



团 体 标 准

T/CACM 1639—2025

中药复方非临床药理研究技术指南

Technical guidelines for non-clinical pharmacology research of traditional Chinese medicine formulae

2025 - 02 - 17 发布

2025 - 02 - 18 实施

中 华 中 医 药 学 会 发 布

目 次

前言	II
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 总体原则	1
5 一般要求	4
5.1 中药复方供试样品	4
5.2 给药途径、给药剂量和给药次数	7
5.3 动物实验设计、样本数及对照研究	8
6 主要研究内容	9
6.1 非临床药效学模型选择及评价	9
6.2 中药复方药效学评价研究	13
6.3 中药复方药物代谢及动力学研究	14
6.4 中药复方作用的分子机制研究	16
7 本文件的应用	18
7.1 指导基础研究	18
7.2 指导中药复方新药研发	19
参考文献	22

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020 《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件中的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国中医科学院中药研究所提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件起草单位：中国中医科学院中药研究所、辽宁中医药大学、首都医科大学、安徽中医药大学、上海中医药大学、北京市药品监督管理局、北京市药品检验研究院、清华大学、中国科学院上海药物研究所、军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所、中国医学科学院药用植物研究所、中国中医科学院西苑医院、中国中医科学院中医临床基础研究所、四川大学华西医院、北京中医药大学、南京中医药大学、成都中医药大学、广州中医药大学、广东药科大学、山西医科大学、浙江中医药大学、江西中医药大学、湖南中医药大学、广西中医药大学、云南中医药大学、长春中医药大学、贵州医科大学、陕西国际商贸学院。

本文件主要起草人：杨洪军、许海玉、王伽伯、戴敏、李后开、李玉洁、李洪梅。

本文件参与起草人（拼音首字母排序）：曹春然、段大跃、高源、巩仔鹏、顾雯、郭非非、郭珊珊、郝二伟、洪敏、黄壮壮、姜宝红、李兵、李昌煜、李川、李耿、李静平、李丽静、李梢、李玮婕、李文东、李鹰飞、梁日欣、刘峰、刘密、聂克、彭修娟、任钧国、时宇静、孙桂波、孙鑫、王春艳、王萍、王忠、吴晓俊、夏道宗、徐彭、徐世军、许矾、杨伟鹏、杨鑫伟、游云、于洋、俞捷、张方博、张峰、张广平、张良、张淑秋、张彦琼、赵保胜、周文霞。

引 言

中药复方非临床药理学是揭示中药复方疗效机理的关键。近几十年，该领域在动物模型构建、药效学评价和作用机理探讨等方面取得了显著进展。特别是自 2000 年以来，随着系统生物学、大数据、人工智能等前沿学科的融入，其研究深度和广度不断拓展。为提升中药复方药理学研究水平，形成科学规范的研究模式，特制定本文件。

本文件旨在强化对中药复方药理学基础研究和新药研发的指导作用，规范研究方法，提升研究质量。在基础研究时，本文件明确了供试样品的基本信息要求，以确保其物质基础清晰、质量稳定且可重复。同时，提出了从直接作用、间接作用、辅助作用三条作用途径构建中药复方有效性完整的证据链的要求，以充分展示其“多成分、多途径、多靶点”的整体作用特点，形成作用机制研究的基本模式。在中药复方新药研发方面，本文件明确了中药复方非临床药理学对不同情形的作用及意义，为临床实验方案设计和疗效指标选择提供参考。通过对中药复方新药的关键信息进行对比研究，为缺乏人用经验或源于基础研究的中药复方新药早期立项提供支持。此外，本文件还强调中药复方新药的药效物质基础及作用机理的重要性，以促进基础与临床之间的相互转化研究。

本文件紧跟科技前沿，以中药整合药理学为指导，通过整体与局部、宏观与微观、药代与药效之间的整合研究，实现从全景式描述到精准机制研究、从多维“PK-PD”定性到关键成分的“PK-PD”定量研究的转化，体现系统论与还原论的统一。同时，强调在拟临床思路的指导下，以临床价值为导向，构建与临床疾病在病理生理等方面具有相似性的动物模型，建立多层次、多维度药效学的指标体系，开展指标之间关联性研究，实现基础研究与临床研究成果之间的相互转化，确保药理学研究在动物模型中稳定可重复、药效评价可量化、作用机制可解释。

本文件可能由于起草组成员认识的局限性而存在不足，欢迎各位同仁的提出指导和建议。随着中药复方现代研究的不断深入，本文件将及时吸纳相关研究进展，持续进行补充、修订和完善。

中药复方非临床药理研究技术指南

1 范围

本文件提供了中药复方非临床药理研究涉及到的一般内容、动物模型、药效学评价、药物代谢及动力学研究、分子机制研究等内容的建议。

本文件适用于中药复方非临床药理研究和中药复方新药研发。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性使用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

中药复方 traditional Chinese medicine (TCM) formulae

由两味或两味以上药味组成，有相对规定性的加工方法和使用方法，针对相对确定的病证而设的方剂。

注：除经典名方、临床经验方、医疗机构制剂等传统中药复方之外，中药复方也包括有效部位组合、成分组合的现代中药复方。

3.2

中药复方非临床药理学 non-clinical pharmacology of TCM formulae

在整体动物、器官、组织、细胞等水平，利用现代科学研究中药复方与机体生命活动之间相互作用及作用规律的一门科学。

注：包括中药复方药效学和中药复方药代动力学。

3.3

动物模型 animal model

在生物学、医学、药学等领域中，用于模拟人类疾病、证候的状态或生理过程，以便进行实验研究的非人类物种模型。

注：用于中药复方非临床药理研究的动物模型包括有疾病动物模型、证候动物模型、病证结合动物模型。

3.4

疾病动物模型 animal model of disease

具有人类疾病模拟性表现的动物实验对象和材料。

注：用于中药复方非临床药理研究的疾病动物模型，是在中医药理论的指导下，可全部或部分模拟人类疾病的临床表现或发病机理的动物模型。模型复制条件应可控，实验结果可重复。根据模型获得途径和方法有自发性

动物模型、诱发性动物模型、遗传工程动物模型、免疫缺陷动物模型等。

3.5

证候动物模型 animal model of TCM syndrome

将中医证候特征在动物身上进行模拟，可从整体、器官、组织、细胞、分子等多个层次反映中医证候的生物学基础。

注：从模型获得方法上来看，证候动物模型可归属于诱发性或实验性模型，应具备重复性、可靠性和可控性特点。证候动物模型可用于阐明中药复方对中医证候的调节效果与机理。

3.6

病证结合动物模型 combination of disease and syndrome animal model

在动物身上同时模拟现代医学疾病和中医证候的临床表现并兼顾中西医病因（中医致病因素和现代发病机理），将疾病与证候造模因素相叠加，从而形成的某一特定病证模型。

注：此类模型的造模因素复杂，模型的系统评价要求高，但在中药复方药效与机理评价上具有兼顾中西医的综合优势。

3.7

中药复方药效学评价指标 pharmacodynamic evaluation indicators for TCM formulae

用于评价中药有效性的观察指标，主要涉及一般表型、病理形态学、生理生化、分子生物学等检测指标。在证候或病证结合模型中，往往还涉及中医证候特征相关指标，如主症、次症、兼症、舌脉象等。

3.8

主要药效学指标 primary pharmacological indicator

在动物模型上用于与实验主要目的、结局终点最有关、最可信证据的药效指标，是评价中药复方有效性的主要指标，是支持中药复方进入临床试验评价有效性的最重要证据之一。

3.9

次要药效学指标 secondary pharmacological indicator

在动物模型上用于与实验次要研究目的相关的药效指标，或者用于有效性的支持性或辅助性指标，注：安全药理学相关指标不在本文件的范围。

3.10

中药复方药物代谢及动力学 pharmacokinetics of TCM formulae

研究中药复方在机体内代谢处置过程的一门科学，包括中药复方及其活性成分在体内的吸收 (Absorption)、分布 (Distribution)、代谢 (Metabolism) 和排泄 (Excretion) (简称 ADME) 的定性定量描述其动态变化过程及作用规律，并借助于动力学原理，用数学函数加以定量描述其体内“量-时-效”关系。

3.11

中药整合药理学 integrative pharmacology of TCMs

在中医理论指导下，从分子、细胞、组织、器官、动物等多个层面全面探讨中药多成分与人体相互作用的一门交叉学科。

注：其核心内容是从直接调控作用、间接调控作用、辅助调控作用等途径构建中药化学成分定性和定量的药代动力学-药效学（Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, PK-PD）相关性，用于中药复方活性成分的辨识、药理机制和配伍机制的阐明等。

3.12

中药直接调控作用 direct effects of TCMs

中药复方成分通过体内药物代谢处置过程，其原型成分和/或代谢产物有效到达靶组织或靶细胞，通过靶点（群）对机体的调节作用。

3.13

中药间接调控作用 indirect effects of TCMs

中药复方成分未能有效到达疾病靶器官或靶组织，在疾病靶器官或靶组织以外诱导产生中间媒介物质，进而发挥跨器官或者跨组织的治疗或调节作用。

3.14

中药辅助调控作用 auxiliary effects of TCMs

中药复方成分通过调控转运体或药物代谢酶等产生成分-成分相互作用，从而改变中药复方其它活性成分的药代动力学行为，进而辅助发挥对机体调节作用。

3.15

中药复方药物动力学与药效动力学关联 pharmacokinetics (PK)-pharmacodynamics (PD) of TCM formulae; PK/PD

