

# 中药大品种培育的探索与实践： 上市后质量与药效再评价\*

苏薇薇，吴灏，李沛波，彭维

广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心 / 广东省植物逆境生物学重点实验室 /  
中山大学生命科学学院, 广东 广州 510275

**摘要:** 本团队 20 多年来致力于中药大品种的培育, 开展中药上市后质量与药效再评价。用现代科学技术手段, 揭示中药的化学物质基础和药效物质基础, 探索中药组方的科学内涵、作用靶点与机制, 解决中药质量标准科学性不足且不符合国际标准等问题。目前, 中山大学在这一领域处于国内前沿, 对提升中药产品的技术含量、推动中药产业的健康发展起到了积极作用。本文对本团队在中药大品种培育方面的探索与实践作一回顾, 祈望有更多的学者关注并投入这一领域。

**关键词:** 中药; 大品种培育; 质量; 药效; 作用机制

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-0137(2026)03-0001-09

## Exploration and practice in big brand cultivation: Re-evaluating quality and efficacy of post-marketed TCM

SU Weiwei, WU Hao, LI Peibo, PENG Wei

Guangdong Engineering and Technology Research Center for Quality and Efficacy Re-evaluation of  
Post-marketed TCM / Guangdong Provincial Key Laboratory of Plant Stress Biology / School of Life  
Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

**Abstract:** For over two decades, our research team has been dedicated to big brand cultivation for re-evaluating the quality and efficacy of post-marketed Traditional Chinese Medicine (TCM). With the application of modern technologies, we aim to address the issues such as insufficient knowledge and understanding of the pharmacodynamic material basis and underlying action mechanism, inadequate interpretation of scientific connotation of TCM formulas, lack of scientific evidence for the quality standards of TCM products and failure to meet international standards. Currently, Sun Yat-sen University is at the forefront of this field in China, playing an active role in enhancing the technology content of TCM products and promoting the healthy development of the TCM industry. This paper reviews the exploration and practices of the cultivation of big brand TCM at Sun Yat-sen University, in an effort to inspire more scholars to engage in this field.

**Key words:** Traditional Chinese Medicine (TCM); big brand cultivation; quality; efficacy; action mechanism

\* 收稿日期: 2025-06-09 录用日期: 2025-07-22 网络首发日期: 2025-09-23

基金项目: 科技部“科技人员服务企业行动”项目(2009GJE00018); 广州市民生科技攻关计划项目(201803010082); 广东省名优中成药二次开发项目(2017-2019)

作者简介: 苏薇薇(1959年生), 女; 研究方向: 新药研发、中药上市后质量与药效再评价;

E-mail: lssww@mail.sysu.edu.cn

全文阅读



ZR20250099

众所周知,中药是中医预防与治疗疾病的主要物质。由于诸多历史原因,我国中药上市前的研究存在明显的局限性。因此,运用现代科学技术方法,结合中医药及传统医药特点,开展中药上市后再评价,以国际化的视角来正视中医药的优势及劣势,以与国际标准接轨的中药再评价规范来促进中药的发展,关系着公众的用药安全,也关系着中药的发展前途和中医药的国际化进程。

对比国际现状,我国药品上市后再评价工作起步较晚,尤其是中药上市后再评价地位严重缺失。为改变这一现状,中山大学组建了“广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心”,致力于中药大品种的培育,这是中药现代化的客观要求,也符合中药国际化的发展趋势(苏薇薇,2022a,2022b)。

中药所含化合物众多,成分复杂,成为制约中药现代化发展的主要因素,也是中药现代化研究的主要难题。本团队致力于中药大品种培育,在中药药效及作用机制研究领域有丰富的积累,建立了一套独特、科学及系统的研究思路,从整体上分析药物药效、化学物质基础及作用机制之间的关联,有效阐明中药作用特点及作用机制,为中药的临床应用提供技术支撑。现就本团队在中药大品种培育方面所做的工作总结如下。

## 1 参芪扶正注射液

参芪扶正注射液是丽珠集团生产的拥有自主知识产权的纯中药大容量注射剂(批准文号:国药准字Z19990065)。在科技部“科技人员服务企业行动项目”的资助下,本团队对参芪扶正注射液进行了系统的质量评价,监控其原料药材、半成品、成品的质量;在技术上处于国际前沿,完全与国际接轨;形成利用该技术为本行业提供技术服务的能力(苏薇薇等,2013)。具体如下:

1)采用目前国际最先进的UFLC-ESI-Q-TOF-MS/MS技术,共确定了参芪扶正注射液91个化学成分,并对各化学成分进行了药材归属。这为该药提供了化学物质基础(Liu et al.,2013)。

2)构建了参芪扶正注射液的指纹图谱,在23个共有峰中,指认了22个峰,方法简便,重现性好,专属性强;进一步构建了参芪扶正注射液成分差异样品的指纹图谱,并对参芪扶正注射液的药效学指标进行了筛选。在此基础上,用化学模式识别技术,构建全新的质量评价体系。利用药效指纹图谱全程监控原料、生产过程、中间体、成品的质量。

3)建立了监控参芪扶正注射液中有物质的方法。在研究中采用超滤离心法分离大分子物质,建立了一套简便有效的大分子物质限量检查方法;完善了产品安全性评价及质量评价体系。

4)采用探针药物法就参芪扶正注射液对5种CYP450亚型(CYP1A2、CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9和CYP2E1)的影响进行了研究,为临床合理用药提供了依据,填补了国内空白。

