

· 专论 ·

2021年度中医药十大学术进展

中华中医药学会

〔背景〕 为贯彻落实《关于促进中医药传承创新发展的意见》和全国中医药大会精神,定期梳理总结中医药研究成果,动态呈现中医药学术研究、创新成果的轨迹和趋势,充分发挥学术团体的学术引领作用,中华中医药学会组织开展2021年度中医药十大学术进展遴选工作。以面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康,在中医药基础研究和应用基础研究领域取得的具有原创性、突破性和引领性的新规律、新发现、新方法、新产品、新理论为入选标准,经动态收集、初审,院士等权威专家复审、终审等工作程序,确定2021年度中医药十大学术进展。

〔关键词〕 中医药(TCM);学术进展;针灸;情志致病;本草基因组学;国际标准;配方颗粒

〔中图分类号〕 R2;R28;R932;G353.11 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2022)14-0001-12

〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.20220546

〔网络出版地址〕 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220505.1425.001.html>

〔网络出版日期〕 2022-05-06 12:01

Top 10 Academic Progress of Traditional Chinese Medicine in 2021

China Association of Chinese Medicine

〔Background〕 In order to implement the spirit of the National Conference on Traditional Chinese Medicine (TCM), and the *Opinions on Promoting the Inheritance, Innovation and Development of TCM*, regularly review and summarize the research achievements of TCM, dynamically present the trajectory and trend of TCM academic research and innovation achievements, and give full play to the academic leading role of academic organizations, China Association of Chinese Medicine organized the selection of the top 10 academic progress of TCM in 2021. In the forefront of world science and technology, economic main battlefield and the national major requirements and the needs of the people's life and health, taking the new rules, new discoveries, new methods, new products and new theories with originality, breakthrough and leadership in the field of basic research and applied basic research of TCM as the inclusion criteria, the top 10 academic progress of TCM in 2021 has been determined through working procedures of dynamic collection, first trial, review and final instance.

〔Keywords〕 traditional Chinese medicine (TCM); academic progress; acupuncture; emotional disease; herbgonomics; international standard; dispensing granules

1 电针驱动迷走-肾上腺轴抗炎的神经解剖学机制被发现

1.1 研究背景 现代解剖学研究尚未明确经络特异性结构基础的存在,但揭示了针刺刺激的远程效应可通过躯体感觉神经-自主神经反射来实现。首先激活来自位于背根神经节(DRG)或三叉神经节中的外周感觉神经纤维,之后将感觉信息传到脊髓

和大脑,进而激活外周自主神经,最终实现对各种机能的调节。从1970年代开始,就陆续发现此类反射存在躯体区域特异性。

1.2 研究方法及结论 前动力蛋白受体2-环化重组酶(PROKR2-Cre)标记的有髓鞘的神经元主要富集表达于支配四肢节段的DRG中,并且特异性支配四肢的深层筋膜组织。该研究团队运用交叉遗传

〔收稿日期〕 2022-04-30

等方法特异性地敲除此类DRG感觉神经元,探索PROKR2-Cre标记的神经元在针刺诱导迷走神经-肾上腺抗炎通路中的作用,并运用交叉遗传的方法特异性诱导光敏蛋白CatCh表达于PROKR2-Cre标记的神经元,使用473 nm蓝光特异性激活支配后肢穴位足三里ST36的此类感觉神经纤维。进一步研究发现,PROKR2-Cre标记的感觉神经元也密集到支配前肢的深层筋膜组织。上述研究表明,对于针刺刺激诱导迷走神经-肾上腺抗炎通路,存在躯体部位的选择性、穴位特异性。这种穴位的相对特异性与PROKR2神经纤维的部位特异性分布有关。此外,针刺强度、深度、检测结果指标都是影响穴位特异性发挥作用的重要因素^[1]。

1.3 研究价值 该研究充实了针灸等体表刺激疗法的现代科学内涵,为穴位相对特异性的存在提供了现代神经解剖学基础,为临床优化针刺刺激参数,诱发不同自主神经反射,从而治疗特定疾病提供了科学依据。

2 清肺排毒颗粒、化湿败毒颗粒、宣肺败毒颗粒等中药新药创制取得新进展

在抗击新型冠状病毒肺炎(以下简称“新冠肺炎”)疫情过程中,涌现出以“三方”(清肺排毒方、化湿败毒方、宣肺败毒方)为代表的有效方剂,有效降低了发病率、转重率、病死率,提高了治愈率,加快了恢复期康复。2021年3月2日,基于“三方”研发而成的中药新药清肺排毒颗粒、化湿败毒颗粒、宣肺败毒颗粒,获得国家药品监督管理局上市批准。“三方”均是在古代经典名方基础上创新而成,其上市也开创了中药新药创制的新机制,是中医药原创优势成果转化的典型。2021年国家药品监督管理局批准了共12个中药新药上市,超过此前5年审批总和,中药新药创制迎来可喜势头。

3 “情志致病”理论的生物医学基础研究取得新进展

情志致病是中医病因病机学的重要组成部分,指因七情内伤导致的脏腑、阴阳、气血失调而引发疾病的过程。在多个国家自然科学基金项目的资助下,暨南大学何蓉蓉团队联合陈家旭团队从“情志应激”增加疾病易感性的创新视角对情志致病理论的生物医学基础进行了研究,建立了多种符合中医药作用特点的疾病易感研究模型,揭示情志应激的主要效应分子应激激素和氧化分子引起效应靶标不饱和磷脂的过氧化,从而增加应激细胞脂质过氧化性死亡方式的敏感性,解析了情志应激增加帕

金森病、乳腺癌等疾病易感性的生物医学基础。

3.1 研究背景 情志致病理论和西方现代心理应激学说在认识论上存在共同点,均涉及心理因素变化引起的全身非特异性应激反应,因此用“情志应激”来统称情志异常的状况。何蓉蓉团队早期研究发现,情志应激诱导的“火热内生”广泛存在于各种疾病病理过程中,持续的“内火”得不到疏解,会导致其他疾病的“易感性”增加^[2]。近些年,该团队围绕中医情志致病生物医学基础的关键科学问题,坚持从情志应激诱导“内火”增加疾病“易感性”的角度,深入研究了情志应激引起神经-内分泌-免疫网络的细胞氧化应激损伤的病理机制,建立了情志应激增加疾病易感性的中医药评价体系。

3.2 研究方法 及结论 在中医情志致病理论指导下,采用“情志应激”附加病毒感染等经典致病因素,创建了多种“疾病易感”动物模型,阐明了应激激素皮质酮是情志应激增加病毒易感性的首级效应分子^[3]。以“肝郁化火”证候的面部火热症状为切入点,提出其部分病理过程与情志应激引起潜伏单纯疱疹病毒1型(HSV-1)激活复发有关的假说,并据此建立情志应激诱导HSV-1“易感”的动物模型^[4-6];在此基础上,研究发现情志应激引起HSV-1反复激活,能诱导小鼠出现帕金森病样运动行为障碍,并伴随中脑多巴胺能神经元明显的磷脂过氧化。通过与匹兹堡大学Valerian Kagan教授团队的协同合作,揭示了多巴胺能神经元的过氧化磷脂的主要类别是过氧化型1-硬脂酰-2-花生四烯酰磷脂酰乙醇胺(SAPE-OOH),其产生的关键机制是由于磷脂重塑关键蛋白钙非依赖性磷脂酶A2 β (iPLA2 β)特异性水解过氧化磷脂的活力下降所致^[7];而SAPE-OOH则被进一步证明能被巨噬细胞表面受体Toll样受体-2(TLR-2)特异性识别,从而介导磷脂氧化的细胞被巨噬细胞吞噬和清除^[8]。因此,情志应激引起多巴胺能神经元细胞发生磷脂过氧化损伤,可能是情志应激增加帕金森病等神经退行性疾病易感性的主要分子机制,见图1。在这些模型和机制靶标研究基础上,该团队还有效表征了一些中药的药效和作用机制^[9]。此外,何蓉蓉团队与陈家旭团队合作,发现情志应激可以通过紊乱巨噬细胞上低密度脂蛋白受体相关蛋白1-信号调节蛋白 α (LRP1-SIRP α)的“阴阳”平衡,抑制巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用,从而促进肿瘤细胞生长^[10],并发现逍遥散能有效降低情志应激诱导的乳腺癌“易感性”^[11]。

