



基于作用机制的中药质量研究体系

王胜鹏^{1*}, 梁重恒¹, 李鹏¹, 路嘉宏¹, 陈修平¹, 陆金健¹, 胡元佳¹, 吴霭琳¹, 郑颖¹, 张伟², 姜志宏^{2*}, 陈新^{1*}

1. 澳门大学中药质量研究国家重点实验室, 澳门 999078

2. 澳门科技大学中药质量研究国家重点实验室, 澳门 999078

* 联系人, E-mail: swang@um.edu.mo; zhjiang@must.edu.mo; xchen@um.edu.mo

收稿日期: 2024-08-05; 接受日期: 2024-10-24; 网络版发表日期: 2024-12-04

摘要 中药质量是保障中药临床疗效、产业升级和国际拓展的关键科学问题,也是中药产业发展的生命线. 质量研究历来是中药研究的重点和行业关注的焦点. 因作用机制不明确、来源和品种多样、成分复杂,中药产业缺乏精准的质量保障体系,阻碍了中药产业的高质量发展. 中药药效物质基础及其生物学机制是贯穿于中药种植加工、研发生产以及临床应用等全过程中的关键的要素. 深入透彻的作用原理研究,可为安全、有效使用中药提供前提和保障,同时也为更为精准的中药质量控制提供新标志物、新技术及新方法,从而推动中药产业全链条(包括上游的种植采收、炮制加工及下游的新药研发、生产制造和临床应用)的整体升级及高质量发展. 融入包括现代生物医药学在内的前沿科学技术,阐释中药临床疗效的生物学机制及其物质基础,建立基于作用机制的中药质量研究体系,以理论创新、技术创新和方法创新促进中药创新药物发现、质量提升和临床安全用药,是促进中药现代化、国际化,实现中医药产业高质量发展的可行路径.

关键词 中药, 质量, 作用机制, 药效物质基础, 产业发展

中药质量是中医药临床疗效及安全应用的关键因素. 在中医药发展的历程中,历代医家对中药质量的严格要求,逐渐形成了对中药生长环境、采收加工、炮制等环节的质量优选体系. 如“道地药材”即是中医在长期临床应用中优选出的“高质量”中药,其品质的保障涉及基原、产地和生产加工等诸多环节. 高质量中药是临床使用中药安全有效的前提和保障. 中药质量研究既是国家发展及人民健康的需求,也是中药产业高质量发展的需求.

随着现代科学技术的融入和中药产业的发展,中

药质量研究逐渐产生了新的内涵和外延. 然而,由于来源及品种多样、成分复杂、作用机制不明,中药质量研究的核心科学问题亟待明晰. 由于多数中药的自然来源属性和复方配伍的用药特色,中药质量缺乏体现临床疗效和经济价值的保障体系,不利于中医药科学及中药产业的发展. 因此,需要以价值为导向建立中药质量的指标体系和评价体系,打通中药质量全过程保障的“底层逻辑”. 其中,中药发挥药效作用的物质基础及其生物学机制贯穿于中药种植加工、研发生产以及临床应用活动的全过程. 明确中药的作用机制

引用格式: 王胜鹏, 梁重恒, 李鹏, 等. 基于作用机制的中药质量研究体系. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 607–617

Wang S P, Leung C H, Chen X P, et al. Mechanism-oriented quality research system for traditional Chinese medicine (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 607–617, doi: 10.1360/SSV-2024-0161

是中药安全有效的客观表征、核心要素和重要抓手。

本文旨在对中药质量研究的现状进行分析,并探讨和展望以临床疗效及其作用机制为切入点的中药质量研究模式,以期对中药质量研究拓展新的思路,有效推动中药“上下游”产业的整体升级及高质量发展。

1 中药质量研究的现状与困境

近年来,我国中药的质量水平总体上得到了显著提升。一方面,中药的质量控制标准不断优化,体现在检测技术不断升级、检测指标大幅度增加、检测模式不断革新^[1];另一方面,中药标准的逐步升级改进和全行业质量意识的不断加强,也促使中药生产企业加强全过程生产质量控制,优化生产管理水平,提升了药材、饮片、中成药和健康产品的整体质量。如2013年我国中药材和饮片总体合格率为64%^[1],至2023年,在中药生产、经营、使用、互联网等多个环节抽检的5584批次中成药中,合格率达到99.4%^[2]。可见,十年来中药质量的提升明显加速。

质量研究历来是中药研究的重点和行业关注的焦点。2010年,科学技术部批准“中药质量研究国家重点实验室”落户澳门,依托澳门大学和澳门科技大学,融入前沿科学技术,系统开展中药质量的新技术、新方法和新标准研究。国家药监局亦设立多个中药材与中成药的质量研究、质量控制和质量评价重点实验室,针对中药质量的核心问题开展研究,为中药标准化建设和质量监管提供技术支撑。

同时,中药质量研究不断涌现新的研究模式与研究方法。2016年,刘昌孝院士首次提出了“中药质量标志物”(Q-Marker)的理念,从特有性、差异性、传递性、溯源性等要素出发,为中药全过程质量控制和质量监管提供了新思路^[3]。随着Q-Marker概念的提出,其研究热度不断攀升,衍生出基于药物代谢动力学、监管科学等研究策略,不断丰富了Q-Marker的研究,为中药质量的提升提供了新思路和新方法^[4]。随着基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、微生物组学等多组学联合的新兴技术在中药质量研究中得到广泛应用,基于系统生物学技术的研究策略为阐释中药作用机制和辨识药效物质基础提供了有力的证据^[5]。

虽然科学技术的不断融入推动了中药质量研究水平的提升,中药质量仍然存在诸多挑战。药材和饮片环

节仍存在掺伪掺杂、染色、增重、过度硫熏等质量隐患,临床应用中亦存在临床优势定位不明、剂量和用法不清、副作用不明确等挑战。中药质量如何更直接体现临床应用的有效性与安全性,仍然是当下亟待解决的科学问题。中药防治疾病的机制研究和认识还不够深入,中药质量的保障系统就无法有的放矢,导致质量控制的科学证据不足,从而影响质量整体保障的科学性与合理性。因此,根据中药的特性,进一步明晰中药质量的科学内涵,进而为中药质量控制及安全保障提供创新路径(包括原创性标志物、技术及方法),仍然是当下是中药质量研究的重点。