上述研究解决了参芪扶正注射液产品升级中的关键技术问题,对推动中药注射剂产业化的健康发展起到了示范作用。相关成果获得2015年度广东省科学技术奖一等奖。

## 2 口炎清颗粒

口炎清颗粒是广州白云山和记黄埔中药有限公司生产的治疗口腔炎症的特色优势品种。在口炎清颗粒发展壮大过程中,存在过一些技术瓶颈:口炎清颗粒的化学物质基础、药效物质基础及其作用特点有待阐明;其组方配伍规律需采用现代技术进行科学解释;在山银花与金银花之间,哪种药材投料更科学?这些问题必须认真思考和解答。本团队围绕上述问题开展了研究(苏薇薇等,2023a),具体如下:

1)利用UFLC-Triple-TOF-MS/MS技术,确证和指认了口炎清颗粒中83个化合物,全面、透彻地阐明了其化学物质基础;构建了口炎清颗粒基于谱-效关联的质量控制新模式,有效保证产品的安全性、有效性、质量均一性(苏薇薇等,2020b)。

2)运用化学模式识别技术,明确了口炎清颗粒的化学成分与药效间的相关性,辨识了其中29个活性成分对治疗口腔炎症疾病具有重要作用,并建立了基于活性成分群的药效指纹图谱。

3)首次建立了阴虚火旺型口腔溃疡动物模型,系统阐明了口炎清颗粒的药效作用特点。通过体内、体外实验全面阐明了口炎清颗粒具有抑制炎症反应、促进溃疡愈合的作用机制。此外,明确了口炎清颗粒对慢性咽炎发挥明显疗效,具有生津润燥、消炎镇痛的作用。

4)进一步运用代谢组学、蛋白质组学和微生物组学技术,研究了口炎清颗粒对急性、慢性睡眠剥夺所致口腔稳态失衡的干预作用,基于WGCNA法对多组学数据进行整合分析,从多角度多层次解析口炎清颗粒干预睡眠剥夺诱导的口腔稳态失衡的调控机制。

5)对分别以金银花和山银花投料的“口炎清”的药效差异进行比较,明确口炎清颗粒使用山银花投料是科学合理的,为其《中华人民共和国药典》标准由“金银花”改为“山银花”提供了科学依据。同时,证实了山银花中的灰毡毛忍冬皂苷乙、川续断皂苷乙为有效成分,为《中华人民共和国药典》2015年版第一增补本“口炎清颗粒含量测定项”增加这两个指标成分提供了依据。

上述研究弄清了口炎清颗粒的化学物质基础、药效物质基础、组方科学内涵,阐明了方中使用山银花投料的合理性及科学性,弄清了复方中药作用的本质,为产品的临床合理用药提供了依据。相关成果获得2013年第十五届中国专利优秀奖,2021年中国发明协会创新奖一等奖。

### 3 复方血栓通胶囊

复方血栓通胶囊是广东众生药业股份有限公司的拳头产品。本团队对复方血栓通胶囊进行了系统研究,揭示了其组方的科学内涵,阐明成分-靶标相互作用及机制,弄清楚复方中药作用的本质,为复方中药大品种的现代化、国际化研究提供了示范(苏薇薇等,2021d;Sheng et al.,2014)。具体如下:

1)对复方血栓通胶囊进行在线分离、鉴定,确证、指认了92个化学成分。构建了复方血栓通胶囊生物活性指纹图谱,在此技术指导下的复方血栓通胶囊新质量标准被列入2015年版《中华人民共和国药典》一部,更好地保证了产品的质量(苏薇薇等,2020a)。

2)建立了复方血栓通胶囊谱-效相关联的质量控制的新模式,阐明了其药效物质基础与组方配伍规律。基于谱效学技术,采用化学模式识别方法对复方血栓通胶囊化学成分谱与药效数据进行关联分析,明确了各化学成分的药效贡献。

3)建立了复方血栓通胶囊在体血流动态监测方法,系国内首创。利用国际领先的双光子活体成像技术,对复方血栓通胶囊给药前后小鼠脑部微血管闭塞-溶栓过程进行在体动态监测。

4)采用网络药理学技术,对复方血栓通胶囊药效靶点进行了筛选及实验验证。确证了复方血栓通胶囊对抗凝血酶III、蛋白质C、vWF因子、纤溶酶原、纤维蛋白(原)降解产物等多个关键靶点的调控作用,阐明了其抗血栓的作用机制。

5)首次发现复方血栓通胶囊具有肝肾保护作用。复方血栓通胶囊能够显著抑制肝脏天门冬氨

酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)、肾脏尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)的升高,抑制肝肾组织血栓的形成、出血以及炎性细胞的浸润。

上述研究提升了产品的技术含量,对推动广东省乃至全国中药产业的健康发展,具有良好的示范作用。相关成果获得2016年度广东省科学技术奖一等奖。

### 4 脑心通胶囊

脑心通胶囊是以名方补阳还五汤为基础,添加了虫类药,由16味药材组成的复方中药口服制剂。在临床上广泛应用于冠心病、脑卒中等心脑血管疾病。本团队对脑心通胶囊进行了系统研究,着重开展血管病变、防治脂代谢异常的药效作用及肠-血管轴的创新机制研究(苏薇薇等,2023b;Zhang et al.,2024),具体如下:

1)构建了脑心通胶囊动物药的DNA分子鉴定技术及蛋白质分析方法。由于脑心通胶囊含有多味动物药材,完善动物药的鉴别方法很有必要。本团队提供了一种分子鉴别方法,能够特异性地对脑心通胶囊中水蛭、地龙、全蝎进行鉴别;弥补了该胶囊中地龙和水蛭质量控制的空白,提升了该胶囊中全蝎的质量控制水平。此外,首次基于纳升高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱超高分辨质谱技术,研究脑心通胶囊中动物药的蛋白质。从而推进脑心通胶囊药效与物质基础关联性的研究(苏薇薇等,2021e;严曾豪等,2021)。

