

创新中药与经典名方专栏

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20251014003

# 古代经典名方中药复方制剂安全性评价研究进展

王登波, 袁 盼, 赵文龙, 程睿涵, 张晨霜, 李宝龙

黑龙江中医药大学药物安全性评价中心(黑龙江 哈尔滨 150040)

**【摘要】** 古代经典名方复方制剂是中医药宝库中的精华,其简化注册审批政策为中药新药研发开辟了新路径。安全性评价作为其上市前研究的核心环节,对于保障公众用药安全至关重要。系统综述 2020 年至 2025 年间古代经典名方复方制剂安全性评价的研究进展。梳理一系列关键政策法规的演变,明确免临床上市条件下非临床安全性研究的重要性。深入分析影响经典名方安全性的关键因素,包括药材基原与质量、古今用药差异、毒性药材的合理使用等。重点阐述经典名方非临床安全性评价的总体策略和核心内容,包括单次给药毒性试验、重复给药毒性试验的设计要点,以及针对特殊人群和特殊药味的关注点和个性化检测方案。总结当前研究在剂量-疗效-毒性反应关系、系统毒理学数据和特殊人群研究方面存在的不足,展望新技术在提升评价精准度和科学性方面的应用前景。旨在为经典名方复方制剂的研发、评价和监管提供系统性的参考和思路。

**【关键词】** 经典名方;中药复方制剂;安全性评价;药物非临床研究;毒理学;政策法规

## Research progress on safety evaluation of Chinese materia medica compound preparations of ancient classic famous prescriptions

Wang Dengbo, Yuan Pan, Zhao Wenlong, Cheng Ruihan, Zhang Chenshuang, Li Baolong

Drug Safety Evaluation Center, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

**Abstract:** The ancient classic famous prescriptions compound preparation is the essence of the treasure house of traditional Chinese medicine. Its simplified registration and approval policy has opened up a new path for the research and development of new traditional Chinese medicine. As the core part of its pre-marketing research, safety evaluation is very important to ensure the safety of public medication. This paper systematically reviews the research progress of safety evaluation of compound preparations of ancient classic famous prescriptions from 2020 to 2025. It reviews the evolution of a series of key policies and regulations, and clarifies the importance of non-clinical safety research under the condition of "approval without clinical trial" listing. It deeply analyzes the key factors affecting the safety of classical prescriptions, including the origin and quality of medicinal materials, the difference between ancient and modern medicine, and the rational use of toxic medicinal materials. It focuses on the overall strategy and core content of the non-clinical safety evaluation of famous classical prescriptions, including the design points of the single-dose toxicity test and repeated-dose toxicity test, as well as the concerns and personalized detection schemes for special populations and special medicines. It summarizes the shortcomings of current research on the dose-efficacy-toxicity response relationship, systematic toxicology data, and special population research, and it looks forward to the application

prospect of new technologies in improving the accuracy and scientificity of evaluation. The purpose is to provide systematic reference and ideas for the development, evaluation, and supervision of compound preparations of ancient classic famous prescriptions.

**Keywords:** classic famous prescriptions; Chinese materia medica compound preparation; safety evaluation; drug non-clinical research; toxicology; policies and regulations

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573135);黑龙江省自然科学基金项目(LH2023H056)

[作者简介] 王登波,男,硕士研究生,主要从事药物安全性评价研究工作

[通信作者] 李宝龙,教授,硕士研究生导师;

E-mail:lbl73@163.com

古代经典名方是指至今仍在广泛使用、疗效确切、具有明显特色与优势的古代中医典籍所记载的方剂,是中医药宝库中的精华<sup>[1]</sup>。而古代经典名方中药复方制剂则是基于古代经典名方研发的中药复方制剂。2018年5月,国家药品监督管理局发布了《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定的公告(2018年第27号)》<sup>[2]</sup>,已明确提出“对符合规定要求的经典名方制剂申请上市,可仅提供药学及非临床安全性研究资料,免报药效学及临床试验资料”。而《中药注册管理专门规定(2023年第20号公告)》<sup>[3]</sup>进一步指出,对不含毒性药味的古代经典名方中药复方制剂仅须提供单次给药毒性试验和重复给药毒性试验。这在一定程度上减少了药企研发的成本,缩短了上市时间。目前,国家中医药管理局会同国家药监局先后制定了《古代经典名方目录(第一批)》<sup>[4]</sup>和《古代经典名方目录(第二批)》<sup>[5]</sup>,共计317首方。自发布以来,已有多项古代经典名方中药复方制剂产品上市,如温经汤颗粒、苓桂术甘汤颗粒、桃红四物汤颗粒等。然而,参考《中华人民共和国药典(2025年版):一部》<sup>[6]</sup>(以下简称《中国药典》)对有毒中药的界定,已发布的第一批和第二批经典名方处方目录中,就涉及半夏、附子、白果、细辛等有毒中药。由此,推进古代经典名方中药复方制剂产业化发展,应从药材质量、炮制工艺、剂量控制、辨证使用、中药监测管理等各个环节加以严格把控,要求上市前须进行药物非临床研究,从而尽最大可能保证用药安全。基于此,本文将影响经典名方安全性的关键因素和非临床安全性评价为切入点,针对2020年至2025年间古代经典名方复方制剂和非临床安全性评价研究现状进行综述,以期对古代经典名方复方制剂的研发和运用提供参考。

## 1 影响经典名方安全性的关键因素分析

1.1 复杂物质基础与制备过程的动态变化 经典名方物质基础的复杂性及其在制备过程中的动态变化,是影响安全性的核心因素。近年来,研究重点逐渐从静态成分分析转向动态“量值传递”规律。在炮制减毒方面,半夏作为小柴胡汤和半夏泻心汤等经典名方常用的药物之一,如若炮制不当,可产生一定毒性。针对半夏的刺激性毒性,有研究<sup>[7]</sup>通过比较生半夏与不同炮制品(如清半夏、姜半夏和法半夏)中草酸钙针晶形态及多种潜在肝毒性成分的含量变化,结合动物实验证实炮制可显著降低半

