



证候类中药新药临床转化关键技术问题的思考与实践

唐健元^{1,2,3,4*}, 艾彦伶¹, 梁丹¹, 万李娜¹

1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075;

2. 澳门大学转化医学创新研究院, 澳门 999078;

3. 四川省代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 成都 610075;

4. 西南特色中药资源国家重点实验室, 成都 610075

* 联系人, E-mail: tangjianyuan163@163.com

2015年后, 随着药品审评审批优化、人用药品技术要求国际协调理事会(The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)指导原则推行以及药品上市许可持有人制度落地等综合改革措施的确立, 我国医药产业的发展重心和研发生态发生了彻底的转变。历经近10年的探索, 我国药品监管体系逐步与国际接轨; 而且, 利好的政策环境也为新药研发营造了丰沃土壤。在新的发展阶段, 如何激活“源头创新”, 实现从创新探索到创新突破的跨越, 已成为我国创新药研发亟需思考的重要课题。中医药作为具有原创优势的杰出代表, 不仅是独特的卫生资源, 也是潜力巨大的经济资源和科技资源。在过去几十年间, 已有许多实践证明中药在治疗多种人类疾病方面的良好成效。其中, 证候类新药是中药注册中的独有模式, 相较于其他类别, 该模式更加符合中医对疾病的认识规律和诊疗路径。然而, 由于证候类新药研发面临诸多挑战, 迄今为止尚无该类药物获批上市。为进一步建立完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系, 我们需要运用原创理论讲好原创实践, 并摸索出一条适合中医药自身的发展之路。

1 中药注册分类和证候类新药研发

1.1 我国中药注册分类变化

自1998年原国家药品监督管理局(State Drug Administration, SDA)正式成立以来, 药品监管体系逐步走向完善, 共计更新了一版《新药审批办法》和四版《药品注册管理办法》。其中中药的注册分类进行了多次调整(详见表1)。从1999年的《新药审批办法》到2002、2005和2007年的《药品注册管理办法》, 中药注册经历了较为频繁的变动, 分别为5大类(15小类)、11类、9类和9类。这一时期, 物质基础是划分注册类别的依据, 而“有效成分”和“有效部位”则是重要的考量内容。2020年, 考虑到中药注册药品的产品特性、创新程度和审评管理需要(<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhcjd/>



唐健元 成都中医药大学附属医院副院长, 医学博士, 研究员(二级), 博士生导师, 教育部“长江学者奖励计划”特聘教授, 国家中医药管理局青年岐黄学者, 主要从事中医药肿瘤防治、药品监管科学、临床研究创新方法及评价研究。

[zhcjdyp/20201015100727188.html](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhcjd/zhcjdyp/20201015100727188.html)), 《药品注册管理办法》时隔13年再次修订。最新版《药品注册管理办法》正式将中药按照中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药等进行分类。新分类以临床价值为新药研发导向, 强调“临床价值、临床需求、临床可及”, 支持基于中医药理论和人用经验评价中药的有效性^[1]。

1.2 证候类新药研发政策

在2007版《药品注册管理办法》的中药分类中, 中药注册分类6中药复方新药包括3种注册情形, 其中明确细化了“主治为证候的中药复方制剂”这一特殊类型。这也是证候类新药正式被纳入新药注册分类的开端。2008年, 《中药注册管理补充规定》颁布, 在第8条中进一步阐述了“主治为证候的中药复方制剂”, 并对该类药物的组方原则、疗效评价、药效学研究、临床研究、药品说明书等进行了规范。其后, 为更好地传承和发扬中医药特色和优势, 药审中心开展广泛调研, 并组织学术界和工业界的专家多次参与讨论, 于2018年形成《证候类中药新药临床研究技术指导原则》。该原则对证候类新药研发中的重点问题提出了基础性、原则性的要求(<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhcjd/zhcjdyp/20181114150501730.html>)。2023年, 国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)发布《中药注

表 1 1998年后中药注册分类的调整情况

Table 1 Adjustments in the classification of traditional Chinese medicine registration post-1998