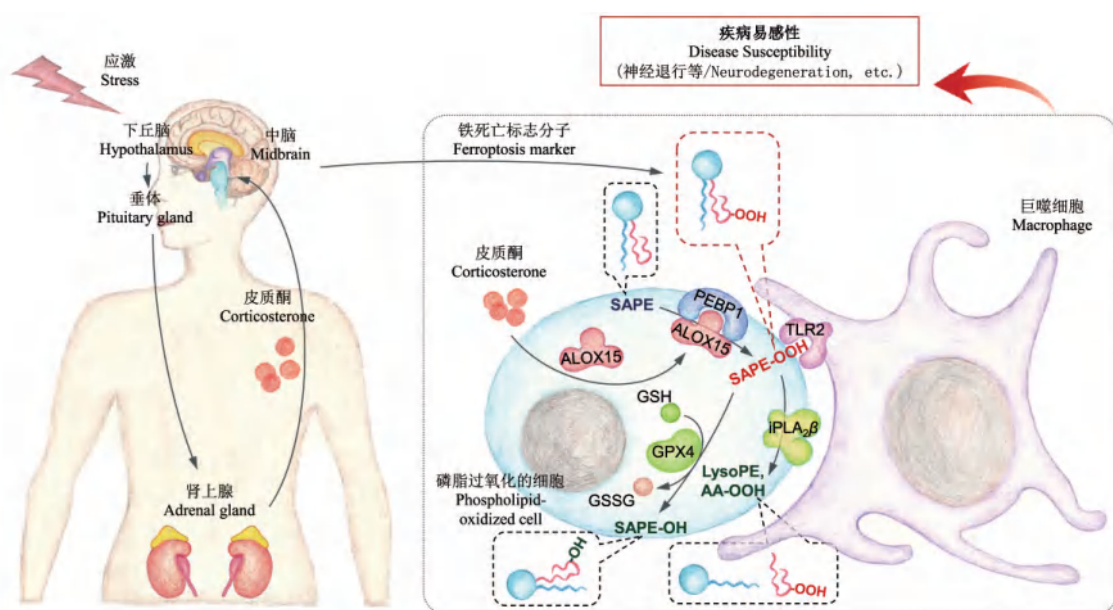


图1 情志应激诱导细胞产生过氧化磷脂 SAPE-OOH 并介导巨噬细胞吞噬

Fig. 1 Emotional stress induces cells to produce phospholipid peroxide SAPE-OOH and mediate macrophage phagocytosis

3.3 研究价值 以上研究进展通过中医病证结合动物模型的创新,突破了中医证候表征难的瓶颈,揭示了“肝郁化火”等情志病相关证候的生物学基础,为运用现代科学语言阐明传统中医学理论的科学内涵提供了研究示范,也为疏肝泻火类中药药效评价提供了模型和指标。

4 针刺治疗慢性前列腺炎/慢性盆底疼痛综合征 (CP/CPPS) 获得高质量临床研究证据

中国中医科学院广安门医院刘志顺研究团队通过 440 例随机对照试验,证实了针刺能显著改善中重度 CP/CPPS 患者的症状,临床效果可在治疗结束后持续至少半年,填补了国际针刺治疗 CP/CPPS 远期疗效缺乏的空白^[12]。

4.1 研究背景 刘志顺团队在多年临床实践中,围绕女性压力性尿失禁^[13]、混合性尿失禁^[14]、慢性便秘^[15-16]等疾病开展了系列创新型临床研究,将多项“中医经验”转变为高质量“临床证据”。《针刺治疗 CP/CPPS 的随机对照试验》是该团队继《电针治疗女性压力性尿失禁的随机对照试验》后,再次以针刺治疗盆底脏器功能障碍疾病的研究。CP/CPPS 的主要症状是盆底区反复疼痛或不适。症状在过去 6 个月内至少出现 3 个月,没有明确的感染,常伴随下泌尿道相关症状、精神和心理异常及性功能低下。有 35%~50% 的男性在生活中会受到前列腺症状的影响,90% 以上的患者属于 CP/CPPS。据报道,该疾病对患者生活质量的影响近似心绞痛、心肌梗死、充血性心力衰竭、糖尿病和克罗恩病。相较于

其他泌尿系统疾病,CP/CPPS 发病机制仍不明晰,病原学亦不确定^[17]。尽管抗生素、 α 受体阻滞剂等口服药物目前被用于 CP/CPPS 的常规治疗^[18],但这些药物通常只针对疾病的某一方面,并且与安慰剂相比未能显示出更有益的临床效果。数项来自不同国家的随机对照研究的结果支持针刺能够缓解 CP/CPPS 的症状,但由于样本量小、方法学缺陷等问题导致针刺治疗 CP/CPPS 的证据强度不高,且大部分随机对照试验随访期较短。因此,刘志顺团队进行了这项多中心、大样本、随机假针刺(安慰针刺)对照试验,以评估针灸治疗 CP/CPPS 的长期疗效。

4.2 研究方法及结论 中国中医科学院广安门医院把握疾病本质和针灸疗效特点,以严谨的科学态度独立自主进行试验设计,与中国中医科学院中医临床基础医学研究所临床评价中心合作,由湖南中医药大学附属衡阳医院、湖南中医药大学第一附属医院、广东省中医院、安徽中医药大学第一附属医院、四川大学华西医院、烟台市中医医院、陕西省中医医院、浙江中医药大学附属第三医院、北京丰台中西医结合医院、北京中医药大学东方医院 10 家医院共同完成。该研究遵循国际临床研究规范、标准,以及国际公认的诊断及纳排标准,将 440 例中重度 CP/CPPS 患者通过中央随机系统分配到针刺组和对照组,接受 8 周的治疗,在治疗结束时和治疗结束后半年,采用严格的结局指标进行疗效评价。研究结果显示,在第 8 周治疗结束时,针刺组和对照组的应答率分别为 60.6% 和 36.8%。治疗结束半年后,

针刺组和对照组的应答率分别为61.5%和38.3%。该研究结果表明针刺可以显著改善CP/CPPS患者的症状,减轻疼痛、排尿功能障碍,以及焦虑和抑郁等情绪障碍,提高患者生活质量。同时,针刺疗法安全有效,效果可以在停止治疗后维持至少半年。

4.3 研究价值 该研究通过多中心、大样本随机对照试验确证针刺治疗中重度CP/CPPS安全有效,具有持续效应。以高强度的证据填补了国际针刺治疗CP/CPPS远期疗效缺乏的空白,将进一步提升针刺治疗CP/CPPS在国际临床指南中的证据等级,为CP/CPPS的治疗提供中国疗法和中国证据,促进针刺疗法进入国际主流医学。