夏的黏膜刺激性与肝毒性,其中胆碱、盐酸麻黄碱和原儿茶酸等成分可能为关键毒性差异标志物。药物在煎煮过程中还受温度、酸碱度(pH)等因素影响,其化学成分可能发生转化,生成新的毒性物质。以经典名方四逆汤<sup>[8]</sup>为例,其复方合煎自沉淀的形成机制研究表明,甘草与附子的成分反应是自沉淀生成的主要原因;毒效成分在自沉淀中含量最低、上清液次之、合煎液最高,这一分布特征体现了“体外沉积、体内缓释”的特点,为理解煎煮过程对毒效成分的影响提供了新视角。经典名方的工艺差异不仅是影响产品质量的因素,更是研究“量值传递”规律的关键切入点。不同工艺条件下标志性成分的含量波动,能够动态、直观地反映传递过程的变化。以桃红四物汤<sup>[9]</sup>为例,其工艺差异会直接导致藁本内酯、阿魏酸等关键成分的含量发生显著变化。同样,在当归补血汤的研究<sup>[10]</sup>中,采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)技术对饮片到颗粒剂制备全过程进行追踪,发现藁本内酯在浓缩与喷雾干燥步骤中损失尤为突出,凸显工艺优化对保留挥发性成分的必要性。因此,围绕“量值传递”规律进行工艺优选与设计,是保障经典名方安全有效和质量可控的关键。

1.2 经典名方现代转化的质量控制挑战与应对策略 经典名方现代转化中的质量挑战,核心在于古今应用环境的差异。近年来的研究重点已从“指出问题”转向“建立解决方案”,主要体现在如下两个方面。一是药材质量差异的量化研究。以附子为例,不同产地栽培附子的乌头碱含量差异显著。如有研究<sup>[11]</sup>通过HPLC法分析了西南产区不同附子中新乌头原碱、次乌头原碱、乌头原碱的含量,结果显示,次乌头碱含量在江油附子中最高(0.28%),在贵州花江附子中最低(0.13%);而云南腾冲、贵州水口寺的附子中乌头碱含量最高(0.40%),江油、贵州龙里附子中乌头碱含量则低近40倍(0.01%)。这类量化数据为制定产地专属的内控标准提供了依据。二是基于系统考证的质量控制框架落地。2021年,国家药监局发布的《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(试行)》<sup>[12]</sup>,为强化相关制剂的安全监管提供了明确技术依据。在此框架下,系统考证成为将古籍记载转化为合规研发数据的关键步骤。此后,针对具体经典名方的考证研究日益增加,并逐渐从“源流梳理”深入到“关键参数确定”。针对归脾汤<sup>[13]</sup>的系统考证,厘清

了组方与剂量的演变,明确了生姜、大枣作为煎煮辅料的加水量与浓度;保和丸<sup>[14]</sup>的考证则确定了连翘以生品、去心入药为宜,在品种选择上,青翘因富含连翘酯苷及连翘苷含量较高,清热散结作用较强,因此适合于中成药研发选用。此外,针对酸枣仁市场掺伪等问题,已有研究<sup>[15]</sup>通过PCR技术对酸枣仁等药材进行鉴定,建立了基于内转录间隔区(ITS)序列单核苷酸多态性(SNP)位点的特异性鉴别引物体系,将检测时间缩短至12 h以内,掺伪检出限低至0.5%;该技术可进一步推广至药材的入库鉴定环节,从而强化对药材源头质量的监管能力。以上研究为经典名方的临床合理应用及其中药复方制剂的研发,提供了不可或缺的理论依据与技术支撑。

**1.3 药材基原考证与毒性药材控制** 准确考证药材基原是保障经典名方安全有效的首要环节。历史上部分药材基原曾发生变迁,例如,通草在唐代为木通科木通,至宋代则演变为五加科通脱木<sup>[16]</sup>。近代相继出现了关木通、川木通等品种,倘若发生混用,可产生严重毒性反应,其中关木通因马兜铃酸毒性已被禁用<sup>[17]</sup>,其机制在于马兜铃酸与DNA结合形成加合物,干扰复制与修复过程,进而诱导细胞损伤与凋亡<sup>[18]</sup>。值得注意的是,当前市场供应的药材基原仍可能与处方关键信息存在差异,给固定基原药材的稳定供应带来挑战<sup>[19]</sup>。针对此类基原混用问题,有研究<sup>[20]</sup>建立了以木通苯乙醇苷B为定性指标的薄层色谱方法,该方法操作简便、专属性强,可有效区分木通与川木通、关木通等混伪品,且检测成本较低。除基原考证外,部分经典名方涉及《中国药典》中标注为“有毒”的药材,此类药材通常通过规范的炮制与配伍可实现减毒增效。在毒性药材的质量控制方面,有研究<sup>[21]</sup>比较了黑顺片、白附片、淡附片、炮附片4种规格饮片中6种乌头类生物碱的含量,结果显示双酯型生物碱(毒性成分)总量均低于0.02%,单酯型生物碱(有效成分)含量均不少于0.01%;基于有效性与安全性的综合评分排序为白附片>炮附片>黑顺片>淡附片。还有研究<sup>[22]</sup>进一步揭示了甘草制约附子毒性的可能机制:甘草提取液及其不同极性部位均可不同程度提高3种生物碱的稳定性,尤其在碱性条件下,甘草提取液及其水层对乌头碱和次乌头碱的促稳作用最为显著;该研究推测,甘草水层的主要成分(甘草多糖),可能在提升生物碱稳定性方面发挥了关键作用。因

此,对含毒性药材的经典名方,安全性评价应聚焦于其炮制方法与配伍是否足以控制风险,而非仅因药材本身含毒性成分便予以否定。

**1.4 药材产地与全过程质量管控** 道地药材产地的历史变迁会直接影响药材的质量。以陈皮为例,《本草纲目》在论述陈皮时提到“今天下多以广中来者为胜,江西者次之”,这直观反映了陈皮道地产区的演变规律,并提示产地差异是导致药材质量参差不齐的重要因素。为了科学辨析这种差异,现代研究借助代谢组学等技术对药材进行鉴别。例如,有研究<sup>[23]</sup>采用气相色谱-飞行时间质谱联用(GC-TOF-MS)技术揭示了新鲜及不同年份广陈皮与其加工品中的74种差异代谢物及多条通路上的显著差异。另一项研究<sup>[24]</sup>则通过GC-MS与液相色谱-电喷雾-串联质谱(LC-ESI-MS/MS)技术,系统阐明了广陈皮在炮制和陈化过程中糖酸类代谢物及518种苯丙烷类代谢物的动态变化规律,这些研究共同从代谢层面为“陈久者良”的经验认识及品质提升提供了科学依据。这些研究揭示的质量差异,凸显了从源头加强药材质量控制的重要性。在国家层面,为更好地加强药材质量管控,2020年国家药监局出台了《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》<sup>[25]</sup>,明确提出必须构建覆盖药材生产全过程的质量控制体系,并实施严格的质量追溯措施,从而从源头上确保药材质量的均一性与稳定性。

