B alleviated the apoptosis, inflammation, and oxidative stress in cisplatin-induced acute kidney injury [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(1): 294-310.
- [92] 任应秋. 中医的辨证论治的体系 [J]. 中医杂志, 1955(4): 19-21.
- [93] 刘保延. 有关辨证论治临床评价若干问题的思考 [J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 12-14.
- [94] GUNEY E, MENCHE J, VIDAL M, et al. Network-based in silico drug efficacy screening [J]. Nat Commun, 2016, 7: 10331.
- [95] WU Y, ZHANG F, YANG K, et al. Symmap: An integrative database of traditional Chinese medicine

- enhanced by symptom mapping [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1):D1110-D1117.
- [96] SHU Z, WANG J, SUN H, et al. Diversity and molecular network patterns of symptom phenotypes [J]. *NPJ Syst Biol Appl*, 2021, 7(1):41.
- [97] YAN D, ZHENG G, WANG C, et al. HIT 2.0: An enhanced platform for herbal ingredients' targets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1):D1238-D1243.
- [98] MENCHE J, SHARMA A, KITSACK M, et al. Disease networks. Uncovering disease-disease relationships through the incomplete interactome [J]. *Science*, 2015, 347(6224):1257601.
- [99] GAN X, SHU Z, WANG X, et al. Network medicine framework reveals generic herb-symptom effectiveness of traditional Chinese medicine [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(43):eadh0215.
- [100] HAO D C, XIAO P G. Genomics and evolution in traditional medicinal plants: Road to a healthier life [J]. *Evol Bioinform Online*, 2015, 11:197-212.
- [101] SHEN S, ZHAN C, YANG C, et al. Metabolomics-centered mining of plant metabolic diversity and function: Past decade and future perspectives [J]. *Mol Plant*, 2023, 16(1):43-63.
- [102] SHEN Q, ZHANG L, LIAO Z, et al. The genome of *Artemisia annua* provides insight into the evolution of asteraceae family and artemisinin biosynthesis [J]. *Mol Plant*, 2018, 11(6):776-788.
- [103] JANDA T, SZALAI G, PÁL M. Salicylic acid signalling in plants [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2655.
- [104] ARIF T. Salicylic acid as a peeling agent: A comprehensive review [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015, 8:455-461.
- [105] HUA Z, TIAN D, JIANG C, et al. Towards comprehensive integration and curation of chloroplast genomes [J]. *Plant Biotechnol J*, 2022, 20(12):2239-2241.
- [106] CUNNINGHAM F, ALLEN J E, ALLEN J, et al. Ensembl 2022 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1):D988-D995.
- [107] MUKHERJEE S, STAMATIS D, LI C T, et al. Twenty-five years of genomes online database (GOLD): Data updates and new features in v. 9 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1):D957-D963.
- [108] REISER L, SUBRAMANIAM S, ZHANG P, et al. Using the arabidopsis information resource (TAIR) to find information about *Arabidopsis* genes [J]. *Curr Protoc*, 2022, 2(10):e574.
- [109] CHEN T, YANG M, CUI G, et al. IMP: Bridging the gap for medicinal plant genomics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(D1):D1347-D1354.
- [110] 吴志生, 乔延江, 肖伟, 等. 论中药制造测量学之4个关键工程技术难题 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(11):2841-2855.
- [111] 中华中医药学会. 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 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(14):1405-1421.
- [112] MA L, LI B, MA J, et al. Novel discovery of schisandrin A regulating the interplay of autophagy and apoptosis in oligoasthenospermia by targeting SCF/c-kit and TRPV1 via biosensors [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(6):2765-2777.
- [113] LI Q, ZENG J, WU Z. Successive challenge for multi-batch overall pharmaceutical manufacturing control from two-step digital process to OQC strategy by integrated intelligent algorithm [J]. *J Ind Inf Integr*, 2023, 33(33):100454.
- [114] MA C, MA L, WANG Z, et al. Original end-to-end smart diagnosis framework of systematic critical quality attributes meets FDA standards of phytomedicine by biosensor and multi-information fusion coupled with AI algorithm [J]. *Green Chem*, 2022, 25(1):1-15.
- [115] 马朝富, 王子健, 马丽娟, 等. 基于 MIF-HEMT 生物传感技术的同仁牛黄清心丸关键质量属性测量研究 [J]. *药学报*, 2023, 58(10):2853-2861.
- [116] 戴平, 曾敬其, 胡小艳, 等. 中药制造炼蜜过程中水分的近红外光谱在线检测方法研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(17):5522-5529.
- [117] 中国药品监督管理研究会. 加快推进中国式药品监管现代化——第六届中国药品监管科学大会观点综述 [J]. *中国食品药品监管*, 2023(11):10-17.
- [118] 赵军宁. 我国药品监管科学体系建设与发展前瞻 [J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(2):3-17.
- [119] 赵军宁, 黄璐琦. 中药监管科学: 发展中的新兴融合科学 [J]. *中国科学基金*, 2024, doi: 10.16262/j.cnki.1000-8217.20240209.003.
- [120] 唐健元, 艾彦伶. 传承创新——中药注册监管策略刍议 [J]. *科学通报*, 2023, 68(5):433-439.
- [121] 唐健元, 艾彦伶, 孙搏, 等. 面向中医药高质量发展的中药监管科学概论 [J]. *科学通报*, 2023, 68(22):2934-2942.
- [122] 赵军宁. 中药监管科学: 助力更高水平的中药科学监管 [J]. *中国药学杂志*, 2023, 58(9):749-761.
- [123] 赵军宁, 王军志, 李波, 等. 中国药品监管的科学化进程与监管科学发展 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2024, 54(3):507-524.

[责任编辑 李嘉麟]