

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.12.08

以临床价值为导向的兽用中药药学研究思路

顾进华^{1,2}, 刘自扬¹, 苏富琴¹, 龚旭昊^{1,2}, 王学伟¹, 李慧杰^{1,2}

(1. 中国兽医药品监察所(农业农村部兽药评审中心), 北京 100081; 2. 农业农村部兽医生物学重点实验室, 北京 100081)

[收稿日期] 2022-09-13 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 12-0062-07 [中图分类号] S851.66

[摘要] 通过深入研究兽用中药特点及近年来人用及兽用中药审批情况, 提出兽用中药药理学评价“以临床价值为导向”的理念, 遵循中兽医理论指导, 探索制定兽用中药药理学相关研究指导原则, 准确把握兽用中药处方工艺和质量可控等药理学研究/评价方法和要点, 开展全过程质量控制和兽用中药整体质量评价。

[关键词] 兽用中药; 药理学研究; 兽医; 临床价值;

Pharmaceutical Research of Veterinary Chinese Medicine Based on Clinical Value

GU Jin-hua^{1,2}, LIU Zi-yang¹, SU Fu-qin¹, GONG Xu-hao^{1,2}, WANG Xue-wei¹, LI Hui-jie^{1,2}

(1. China Institute of Veterinary Drug Control (Center for Veterinary Drug Evaluation of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs), Beijing, 100081, China;

2. Key Biology Laboratory of Chinese Veterinary Medicine, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, P. R. China, Beijing, 100081, China)

Abstract: By further study on the characteristics of Veterinary Chinese Medicine and registration approval of Chinese medicine for human and veterinary use in recent years, it is proposed that the evaluation of Veterinary Chinese Medicine should adhere to the idea of "clinical value orientation", following the theoretical guidance of Chinese Veterinary Medicine, to investigate and establish the pharmaceutical guidelines on Veterinary Chinese Medicine, exactly grasp the pharmaceutical research / evaluation methods and key points such as the processing technology and quality control of Veterinary Chinese Medicine, and carry out the whole process quality control and the overall quality evaluation of Veterinary Chinese Medicine.

Key words: Veterinary Chinese Medicine; pharmaceutical research; Veterinary; clinical value

为避免兽用中药药学研究过程中出现一味追求制剂现代化而忽略临床价值的倾向, 本文拟结合兽用中药特点和新药研究实践, 强调“以临床价值

为导向”在兽用中药研究中的重要性, 尝试对兽用中药的处方研究、生产工艺研究和质量控制方法研究中的“以临床价值为导向”药理学研究思路进行阐

基金项目: “十四五”国家重点研发计划项目“中兽药有效性、安全性评价策略及关键技术研究”课题, 课题编号: 2022YFD1801105

作者简介: 顾进华, 研究员, 从事兽药质量管理与研究。E-mail: gujinhua@sohu.com

述,为建立完善相关兽用中药研究指导原则提供理论依据。

1 兽用中药的内涵与特点

中兽医药具有独特的、传统的科学理论体系,兽用中药是在传统中兽医药理论指导下应用的药用物质及其制剂。中药作用复杂,根据中医药理论和中药药性特点辨证施治,具有多靶点、多维度、整体调节的临床作用特点,在防治病毒性疾病、免疫性疾病、治未病等方面^[1-2]具有明显的特色和优势。

兽用中药临床实际涉及不同靶动物、中医证候在不同靶动物上辨证的复杂性,以及中药复方的复杂性。由于缺少适合于分析不同动物疾病辨证和中药两方面复杂性的传统研究方法,采用现代医药理论评价传统中兽医药理论下的中药存在维度交叉与不适用;目前中兽医药研究面临一些难点,包括中兽医辨证论治、中药药性和方剂配伍等传统理论的现代阐释不清晰,中药药效物质基础和作用机制不明确,缺乏符合中药特点的药效和安全性评价体系等。