2)采用UFLC-Q-TOF-MS/MS液质联用技术,探讨了Beagle犬口服脑心通胶囊后尿液及粪便中原型成分及其代谢物分布情况。同时,构建了黄酮类和酚酸类成分在体内的代谢转化途径。结果表明:黄酮类成分主要在生物体内发生II相代谢反应;酚酸类成分则在体内发生甲基化、葡萄糖醛酸化等反应。众所周知,药物在体内的代谢转化对于其安全性及有效性评估尤为关键。而药物在体内药代动力学行为和代谢转化方式对于其发挥药效乃至产生毒性影响甚大。本团队首次阐述了脑心通胶囊化学成分在Beagle犬体内代谢转化,有利于进一步评估其安全性以及临床应用(He et al.,2019,2021)。

3)研究了长期给药脑心通胶囊对高脂喂养ApoE<sup>-/-</sup>小鼠所致动脉粥样硬化的保护作用。实验结果表明,高脂饮食诱导模型小鼠LDL-C、TC、TG水平升高;而脑心通胶囊有效地降低了LDL-C、TC、TG水平,表明脑心通胶囊对血脂紊乱具有显著的

改善作用。高脂喂养导致模型小鼠肝功能障碍,血清 ALT 和 AST 水平的显著升高;脑心通胶囊显著降低了血清 ALT 和 AST 水平,说明脑心通胶囊对肝脏有一定的保护作用。脑心通胶囊显著地抑制了血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平的升高,表明脑心通胶囊具有良好的抗炎作用。内皮功能障碍在动脉粥样硬化性心血管疾病中十分常见,脑心通胶囊显著降低了 TXA<sub>2</sub> 水平,增加了 PGI<sub>2</sub> 水平,从而有效地改善了内皮功能紊乱。研究还发现脑心通胶囊显著降低 MCP-1、VCAM-1 和 MMP9 水平,从而有效地抑制动脉粥样硬化的发展,起到稳定斑块的作用。

4) 采用 16s rRNA 基因测序技术,研究了脑心通胶囊对肠道菌群的作用,明确了脑心通胶囊改善代谢紊乱和相关疾病的药效作用与肠道菌群调节作用有关;研究了脑心通胶囊对血清代谢的影响,共鉴定出 45 个血清特征差异代谢物,脑心通胶囊通过调节花生四烯酸代谢、脂肪酸  $\beta$ -氧化、甘油磷脂代谢等多个代谢通路起到抗炎、降脂等药效作用;研究了脑心通胶囊对粪便代谢组的影响,共鉴定出 67 个脑心通胶囊能显著影响的差异特征物质;脑心通胶囊通过影响肠道菌群对支链氨基酸、色氨酸、胆汁酸等物质的代谢功能起到改善糖脂代谢及相关疾病的药效作用。研究发现,脑心通胶囊通过改变肠道菌群结构,降低胆汁酸组分中 FXR 激动剂水平,升高胆汁酸组分中 FXR 拮抗剂水平,抑制肠 FXR,进而干预肠肝 FXR/FGF15 轴,起到调节作用。揭示了脑心通胶囊通过肠道菌群调控胆汁酸代谢的作用,这为脑心通胶囊调控机体脂代谢、抗动脉粥样硬化提供了新的依据。

5) 采用网络药理学技术,构建脑心通胶囊 25 种原型入血成分相关的 123 个疾病靶点网络,依据 PPI 网络分析筛出了 25 个关键靶点,包括 STAT3、MAPK1、EP300、AKT1、TNF、IL6、VEGFA、EGFR、TP53、APP 等,这些关键靶点主要归属于细胞周期与凋亡相关蛋白、炎症因子、氧化还原反应酶等。此外,构建了气虚血瘀动物模型、高血压急症动物模型,用于脑心通胶囊的网络药理学靶点验证。

6) 近年来,将代谢表型的改变以及肠道菌群的变化这两者之间的数据进行整合分析,已成为探索中药作用机制的有效策略之一。本团队为了揭示脑心通胶囊的作用机制,进行了肠道菌群属水平与血清代谢物 Spearman 相关性分析以及血清代谢物与药效指标的 Spearman 相关性分析。结果表明:多种肠道菌群、差异代谢物与多个反映疾病情况的生

化指标之间相互具有显著的相关性。而脑心通胶囊通过调节关键的菌种,进而调节代谢物水平,从而发挥降脂、抗炎、保肝、改善内皮功能、保护心血管等抗心血管疾病的药效作用。

7) 构建了小型猪慢性动脉粥样硬化模型,进行中药长期用药的动态监测,全面评价疗效及安全性。采用长期高脂饲喂的方法建立巴马小型猪慢性动脉粥样硬化模型,模型组小型猪发生脂质代谢异常,氧化应激紊乱,产生明显炎症反应,肝肾功能出现障碍,且心脏、冠状动脉等出现显著病理变化,能够为心血管药物的研究提供有效载体。在此基础上,进行中药长期用药的动态监测,全面评价其疗效及安全性。巴马小型猪高脂饲喂 8 个月,建立慢性动脉粥样硬化模型,并进行脑心通胶囊给药干预 32 周,每隔 4 周取样,进行动态监测。生化指标动态监测结果表明,脑心通胶囊长期给药能够显著改善糖脂代谢 TC、TG、LDL-C、GLU;肝肾功能 ALT、AST、BUN、CRE;氧化应激 SOD、MDA;炎症反应 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-8;心肌酶及血小板系统 LDH、CK-MB、 $\alpha$ -HBDH、PAF 等生化指标。能够改善模型组小型猪心脏纤维组织增生、肌纤维坏死、炎细胞浸润,减轻冠状动脉、腹主动脉、颈动脉内膜下含脂性坏死物质沉积和巨噬细胞浸润,这为脑心通胶囊治疗心血管疾病的长期预防用药提供了依据(Zhang et al., 2019)。

