

关联临床疗效的中药复方质量评价思路探讨

龙江兰^{1,2}, 王爱婷^{1,2}, 杨智睿^{1,2}, 邓科君³, 林昊^{4*}, 鄢丹^{1,2*}

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050; 2. 北京市临床药学研究所, 北京 100050; 3. 电子科技大学生命科学与技术学院, 四川 成都 610054; 4. 电子科技大学信息生物学研究中心, 四川 成都 610054)

摘要: 中药复方质量评价是中药研究领域的热点与难点, 囿于与临床疗效的相关性而备受争议。开展关联临床疗效的中药复方质量评价方法学, 是让中药质量研究回归初衷, 确保其临床有效性、安全性的重要举措。为此, 本文立足“源于临床-证于试验-归于临床”研究策略, 以模式药消渴方为例, 从临床切入发掘代谢组、蛋白质组、微生物组的特征信息, 融入人工智能发现关联临床疗效的整合标志物; 以整合标志物为联通临床与基础的纽带和指征, 阐释关联临床疗效的消渴方主要药效物质和关键作用靶点; 回归临床样本验证, 建立基于主要药效物质和关键作用靶点的消渴方质量化学评价和生物评价方法及关键技术, 最后形成包括疗效应答指标 (关联临床)、主要药效物质 (化学评价)、关键作用靶点 (生物评价) 三要素在内的中药复方质量评价方法学, 以期提升中药复方质量评价能力提供新思路、新方法。

关键词: 中药复方; 消渴方; 质量评价; 关联临床疗效; 整合标志物; 方法学

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)12-3414-07

Quality evaluation of compound Chinese medicines as related to clinical efficacy

LONG Jiang-lan^{1,2}, WANG Ai-ting^{1,2}, YANG Zhi-rui^{1,2}, DENG Ke-jun³, LIN Hao^{4*}, YAN Dan^{1,2*}

(1. Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Beijing Institute of Clinical Pharmacy, Beijing 100050, China; 3. School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 4. Center for Informational Biology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

Abstract: The quality evaluation of compound Chinese medicines is an important but challenging issue in this research field, which has been paid much controversial due to the constrained association with clinical efficacy. Developing a methodology for quality evaluation of compound Chinese medicines related to clinical efficacy is an important measure in research on Chinese material medica quality to ensure clinical effectiveness and safety. Therefore, based on the research concept that "originating from clinic-testing in experiment-returning to clinic", and taking Xiaoke prescription as an example, the characteristic information of metabolome, proteome and microbiome are discussed from the clinical aspect, and the integrated markers associated with clinical efficacy constructed with artificial intelligence technology. Taking the integrated markers as the link and indication are connecting the clinical and basic, the main pharmacodynamic substances and key targets of Xiaoke prescription that are related to clinical efficacy are explained. Clinical samples are used for validation. Based on the main

收稿日期: 2021-07-09; 修回日期: 2021-10-11.

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (82130112); 国家自然科学基金面上项目 (81773891); 北京市优秀人才“青年拔尖团队”项目 (2018000021223TD09); 北京市“登峰人才”项目 (DFL20190702).

*通讯作者 Tel: 86-28-83208238, E-mail: hlin@uestc.edu.cn;

Tel: 86-10-63139318, E-mail: danyan@ccmu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-1003

pharmacodynamic substances and key targets, methods and key technologies for chemical and biological evaluation of the quality of Xiaoke prescription are established, providing a methodology for quality evaluation of compound Chinese medicines, including clinical efficacy response indicators (related to clinic), main pharmacodynamic substances (chemical evaluation), and key targets (biological evaluation), to provide new ideas and methods for improving the quality evaluation of compound Chinese medicines.