1.1 植物药思维与中医药理论 一些化学药品来源于动植物。西方的古医学过去也用少量的动植物药,他们称为“生药”。最终,他们在金鸡纳树皮里面提取了奎宁,在麻黄中发现了麻黄碱,在柳树皮里发现了水杨酸,然后制成单一成分的制剂^[3],把植物药变成化学药。新兽药注册中,兽用中药和天然药物是两个维度,采用传统中医药理论的为兽用中药,采用现代医药理论的为兽用天然药物。

长期以来,受各种因素的影响,在社会大众层面不少人只从有效成分、营养学角度看待中医药;而在专业人群中,也有相当一部分人用化学药品、植物药思维替代中医思维,用现代医药理论评价兽用中药,导致中药研究出现偏差。

古有神农尝百草,中药历来重视中医药理论中的“药性”总结:寒热温凉、升降浮沉、性味归经等,强调地道药材,而不是按照现代医药理论强调有效成分、物质含量等。中药是按照其性味归经,根据中医药理论辨证施治,达到天人合一,机体阴阳

平衡。

1.2 中药药效与物质基础研究 兽用中药产品大多采用源于自然界的植物、动物和矿物为原料,化学成分复杂,单味中药往往含生物碱、氨基酸、有机酸、萜类、甾体、糖类、多酚、香豆素、皂苷等多种化合物。目前,我国在单味药的物质基础研究上取得了一些成果,如青蒿素、石杉碱甲、川芎嗪、五味子素、联苯双酯、银杏内酯等。

关于中药药效物质基础的观点很多:全成分论、多成分论、有限成分论等^[4];其活性成分按提取情况可以分为有效成分、有效组分、有效部位等。但辨识清楚中药药效活性成分不是一件容易的事,目前的研究并不能全面阐述中药组方效应的物质基础,难以体现中医治疗疾病的整体性、系统性^[5]。

中药药性的物质基础认识尚不够深入,有专家认为,中药药效物质基础更应该是中药进入人体后作用于多个靶点并产生整体功效的化学组分群,其可能来源包括单味药材固有成分、制备过程形成的产物以及药物进入体内后与机体相互作用产生的代谢产物^[6]。

化学药品的药物化学成分是明确的,多数是单一的。化学药品的质量控制,以化学成分为主导是符合科学规律的。传统中药绝大多数为复方,其活性物质为混合物,并且各君臣佐使药味之间存在相互作用,通过 1-2 个化学成分的定性和定量测定,难以对中药总体质量进行有效评价,且有的成分不是有效成分而仅为指示成分,并不能与其生物效应形成关联。

中药质量控制存在片面关注单一成分的问题,甚至造成了一种化合物在许多不同类别的药品标准中使用的情况。例如槲皮素的含量测定,在现有不同用途中药制剂中出现的频率之高,成为了中药质量控制尴尬现状的一个典型例证。味连,含小檗碱($C_{20}H_{17}NO_4$)不得少于 5.5%;雅连,含小檗碱($C_{20}H_{17}NO_4$)不得少于 4.5%;云连,含小檗碱($C_{20}H_{17}NO_4$)不得少于 7.0%,三者的用量都是 2~5 g^[7]。再如,兽医常用中药“黄连、黄柏、黄芩”的功效与含量测定内容并无明显关联,见表 1。

表 1 “黄连、黄柏、黄芩”功效及含量测定有关内容^[8]

Tab1 The authorized Veterinary Chinese Medicine from 2004 to 2021			
药味	功 效		有关成分含量测定
	功能	主治	
黄连	清热燥湿、泻火解毒	湿热泻痢，心火亢盛，胃火炽盛，肝胆湿热，目赤肿痛，火毒疮痍。	含小檗碱不得少于 5.5%，表小檗碱、黄连碱和巴马汀总量不得少于 3.3%
黄柏	清热燥湿、泻火解毒，退虚热。	湿热泻痢，黄疸，带下，热淋，疮疡肿毒，湿疹，阴虚火旺，盗汗。	含小檗碱不得少于 3.0%，黄柏碱不得少于 0.34%
黄芩	清热燥湿、泻火解毒，止血，安胎。	肺热咳嗽，胃肠湿热，泻痢，黄疸，高热贪饮，便血，衄血，目赤肿痛，痈肿疮毒，胎动不安。	含黄芩苷不得少于 9.0%