## 2 非临床安全性评价

参考《中药注册分类及申报资料要求》<sup>[26]</sup>和《中药注册管理专门规定》<sup>[3]</sup>,对于采用传统工艺且具有人用经验的中药复方,通常只需提交单次给药毒性试验和重复给药毒性试验资料。对于符合特定条件的古代经典名方,可以凭借充分的人用经验豁免部分毒理学研究,直接申报上市。但要走通这条“简化注册”路径,药品必须严格满足下列要求:首先,处方必须源自国家公布的《古代经典名方目录(第一批)》<sup>[4]</sup>和《古代经典名方目录(第二批)》<sup>[5]</sup>;其次,处方中不得含有国家药品标准中标有“大毒”“剧毒”的药味以及经现代毒理学证明有毒的药味;最后,必须采用传统的工艺制备,并保持汤剂等传统的口服给药途径,如若工艺和给药途径改变则可能需要补充新的研究数据。虽然豁免了部分研究,但申报时仍需提供药学研究资料和非临床安全性研究资料(单次给药和重复给药毒性试验资料)。新版中药注册分类进一步将古代经典名方中药复

方制剂细分为“3.1类”(按目录管理)与“3.2类”(目录外或加减化裁),而这两种情形均采用传统工艺制备和传统途径给药<sup>[27]</sup>。因此,古代经典名方中药复方制剂符合上述要求,一般只开展这两项试验。然而,当试验中出现非预期毒性反应,则需追加针对性研究。若临床应用涉及特殊人群或存在特殊

安全担忧,还需根据具体情况补充相应毒理学试验。药物安全性评价是经典名方制剂上市前的关键环节。为系统评估受试物的安全性特征,需建立完整的毒理学研究体系,该体系通常包括单次给药毒性试验、重复给药毒性试验以及特殊人群用药的非临床评价方法。见图 1。

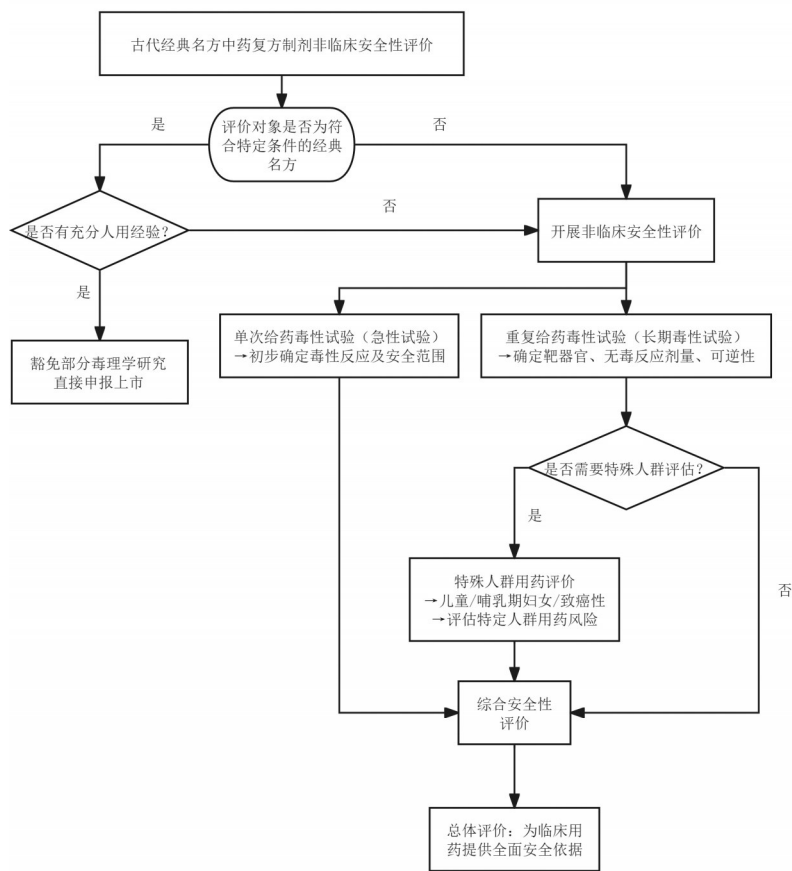


图1 古代经典名方中药复方制剂非临床安全性评价流程图

2.1 单次给药毒性试验 单次给药毒性试验(又称急性毒性试验)是药物非临床安全性评价的重要组成部分。该试验旨在确定受试物的最大耐受剂量(MTD)或半数致死剂量(LD<sub>50</sub>),并初步识别潜在的毒性靶器官,从而为后续毒理学研究提供关键依据。根据《药物单次给药毒性研究技术指导原则》<sup>[28]</sup>,古代经典名方中药复方制剂研究通常选用小鼠或大鼠,按照临床拟用途径给药,剂量范围应涵盖从无毒性反应到明显毒性反应或最大给药剂量。近年来,单次给药毒性试验在中药复方制剂评价中逐渐采用最大给药量(MFD)替代传统的LD<sub>50</sub>,给药方式为24 h内分2次给药,单次体积为40 mL/kg,以实现剂量累加。例如,益智清心方<sup>[29]</sup>在急性毒性试

验中,以生药98.6 g/kg(相当于临床拟用剂量的298倍)对小鼠进行单次灌胃给药,观察14 d后未发现明显急性毒性反应及死亡,表明其安全性较高。薛蕊等<sup>[30]</sup>通过24 h内两次灌胃给予妙获止痛颗粒(累计剂量40 g/kg),未见动物死亡及明显脏器异常,仅出现短暂的活动减少、竖毛和肛周污秽等可逆性反应,提示该药的最大耐受剂量大于40 g/kg,急性毒性较低。此外,有研究<sup>[31]</sup>对院内制剂养血利尿颗粒进行了成分鉴定,并采用最大给药量开展单次给药毒性试验,该研究成功建立了养血利尿颗粒合理稳定的制备工艺和科学可控的质量标准,并通过稳定性、单次给药毒性及指纹图谱研究,证实其质量均一、安全性良好。