Key words: compound Chinese medicines; Xiaoke prescription; quality evaluation; related to clinical efficacy; integrated marker; methodology

中药复方是中医药临床实践中的主要载体, 蕴含着中医药“理、法、方、药”理论与文化精髓, 质量评价是确保其临床安全有效、稳定可控的重要前提^[1]。然而, 中药复方的主流质量评价模式在推动质量标准提升的同时, “化学评价与疗效关联不足、生物评价试验系难以建立”, 已成为当前中药复方质量评价难以关联临床疗效的痛点^[2-5]。

缺乏关联临床疗效的整体指征是中药复方质量评价屡被诟病的主要原因, 主要药效物质不清、关键作用靶点不明更是其核心症结, 导致当前中药复方质量评价“测什么、为什么测”(是否与疗效相关? 与靶点相关?) 难以科学回答。本文立足“源于临床-证于试验-归于临床”研究策略^[6], 本着中药复方源自临床实践的初衷, 以治疗2型糖尿病临床疗效确切的消渴方为例, 从临床切入抽提多组学特征信息, 融入人工智能发现关联临床疗效的整合标志物; 以此为纽带联通临床与基础, 探索消渴方对整合标志物的应答、药源性成分转化特征和生物机制, 阐释其主要药效物质和关键作用靶点; 再回归临床验证, 并建立包括疗效应答指标(关联临床)、主要药效物质(化学评价)、关键作用靶点(生物评价)三要素在内的中药复方(消渴方)质量评价方法学, 推动关联临床疗效的中药复方质量评价新方法体系建设, 提升中药复方质量评价整体能力。

1 源于临床: 发现关联中药复方(消渴方)临床疗效的整合标志物

属于中医“消渴”范畴的2型糖尿病, 已被列入中医药优势病种^[6]。记载于《千金要方》的消渴方由黄连(君药)、黄芪(臣药)、金银花(佐药)组成, 主要用于消渴气虚内热证, 具有降血糖、降血乳酸、改善脂质代谢、提高胰岛素敏感性等药理作用^[7]。临床随机对照试验表明, 消渴方对2型糖尿病临床疗效确切^[8]。为此, 以临床疗效确切的消渴方为本文介绍中药复方质量评价新思路的模式药。

1.1 整合标志物可作为联通临床与基础的纽带和指征

整合标志物是源于临床融入代谢组、蛋白质组、微生物组等多组学特征信息, 用于表征中药复方临床疗效的整体评价指征。它不受单个指标的波动而影响整体

评价能力, 具有体现中西医疗效评价的特点, 有利于规避临床疗效与基础研究之间信息不对称、信息偏倚等不足。为此, 将关联临床疗效的整合标志物, 用于“深入研究、浅出标准”的中药复方质量评价方法学研究。

(1) 目前中药复方临床疗效主要由中医非特异性症状群表示, 其主观性、敏感性、精确性等难以量化评估; 整合标志物具有反映疾病整体状态以及药物干预效应的特点, 可与疾病主要疗效指标、证候特征、药理作用、生物机制等关联, 从而为采用整合标志物来体现中药复方的临床疗效提供了生物学可能^[9,10]。

(2) 集多组学技术形成的整合标志物是包容中医证候指标、西医评价指标和系统生物学指标的综合评价指征, 具有整体与局部整合的特点, 在生物效应及机制层面, 体现整体效应与生物网络的结合、效应靶点与特定通路的结合; 在中药复方层面, 体现药味组方与药效物质的结合、原形成分与代谢成分的结合^[11]。

Long等^[12,13]开展了全国5个临床中心1705例大样本临床代谢组分析(2型糖尿病组555例、糖尿病前期组509例、健康组495例、干扰组146例, 中国临床试验注册号ChiCTR1800014301)。结果发现, 内源分子乙酰基左旋肉碱、L-异亮氨酸、L-精氨酸、左旋肉碱、L-谷氨酸、L-亮氨酸、L-赖氨酸、L-蛋氨酸、溶血磷脂酰胆碱(P-16:0)和L-苯丙氨酸, 与糖尿病前期、2型糖尿病发生发展显著相关, 为探寻基于代谢组的消渴方临床疗效应答指标提供了重要线索。