2 基于作用机制的中药质量研究体系

中药发挥药效作用的物质基础及其生物学机制贯穿中药源头生产与终端应用的全过程,因此明确中药作用的相关机制是中药质量研究的重要切入点。因此,我们提出基于作用机制的中药质量研究模式,聚焦中药的作用机制,以理论创新、技术创新和方法创新促进中药创新药物发现、质量提升和临床安全用药,促进中药现代化、国际化和中药产业高质量发展。

2.1 基于药效机制的中药有效性评价

中药药效机制不明是制约中药质量研究的核心问题之一。对中药药效机制的研究需结合中医药传统理论,根据临床疗效,以经典药效研究方法结合血清药理学、脑脊液药理学、肠道菌群、网络药理学、系统生物学、化学生物学、计算药理学、单细胞测序等前沿技术,从分子、细胞、离体器官(血管、心脏等)、微生物、动物(真菌、细菌、果蝇、线虫、斑马鱼、小鼠、大鼠、豚鼠、食蟹猴等)、健康志愿者和临床患者等不同层面构建体外、体内评价体系开展相关研究。

2.1.1 基于中药药效作用机制的新标志物的确定

精准反映中药药效的标志物是实现精确中药质量控制的前提和基础。近年来,通过融合二维高效分离系统、发光检测、基因表达阵列、基于成像集群体系的高通量-高内涵筛选体系、人工智能(AI)虚拟筛选平台等技术,在中药药效标志物的发现中取得了诸多进展。如本实验室团队提出了一种基于人工智能的中药

活性筛选方案,通过引入机器学习方法,采用线虫和小鼠老年痴呆(AD)等模型,从3700余个中药小分子中筛选发现山奈酚和丹叶大黄素可在安全剂量范围内减轻AD病理表型^[6]。微流控芯片技术亦是基于作用机制的中药活性成分发现的重要途径^[7, 8]。同时,基于中医证候的动物模型和基于病理机制的转基因动物模型,也是评估中药药效标志物在神经系统疾病、肿瘤、代谢性疾病等重大疾病中的重要手段^[9]。此外,新化合物及新骨架化合物的挖掘,是寻找和鉴定中药药效标志物的重要源泉。采用质谱追踪结合现代色谱分离技术,从苍朮、肉豆蔻、肿节风、乌药、金粟兰、夏天无等中药发现了类萜、倍半萜二聚体、生物碱、单萜杂合黄酮、二苯烷烃聚合木脂素等多种新骨架化合物,具有抗炎、TGF- β 抑制、调节自噬及神经保护等活性,成为其质量控制的潜在标志物^[10]。

2.1.2 基于前沿多组学和靶点发现技术的中药作用机制挖掘

“机制不明、靶点不清”是中药被诟病的重要原因之一,也是难以精确定中药质量标志物的根源之一。中药的多成分混合效应导致机制研究、靶点确定的困难,需要利用多学科技术进行研究。一方面,可借助果蝇、线虫、斑马鱼、小鼠、大鼠等模式生物模型建立中药活性成分药效评价体系,应用前沿多组学技术如转录组学、蛋白组学、单细胞测序、空间转录组学,结合生物信息学、人工智能技术系统分析中药的药效机制;另一方面,对已经明确的中药药效质量标志物,采用经典的生物检定、受体结合、离子通道检测、酶学测定、基因敲除沉默与高表达、蛋白-蛋白相互作用以及前沿的化学蛋白质组学、点击化学、酵母双杂交、CRISPR-CAS9、结构生物学等技术手段,对其分子机制和靶点进行研究,明确具体的分子靶标,揭示中药药效的作用机制。如通过表型筛选结合多组学分析确定黄连有效成分非洲防己碱通过偏向性激活FPR2受体发挥抗炎和促修复作用^[11],通过定量免疫共沉淀蛋白质组学技术确定钩藤有效成分Corynoxine通过直接结合HMGB1/HMGB2促进自噬发挥抗帕金森病活性^[12]。通过系统生物学分析发现,黄芩素相较于黄芩的经典药效指标成分黄芩苷,具有更强的抗炎和抗感染作用^[13]。此外,结合基因敲除与高表达以及蛋白-小分子互作等研究技术,发现和鉴定了虎杖和丹参等多个

中药中药效成分的作用靶点,如NQO1、RIP3、MLKL等^[14-16]。我们原创性发现TNFR2为肿瘤及自身免疫性疾病的治疗靶标^[17,18],并继而发现粉防己碱通过激活mTNF-TNFR2^[19,20],野黄芩苷、双木犀酰胺、Rubiginosin B则通过抑制TNFR2^[21-23]发挥免疫调节活性。因此,通过系统的机制研究,建立中药药效标志物-靶点-机制-药效的因果关联,可为基于机制的中药药效研究提供实验基础和科学依据。必须强调的是,各种动物体内及体外模型研究须反映中药临床作用(即临床药理)实际,否则将无的放矢。

2.2 基于毒理机制的中药安全性评价

安全性是中药质量研究的重要方面。毒性物质复杂、毒效界限不清、毒性和减毒机制不明、安全剂量模糊、系统性的有害残留物精准检测技术缺乏是中药安全用药的瓶颈,进而制约中医药产业现代发展和国际拓展。针对中药安全性评价的迫切需求和技术难点,需从“内外结合”两个方面加强中药安全性的基础科学研究,聚焦于对毒性作用的生物学机制的深入研究和透彻理解。

2.2.1 中药内源性成分的毒性作用机制

以毒性相对明确,但缺乏国际公认限量标准的中药为研究对象,开展中药内源性毒性质量标志物追踪评价,多层次、多角度探讨毒性物质基础及其毒性作用生物学机制。同时,开展毒性中药炮制解毒及复方配伍减毒机制研究,制定毒性成分限量标准,研发毒性质量标志物新型检测技术。将中药的传统理论与现代科学认识及技术手段相结合,从细胞及分子层面开展肝(如何首乌)、肾(如广防己、苍耳子)及心脏(如雷公藤、桃仁)等主要生命器官中药毒性的生物学机制研究,并鉴定其中的化学物质基础,探讨毒性标志物追踪评价,研究品种、炮制、剂量及配伍对目标毒性中药及毒性物质的影响,从而建立具有现代科学内涵的中药安全性评价体系。