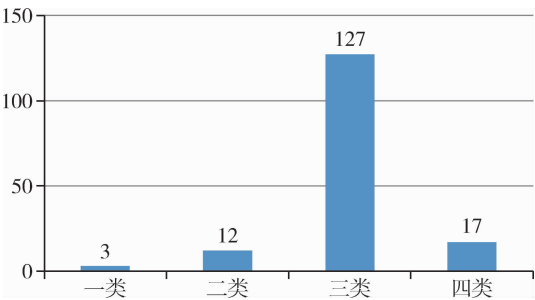


图 1 2004 – 2021 年批准兽用中药情况
Fig 1 The TCM efficacy and assay of Huanglian HUangbai and Huangqin

表 2 2004 – 2021 年批准兽用中药统计表 (个/年)

Tab 2 The authorized Veterinary Chinese Medicine from 2004 to 2021 (number/year)									
年份	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
新药	1	0	4	7	4	8	4	5	14
年份	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
新药	15	9	15	16	10	9	14	11	13

2. 兽用中药审批情况

兽用中药领域长期致力于建立能反映中医药整体特色的研究策略和方法,尽量避免中药研究出现偏差。目前农业农村部以公告形式发布的兽用中药药学研究指导原则主要包括《兽用中药、天然药物原料前处理技术指导原则》《兽用中药、天然药物提取纯化工艺研究技术指导原则》《兽用中药、天然药物制剂研究技术指导原则》《兽用中药、天然药物中试研究技术指导原则》《兽用中药、天然药物稳定性试验技术指导原则》《兽用中药、天然药物质量标准分析方法验证指导原则》(2006 年农业部公告第 630 号)、《兽用中药、天然药物安全药理学研究技术指导原则》《兽用中药、天然药物通用名称命名指导原则》《兽用中药、天然药物质量控制研究技术指导原则》(2011 年农业部公告第 1596 号)^[9]。

2.1 2004 – 2021 年批准兽用中药统计 2004 年《兽药管理条例》^[10]颁布以后,兽用中药的注册审批进入快车道。按照 2004 年 442 号公告的“中兽药、天然药物分类及注册资料要求”,我国共批准 159 个新的兽用中药^[11],其中,一类新药 3 个,二类新药 12 个,三类新药 127 个,四类新药 17 个。三类新药占 79.8%,见图 1、表 2。天然药物仅有 1 个品种^[12]。

2.2 2004 – 2021 年批准兽用中药主治情形 2004 – 2021 年批准兽用中药的主治内容较为丰富,可以分为以下几种:第一种,主治采用证候表述的中药复方制剂,所涉及的“证”是单纯的中医证候,不包括中医的病,其功能主治均以中医专业术语表述;第二种,主治采用病证结合表述的中药复方制剂,所涉及的“病”是指现代医学的疾病,“证”是指中医的证候,其功能用中医专业术语表述、主治以现代医学疾病与中医证候相结合的方式表述;第三种,主治采用病表述的中药复方制剂,属于专病专药,在中医药理论指导下组方,所涉及的“病”是现代医学疾病的,其功能用中医专业术语表述,主治以现代医学疾病表述;所涉及的“病”是中医学的病的,其功能主治均以中医专业术语表述。

其中,第二、第三种“主治涉及‘病’”的情形的批准品种最多,有关主治情况统计见下表 3:

表 3 2004 – 2021 年批准兽用中药有关主治情况统计

Tab 3 The application of Veterinary Chinese Medicine authorized from 2004 to 2021

主治	新药(种)
提高动物疫苗免疫效果或免疫应答	32
大肠杆菌病	21
鸡气管炎等呼吸道疾病	15
促生长	14
奶牛乳房炎	7
鸡传染性法氏囊病	6
牛子宫内膜炎	3
鸡球虫病	3
应激	3
其他	若干