4.4 社会价值 该研究形成针刺治疗CP/CPPS的规范方案,操作简便、规范、安全可靠,近远期疗效俱佳,是一种高效、绿色的治疗方案。该成果临床推广应用后可提高针灸治疗CP/CPPS的临床疗效,提高患者的生活质量,使诸多患者从中受益,节约大量医疗费用,减轻个人、家庭和社会的负担。该研究是中医针灸学科贡献的又一个高级别的阳性证据,充分彰显了中医药的巨大潜力和价值,有助于传统中医药疗法获得国际同行的认可,推动我国针灸学引领世界针灸学术的传承创新方向与学科的可持续发展。

5 基于多国药典的本草基因组数据库(GPGD)上线

中国中医科学院中药研究所陈士林研究团队依据多国药典收录的草药物种,完成GPGD建设并上线。该数据库主要依据《中华人民共和国药典》《美国草药典》《日本药局方》《韩国药典》《印度药典》《埃及药典》《欧洲药典》及《巴西药典》等收录903个草药物种的34 346条数据,是全球首个针对药典收录草药物种的大型基因组学数据库,可为草药物种鉴定、用药安全、药效成分生物合成途径解析、优良品种分子育种等方面提供信息支撑。

5.1 研究背景 传统草药在全球已有数千年应用历史,现在仍为全球85%左右人口的主要药物来源^[19],1981—2019年新批准的药物近一半来源于天然药物或类似物^[20],在世界卫生组织发布的全球共60部官方药典中,42部(占比70%)包含草药或天然产物^[21]。在新冠肺炎疫情中,传统中药在减轻症状、减少重症率和死亡率上发挥了重要作用^[22]。为了加强传统草药的研究和应用,研究人员开发了基因DNA条形码的草药物种鉴定方法^[23],通过全基因组测序解析关键药效成分的生物合成途径^[24-25],

通过分子辅助育种快速选育优良品种^[26-27]。对中药进行基因测定,可以保证中药的纯正,通过遗传和育种的方法,能够产出道地药材,扩大中药资源,缓解目前中药材紧张、价格昂贵、药材质量参差不齐等问题。随着中药基因研究的推进及测序技术的不断发展,中药基因组数据迅速增长,而数据格式不统一、存储于多中心等问题限制中药基因组数据的应用,建立统一的、全面的中药基因组学数据库势在必行。

5.2 研究方法 基于全球八大药典的草药物种信息,包括《中华人民共和国药典》《美国草药典》《日本药局方》《韩国药典》《印度药典》《埃及药典》《欧洲药典》及《巴西药典》,收集或新产生草药多层面的基因组相关数据。目前已收集903个草药物种的34 346条数据,包括867个物种的21 872条DNA条形码数据,674个物种的2 203个细胞器基因组,以及49个物种的55个全基因组数据等。所有数据进行统一格式化并开发、嵌入多个数据挖掘/分析工具。对于物种、基因等信息开发了模糊搜索工具;基于DNA条形码数据,开发了物种鉴定工具;基于基因组序列及基因注释信息,开发了序列BLAST搜索、序列抽取、内嵌基因组数据浏览器JBrowse等工具。该数据库将继续收集草药组学相关数据、开发更多分析工具。GPGD以网页形式进行展示,数据库网站为Linux+Apache+MySQL+PHP架构,目前可通过<http://www.gpggenome.com>进行公开访问。GPGD可服务于草药物种鉴定、关键次生代谢途径解析及优良品种的分子辅助育种等方面。

5.3 研究价值 该数据库是全球首个针对药典收录草药物种的大型基因组学数据库,有效地将草药基因组数据统一整合,并提供不同层面的草药基因组学相关数据及分析工具,提升草药基因组数据价值,将为草药物种鉴定、用药安全、药效成分生物合成途径解析、优良品种分子育种等方面提供极大的便利。

5.4 社会价值 该数据库由国家重点研发计划项目支持,上线以来社会访问量已经达到10万次,日均超过500次。已与中医药院校、综合性大学、农业大学及科研院所30余家共享了部分数据。

6 生物传感人工智能(AI)算法融合的中医过敏/平和体质差异靶点科学解码

由王琦院士提出的体质辨识是实现慢病防治关口前移和“疾病共同预防”的重要抓手。北京中医药大学吴志生教授与王琦院士研究团队,以临床真实世界样本为载体,创建了半导体材料生物

芯片、AI新算法、分子对接及斑马鱼生物模式的关键技术集成体系,首次实现了基于中医(过敏)体质的生物传感与AI算法技术融合;提供了过敏体质、平和体质的差异化证据,以及调节过敏体质的中药复方过敏康干预前后过敏体质的差异化证据,并首次实现了基于中医(过敏)体质的中药复方关键质量属性智慧辨识,为体质可分、体质可调提供了新的科学证据。

6.1 研究背景 我国慢病人数快速攀升,疾病种类不断增加,疾病防治关口前移和疾病的共同预防问题亟待解决。“健康中国战略”提出推动从以治未病为中心到以人民健康为中心的历史性转变。中医特色的预防理念“治未病”成为健康中国战略的重要措施^[28]。王琦院士提出的体质辨识是实现慢病防治关口前移和“疾病共同预防”的重要抓手。然而,中医体质的科学辨解读码是当前亟待攻克的关键问题之一。该研究团队多年致力于中药制造工程交叉学科研究,围绕中药制造可有效性、可测性和可控性问题,集成生物传感前沿技术和AI算法,建立了生物传感与信息技术融合的中药制造有效性传感器技术和装备平台^[29]。基于此,该研究提出基于生物传感技术融合AI算法的中药调节中医过敏体质生物学机制的中药制造有效性研究策略,同时为中医体质可辨/可调及慢病防治提供科学证据。

6.2 研究方法 针对中医体质可辨/可调的生物机制不清晰导致中医治未病不精准和中药制造有效性无保障的难题,以过敏体质发病率第一的过敏性鼻炎^[30-31]为示范,设计以下研究方案:①以调节过敏体质的中药复方和临床真实世界样本为研究载体,采用人蛋白质组芯片先后测定了平和体质、过敏性鼻炎患者和过敏康干预过敏性鼻炎患者的血清1 000份和70个关键因子,研制了Bagging-偏最小二乘法-判别分析(Bagging-PLS-DA)、Boosting-PLS-DA模型,筛选得到过敏康干预过敏性鼻炎的关键蛋白可能为巨噬细胞移动抑制因子(MIF)和白细胞介素-1 β (IL-1 β);②构建关键靶点MIF和IL-1 β 修饰的高灵敏度和强专属性高电子迁移率晶体管(HEMT)生物传感器,发现5-O-甲基维斯阿米醇苷、升麻苷等3种天然小分子与MIF、IL-1 β 具有非常强的作用,解离常数达到 $1 \times 10^{-11} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$;③采用斑马鱼药效实验、网络药理学和分子对接技术相结合的方式验证了生物传感的准确筛选能力。研究创建了半导体材料芯片、AI新算法、分子对接及斑马鱼生物模式关键技术集成,首次实现了基于

中医(过敏)体质的生物传感与AI算法技术融合;提供了过敏体质与平和体质的差异化证据、过敏康干预前后过敏体质差异化证据,首次实现了基于中医(过敏)体质的中药复方关键质量属性智慧辨识,为体质可分、体质可调的科学阐释提供了新的证据。

6.3 研究价值 该研究创建了半导体材料芯片、AI新算法及斑马鱼生物模式关键技术集成体系,实现了基于中医(过敏)体质的生物传感与AI算法技术融合;并提供了平和体质、过敏体质和过敏康干预前后的差异化生物机制,以及过敏康干预过敏性鼻炎的潜在靶点,首次实现了基于中医(过敏)体质的中药复方关键质量属性智慧辨识,为阐释体质可分、体质可调提供了新的科学证据,相关成果已发表^[32-33],并申请发明专利7项,其中授权3项^[34-36]。