上述研究在脑心通胶囊的内涵挖掘、技术升级、市场推广、临床应用等方面发挥了重要作用,相关成果 2022 年获得中国中西医结合学会科学技术一等奖。

## 5 丹红注射液

丹红注射液是由丹参、红花两味药材提取而成的中药制剂,在临床中广泛用于治疗冠心病、心肌梗死等心血管疾病。本团队对丹红注射液的化学物质基础、药效及作用机制进行了系统研究,明确了丹红注射液活血化瘀的化学物质基础。采用网络药理学技术,预测丹红注射液作用于炎症、氧化应激、内皮功能和细胞凋亡等心血管疾病相关方面的靶点;同时采用转录组学和多药效指标评价等现代生物学技术对靶点预测结果进行验证,进而在整体上阐述丹红注射液治疗心血管疾病的多成分、多靶点、多途径的药效作用特点。为了探讨丹红注射液的组方科学内涵,从整体药效贡献及对脑微循环的改善等方面,对丹参、红花两味药材的作用进行

评价,并与丹红注射液进行比较。此外,还对丹红注射液的核心活性成分群进行了药效验证。在质量控制方面,对丹红注射液投料药材与成品成分的相关性进行分析,阐明药材到成品的质量传递规律(Li et al., 2017; Bi et al., 2019)。具体如下:

1)利用UFLC-Q-TOF-MS/MS技术,确证和指认了丹红注射液中82个化学成分,并确定了各个化学成分的归属。构建了丹红注射液谱效学质量控制新模式,阐明其化学物质基础及药效物质基础(苏薇薇等,2021a)。

2)对丹红注射液的组方配伍规律进行了系统研究。分别从整体药效及脑微循环改善方面探讨丹红注射液的组方科学内涵。利用急性血瘀大鼠模型,用多项与心血管疾病相关的药效指标,分析丹参和红花在丹红注射液治疗血瘀作用中的药效贡献。丹参和红花可在免疫、炎症、氧化应激和器官保护方面发挥协同互补作用,在对肌酐含量的作用上丹参可抑制红花引发的肌酐值升高,提示二者配伍可增强丹红注射液药效并降低副作用。在改善脑微循环方面,红花的作用侧重于促进血液流动,而丹参的作用侧重于稳定血液流速、维持组织血流供应。构建具有不同组分比例的中药“差异样品”;筛选稳定、灵敏、临床价值高的生物活性指标并采用在体模型开展“差异样品”的药效学考察;通过计算机建模找出药材变化与药效变化的关联性,综合分析差异组分药理权重,从多层次、多角度、多途径揭示丹红注射液组方的科学内涵。

3)采用网络药理学技术,对丹红注射液治疗心血管疾病的靶点进行了预测、实验验证,并进一步研究了其作用机制。首先筛选出丹红注射液治疗心血管疾病的470个潜在作用靶点和64个活性化学成分,并构建成成分-靶点-通路网络。丹红注射液潜在作用靶点主要涉及细胞信号转导、免疫与炎症、凝血级联反应、内皮功能等生物过程。建立急性血瘀大鼠模型,采用转录组测序技术和多药效指标考察的方法,从mRNA和蛋白质层面验证网络药理学的靶点预测结果。预测的靶点得到了转录组学验证,且丹红注射液产生影响的药效指标所在的通路与得到验证的靶点所富集的通路一致,表明网络药理学的预测结果可靠。丹红注射液的主要活性成分为丹酚酸类成分和黄酮类成分,可调控PI3K-Akt signaling pathway、MAPK signaling pathway、TNF signaling pathway、HIF-1 signaling pathway、Antigen processing and presentation等通路

关键基因的表达,从而抑制机体的炎症和免疫反应,调节氧化应激和NO水平,抑制细胞凋亡,有助于改善血液流变、保护血管内皮和器官功能,最终发挥对心血管的保护作用。

4)对丹红注射液活性组分群进行了药效验证。通过考察丹红注射液活性成分群对急性血瘀大鼠的血液流变及凝血功能改善,发现活性成分群与丹红注射液在调节血浆黏度、改善凝血功能方面的药效作用相当,没有统计学差异。丹红注射液及其活性成分群均可显著降低大鼠血液黏度,调节凝血功能,从而有效抑制血液高凝状态的出现,可以预防心脑血管疾病的发生。

5)研究了丹红注射液核心成分在药材、中间体和注射液中的质量传递规律。结果表明,所检测的成分多为来源于丹参的丹酚酸类成分。此外,酚酸类成分在生产过程中会出现较多的相互转化,转化新生成的成分同样具有药效贡献。

上述研究揭示了丹红注射液多成分、多靶点、多途径的作用机制,阐明其组方的科学性。相关成果获得2019年中国产学研合作创新成果二等奖。

## 6 猴耳环提取物

抗生素耐药性已经成为全球健康面临的重大挑战之一。由于细菌耐药性形成越来越快、越来越多样化,有效的新抗生素的开发速度远远低于多药耐药菌的产生速度。因此,需要有新的策略来恢复现有抗生素对多药耐药菌的敏感性。

猴耳环是一种传统南药,本团队以猴耳环提取物为研究对象,围绕其抑菌活性、抗生素增效作用以及持续给药对细菌耐药性的逆转作用等关键问题开展研究,首次确定了猴耳环持续给药对细菌的单一耐药性和多重耐药性有显著的抑制和逆转作用;明确了猴耳环通过减少耐药蛋白表达和影响细菌外排泵功能等多重作用机制,逆转细菌耐药性(苏薇薇等,2021c; Liu et al., 2020)。具体如下:

1)阐明了猴耳环与抗生素联用(单次给药)可增强抗生素的抑菌活性。与单用相比,猴耳环联用使青霉素对40株金黄色葡萄球菌的MIC<sub>90</sub>由1 μg/mL下降至0.06 μg/mL;猴耳环联用使红霉素对40株金黄色葡萄球菌的MIC<sub>90</sub>由大于32 μg/mL下降至0.25 μg/mL;猴耳环联用使复方新诺明对20株大肠杆菌的MIC<sub>90</sub>由128 μg/mL降至1 μg/mL;猴耳环联用使阿米卡星对20株大肠杆菌的MIC<sub>90</sub>由

64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  降至 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;猴耳环联用使阿米卡星对 20 株肺炎克雷伯菌的 MIC<sub>90</sub> 由 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  降至 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;猴耳环联用使利福平对 5 株结核分枝杆菌的 MIC 下降到耐药阈值水平以下。说明猴耳环有显著的抗生素增效作用。

2) 阐明了猴耳环与抗生素联用(多次给药)可抑制细菌单一耐药性和多重耐药性的产生。猴耳环持续给药 28 d 不会引起耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌对青霉素、苯唑西林、氨苄西林、红霉素和万古霉素 5 种抗生素耐药性的增强;猴耳环联用抗生素 7~14 d 能有效抑制和逆转低浓度青霉素、苯唑西林、氨苄西林和万古霉素持续处理所致 MRSA、甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌细菌单一耐药性和多重耐药性的产生和增强。猴耳环联合红霉素持续给药 14 d 能有效逆转 MRSA 对青霉素、苯唑西林和氨苄西林的多重耐药性。

3) 揭示了降低 MRSA 中 PBP2a 蛋白和 *mecA* 基因的表达水平及抑制外排泵 *norA* 的功能是猴耳环逆转细菌耐药的机制。通过 *mecA* 基因结构差异菌株,检测猴耳环联用在 2 种 *mecA* 基因结构差异菌株中对青霉素的增效作用,结果表明 *mecA* 基因是猴耳环对青霉素增效作用的决定性因素。通过定量 PCR 技术,研究猴耳环对 MRSA 的 *mecA* 基因表达水平的影响,结果表明猴耳环能降低 MRSA 中 *mecA* 基因的表达水平(刘翀等,2020)。

4) 揭示了猴耳环的物质基础。通过 UFLC-Q-TOF-MS/MS 正离子模式和负离子模式检测,用对照品确认了 24 个化合物,用准确相对分子质量和碎片裂解方式指证了 19 个化合物。

上述研究为把猴耳环开发成抗生素佐剂提供了实验依据,相关成果 2021 年获得日内瓦发明展银奖。

## 7 健儿消食口服液

健儿消食口服液由黄芪、白术、陈皮、山楂、莱菔子、黄芩、麦冬 7 味药材组成,是一种小儿用健脾消食类中成药。本团队对健儿消食口服液成分、体内代谢、网络药理学预测及验证等关键核心技术进行了研究(苏薇薇等,2021b;Chen et al., 2022)。具体如下:

1) 应用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术,确证和指证了 159 种成分,包括 86 种黄酮类、21 种有机酸及其衍生物类、6 种皂苷类、3 种倍半萜内酯类、4 种生物碱类、2 种香豆素类、2 种四环三萜类、3 种醛类、17

种糖类、8 种氨基酸类、5 种核苷类及 2 种其他类成分。通过药材对照,对这些成分进行了药材归属。

2) 基于成分分析的结果,系统地表征了健儿消食口服液多组分的体内代谢情况,共检测到 178 种外源物(52 种原型和 126 种代谢物)。揭示了黄酮糖苷的体内代谢模式:先去糖苷化转变为苷元,苷元被吸收进入内环境,进一步发生氧化、还原、糖基化、硫酸化、乙酰化、甲基化和去甲基化等反应。首次阐明了一类特殊成分白杨素 C 型-糖基的体内代谢情况:它们可以被肠道吸收,并且脱碳糖基化反应在胃肠道和内环境中都可被检测。

3) 采用网络药理学方法,构建了健儿消食口服液 7 味药材-成分-靶点网络以及健儿消食口服液药材-成分-靶点-疾病(消化系统疾病、厌食相关疾病和虚证)网络;结果表明健儿消食口服液的药效作用主要集中于神经、内分泌、免疫等功能系统,影响物质跨膜转运、钙离子信号通路、神经递质传递通路等;并找到了 4 个与健儿消食口服液功能主治密切相关的靶点。构建了大鼠脾虚模型,研究了健儿消食口服液对脾虚大鼠基本体征、精神食欲、消化吸收、胃肠激素、肠道菌群等的干预作用。结果显示:健儿消食口服液可以改善脾虚大鼠体征和精神状态,调节食欲相关神经肽进而增加进食,干预胃肠激素进而改善消化,促进吸收进而提升机体营养水平、增加体质量,并能调节肠道菌群结构。

上述研究为健儿消食口服液的进一步推广应用提供了实验依据。

## 8 复方丹参片

复方丹参片是由丹参、三七和冰片组成的复方制剂。本团队采用血清药物化学、网络药理学、转录组学、微生物组学、代谢组学等技术,从入血成分和肠道微生物角度,研究复方丹参片抑制动脉粥样硬化的多靶点、多途径调控机制(Liu et al., 2024)。具体如下:

1) 采用 UFLC-Q-TOF-MS/MS 技术,在口服复方丹参片的 SD 大鼠血清中鉴定出丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹酚酸 C、丹参酮 I、丹参酮 IIA 等 22 个入血成分。基于网络药理学技术预测 22 个入血成分的潜在靶点和作用通路。结果表明,复方丹参片抑制动脉粥样硬化涉及 ALB、TNF、VEGFA、CCL2、SELP 等 63 个靶点和 AGE-RAGE、TNF、IL-17、HIF-1 等关键信号通路,提示复方丹参片主要通过炎症免疫、氧化应激、细胞凋亡、能量代谢 4 个方面对动脉粥样硬化

的发生发展进行干预。

2)采用高脂喂养ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化模型,研究复方丹参片对动脉粥样硬化的药效作用特点。结果显示,复方丹参片能够抑制动脉粥样硬化斑块形成,减小斑块面积;能够降低高脂饮食ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血清中总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平,改善脂质代谢;能够降低血清中TNF- $\alpha$ 水平,抑制炎症反应。

3)采用转录组学技术,研究复方丹参片对高脂喂养ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉基因转录水平的调控作用。结果表明,复方丹参片能够调控主动脉中*Ccl2*、*Ccl3*、*Cxcl1*、*Selp*等基因的转录,这些基因与炎症、免疫高度相关,主要参与TNF、IL-17等关键信号通路以及细胞迁移等生物过程。其中,网络药理学预测的两个靶点SELP和CCL2在转录组学中得到验证,提示复方丹参片通过抑制单核细胞的黏附和迁移,减轻炎症反应,从而改善动脉粥样硬化。

4)采用肠道微生物组学-代谢组学联用技术,从肠道菌群角度研究复方丹参片防治ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化的作用机制。16s rDNA测序结果表明,复方丹参片能够调节肠道菌群结构,增加高脂饮食小鼠肠道内有益菌丰度。复方丹参片显著调节脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)、苏黎世杆菌(*Turicibacter*)、Prevotellaceae\_UCG\_001、*Odoribacter*和布劳特氏菌属(*Blautia*)等多种肠道微生物的相对丰度。粪便非靶向代谢组学研究显示,复方丹参片对动脉粥样硬化小鼠紊乱的粪便代谢组表型具有显著的调节作用,能够显著调节44个粪便差异代谢物,主要包括脂类、脂肪酸、氨基酸衍生物、碳水化合物、萜类等。代谢通路分析表明,复方丹参片通过调控初级胆汁酸合成、嘌呤代谢、氮素代谢、精氨酸合成等代谢通路,抑制动脉粥样硬化。此外,血清非靶向代谢组学研究表明,复方丹参片对动脉粥样硬化小鼠紊乱的血清代谢组表型也具有显著的调节作用,能够显著调节51个血清差异代谢物,主要为脂类化合物。代谢通路分析表明,复方丹参片参与调控甘油磷酸酯代谢、脂肪酸代谢、磷酸酯和次磷酸酯代谢通路,从而起到降脂作用。复方丹参片通过调控肠道微生物,影响代谢物水平,从而起到防治动脉粥样硬化的药效作用。复方丹参片抑制动脉粥样硬化具有以下作用特点:对动脉粥样硬化过程中单核细胞的黏附和迁移具有抑制作用,有助于减轻炎症;对高脂饮食引起的肠道菌群结构紊乱具有调控作用,增加肠道有益菌丰度;对甘油磷酸酯代谢、脂肪酸代谢、

磷酸酯和次磷酸酯等代谢通路的多重调控。

上述研究揭示了复方丹参片防治动脉粥样硬化的科学内涵,为复方丹参片防治动脉粥样硬化提供了新的科学依据。

## 9 小柴胡颗粒

小柴胡颗粒由柴胡、黄芩、甘草等7味药材组成,临床上常用于解热。本团队以研究小柴胡颗粒的物质基础为出发点,运用网络药理学、分子对接、分子动力学模拟技术预测其潜在作用靶点;构建干酵母致小鼠发热模型,采用ELISA和RT-qPCR技术验证解热作用靶点;整合转录组学和代谢组学技术,从外周血和下丘脑的角度阐明小柴胡颗粒解热的作用机制(Chen et al., 2024),具体如下:

1)阐明了小柴胡颗粒的化学物质基础研究。基于HS-SPME-GC-MS和UFLC-Q-TOF-MS/MS技术,共检测到小柴胡颗粒184个化学成分,包括 $\alpha$ -姜黄烯、芳樟醇和 $\alpha$ -松油醇等51个挥发性成分,以及柴胡皂苷A、黄芩素和黄芩苷等133个非挥发性成分。

2)运用网络药理学、分子对接和分子动力学模拟技术预测小柴胡颗粒的作用靶点和解热作用机制。首先采用网络药理学技术预测了小柴胡颗粒的作用靶点涉及前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素8(IL-8/CXCL8)、 $\gamma$ -氨基丁酸B型受体2(GABBR2)、NF- $\kappa$ B抑制因子I $\kappa$ B $\alpha$ (NFKBIA)和肿瘤坏死因子(TNF)等82个靶点,调节炎症/免疫、神经调节、代谢和血管扩张4个功能模块。然后采用分子对接技术阐述了小柴胡颗粒活性成分与关键靶点的相互作用。结果表明,小柴胡颗粒多个成分与多个靶蛋白亲和性强,如PTGS2-党参炔苷、NFKBIA-甘草酸和GABBR2-黄芩苷对接复合物以氢键和疏水作用力相互作用结合,亲和力强。最后采用分子动力学模拟技术验证对接结果,表明对接复合物结合具有高稳定性、紧密性和灵活性,结合亲和力强。