近年来,研究者采用人源化小鼠、斑马鱼等多种模式动物,结合mRNA-microRNA谱学技术、MALDI-TOF MSI成像技术等挖掘内源性毒性质量标志物,进而借助毒理基因组学、单细胞组学等技术同步揭示内源性毒性质量标志物的药效和毒性的生物学机制。同时,采用“分子-细胞-器官-整体”系统模型,通过转录

组学、蛋白组学、靶向/非靶向代谢组学等手段揭示毒性标志物的“剂量-时序-毒性-药效”规律,验证并采用现代科学语言阐明毒性中药配伍减毒的科学内涵,完善有毒中药复方安全评价体系。如实验室团队首次采用代谢组学技术揭示了安宫牛黄丸配伍解毒的作用机制,鉴定出与朱砂、雄黄肝肾毒性相关的41个内源性代谢产物,而安宫牛黄丸经过组方配伍,可使其中36个代谢成分恢复至对照组水平^[24]。进一步研究发现安宫牛黄丸中其他中草药成分可以下调中毒小鼠的摄取转运蛋白(AQP9和OAT1)的表达,上调外排转运蛋白(P-gp、MRP2和MRP4)和GST的表达,从而抑制肝、肾从血液中摄取重金属离子,并促进重金属离子的外排^[25]。

2.2.2 外源性有害残留对中药药效及安全性影响的生物学机制

外源性有害物质如重金属、农药残留、真菌毒素等对中药安全及质量控制影响重大。中药中存在的外源性有害物质与中药药效活性成分以及中药内源性有害成分的交互作用,可能影响中药的临床效果及安全性。在集成目前安全性检测技术的基础上,针对农药残留、重金属、真菌毒素等严重影响中药品质及安全使用的外源性有害残留物,开发快速、便捷、高效、灵敏的创新检测方法平台,有利于中药外源有害物的含量限定及质量控制。

关于中药外源性有害物质检测的新技术开发,一方面是基于各种新型材料的研发。例如,具有聚集诱导发射效应的新型镍基金属团簇探针(Ni NCs)可开发为中药杀菌剂福美双的无标记荧光传感器^[26]。具有信号校正和基质效应监测的双功能比率型荧光探针N-CQDs@CuNCs,在福美双和百草枯的分析中显示出极高稳定性^[27]。具有POD过氧化氢酶活性的单分子纳米酶可实现对抗蚜威农药残留的高灵敏检测^[28]。此外,基于二硫代氨基甲酸盐比色检测的金属铈(III)配合物探针^[29]、基于G-四联体^[30]和纳米多孔金(NPG)^[31]的赭曲霉毒素A(OTA)检测技术等,都为中药安全性评价提供了新的策略和思路。另一方面,便携性检测策略开发也是中药安全性检测中的重要需求。诸多便捷检测方案不断涌现,如利用核酸适配体的特异性识别开发出了悬滴模式纸基设备(SD- μ PAD),可实现对铅(II)离子的快速、灵敏检测^[32]。基于表面增强拉曼散射(SERS)

的通用型农残检测平台在多农残同时分析中准确率达92%,具有广阔的应用前景^[33]。

2.3 基于新技术新方法的中药质量评价

中药质量评价是确保药材和制剂质量有效和安全的重要环节。在明晰中药活性成分的药效机制和毒性成分的毒理机制前提下,需进一步整合和应用多种新技术、新方法和新策略,以提高中药质量评价的准确性、快速性和可靠性。从常用中药主要药效成分或/和毒性成分入手,采取基于化学成分含量及生物效应相结合的中药质量评价方法,并结合多项关键技术或整合方法,建立合理、实用和有效的质量控制技术体系,进而建立符合国际和地区药典要求的中药质量标准。

2.3.1 基于中药整体化学物质组成及中药特色化学成分的中药质量评价

现行《中国药典》的质量控制模式主要借鉴了化学药的方法,依靠有效(指标)成分含量测定和指纹图谱技术,只能反映单一成分或几个化合物的含量差异,难以从整体角度反映中药之间的成分差异性和复杂性。充分利用、整合多种前沿分析技术、多组学研究策略,结合多变量数据分析技术,从多个维度整合中药的整体化学信息、完善定性及定量方法;针对中药传统汤剂中的特色成分(如多糖、肽类、核苷等)的质量控制面临的技术挑战,开发新技术、新方法,完善基于化学基准的质量控制体系,推动中药量效关系、毒效关系研究以及基于生物效应的中药质量评价体系的建立。如针对传统的一维液相色谱技术峰容量低、分离度差等局限,在线全二维液相色谱-质谱联用技术^[34,35]、三七叶^[36]、丹参^[36]、黄芪桂枝五物汤^[37]等中药质量控制中得到了诸多应用,验证了该方法具有峰容量大、分辨率高及动态范围宽等优势。采用多元指纹图谱技术,可综合反应中药多糖的结构特征和含量变化,进而提升药材和中成药的质量控制水平^[38,39]。

2.3.2 基于生物效应的中药质量评价

传统的基于化学基准的中药质量控制模式存在与中药的有效性和安全性关联性不强的局限。同时,中医症候的模糊性和中药复方的复杂性也提高了中药质量控制的难度^[40]。中药质量评价需要以临床疗效及安全性的指针,建立基于整体生物效应的评价模式。这要

求整合多个实验层面,包括动物、(类)器官、离体组织、细胞、微生物、受体、离子通道和酶等,并结合多组学、多变量数据分析等技术,多维度挖掘中药药效/毒性成分与生物体多层次响应的关联.上述基于生物效应的中药质量研究近年来得到重视并初步取得了可喜的成果.例如,研究者采用中医方证代谢组学(Chinmedomics),发现经典名方开心散可显著改善阿尔茨海默病(AD)小鼠的认知功能,重塑脂质与氨基酸代谢失衡,调节20种生物标志物,并鉴别出人参皂苷Rf和茯苓酸E等4种活性成分与开心散药效高度相关^[41].