然而, 内源代谢产物与临床疗效之间是因果关系还是伴随关系尚不清楚; 其上游来源具有多重不确定性, 难以直接推测出相关的药效物质或作用靶点。因此, 有必要将研究工作拓展到与代谢组研究结果相关的蛋白质组、微生物组^[14,15]。Yue等^[16]通过蛋白质组研究工作发现, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)、钠葡萄糖共转运蛋白2、支链 α -酮酸脱氢酶(branched-chain α -ketoacid dehydrogenase, BCKDH)、AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、磷酸肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)可能参与了2型

糖尿病发生生物学过程;同时,Zhao等^[17]还发现上述代谢产物参与了2型糖尿病中免疫球蛋白重链恒定区 μ 、免疫球蛋白轻链 κ 、免疫球蛋白轻链 λ 、免疫球蛋白 κ 可变区3D-30的丢失和N-糖基化修饰过程,改变了蛋白质功能引发糖尿病,这也是药物治疗的潜在靶点。进一步地,Yue等^[16]通过微生物组研究工作发现,肠道菌群中高表达的普氏菌属 *Prevotella*、链球菌属 *Streptococcus*,特别是 *Prevotella copri*、*Bacteroides vulgatus* 随着消渴方(含主要成分)的治疗其丰度降低,相应的代谢产物支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)也随之降低(BCKDH是BCAAs合成和代谢的关键酶);脂肪酸合成增加,胰岛素抵抗得以缓解,这均与消渴方疗效相关。因此,从代谢组、蛋白质组、微生物组切入,为探寻关联消渴方临床疗效的特征信息提供了重要线索。

1.2 借助人工智能技术发现关联临床疗效的整合标志物

面对源于临床获取的多组学大数据,如何抽提可关联临床疗效的核心数据,并整合为生物网络清晰、逻辑推理合理、量化精准辨识的整体评价指征(即整合标志物),是目前该研究领域的技术难题。

人工智能是一门新兴的交叉学科技术,面对多重复杂的生物医学大数据信息,具有智能学习、纠偏、搜索、逻辑推理、信息感应与辨识等处理能力,通过适宜的机器学习策略与算法(如深度学习、随机森林、贝叶斯学习和网络推断等),以概率论、确定论、混沌学等理论筛选并优化适宜的预测模型;利用单中心小样本评估算法的灵敏性与特异性,并在多中心大样本中进行调试验证^[18]。可用于智能解析复杂生物学事件,如核酸、蛋白质、代谢产物、微生物与临床疗效之间的关联关系,实现智能辨识。因此,人工智能技术为从纷繁复杂的多组学大数据中,抽提关键数据形成多模态整合标志物提供了技术可能。

Yang等^[19]招募了1 507 563例健康人群和2型糖尿病患者人群,其中随访记录387 076例,运用人工智能大数据特征逐层解读与分层分析,以极端梯度提升(eXtreme Gradient Boosting, XGBoost)、逻辑回归和随机森林机器学习方法进行模型构建,优化诊断纳入特征组成并不断改善模型的特异性与敏感性。为了区分糖尿病患者和健康人,该研究基于XGBoost建立了人口学信息、生命体征和实验室生化指标关联辨识模型,其受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)为0.876 3。进一步地,Long等^[12]对555例2型糖尿病患者、509例糖尿病前期患者的生命体征、实验室生化指标和代谢组标志物进行了整合辨识,发现XGBoost学习模型可成功整

合乙酰基左旋肉碱等10种内源代谢标志物,并具有良好的诊断能力(ROC曲线AUC为0.822 9)。这一技术难题的突破性解决,为以整合标志物为联通临床与基础的纽带和指征,开展消渴方的药效整体应答、主要药效物质和关键作用靶点等基础研究提供了技术支持。