3 处方筛选研究与临床

3.1 重视经典名方、经验方的临床实践 兽用中药新药研发和评审评价应遵循中药特点及研发规律。中药在使役动物和宠物长期临床实践经验总结是兽用中药新药研发的源泉,在已有临床应用经验和确切疗效的中药方剂基础上的研究过程,体现了中药研究的特点和规律。

研发兽用中药制剂,要重视经典名方、经验方的临床价值,严控药味堆砌的大复方。其中主要的一条就是遵循中医药理论,以既往古籍、现代文献记载及实际临床应用过程中的经验数据为基础,按照辨证论治原则,按照君臣佐使组方,筛选临床使用安全有效的中药方剂制成制剂;同时应注意随着社会经济模式的变化,兽医的主要诊疗对象不再是使役动物,面对畜牧水产养殖动物疾病防控和促生长需求,以及犬、猫、赛马、赛鸽甚至异宠等不同临床需求,兽用中药仍需要积累大量的临床经验和数据。

2021 年,医药领域获批的 12 个中药新药^[13],均是由“方”变“药”,其转化是“源于临床、回归临床”。其中,中医药抗疫“三方”来源于古代经典名方,成为中药注册分类改革后首次按“其他来源于古代经典名方的中药复方制剂”审评审批的品种:清肺排毒颗粒、化湿败毒颗粒、宣肺败毒颗粒。8 个是在临床经验方基础上研制而成;益肾养心安神片、益气通窍丸、银翘清热片、玄七健骨片、芪蛭益

肾胶囊、坤心宁颗粒、虎贞清风胶、解郁除烦胶囊,还有 1 个是在医疗机构制剂基础上研制而成的七蕊胃舒胶囊^[14];对兽用中药经方的开发提供了有益参考。

3.2 处方中药材质量要求 为保证制剂质量稳定一致,作为中药制剂源头的药材应采取必要的措施如固定基原、药用部位、产地等以保证质量可控。

应结合药材特点及制剂生产需求确定饮片的炮制方法、工艺参数及质量要求。尊重传统用药经验是中药新药研究的必然要求。药材、饮片的生产、质量控制应继承和利用好传统经验和技术,药材的采收时间、产地加工方法和饮片的炮制方法、炮制程度等的研究都应尊重传统经验。

4 生产工艺研究与临床

在中药的生产过程、特别是提取生产以及质量控制过程中,应始终把临床药效和安全性需求放在第一位,对待中药有效成分,应该秉持“有成分”但“不唯成分”的态度^[15]。

4.1 现代工艺制剂的药效评价 现代工艺制剂主要指经深度提取制得的中药制剂,包括注射液和部分口服液、颗粒剂,也必须以临床研究或实际临床应用过程中的经验数据为基础,工艺先进性的追求应该服从于保证药效和安全性要求。相关天然药物的研究也应该遵循以上原则。遵照基本汤剂指引,按临床药效确定提取生产工艺;在充分的临床研究基础上创新剂型,严格把握深度提取制剂的临床研究数据。一般来说,活性成分较为清楚的,可以提取制成溶液剂、注射剂;活性成分难以把握的,一般制成散剂、微粉剂、丸剂,或按照临床使用经验制成颗粒剂、片剂、溶液剂等。

表 4 中药成分认识与提取处理深度表

Tab 4 The content identification and different extractive of TCM

对药味的活性物质认识	工艺提取程度
成分不清或无需水煎的	粉碎入药
成分不清的	全成分提取(配方颗粒思路)
有效部位清楚	有效部位提取
活性组分清楚	组份提取
活性成分清楚	成分提取

一般经过正交试验或队列研究等,研究用水量、煎煮温度、煎煮时长等对提取质量的影响,锁定出膏率、有效成分等与疗效相关的因素,通过对试验结果进行方差分析,选择理论上最佳的工艺条件。

4.2 兽医临床需求是工艺研究的终极目标 兽用中药药效物质基础研究关系到药效评价结果和药物的安全性。表面上,物质基础研究是药学问题,实则与药理学和兽医临床密不可分。兽用复方制剂中多味药物配伍发挥功效,不是简单的化学成分叠加,同一味药对不同疾病发挥功效的成分也不尽相同。