研究中药复方多成分体内过程的动态变化规律和中药复方对机体的作用及规律的一门交叉学科，从整体和动态的角度探讨中药复方多成分的“药物浓度-时间-效应”三维关系。

注：包括中药复方多维度“PK-PD”定性关联、中药多组分网络效应“PK-PD”定量关联等。

3.16

中药复方体外药理学 in vitro pharmacology of TCM formulae

中药复方非临床药理学的一个重要研究领域，是研究中药复方作用机制的重要手段，是在离体条件下研究中药复方与生命体的相互作用及作用规律的一门科学。

注：当前体外模型主要包括离体器官、离体组织、类器官、细胞、亚细胞器、酶、受体和离子通道等。虽然体外药理学模型难以模拟生物体内的实际状况，但是，其可以作为整体药理学研究的重要补充，是观察药物成分与细胞及亚细胞器直接作用的重要手段。

3.17

网络靶标 network target

生物分子网络中，能够机制性关联药物与疾病，并定量描述药物发挥调节作用的关键网络环节。

注：包括关键分子、关键通路或关键模块等。

4 总体原则

4.1 构建中药复方有效性的完整证据链体系

在中药整合药理学指导下，以“物质-药代-药效”为核心，通过整体与局部、宏观与微观的整合研究，构建中药复方有效性的完整证据链体系，实现从全景式表征到精准机制研究，体现系统论与还原论的统一。选择合适的动物模型进行药效学评价是关键。在此基础上，运用系统生物学、大数据、人工智能、表型组学等前沿技术，从直接作用、间接作用、辅助作用等方面，阐明中药复方的物质基础与机体的相互作用及规律，解析中药复方整体机制。针对主效应，建立多成分与生物效应的“PK-PD”定量关联模型，突破经典“药动/药效”研究局限，提升中药复方药理学和新药研究水平，推动学科发展。

4.2 构建适宜的动物模型与合理的中药复方药效评价体系

中药复方非临床药理研究应以中医药理论为指导，以临床实践为基础，构建动物模型时需考虑疾病和证候两个维度与临床的相关性。同时，提升动物模型的可操作性、可行性、稳定性和重复性。在药效学评价中，注重与临床疗效评价指标的关联性，研究指标之间的关联性和层级性，实现主观指标的客观化和定量化，提升药效的可测性。进一步对动物模型和药效评价进行标准化研究，确保药效的可重复性。在此基础上，开展中药复方的药物代谢及动力学、作用分子机制研究，促进中药复方药理学基础研究与临床研究的相互转化。

4.3 建立科学、合理、规范的技术指南

本文件强化分类指导，依据不同研究目的，提出相应解决方案和技术要求，科学规范指导中药复方非临床药理研究。研究目的分为基础研究和新药研发。基础研究针对有充分中医药理论和人用经验支持的中药复方（如经典名方、临床经验方等），通过非临床药理研究明确其药效物质基础、药理作用和分子机制，为优化组方和中成药二次开发提供依据。新药研发分为以下几种情形：对于有充分人用经验支持的中药复方新药，非临床药理研究虽非必要，但可为临床试验疗效指标选择提供参考；对于源于实验研究或缺乏人用经验的中药复方新药，非临床药理研究是必要的，分为成药性评价和注册申报两个阶段，前者侧重于药材筛选、炮制工艺等关键信息对比，为处方优化和工艺筛选提供依据；后者需提供规范性和科学性的有效性研究资料，明确药理作用及药效学特点，为临床疗效研究提供依据。根据《中药注册管理专门规定》，药用物质基础清楚、作用机理基本明确的中药新药可列入优先审评审批范围，本文件为相关研究提供指导，也为优先审评审批提供参考。

5 一般要求

5.1 中药复方供试样品

5.1.1 依据研究目的不同，对中药复方供试样品（简称“供试样品”）的要求如下：

- a) 在用于基础研究时，一般需要与临床实际应用相一致，明确中药复方的处方组成、药材基原、药用部位、炮制方法、剂量、用法用量、质量控制等基本信息；
- b) 在进行药材基原等专业性强的鉴定时，需提供鉴定人或鉴定机构的信息，从而保证信息来源的可靠性和可追溯性。样品制备可以是在实验室的小试样品或中试及以上规模的样品。

5.1.2 新药研发可分为。

- a) 有充分的中医药理论和人用经验支持的中药复方新药研发；供试样品应与临床实际应用相一致，明确并固定药材基原、药用部位、产地、采收期、种植养殖方式、固定药物组成及配比、制备工艺等信息，并注明药材及处方以及生产厂家等信息。用于新药注册审评时，一般应采用中试或以上规模；如不采用中试样品，应有充分的理由；如果由于给药容量或给药方法限制，可采用提取物（如浸膏、有效部位等）进行试验。
- b) 来源于实验研究或缺乏人用经验的中药复方新药研发分为：
- 1) 成药性评价阶段，供试样品主要侧重于对方剂组成、药材基原及产地、药用部位、炮制方法、剂量、用法用量等信息的对比研究，为关键信息选择提供科学依据，并且其样品制备为实验室的小试样品即可；
 - 2) 注册申报阶段，供试样品要求与有充分的中医药理论和人用经验支持的中药复方对供试样品的要求相一致。

在基础研究和优先审评研究时，应给出中药复方药效物质及作用机制，为此，应对供试样品进行化学成分系统分析，实现其物质基础基本清晰。供试样品的要求详见表 1。

表 1 受试中药复方样品要求（推荐意见 1）

适用情形	总体要求	具体要求
基础研究	试验样品一般需要与临床实际应用相一致，可采用小试及以上规模的样品；如果由于给药容量或给药方法限制，可采用提取物（如浸膏、有效部位等）进行试验	(1) 明确药材相关信息，如基原、药用部位、产地、采收期、种植养殖、产地加工方法等； (2) 明确饮片炮制相关信息，包括炮制方法、炮制工艺、炮制辅料等信息； (3) 明确处方组成、处方用量、处方来源等信息； (4) 明确供试样品制备工艺及制备参数等信息，包括提取、纯化、浓缩、干燥以及制剂工艺、储存条件等信息，并对试验中所用溶媒和/或辅料等应标明批号、规格、生产厂家； (5) 明确供试样品及其药材质量控制相关信息，应提供研制单位或第三方检测机构的质量评价报告； (6) 明确物质基础信息，可对受试中药复方的化学成分进行系统鉴定，并对主要药效成分进行定量分析，使得其物质基础基本清晰，并保障其质量稳定可控

表 1 受试中药复方样品要求（推荐意见 1）（续）

适用情形		总体要求	具体要求
新药研究	有充分中医药理论和人用经验支持的中药复方	试验样品需与临床实际应用相一致，用于新药注册审评的样品，一般应采用中试或以上规模；如不采用中试样品，应有充分的理由；如果由于给药容量或给药方法限制，可采用提取物（如浸膏、有效部位等）进行试验。同时，需要明确并固定药材基原、药用部位、产地、采收期、种植养殖方式、固定药物组成及配比、制备工艺等信息，并注明药材及处方以及生产厂家等信息	<p>(1) 明确并固定药材信息，包括基原、药用部位、产地、采收期、种植养殖方式等；</p> <p>(2) 明确并固定饮片炮制信息，包括炮制方法、炮制工艺、炮制辅料等信息；</p> <p>(3) 明确并固定处方组成及配比等信息；</p> <p>(4) 明确并固定制备工艺，包括提取、纯化、浓缩、干燥以及制剂工艺、储存条件等信息，并对试验中溶媒和/或辅料等应标明批号、规格、生产厂家；</p> <p>(5) 提供供试样品及其药材质量控制相关信息，对多批次受试中药复方进行化学指纹图谱相似性评价，保障质量稳定性，同时提供研制单位或第三方检测机构的质量评价报告；</p> <p>(6) 应注明生产企业，并注明其名称、来源、批号、含量（或规格）、保存条件及配制方法等；</p> <p>(7) 对于走优先审评的中药复方新药，对供试样品应明确物质基础，可对受试中药复方的化学成分进行系统鉴定，并对主要药效成分进行定量分析，使得其物质基础基本清晰，并保障其质量稳定可控</p>
	来源于实验研究或缺乏人用经验的中药复方		
	成药性评价	对供试样品的一个或者几个关键信息进行对比研究，为某一关键信息选择提供科学依据。一般可采用小试及以上规模的样品	<p>(1) 明确或对比研究药材相关信息，包括基原、药用部位、产地、采收期、种植养殖方式、产地加工方法等信息；</p> <p>(2) 明确或对比研究饮片炮制相关信息，包括炮制方法、炮制工艺、炮制辅料等信息；</p> <p>(3) 明确或对比研究处方相关，包括处方组成、处方用量等信息；</p> <p>(4) 明确或对比研究制备工艺相关信息，包括提取、纯化、浓缩、干燥、制剂工艺、储存条件等</p>