**2.2 重复给药毒性试验** 重复给药毒性试验(又称长期毒性试验)为毒理学评价的核心内容,对于古代经典名方中药复方制剂,通常可先进行一种动物(啮齿类,如大鼠)的重复给药毒性试验,当发现有明显毒性时,为进一步研究毒性反应程度,可再采用第二种动物(非啮齿类,如比格犬)进行试验。在一项评价动物与人体毒性一致性的研究<sup>[32]</sup>中,同时采用啮齿类与非啮齿类动物进行毒理试验时,其结果与人体毒性的一致率为71%;而仅使用啮齿类或仅使用非啮齿类时,一致率分别降至43%和63%;这些结果提示,对于含有毒性药材的经典名方,进行两种动物的重复给药毒性试验具有重要的临床预测价值。在试验设计方面,2020年发布的《药物重复给药毒性试验技术指导原则》<sup>[33]</sup>明确要求设立高、中、低3个剂量组,以阐明毒性反应的剂量依赖性。值得注意的是,多数经典名方复方制剂毒性微弱,即使采用MFD作为高剂量,也可能无法诱导出明显的毒性反应。此时,MFD本身即被界定为该试验条件下的未观察到不良反应的剂量(NOAEI),即“NOAEI=MFD”。以金匱肾气丸为例,其长期毒性试验显示,SD大鼠连续26周重复给予最高剂量药物(5.6 g/kg,相当于临床剂量的51倍)后,未见明显毒性反应及药物相关器质性损伤,停药后亦无延迟毒性,其NOAEI为5.6 g/kg<sup>[34]</sup>。类似地,参茸健脾益肾片膏粉混合粉在SD大鼠26周重复给药毒性试验中,剂量高达生药7.6 g/kg(相当于临床用量的80倍)时,各剂量组均未见明显毒理学意义的改变,最终确定其NOAEI为生药7.6 g/kg<sup>[35]</sup>。另有研究<sup>[36]</sup>通过大鼠急性与26周重复给药毒性试验,证实冠脉通片的MTD>24 g/(kg·d)、其NOAEI为5 g/(kg·d),即等于该试验条件下的MFD,安全性良好。这些案例表明,对于毒性极低的中药复方,以MFD作为NOAEI具有充分的实践依据。然而,这一规律并非适用于所有复方,NOAEI的确定最终取决于受试物本身的毒性特征。例如,猪苓颗粒<sup>[37]</sup>的26周重复给药试验结果则显示,9 g/kg及以上剂量可导致大鼠尿素升高、尿常规异常及肝肾组织病理学改变(如肝细胞肥大、肾小球病变等),其NOAEI确定为3 g/kg。此外,养巢颗粒<sup>[38]</sup>在雌性大鼠中连续给药26周后,高剂量可引起肝脏质量增加及肝细胞空泡样变性,停药后可恢复,其主要毒性靶器官为肝脏,NOAEI为生药45 g/(kg·d)。总体而言,NOAEI越高,提示受试物在实验动物体内的安全性越好,但安全性评

价的核心是基于规范实验设计,准确界定受试物的NOAEI及其安全窗。

观察指标包括体质量、摄食量、发育指标、行为表现、血清生化指标、呼吸情况、排泄物分析及主要脏器病理学指标等,以全面识别潜在毒性靶器官,建立剂量-反应关系,确定未观察到有害作用的最高剂量水平。经典名方毒理试验应根据药理作用增加特殊生物标志物检测。长期服用某些中药可能引发肝、肾毒性。传统指标如丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(SCr)和血尿素氮(BUN)虽能评估肝肾功能,但在早期检测和特异性方面存在局限。研究中可适当引入肾损伤分子-1(KIM-1)和中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白(NGAL)等新型肾损伤标志物,这两个指标对药物性肾损伤更加敏感。有研究<sup>[39]</sup>证实,原儿茶酸(40、20 mg/kg)可剂量依赖性地降低肾组织细胞凋亡率,下调NGAL、KIM-1、胱天蛋白酶3(Caspase-3)表达,改善氧化应激,发挥肾脏保护作用。肝损伤方面同样存在传统指标局限,也可将微小核糖核酸-122(miR-122)引入作为潜在早期标志物。如熊礼萌等<sup>[40]</sup>通过临床病例、比格犬模型及人肝癌细胞HepG2证实,miR-122在鹅膏蕈类毒素所致肝损伤中特异性高表达,与中毒剂量正相关,可作为早期诊断标志物。在毒理机制方面,有研究<sup>[41]</sup>发现药物可能通过损伤线粒体结构与功能引发靶器官毒性。代谢活跃的肝脏易受损害,而心、肾及神经系统因依赖氧化磷酸化,亦对线粒体损伤敏感。以大黄为例,其活性成分大黄素虽具有抗肿瘤作用,但高剂量可能损伤心脏<sup>[42]</sup>。应娜等<sup>[42]</sup>研究证实,心脏毒性与线粒体诱导的氧化应激正相关,大黄素通过线粒体凋亡途径激活Caspase-3通路,诱导心肌细胞凋亡。这表明含蒽醌类成分(如大黄素)的中药若剂量失控,可因抑制线粒体呼吸链导致靶器官损伤;而通过合理配伍和剂量控制则可显著减轻毒性。刘畅<sup>[43]</sup>则采用“血常规+血生化”通用指标组合对复方润肠通便汤进行急性毒性验证,结果显示该复方无明显的急性毒性。所以,后续研究可继续沿用“通用指标+特殊标志物”组合的策略,对含有毒性药味的经典名方开展长期毒性、毒物代谢动力学及毒理机制的深入研究,为临床安全用药与剂量优化提供依据。

**2.3 特殊人群用药的非临床评价方法** 根据已有研究资料与毒理试验结果,需综合评估是否增加专

项毒理试验,以系统识别和评价中药的潜在毒性。例如,用于妊娠期和哺乳期的经典名方应进行生殖毒性试验,儿科专用方则需开展幼龄动物重复给药毒性试验。一项针对儿科药物非临床安全性评价的研究<sup>[44]</sup>首次系统建立了幼龄大鼠在生殖、骨骼、血液及脏器等方面的背景数据参考范围,揭示了其生长发育的性别差异及部分指标的动态变化规律,为儿科药物安全性评价提供了关键的年龄匹配性参考依据。在此基础上,后续多项儿科中药的毒性研究相继开展。如复幼颗粒<sup>[45]</sup>在幼龄大鼠中的单次给药毒性试验(18 g/kg)及13周重复给药毒性试验(1.2、2.5、5 g/kg)的结果显示,临床拟用剂量范围内未见明显毒性反应,仅恢复期高剂量组雌鼠孕酮水平显著降低。此外,另有研究<sup>[46]</sup>将建立的幼龄大鼠毒理学评价体系应用于复方蒲公英制剂的儿科新药安全性评价中,通过4周给药及恢复期观察,明确了该药的NOAEL(3.8 g/kg)及毒性靶组织(血液红细胞),进一步验证了该技术体系在预测儿科用药安全风险中的可行性。除了儿科用药,生殖毒性也是特殊人群用药评价的重要关注点。目前,针对毒性中药材及饮片的生殖毒性研究多集中在生育力与早期胚胎发育毒性试验(I段)和胚胎-胎仔发育毒性试验(II段),而围生期毒性试验(III段)报道较少。尽管如此,基于药材的临床适应证、目标人群、已知毒性靶器官及毒理学数据,可优先选用“全段式”或“两段组合式(I+II或II+III)”方案开展试验<sup>[47]</sup>。需要强调的是,I、II、III段生殖毒性试验观察终点各有侧重,分别对应生育力、胚胎致畸、围生期子代发育的不同评价维度,三者不可相互替代。仅在采用整合式全程试验并获得明确阴性结果,且满足足够暴露剂量、包含胎仔结构检查等技术前提时,方可依规豁免后续分段研究<sup>[48]</sup>,从而在保障安全的前提下降低研发成本、缩短周期。反之,若文献提示或前期试验出现阳性信号,则须转为分段式设计,系统评估其生殖毒性,并视情况追加伴随毒代动力学研究,以充分揭示风险。值得注意的是,当前针对围生期毒性试验(III段)的研究仍有限,未来应加强该领域的研究,进一步完善特殊人群用药的非临床安全性评价体系,以满足儿科及妊娠期用药日益增长的临床需求。