现阶段兽用中药新药研发和技术评价,亟需加强以兽医临床价值为导向的兽用中药处方、工艺和质控方法等药学研究,围绕疗效这个出发点和落脚点开展药学研究。

古代兽用中药多以水煎汤剂应用,现代最接近古代汤剂的剂型为水煎后制成颗粒剂,即尽量还原古代的“一碗汤”。中药配方颗粒研究中形成的“标准汤剂”概念,彻底改变了工艺参数优化的理念,不以某些成分高低论英雄,强调传统的才是“最佳”的选择。“标准汤剂”遵循传统的中医药理论,按照古法(水提)工艺制备而成,在融合现代煎药设备及工艺特点基础上极大地保存了传统工艺的完整性。“标准汤剂”中的“标准”主要涵盖投料药材的道地性、提取工艺的统一性及质量控制的严谨性,确保配方颗粒的化学成分及药效作用与标准汤剂具有一致性^[16]。不足之处是缺少复方水煎过程中发生的化学或物理变化,与古代的“一碗汤”还存在差异。

医药领域新的中药审评审批体系根本性的变化是:淡化了原注册分类管理中“有效成分”和“有效部位”含量要求,不再仅以物质基础作为划分注册类别的依据,而是支持基于中医药理论和中医临床实践经验评价中药的有效性^[17]。这体现了医药管理层开始重视和尊重中医药自身独特的科学规律,落实“传承精华、守正创新”,着手建立、完善遵循中医药独特规律、能更好发挥中医药特色、比较

优势和文化自信的政策体系。

5 质量控制研究与安全性和有效性

5.1 中药质量与安全性和有效性的关联 中药质量标准应符合中药特点,质量标准中检测项目和评价指标应体现与药品安全性及有效性的关联。检查项目中应涵盖与安全性相关的内容,包括重金属及有害元素、有机溶剂残留、毒性成分的限量检查,并应从安全性及生产实际充分论证检验方法及其限度的合理性。处方中既为有效成分又为有毒成分的药味,应对其进行含量测定并规定含量范围。含量测定根据其功能主治应首选与药品安全性、有效性相关联的化学成分,一般优先选择有效(活性)成分、毒性成分、君药所含指标成分等为含量测定指标^[18]。

完善的质量标准体系是保证药品质量可追溯的基础,反映了中药制剂生产过程中定量或质量可控的药用物质从药材、饮片或提取物、中间体到制剂的传递过程,也体现了中药制剂质量标准与工艺设计、质量研究、稳定性研究等的关系。

5.2 中药整体质量控制及检测方法 兽用中药有别于化学药、生物药等现代药物,中药及其制剂具有多成分、多途径和多靶点协同作用等特点,不能满足于抓住某有效成分或单纯以化学药研发的“盲人摸象”思维逻辑评价中药,应突出“中药整体质量控制”模式的意义,多维度开展质量标准研究。制剂质量标准主要包括名称、处方、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、指纹/特征图谱、含量测定、生物活性测定、规格、贮藏等。质量标准应结合制剂的处方组成、有效成分或指标成分、辅料以及剂型的特点开展针对性研究。通过制定反映整体质量特征的评价指标和方法,构建符合中药特点,涵盖药材、饮片、提取物、中间产物到制剂生产等全过程的中药质量控制体系。

一般散剂、原粉片与颗粒,应参考药材显微鉴别特征,开展显微特征的专属性研究,对处方中所有原粉药味建立显微鉴别方法。

根据整体质量控制需要,综合考虑并选择有关对照药材、对照提取物或中药对照品建立薄层鉴别

方法。薄层色谱法可对特征斑点的个数、比移值、斑点颜色等与标准物质的一致性予以详细描述,增加鉴别的专属性和可控性。

浸出物测定是加强整体性质量控制的重要方法。中药复方是一个药效物质整体,目前一些研究中只对其中一至两个成分进行检测与鉴定,并不能完全代表中药复方药效物质的整体。含量测定应侧重于多成分或多组分测定,一测多评^[19]、一法多测。某些有效成分含量甚微,使得其体内外检测难以进行。含有挥发油和热敏性成分时,应开展研究并视情况列入标准。