分类	《新药审批办法》(1999年)	《药品注册管理办法(试行)》(2002年)	《药品注册管理办法》(2005年)	《药品注册管理办法》(2007年)	《药品注册管理办法》(2020年)
1	1.1 中药材的人工制成品; 1.2. 新发现的中药材及其制剂; 1.3. 中药材中提取的有效成分及其制剂; 1.4 复方中 提取的有效成分	未在国内上市销售的从 中药、天然药物中提取 的有效成分及其制剂	未在国内上市销售的从 植物、动物、矿物等物 质中提取的有效成分及 其制剂	未在国内上市销售的从 植物、动物、矿物等物 质中提取的有效成分及 其制剂	中药创新药
2	2.1 中药注射剂; 2.2 中药材 新的药用部位及其制剂; 2.3 中药材、天然药物中提取 的有效部位及其制剂; 2.4 中 药材以人工方法在动物体内 的制取物及其制剂; 2.5 复方中 提取的有效部位群	未在国内上市销售的 来源于植物、动物、 矿物等药用物质制成 的制剂	新发现的药材及其制剂	新发现的药材及其制剂	中药改良型新药
3	3.1 新的中药复方制剂; 3.2 以中药疗效为主的中药和化 学药品的复方制剂; 3.3 从国 外引种或引进养殖的习用进 口药材及其制剂	中药材的代用品	新的中药材代用品	新的中药材代用品	古代经典名方中药复 方制剂
4	4.1 改变剂型或改变给药途 径的制剂; 4.2 国内异地引种 或野生变家养的动植物药材	未在国内上市销售的中 药材新的药用部位制成 的制剂	药材新的药用部位及其 制剂	药材新的药用部位及其 制剂	同名同方药
5	增加新主治病证的药品	未在国内上市销售的从 中药、天然药物中提取 的有效部位制成的制剂	未在国内上市销售的从 植物、动物、矿物等物 质中提取的有效部位及 其制剂	未在国内上市销售的从 植物、动物、矿物等物 质中提取的有效部位及 其制剂	—
6	—	未在国内上市销售的由中 药、天然药物制成的 复方制剂	未在国内上市销售的 中药、天然药物复方制剂	未在国内上市销售的 中药、天然药物复方制剂	—
7	—	未在国内上市销售的由中 药、天然药物制成的 注射剂	改变国内已上市销售中 药、天然药物给药途径 的制剂	改变国内已上市销售中 药、天然药物给药途径 的制剂	—
8	—	改变国内已上市销售药品 给药途径的制剂	改变国内已上市销售中 药、天然药物剂型的制 剂	改变国内已上市销售中 药、天然药物剂型的制 剂	—
9	—	改变国内已上市销售药品剂 型的制剂	已有国家标准的中药、 天然药物	仿制药	—
10	—	改变国内已上市销售药品 工艺的制剂	—	—	—
11	—	已有国家标准的中成药 和天然药物制剂	—	—	—

册管理专门规定》，区分了包含“主治为证候的中药复方制剂”在内的不同类别中药复方制剂的注册管理情形。

1.3 证候类新药研发模式

在2018年颁布的《证候类中药新药临床研究技术指导原则》中，为这类药物的基本研究思路提供了3种参考方案(详见表2)。其中，单纯中医证候研究和中医病证结合两种研究模式不需要考虑现代医学疾病分类，注重对中医经典理论的深入挖掘，具有较强的传统中医诊疗和遣方用药特色。而中医证统西医病的研究模式则在中医辨证的基础上，将中医

证候与西医疾病进行一对多的组合性研究。后一种模式强调中西医结合，通过对同一客体的多纬度分析，建立证候和疾病的联合诊疗体系，为中药在现代医学领域的发展提供有力支撑。以上3种研究模式各具特色，但无论采用何种方法，都需要关注中医证候与西医疾病之间的对应关系，以及证候在不同阶段的演变秩序。

2 证候类新药转化瓶颈

当前，中药研发和中医理论相互割裂，尤其是证候类新药，长期以来处于沉睡状态^[2]。在中药复方制剂中，证候类中

表 2 证候类新药研究模式

Table 2 Research models for syndrome TCM new drugs

研究模式	研究对象	研究内容	功效表述	基本研究思路
单纯中医证候研究	主治为证候的中药复方制剂	中医学的证候	功能以中医专业术语表述; 主治以中医专业术语表述	选择符合某个中医证候诊断标准的适应人群进行研究, 观察药物对该中医证候所涉及的症状、体征以及相关指标的改善情况
中医病证研究	主治为证候的中药复方制剂	中医学的病+中医学的证候	功能以中医专业术语表述; 主治以中医专业术语表述	在符合某一中医疾病诊断标准的基础上, 选取该病的某一证候进行研究, 观察药物对该证候所涉及的症状、体征以及相关指标的改善情况
证病结合研究	主治为病证结合的中药复方制剂	中医学的证候+现代医学的疾病	功能以中医专业术语表述; 主治以现代医学疾病与中医证候相结合的方式表述	在中医“异病同治”“以证统病”诊治思维模式的指导下, 基于不同疾病发生发展过程中的某个阶段出现有相同病机特点、相似证候要素的, 可以在同一证候下选择至少3个不同西医疾病来进行研究, 突出以证候为中心的设计理念, 观察药物对中医证候疗效以及西医疾病的疗效