### 3 中药经典名方安全性控制因素及其发展现状

国家药监局对“源于古代经典名方的复方制剂”实施特殊审评政策<sup>[2]</sup>:符合目录规定的基原、炮

制、剂量及适应证要求,且满足生产质量管理规范的古代经典名方复方制剂,在申请药品批准文号时可仅提交非临床安全性研究资料,免于开展I~III期临床试验。这一政策将新药上市周期从10年以上缩短至3~5年,显著降低了企业研发成本。随着2022年首个中药3.1类新药苓桂术甘颗粒获批,经典名方制剂上市数量持续增长<sup>[49]</sup>。目前已有一贯煎、温经汤等数十个方剂进入研发申报阶段。在启动经典名方研发时,必须严格遵循《古代经典名方关键信息表》<sup>[50-51]</sup>中的剂量、基原与炮制规范,任何偏离都可能引发毒性风险。为有效控制系统性风险,后续工作应重点围绕以下3个方面展开。

3.1 古今中药折算剂量的差异 古今剂量折算是经典名方现代转化的核心难题。由于历代度量衡制度变迁,分、钱、两、斤等单位的实际含量不一,因而同一方剂在不同时期的实际用量差异显著。若直接采用原方剂量,往往超出《中国药典》规定上限,带来临床安全隐患。针对此问题,可参考张林等<sup>[52]</sup>提出的“原方比例-剂量重构的原则”:一方面维持原方配伍结构,结合专家共识、毒理学数据及人用经验,对超出标准剂量的药物进行定向折算;另一方面,对缺乏明确计量依据的古代单位,通过出土实物测量、文献计量学分析等方法建立合理的剂量映射关系。以《伤寒论》中“一两”的折算为例,历代考证结果不一。明代李时珍在《本草纲目》中记载“古之一两,今用一钱”。按汉至明清的度量衡换算,一两约折今3.73 g;而现行教材与临床多取一两为3 g<sup>[53]</sup>。这一折算既考虑了古方药材多采用鲜品、含水量较高的特点,也与明代以来临床用量逐渐趋近现代《中国药典》范围的演变过程相符<sup>[54]</sup>。通过科学折算,可在保持原方配伍比例的同时,确保现代用药的安全性,推动经典名方的标准化应用。

3.2 中药物质基准在药物安全性中的作用 经典名方虽具备悠久的人用历史,但因药材批次差异大、成分复杂,常面临质量波动与疗效不稳定的挑战。为此,现代研究引入了“物质基准”作为质量控制核心理念。根据相关指导原则,该基准系指严格遵循古籍记载方法所制备的中药药用物质标准<sup>[55]</sup>。在制剂研发过程中,首先需依据古籍关键信息,复现出经长期临床验证有效的“一碗汤”作为基准样品,并采用整体质量评价方法对其物质组成(包括挥发性及热不稳定成分)进行系统表征。随后,以该基准样品为目标,通过逆向推导确定制剂

生产工艺参数,从而确保最终产品与基准样品的质量一致性<sup>[56]</sup>。在此过程中,制剂生产所用饮片及基准样品所用饮片的炮制规格,均须严格符合关键信息中的相关要求<sup>[19]</sup>。这种方法充分尊重了历史临床经验,旨在保障经典名方在现代制剂转化过程中,其“安全、有效”的核心属性得以完整传递。在此基础上制备的“基准样品”(常以煎液、浸膏或干燥品等形式存在),通过应用低温浓缩、冷冻干燥等温和工艺,最大限度地保留了原方的物质基础,有效避免了热敏性、挥发性成分的损失<sup>[57]</sup>。近年来,随着对药材基原、处方剂量与煎煮工艺等关键环节研究的深入,以半夏厚朴汤、甘草附子汤等为代表的经典名方,逐步构建起从饮片到基准样品的量值传递体系。相关研究综合运用超高效液相色谱(UPLC)指纹图谱、HPLC 多成分含量测定及化学计量学等技术<sup>[58-60]</sup>,不仅阐明了“饮片-基准样品”间的量值传递规律,更验证了“物质群量值传递”策略的普适性,实现了相关研究方法从个案建立到普适优化的跨越。这些系统性工作共同构建了从基准样品制备到质量标准建立的完整方法学体系,为经典名方的现代化研究奠定了坚实基础,有力推动了中药质量控制的标准化进程。

**3.3 多组学技术在毒性机制研究中的应用** 中医药作为世界医学体系中历史悠久的传统医学,其药物在发挥治疗作用的同时也可能引起机体不良反应。鉴于中药成分复杂且各成分间相互作用可能改变药性与毒性,迫切需要发展新的研究方法对中药安全性进行系统评价。代谢组学作为一种新兴技术,通过系统分析生物体内代谢产物的动态变化,以揭示机体在生理与病理状态下的代谢特征<sup>[61]</sup>。该技术主要分为靶向与非靶向两类:靶向代谢组学聚焦已知代谢物的精准定量,适用于特定代谢通路研究<sup>[62]</sup>;非靶向代谢组学则采用无偏倚策略全面检测代谢物<sup>[63]</sup>,适用于发现新生物标志物和探索未知毒性机制。借助核磁共振、色谱-质谱联用等分析平台,结合多元统计分析,可系统解析中药干预下内源性代谢物的变化,识别毒性生物标志物群,阐明毒性机制<sup>[64]</sup>。代谢组学在中药单体和中药复方研究中有一定的应用,例如,在肝脏毒性研究<sup>[65]</sup>中,结合急性毒性试验与血清代谢组学发现,吴茱萸醇提物中的生物碱可通过扰乱胆汁酸代谢引发肝损伤。在心脏毒性方面,研究<sup>[66]</sup>揭示吴茱萸通过激活多个心脏交集靶点,可抑制三羧酸循环与