中药经口服后可调节肠道菌群组成、干预菌群代谢和影响肠道屏障完整性,同时肠道菌群又能影响中药活性成分的吸收代谢,二者的相互作用是中药发挥整体作用的重要机制^[42].围绕中药-肠道菌群互作,研究者建立了结合16S rDNA测序、尿液代谢组学、临床表型检测以及多维关联分析的中药质量系统评价方法,发现口服中药引起的肠道微生物组改变先于代谢物组^[43].其中,补益药对微生物和代谢的影响具有更多共性,而解毒中药则引起药物特异性的改变,体现了中药-肠道微生物相互作用对宿主代谢重建的贡献,为中药的补益和清热解毒作用提供了现代科学诠释.例如,研究者结合宏基因组、转录组、转基因动物和类器官模型研究发现,片仔癀可调节肠道微生物结构,提高保护性代谢产物的分泌,改善肠道屏障功能,从而抑制结肠癌发展,并发现其活性成分人参皂苷Re和人参皂苷F2可直接抑制肿瘤生长^[44].

中药药性(四气、五味、归经等)是中药最基本的特征,也是中药质量的核心内涵,对阐明中药作用机理和临床用药具有十分重要的意义^[45].近年来,学者们采用代谢组学等技术,从生物热力学层面和物质基础层面进行量化研究来阐释中药药性的生物效应^[46, 47].中药归经、四气、五味和升降浮沉等传统理论,对于临床使用中药有着重要的意义.运用现代科学方法研究中药归经理论,将传统中医药的传统特色与现代科技相结合,为中药质量研究提供了新的途径^[48].以中药性味归经理论为指导,有助于鉴别分析中药中有效成分在体内的分布、体内活性物质水平的变化以及基因表达水平变化等.例如,研究者发现,归厥阴肝经和太阴脾经的中药对肠道微生物组成有更显著的影响^[49].

因此,基于生物效应的中药质量评价方法通过整

合多层次的实验系统和多组学技术,能够更全面地揭示中药的药效和毒性机制,为中药质量的提升和临床应用提供科学依据.

2.3.3 基于数据整合和人工智能的中药质量评价

综合利用来自化学分析、生物学检测和临床研究等多个来源的数据,可以更全面评估中药的质量.通过运用人工智能技术,如机器学习、深度学习和数据挖掘等,对中药质量评价数据库进行分析和模型构建,从而识别和挖掘中药质量评价的关键特征和规律,揭示中药化学成分与生物活性之间的关系,并预测中药的质量特征和效应,为中药的质量控制、研发和临床应用提供科学支持和指导.例如,针对中药传统鉴定方法前处理复杂、耗时耗力等局限,通过构建高清中药材图像数据库,结合可调节的视野范围控制模块与可训练的特征增强模块的多层次特征融合框架,凭单目标图像训练即可实现在多目标图像上达到较高的检测精度,可大大提升中药鉴别的效率^[50].此外,利用区块链技术建立透明和可追溯的中药质量评价体系,将中药的生产、加工、质量检测等信息记录在区块链上,可以实现对中药质量的全程监控和追溯,增强中药质量评价的透明性和可信度^[51].

2.4 基于质量研究的中药研发转化

基于生物学机制的中药质量研究的科研成果转化是中药质量研究的新命题.监管科学赋能中药质量体系的科学监管,同步开发支持中药监管决策的新工具、新标准、新方法,可以加速中药科研成果的注册、准入和产业化发展.

2.4.1 创新药物开发

中药创新药物研发是中药资源开发与利用的核心任务.过去,中药新药的研究大多处于剂型及给药途径的改进以及仿制,而体现中医药优势的原创新药物的研发相对薄弱,亟待从特色中药资源和经典方剂中开发具有临床疗效优势的中药创新药物.基于中药药效物质研究的创新药物和先导化合物的发现是中药新药创制的重要策略^[52].例如,实验室团队通过已建立的中药RNA组学平台并采用一种与现时siRNA设计反向的研究策略,从南方红豆杉中筛选得到具有强细胞毒性的tRF-T11 mimic,其治疗剂量仅为紫杉醇的1/16^[6].该

发现揭示了植物来源tRNA片段在调节内源基因中的新作用, 为开发自然界的新型RNA药物和发现未知的治疗靶点展示了良好的前景。

2.4.2 基于全程质量控制的经典方药开发

经典名方作为中药方剂的杰出代表, 承载着数千年来中医药灿烂文明的深厚积淀。将这些以经典名方为代表的中华瑰宝转化为携带和使用更方便的优质产品, 填补部分领域尚无成药的空白、满足多样化的用药需求, 是大势所趋, 同时也是中药产品开发的重要途径, 更是坚定中医药文化自信的重要举措。经典名方现代制剂的研发, 以质量“均一、稳定”为核心, 如何解决全程质量控制中的难题, 保障经典名方制剂的有效性与安全性, 达到从药材、饮片、物质基准、中间体到制剂的整体质量可溯与可控, 需要整合多学科基础进行药效物质的挖掘, 探究其质量关键属性^[53~55]。

2.4.3 基于递送机制的创新制剂开发

中药的稳定和高效递送是中药质量研究中的关键性难题。以中药活性成分、组分、组分群等为研究对象, 针对中药成分/组分的特有理化性质和生物机制, 结合疾病的发病和机体免疫反应的机制, 开展新制剂、新工艺和新辅料的研究。基于多糖组分的提取分离, 研究团队以天然的葡甘露聚糖(GM)作为原料, 通过可控酶切获得了一系列多糖/寡糖材料。通过筛选其诱导T_{reg}固定化趋化因子表达的活性, 发现其中的六糖可以选择性诱导小鼠皮肤分泌CCL5, 诱导毛囊周围T_{reg}聚集, 从而刺激强健毛发的再生^[56]。基于微针透皮技术, 实验室团队制备了负载中药单体雷公藤红素(CEL)的甘露糖修饰脂质体, 有效增强了树突状细胞(DC)对CEL的摄取能力。通过空心微针将该脂质体皮内注射到银屑病样小鼠中, 甘露糖修饰策略显著提高了CEL的生物活性, 在缓解银屑病病理症状和抑制银屑病皮损中主要炎症细胞因子表达方面显示出优异的效果^[57]。