表 1 受试中药复方样品要求（推荐意见 1）（续）

适用情形	总体要求	具体要求
新 药 研 究	来源于实验研究或缺乏人用经验的中药复方	
	正式新药注册申报	<p>对供试样品的相关要求，其要求与有充分的中医药理论和人用经验支持的中药复方对供试样品的要求相一致</p> <p>(1) 明确并固定药材信息，包括基原、药用部位、产地、采收期、种植养殖方式、产地加工方法等信息；</p> <p>(2) 明确并固定饮片炮制信息，包括炮制方法、炮制工艺、炮制辅料等信息；</p> <p>(3) 明确并固定处方组成及配比等信息；</p> <p>(4) 明确并固定制备工艺，包括提取、纯化、浓缩、干燥以及制剂工艺、储存条件等信息，并对试验中溶媒和/或辅料等应标明批号、规格、生产厂家；</p> <p>(5) 提供供试样品及其药材质量控制相关信息，对多批次受试中药复方进行化学指纹图谱相似性评价，保障质量稳定性，同时提供研制单位或第三方检测机构的质量评价报告；</p> <p>(6) 应注明生产企业，并注明其名称、来源、批号、含量（或规格）、保存条件及配制方法等信息；</p> <p>(7) 对于走优先审评的中药复方新药，对供试样品应明确物质基础，可对受试中药复方的化学成分进行系统鉴定，并对主要药效成分进行定量分析，使其物质基础基本清晰，并保障其质量稳定可控</p>

5.2 给药途径、给药剂量和给药次数

给药途径、给药剂量和给药次数等要求详见表 2。

表 2 受试中药复方的给药途径、给药剂量和给药次数（推荐意见 2）

适用情形	具体要求
基础研究	<p>(1) 给药途径应与临床已用药途径一致，例如：口服、外用等；</p> <p>(2) 给药剂量应以临床使用剂量相一致或具有相关性，一般设置低、中、高三个剂量组；</p> <p>(3) 依据临床每天给药次数和临床（拟）用药疗程，设计合理的给药次数和给药周期；并根据实验目的，可采用单次给药或多次给药</p>

表 2 受试中药复方的给药途径、给药剂量和给药次数（推荐意见 2）（续）

适用情形		具体要求
新药研究	有充分中医药理论和人用经验支持的中药复方	<p>(1) 给药途径应与临床人用经验的给药途径一致，例如：口服、外用等，但是中药静脉注射剂在啮齿类动物可采用腹腔注射替代；</p> <p>(2) 给药剂量应以临床人用经验的使用剂量相一致或具有相关性，一般设低、中、高三个剂量组，考察量效关系；</p> <p>(3) 依据临床人用经验的给药周期，设计合理的给药次数；并根据实验目的，可采用单次给药或多次给药；</p> <p>(4) 与临床人用经验的给药周期，设计合理的持续给药时间。根据实际人用经验和临床治法治则，确定合适的给药时间，可考虑开展时辰药理学相关研究</p>
	来源于实验研究或缺乏人用经验的中药复方	
	成药性评价	<p>(1) 可开展不同给药途径的比较试验，参考药效学指标和主要活性成分的生物利用度，明确拟用给药途径的优势和风险，为给药途径的选择提供充足依据；</p> <p>(2) 可开展剂量探索实验，从主要药效指标、次要药效指标、安全性指标等方面综合确定中药复方新药用药剂量；</p> <p>(3) 可参考中药复方受试物的药效动力学和药代动力学特性，合理设计给药次数。</p> <p>(4) 根据实际人用经验和临床治法治则，确定合适的给药时间，可考虑开展时辰药理学相关研究</p>
	正式新药注册申报	<p>(1) 给药途径应与临床拟用药途径一致，例如：口服、外用等；</p> <p>(2) 在成药性剂量探索试验基础上，并与临床拟用剂量相一致或相关，合理设计剂量，一般设低、中、高三个剂量组，考察量效关系。</p> <p>(3) 可依据临床拟用给药周期，设计合理的给药次数；也可依据成药性评价结果，设计合理的给药次数；并根据实验目的，可采用单次给药或多次给药。</p> <p>(4) 持续给药时间：与拟临床给药周期，设计合理的持续给药时间。根据实际人用经验和临床治法治则，确定合适的给药时间，可考虑开展时辰药理学相关研究</p>

5.3 动物实验设计、样本数及对照研究

5.3.1 实验设计

应遵循随机、对照、重复、科学合理，以及减少（Reduction）、替代（Replacement）和优化（Refinement）的 3R 原则。常用的实验动物包括线虫、斑马鱼、小鼠、大鼠、豚鼠、金黄地鼠、家兔、比格犬等。

5.3.2 样本数

依据动物的种类和研究目的不同，实验动物的样本数可有所变化，特别是成药性评价可适当减少实验动物的数量。原则上动物应雌雄各半，当临床拟用于单性别时，可采用相应性别的动物。

5.3.3 对照试验

试验设计宜考虑采用合理的空白对照、阴性对照及阳性对照。阳性对照药物的选择至关重要，应遵循“同类可比，公认有效”或“疗效确切，齐同可比”的原则，即：选择的阳性对照药物应与试验药物属于同一类别，即具有相似的药理作用或治疗机制。在试验设计和实施过程中，应确保试验药物和阳性对照药物在剂量、给药途径、治疗周期等方面具有可比性；阳性对照药应疗效确切，被广泛认为对特定疾病、证候或症状有效的临床药物。根据试验目的和动物模型不同，选择合适的阳性药物，如：在疾病动物模型上开展实验，建议选择疾病治疗的一线西药作为对照；在证候动物模型上开展实验，建议选择公认有效的中药复方作为对照；在病证结合动物模型上开展实验，建议选择对疾病治疗的一线西药或公认有效中药复方作为对照；中药复方作为辅助治疗药物，是在西医用药基础上加用中药复方以改善临床症状、提高生活质量等，可选择疗效明确或使用广泛的辅助药物作为对照。

6 主要研究内容

6.1 非临床药效学模型选择及评价

6.1.1 动物模型的构建及评价

6.1.1.1 实验动物的要求

为了确保实验结果的可靠性、准确性和可重复性，依据实验研究目的，应综合考虑多个因素，包括物种一致性、遗传背景、微生物状况、年龄与体重、性别、健康状况、伦理与法律要求以及饲养条件等，选择合适的实验动物。实验动物应符合国家有关规定的等级要求，应提供包括生产单位、生产许可证编号、动物品种品系、动物质量等级、动物规格、质量检测日期、质量检测单位等信息。

在动物试验开展前，应经过单位伦理委员会的审批通过并提供相关编号。实验动物在造模前，应进行环境和生活方式的适应性饲养。实验动物的使用和研究时，应遵循“减少、代替、优化”的“3R”原则。

6.1.1.2 动物模型的选择及评价

动物模型可分为疾病动物模型、证候动物模型、病证结合动物模型。依据研究目的、中药复方的临床定位和处方特点等，科学合理选择和使用动物模型。

为探讨中药复方对疾病的药理作用及分子机制，应选择本领域公认的、应用广泛的疾病动物模型开展研究。同时，在疾病动物模型选择时宜考虑在解剖、病理、生理、机能、代谢等与临床疾病特征之间的相似性，并且还应评价疾病动物模型的重复性、可靠性、经济实用性等，详见表3（疾病动物模型）。

证候动物模型造模方法有中医病因造模、药物造模、直接的病理造模、病因病理结合型模型等。为探讨中药复方对证候治疗的作用及分子机制，一般来说，应选择已经构建好的、相对成熟的证候动物模型开展研究。证候动物模型不仅在主症、次症、舌脉等与临床中医证候具有较好对应性，还应在特定的病理、生理、机能、代谢等方面具有相似性。如果该证候动物模型已经从症状（本证）、病因（正

证)、治疗(反证)、相关因素(佐证)和客观指标(佐证)等对证候动物模型进行了科学性评估,选择的理由更加充分,可优先选择。同时,还应评价证候动物模型的重复性、可靠性、经济实用性等,详见表3。

表3 动物模型选择基本要点(推荐意见3)

基本要点	疾病动物模型	证候动物模型	病证(症)结合动物模型
文献调研及分析	尽可能选择本领域公认的、应用广泛的疾病动物模型开展相关研究	应选择已构建好的、相对成熟的证候动物模型开展相关研究	在病证(症)结合动物模型选择时,不仅从主症、次症、舌脉等与中医证候能对应上,而且也要从病理、生理、机能、代谢、结构等方面与西医疾病也能对应上
相似性评价	复制的动物模型应尽可能在解剖、病理、生理等方面近似于人类疾病。一般来说,与人类疾病完全相同的自发性动物模型较难获得,往往是诱发性或实验性动物模型。在复制动物模型时,不仅要在充分利用不同品种品系实验动物存在的某些特殊反应,在动物的选择上加以注意,而且要在实验方法上不断探索改进	证候动物模型不仅在主症、次症、舌脉等与临床中医证候能对应上,还需要在特定的病理、生理、机能、代谢、结构等与临床具有相似性	/
科学性评价	/	从症状(本证)、病因(正证)、治疗(反证)、相关因素(佐证)和客观指标(佐证),对证候动物模型与临床证候之间进行科学评估	在病证(症)结合动物模型选择时,需从症状(本证)、病因(正证)、治疗(反证)、相关因素(佐证)和客观指标(佐证),对证候动物模型与临床证候之间进行评估
重复性评价	理想的人类疾病动物模型应该是标准化的,可重复再现的。应在动物品种、品系、年龄、性别、体重、健康状况、饲养管理,在实验环境条件、实验方法步骤、药品生产厂家、用药情况、实验操作技术等方面进行控制并保持一致	理想的人类疾病动物模型应该是标准化的,可重复再现的。应在动物品种、品系、年龄、性别、体重、健康状况、饲养管理,在实验环境条件、实验方法步骤、药品生产厂家、用药情况、实验操作技术等方面进行控制并保持一致	理想的人类疾病动物模型应该是标准化的,可重复再现的。应在动物品种、品系、年龄、性别、体重、健康状况、饲养管理,在实验环境条件、实验方法步骤、药品生产厂家、用药情况、实验操作技术等方面进行控制并保持一致