2 证于试验:阐释中药复方(消渴方)主要药效物质和关键作用靶点

以融入人工智能技术的整合标志物为联通临床与基础的纽带和指征,在开展系统药理学初探的基础上,借助经典动物模型及其生物学信号通路,探索消渴方对整合标志物的应答、药源性成分代谢转化和生物机制,发现其主要药效物质和关键作用靶点。

2.1 模拟分析技术探索消渴方成分与潜在作用靶点及标志物之间的关系

借助系统药理学、虚拟筛选、分子虚拟对接等模拟技术,结合上述发现的整合标志物,发现药物与机体之间潜在的多层多维关系(药物分子、靶标、细胞、组织、器官等),进而初步探索消渴方组方药味及主要化学成分(含代谢产物)与可能的作用靶点、组织、标志物之间的关联关系。

Yue等^[20]利用口服生物利用度和类药性评价模型,筛选消渴方组方药味黄连、黄芪、金银花可能的活性化合物;从化合物库中筛选出与消渴方组成药味相关的异喹啉类生物碱、黄芪皂苷类等43个活性成分;通过靶点预测模型,筛选出50个和2型糖尿病相关的潜在靶点(如蛋白激酶、G蛋白偶联受体等),构建了成分-靶点(C-T)、靶点-通路(T-P)和靶点-器官(T-O)网络。进一步地,Yue等^[20]检索KEGG和BioGPS Bank,发现主要涉及与改善胰岛素敏感性、脂代谢、炎症等相关的信号通路,比如胰岛素信号通路、PI3K-Akt信号通路胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)、糖原合成酶激酶3、mTOR信号通路过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)、AMPK信号通路肝激酶B1、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶、DAG-PKC θ -NF- κ B信号通路;主要定位于视网膜、胰岛、平滑肌、免疫相关器官组织和全血。此研究为探讨消渴方降糖药效物质及其生物机制提供了重要线索。

2.2 经典动物和细胞模型发现主要药效物质和关键作用靶点

在模拟技术筛选的基础上,以整合标志物为联通临床与基础的纽带和指征,开展经典和细胞模型评估中药复方药效、药源性成分代谢转化特征;进一步借助迁移学习人工智能技术(即将在临床水平获得的模型通过特征关联和特征分布学习,用于新的有关联问题

的模型构建) 评判对整合标志物的答应能力, 明确成分与效应指标之间是因果关系还是伴随关系, 发现其主要药效物质和关键作用靶点。

考虑中药复方成分复杂、批次间稳定性原因, 开展经典动物和细胞模型研究时, 需确保实验用中药复方药味为规范化种植基地且符合国家药典标准的同一批次药材, 制备工艺一致、质量稳定可靠, 减少或规避因药材质量波动对实验结果的影响。同时, 还应考虑中药复方口服给药为主以及肠道菌群为潜在药靶的情况, 以中药复方与临床患者源粪便共孵育(厌氧无菌条件) 制备中药复方肠道菌混悬液样本; 以及从动物模型给中药复方后获取含药血清样本, 以体现临床用药特点发现主要药效物质和关键作用靶点。