6.4 社会价值 该研究建立的生物传感融合AI算法的中医过敏体质可辨/可调研究策略为慢病防治提供了重要技术支撑。此外,基于中医体质辨识的物质基础和生物学机制,集成质量设计理念,构建了中医方剂关键质量属性与关键工艺参数间的相关性模型,产学研用建立了中医体质可调产品制造系统技术体系,形成了以调节体质基础方过敏康方、脱敏定喘汤为代表的质量源于设计可靠性名老中医验方产品。此外,该研究所创建技术体系可辐射应用于其他中药大品种,解决中药(大品种)制造有效性的科技难题,具有重要的社会价值。

7 中药配方颗粒国家标准体系初步建立

在国家药品监督管理局的指导下,由国家药典委员会完成顶层设计并制定相应的技术要求和实施方案,经10余家中药配方颗粒生产企业应用实践,初步形成了一套“国家引领、企业为主”的中药配方颗粒国家标准体系。2021年1月26日,国家药品监督管理局正式发布了由国家药典委员会起草的《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》(以下简称《技术要求》),首次建立了以标准汤剂为参照的中药配方颗粒质量控制体系及其工艺优化策略,充分体现了中药配方颗粒的水煎煮传统工艺特性,运用指纹图谱技术进行整体质量控制,为建立符合中药特点的全过程质量控制提供了科学依据。国家药典委员会分别于2021年4月和10月先后2次颁布了196个临床常用饮片的中药配方颗粒国家标准。该标准体系建设解决了20多年来中药配方颗粒试行过程中一直没有国家标准的难题,确保了临床用药安全有效,为市场监管提供了标准支撑,也为中药配方颗粒全面放开奠定了基础。

7.1 研究背景 我国原有的国家标准形成机制在一定历史时期发挥了重要作用,但随着我国医药产业的不断发展壮大,生产企业研发能力越来越强,对相关药品标准的认识和研究越来越深入,原有标准形成机制的弊端也逐步显现,因此,改革与完善国家药品标准形成机制势在必行。2015年以来,“放管服”改革作为政府管理经济社会方式的创新和革命,有效带动了政府监管等各领域改革,助推全面深化改革不断深入。国家药典委员会宋宗华团队积极响应国家“放管服”要求,根据2020年版《中华人民共和国药典》编制大纲“完善国家药品标准形成和淘汰机制,着力突出政府在国家标准制定中的主导作用和企业在产品标准制定中的主体地位”的基本要求,以中药配方颗粒国家标准研究为案例,探讨新形势下国家药品标准形成机制,激活生产企业参与国家标准制定的积极性和能动性,让生产企业成为标准制定的主体^[37]。

7.2 研究方法 该体系首先理顺在国家标准体系中政府管理部门与药品生产企业之间的关系,明确国家标准管理部门在标准制定中起主导作用、药品检验机构为复核单位,而药品生产企业才是国家标准制定的主体——起草者。作为国家药品标准管理部门,国家药典委员会是标准制定体系设计者,建立的《技术要求》以标准汤剂为核心,充分传承了水煎煮的传统工艺特性,以出膏率、浸出物、指纹图谱/特征图谱及含量测定等为主要质量属性,为中药配方颗粒生产工艺优化和质量标准制定提供了一个参照物。宋宗华团队制定了《中药配方颗粒复核技术要求》,以规范国家标准复核的基本要求;同时制定了《中药配方颗粒审核技术要求》,以规范国家标准审评尺度;《技术要求》更对中药配方颗粒标准起草过程,从药材来源代表性、饮片炮制规范性、标汤制备合理性、大生产工艺可行性等进行了全面要求。《技术要求》的颁布实施,充分体现了药品质量标准是生产出来的基本原则,大大提高了中药配方颗粒生产企业参与标准制定的积极性和能动性^[37-41]。

7.3 研究价值 中药配方颗粒国家标准体系理顺了国家标准形成机制,一是着力突出国家药典委员会在国家标准制定中的主导作用;二是明确生产企业在国家标准制定中的主体地位。国家药典委员会为标准形成的顶层设计者,遵循守正创新的要求,首次建立以标准汤剂为参照的中药配方颗粒质量控制体系及其工艺优化策略,充分体现了中药配

方颗粒的水煎煮传统工艺特性,也为其整体质量控制提供了科学依据。药品生产企业的主导作用激活了生产企业参与标准制定的积极性和能动性,更有利于产业健康发展。该标准体系建设解决了中药配方颗粒20多年没有质量标准的问题,极大地确保了临床用药安全有效,推动国家结束了中药配方颗粒试点工作,实施备案管理,中药配方颗粒行业进入发展新阶段。该体系还有利于我国中医药产业的健康发展,为经典名方相关研究与开发工作提供了思路和参考,更为探索国家标准形成机制进行有益参考。

7.4 社会价值 截至2021年11月底,已有近30家生产企业参照《技术要求》起草完成共约400个中药配方颗粒国家标准,通过国家药典委员会审核并颁布品种达到196个,后续其余品种也将按照该文件要求进行研究起草、复核及审核。同时,推动国家结束了中药配方颗粒试点工作,实施备案管理,向所有生产企业敞开了大门,引领中药配方颗粒行业进入发展新阶段。

8 中医药国际标准化建设取得新进展

中医药标准化工作是中医药学术发展的重要组成部分,健康有序推动中医药领域关键问题的标准化工作意义重大。2021年中医药标准化领域取得了一些重要进展:国际标准化组织(ISO)正式发布了《中医药-诊断词汇-第一部分:舌象》《中医药-诊断词汇-第二部分:脉象》2项中医诊断名词术语的国际标准;世界中医药学会联合会发布了《网络药理学评价方法指南》(SCM0061-2021),中医药网络药理学研究工作有了参考规范。

8.1 2项中医诊断名词术语国际标准

8.1.1 研究背景 中医辨证论治是以望、闻、问、切四诊获取临床信息,依赖于医生的目测耳闻、触摸按压,主观性强,一致性较差。尤其是中医四诊中最具特色的舌诊和脉诊,很大程度上依赖于医生的经验辨析,其诊断结果既受医生知识水平、思维能力和诊断技能的限制,又受到诊室光线、温度等外部环境的影响,缺乏客观评价标准,严重制约了中医诊断学科的发展和中医现代化的进程。

现代科技的发展为中医四诊的客观化、标准化研究带来了契机。王忆勤研究团队是国内外最早开展中医四诊检测系统研发、中医四诊信息融合辨证模型研究的团队之一,在中医诊断客观化、规范化及标准化方面做了大量开创性工作^[42]。随着中医药现代化和国际化建设的推进,对于中医药信息

的共享和业务协同的需求越来越强烈,中医药学术界对中医药名词术语的标准化工作也越来越重视。该研究团队在上海市国际标准培育项目、上海市科学技术委员会技术标准专项等资助下,开展了中医诊断名词术语、中医诊断仪器的国际标准研究^[43]。此次发布的2项标准是继团队主导制定的国际标准《中医药-计算机舌象分析系统-第五部分:舌质颜色和舌苔颜色获取与表示方法》(ISO/TR 20498-5)之后主导发布的2个新的ISO中医诊断类国际标准。