嘌呤代谢,导致心肌能量危机。在复方层面,代谢组学研究<sup>[67]</sup>证实一贯煎可导致可逆性肾小管损伤,筛选出的差异代谢物集中于苯丙氨酸-酪氨酸-色氨酸生物合成等通路。代谢组学以“成分-靶点-通路-表型”的系统视角,将中药多器官毒性的微观分子事件与宏观临床表现有机衔接,不仅构建了早期预警与精准用药的技术平台,也为毒性机制解析及解毒策略设计提供了可复制的研究范式,有力推动了中药安全性评价的现代化进程。

多组学技术与网络药理学、网络毒理学等方法的结合,为解析中药复杂成分与机体间的相互作用提供了全新视角。网络药理学能够系统挖掘方剂中的活性成分及其相关作用通路,而网络毒理学则通过整合成分、靶点与疾病网络信息,有效识别并预测潜在的毒性风险。目前,已有研究通过整合代谢组学、网络药理学和(或)网络毒理学,系统阐释了乌头碱与雷公藤毒性作用的分子机制。具体而言,乌头碱所诱导的肝毒性主要与其激活氧化应激级联反应、放大炎症反应并促进肝细胞凋亡密切相关<sup>[68]</sup>;而雷公藤除引发肝损伤外,还可干扰雄性小鼠生殖内分泌稳态,并对附睾、睾丸等生殖器官产生明确的毒性效应<sup>[69]</sup>。需要客观指出的是,上述网络毒理学分析主要依赖于数据库与计算模型预测,难以充分纳入体内代谢转化、血脑屏障通透性、组织分布与排泄等关键药物代谢环节,其预测结果仍属于假设生成范畴,尚不能直接等同于动物实验中观察到的整体毒性效应。因此,所有预测毒性靶点与通路必须经由体内或体外实验加以验证,不可将模拟结果直接替代动物实验。明确这一局限,有助于避免“计算模拟可替代实验验证”的误解。在上述认识基础上,这类多学科的整合应用正推动中药安全性评价从传统经验判断转向“计算预测-实验验证”相结合的机制导向型精准评估。

## 4 存在问题

**4.1 剂量-疗效-毒性反应关系研究不足** 中药复方的化学成分复杂,作用机制尚不明确,其活性成分、毒性成分及代谢产物难以明确定义,导致传统的“单一成分-药效/毒性”评价模式难以直接应用。尽管近年来在毒性机制研究方面取得了一定进展,但复方层面的化学成分解析仍处于初步阶段。目前,关键的剂量-疗效-毒性反应关系基础数据研究仍有限,毒性成分的识别与质量控制也缺乏统一的行业标准和国家规范,严重制约了中药安全性的科学评

价与安全监管。

4.2 毒理学研究系统性不足 中药经典名方普遍缺乏充分的长期安全性试验数据,潜在的慢性毒性与迟发性不良反应难以得到系统评估。现有毒性评价体系主要建于“固有毒性”的认知基础之上,多采用常规动物试验来开展急性、亚急性和长期毒性试验。虽然这类方法在识别药物的基础毒性方面具有一定价值,但难以准确反映中医药在临床真实环境中复杂的安全性特征。中药毒性常受个体体质、遗传背景、基础疾病及药物配伍等因素影响,表现出明显的个体差异和间接毒性特征<sup>[70]</sup>。例如,未经规范炮制、过量使用或长期服用何首乌可直接导致肝损伤等不良反应<sup>[71]</sup>。因此,迫切需要整合遗传毒性、生殖毒性、代谢组学等多维度证据,构建完整的获益-风险证据链。

4.3 特殊人群研究匮乏 儿童、孕妇、老年人等特殊人群由于生理特点不同,对药物的敏感性存在差异。然而,目前针对这些人群的中药安全性研究严重不足,导致临床用药缺乏针对性指导。迫切需要加强特殊人群的中药安全性研究,了解不同年龄、性别、生理状态人群的药物反应差异,为制定合理用药方案提供依据。

## 5 展望与总结

5.1 展望 古代经典名方中药复方制剂的安全性评价正处于从传统经验判断向现代科学决策转型的关键阶段。未来应围绕以下三大方向系统推进。

一是构建以科技为驱动的精准评价体系。通过整合人工智能、多组学分析、生物信息学等前沿技术,建立覆盖“多源证据整合-毒性机制解析-风险智能预测”的全链条科学评价框架,实现复杂成分体内过程的动态可视化追踪与安全风险的精准优化,为中药安全用药提供关键技术支撑。

二是完善全生命周期系统化管控。基于药品全生命周期理念,将质量控制贯穿研发、生产到临床应用全过程。针对经典名方存在的临床定位不明确、上市后评价不完善等问题,需强化企业主体责任,完善临床试验管理、不良反应主动监测及药物警戒体系,同时加强与监管机构的常态化沟通,实现风险的系统防控<sup>[72-73]</sup>。

三是推进评价标准与国际接轨。《中国药典》已引入指纹图谱等客观化质量控制方法,未来还需进一步推广标准化评价体系,以增强中药产品的国际认可度。

通过上述路径的协同推进,古代经典名方中药复方制剂的安全性评价体系将实现科学化转型,为中医药的现代化发展与全球应用奠定坚实基础。

5.2 总结 本文系统梳理了2020年至2025年中药经典名方在药学与毒理学维度的研究进展。安全性并非由单一因素决定,其既取决于药材固有的物质基础,亦受质量控制水平、基原变迁及产地环境演替的共同影响。国家药监局《中药注册管理专门规定》进一步明确:沿用传统工艺且具备人用经验者,须提交单次与重复给药毒性试验资料;针对幼儿、老年、妊娠及哺乳期等特殊人群,还需追加相应的特殊毒性试验。近年来,系列配套政策相继出台,通过将“中药物质基准”嵌入药品安全评价体系,为经典名方质量控制与风险管理提供了法定技术支点。古代经典名方复方制剂的安全性评价是一个涉及多学科、多环节的复杂系统工程。在充分利用“人用历史”数据的同时,必须借助现代毒理学理论和技术方法,进行科学、严谨、规范的非临床安全性研究。当前,随着政策体系的完善和技术手段的进步,经典名方的安全性评价正逐步走向系统化和精准化。未来,通过持续引入新技术、深化机制研究、加强全程质量控制,并构建符合中药特点的评价体系,必将为经典名方的安全、有效应用提供更加坚实的科学保障,推动中医药传承创新走向深入。