依据消渴方临床应用特点及其主要药理作用, 设计与临床可比给药剂量下的经典降糖活性动物评价模型 *db/db* 小鼠模型和高脂饲料联合链脲佐菌素诱导 2 型糖尿病大鼠模型, 评估消渴方降糖药效、药源性成分代谢转化特征; 以经典与降糖活性相关的细胞评价模型(胰岛细胞凋亡模型、大鼠原代肝细胞模型、脂肪细胞胰岛素抵抗模型), 评估消渴方肠道菌混悬液、含药血清、药源性成分代谢产物对模型细胞降糖相关活性; 同时, 融入人工智能评判对整合标志物的答应能力, 明确主要药效物质、关键作用靶点以及与整合标志物之间关系(因果关系或伴随关系)。比如 Liu 等^[21]采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用技术, 发现了消渴方中黄连生物碱在大鼠血浆、尿液和粪便中的主要活性成分及其代谢物, 共检测和鉴定了包括 8 个原形成分和 88 个代谢物等在内的 96 个化合物, 其中原形成分为小檗碱、黄连碱、药根碱、巴马汀、表小檗碱、非洲防己碱、木兰花碱和格陵兰黄连碱。进一步对 88 个代谢物代谢路径分析发现, 黄连生物碱类成分主要代谢途径为羟基化、还原、去甲基化、脱甲基作用、脱氢作用、硫酸化、葡萄糖醛酸化和甲基化。此研究为阐释消渴方降糖活性主要药效物质提供了技术支持和研究基础。

2.3 基于整合标志物应答阐释潜在生物机制

发挥整合标志物具有关联临床疗效、联通临床与基础, 以及体现整体效应与生物网络的结合、效应靶点与特定通路的结合等优势; 同时, 考虑不同物种(人、动物、细胞), 不同量纲(各个检测指标的物理量纲不同), 借助迁移学习人工智能技术, 评估经典动物和细胞实验对整合标志物的整体答应能力, 明确多组学中主要应答指标, 为阐释中药复方药效机制提供重要线索。

可围绕消渴降糖机制重点关注肝脏胰岛素信号通路, 主要涉及 IRS-1、IRS-2、PI3K、Akt、mTOR、核糖体蛋白 S6 激酶(ribosomal protein S6 kinases, S6K1)、葡

萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 等; 肝 AMPK、糖脂代谢(糖异生、糖原合成) 通路, 主要涉及 AMPK、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶、葡萄糖-6-磷酸酶、磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶(phosphorylated acetyl-CoA carboxylase, p-ACC)、ACC、脂肪酸合成酶等; 脂肪胰岛素信号通路、脂肪生成, 主要涉及 mTOR、S6K1、IRS-1、Akt、GLUT4、PPARs、胆固醇调节元件结合蛋白、环磷腺苷效应元件结合蛋白等。

此外, 由于生物标志物可能是临床疗效表型的体现者(伴随关系), 也可能是生物机制的参与者(因果关系), 因此在上述研究还会重点考虑已纳入的整合标志物, 比如 BCAAs 及其相关调节关键酶支链氨基酸转氨酶(branched-chain aminotransferase, BCAT)、BCKDH 等。

3 归于临床: 回归临床验证并建立中药复方(消渴方) 质量评价方法学

回归临床样本验证上述研究中发现的主要药效物质和关键作用靶点, 分别建立中药复方质量化学评价和生物评价方法及关键技术, 支撑关联临床疗效的中药复方质量评价方法学构建。

3.1 临床外部数据验证主要药效物质和关键作用靶点

回归临床, 获取经消渴方治疗有效的临床样本(作为外部数据), 在结合临床疗效的基础上, 通过检测临床样本(血液、肝组织、粪便) 对上述研究结果(主要药效物质、关键作用靶点、内源分子) 进行临床水平的验证, 以促使研究结论可关联临床疗效。

纵向对比消渴方本身所含药源性成分、动物体内代谢转化特征、细胞水平药源性主要代谢产物和 2 型糖尿病患者体内代谢转化特征之间的成分关联性与转化性, 再采用 Spearman 相关性分析考察上述化学成分与整合标志物之间的相关性, 最终获得关联临床疗效的消渴方主要药效物质。以系统药理学初探为可能的线索、实验研究数据为发现、临床验证数据为确认, 将上述探索的与消渴方降糖相关信号通路中关键蛋白、小分子与在临床样本中验证的结果进行对比分析, 找出可以相互印证的潜在靶点作为关联临床疗效的消渴方关键作用靶点。