表 3 动物模型选择基本要点（推荐意见 3）（续）

基本要点	疾病动物模型	证候动物模型	病证（症）结合动物模型
可靠性评价	复制的动物模型应力求可靠地反映人类疾病全部或者部分特性，可特异性地反映该种疾病或某种机能、代谢、结构变化，同时具备该病的主要症状和体征，并经受一系列检测得以证实	复制的动物模型应力求可靠地反映中医证候在临床上的相关特征，可通过宏观表征与微观指标对接，构建人与动物四诊转换模式。通过中医临床证候的深入研究，明确其病理、生理、机能、代谢、结构等方面特征，在此基础上，开展相似性评价。可通过有效经典方药反向验证，提高证候动物模型的科学性和可靠性	复制的动物模型应力求可靠地反映中医证候在临床上的相关特征，可通过宏观表征与微观指标对接，构建人与动物四诊转换模式。通过中医临床证候的深入研究，明确其病理、生理、机能、代谢、结构等方面特征，在此基础上，开展相似性评价。可通过有效经典方药反向验证，提高证候动物模型的科学性和可靠性
可控制性及经济适用性评价	复制动物疾病过程中，要能便于控制其疾病的发展，有些动物对某些致病因子特别敏感，极易死亡，难以控制，也不适宜复制动物模型。同时，复制动物模型时，宜尽量做到方法容易执行和合乎经济原则	复制动物疾病过程中，要能便于控制其疾病的发展，有些动物对某些致病因子特别敏感，极易死亡，难以控制，也不适宜复制动物模型。同时，复制动物模型时，宜尽量做到方法容易执行和合乎经济原则	复制动物疾病过程中，要能便于控制其疾病的发展，有些动物对某些致病因子特别敏感，极易死亡，难以控制，也不适宜复制动物模型。同时，复制动物模型时，宜尽量做到方法容易执行和合乎经济原则

病证（症）结合即西医辨病与中医辨证相结合，是目前中医临床诊疗的主要模式之一。为探讨中药复方对病证治疗的作用及分子机制，应选择病证（症）结合动物模型开展研究。病证（症）结合动物模型的研制思路主要包括三种：一是中西医结合多因素复合造模，即在现代医学病因复制疾病动物模型基础上，同时依据中医病因病机（如六淫、饮食、劳倦、情志等）复制证候模型，使模型动物同时兼备疾病和证候（症状）特征；二是西医疾病模型基础上探寻中医证候，即在西医疾病模型成模过程中或成模后，动态观察并采集实验动物症状、体征及实验室指标，综合分析并归纳疾病形成过程中“证候”的动态演变过程、特点，从而确定某一特定的病证结合模型；三是证候模型基础上探寻西医疾病类型，即依靠中医传统病因造模方式对动物进行初步环境因素模拟，通过观察宏观表征、检测理化指标以及代表性方药反证等方式，建立证候动物模型后，以此寻找具有关联性的临床疾病进行验证。在病证结合动物模型选择时，不仅从主症、次症、舌脉等与中医证候能对应上，而且也要从病理、生理、机能、代谢、结构等方面与西医疾病也能对应上。如果该病证结合动物模型已经从症状（本证）、病因（正证）、治疗（反证）、相关因素（佐证）和客观指标（佐证）等对证候动物模型进行了科学性评估，选择的理由更加充分，可优先选择。同时，还要评价证候动物模型的重复性、可靠性、经济适用性等，详见表 3。

动物模型需在临床研究中进一步验证。复制过程中一旦出现与人类疾病不同的情况，应分析其差

异的性质和程度，正确评估其价值。

6.1.2 中药复方体外药理学模型的构建及评价

当前中药复方体外药理学（简称体外药理学）评价模型包括离体器官、离体组织、类器官、细胞、细胞器、酶活性、分子相互作用等评价模型。为提高科学性，可依据中药复方在临床或者动物模型上所涉及到的关键药效环节、关键作用机制及分子靶点等，选择与体内具有一致性或关联性的体外药理学评价模型。不同层级的体外药理学评价模型，需要考察的因素不一样，其推荐意见也不一样，详见表 4。

表 4 不同层级的体外药理学评价模型的考察因素（推荐意见 4）

体外药理学评价模型	考察因素
离体器官/组织评价模型	宜考虑器官/组织种属、解剖学部位（离体肠平滑肌：结肠、回肠等）、造模方式、药物因素（含药血清、含药肠吸收液、提取物或制剂溶液等）、离体培养环境等因素，对中药复方药理学作用及其强度的影响
类器官评价模型	宜考虑类器官的组织形态学、病理学特征、异质性和稳定性、分子生物学特性、药物因素（含药血清、含药肠吸收液、提取物或制剂溶液等）等方面，对中药复方药理学作用及其强度的影响
细胞/细胞器评价模型	应进行细胞STR鉴定，考虑细胞种属来源、细胞株/原代、细胞遗传背景（基因阳性/阴性表达）、共培养与否及方式、造模方式、药物因素（含药血清、含药肠吸收液、提取物或制剂溶液等）、培养基及培养环境等因素，对中药复方药理学作用及其强度的影响
酶活性评价模型	宜考虑酶浓度、反应环境（pH值、离子强度、辅因子、洗涤剂等）、底物（天然底物、合成底物）浓度、抑制剂机理（竞争性、非竞争性和不竞争性）和反应时间等因素，对中药复方药理学作用及其强度的影响
基于虚拟筛选的分子相互作用评价研究模型	宜考虑分子相互作用的不同计算方法和预测模型之间的差异，建议采用不同的方法进行评价和对比，综合考量预测结果的可靠性，一般需要对预测结果进行实验验证。常用的计算方法和预测模型：基于网络结构的模型、基于序列的模型、基于结构的模型、基于基因组的模型、基于基因本体论的模型，基于深度学习的模型和大规模预测模型等

体外药理学研究的给药方式可分为混合物给药和单体成分给药。混合物给药又可分为直接加药法、含药血清法、含药肠吸收液法等。关于每一种给药方式的优缺点，详见表 5。从给药方式来看，关键是与临床或者动物模型上靶组织/细胞等药效物质基础具有一致性。可采用类器官、微流控芯片等前沿技术，研制出符合中药复杂体系特点的体外“药动-药效”动态复合新模型。为保证实验的准确性和重复性，体外药理学实验进行样本数和试验次数重复。实验组别应设置空白对照或阴性对照组及溶媒对照组，必要时设置阳性对照药组。供试药物组剂量设计应综合考虑临床人拟用剂量、预试验结果、其它试验信息等。一般情况下，供试药物应至少设计 3 个剂量，进行量效关系探索研究。观察和检测指标的选择应结合体内动物实验，以敏感特异性为基本原则，同时补充和丰富体内实验的研究结果，深

入解析中药可能的作用机制。

表 5 不同给药方式优缺点及适用场景（推荐意见 5）

药物类型	给药方式	优缺点
混合物	直接加药法	简单便捷，但提取物中杂质如鞣质、无机盐等成分影响离体组织及细胞的活性，可能干扰实验结果；由于胃肠道和血脑等屏障功能、以及胃肠道消化和体内药物代谢等，直接加药法与中药复方在体内物质种类和比例之间一致性差，其研究结果往往受到质疑
	含药血清法	含药血清法相对接近中药复方在体内发挥直接作用的实际，但是存在血清基质干扰大、药物浓度低、假阳性或假阴性等问题，一般适合于口服制剂直接调控作用的体外药理学评价的给药方式。需要注意的是，含药血清除了包含吸收入血的药物成分外，可能包含经宿主或肠道微生物代谢转化产生的次生代谢产物与内源性代谢物，因此，含药血清所产生效应的药效物质基础仍十分复杂
	含药肠吸收液法	含药肠吸收液法从模拟体内“药动-药效”动态关联角度建立的一种中药复方的体外药理研究方法。目前主要使用外翻肠囊法、Caco-2等制备含中药的肠吸收液，再进行体外活性评价及机制研究。主要用于中药复方以“原型成分”作为主要药效物质时，对其直接作用的体外药理学评价时的给药方式。但对中药复方以“代谢产物”作为主要药效物质时不适用
中药单体成分	中药单体成分给药与化学药物评价方法一致	该给药方式可用于从中药复方中筛选具有活性的化学成分，有助于辨识中药复方的关键药效成分及药理学机制探讨

单体成分给药是通过体外药理学模型评价中药复方中单体成分的药理作用及分子机制。在基于动物模型明确中药复方的关键作用途径、药效环节、药理作用或药效物质的基础上，开展单体成分体外药理学研究。

6.2 中药复方药效学评价

中药复方具有“一方多效”、“一方多能”等现象。中药复方药效学评价指标包括表型指标、生理参数指标、生化指标、病理学指标、影像学指标、组学评价指标、中医证候症状相关指标等，详见表 6。