2.4.4 大健康产品开发

基于中药机制与质量的原创新发现, 开发有国际性质量标准、可形成国际品牌、有国际市场前景的大健康精品, 满足市场需求。以常用药食两用中药为研究对象, 应用多学科交叉知识、采用现代科学仪器和

实验手段, 从分子、细胞、动物和人体等水平上研究药食两用中药的功能/健康食品的功效和物质基础, 明确其功能因子的结构和含量, 开发出具中药第三代循证功能食品。同时, 针对中药安全性、筛选效率低的核心问题, 进一步开发快速精准的毒物快速检测技术和药物筛选技术。如集成大数据、生物技术和微流控技术构建的高通量微流控芯片平台, 可广泛用于药物效能检测、食品中有害物质残留检测和化妆品有害激素检测等多个领域。

2.4.5 基于机制和制度创新的中药监管科学研究

中药产业体系复杂, 其种植养殖、加工炮制、研发生产、仓储物流、临床使用等环节横跨第一、第二及第三产业, 涉及农林、卫生、药监、工商等多个部门, 其全过程监管是中药质量整体提升的要求, 需要跨部门的高效联动。同时, 随着中医药产业的升级发展, 中药科技成果的转化应用和创新研发不断加强, 也为中药的科学监管提出了更高的要求^[58]。因此, 需要从质量源头管理、生产全过程质控和上市后监管三个层面, 推进和完善符合中药特征与产业发展需求的监管科学体系^[59]。例如, 中药材溯源体系的构建为中药供给侧方面的科学监管提供了有益借鉴。将二维码技术与DNA条形码技术相结合, 建立药材基原的独立标准二维DNA条形码和中药材DNA条形码数据库, 有利于DNA条形码信息的跨平台转换, 为中药实际流通中的监管工作提供便利, 提升中药材流通的数字化监管水平^[60]。在上市后阶段, 开展探索中药真实世界研究(RWS)证据体系的构建, 加强多来源中药证据的快速收集、产生、评价、整合技术和方法学研究, 亦是监管层面推动中药科研成果转化与产业化的有效方式^[61]。

3 总结与展望

随着人民的健康需求不断升级和医疗保健的日益精准化, 中药在医疗保健体系中的“不可替代性”日益凸显。临床价值是中药产业高质量发展的核心前提、核心要素, 也是中医药事业发展的核心动力。国家药监局在出台的《关于促进中药传承创新发展的实施意见》中, 明确强调中药应坚持“以临床价值为导向”。基于作用机制的中药质量研究的科学内涵挖掘, 是打通

中药产业链各个环节的底层逻辑,也是凸显中药临床价值的重要科学依据。

通过基于药效机制的中药有效性评价、基于毒理机制的安全性评价、基于递送机制的中药稳定性评价、基于新技术新方法的中药质量评价等方向进行有组织的科学研究,将为中药质量保障输出原创性标志物、新技术和新方法。中药的可及性是中药的重要优势,也是中药质量研究的重要领域。如名贵和濒危中药材资源的可持续是中药产业发展和影响中药可及性的关键科学问题,而合成生物手段为沉香等名贵中药

的开发提供了可行路径^[62,63]。同时,随着中药现代化与国际化的推进,中药质量评价的标准不断提高,中药质量研究与前沿科学技术的融合愈加重要。近年来,人工智能在中药研究中的应用已崭露头角。随着中药研究领域数据质量和规模的提高,加之数据治理和标准化的不断加强,人工智能在中药快速鉴别、不良反应预警、创新药物筛选、处方优化等方面凸显出无可比拟的优势^[64,65],为中药的质量控制水平和临床评价带来颠覆性变革,有力推动中医药现代化、国际化及中药产业高质量发展。

参考文献

- 1 Ma S C, Wang Y, Wei F. Progress and exploration of quality control model of traditional Chinese medicine in the past decade (in Chinese). *Chin Pharm J*, 2023, 58: 2–9 [马双成, 王莹, 魏锋. 我国中药质量控制模式十年来的实践与探索. *中国药学杂志*, 2023, 58: 2–9]
- 2 Natl Inst Food Drug Control. National Sample Inspection Annual Report (2023) (in Chinese). 2024 [中国食品药品检定研究院. 国家药品抽检年报(2023). 2024]
- 3 Liu C X. Recognizing healthy development of Chinese medicine industry from resources quality-quality markers of Chinese medicine (in Chinese). *Chin Trad Herbal Drugs*, 2016, 47: 3149–3154 [刘昌孝. 从中药资源-质量-质量标志物认识中药产业的健康发展. *中草药*, 2016, 47: 3149–3154]
- 4 Bai G, Zhang T J, Liu C X. Research approach and development trend of TCM quality evaluation method for multiple integration based on regulatory science (in Chinese). *Chin Trad Herb Drugs*, 2022, 53: 6313–6318 [白钢, 张铁军, 刘昌孝. 基于监管科学的中药质量评价方法的整合研究思路和发展方向. *中草药*, 2022, 53: 6313–6318]
- 5 Wang L L, Ling B, Wang Z Y, et al. Application of systematic biology technology in research of traditional Chinese medicine based on overall research (in Chinese). *Chin Trad Herb Drugs*, 2020, 51: 5053–5064 [王露露, 李冰, 王圳伊, 等. 基于“整体观”系统生物学技术在中药研究中的应用进展. *中草药*, 2020, 51: 5053–5064]
- 6 Cao K Y, Yan T M, Zhang J Z, et al. A tRNA-derived fragment from Chinese yew suppresses ovarian cancer growth via targeting TRPA1. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 718–732
- 7 Lu Z, Yuan Y, Han Q, et al. Lab-on-a-chip: an advanced technology for the modernization of traditional Chinese medicine. *Chin Med*, 2024, 19: 80
- 8 Shi Y, He X, Wang H, et al. Construction of a novel blood brain barrier-glioma microfluidic chip model: applications in the evaluation of permeability and anti-glioma activity of traditional Chinese medicine components. *Talanta*, 2023, 253: 123971
- 9 Miao M S, Ma L N, Peng M F, et al. Animal model research and applications in traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin J Comp Med*, 2022, 32: 141–146 [苗明三, 马林纳, 彭孟凡, 等. 中医药动物模型研究现状. *中国比较医学杂志*, 2022, 32: 141–146]
- 10 Chen F-, Liu D-, Fu J, et al. (±)-Atrachinenins A–C, three pairs of caged C₂₇ meroterpenoids from the rhizomes of *Atractylodes chinensis*. *Chin J Chem*, 2022, 40: 460–466
- 11 Wu M Y, Ge Y J, Wang E J, et al. Enhancement of efferocytosis through biased FPR2 signaling attenuates intestinal inflammation. *EMBO Mol Med*, 2023, 15: e17815
- 12 Zhu Q, Song J, Chen J Y, et al. Corynoxine B targets at HMGB1/2 to enhance autophagy for α -synuclein clearance in fly and rodent models of Parkinson's disease. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13: 2701–2714
- 13 Liu J, Meng J, Li R, et al. Integrated network pharmacology analysis, molecular docking, LC-MS analysis and bioassays revealed the potential active ingredients and underlying mechanism of *Scutellariae radix* for COVID-19. *Front Plant Sci*, 2022, 13: 988655
- 14 Zhong B, Yu J, Hou Y, et al. A novel strategy for glioblastoma treatment by induction of noptosis, an NQO1-dependent necrosis. *Free Radical Biol Med*, 2021, 166: 104–115