表 3 证候类新药临床研发情况

Table 3 Clinical development of syndrome TCM new drugs

名称	适应证	试验分期	登记日期	登记号	试验状态
补气通络颗粒	治疗气虚血瘀证	临床2期	2020-05-27	CTR20192277	已完成
附杞固本膏	温肾固本, 用于肾阳虚证所致夜尿频多	临床2期	2021-12-27	CTR20213298	进行中(招募中)
全三七片	治疗心脉瘀阻证	临床2期	2023-04-20	CTR20231231	进行中(招募中)
黄连解毒丸	清热泻火解毒, 主治一切实热火毒, 三焦热盛之证	临床3期	2023-09-06	CTR20231136	进行中(招募中)

药多来源于临床实践, 符合“理、法、方、药”一致性原则, 是最能体现中医思维与临床价值的类别。但由于证候类新药研究尚处于探索阶段(详见表3), 权威证候诊断标准的缺乏和疗效评价途径的单一化使其在临床研究中的可信度受限, 难以作为新药上市提供有力的证据支持。

2.1 “病证结合”型中药研究

对于主治为病证结合的中药复方制剂, 临床评价包含两部分内容, 即针对现代医学疾病的“疾病获益指标”和针对中医的证候的“证候改善指标”。其中, “疾病获益指标”包含终点指标和替代指标两部分。例如, 在抗肿瘤药物研发中, 终点指标总生存期(overall survival, OS)是患者临床效益的金标准, 而疾病控制率(disease control rate, DCR)、无病生存期(disease-free survival, DFS)等替代指标则能有效降低新药研发成本, 缩短研发周期, 提高药品可及性。同时, 部分理化检查和影像学结果因具有较高的特异性, 也被视作临床的替代指标, 如糖化血红蛋白代替心血管事件成为降糖药物治疗监测和预后评估的标准^[3,4]。实际上, 在单纯疾病研究模式下, 主治为病的中药复方制剂(即专病专药)直接以“疾病获益指标”

作为对现代医学疾病的评判标准。而在病证结合模式下, 中药的临床评价仍以“疾病获益指标”为主, “证候改善指标”在实际应用中被显著弱化。

2.2 “单纯证候”型中药研究

长期以来, 证候量表一直是评估“证候改善指标”的主要工具。2002版《中药新药临床研究指导原则(试行)》中, 主要采用尼莫地平法对证候量表汇总得到的结果进行疗效分析^[5]。在研究初期, 量表中的条目、指标和权重的设置较为随意, 通常由研究团队或专家自行拟定, 病例报告表(case report form, CRF)则由接诊医生进行评估和填写。随着研究的规范化, 证候量表从个体标准逐渐转变为团体标准, 其制定和发布需经过多个流程, 包含文献研究、多轮专家咨询、多中心临床调查、统计分析、临床验证、同行专家评议以及学会审查等。同时, 临床评价改为第三方进行, 由经过培训的中心人员采集数据或由患者自行评估。

2.3 证候类新药研究面临的难题

目前, 无论是“病证结合”还是“单纯证候”型的中药研究,

都尚未能提供具有较高认可度的证候类新药临床评价方案。一方面,“病证结合”型研究侧重于现代医学的“范式”指标,而忽视甚至牺牲了中医药自身的学术特色。其背后隐藏的真实问题在于难以从技术层面构建和诠释复杂的证候体系。另一方面,“单纯证候”型研究虽然牢牢把握了“证候”这一中医药诊疗理论的核心,并通过不断改良来淡化主观因素对结局评判的影响,但以证候量表为基础的架构存在诸多干扰因素,科学争议较大,研究结果通常仅作为次要临床疗效指标以供参考^[2]。同时,半定量的研究方法仍无法完全解决倾向性偏倚这一根本问题^[6]。在新药研发领域,基于患者视角获得的评测结果受到多重因素的影响,这使得对于同一情形的心理感知常常因人而异。因此,证候类新药临床评价的关键在于如何将主观定性转化为客观定量,即通过检验工具和技术指标来衡量并矫正不同的认知倾向带来的差异。

3 证候类新药临床评价思路构建和实践

要建立适用于中医药自身特点和发展规律的临床评价体系,一是要找到能够反映证候类新药诊疗优势和特色的评价标准和量化指标;二是要通过客观定量的检测工具或方法获得真实可靠的数据。随着中医科技的智能化、数字化、网络化发展,突破证候类新药研发的技术瓶颈已不再是遥不可及的梦想。