表 6 中药复方药效学评价指标体系（推荐意见 6）

药效指标类型	<p>(1) 表型指标：动物体征（精神状态、活动、呼吸、饮食、饮水、排便等），体重、死亡率、存活率、生存期等。考察死亡率、存活率、生存期时，以保证数据精度。</p> <p>(2) 生理参数指标：根据动物模型，结合临床选择较为公认的生理参数指标（体温、心电图、神经功能）等。</p> <p>(3) 生化指标：根据动物模型，结合临床尽量选择专属性强的生化指标，也可以选择与疾病发病机制具有关联的蛋白质、酶、RNA、代谢物等生物指标作为补充。</p> <p>(4) 病理学指标：根据动物模型，结合临床选择领域内认可度高的病理学检指标，包括HE、免疫组化、油红、天狼星红等常见的组织学染色和检查方法。</p> <p>(5) 影像学指标：根据研究目标选择影像学评价方法和指标，如 Micro-CT 成像、多普勒超声成像、核磁影像等。</p> <p>(6) 组学评价指标：根据研究目的选择基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、脂质组或修饰蛋白组等组学，在特定层面获得与疾病或药效相关的整体信息，并结合实验验证。</p> <p>(7) 中医证候指标：中医证候模型动物、病证结合动物模型需进行中医症状证候相关指标评价，结合临床选择领域内认可度高的中医证候相关指标</p>
统计学分析	<p>遵循“重复、随机、对照”三项统计学原则，制定前瞻性统计分析计划，确定适当的统计显著性水平，包括随机化程序、缺失或异常数据的处理方法等，并注明所使用的统计方法</p>
<p>评价指标宜考虑采用宏观与微观药效指标相结合、近期药效指标与远期药效指标相结合、主要药效指标与次要药效指标相结合、客观药效指标与主观药效指标相结合、定量指标和定性指标结合、证候相关指标与疾病相关指标相结合等。对于关键药效指标，进行特异性、敏感性、准确性、可重复性、经济实用性等方面的评价，并探讨“量-效”与“时-效”关系。</p>	

针对不同维度、不同层级指标，开展指标之间关联性研究，从而寻找搭配主观症状、舌脉等不可观测和测量指标的替代客观指标，从而拓展中药药效评价指标的可测性。同时加强不同维度、不同层级指标之间关联性研究，对药效指标体系划分出合理的层次结构和逐层剖析研究，引入模糊数学和数理统计方法，对结构复杂、又相互关联的指标进行权重和关联性分析，从而实现各个药效指标不是机械组合或简单相加，各要素之间相互关联，构成一个不可分割的整体。

针对关键药效指标，中药复方药效评价指标应进行特异性、敏感性、准确性、可重复性、经济实用性等方面的综合评价，并阐述选择指标的意义、适用的范围、等级、阈值，以期能得到广泛认可和采用。并探讨中药复方的“量-效”关系、“时-效”关系研究，为中药复方的给药剂量、给药次数和周期提供科学依据。同时，对于一些存在中药复方药效指标“量-效”关系不显著或不规律现象，应该加以科学认识和合理分析。

6.3 中药复方药物代谢及动力学

6.3.1 概述

中药复方药物代谢及动力学研究是中药复方化学物质在体内时空分布的重要发展，是连接中药复方化学与药效学及其机制的桥梁。本文件是通过中药复方药物代谢及动力学研究，更好服务于中药复

方非临床药理研究，阐明中药复方作用的分子机制。在实验设计方面，尽可能与 4.2 相关内容保持一致性，包括受试中药复方样品、给药途径、给药剂量和给药次数等，鼓励使用与药效学相一致的动物模型开展中药复方药物代谢及药代动力学研究。但是在使用动物模型有难度时，也可以选用成年和健康的动物，常用动物有小鼠、大鼠、兔、豚鼠、犬、小型猪和猴等，开展中药复方药物代谢及药代动力学研究。

6.3.2 研究内容

中药复方药物代谢及动力学研究主要内容：中药复方体内移行成分的系统分析、中药复方多成分药代动力学研究、中药复方多成分与生物效应之间“PK-PD”关联等。中药复方体内移行成分的系统分析是探索中药复方在体内药物代谢反应及代谢规律的研究，包括“质变代谢”“量变代谢”等，偏于定性和半定量分析。依据中药复方的药效学特点，尤其是“时-效”关系，设计好给药后的取样时间点，取样的组织包括胃肠道内容物、血清、粪便、尿液及体内各脏器（心、肝、脾、肺、肾等）。一般选用分辨率高、灵敏度高的色谱-质谱联用法，如 UPLC-Q/TOF-MS、UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 等，对体内移行成分进行系统鉴定及分析，包括原型成分和代谢产物定性定量分析。在中药复方体内移行成分的系统分析时，要注重方法学的考察，包括对照实验（空白溶剂、阴性体内生物样品、含药体内生物样品等）、重复性保留时间偏差、标准图谱的相对丰度、检测离子的信噪比等。

6.3.3 分析方法

中药复方多成分药代动力学研究常用的分析方法主要有色谱法，包括高效液相色谱法（HPLC）、气相色谱法（GC）和色谱-质谱联用法（如 LC-MS，LC-MS/MS，GC-MS，GC-MS/MS 方法）等。在中药复方药代动力学的定量分析时，其方法学见《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》（2024 年）中的体内分析方法，包括准确度、精密度、特异性、灵敏度、重现性、稳定性、标准曲线、提取回收率、定量范围、生物介质、介质效应等。常用药代动力学参数计算软件有 3P87/3P97 实用药物动力学计算程序、DAS 统计软件、WinNonlin 软件、Kinetica 软件等，可用于计算药物浓度-时间曲线的统计矩参数来描述中药复方多成分的药物动力学特性。此外，中药复方的 ADME/PK 预测模型对于中药复方药代动力学研究也非常重要，发展符合中药特点的 ADME/PK 预测方法，引入适宜的药代动力学相关模型（PBPK、PopPK 等），形成人体 PK 预测体系，从而更好的支持中药复方的临床应用。

6.3.4 关联研究

中药复方药物动力学与药效动力学关联（PK/PD）往往具有复杂性、非线性等特点，包括中药复方多维度“PK-PD”定性关联研究、中药多组分网络效应“PK-PD”定量关联模型等。在中药复方全景式多维度“PK-PD”定性关联研究，可依据反向药代动力学原理，根据药代动力学特征，反向推测中药复方的作用途径及作用机制。如果中药复方在体内的移行成分（原型和代谢产物）主要分布在血浆和靶组织中，推测其通过直接作用发挥调控作用，以此构建“体内移行成分-作用靶点-调控通路-病证效应”多维网络定性关联。如果中药复方在体内的移行成分（原型和代谢产物）主要分布在非靶组织中，推测其可能通过间接作用实现发挥跨器官（或组织）调控作用，发现中间媒介物质成为研究重点，明确中药成分与中间媒介物质之间调控作用及调控关系，以此构建“体内移行成分-中间媒介物质-跨器官调控作用-调控通路-病证效应”多维网络定性关联。在辅助调控作用方面，可从中药复方与化学药物、中药复方本身（药材与药材、有效部位与有效成分、成分与成分等）开展药物相互作用研究，也可以

重点针对药代标志物开展药物相互作用研究，并从转运体、药物代谢酶等探讨发生药物相互作用的机制。

在中药多组分网络效应“PK-PD”定量关联模型研究时，在“化学物质-作用靶标-网络靶标-病证效应”完整证据链体系研究基础上，可从化学成分含量、体内暴露量、生物活性强度、生物网络拓扑特征等方面，系统辨识中药复方的药代标志物，并明确其主要病证效应相关生物标志物。然后，可运用基于熵的神经网络多目标优化技术、基于改进蚁群算法的 LARS 回归多目标优化技术等符合中药数据特点的计算方法，创新性建立中药多组分网络效应“PK-PD”定量关联模型，并将网络效应的“PK/PD”模型与总量统计矩算法关联起来，用统计学来描述中药复方“量-时-效”作用规律，深入阐释中药复方与整体药效学之间“量-时-效”关系。

6.4 中药复方作用的分子机制研究

中药复方作用的分子机制研究，是以中药整合药理学策略为指导，通过系统生物学、大数据和人工智能、单细胞组学、空间组学等新兴前沿技术，从整体性探讨中药复方的复杂作用分子机制，同时，聚焦方剂主效应，从直接作用、间接作用等深入研究中药复方复杂多成分与方剂主效应之间调控作用及调控关系，实现从中药复方全景式复杂作用分子机制到精准式深入机制研究，形成了系统论、还原论、控制论的整合研究模式。中药复方作用的分子机制研究，包括中药复方全景式分子机制预测研究、中药复方主效应的确定及相关分子机制挖掘、基于三条作用途径的中药复方多维度“PK-PD”定性关联研究、中药多组分网络效应“PK-PD”定量关联模型等。

在中药复方全景式分子机制预测可通过以下几种方式获得：转录组学、蛋白质组学、代谢组学，以及单细胞组学、空间组学等组学技术，对动物模型（阴性对照组、模型组、给药组等）进行高通量测序或检测，并通过生物学信息学分析等获得与中药复方与药效相关的差异性分子；也可通过临床样品或动物样品已有的测序结果，获得与中药复方药效相关的分子基础，但是宜考虑与已开展动物试验的相关性和科学合理性；也可通过 MalaCards、OMIM、HPO 等疾病表型数据库以及 SoFDA、SymMap 等中医药数据库，获得与中药复方药效相关的分子基础，但是在数据收集时要注重数据信息的完整性和规范性，对数据来源和筛选进行合理性评价，保障数据的科学可靠性。