- 15 Zhao W, Li C, Zhang H, et al. Dihydrotanshinone I attenuates plaque vulnerability in apolipoprotein E-deficient mice: role of receptor-interacting protein 3. [Antioxid Redox Signal](#), 2021, 34: 351–363
- 16 Liu X, Zhang Y, Gao H, et al. Induction of an MLKL mediated non-canonical necroptosis through reactive oxygen species by tanshinol A in lung cancer cells. [Biochem Pharmacol](#), 2020, 171: 113684
- 17 Nie Y, He J, Shirota H, et al. Blockade of TNFR2 signaling enhances the immunotherapeutic effect of CpG ODN in a mouse model of colon cancer. [Sci Signal](#), 2018, 11: eaan0790
- 18 Shaikh F, He J, Bhadra P, et al. TNF receptor type II as an emerging drug target for the treatment of cancer, autoimmune diseases, and graft-versus-host disease: current perspectives and *in silico* search for small molecule binders. [Front Immunol](#), 2018, 9: 1382
- 19 Chen S, Lin Z, He T, et al. Topical application of tetrandrine nanoemulsion promotes the expansion of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory t cells and alleviates imiquimod-induced psoriasis in mice. [Front Immunol](#), 2022, 13: 800283
- 20 He T, Yang D, Li X Q, et al. Inhibition of two-pore channels in antigen-presenting cells promotes the expansion of TNFR2-expressing CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells. [Sci Adv](#), 2020, 6: eaba6584
- 21 Chen F Y, Geng C A, Chou C K, et al. Distepharinamide, a novel dimeric proaporphine alkaloid from *Diplocisia glaucescens*, inhibits the differentiation and proliferative expansion of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells. [Phytomedicine](#), 2022, 107: 154482
- 22 Geng C A, Chen F Y, Zheng J B, et al. Rubiginosin B selectively inhibits Treg cell differentiation and enhances anti-tumor immune responses by targeting calcineurin-NFAT signaling pathway. [Phytomedicine](#), 2023, 116: 154898
- 23 Chen S, Li R, Chen Y, et al. Scutellarin enhances anti-tumor immune responses by reducing TNFR2-expressing CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells. [Biomed Pharmacother](#), 2022, 151: 113187
- 24 Xia F, Li A, Chai Y, et al. UPLC/Q-TOFMS-based metabolomics approach to reveal the protective role of other herbs in an-gong-niu-huang wan against the hepatorenal toxicity of cinnabar and realgar. [Front Pharmacol](#), 2018, 9: 618
- 25 Wang S, Xiao X, Li A, et al. The herbal constituents in an-gong-niu-huang wan (AGNH) protect against cinnabar- and realgar-induced hepatorenal toxicity and accumulations of mercury and arsenic in mice. [Evid-Based Complement Alternat Med](#), 2021, 2021: 1–9
- 26 Cheng Z, Gu L, Zhao Y, et al. Copper ions assisted fluorescent detection of some dithiocarbamates based on nickel nanocluster with aggregation-induced emission enhancement behavior. [J Hazard Mater](#), 2022, 424: 127555
- 27 Chen L, Lu J, Luo M, et al. A ratiometric fluorescent sensing system for the selective and ultrasensitive detection of pesticide residues via the synergetic effects of copper nanoclusters and carbon quantum dots. [Food Chem](#), 2022, 379: 132139
- 28 Wang Y, Yin L, Qu G, et al. Highly active single-atom nanozymes with high-loading iridium for sensitive detection of pesticides. [Anal Chem](#), 2023, 95: 11960–11968
- 29 Lin C, Wang X, Nao S C, et al. A labile iridium(III) complex-based luminogenic probe for the ratiometric detection of dithiocarbamate compounds in living system. [Sens Actuat B-Chem](#), 2023, 378: 133133
- 30 Zhang J T, Kang T S, Wong S Y, et al. An iridium(III) complex/G-quadruplex ensemble for detection of ochratoxin A based on long-lifetime luminescent. [Anal Biochem](#), 2019, 580: 49–55
- 31 Wang Y, Yu F, Liu Q, et al. A novel and sensitive dual signaling ratiometric electrochemical aptasensor based on nanoporous gold for determination of Ochratoxin A. [Food Chem](#), 2024, 432: 137192
- 32 Sun H, Li W, Dong Z Z, et al. A suspending-droplet mode paper-based microfluidic platform for low-cost, rapid, and convenient detection of lead (II) ions in liquid solution. [Biosens Bioelectron](#), 2018, 99: 361–367
- 33 Wang T, Ji B, Cheng Z, et al. Semi-wrapped gold nanoparticles for surface-enhanced Raman scattering detection. [Biosens Bioelectron](#), 2023, 228: 115191
- 34 Ma L J, Cao J L, Meng F C, et al. Quantitative characterization of ginsenoside biotransformation in *Panax notoginseng* inflorescences and leaves by online two-dimensional liquid chromatography coupled to mass spectrometry. [J Agric Food Chem](#), 2020, 68: 5327–5338
- 35 Cao J L, Ma L J, Wang S P, et al. Comprehensively qualitative and quantitative analysis of ginsenosides in *Panax notoginseng* leaves by online two-dimensional liquid chromatography coupled to hybrid linear ion trap Orbitrap mass spectrometry with deeply optimized dilution and modulation system. [Anal Chim Acta](#), 2019, 1079: 237–251
- 36 Cao J L, Wang S S, Hu H, et al. Online comprehensive two-dimensional hydrophilic interaction chromatography × reversed-phase liquid chromatography coupled with hybrid linear ion trap Orbitrap mass spectrometry for the analysis of phenolic acids in *Salvia miltiorrhiza*. [J Chromatogr A](#), 2018, 1536: 216–227