8.1.2 研究方法及结论 ISO正式发布了国际标准《中医药-诊断词汇-第一部分:舌象》《中医药-诊断词汇-第二部分:脉象》。为了服务国家“中医药国际化”战略,王忆勤带领团队研究人员,于2016年1月向ISO/TC249国内技术对口单位递交了标准提案,2019年3月正式立项,有来自中国、美国、韩国、加拿大、捷克、匈牙利、加纳等国家的提名专家与项目团队共同制定标准。在各国专家的共同努力下,历时32个月,经过反复修改论证,协调统一了大量意见和建议,最终形成共识。标准文本中有英文、拼音、繁简汉字、日文、韩文等,极大地扩展了标准的适用性。这2项标准的制定遵循ISO国际标准编制规范,采用古文献溯源和现代文献统计整理相结合的方法,执简驭繁,对舌脉象名词术语进行去重、同义词整合及词条诠释,并确定术语分类框架;通过与已发布的相关国际标准进行对比研究,求同存异,确定符合ISO要求的词条及其翻译。术语翻译过程中深究术语本身的概念,并结合术语所处语境进行解构、重组,力求达到“信”与“达”^[44-45]。这2项标准涵盖了中医舌诊、脉诊名词术语分类框架、常用术语定义、文献溯源等内容。此外,依托团队20余年在中医诊断客观化研究方面的成果及大样本舌图像数据库,在专家论证的基础上,标准文本中增加了典型舌图像作为附件材料,对舌诊术语的定义进行辅助说明,为中医药名词术语的制定工作提供了新的思路和路径。

8.1.3 研究价值 语言既是承载信息内涵的工具和外衣,同时也是传承文化的载体。在所有技术领域的标准化环节中,首先需要标准化的就是名词术语。中医药名词术语标准化既是中医药现代化和国际化的基础和前提,也是中医药现代化和国际化建设快速、高效、健康发展,以及推广应用的保障措施。中医药名词术语标准对于中医学知识的传播、国内外医药交流、多学科与多行业间的沟通、中医药科技成果的推广应用及学科技术的发展都有重

要意义。此次发布的2项标准是ISO/TC 249首次出版中医诊断学术语标准,为国际范围内规范和统一中医诊断学名词术语提供了重要依据。

8.1.4 社会价值 中医药名词术语国际标准化工作是推动中医药现代化和国际化的基础,不仅对于中医药知识的传播、国内外医药交流、中医药科技成果的推广应用有着十分重要的意义,更是对中医药在世界上掌握话语权有着深远的战略意义^[46]。中医诊断名词术语国际标准直接关系到中医诊断仪器在国际范围内的推广应用和国际贸易,将会在促进中医药产品的贸易流通、扩大市场准入、提升中医药产品和服务质量等方面发挥积极作用^[47]。这2项标准的制定可为推动中医药国际标准进程起到引领作用,对提升中医药国际影响力和竞争力、推动中医药诊断仪器的国际贸易发挥重要作用。

8.2 网络药理学国际组织标准

8.2.1 研究背景 网络药理学是AI和大数据时代药物系统性研究的新兴、交叉、前沿学科,强调从生物网络的整体角度阐释疾病机制和药物作用机制。早在国际上英国Dundee大学药理学家Hopkins提出网络药理学名称之前的1999年,李梢教授提出中医证候与生物分子网络相关的假说;2011年又提出了“网络靶标”的概念,该概念突破单靶标还原分析的局限,在生物分子网络层次上建立药物与病证的机制关联,并进一步阐释药物对病证的系统性调节作用。2008年以来,我国研究者将网络药理学用于中医药研究日渐兴起。网络药理学是信息科学与医学、生命科学交叉创新的一个重要突破口,也是中西医结合研究从还原论迈向系统论的一个重要标志,其研究理念与中医药学传承千年的整体论思想不谋而合,也为中药复杂体系研究提供了新思路,已被广泛应用于药物和中药活性化合物发现、整体作用机制阐释、药物组合和方剂配伍规律解析等方面,也为中药临床合理用药、新药研发等提供了新的科技支撑^[48-50]。

随着网络药理学的影响力和应用日益广泛,网络药理学在理论分析、算法发展和实际应用等方面也面临着重要的发展机遇和挑战。整合临床、实验的海量数据,结合科学验证,揭示药物对疾病的调控机制,是网络药理学研究的主要任务。然而,目前网络药理学相关研究存在质量良莠不齐、数据缺乏规范、科学检验不足等问题,导致其发展面临巨大挑战。因此,在大数据时代更加需要规范新兴学科发展的背景下,亟须建立严谨、规范、科学的评价

策略和路径,以严谨科学态度规范网络药理学的健康发展,促进中医药传承发展与守正创新。

8.2.2 研究方法 为了进一步规范和引导网络药理学研究,由李梢教授领衔的专家组,在世界中医药学会联合会支持下,发布了国际上第1个专门用于网络药理学评价的标准——《网络药理学评价方法指南》(SCM0061-2021)。该指南通过对网络药理学研究现状进行系统的调研与总结,基于网络药理学核心理论“网络靶标”,进一步强化了网络药理学研究的整体性、系统性,并围绕这一核心理论,从如何开展网络药理学研究的评价策略入手,针对数据库开发、作用机制研究、诊疗发现及新药研发等不同应用领域需求差异,结合数据获取、网络分析与结果验证等不同研究阶段的特点,形成了以可靠性、规范性、合理性为主要评价内容的技术规范,建立了评价的实施路径^[51-53]。该指南是中医药领域第1个正式制定的关于新兴学科的国际标准,是走出中医药原创研究引领交叉学科国际发展的关键一步,指南的发布也推动了基于“网络靶标-系统调节”的研发模式成为更严谨、更科学、更普适的新一代药物研究范式,推动网络药理学更规范地开展计算、实验、临床应用,促进该新兴学科快速、健康与有序发展。

8.2.3 研究价值 该标准于2021年4月发布,是国际上首个专门用于网络药理学评价的标准规范,标志着网络药理学学科规范化、系统化发展进入了一个新的高度,也奠定了中医药在国际网络药理学研究领域的国际话语权,可在一定程度上推动中医药的国际化发展。该标准被收录于国际首部网络药理学专著 *Network Pharmacology* (清华大学出版社和Springer出版社联合出版)。该标准作为支撑网络药理学研究开展的重要依据,有利于网络药理学研究领域整体研究水平的提升,也为从源头上规范网络药理学学科人才培养提供了有效途径,对于网络药理学学科的构建与进一步创新发展具有重要的指导意义。

8.2.4 社会价值 该标准为中医药网络药理学研究提供了参考规范。自发布以来,已被国内外引用合计96次,支撑了90余项网络药理学研究成果的发表,推动了网络药理学计算、实验、临床的规范应用和良性发展。依托于该标准,受国家药品监督管理局委托立项制定中药研发和审评指南,并在国际期刊上组织了网络药理学专刊,在学术和应用2个方面均体现出了重要的社会价值。

9 基于微血管屏障的气虚不固摄和补气固摄的科学内涵被初步揭示

微血管屏障损伤是微血管渗漏引发水肿的基础,且调控渗透压不能改善损伤的微血管屏障。补气固摄方药治疗水肿疗效明显,但其作用机制不清晰。北京大学医学部韩晶岩研究团队发现血管内皮细胞利用后天之气(氧气和水谷精微)产生三磷酸腺苷(ATP)的能力降低,进而导致的血管屏障损伤(含内皮缝隙开放、质膜微囊增多、基底膜损伤)是微血管渗漏的病机;补气活血方药(芪参益气、益气复脉)可改善血管内皮细胞线粒体的ATP合酶,增加ATP含量,改善血管屏障,抑制微血管渗漏和水肿。阐明了气虚不固摄和补气固摄理论的科学内涵,创新了水肿治疗的新策略。