## 参考文献:

- [1] 李月,高敏洁,高静.基于政策梳理的古代经典名方中药复方制剂转化探讨[J].上海医药,2023,44(13):16-20.
- [2] 国家药品监督管理局.国家药品监督管理局关于发布古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定的公告(2018年第27号)[EB/OL].(2018-05-29)[2025-10-13].<https://www.cde.org.cn/main/policy/view/52d7e94ea999af4688c234f739f76673>.
- [3] 药监局.国家药监局关于发布《中药注册管理专门规定》的公告:2023年第20号[EB/OL].(2023-02-10)[2025-08-26].[https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/15/content\\_5741583.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/15/content_5741583.htm).
- [4] 国家中医药管理局.国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL].(2018-04-13)[2025-10-13].<http://www.natcm.gov.cn/kejisi/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [5] 国家中医药管理局,国家药品监督管理局.国家中医药管理局国家药品监督管理局关于印发《古代经典名方目录(第二批)》的通知[EB/OL].(2023-08-23)[2025-10-13].<http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2023-09-01/31743.html>.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2025年版):一部[M].北京:中国医药科技出版社,2025.
- [7] 吕悦.半夏不同炮制品中潜在毒性成分差异与其刺激性、肝毒

- 性相关性研究[D]. 哈尔滨:东北林业大学, 2023: 47.
- [8] 李美慧, 冯熙, 罗欣雨, 等. 经典名方四逆汤复方合煎过程中自沉淀的形成机制探析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(22): 145-152.
- [9] 江华娟. 经典名方桃红四物汤制备工艺优化及其治疗血虚血瘀证的药效作用研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2022: 62.
- [10] 李小敏, 宫贺, 梁浩明, 等. 经典名方当归补血汤中挥发性成分量值传递规律研究[J]. 药物评价研究, 2024, 47(9): 2017-2025.
- [11] 杨能, 文绒, 管婷婷, 等. 附子生产利用研究进展及其在西南地区产业发展探讨[J]. 中成药, 2025, 47(4): 1247-1251.
- [12] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第36号)[EB/OL]. (2021-08-27)[2025-10-13]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1c18dd163e7c9221786e5469889367d0>.
- [13] 赵雪瑞, 陈祉霖, 石皓月, 等. 经典名方归脾汤的历史沿革与关键信息考证[J]. 上海中医药杂志, 2025, 59(10): 21-28.
- [14] 卢宣君, 陈燕, 黄煜桐, 等. 经典名方保和丸的历史沿革与关键信息考证[J]. 上海中医药杂志, 2025, 59(3): 18-25.
- [15] 李柯帆. 基于多重位点和定量PCR技术对酸枣仁药材鉴别及掺伪量研究[D]. 太原:山西中医药大学, 2025: 44.
- [16] 张锐, 殷洪林, 马懿飞, 等. 通草的本草考证及药理作用研究[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(3): 178-182.
- [17] 刘丽娜, 那微, 张勇帅, 等. 马兜铃酸肾病研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2025, 46(6): 94-100.
- [18] 杨露, 马文哲. 木通、川木通与关木通:品种混淆、毒性机制及鉴定技术研究进展[J]. 中草药, 2026, 57(3): 1158-1166.
- [19] 李月, 吴斌, 高敏洁. 古代经典名方中药复方制剂的研发现状思考及建议[J]. 中成药, 2024, 46(7): 2488-2492.
- [20] 黄莉, 谢婷, 李雨, 等. 龙胆泻肝丸中木通薄层鉴别方法研究[J]. 光明中医, 2024, 39(21): 4308-4310.
- [21] 杨超, 邓曦, 周娟. 附子不同炮制品中6个乌头碱成分含量测定方法的建立及临床用药分析[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(23): 2641-2647.
- [22] 阚红玉, 马自成, 孙立丽, 等. 甘草对附子中3种生物碱的体外稳定性影响研究[J]. 贵州中医药大学学报, 2026, 48(1): 51-57.
- [23] 魏洁书, 欧晓华, 王甜甜, 等. 基于非靶向代谢组学的广陈皮及其加工饼代谢产物差异分析[J]. 中成药, 2025, 47(9): 2957-2963.
- [24] 周晗昕. 基于广靶代谢组学解析炮制和陈化对广陈皮的影响[D]. 武汉:华中农业大学, 2025: 19.
- [25] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第37号)[EB/OL]. [2026-03-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20201105141913181.html>.
- [26] 国家药监局. 国家药监局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告(2020年第68号)[EB/OL]. (2020-09-27)[2025-10-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20200928164311143.html>.
- [27] 黄芳华, 王庆利. 古代经典名方中药复方制剂毒理学研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(23): 6529-6532.
- [28] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物单次给药毒性研究技术指导原则[EB/OL]. (2014-05-13)[2025-10-13]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo?page?zdzyzIdCODE=0c935796de664b377759b4dcb6a2634c>.
- [29] 谭丽博, 吴素素, 魏微, 等. 益智清心方单次给药毒性试验研究[J]. 世界中医药, 2024, 19(16): 2399-2403.
- [30] 薛蕊, 杨国卉, 李万芳, 等. SD大鼠灌胃妙止止痛颗粒单次给药毒性试验[J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(1): 21-23.
- [31] 谢四芳. 医院制剂养血利尿颗粒的开发研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2024: 94.
- [32] Atkins J T, George G C, Hess K, et al. Pre-clinical animal models are poor predictors of human toxicities in phase 1 oncology clinical trials[J]. Br J Cancer, 2020, 123(10): 1496-1501.
- [33] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物重复给药毒性试验技术指导原则[EB/OL]. (2014-05-13)[2025-10-13]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo?page?zdzyzIdCODE=eb1121e208d156f8fb0384d1e77edb8f>.
- [34] 左泽平, 田颖颖, 徐意, 等. 金匮肾气丸临床前安全性评价研究[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(7): 775-782.
- [35] 霍仕霞, 买买提·艾力, 斯拉甫·艾白, 等. 参茸健脾益肾片KM小鼠单次给药和大鼠6个月重复给药毒性试验研究[J]. 中国民族民间医药, 2025, 34(11): 35-42.
- [36] 杜爽, 沈宇燕, 李莎莎, 等. SD大鼠灌胃冠脉通片单次及重复给药毒性研究[J]. 国外医药(抗生素分册), 2026, 47(2): 118-125.
- [37] 马会, 孙俊梅, 张淹, 等. 猪苓颗粒SD大鼠单次和重复给药毒性研究[J]. 毒理学杂志, 2025, 39(6): 456-461.
- [38] 毛培江, 王晓波, 汤建成, 等. 养巢颗粒大鼠灌胃26周重复给药毒性试验研究[J]. 海峡药学, 2025, 37(3): 5-14.
- [39] 王欢欢, 周莉, 刘册, 等. 原儿茶酸对顺铂所致急性肾损伤小鼠NGAL、KIM-1、caspase的影响研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(10): 898-900.
- [40] 熊礼萌, 白泽阳, 贾金浩, 等. miR-122在含鹅膏蕈类毒素蘑菇中毒肝损伤中的表达特征研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2025, 47(12): 1214-1220.
- [41] 孙文宁, 周玉冬, 张卫东, 等. 线粒体毒性及其在中药安全性评价中的意义[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(2): 109-115.
- [42] 应娜, 李兆顺, 蔡云祥, 等. 大黄素通过抑制线粒体呼吸链途径介导心脏毒性的机制研究[J]. 现代实用医学, 2025, 37(7): 687-690.
- [43] 刘畅. 血液及脏器检测在中药复方润肠通便汤的急性安全性评价中的应用价值分析[J]. 实验室检测, 2025, 3(10): 128-131.
- [44] 崇立明, 杨阳, 陈丽芬, 等. 幼龄SD大鼠重复给药毒性试验背景数据的建立[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(1): 17-24.
- [45] 张萌, 魏曼莉, 赵文文, 等. 复幼颗粒剂对大鼠的单次给药毒性及幼龄动物重复给药毒性试验研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(3): 289-294.