- 37 Jiang M, Hua S, Zou L, et al. Comprehensive online two-dimensional liquid chromatography coupled to hybrid linear ion trap Orbitrap mass spectrometry with optimized dilution and modulation for analysis of Huangqi Guizhi Wuwu decoction. *Anal Bioanal Chem*, 2023, 415: 6399–6410
- 38 Yuan Q, Liu W, Huang L, et al. Quality evaluation of immunomodulatory polysaccharides from *Agaricus bisporus* by an integrated fingerprint technique. *Food Front*, 2023, 4: 474–490
- 39 Li H, Cao J, Wu X, et al. Multiple fingerprint profiling for quality evaluation of polysaccharides and related biological activity analysis of Chinese patent drugs: Zishen Yutai Pills as a case study. *J EthnoPharmacol*, 2020, 260: 113045
- 40 Zhang A H, Sun H, Yan G L, et al. Chinmedomics: a powerful approach integrating metabolomics with serum pharmacochimistry to evaluate the efficacy of traditional chinese medicine. *Engineering*, 2019, 5: 60–68
- 41 Wang X, Zhang A, Kong L, et al. Rapid discovery of quality-markers from Kaixin San using chinmedomics analysis approach. *Phytomedicine*, 2019, 54: 371–381
- 42 Guo F, Ling G, Qiu J, et al. Juglone induces ferroptosis in glioblastoma cells by inhibiting the Nrf2-GPX4 axis through the phosphorylation of p38MAPK (in Chinese). *Chin Med*, 2024, 19: 52–56 [丁劲文, 林媛, 蒋建东. 肠道菌群与天然产物的相互作用研究进展. 中国医药生物技术, 2024, 19: 52–56]
- 43 Li T, Gao X, Yan Z, et al. Understanding the tonifying and the detoxifying properties of Chinese medicines from their impacts on gut microbiota and host metabolism: a case study with four medicinal herbs in experimental colitis rat model. *Chin Med*, 2022, 17: 118
- 44 Gou H, Su H, Liu D, et al. Traditional medicine pien tze huang suppresses colorectal tumorigenesis through restoring gut microbiota and metabolites. *Gastroenterology*, 2023, 165: 1404–1419
- 45 Yu R H, Tian J X. The channel tropism of traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin J Kidney Dis Invest (Electr Ed)*, 2018, 7: 145–147 [余仁欢, 田佳鑫. 中药归经. 中华肾病研究电子杂志, 2018, 7: 145–147]
- 46 Wen Y, Li H W, Liu F B, et al. Research progress on the methodology for the quantification research of traditional Chinese medicine nature (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med Pharm*, 2017, 32: 1181–1183 [文艺, 李海文, 刘凤斌, 等. 中药药性量化研究的方法学进展. 中华中医药杂志, 2017, 32: 1181–1183]
- 47 Song Z G, Yan D M, Huang L Q, et al. Progress in research methods of the properties of traditional Chinese medicine (in Chinese). *J Jiangxi Univ Trad Chin Med*, 2023, 35: 110–114 [宋振光, 颜冬梅, 黄璐琦, 等. 中药药性——四气、五味、归经研究的方法学进展. 江西中医药大学学报, 2023, 35: 110–114]
- 48 Chen J, Di L Q, Yao Y Z, et al. Theoretical and experimental research methods on the meridian tropism theory in traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin Trad Pat Med*, 2014, 36: 2176–2180 [程健, 狄留庆, 姚映芷, 等. 中药归经理论的文献与实验研究方法探讨. 中成药, 2014, 36: 2176–2180]
- 49 Yang Y, Su W, Zang C, et al. Traditional Chinese medicines (TCMs) with varied meridians (Gui-Jing) differentially alleviate the adverse impact of *Coptis chinensis* on gut microbiota. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116256
- 50 Lyu P, Liu J, Zhang Y, et al. A novel feature fusion framework for industrial automation single-multiple object detection. *IEEE Trans Ind Inf*, 2024, 20: 7686–7697
- 51 Cao G J, Yuan Z H. Innovation system of Chinese Traditional Medicine materials traceability based on block chain (in Chinese). *Mod Chin Med*, 2018, 20: 1465–1470 [曹国钧, 袁振辉. 基于区块链打造中药溯源创新体系. 中国现代中药, 2018, 20: 1465–1470]
- 52 Ge N, Yan G L, Sun H, et al. Version updates of strategies for drug discovery based on effective constituents of traditional Chinese medicine (in Chinese). *Acupunct Herb Med*, 2023, 3: 158–179 [葛楠, 闫广利, 孙晖, 等. 基于药效物质基础的中药药物发现策略及其迭代发展. 针灸和草药, 2023, 3: 158–179]
- 53 Liu Y J, Wang Y J, Deng L L, et al. Research on Chinese medicine preparation process based on quality by design concept: a review (in Chinese). *Mod Chin Med*, 2022, 24: 523–528 [刘玉娟, 王永洁, 邓莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的中药制剂工艺研究进展. 中国现代中药, 2022, 24: 523–528]
- 54 Liang A H, Han J Y, Chen S Y, et al. The quality of Chinese medicine classic square and safety considerations (in Chinese). *Chin Food Drug Adm Mag*, 2018, (6): 4–10 [梁爱华, 韩佳寅, 陈士林, 等. 中药经典名方的质量与安全性考量. 中国食品药品监管, 2018, (6): 4–10]
- 55 Li X, Yan Y, Sun Z Y, et al. Research progress of design of traditional Chinese medicine granule based on classical prescription (in Chinese). *J Pharm Res*, 2020, 39: 666–669 [李鑫, 闫影, 孙志伟, 等. 基于经典名方中药复方颗粒剂的设计研究进展. 药学研究, 2020, 39: 666–669]
- 56 Yin X, Wang L, Niu Y, et al. Unmasking chemokine-inducing specificity in oligosaccharide biomaterial to promote hair growth. *Adv Mater*,