3.2 建立有关联临床疗效的质量评价方法学

3.2.1 基于主要药效物质的质量化学评价及关键技术

以上述经临床发现、试验证实、临床再验证的消渴方主要药效物质为化学对象, 依据原形成分或代谢成分不同并结合其理化性质、稳定性、可及性等, 采用(超) 高效液相色谱法或液相质谱联用法, 对多批次消渴方及原药材进行含量测定和化学指纹谱分析。方法学包括: 对照品种类及配制、供试品制备方法、仪器参数及检测条件、专属性、灵敏度、重复性、稳定性、回收

率、含量标准、化学指纹谱共有峰指认、数据分析等。同时,与现行质量标准进行对比分析,再次评估新建化学评价方法的特点。

3.2.2 基于关键作用靶点的质量生物评价及关键技术 以整合标志物为联通临床与基础的纽带和指征,经实验阐释、临床再验证的消渴方关键作用靶点为载体,依据其来源、稳定性、机体相关性等不同(如蛋白质、酶、内源分子),构建生物评价的体外或在体试验系(如细胞、酶、受体、血清、动物),对多批次消渴方进行生物活性(谱)测定。方法学包括:实验设计(原理、类型)、剂量设计(剂距比)、评价指标(效价/限值)、参照物选择及配制、供试品制备方法、仪器参数及检测条件、灵敏度、重复性、重现性、稳定性、回收率、阈值设置、可信限率设置、统计分析等。同时,与现行质量标准进行对比分析,再次评估新建生物评价方法的特点。需要说明的是,如存在选择多个关键作用靶点建立生物评价时,宜先采用融入人工智能的整合标志物为指征,评估不同试验系与整合标志物应答之间的关系。

3.2.3 深入研究找出标准建立质量评价方法学 借助人工智能(Spearman相关、Gini不纯度、互信息)分析上述质量化学评价和生物评价与整合标志物应答之间的相关性,评估二者对关联临床疗效的质量评价的贡献度,以客观确认消渴方质量评价是以化学评价为主,还是以生物评价为主,还是二者一起纳入质量评价内容。进一步凝练共性、突出要点,从临床发现整合标志

物、实验室阐释主要药效物质和关键作用靶点、再回归临床验证并据此建立以主要药效物质和关键作用靶点为核心的化学评价与生物评价方法及关键技术,最终建立关联临床疗效的中药复方质量评价方法学。主要包括:基本背景;评价目的;适用范围;评价指标(联通临床疗效与基础研究);主要药效物质发现与验证;关键作用靶点发现与验证;化学评价方法及关键技术(方法学考察、技术普适性);生物评价及关键技术(试验系构建、方法学考察、技术普适性);质量标准第三方核查与评估;质量标准修订;名词术语解释等。

4 讨论

中药复方是中医临床主要用药载体,在历经上千年的医疗实践中孕育与发展;然而,中药复方质量评价如何才能关联临床疗效以回归质量评价的初衷(确保临床用药安全有效),已成为行业难题,甚至一定程度上制约了中医药的发展与创新。为此,本文以循证中医药视角切入,采用“源于临床-证于试验-归于临床”研究策略,借助多学科交叉技术创新性提出构建基于多组学关联临床疗效的整合标志物^[22],实现临床与基础联通;融入人工智能多种学习算法技术,实现从复杂生物学事件大数据中捕获特征信息以及评估质量评价方法内涵与贡献。最终形成包括疗效应答指标(关联临床)、主要药效物质(化学评价)、关键作用靶点(生物评价)三要素在内的中药复方质量评价方法学,以提升中药复方质量评价与临床安全有效的关联能力(图1)。研究工