3)开展了小柴胡颗粒入血、入脑成分的网络药理学研究。基于UFLC-Q-TOF-MS/MS技术,在大鼠含药血清、下丘脑、尿液、粪便中鉴定了57个原型成分和59个代谢成分;在大鼠血清中检出柴胡皂苷元F(SGF, Saikogenin F)、柴胡皂苷元A(SGA)、柴胡皂苷元D(SGD)、柴胡皂苷元E(SGE)和党参炔苷。苯丙氨酸、谷氨酸和柠檬酸等9个入脑成分均能在其入血成分中检出,推测是入血成分经血液循环输送至下丘脑,提示小柴胡颗粒参与了下丘脑的

调节作用。小柴胡颗粒 29 个入血和入脑成分网络药理学研究结果表明:IL-1 $\beta$ 、TNF、PTGS2、CXCL8、表皮生长因子受体(EGFR)和雌激素受体 1(ESR1)共 6 个关键靶点与基于小柴胡颗粒全成分预测的核心靶点一致,提示其是小柴胡颗粒解热的关键靶点,涉及 NF- $\kappa$ B、花生四烯酸(AA, arachidonic acid)代谢和鞘脂等多个信号途径的调控作用。分子对接结果表明,小柴胡颗粒入血成分与关键靶点间相互作用亲和力高,SGF、SGA、SGD、SGE 与 6 个关键靶点对接结合稳定,提示小柴胡颗粒中柴胡皂苷元类化合物以“多成分-多靶点”相互作用发挥解热作用。

4)小柴胡颗粒解热作用靶点验证及作用机制研究。采用干酵母诱导的小鼠发热模型,研究小柴胡颗粒的药效作用特点。结果显示,小柴胡颗粒可以抑制发热小鼠的体温升高过快和过高,降温过程平缓,药效持续时间长,体温不会回升,不会造成肝损伤;小柴胡颗粒下调血清中 IL-1 $\beta$  和 IL-8 水平,抑制炎症反应,降低 PTGS2 活性,从而抑制致热介质 PGE2 的释放,验证了网络药理学研究结果。小柴胡颗粒下调血清促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和促肾上腺皮质激素(ACTH)水平,调节肽类激素;下调血清 5-羟色胺(5-HT)和  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)水平,抑制周围神经信号的传导;各实验组小鼠 AST 和 ALT 活力均无明显变化。表明小柴胡颗粒通过抑制炎症反应、减少致热介质释放、调节外周血肽类激素、抑制周围神经信号传导发挥解热作用,且解热过程不会造成肝损伤。

5)采用下丘脑转录组学-代谢组学联用技术,从下丘脑角度研究小柴胡颗粒的解热作用机制。转录组学研究结果表明,小柴胡颗粒可回调发热小鼠的 *Pomc*、*Tshb*、*Ccl2* 和 *Kcnq4* 等 32 个差异基因(DEGs),涉及调节内分泌激素、能量释放及免疫炎症相关信号途径。进一步采用 RT-qPCR 技术对下丘脑转录组学的结果进行验证,结果表明小柴胡颗粒可抑制干酵母引起的小鼠下丘脑 *Ccl2*、*Tshb* 和 *Pomc* mRNA 水平的升高,与转录组学研究结果一致。代谢组学研究表明,小柴胡颗粒可调节鞘氨醇、神经酰胺、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、磷酸乙醇胺和甘草次酸等 14 个差异代谢物(DEMs),涉及调控鞘脂代谢、甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢和甘油磷脂代谢通路。此外,血清代谢组学研究结果表明,小柴胡颗粒可调节色氨酸、花生四烯酸、甘草次酸、6,15-二酮-13,14-二氢前列腺素 F1 $\alpha$  和 19-羟基-PGE2 等 84 个 DEMs,涉及甘油磷脂代谢、AA 代谢和鞘脂

代谢通路。其中,小柴胡颗粒影响的甘油磷脂代谢和鞘脂代谢通路与下丘脑代谢组学研究结果一致。将药效指标水平、下丘脑和血清 DEMs 结合分析发现,色氨酸、AA、甘草次酸、6,15-二酮-13,14-二氢前列腺素 F1 $\alpha$ 、19-羟基-PGE2 等多个 DEMs 与多个药效学指标显著相关,其中 Tcore、IL-1 $\beta$  和 IL-8 等多个药效学指标与鞘磷脂色氨酸、6,15-二酮-13,14-二氢前列腺素 F1 $\alpha$  和 19-羟基-PGE2 等呈正相关,与 AA、甘草次酸和柚皮素-7-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷等多种 DEMs 呈负相关。提示这些 DEMs 可能是小柴胡颗粒治疗发热的潜在生物标志物。多组学整合分析发现,小柴胡对发热小鼠下丘脑的转录-代谢具有调节作用,主要依赖于调节外周代谢物水平,抑制炎症、致热介质、肽类激素、神经递质以“多成分-多靶点-多通路”作用特点发挥抗炎解热作用。

上述研究揭示了小柴胡颗粒抗炎解热的科学内涵,为其临床应用提供了依据。相关成果 2022 年获得中国产学研合作创新成果二等奖。

## 10 结 语

中药大品种培育是一个系统工程,任重道远。在中药大品种培育的过程中,本团队培养了一大批学生和学术骨干。培养的博士后、博士研究生、硕士研究生超过 200 人,目前开枝散叶已成为生物医药行业的技术骨干和学术带头人。本团队有关培养研究生的教学成果,获得 2025 年中山大学研究生教学成果特等奖。

本团队下一步的努力方向:

1)在平台建设方面:①建设中药质量标准化、国际化研究平台,采用先进的 UFLC-Q-TOF-MS/MS 技术,对上市的中药品种进行全化学成分的在线分离、鉴定。在此基础上,形成系统的中药质量评价核心技术群,力争使中药质量控制方法能够得到 FDA、欧洲药典、ICH 的认可,真正与国际接轨。②建设中药药效物质基础与作用机理研究平台。一方面,开展谱效学研究,阐明中药的药效物质基础;另一方面,采用网络药理学方法,对上市的中药品种进行药效靶点筛选及实验验证,以阐明其作用机制,为中药打入国际市场提供技术支撑。

2)在产业化转化能力建设方面:进一步推广应用于其他中药品种的研究,解决制约中药现代化发展的技术难题,提升产品的技术含量,做到真正与国际接轨;推动中药产业持续健康发展。

## 参考文献:

- 刘翀,王永刚,李沛波,等,2020.南药猴耳环作为抗生素佐剂的研究进展[J].中山大学学报(自然科学版),59(4): 1-6.
- 苏薇薇,2022a.中药大品种上市后质量与药效再评价研究[M].广州:中山大学出版社.
- 苏薇薇,2022b.中药“讲明白、说清楚”的探索与实践[M].广州:中山大学出版社.
- 苏薇薇,毕聪,刘宏,等,2021a.丹红注射液化学物质基础、药效及作用机制研究[M].广州:中山大学出版社.
- 苏薇薇,曹晖,刘孟华,等,2013.中药注射剂重大共性关键技术示范研究[M].广州:广东科技出版社.
- 苏薇薇,陈婷婷,王永刚,等,2021b.健儿消食口服液核心技术研究[M].广州:中山大学出版社.
- 苏薇薇,湛攀,李沛波,等,2023a.口炎清颗粒对睡眠剥夺加重口腔溃疡的抑制作用及机制研究[M].广州:中山大学出版社.
- 苏薇薇,刘翀,李沛波,等,2021c.中药猴耳环抗耐药菌药效及作用机制研究[M].广州:中山大学出版社.
- 苏薇薇,刘宏,龙超峰,等,2021d.复方血栓通胶囊作用机制的创新研究[M].广州:中山大学出版社.
- 苏薇薇,龙超峰,刘宏,等,2020a.中药大品种复方血栓通胶囊的研究[M].广州:中山大学出版社.
- 苏薇薇,严曾豪,吴灏,等,2021e.中药大品种脑心通胶囊上市后再评价研究[M].广州:中山大学出版社.
- 苏薇薇,姚宏亮,李楚源,等,2020b.口炎清物质基础及组方规律研究[M].广州:中山大学出版社.
- 苏薇薇,张伟健,吴灏,等,2023b.脑心通胶囊防治脂代谢紊乱所致心血管疾病药效及作用机制研究[M].广州:中山大学出版社.
- 严曾豪,张伟健,吴灏,等,2021.脑心通胶囊的物质基础及其改善代谢紊乱相关疾病作用及机制的研究进展[J].中山大学学报(自然科学版),60(3):12-18.
- BI C, LI P L, LIAO Y, et al, 2019. Pharmacodynamic effects of Dan-Hong injection in rats with blood stasis syndrome [J]. Biomed Pharmacother, 118: 109187.
- CHEN T T, WANG X N, CHEN P, et al, 2022. Chemical components analysis and *in vivo* metabolite profiling of Jian'er Xiaoshi oral liquid by UHPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. J Pharm Biomed Anal, 211: 114629.
- CHEN X L, WU H, LI P B, et al, 2024. Unraveling the mechanism of xiaochaihu granules in alleviating yeast-induced fever based on network analysis and experimental validation[J]. Pharmaceuticals, 17(4): 475.
- HE Y, SU W W, CHEN T B, et al, 2019. Identification of prototype compounds and derived metabolites of Naoxintong capsule in beagle dog urine and feces by UFLC-Q-TOF-MS/MS[J]. J Pharm Biomed Anal, 176: 112806.
- HE Y, SU W W, HE X, et al, 2021. Pharmacokinetics and biotransformation investigation in beagle dog of active compounds from Naoxintong capsule [J]. Biomed Pharmacother, 133: 110940.
- LI P L, SU W W, YUN S, et al, 2017. Toward a scientific understanding of the effectiveness, material basis and prescription compatibility of a Chinese herbal formula Dan-Hong injection[J]. Sci Rep, 7: 46266.
- LIU C, HUANG H, ZHOU Q, et al, 2020. *Pithecellobium clypearia* extract enriched in Gallic acid and luteolin has antibacterial activity against MRSA and reduces resistance to erythromycin, ceftriaxone sodium and levofloxacin[J]. J Appl Microbiol, 129(4): 848-859.
- LIU M H, TONG X, WANG J X, et al, 2013. Rapid separation and identification of multiple constituents in Traditional Chinese Medicine formula Shenqi Fuzheng Injection by ultra-fast liquid chromatography combined with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 74: 141-155.
- LIU Y L, SU W W, LI P B, et al, 2024. Exploring the mechanism of Fufang Danshen Tablet against atherosclerosis by network pharmacology and experimental validation [J]. Pharmaceuticals, 17(5): 643.
- SHENG S J, WANG J X, WANG L R, et al, 2014. Network pharmacology analyses of the antithrombotic pharmacological mechanism of Fufang Xueshuantong Capsule with experimental support using disseminated intravascular coagulation rats[J]. J Ethnopharmacol, 154(3): 735-744.
- ZHANG W J, CHEN R Q, TANG X, et al, 2024. Naoxintong capsule for treating cardiovascular and cerebrovascular diseases: From bench to bedside [J]. Front Pharmacol, 15: 1402763.
- ZHANG W J, SU W W, LI P B, et al, 2019. Naoxintong capsule inhibits the development of cardiovascular pathological changes in *Bama* minipig through improving gut microbiota[J]. Front Pharmacol, 10: 1128.