特征图谱方法是采用液相或气相色谱法,比较主要成份色谱峰的个数,规定其相对保留时间、相对峰面积等。对于提取物及深度提取制剂如注射液,特别是针对不同类型成分建立多个特征图谱,可以更完整地反映药物的质量特征。

生物活性测定可以弥补常规物理化学方法在控制药品质量方面的局限性。兽药“黄芪多糖注射液”用测定小鼠的脾增重方法^[20],为判断是否具有增强免疫力功效提供依据,是十分宝贵的尝试。

分子生物学方法将会成为继光谱、色谱技术之后的中药质量标准研究领域又一重要方法^[21]。分子生物学 DNA、基因组学方法能够提供判断是否是来源于某种动植物的重要依据,能从药味整体性上说明问题,对于保障药效具有重要意义。中药(不含矿物类)所依赖的生物资源多样性是基因多样性的表现形式,而检测这种多态性的技术就是 DNA 分子标记方法。DNA 分子信息量大,由于进化过程中分化不同的基因区域,通过选择一定的基因组 DNA 分子片断进行检测,具有传统中药检测方法无法比拟的优点。

6 结 语

所谓“质量源于设计”^[22-23],兽用中药新药的药物学研究就是对中兽医药理论指导组方的兽用中药新药质量设计、质量赋予、质量完善的过程。为实现兽用中药新药安全、有效和质量可控的目标,从处方筛选、剂型设计到药材、饮片炮制、工艺研究、放大生产、质量检验,均要对赋予与影响制剂质

量的因素进行控制。

以兽医临床价值为导向,探索并建立兽用中药新药研究各阶段药学研究、制剂生产工艺研究、质量及标准研究技术指导原则,不仅是建立完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系的迫切需求,也是促进中药传承创新发展、中药产业高质量发展的重要内容。

参考文献:

- [1] 彭胜权. 中医药治疗病毒性感染性疾病的优势和特色[J]. 广州中医药大学学报, 2004, (05).
Peng ShQ. Superiority and Characteristics of Traditional Chinese Medicine in Treating Viral Communicable Diseases[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2004, (05)
- [2] 王昭红. 对中医“治未病”思想的认识与展望[J]. 中医药管理杂志, 2017, 25(10).
Wang ZhH. Understanding and Prospect of TCM's thought of "Preventive Treatment of Disease"[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine Management. 2017, 25(10).
- [3] 袁昌齐, 肖正春. 世界植物药[M]. 东南大学出版社 2013.
Yuan ChQ, Xiao ZhC. World Medicinal Botanicals[M]. Southeast University Press 2013.
- [4] 李孝栋, 杨志琦, 郑亚云, 等. 明确中药药效物质基础和提高中药制剂有效性的可行性途径的研究[J]. 2008 年中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集. 2008 - 10.
Li XD, Yang ZhQ, ZhengYY *et al.* Study on the material basis of the efficacy of traditional Chinese medicine and the feasible ways to improve the effectiveness of traditional Chinese Medicine[J]. 2008 academic annual meeting of Chinese Pharmaceutical Association and the 8th Chinese pharmacist weekly review, 2008 - 10
- [5] 云璐, 王荣, 赵海, 等. 中药及组方物质基础研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(14).
Yun L, Wang R, Zhao H *et al.* Research Progress on material basis of traditional Chinese medicine and its components Chinese[J]. Journal of Experimental Traditional Medical Formulae. 2016, 25(14)
- [6] 罗国安, 王义明. 中药复方物质基础和药效相关性研究[J]. 世界科学技术 - 中药现代化, 1998, 11(7).
Luo G, Wang YM. Study on the correlation between material basis and efficacy of traditional Chinese Medicine[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica - World