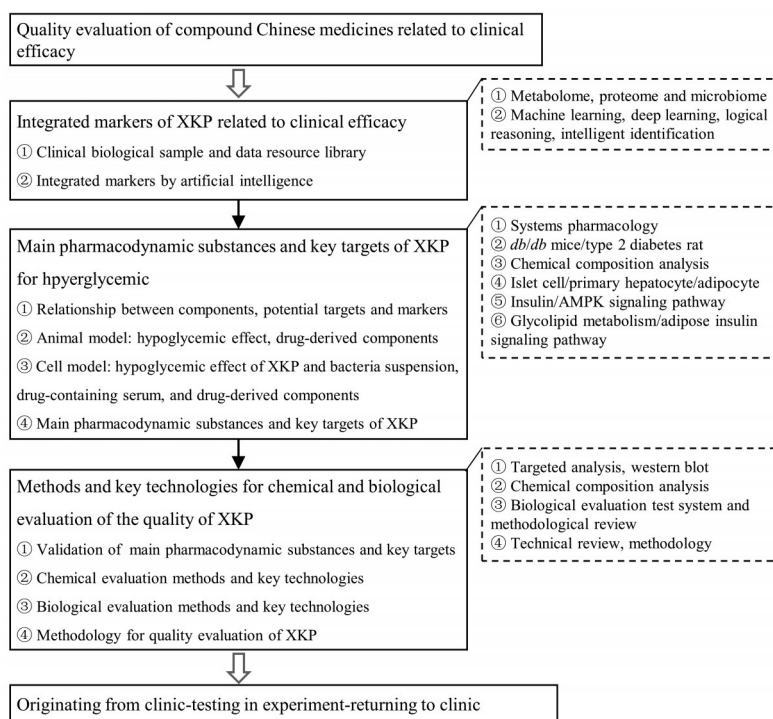


Figure 1 The research ideas on quality evaluation of Xiaoke prescription (XKP) related to clinical efficacy

作还可从研究思路、技术手段、疾病种类、药物频度等维度, 客观评估关联临床疗效的中药复方质量评价研究策略的拓展性能。具体包括以临床疗效为导向、融入循证中医药思维的研究思路; 多组学标志物分析、多模态人工智能算法建模等关键技术; 2型糖尿病、糖尿病前期共性的标志物疾病特征; 含黄连、黄芪的糖尿病验方与成方制剂等。值得一提的是, 上述研究策略是一个开放研究体系, 其涉及的关键技术具有多学科交叉特点。随着中药复方临床疗效数据的丰富或定位的变化、多组学关键技术的涌现、人工智能新算法的迭代更新, 关联临床疗效的中药复方质量评价方法学将不断丰富完善、吸纳创新。此外, 后续拓展应用中仍需要关注若干问题: ① 临床试验开展的难度: 中药复方临床疗效确切并已在临床广泛使用, 只需要从循证医学角度规范使用、记录疗效; ② 供应品制备: 依据中药复方所含药味特点, 选择规范种植基地同批次合格药材, 按统一制备工艺生产; ③ 临床样本获取: 拥有医学伦理和知情同意条件下, 采集血液、尿液、粪便及相关组织样本 (必要时); ④ 人工智能适宜算法: 新一代人工智能对样本量要求更低, 算法建模更精准 (如胶囊网络), 宜适时更新。