- 2024, 36: e2304655
- 57 Xi L, Lin Z, Qiu F, et al. Enhanced uptake and anti-maturation effect of celastrol-loaded mannosylated liposomes on dendritic cells for psoriasis treatment. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 339–352
- 58 Zhao J N. TCM regulatory science: promote a higher level of scientific regulation of traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin Pharm J*, 2023, 58: 749–761 [赵军宁. 中药监管科学: 助力更高水平的中药科学监管. *中国药学杂志*, 2023, 58: 749–761]
- 59 Zhao J N. Strategies and prospects for building an excellent regulatory system for traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin Food Drug Adm Mag*, 2024, (2): 4–15 [赵军宁. 中药卓越监管体系的构建策略与前景展望. *中国食品药品监管*, 2024, (2): 4–15]
- 60 Chen S L, Han J P, Xin T Y, et al. A two-dimensional DNA barcode system for circulation regulation of traditional Chinese medicine (in Chinese). *Sci Sin-Vitae*, 2015, 45: 695–702 [辛天怡, 李西文, 姚辉, 等. 中药材二维DNA条形码流通监管体系研究. *中国科学: 生命科学*, 2015, 45: 695–702]
- 61 Shi J N, Chne X W, Hu H, et al. Promoting the modernization of drug regulatory system and regulatory capacity: international experiences in benchmarking drug regulatory capacity (in Chinese). *Chin Food Drug Adm Mag*, 2023, (4): 14–33 [时君楠, 陈献文, 胡豪, 等. 推进药品监管体系和监管能力现代化: 药品监管能力基准评估的国际经验. *中国食品药品监管*, 2023, (4): 14–33]
- 62 Wang X H, Gao B W, Nakashima Y, et al. Identification of a diarylpentanoid-producing polyketide synthase revealing an unusual biosynthetic pathway of 2-(2-phenylethyl)chromones in agarwood. *Nat Commun*, 2022, 13: 348
- 63 Ma Y, Zhao Y J, Ma X J, et al. Biosynthetic pathway of active components in traditional Chinese medicine and its application (in Chinese). *Sci Sin-Vitae*, 2022, 52: 894–907 [马莹, 赵瑜君, 马晓晶, 等. 中药活性成分生物合成研究及应用. *中国科学: 生命科学* 2022, 52: 894–907]
- 64 Lu L, Lu T, Tian C, et al. AI: bridging ancient wisdom and modern innovation in traditional Chinese medicine. *JMIR Med Inform*, 2024, 12: e58491
- 65 Mu H J, Wang Y C. Application and reflection of artificial intelligence in quality evaluation of new traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin Pharm Aff*, 2024, 38: 644–652 [母慧娟, 王一川. 人工智能在中药新药质量评价中的应用与思考. *中国药事*, 2024, 38: 644–652]

Mechanism-oriented quality research system for traditional Chinese medicine

WANG Shengpeng^{1*}, LEUNG Chung-Hang¹, CHEN Xiuping¹, LI Peng¹, LU Jiahong¹, LU Jinjian¹, HU Yuanjia¹, UNG Oi Lam¹, ZHENG Ying¹, ZHANG Wei², JIANG Zhihong^{2*} & CHEN Xin^{1*}

¹ State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, University of Macau, Macao 999078, China

² State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macao 999078, China

* Corresponding authors, E-mail: swang@um.edu.mo; zhjiang@must.edu.mo; xchen@um.edu.mo

The quality of traditional Chinese medicine (TCM) is the lifeline of the TCM industry, which provides a guarantee for clinical efficacy, industrial upgrading and international development of TCM. Quality research has consistently been a key focus in TCM studies and a central concern for the industry. Due to the unclear mechanisms of action, diverse sources and varieties, and complex composition of TCM, the industry has struggled to establish a precise quality assurance system, thereby hindering high-quality development. In recent years, the pharmacodynamic material basis and biological mechanism of TCM have been recognized as the most crucial scientific inquiries across the entire spectrum of TCM cultivation, processing, R&D, production, and clinical application. Therefore, mechanism-oriented quality research not only provides the foundation and assurance for the safe and effective use of TCM but also introduces new biomarkers, technologies, and methods for more precise quality control. This will drive the overall upgrade and high-quality development of the TCM industry across the entire chain, including upstream cultivation and harvesting, processing, and downstream new drug R&D, production, and clinical application. Furthermore, it is crucial to utilize the latest scientific technologies, especially modern biomedical sciences, to elucidate the biological mechanisms and material basis underlying the clinical efficacy of TCM. Combining theoretical, technological, and methodological innovations to establish a mechanism-oriented quality research system for TCM will advance the discovery of innovative TCM drugs, enhance quality standards, and ensure safe clinical usage. We believe the strategy of mechanism-oriented quality research represents a feasible pathway towards the modernization and globalization of TCM, ultimately fostering the high-quality development of the TCM industry.

traditional Chinese medicine, quality, mechanisms, pharmacodynamic material basis, industrial development

doi: [10.1360/SSV-2024-0161](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0161)