心肌梗死介入或溶栓、脑梗死溶栓或取栓引起的缺血再灌注(I/R)损伤和脓毒症等都可引起微血管屏障损伤、微血管渗漏增加、微血管周围水肿和血容量降低。基于渗透液和组织压理论,临床常用补充血浆白蛋白、羟乙基淀粉、甘露醇等方法,或利尿剂救治,但疗效尚不尽人意^[54-56]。中医基于气不固摄的理论,用补气固摄方药治疗微血管周围水肿和脓毒症休克,疗效明显,但作用机制尚不清晰。韩晶岩团队在多项国家自然科学基金项目的支撑下,阐明了气不固摄理论的科学内涵,揭示了芪参益气滴丸、生脉散制剂补气固摄的作用机制。

9.1 研究方法

9.1.1 I/R引发气虚不固摄及芪参益气滴丸补气固摄作用机制 心肌梗死介入或溶栓引发的心脏微血管渗漏是尚未解决的临床问题。韩晶岩团队提出了后天之气(氧气和水谷精微)经线粒体三羧酸循环和呼吸链产生ATP,将球状肌动蛋白(G-actin)组装成丝状肌动蛋白(F-actin),支撑血管内皮细胞缝隙连接,进而发挥固摄作用的假说,证实了芪参益气滴丸(黄芪、丹参、三七、降香)可抑制I/R引起的大鼠心脏血管内皮细胞线粒体呼吸链复合物V的活性降低及其亚基ATP合成酶亚基 δ (ATP5D)的低表达、ATP含量降低,抑制F-actin解聚,抑制血管内皮细胞间的紧密连接相关蛋白Claudin-5、Occludin、闭锁小带蛋白1(ZO-1)低表达、黏附连接蛋白血管内皮细胞钙粘连蛋白(VE-cadherin)低表达,抑制大鼠肉瘤(Ras)同源基因家族成员A(RhoA)、Rho激酶1(ROCK1)、肌球蛋白轻链(MLC)磷酸化,抑制血管内皮细胞缝隙开放,抑制细胞旁途径渗漏;同时,证实了芪参益气滴丸抑制

类固醇受体辅活化子(Src)活化,微囊蛋白1(Cav-1)的表达和磷酸化,抑制跨细胞途径渗漏;抑制了I/R引起的大鼠冠状血管微静脉的血浆白蛋白渗漏^[57]。阐明了I/R引起的气虚不固摄的科学内涵,揭示了芪参益气滴丸通过补气固摄抑制I/R引起的心脏微血管屏障损伤和微血管渗漏的作用机制。

9.1.2 脑梗死溶栓后的气不固摄及芪参益气滴丸补气固摄的作用机制 脑梗死发病后4.5 h内,国内外指南都推荐重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)溶栓,但在脑梗死发病后4.5 h,rt-PA溶栓后的出血率达10%,死亡率约5%。韩晶岩研究团队证实了芪参益气滴丸可以减轻脑梗死4.5 h的rt-PA溶栓大鼠血脑屏障损伤,减轻血浆白蛋白经脑微血管的漏出和出血。芪参益气滴丸抑制脑微血管渗漏的作用与其抑制线粒体ATP5D的低表达,抑制Occludin和VE-cadherin低表达和解聚,抑制Claudin-5、连接黏附分子1(JAM-1)、ZO-1、 α -连环蛋白(α -catenin)及 β -catenin的低表达,抑制Src、Cav-1的磷酸化相关;其抑制脑出血的作用与其抑制中性粒细胞、单核细胞与脑微血管的黏附、游出,释放基质金属蛋白酶-9(MMP-9),抑制脑血管基底膜IV型胶原和层黏蛋白的损伤相关^[58]。该研究结果提示气不固摄也是脑梗死溶栓后血脑屏障损伤的病理基础,进一步阐明了芪参益气滴丸补气固摄的作用机制。此外,研究发现芪参益气滴丸的补气组分黄芪总皂苷、活血组分丹参总酚酸、补气活血组分三七总皂苷联合使用也可发挥补气固摄作用,抑制大鼠颈总动脉血栓4.5 h rt-PA溶栓引起的脑微血管渗漏和出血^[59]。

9.2 脂多糖(LPS)引起的微血管屏障损伤、微血管渗漏及生脉散制剂补气固摄的作用机制 脓毒症引起的多脏器微循环屏障损伤、微血管渗漏是其引起血容量降低、休克脱证属于热毒耗气伤津的范畴。生脉散(人参、麦冬、五味子)是补气生津、固摄生脉的经典名方。注射用益气复脉(冻干)是国家药品监督管理局批准的生脉散注射用冻干粉针剂(国药准字Z20060463),救治感染性休克临床效果明显。

韩晶岩研究团队在用LPS静脉滴注建立的大鼠微血管屏障损伤模型基础上,证实了益气复脉在LPS滴注前或LPS滴注后30 min静脉给药都可抑制血浆白蛋白经大鼠脑微血管^[60]、肠系膜微血管的渗漏^[61]。其主要补气成分人参皂苷Rb₁通过抑制LPS引起的脑、肠的线粒体呼吸链复合物V及其亚基ATP- α 、ATP- β 、ATP5D的低表达,ATP含量的降低,紧密连接蛋白和黏附连接蛋白的低表达,发挥了补

气固摄作用;而五味子醇甲则通过抑制LPS引起的Toll样受体-4(TLR-4)高表达、Src磷酸化、Cav-1磷酸化发挥了收涩固摄作用;益气复脉和人参皂苷Rb₁+五味子醇甲,既可发挥补气固摄作用,又可发挥收涩固摄作用,抑制血浆白蛋白渗漏作用最佳^[60-61]。该研究阐明了LPS耗气伤津引发气不固摄的基础,揭示了益气复脉和人参皂苷Rb₁补气固摄、益气复脉和五味子醇甲收涩固摄的作用机制。

9.3 研究意义 该研究阐明了I/R后心脏血管屏障损伤和脑梗死溶栓后血脑屏障损伤气虚不固摄是由血管内皮细胞能量代谢异常,引起的F-actin解聚、血管内皮细胞缝隙开放、质膜微囊增加、血管基底膜损伤所致。芪参益气滴丸补气固摄的机制是改善心脏微血管和脑微血管能量代谢,抑制心血管和脑血管内皮细胞缝隙开放、质膜微囊增加、血管基底膜损伤。该研究还证实了益气复脉的补气成分人参皂苷Rb₁可改善能量代谢异常、血管缝隙连接开放、细胞旁途径的渗漏;益气复脉的五味子醇甲可抑制TLR-4、Src、Cav-1的活化,抑制跨细胞途径的渗漏。总体而言,该研究突破了用调节渗透压的方法治疗微血管渗漏、水肿、休克脱证等的传统理念,阐明了气虚不固摄和补气固摄的科学内涵,揭示了补气固摄复方中药的作用机制,创新了从修复血管屏障来治疗微血管渗出性水肿和休克脱证的新策略。

10 电针改善术后肠麻痹(POI)的神经-免疫抗炎机制被初步揭示

北京中医药大学刘存志研究团队首次较为系统地揭示了电针刺激足三里穴改善POI的神经-免疫反应通路,证实电针抗炎作用具有穴位特异性和频率特异性,阐释了针灸理论“合治内府”的现代科学内涵。该研究还为针灸疗法融入围手术期的临床常规治疗提供了科学依据,促进传统针灸疗法与现代医学的优势互补、共同发展,初步形成具有中国特色的围手术期管理方案。