3.1 通过回顾性分析寻找证候临床标志物

在海量医疗大数据中系统整理既往临床资料,并寻找与特定证候相关的临床标志物,有助于了解新药对该证候的疗效和安全性。医院信息系统(hospital information system, HIS)真实记录了患者的就诊信息和药物使用情况,同时与医疗设备、电子病历系统、电子药房系统等集成,具备资源共享和数据分析功能。因此,HIS系统是实现证候指标判定和证候疗效评价客观量化的途径之一。首先,通过多中心回顾性分析收集与目标证候相关的病例数据,包括患者的症状、体征、实验室及影像学结果等。在此基础上,运用统计学方法对数据进行标准化处理,以优化一致性和准确性。然后,分析不同证候组间具有显著差异的潜在临床标志物,并通过小型前瞻性实验确证其特异性和敏感性。在数据量充足的前提下,证候临床标志物与中医思维呈现高度关联,可以继续尝试与现代医学疾病概念剥离,作为后续“单纯证候”型中药研究的纳排标准和评价锚点。

3.2 通过系统生物学筛选证候生物标志物

“有诸内必形诸外”,证候具有显性化的临床表现,就必然有规律性的内在物质基础作为支撑。因此,寻找宏观现象和微观结构之间的交汇点是证候学亟待突破的关键科学问题之一。证候存在特定的、有别于现代疾病的生物学基础,而系统生物学可以从分子层面揭示证候的本质,为证候类新药

的研发和临床评价提供精细靶点和客观依据^[7]。系统生物学能够整合多层次的生物学数据(基因组、转录组、蛋白质组、代谢组等),分析生物系统复杂网络关系(作用特征和变化规律),构建与目标证候相关的分子网络模型,并揭示关键通路和节点(证候差异基因、证候差异蛋白和证候差异代谢物)。通过网络分析和机器学习算法,可以筛选出与证候密切相关的生物标志物。同样地,这些结果需要通过前瞻性实验确保其可靠性和有效性。

3.3 针对证候主症研发客观化测量工具

中医证候评价缺乏客观定量的测量工具。虽然中医药科技创新取得了一定进展,舌诊仪、脉诊仪、面诊仪、问诊仪等设备相继出现,但这些装置仅局限于课堂教学使用而未大规模应用于临床。造成这一现象的主要原因是仪器诊断的可靠性较低。我们呼吁将四诊的客观化装置推广至临床,并根据证候标志物和主症客观化测量装置研发配套的检测和医疗器械(如可穿戴设备、症状测量工具)^[8]。在人工智能普及的今天,只有通过临床大数据的“喂养”和“训练”,这些工具才能不断校正和迭代,捕捉与证候密切相关的异常体征和关键参数。实际上,心电图检测设备正是经过100多年的临床实践逐步便携化和小型化,将心脏波动的电信号转化为心电波形,并与心血管疾病(如心肌梗死)、脑血管疾病(如急性脑梗死)和呼吸系统疾病(如肺栓塞)等临床诊疗相对应,实现自动分析诊断^[9]。

3.4 证候类新药评价实践

在证候类新药的临床评价中,需要综合运用以上方法和工具。笔者在此简要介绍团队正在进行的探索工作。团队选取已上市中成药桂附地黄丸作为研究对象,以肾阳虚证作为临床研究方向。首先,整合HIS系统近10年来诊断为“肾阳虚证”患者的基本信息(包含一般情况、四诊信息、检验结果和检查记录等),并按照《中医病证分类与代码》对其进行规范化处理。通过构建肾阳虚患者阳性检验指标共现网络,分析证候与临床特异性指标的关联。与此同时,利用系统生物学鉴定桂附地黄丸干预肾阳虚证存在的差异代谢物,并对其进行深入分析。

在临床试验中,团队选用已上市中成药“桂附地黄丸”聚焦于治疗肾阳虚证所致的夜尿频多,夜尿次数是主要观测和评价指标。为避免传统证候量表的缺陷,团队基于研究目的设计开发了智能记尿器,对患者的夜尿时间点、夜尿次数和夜尿量进行统计(图1)。采用传感器和5G互联网等技术,实现临床治疗前后核心评价指标变化的自动记录、实时采集、远程传输和终端分析(图2)。目前,智能记尿器已应用于上述临床试验中,并在成都市的11家社区卫生服务中心推广使用。