在全景式机制预测的基础上，可从节点与边的特征、网络的凝聚性、网络的可分割性、网络模块性、网络基序等生物网络分析技术，结合药效学特点等信息，确定中药复方的主效应，并挖掘与其相关的分子机制。针对中药复方病证效应关键分子机制，应该通过聚合酶链式反应（PCR）、免疫印迹实验（WB）、酶联免疫吸附测定（ELISA）等分子生物学方法进行验证，保证研究结果可靠性。

依据中药多成分与生物效应之间“PK-PD”关联模式，中药复方作用途径可分为中药直接调控作用、中药间接调控作用、中药辅助调控作用等。作用途径不同，其研究思路和研究内容存在差异，推荐意见详见表 7。中药直接调控作用主要研究内容包括中药达靶成分鉴定分析、达靶成分活性评价、直接作用靶点确定、中药达靶成分调控关系研究、中药复方多成分协调作用及机制研究等。中药间接调控作用主要研究内容包括跨器官调控现象的确定、中间媒介物质发现、中间媒介物质跨器官调控作用及机制研究、中药复方成分与中间媒介物质之间调控关系研究等。中药辅助调控作用主要研究内容包括辅助调控作用发生的确认、基于辅助调控作用的中药复方多成分“PK-PD”协同关联研究、中药复方多成分辅助调控作用分子机制研究等。以三条作用途径为切入，形成中药“化学物质-作用靶标-网络靶标-病症效应”中药复方有效性证据链体系，提升中药复方非临床药理研究水平，拓宽其研究视野。

表 7 中药复方的不同作用途径研究内容及其要求（推荐意见 7）

作用途径	研究内容	要求
直接调控作用	中药达靶成分分析	根据疾病的靶器官信息，通过ADME/PK预测模型，获得潜在被吸收进入体内且达到疾病靶组织的中药移行成分（原型成分及代谢产物），即中药达靶成分；可从血液、靶器官、靶组织、靶细胞等明确中药达靶成分
	中药达靶成分的体外活性评价	针对关键病证效应，通过体外药理学模型对中药达靶成分进行体外活性评价
	中药达靶成分直接作用靶点研究	可基于虚拟预测的中药达靶成分的潜在直接作用靶点；或基于文献报道的中药达靶成分直接作用靶点；通过实验评价方法，利用化学生物学（引入生物素、炔基或叠氮等的活性成分探针）或非标记方法（DARTS, CETSA和TPP），对作用靶点进行鉴定；可通过氨基酸突变实验、中药成分与作用靶点之间复合物晶体等，开展达靶成分与直接作用靶点的作用模式及作用位点研究
	中药达靶成分调控关系研究	针对中药达靶成分，通过基因敲除/过表达等技术，开展中药“达靶成分-直接靶点-分子通路-病症效应”调控关系研究
	中药复方多成分协调作用及机制研究	针对关键病证效应，可采用动物模型、细胞模型等开展中药复方多成分协调作用研究，并深入挖掘发生协同作用的分子机制
间接调控作用	确定存在间接调控作用	<p>如果存在以下现象，提示存在间接调控作用。</p> <p>a) 中药复方在疾病靶器官（组织）的移行成分暴露浓度显著低于这些成分能够在疾病靶器官（组织）起效的浓度。</p> <p>b) 通过改变给药途径（如胃肠道给药改为注射给药）提高中药复方移行成分在疾病靶器官（组织）的暴露浓度，但中药复方的药效作用没有提高或反而下降。</p> <p>c) 针对具有高暴露量移行成分的非疾病靶器官（组织），通过对该器官（组织）的切除术或抑制性操作（如实施肾上腺切除术研究补肾中药功效与肾上腺激素的关系、采用复合抗生素清除肠道菌群研究中药健脾功效与肠道菌群调节的关系等），中药复方的药效作用显著下降或消失</p>
	筛查中间媒介物质	中间媒介物质主要包括人体内的内源性活性物质(如激素、细胞因子、细胞外囊泡、气体信号分子等)，或源自肠道微生物的代谢物等，可通过转录组学、蛋白组学、代谢组学、宏基因组学等方法筛选。获得候选的中间媒介物质后，可选择合适的操控中间媒介物质的实验方法，如构建质粒、病毒载体、基因编辑动物等，对生成中间媒介物质的基因进行敲除或过表达实验，考察中药复方的药效作用变化情况，进而阐明中间媒介物质介导的跨器官调控作用。需要注意的是，某些情况下，中药复方间接调控作用可能存在不止一个中间媒介物质的情况，即多级的间接调控作用

表 7 中药复方的不同作用途径研究内容及其要求（推荐意见 7）（续）

作用途径	研究内容	要求
间接调控作用	阐明中药复方成分调控中间媒介物质的机制	中药复方成分调控中间媒介物质的作用，属于直接调控作用，可采用直接调控作用的研究思路开展研究。具体来说，可针对中间媒介物质的主要表达器官（组织），首先明确中药复方成分调控中间媒介物质表达的细胞种类，进而通过体外和体内研究，阐明中药复方成分调控中间媒介物质表达的作用通路和分子机制
	阐明中间媒介物质调控疾病靶器官的机制	中间媒介物质调控疾病靶器官的作用，属于直接调控作用，可采用直接调控作用的研究思路开展研究。具体来说，可首先明确中间媒介物质调控疾病靶器官（组织）的细胞种类，进而通过体外和体内研究，阐明中间媒介物质调控疾病的作用通路和分子机制
辅助调控作用	辅助调控作用发生的确认	可从中药复方与化学药物、药材与药材、有效部位与有效部位、成分与成分等角度，开展中药复方配伍药物代谢及动力学研究，明确配伍之后主要药效成分的药物代谢及动力学行为发生改变，确认中药复方的辅助调控作用发生及相关机制研究
	基于辅助调控作用的中药复方多成分“PK-PD”协同关联研究	从中药复方与化学药物、药材与药材、有效部位与有效部位、成分与成分等角度，开展中药复方配伍药效学及机制研究，并进一步从“药物-药物相互作用”建立中药复方多成分中药复方多成分“PK-PD”关联，为配伍增效减毒机制研究提供科学依据
	中药复方多成分辅助调控作用分子机制研究	通过“化学成分-中间媒介物质-分子通路-病证效应”多维关联网络分析，开展中药复方的辅助调控作用发生多成分“PK-PD”关联的调控分子机制研究

在全景式作用机制解析基础上，可通过无菌小鼠菌群定植、体外“药动-药效”动态复合模型等技术，阐明中药复方的主要作用途径、主要病证效应等。在此基础上，可从化学成分含量、体内暴露量、生物活性强度、生物网络拓扑特征等，进一步通过成分敲除/敲入、基因敲除/过表达等技术系统辨识中药复方的药代标志物、核心靶标等。同时，可选择与疗效相关的内源性生物标志物（群），具有灵敏度高、准确性好、特征性好，能够体现不同有效成分组合的药效活性差异，建立中药多组分网络效应“PK-PD”定量关联模型，深入阐释中药复方与整体生物学效应之间“量-时-效”关系。同时应认识到中药多组分网络效应“PK-PD”定量关联模型不同于单一成分的“PK-PD”定量关联，具有非线性、多目标、离散性等特点。

7 本文件的应用

7.1 指导基础研究

一般来说，中医药临床实践是中药复方非临床药理研究的源头和基础。在中医药临床实践过程中固定和明确中药复方的相关信息，在基础研究时应保持与中药复方样品的基本信息与临床应用相一致，

以此明确中药复方样品的处方组成、药材基原、药用部位、炮制规格、制备方法等关键信息，并保障中药复方样品的质量均一稳定，并系统表征其物质基础。在明确了中药复方在临床上使用的用药剂量、给药次数、给药周期等信息基础上，以此设计合理的中药复方在动物模型上的用药剂量、给药次数、给药周期等。在临床上明确中药复方治疗/改善证候、疾病的病理、生理、生物学基础等基础上，以此为实验动物、动物模型的选择提供依据。特别是，对中药复方进行系统的药效学评价，包括宏观药效指标和微观分子指标、主观药效指标和客观药效指标、主要药效指标和次要药效指标、近期药效指标和远期药效指标等，全面评估中药复方的药效特点，并考虑与临床疗效特点的相关性。

在此基础上，可开展中药复方复杂作用机制研究，包括中药复方药物代谢及动力学、中药复方作用分子机制研究等。中药复方药物代谢及动力学是中药复方化学物质在体内时空分布的一个发展，可从定性到定量探索中药复方的复杂物质在体内药物代谢处置过程及代谢规律。中药复方药物代谢及动力学也是中药复方化学与药效学及其机制的联系桥梁，根据中药复方药物代谢及动力学特征，可反向推导其作用途径及作用机制。针对在靶器官/组织分布高暴露量的中药复方的移行成分，重点考虑其通过直接调控作用。针对在非靶器官/组织分布的高暴露量的中药复方的移行成分，重点考虑其通过间接调控作用。针对明确的药效成分，可考察其它成分与药效成分是否存在药物-药物相互作用，重点研究辅助调控作用。