10.1 研究背景 POI是腹部手术导致的一种医源性疾病,以胃肠功能蠕动障碍为特点,临床主要表现为腹部胀满、疼痛、恶心呕吐、排便障碍及饮食不耐受^[62]。POI不仅增加患者痛苦,降低生活质量,还会延长住院时间。据统计,伴有POI的患者平均住院时间比不伴有POI的患者多4 d,在美国每年约有15亿美元的花费用于防治POI的发生及发展,这给社会带来了极大的困扰和沉重的经济负担^[63]。有研究认为,肠管暴露和手术操作引起的局部无菌性

炎症反应是POI重要的病理机制^[64]。炎症反应引起肠壁水肿、渗出、粘连,影响肌层和神经的功能进而引起肠蠕动减慢,肠运转能力减弱,导致POI。虽然过去几十年关于POI的发生机制、预防措施等研究越来越受到关注,但由于其病理生理学机制的复杂性,现代医学仍缺乏有效的治疗措施。

中医认为POI属于“腹胀”范畴,主要由于术后精血亏虚,脉络瘀阻,进而引起气机郁滞,腹部胀满。鉴于POI患者常处于肠外营养支持状态,故中药疗法可操作性极低。而针灸作为一种传统的非药物治疗手段,具有特异性和整体性调节的双重特点,并且不良反应少。针灸治疗POI临床疗效确切。Meta分析与系统评价结果提示,针灸尤其是电针可以促进术后胃肠功能恢复,缩短首次排气排便时间^[65]。高质量随机对照试验结果显示,电针可缩短腹腔镜结肠癌术后患者的排便时间和住院时间^[66]。然而,其作用机制尚不明确。

10.2 研究方法 刘存志研究团队首先对电针常用频率(2、10、30、100 Hz)和常用穴位(足三里、上巨虚、下巨虚、天枢、中脘、关元)进行筛选,发现用1 mA、10 Hz电针频率刺激双侧足三里可明显改善POI模型小鼠的胃肠动力和炎症反应。在明确最优频率和穴位的基础上,对电针足三里改善POI的局部分子机制进行研究。采用流式细胞术、免疫荧光等多种现代技术手段,发现电针可以直接激活巨噬细胞上 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$)所介导的Janus激酶2/信号转导与转录激活因子3(JAK2/STAT3)信号通路,既降低局部巨噬细胞的浸润,又抑制循环系统中单核/巨噬细胞、中性粒细胞的募集,进而减少炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和IL-6表达,促进小鼠胃肠动力的恢复。

针刺治疗疾病的核心机制是通过刺激体表腧穴来远程调节机体功能,而针刺的这种远程效用可以通过躯体感觉神经-自主神经反射来实现。故在明确电针治疗POI局部分子机制的基础上,进一步探索电针足三里治疗POI的神经通路。该研究团队采用脑室注射、神经切除等研究手段,发现以电针刺激双侧足三里可以通过坐骨神经抑制迷走神经背核(DMV)中胆碱能神经元上 γ -氨基丁酸A型受体(GABA_A受体)的表达,兴奋颈/膈下迷走神经,进而发挥局部抗炎作用。

10.3 研究价值 该研究系统揭示了电针足三里治疗POI的神经-免疫学机制,为阐明针刺防治胃肠动力障碍性疾病的生物学机制提供了科学依据。同

时,足三里穴为下合穴,常用于治疗六腑病证,通过对下合穴足三里治疗肠腑病的机制探讨,揭示了针灸理论“合治内府”的现代科学内涵。

10.4 社会价值 该研究可为针灸融入现代医学加速康复外科(ERAS)理念提供科学依据,充分彰显了中医针灸在ERAS中应用的巨大潜力和价值,可促进具有中国特色围手术期管理方案的形成,并将进一步促进传统医学干预手段与现代医学的优势互补、加速基础研究成果与临床应用的相互转化。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 宿杨帅,李永明,景向红,等.《自然》发表的“电针驱动迷走-肾上腺轴的神经解剖学机制”一文对针灸研究的意义[J]. 针刺研究, 2022, 47(1): 1-6.
- [2] 朱思睿,罗祥,李怡芳,等. 情志“上火”增加“疾病易感性”的研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(8): 1529-1535.
- [3] LUO Z, LIU L F, JIANG Y N, et al. Novel insights into stress-induced susceptibility to influenza: Corticosterone impacts interferon- β responses by Mfn2-mediated ubiquitin degradation of MAVS [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 202.
- [4] 姜珊,罗卓,梁磊,等. 情志应激激活潜伏单纯疱疹病毒1型建立“肝郁化火”动物模型的研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(4): 466-471, 476.
- [5] YAN C, LUO Z, LI W, et al. Disturbed Yin-Yang balance: Stress increases the susceptibility to primary and recurrent infections of herpes simplex virus type 1 [J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(3): 383-398.
- [6] LI W, LUO Z, YAN C Y, et al. Autophagic degradation of PML promotes susceptibility to HSV-1 by stress-induced corticosterone [J]. Theranostics, 2020, 10(20): 9032-9049.
- [7] SUN W Y, TYURIN V A, MIKULSKA-RUMINSKA K, et al. Phospholipase iPLA2 β averts ferroptosis by eliminating redox lipid death signal [J]. Nat Chem Biol, 2021, 17(4): 465-476.
- [8] LUO X, GONG H B, GAO H Y, et al. Oxygenated phosphatidylethanolamine navigates phagocytosis of ferroptotic cells by interacting with TLR2 [J]. Cell Death Differ, 2021, 28(6): 1971-1989.
- [9] JIANG Y N, GUO Y Z, LU D H, et al. Tianma Gouteng granules decreases the susceptibility of Parkinson's disease by inhibiting ALOX15-mediated lipid peroxidation [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 256: 112824.