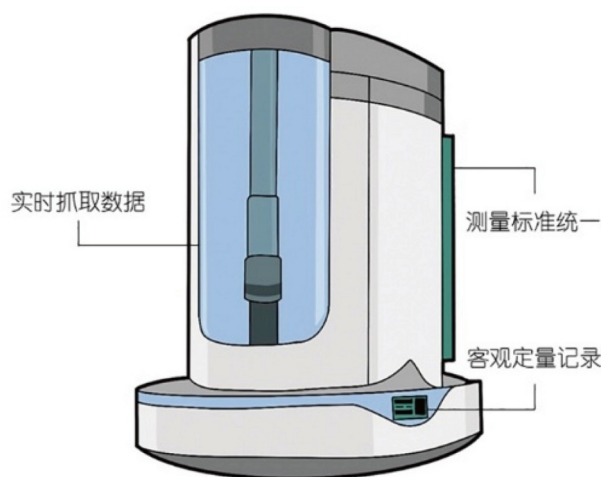


图 1 (网络版彩色)智能记尿器示意图

Figure 1 (Color online) Schematic diagram of the intelligent urine recorder

4 证候类新药研发的展望和思考

4.1 证候临床表型的科学翻译转化

为适应现代医学体系,在世界范围内,传统医药纷纷寻找着自身的学科落脚点,以求经典沿袭、内涵演进和同质归类.建立完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系,不仅是为了推动中药新药的创制转化,更是为了拿出一套科学、严谨且公认的标准和方法,使中药获得更广泛的认可.当前,不同证候的临床表型缺乏深层的分类机制和循证证据,一线医生若仅依靠个体在临证中得到的线索作为决策依据,则难免会产生偏倚.因此,面对数据的涌现,我们不得不进行某种转变,即作为医生在生产数据的同时,也通过多学科交

叉融合完成对多种来源数据的接纳.包含多模态大模型(large multi-modal models, LMMs)、自然语言处理模型(chat generative pre-trained transformer, ChatGPT)、区块链技术、云原生(product lifecycle management, PLM)等在内的人工智能技术、多组学技术和客观化测量工具能够把中医医生的经验加速转化为医学证据,将零碎的临床表型整合成规范化的证候评判模型,最终达到提升医生诊疗水平和患者就医体验的目的.

4.2 证候表型客观化测量开发

随着生命科学的进步,科学研究不再满足于基础性的描述分析和因果推导.这一趋势从分子生物学向系统生物学的转变、群体循证医学到个体精准医学的转变、临床医学到健康医学到转变中可以看出.如果能借助系统生物学找到与特定证型高度关联且具有特异性的生物标志物,并在此基础上将其转化为稳定表达、操作简便的证候检测试剂,则有望实现靶向测定,为证候类疾病的诊疗提供直接线索.可以预见,证候诊断试剂的普及将有效简化辨证流程,明晰界定不同阶段的证候表型并在此基础上实现精准治疗.配套的检测检验技术和装置产品也在一定程度上扩展了中药新药的产业链,并进一步提升了自主知识产权的数量和质量.同时,对于未接受过系统中医药培训的人群,较为抽象的证候诊断和辨证论治将不再是阻碍其使用中药的门槛.客观化测量工具的开发能够使证候类中药“看得见、听得懂、用得上”,真正解决困扰中医药现代化和国际化的瓶颈.