- Science and Technology, 1998, 11(7).
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典二〇二〇年版:一部[M]. 北京:中医药科技出版社,2020.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of People's Republic of China 2020: Volume I [M]. Beijing, China Medical Science Press, 2020
- [8] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典(2020 年版二部)[S]. 2020. 12.
- China Veterinary Pharmacopoeia Committee. People's Republic of China Veterinary Pharmacopoeia. 2020 version 2 [S]. 2020. 12.
- [9] 农业部兽药评审中心. 兽药研究技术指导原则汇编(2006 – 2011 年)[M]. 化学工业出版社,2012.
- Veterinary Drug Evaluation Center of the Ministry of Agriculture. Compilation of Guiding Principles for Veterinary Drug Research Technology[M]. Chemical Industry Press, 2012.
- [10] 国务院令 第 404 号公布. 兽药管理条例[Z]. 2004 年 4 月 9 日.
- No. 404 Order of the State Council. Regulations on the administration of veterinary drugs [Z]. 2004. 4. 9.
- [11] 中华人民共和国农业农村部. 中华人民共和国农业部公报[S]. 2004 – 2021.
- Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China. Gazette of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China[S]. 2004 – 2021.
- [12] 中华人民共和国农业农村部. 中华人民共和国农业农村部公告第 499 号[S]. 2021.
- Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China. Announcement No. 499 of Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China[S]. 2021.
- [13] 落楠. 中药传承创新发展之路走通走宽[N]. 中国医药报, 2022 年 01 月 19 日.
- Luo N. The road of inheritance, innovation and development of traditional Chinese medicine is open and broad[N]. China Pharmaceutical News 2022 – 01 – 19
- [14] 赵萌萌. 2021 年上市中药新药数量超过过去四年[N]. 健康时报,2022 – 07 – 22.
- Zhao MM. In 2021, the number of new Chinese medicines approved for marketing exceeded the previous four years [N]. Health Times 2022 – 07 – 22
- [15] 付丽丽. 中医药要振兴 须“有成分而不唯成分论”[N]. 科技日报, 2018 – 05 – 30.
- Fu LL. In order to revitalize traditional Chinese medicine, it is necessary to "have ingredients rather than just ingredients" [N]. Science and Technology Daily 2018 – 05 – 30
- [16] 杨立伟,王海南,耿莲,等. 基于标准汤剂的中药整体质量控制模式探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(08).
- Yang LW, Wang HN, Geng L *et al.* Discussion on the overall quality control mode of traditional Chinese medicine based on standard decoction[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae. 2018, 24(08)
- [17] 陆悦. 《中药注册分类及申报资料要求》发布[N]. 中国医药报,2020 年 10 月 09 日.
- Lu Y. Issuance of requirements for registration classification and application materials of traditional Chinese Medicine [N]. China Pharmaceutical News 2020 – 10 – 09
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)[S]. 2021 年 1 月 15 日.
- Center for Drug Evaluation, NMPA. Guidelines for quality standard research technology of new Chinese Medicine (Trial) [S]. 2021 – 01 – 15
- [19] 文乾映,龙芳,杨华,等. 中药质量控制中一测多评法的应用进展[J]. 中国药房,2014 年 23 期.
- Wen Qianying, Long Fang, Yang Hua, *et al.* Progress in the application of QAMS in the quality control of traditional Chinese Medicine[J]. China Pharmacy, 2014 No. 23
- [20] 中华人民共和国农业部. 兽药质量标准 2003 年版[S]. 2003 年.
- Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Quality specification of veterinary drugs 2003[S]. 2003
- [21] 方肇勤. 分子生物学技术在中医药研究中的应用[M]. 上海科学技术出版社,2002.
- Fang ZhQ. Application of molecular biology technology in TCM [M]. Shanghai Science and Technology Press, 2002.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)[S]. 2020 年 11 月 4 日.
- Center for Drug Evaluation, NMPA. Guidelines of pharmaceutical research technology at each stage of new drug research of Chinese Medicine (Trial) [S]. 2020 – 11 – 04
- [23] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)[S]. 2020 年 11 月 27 日.
- Center for Drug Evaluation, NMPA. Guidelines for research on production technology of traditional Chinese medicine compound preparation (Trial) [S]. 2020 – 11 – 27.

(编辑:陈希)