- [10] WU Y P, LUO X, ZHOU Q Q, et al. The disbalance of LRP1 and SIRP α by psychological stress dampens the clearance of tumor cells by macrophages [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 197-209.
- [11] 吴燕萍. 情志应激抑制巨噬细胞功能增加肿瘤“易感性”机制及逍遥散的保护作用研究[D]. 广州: 暨南大学, 2019.
- [12] SUN Y J, LIU Y, LIU B Y, et al. Efficacy of acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(10): 1357-1366.
- [13] LIU Z S, LIU Y, XU H F, et al. Effect of electroacupuncture on urinary leakage among women with stress urinary incontinence: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2493-2501.
- [14] LIU B Y, LIU Y, QIN Z S, et al. Electroacupuncture versus pelvic floor muscle training plus solifenacin for women with mixed urinary incontinence: A randomized noninferiority trial [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(1): 54-65.
- [15] LIU B Y, WU J N, YAN S Y, et al. Electroacupuncture vs prucalopride for severe chronic constipation: A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(5): 1024-1035.
- [16] LIU Z S, YAN S Y, WU J N, et al. Acupuncture for chronic severe functional constipation: A randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(11): 761-769.
- [17] FALL M, BARANOWSKI A P, ELNEIL S, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain [J]. *Eur Urol*, 2010, 57(1): 35-48.
- [18] ANOTHASINTAWEE T, ATTIA J, NICKEL J C, et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systematic review and network meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305(1): 78-86.
- [19] PEŠIĆ M. Development of natural product drugs in a sustainable manner [R]. Belgrade: University of Belgrade, 2015.
- [20] NEWMAN D J, CRAGG G M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(3): 770-803.
- [21] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Index of Pharmacopoeias [M]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [22] LUO L, JIANG J W, WANG C, et al. Analysis on herbal medicines utilized for treatment of COVID-19 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(7): 1192-1204.
- [23] CHEN S L, YAO H, HAN J P, et al. Validation of the ITS2 region as a novel DNA barcode for identifying medicinal plant species [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8613.
- [24] GUO L, WINZER T, YANG X F, et al. The opium poppy genome and morphinan production [J]. *Science*, 2018, 362(6412): 343-347.
- [25] XU J, CHU Y, LIAO B S, et al. *Panax ginseng* genome examination for ginsenoside biosynthesis [J]. *GigaScience*, 2017, 6(11): gix093.
- [26] DONG L L, CHEN Z J, WANG Y, et al. DNA marker-assisted selection of medicinal plants (I). Breeding research of disease-resistant cultivars of *Panax notoginseng* [J]. *J Chin Mater Med*, 2017, 42(1): 56-62.
- [27] SHEN Q, ZHANG D, SUN W, et al. Medicinal plant DNA marker assisted breeding (II) the assistant identification of SNPs assisted identification and breeding research of high yield *Perilla frutescens* new variety [J]. *J Chin Mater Med*, 2017, 42(9): 1668-1672.
- [28] 王琦. 中医体质学在大健康问题中的应对与优势 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(3): 197-202.
- [29] MIAO X S, CUI Q Y, WU H H, et al. New sensor technologies in quality evaluation of Chinese materia medica: 2010—2015 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 3(7): 137-145.
- [30] No authors listed. Allergic rhinitis: Common, costly, and neglected [J]. *Lancet*, 2008, 371(9630): 2057.
- [31] WHEATLEY L M, TOGIAS A. Allergic rhinitis [J]. *New Engl J Med*, 2015, 372(5): 456-463.
- [32] 马丽娟. 过敏性鼻炎名方质量设计: MIF/IL-1 β 生物传感技术的过敏关键质量属性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [33] MA L J, ZHENG Y F, WANG J, et al. Development of MIF/IL-1 β biosensors for discovery of critical quality attributes and potential allergic rhinitis targets from clinical real-world data by intelligent algorithm coupled with *in vitro* and *vivo* mechanism validation [J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 194: 113608.
- [34] 王琦, 郑燕飞. 一种调节过敏体质的中药颗粒剂及制备方法: 中国, CN107334953A [P]. 2017-11-10.
- [35] 王琦, 郑燕飞. 一种调节过敏体质的中药及提取工艺: 中国, CN107349345A [P]. 2017-11-17.
- [36] 王琦, 郑燕飞. 一种调节过敏体质的中药组合物的分析方法: 中国, CN107252465A [P]. 2017-10-17.
- [37] 宋宗华, 王海南, 王立新, 等. 从中药配方颗粒标准研究探讨国家药品标准形成机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(13): 206-211.
- [38] 谢志洁. 试析《中国药典》在国家药品标准体系中的核心地位 [J]. *中国药品标准*, 2012, 13(1): 3-4.

- [39] 于江泳,钱忠直. 关于改革和优化国家药品标准形成机制的思考[J]. 中国药品标准, 2013, 14(5): 323-327.
- [40] 颜杰. 国家药品标准管理中存在的问题及解决建议[J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(8): 651-653.
- [41] 张红梅,宋景政,谭红胜,等. 从汤剂到颗粒剂:中药配方颗粒20年回顾与展望[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(4): 1740-1753.
- [42] 王忆勤. 中医诊断技术发展及四诊信息融合研究[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(1): 1-7.
- [43] WU P, LI J, YAN H X, et al. Status and prospect of international standardization of TCM diagnosis [J]. Pharmacol Res, 2021, 171: 105746.
- [44] 马伦,李永安,曲倩倩.《传统医学名词术语国际标准》英译问题探讨[J]. 西部中医药, 2021, 34(7): 158-161.
- [45] 徐丽,张喆,闵玲,等. 中医学术语英译标准的回顾与前景[J]. 西部中医药, 2021, 34(3): 158-161.
- [46] 李静,任冠华. 中医药名词术语国际化现状与思考——以国际标准化组织中医药技术委员会(ISO/TC 249)为例[J]. 中国标准化, 2021(19): 101-106.
- [47] 黄奕然,李静,桑珍. 全球健康治理背景下中国参与中医药ISO国际标准制定的现状分析与启示[J]. 科技管理研究, 2020, 40(15): 193-198.
- [48] HOPKINS A L. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [49] 李梢. 网络靶标:中药方剂网络药理学研究的一个切入点[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2017-2020.
- [50] 周文霞,程肖蕊,张永祥. 网络药理学:认识药物及发现药物的新理念[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(1): 4-9.
- [51] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [52] LI S, CHEN Y T, DING Q Y, et al. Network pharmacology evaluation method guidance-draft [J]. WJTCM, 2021, 7(1): 146-154.
- [53] 世界中医药学会联合会. 网络药理学评价方法指南[J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.
- [54] SIMON F, RINALDO B, NEIL B, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit [J]. New Engl J Med, 2004, 350(22): 2247-2256.
- [55] PIETRO C, GIANNI T, SERGE M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock [J]. New Engl J Med, 2014, 370(15): 1412-1421.
- [56] ANDERS P, NICOLAI H, ANNE B G, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis [J]. New Engl J Med, 2012, 367(2): 124-134.
- [57] PAN C S, YAN L, LIN S Q, et al. QiShenYiQi pills attenuates ischemia/reperfusion-induced cardiac microvascular hyperpermeability implicating Src/caveolin-1 and RhoA/ROCK/MLC signaling [J]. Front Physiol, 2021, 12: 753761.
- [58] YE Y, LI Q, PAN C S, et al. QiShenYiQi inhibits tissue plasminogen activator-induced brain edema and hemorrhage after ischemic stroke in mice [J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 759027.
- [59] CHEN Q F, LIU Y Y, PAN C S, et al. Angioedema and hemorrhage after 4.5-hour tPA (tissue-type plasminogen activator) thrombolysis ameliorated by T541 via restoring brain microvascular integrity [J]. Stroke, 2018, 49(9): 2211-2219.
- [60] LI D T, SUN K, HUANG P, et al. Yiqifumai injection and its main ingredients attenuate lipopolysaccharide-induced cerebrovascular hyperpermeability through a multi-pathway mode [J]. Microcirculation, 2019, 26(7): e12553.
- [61] AYIDIDAER A, SUN K, PAN C S, et al. Post-treatment with Yiqifumai injection and its main ingredients attenuates lipopolysaccharide-induced microvascular disturbance in mesentery and ileum [J]. Microcirculation, 2021, 28(4): e12680.
- [62] STAKENBORG N, GOMEZ-PINILLA P J, BOECKXSTAENS G E. Postoperative ileus: Pathophysiology, current therapeutic approaches [J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 239: 39-57.
- [63] KRAFT M D. Methylnaltrexone, a new peripherally acting mu-opioid receptor antagonist being evaluated for the treatment of postoperative ileus [J]. Expert Opin Investig Drug, 2008, 17(9): 1365-1377.
- [64] VENARA A, NEUNLIST M, SLIM K, et al. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention [J]. J Visc Surg, 2016, 153(6): 439-446.
- [65] CHEN K B, HUANG Y, JIN X L, et al. Electroacupuncture or transcutaneous electroacupuncture for postoperative ileus after abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis [J]. Int J Surg, 2019, 70: 93-101.
- [66] NG S S M, LEUNG W W, MAK T W C, et al. Electroacupuncture reduces duration of postoperative ileus after laparoscopic surgery for colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2013, 144(2): 307-313.

[责任编辑 刘德文]