- [46] 张城达. 儿科用药幼龄动物毒理学试验关键技术探索及应用研究[D]. 杭州:浙江省医学科学院, 2022: 76.
- [47] 杨威, 肖百全, 喻祥, 等.《中华人民共和国药典》收录毒性中药材生殖毒性研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(5): 355-363.
- [48] 国家食品药品监督管理局. 关于印发手性药物质量控制研究等 4 个技术指导原则的通知[EB/OL]. (2006-12-19)[2026-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20061219010101834.html>.
- [49] 马亦可, 成俊, 罗兴洪, 等. 古代经典名方的开发与市场前景[J]. 中国食品药品监管, 2025(2): 142-151.
- [50] 国家中医药管理局办公室, 国家药品监督管理局综合和规划财务司. 关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7 首方剂)》的通知[EB/OL]. (2020-10-15)[2026-03-24]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/zhengcewenjian/2020-11-10/18132.html>.
- [51] 国家药监局综合司, 国家中医药局综合司. 国家中医药局综合司 国家药监局综合司关于发布《古代经典名方关键信息表(“旋覆代赭汤”等 43 首方剂)》的通知[EB/OL]. [2026-03-24]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2025-02-12/35831.html>.
- [52] 张林, 唐若水, 宋佳, 等. 古代经典名方中方药剂量折算原则考证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 196-202.
- [53] 高紫璇, 阚湘苓, 庞稳泰, 等. 古代经典名方关键信息文献考证现状分析及建议[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(1-17): 97-108.
- [54] 王智民, 刘菊妍, 王德勤, 等. 关于经典名方研发的一些重要关键信息和科学问题的几点看法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 212-217.
- [55] 赵晓霞, 阳长明, 韩炜, 等. 试论按古代经典名方目录管理的中药复方制剂的基准样品研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(12): 3404-3408.
- [56] 宋菊, 阳长明, 于江泳, 等. 古代经典名方中药复方制剂的转化研究与审评决策思路[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(3): 2-7.
- [57] 梁浩明, 兰青山, 高永坚, 等. 经典名方清经散基准样品的形态研究和质量表征[J]. 中国现代中药, 2025, 27(6): 1134-1142.
- [58] 王龙, 闫子轩, 杨应莲, 等. 半夏厚朴汤基准样品量值传递研究[J]. 分析测试学报, 2024, 43(11): 1774-1783.
- [59] 潘东梅, 李钰华, 汪赵婷, 等. 甘草附子汤物质基准质量控制及量值传递研究[J]. 辽宁中医杂志, 2026, 53(6): 138-145, 257-258.
- [60] 左利杰, 许舒娅, 张勤, 等. 基于指纹图谱、量值传递及化学计量学的白虎汤质量控制研究[J]. 饲料研究, 2025, 48(1-15): 133-138.
- [61] 王慧, 陈丽梅, 徐瑞祥, 等. 基于代谢组学探讨艾灸关元穴对老年大鼠肾能量代谢的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(8): 3077-3086.
- [62] 王佳媛, 郭文静, 张伟, 等. 代谢组学技术在中药作用机制调控研究中的应用[J]. 中南药学, 2026: 1-10.
- [63] Minno A D, Gelzo M, Stornaiuolo M, et al. The evolving landscape of untargeted metabolomics[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(6): 1645-1652.
- [64] 崔美岩, 杨佳颖, 王志刚, 等. 代谢组学在中医药领域的应用与展望[J]. 中草药, 2022, 53(14): 4512-4526.
- [65] Yang C Q, Lai C C, Ru Y, et al. Elucidating the mechanism of hepatotoxicity in euodia rutaecarpa: insights from QSAR toxicity prediction and metabolomics[J]. Acupunc Herbal Med, 2024, 4(2): 257.
- [66] 殷晓阳, 张晓朦, 刘泽宇, 等. 基于网络药理学和非靶向代谢组学的吴茱萸心脏毒性研究[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(11): 1216-1223.
- [67] 徐瑞平, 缪潇瑶, 肖炳坤, 等. 一贯煎肾毒性的气质联用代谢组学研究[J]. 科学技术与工程, 2024, 24(24): 10199-10205.
- [68] Yin Y H, Qi Y P, Zhang K, et al. Integrating metabolomics and network toxicology to reveal the mechanism of hypoaconitine-induced hepatotoxicity in mice [J]. Pestic Biochem Physiol, 2024, 202: 105950.
- [69] 赵建涛. 雷公藤甲素损伤雄性生殖系统的毒理学机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2025: 67.
- [70] 于思思, 温苗, 赵剑, 等. 中药毒性及中药毒性评价的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(19): 2038-2043.
- [71] 付琼怡, 齐玉濮, 郇宇, 等. 何首乌毒性特点探讨及合理用药分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 32(1-12): 222-231.
- [72] 郑丹平. 古代经典名方制剂全生命周期监管的评价体系构建研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2025: 146.
- [73] 韩玲, 孙祖越, 杨威, 等. 全程式中药安全性评价和监管[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(11): 801-810.

编辑: 杨轶舜

收稿日期: 2025-10-14