在中药复方作用分子机制研究时，可以直接调控作用、间接调控作用、辅助调控作用等作用途径为切入点进行中药复方复杂作用机制系统解析研究。作用途径不同，其研究思路和研究内容也有不同，具体如下：在直接调控作用方面，可从病证效应相关分子机制的挖掘、达靶成分的确定、作用靶点的发现、调控关系研究等进行证据获取及关联性评价；在间接调控作用方面，可从跨器官调控作用的确定、中间媒介物质发现、中间媒介物质跨器官调控作用及机制研究、中药复方成分与中间媒介物质之间调控关系研究等进行证据获取及关联性评价；在辅助调控作用方面，可从辅助调控作用的确认、多成分协同“PK-PD”关联模型建立、调控关系分子机制研究等进行证据获取及关联性评价。通过三条作用途径系统解析研究，形成中药复方“化学指纹-代谢指纹-作用靶标-调控生物网络-病证效应”多维关联证据链完整体系。在此基础上，辨识中药复方的关键药效物质、主要作用途径、核心分子机制、主要病症效应等，并构建中药多组分网络效应“PK-PD”定量模型，实现从全景式到精准式、从定性到定量开展中药复方作用分子机制研究。同时，要注重从证据的来源、证据的客观性、证据可靠性以及证据的完整性开展中药复方有效性可信度评估，从而提高中药复方非临床药理研究水平。

7.2 指导中药复方新药研发

根据《中药注册分类及申报资料要求》，将中药新药分为中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方、同名同方药。“三结合”证据体系（中医药理论、人用经验与临床试验的结合）是中药复方新药研发的核心指导原则，中药复方非临床药理研究应与“三结合”证据体系结合起来，在“拟临床思路”的指导下，全面支持中药复方新药研发。对于有充分的中医药理论和人用经验支持的中药复方，在申请临床试验和/或上市许可时可减免药效学研究，但是，通过中药复方非临床药理研究，为临床试验的疗效指标选择提供参考，促进基础与临床之间的相互转化研究。对于来源于科研或缺乏足够人用经验的中药复方，如科研方、有效部位、组分中药、成分组合新药等，应开展中药复方非临床药理研究，其非临床有效性证据作为早期对立题的重要支持，可为临床试验的开展提示重要的有效性信息。

根据《中药注册管理专门规定》，把对药用物质基础清楚、作用机理基本明确的中药新药，列入优先审评审批的情形。通过中药复方非临床药理研究，尤其是深入的分子机制研究，从而系统辨识中药复方的药效物质，为质控成分的合理选择和质量标准的科学建立提供依据，明确中药复方的作用靶点及调控分子网络，为临床精准应用提供科学依据。由此可见，通过中药复方非临床药理研究，不仅能够提升中药复方新药的研发水平，也为优先审评审批提供参考。

关于中药复方非临床药理研究用于基础研究和新药研发相关研究内容，详见表 8。

表 8 中药复方非临床药理学在基础研究和中药新药研发应用（推荐意见 8）

主要内容	相关要求		基础研究	中药复方新药研发			优先审批情形
				对于有充分的中医药理论和人用经验支持的中药复方	对于来源于实验研究或缺乏人用经验的中药复方		
					成药性评价阶段	注册审批阶段性	
中药复方样品信息	基本信息	应明确处方组成、药材基原、炮制等信息	+	+	+	+	+
	制备工艺/规模	应明确提取干燥以及制剂工艺等信息/小试及以上	+	+	+	-	+
		应明确提取干燥以及制剂工艺等信息/中试及以上	+	+	+	+	+
	物质基础	应通过定性和定量分析，使其物质基础基本清晰	+	-	-	-	+
给药方式	应在给药途径、剂量、次数等与临床用药具有一致性和相关性		+	+	-	+	+
	应在给药途径、剂量、次数等为拟开展临床用药提供科学依据		+	+	+	+	+
动物模型的选择依据	相似性评价		+	+	+	+	+
	重复性评价		+	+	+	+	+
	可靠性评价		+	+	+	+	+
	经济性评价		+	+	+	+	+
药效学指标体系构建及评价	主要药效学指标	一般表型指标	+	+	+	+	+
		生理生化指标	+	+	+	+	+
		病理形态学指标	+	+	+	+	+
		中医证候相关指标	+	+	+	+	+
		病证症相关分子	+	+	+	+	+
		组学技术及生物标志物	+	+	+	+	+

表 8 中药复方非临床药理学在基础研究和中药新药研发应用（推荐意见 8）（续）

主要内容	相关要求			基础研究	中药复方新药研发			优先审批情形
					对于有充分的中医药理论和人用经验支持的中药复方	对于来源于实验研究或缺乏人用经验的中药复方		
						成药性评价阶段	注册审批阶段性	
中药作用分子机制研究	直接作用	病证效应相关分子机制的挖掘	+	-	-	-	+	
		达靶成分的确定	+	-	-	-	+	
		作用靶点的发现	+	-	-	-	+	
		多维调控关系研究	+	-	-	-	+	
	间接作用	跨器官调控作用的确定	+	-	-	-	+	
		中间媒介物质发现	+	-	-	-	+	
		中间媒介物质跨器官调控作用及机制研究	+	-	-	-	+	
		中药复方与中间媒介物质之间调控关系研究	+	-	-	-	+	
	辅助作用	辅助调控作用的确认	+	-	-	-	+	
		多成分“药代-药效”协同作用研究	+	-	-	-	+	
		多维分子调控关系研究	+	-	-	-	+	
	以三条作用途径为切入点，构建“化学指纹-代谢指纹-作用靶标-调控生物网络-病证效应”多维定性关联网络，形成中药复方有效性完整证据链体系			+	-	-	-	+
	针对关键药效成分和主要病证效应，建立中药多成分网络靶点“PK-PD”定量关联研究			+	-	-	-	+
注：+表示建议开展的研究工作，-表示可不开展的研究工作。								

参 考 文 献

- [1] 黄璐琦. 中医药科技创新基础研究重点方向思考[J]. 中国科学基金, 2024, 38(03):383-386.
- [2] 邝安堃. 某些助阳药对大剂量皮质素所致耗竭现象的影响[J]. 中华内科杂志, 1963, 11(2):113-116.
- [3] 上海第二医学院附属广慈医院舌象研究小组. 舌象之研究(一)[J]. 上海中医药杂志, 1964, (05):1-10+14.
- [4] 刘建勋. 病证结合动物模型拟临床研究思路与方法[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014.
- [5] 段练, 刘咏梅, 王阶. 血瘀证中医证候模型的现状与展望 [J]. 中医杂志, 2017, 58 (04): 346-350+353. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2017.04.019.
- [6] 田金洲, 王永炎, 时晶, 等. 证候模型研究的思路[J]. 北京中医药大学学报, 2005, (06):18-21.
- [7] 董斐, 刘建平. 从“经验”到“证据”:循证医学促进中医药传承创新发展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37 (05): 642-647.
- [8] 肖学风, 刘昌孝. 基于代谢组学的降脂中药的作用物质基础及作用机制研究探索 [J]. 天津中医药大学学报, 2009, 28 (01): 54-56.
- [9] 王喜军. 中医方证代谢组学研究进展(2021年卷)[M]. 北京:科学出版社, 2023.
- [10] 郝海平, 郑超滴, 王广基. 多组分、多靶点中药整体药代动力学研究的思考与探索 [J]. 药理学学报, 2009, 44 (03): 270-275.
- [11] 刘艾林, 杜冠华. 网络药理学:药物发现的新思想 [J]. 药理学学报, 2010, 45 (12): 1472-1477. DOI:10.16438/j.0513-4870.2010.12.010.
- [12] 周文霞, 张永祥, 程肖蕊. “网络药理学”理论对中药复方作用机制研究的启示[C]// 中国药理学会. 第十一届全国中药药理学术大会论文摘要. 军事医学科学院毒物药物研究所;, 2010: 1.
- [13] 薛燕, 雷跻九. 中药复方霰弹理论——论中药复方现代研究方法[M]. 北京:中国环境科学出版社, 1996.
- [14] Zhang Y, Li X, Shi Y, Chen T, Xu Z, Wang P, Yu M, Chen W, Li B, Jing Z, Jiang H, Fu L, Gao W, Jiang Y, Du X, Gong Z, Zhu W, Yang H, Xu H. ETCM v2.0: An update with comprehensive resource and rich annotations for traditional Chinese medicine[J]. Acta Pharm Sin B. 2023 Jun;13(6):2559-2571.
- [15] Yan D, Zheng G, Wang C, Chen Z, Mao T, Gao J, Yan Y, Chen X, Ji X, Yu J, Mo S, Wen H, Han W, Zhou M, Wang Y, Wang J, Tang K, Cao Z. HIT 2.0: an enhanced platform for Herbal Ingredients' Targets[J]. Nucleic Acids Res. 2022 Jan 7;50(D1):D1238-D1243.
- [16] Liu Y, Xu J, Yu Z, Chen T, Wang N, Du X, Wang P, Zhou X, Xu H, Zhang Y. Ontology characterization, enrichment analysis, and similarity calculation-based evaluation of disease-syndrome-formula associations by applying SoFDA[J]. Imeta. 2023 Jan 10;2(2):e80.
- [17] Zhang Y, Wang N, Du X, Chen T, Yu Z, Qin Y, Chen W, Yu M, Wang P, Zhang H, Zhou X, Huang L, Xu H. SoFDA: an integrated web platform from syndrome ontology to network-based

evaluation of disease-syndrome-formula associations for precision medicine[J]. *Sci Bull (Beijing)*. 2022 Jun 15;67(11):1097-1101.

[18] WU M. Chemical biology: a rapidly rising frontier[J]. *Prog Chem*, 2000, 12(04):403.