4.3 基于简单证候破解研究范式

在生命科学领域,研究方法的构建往往依赖于对现实情境的简化和高度凝练.需要正视的是,证候存在复杂性,是疾

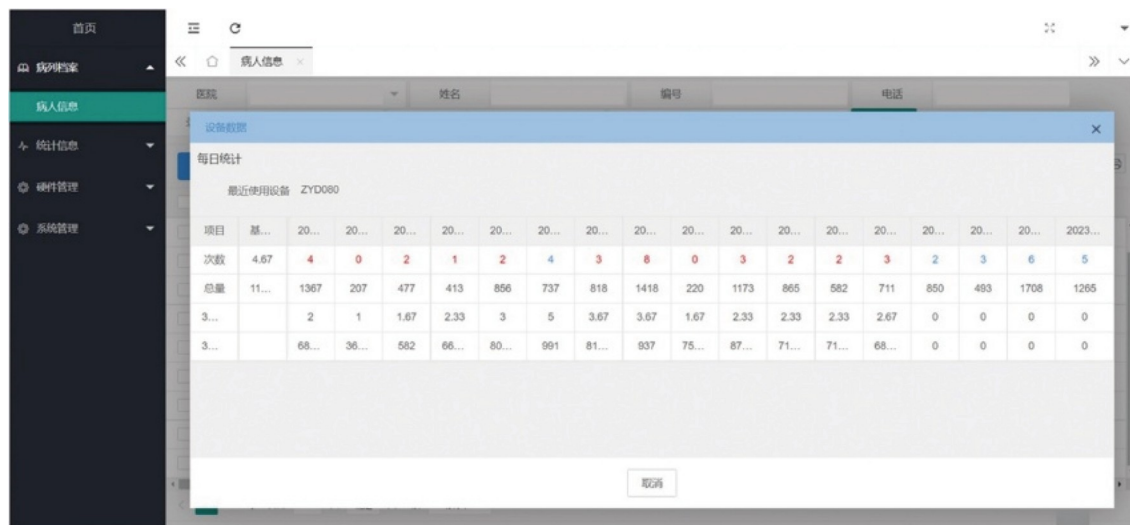


图 2 (网络版彩色)智能记尿器统计界面

Figure 2 (Color online) Statistical interface of the intelligent urine recorder

病过程中一定阶段表现出的病位、病因、病性、病势等本质有机联系的反应状态^[10]。主证、兼证、变证、夹杂证一起构成了证候的动态时空特征。如果仅考虑理想化的研究状态,得到的结论可能与生活实践脱节。对于证候类新药研究,应该有一个渐进式去理想化的过程,由简至繁逐步贴近并解释证候的实质,以此提高研究方法的实用性和预测能力。因此,现阶段的研究可以先从较为典型、简单和稳定的证候入手,以实验科学总结表象规律,以仪器装置解析浅层数据,在有限层次建立证候表型的关联关系。例如,利用四诊的客观化装置提高数据准确性,并通过设计改良,逐渐修正甚至替换现有的中药评价标准和临床定位。在具有一定研究基础后,再对不同阶段证候的演变和转化进行深入探讨,逐步挖掘证候类疾病的非线性属性和隐匿性特征,为全面破解高维度、多层次的生命科学打下基础^[11]。

4.4 贴近中医临床实际创新临床试验设计

除了指标选择,证候类新药研究在方法学设计上也要更加贴近中医辨证施治和个体化治疗的理念。现代药物的临床研究多以固定成方制剂为基础,但剂量和疗程的灵活变通也是中医个体化用药的精髓所在,与中药的安全性和有效性息息相关。相对应的,证候类新药研究也应考虑采用更为灵活的实验策略。比如,若中药在某些患者中率先起效,并达到有效性评价的终止标准,则上述患者可提前结束实验。这种基于“中病即止”的设计思路体现了中医的适度治疗原则,也引入了“平均有效/缓解时间”这一新指标,即在规定的总疗程中通过群体起效节点来判断个体治疗优势。为缓解特定证候患者的招募难度,可使用移动设备等电子活动监测器施行去中心化临床试验,实现以患者为中心的分散式远程医疗^[12]。也可利用计算机模型开展虚拟临床试验,在精准富集相关证候人群的同时,依靠复杂模拟环境中的仿真试错提高研究效率^[13-15]。

4.5 基于证候临床表型创新中药评价指标体系

临床疗效是中药存续和发展的基石,数千年的人用史实际也是对中药疗效的宏观检验史。在中药走向世界的过程中,迫切需要更多的创新性指标以直观、公平、明确地比较和反应药物有效性。例如,面对患者呈现出的繁杂症状和体征,如果对所涉及主症和次症一一予以泛泛评价,则加剧了最终疗效评判标准的模糊性。对于证候类新药的临床研究,在具

体的指标选择上,与其细大不捐,或可考虑以某一症状或体征提纲挈领,通过梳理干预不同证候的典型疗效指标,构建反映中药自身特点和优势的疗效评价体系。团队当前进行的中成药探索性研究,正是以“夜尿频多”这一主症和临床定位对肾虚证进行评价。另外,主诉是证候诊断和疗效评价最为关注的点。尤其对于“单纯证候”型中药,主诉往往和主证高度契合,如“伤寒中风,有柴胡证,但见一证便是,不必悉具”。因此可以考虑将主诉作为临床试验的纳入和排除标准,同时也作为判断疗效和患者获益程度的重要依据。