作者贡献: 龙江兰负责文献调研和文章撰写; 王爱婷、杨智睿、邓科君和林昊负责文章修改; 鄢丹负责文章框架设计和修改。

利益冲突: 所有作者和所涉及的内容不存在潜在的利益冲突。

References

- [1] General Office of the State Council. General Office of the State Council issued a circular to strategic outline for the development of Chinese medicine (2016-2030) [EB/OL]. China: the State Council, 2016 [2016-02-22]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-02/26/content_5046678.htm
- [2] China Association of Chinese Medicine. Major scientific issues and engineering technical problems of Chinese medicine in 2020 [J]. *J Tradit Chin Med (中医杂志)*, 2020, 61: 1671-1678.
- [3] Xu ZJ, Fang LZ, Pan DZ. Regulate prescription of Chinese medicines [J]. *Nature*, 2018, 553: 405.
- [4] Yan D. Bio-characteristic profiling related to clinic: thought and practice on quality evaluation of Chinese materia medica [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2019, 44: 409-414.
- [5] Yang ZR, Pan GF, Zhang L, et al. Deviating from clinical practice: pharmacokinetics of Chinese materia medica faces a substantial challenge [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110191.
- [6] Yan D, Liu J, Wang AT, et al. Exploring research ideas of mechanism of dominant diseases in traditional Chinese medicine based on evidence-based medicine [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2018, 43: 2633-2638.
- [7] Liu Y, Wang AT, Wen LN, et al. A Chinese medicine formula (Jinqi Jiangtang Tablet): a review on its chemical constituents, quality control, pharmacokinetics studies, pharmacological properties and clinical applications [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 236: 1-8.
- [8] Chao ML, Zou DJ, Zhang YF, et al. Improving insulin resistance with traditional Chinese medicine in type 2 diabetic patients [J]. *Endocrine*, 2009, 36: 268-274.
- [9] Gao K, Yang R, Zhang J, et al. Effects of Qijian mixture on type 2 diabetes assessed by metabolomics, gut microbiota and network pharmacology [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 93-109.
- [10] Brunkwall L, Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities [J]. *Diabetologia*, 2017, 60: 943-951.
- [11] Xu HY, Zhang YQ, Wang P, et al. A comprehensive review of integrative pharmacology-based investigation: a paradigm shift in traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 1379-1399.
- [12] Long JL, Yang H, Yang ZR, et al. Integrated biomarker profiling of the metabolome associated with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in large-scale Chinese patients [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11: e432.
- [13] Long JL, Liu LW, Jia QQ, et al. Integrated biomarker for type 2 diabetes mellitus and impaired fasting glucose based on metabolomics analysis using ultra-high performance liquid chromatography quadrupole-orbitrap high-resolution accurate mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2020, 34: e8779.
- [14] Wang X, Zhu M, Dong SJ, et al. Paeoniflorin regulates gut microbiota and bile acids metabolism in colitis mice [J]. *Acta Pharm Sin (药学学报)*, 2021, 56: 1811-1819.
- [15] Xu Z, Xiang X, Shang EX, et al. Regulatory effect of total phenolic acid from the stems and leaves of *Salvia miltiorrhiza* Bge. on intestinal microflora and short-chain fatty acids in type 2 diabetic nephropathy mice [J]. *Acta Pharm Sin (药学学报)*, 2021, 56: 1035-1048.
- [16] Yue SJ, Liu J, Wang AT, et al. Berberine alleviates insulin resistance by reducing peripheral branched-chain amino acids [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316: e73-e85.
- [17] Zhao Y, Wang M, Meng B, et al. Identification of dysregulated complement activation pathways driven by N-glycosylation alterations in T2D patients [J]. *Front Chem*, 2021, 9: 677621.
- [18] Matthew DC, Charlotta L. Latent bias and the implementation of artificial intelligence in medicine [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2020, 27: 2020-2023.
- [19] Yang H, Luo YM, Ren XL, et al. Risk prediction of diabetes: big data mining with fusion of multifarious physical examination

- indicators [J]. *Inform Fusion*, 2021, 75: 140-149.
- [20] Yue SJ, Liu J, Feng WW, et al. System pharmacology-based dissection of the synergistic mechanism of Huangqi and Huanglian for diabetes mellitus [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 694.
- [21] Liu Y, Zhang Y, Meng Q, et al. Metabolic profile of alkaloids in *Rhizoma Coptidis* in rat plasma, urine and feces after oral administration using ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2020, 34: e8763.
- [22] Yan D, Long JL, Yang ZR. Integrated biomarker profiling for assessing the risk of impaired fasting blood glucose and type 2 diabetes mellitus: CN, ZL202110144115.8 [P]. 2021-06-08.