[19] Wang J, Zhang CJ, Chia WN, Loh CC, Li Z, Lee YM, He Y, Yuan LX, Lim TK, Liu M, Liew CX, Lee YQ, Zhang J, Lu N, Lim CT, Hua ZC, Liu B, Shen HM, Tan KS, Lin Q. Haem-activated promiscuous targeting of artemisinin in *Plasmodium falciparum*[J]. *Nat Commun*. 2015 Dec 22;6:10111.

[20] Xu H, Li S, Liu J, Cheng J, Kang L, Li W, Zhong Y, Wei C, Fu L, Qi J, Zhang Y, You M, Zhou Z, Zhang C, Su H, Yao S, Zhou Z, Shi Y, Deng R, Lv Q, Li F, Qi F, Chen J, Zhang S, Ma X, Xu Z, Li S, Xu Y, Peng K, Shi Y, Jiang H, Gao GF, Huang L. Bioactive compounds from Huashi Baidu decoction possess both antiviral and anti-inflammatory effects against COVID-19[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 May 2;120(18):e2301775120.

[21] 赵军宁. 中药复方适度调节原理与中药复方新药转化中的药理学问题 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42 (05): 836-843.

[22] 罗智博, 张哲, 张会永, 等. 以系统论为指导构建中医临床疗效评价指标体系 [J]. *中华中医药学刊*, 2008, (02): 257-259.

[23] 倪苹, 张经纬, 刘嘉莉, 等. 细胞药代动力学研究进展 [J]. *药学进展*, 2014, 38 (12): 881-885.

[24] 张伯礼. 系统生物学将推动中药复杂体系的深入研究[J]. *中国天然药物*, 2009, 7(04):241.

[25] 张伯礼, 王永炎. 方剂关键科学问题的基础研究——以组分配伍研制现代中药[J]. *中国天然药物*, 2005, (05):258-261.

[26] 罗国安, 谢媛媛, 梁琼麟, 等. 中医药整合医学—三论创建新医药学 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17 (01): 7-15.

[27] 许海玉, 杨洪军. 整合药理学: 中药现代研究新模式 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39 (03): 357-362.

[28] 许海玉, 杨洪军. *中药整合药理学*[M]. 北京: 科学出版社, 2021.

[29] Xu H, Zhang Y, Wang P, Zhang J, Chen H, Zhang L, Du X, Zhao C, Wu D, Liu F, Yang H, Liu C. A comprehensive review of integrative pharmacology-based investigation: A paradigm shift in traditional Chinese medicine[J]. *Acta Pharm Sin B*. 2021 Jun;11(6):1379-1399.

[30] 王伽伯, 肖小河. 中药的间接调控作用与间接作用型中药的创新发展 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46 (21): 5443-5449.

[31] 柏兆方, 王伽伯, 肖小河. 中药毒性认知创新与安全精准用药 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47 (10): 2557-2564.

[32] 苗明三, 马林纳, 彭孟凡, 等. 中医药动物模型研究现状 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(01):141-146.

[33] 宋亚刚, 李艳, 崔琳琳, 等. 中医药病证结合动物模型的现代应用研究及思考 [J]. *中草药*, 2019, 50 (16): 3971-3978.

- [34] 郭淑贞,王伟. 中医证候形成的“三因”理论 [J]. 中医杂志, 2020, 61 (17): 1493-1497.
- [35] 雷黄伟,吴清杰,陈子文,等. 中医药临床疗效循证评价的现状与对策研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (04): 1637-1641.
- [36] 雷翔,刘智,翟静波,等. 试论中药临床研究阳性对照药选择的原则及方法 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23 (19): 2276-2279.
- [37] 宋彩梅,刘炳林,薛斐然,等. 关于中药临床定位及疗效评价体系 and 标准的调研及思考 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30 (10): 898-901.
- [38] 雷翔,商洪才,高春升,等. 基于临床定位构建中药疗效评价体系的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39 (02): 626-630.
- [39] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药药效学研究技术指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. (2024-07-17)[2024-09-26]
- [40] 刘昌孝. 中药药代动力学研究的难点和热点 [J]. 药学学报, 2005, (05): 395-401.
- [41] 王广基. 中药多组分体内过程与药效关联研究的探索 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33 (09): 643.
- [42] 齐炼文,周建良,郝海平,等. 基于中医药特点的中药体内外药效物质组生物/化学集成表征新方法 [J]. 中国药科大学学报, 2010, 41 (03): 195-202.
- [43] 关天野,梁艳,李春竹,等. 液相色谱/质谱联用技术的新进展和中药研究的相关热点问题(英文) [J]. 中国天然药物, 2011, 9 (05): 385-400.
- [44] 李川,程晨,贾伟伟,等. 中药多成分药代动力学:发现与中药安全性和有效性关联的物质并揭示其药代特征 [J]. 药学学报, 2021, 56 (09): 2426-2446.
- [45] 李川. 中药多成分药代动力学研究方法[C]// 中国药理学会药物代谢专业委员会. 第三届全国药物代谢动力学青年科学家论坛暨刘昌孝人才奖颁奖大会会议资料集. 中国科学院上海药物研究所;, 2017: 1.
- [46] 李川,杨军令,程晨,等. 中药新药的药代研究 [J]. 中国药物评价, 2023, 40 (06): 457-469.
- [47] 李梢. 中医证候与分子网络调节机制的可能关联[C]// 中国科学技术协会,浙江省人民政府. 面向21世纪科技进步与社会经济发展(上册). 北京中医药大学;中国中医药学会生命科学学会;, 1999: 1.
- [48] 杜冠华,王月华,张冉,等. 多成分多靶点是对中药作用机制的表面认识 [J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2009, 11 (04): 480-484.
- [49] 蔡少青,王璇,尚明英,等. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (17): 3435-3443.
- [50] 牛明,张斯琴,张博,等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52 (14): 4119-4129.
- [51] 李梢,肖伟. 网络药理学应用于中药新药研发专家共识总论 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49 (18): 5055-5068. DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20240818.701.

- [52] Wu Y, Zhang F, Yang K, Fang S, Bu D, Li H, Sun L, Hu H, Gao K, Wang W, Zhou X, Zhao Y, Chen J. SymMap: an integrative database of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping[J]. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D1110-D1117.
- [53] 魏君楠,戴建业. 中药活性成分直接作用靶点鉴定研究方法及应用 [J]. *中草药*, 2021, 52 (17): 5378-5388.
- [54] 李贤煜,杨洪军. 质谱成像技术在冠心病研究中的应用进展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43 (01): 122-127.
- [55] 杨洪军. 改良型新药: 中药大品种培育新方向 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35 (10): 726.
- [56] 许海玉,侯文彬,李珂,等. 基于整合药理学的中药质量标志物发现与应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (06): 1-8.
- [57] 张霄潇,孙磊,冯雪,等. 中医药标准化体系建设现状、问题与对策探讨 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44 (21): 4745-4750.
- [58] 郑文科,鄢丹,张晓朦,等. 中医药重大科学问题和工程技术难题 [J]. *中医杂志*, 2019, 60 (12): 991-1000.
- [59] 张旻昱,龚慕辛,杨洪军. 含药肠吸收液:一种新的中药体外药理实验方法 [J]. *中草药*, 2018, 49 (15): 3457-3462.
- [60] 陈晓萌,陈畅,李德凤,等. 中药有效成分辨识的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17 (12): 249-252.
- [61] 杨洪军,雷燕,唐仕欢,等. 发现·辨识·优化——中药新药设计的核心与关键 [J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2011, 13 (01): 154-158.
- [62] 李超. 中药复方体外药理研究方法思考 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38 (04): 1441-1444.
- [63] 任钧国,刘建勋,韦佳慧. 病证结合药理学: 中药药理学研究的策略与方法 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46 (19): 4922-4929.
- [64] 汪选斌,陆金健. 中药药理规范研究的思考 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21 (09): 1846-1854.
- [65] 姜云耀,孙明谦,马博,等. 组学技术在现代中药药理研究中的应用与思考 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20 (08): 1287-1295.
- [66] 王忠,陈寅莹,张盈颖,等. 多组分多靶点中药药理作用机制研究中的问题和解决策略 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24 (05): 1-6.
- [67] 刘玉倩,詹淑玉,阮钰尔,等. 蛋白质组学在中药方剂药理研究中的应用进展 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42 (20): 3873-3879.
- [68] 蒋宁,张永祥,杜冠华. 新思路·新方法——中药药理学研究与中药新药研发 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30 (09): 893-909.
- [69] Heinrich M, Jalil B, Abdel-Tawab M, Echeverria J, Kulić Ž, McGaw LJ, Pezzuto JM, Potterat O, Wang JB. Best Practice in the chemical characterisation of extracts used in

pharmacological and toxicological research—The ConPhyMP—Guidelines[J]. Front Pharmacol. 2022 Sep 13;13:953205.

[70] 《网络药理学评价方法指南》，世界中医药, 2021, 16(04):527-532.

[71] 《新药（西药）临床前研究指导原则汇编》（药理学、药理学、毒理学），中华人民共和国卫生部药政局，1993年.

[72] 《中华人民共和国药典》（2020年版）一部.

[73] 《中华人民共和国药典》（2020年版）四部.

[74] AIOSS-01, 人工智能深度学习算法评估规范.

[75] 《中药药效学研究技术指导原则》（征求意见稿），国家药品监督管理局药物评审中心，2024年.

[76] 中药注册管理专门规定[N]. 中国医药报, 2023-02-11 (002).

[77] 《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》，国家药品监督管理局药物评审中心，2005年.

[78] 《中药注册分类及申报资料要求》，国家药品监督管理局，2020年.