5 总结

证候类新药是当前中药研发传承创新绕不开的“地标”,构建证候类新药的临床评价体系不仅是一个“古今”问题,也是一个“中西”问题^[16,17]。面对传承至今的民族成果,我们需要尽可能尊重和保留其原汁原味的特色,发扬和丰富中医药复杂的临床内涵。但是,如果丧失对传统的辨析和转化能力,仅片面强调回归,又难免落入低质的窠臼。同样的,为避免西风东渐下中医药的自我特性丧失,我们希望通过全面创新来避免“强为比附,转失本真”,但也要警惕因过分凸显差异化和特殊性而导致的自我封闭。我们希望证候类新药被独立地诠释,也能被普适地认同。中医临床证候评价体系及其标准化在证候类新药研发过程中扮演着至关重要的角色。构建这一体系需要充分考虑中医药理论特点和临床实践经验,并结合现代医学的生理病理特征进行综合分析。中医证候是以整体观念和辨证论治为核心的时空一体化过程,面对证候指标的多样性和相对性,需要从动态视角来理解其内在秩序,并提炼出变化规律。为实现证候评价与临床应用的统一,需要做到诊疗程序的规范化、证候采集的自动化以及算法分析的智能化。其中,标准的制定和修订是关键环节。我们需要通过现代科学技术,建立中医证候与现代生物学指标之间的关联,并对中医证候的生理病理特征进行验证、补充和修正。另外,为完善证候类新药,关于中药的注册分类应该也可有一些特殊的考虑,比如,将中药新药按照传统中药和现代中药进行区分。对于包含证候药在内的传统中药,如果具备长期的人用经验和相对固定的组方配伍,则可通过简化审批先行上市^[17]。在此基础上,再按照现代中药要求对其药效物质基础和作用机制进行规范研究。这样有助于建立证候的“人体数据-动物实验-人体验证”实验医学体系,并进一步阐释清楚证候的现代科学内涵。

致谢 澳门特别行政区科学技术发展基金(SKL-QRCM[UM])和青年岐黄学者支持项目(国中医药人教发[2020]7号)资助。

推荐阅读文献

- 1 Tang J Y. Thoughts and suggestions on registration and classification of traditional Chinese medicines (in Chinese). China J Chin Mater Med, 2020, 45: 4004-4008 [唐健元. 关于中药注册分类的思考和建言. 中国中药杂志, 2020, 45: 4004-4008]

- 2 Yang Z Q, He X L, Liu D H, et al. Research and development strategy of new traditional Chinese medicine drugs for syndromes based on human use experience (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2024, 49: 849–852 [杨忠奇, 何星灵, 刘东华, 等. 基于人用经验的证候类中药新药研发策略. *中国中药杂志*, 2024, 49: 849–852]
- 3 Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) (Part 1) (in Chinese). *Chin J Pract Intern Med*, 2021, 41: 668–695 [中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上). *中国实用内科杂志*, 2021, 41: 668–695]
- 4 Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) (Part 2) (in Chinese). *Chin J Pract Intern Med*, 2021, 41: 757–784 [中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(下). *中国实用内科杂志*, 2021, 41: 757–784]
- 5 Zheng X Y. Guiding Principle of Clinical Research on New Drugs of Traditional Chinese Medicine (Trial) (in Chinese). Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002. 29 [郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002. 29]
- 6 Chen Q P, Shao M Y, Zhao R X, et al. Problems and strategies in the research of syndrome type TCM new drugs based on real world data (in Chinese). *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2021, 37: 171–174 [陈秋平, 邵明义, 赵瑞霞, 等. 基于真实世界数据的证候类中药新药研究的问题与策略. *中药药理与临床*, 2021, 37: 171–174]
- 7 Zhao Y, Hu Y Y. Traditional Chinese medical (TCM) syndrome research is a breakthrough of Chinese medicine (in Chinese). *Modern Tradit Chin Med Mater Med World Sci Tech*, 2016, 10: 1621–1625 [赵瑜, 胡义扬. 证候生物学基础的研究——中医药研究的重要突破口. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 10: 1621–1625]
- 8 Chen Z H, Liang D, Wan L N, et al. Future development trends and considerations for clinical researches in traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2024, 30: 102–109 [陈芷涵, 梁丹, 万李娜, 等. 中医药临床研究的未来发展趋势及思考. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30: 102–109]
- 9 Golbus J R. Mobile health technology. *JACC-Case Rep*, 2023, 17: 101898
- 10 Zheng H X, Yang Z. Fundamentals of Chinese Medicine (in Chinese). Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021. 11 [郑洪新, 杨柱. 中医基础理论. 北京: 中国中医药出版社, 2021. 11]
- 11 Wu W B, An N, Pei X J, et al. Based on the thought of “preventive treatment of disease” to explore clinical study on new drugs of syndrome traditional Chinese medicine (in Chinese). *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2017, 33: 209–211 [吴文斌, 安娜, 裴小静, 等. 基于“治未病”探讨证候类中药新药的临床研究. *中药药理与临床*, 2017, 33: 209–211]
- 12 Spertus J A, Birmingham M C, Butler J, et al. Novel trial design: CHIEF-HF. *Circ Heart Fail*, 2021, 14: e007767
- 13 Sarraimi-Foroushani A, Lassila T, MacRaid M, et al. *In-silico* trial of intracranial flow diverters replicates and expands insights from conventional clinical trials. *Nat Commun*, 2021, 12: 3861
- 14 Zhu J, Zhang Y, Zhao Y, et al. Translational pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of oxaliplatin and irinotecan in colorectal cancer. *Pharmaceutics*, 2023, 15: 2274
- 15 Zhou Y, Chu J, Zhao S, et al. Quantitative systems pharmacology modeling of HER2-positive metastatic breast cancer for translational efficacy evaluation and combination assessment across therapeutic modalities. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45: 1287–1304
- 16 Tang J Y, Ai Y L. Inheritance and innovation: On the strategy of traditional Chinese medicine registration and supervision (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 433–439 [唐健元, 艾彦伶. 传承创新——中药注册监管策略刍议. *科学通报*, 2023, 68: 433–439]
- 17 Tang J Y, Ai Y L, Sun B, et al. Introduction to traditional Chinese medicine (TCM) regulatory science for TCM high-quality development (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 2934–2942 [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. *科学通报*, 2023, 68: 2934–2942]
- 18 Ai Y L, Zhang X L, Wan L N, et al. Registration and innovation of traditional Chinese medicine (in Chinese). *Chin Food & Drug Admin Mag*, 2023, 12: 112–119 [艾彦伶, 张雪涟, 万李娜, 等. 中药注册与中药创新. *中国食品药品监管*, 2023, 12: 112–119]

Summary for “证候类中药新药临床转化关键技术问题的思考与实践”

Reflections and practices on key technical issues in the clinical translation of syndrome TCM new drugs

Jianyuan Tang^{1,2,3,4*}, Yanling Ai¹, Dan Liang¹ & Lina Wan¹

¹ Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

² Macau Institute for Translational Medicine and Innovation, University of Macau, Macau 999078, China;

³ Traditional Chinese Medicine Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

⁴ State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, Chengdu 610075, China

* Corresponding author, E-mail: tangjianyuan163@163.com

As a unique model for the development of new traditional Chinese medicine (TCM) drugs, syndrome TCM new drugs adhere to the principle of consistency in “theory, method, prescription, and medicine,” making them the category of TCM compound preparations that best reflect TCM thinking and clinical value. However, since syndrome new drug research is still in its exploratory stage, the lack of authoritative syndrome diagnostic standards and the singularity of efficacy evaluation methods limit its credibility in clinical research. This makes it difficult to provide strong evidence for new drug approval. This article reviews the development history of syndrome new drug research, analyzes the bottlenecks and challenges faced in its market transformation, and proposes preliminary ideas and suggestions for constructing clinical evaluation approaches for syndrome new drugs.

(1) Classification of TCM registration and the development of syndrome new drugs. The material basis was previously the criterion for classifying TCM registration categories. However, since 2020, the new classification has shifted the focus of new drug development towards clinical value. Since the category of syndrome TCM new drugs was first proposed in 2007, relevant policy documents have continuously enriched this category. They suggest that the clinical research of syndrome TCM new drugs can adopt various models, including purely TCM syndrome research model, TCM disease-syndrome combined research model, or TCM syndrome integrated with Western disease research model.

(2) Bottlenecks in the transformation of syndrome new drugs. The disease-syndrome combined research model emphasizes modern medical “paradigm” indicators, often neglecting or even sacrificing the TCM academic characteristics intrinsic. While the purely syndrome research model firmly grasps the core concept of syndrome in TCM theory, its semi-quantitative research methods still fail to completely address the fundamental issue of propensity bias. The key to the clinical evaluation of syndrome new drugs lies in how to transform subjective qualitative assessments into objective quantitative measures.

(3) Construction and practice of clinical evaluation approaches for syndrome new drugs. First, it is necessary to establish evaluation standards and quantitative indicators that can reflect the diagnostic and therapeutic characteristics of syndrome new drugs. Second, it is essential to obtain real and reliable data through objective quantitative detection tools or methods. We suggest identifying clinical biomarkers of syndromes through retrospective analysis, screening for syndrome biomarkers using systems biology, and developing objective measurement tools targeting the main symptoms of syndromes.

(4) Prospects and considerations for the development of syndrome new drugs. It is crucial to establish a clinical evaluation system that aligns with the characteristics and development principles of TCM. We propose focusing on four key aspects: the scientific nature of decision-making standards, the innovation of evaluation tools, the gradual improvement of research methods, and the personalization of experimental design. Additionally, special considerations should be given to the registration classification of TCM, such as distinguishing between traditional TCM and modern TCM.

syndrome-based traditional Chinese medicine, new traditional Chinese medicine drugs, traditional Chinese medicine compound formulations, new drug development, clinical evaluation

doi: [10.1360/TB-2024-0730](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0730)