

中药生物效应检测研究技术指导原则（试行）

一、概述

生物效应检测是利用药物对试验系所产生的生物效应，运用特定的实验设计，反映药物有效性、安全性的一种方法，从而达到评价和控制药品质量的目的。

中药在中医药理论指导下使用，具有多成份、多靶点，发挥整体作用等特点。当以理化检测方法等质量控制手段难以充分反映中药质量时，有必要研究探索生物效应检测方法，以弥补现行质量控制方法的不足。

为鼓励探索研究中药生物效应检测方法，完善中药质量控制体系，制定本技术指导原则。随着科学技术的进步和中医药研究的不断深入，相关内容将不断完善。

二、基本原则

（一）体现中医药特点，反映中药有效性和安全性

生物效应检测研究应尽可能体现中药多成份、多靶点及整体作用等特点，反映中药的有效性、安全性和质量一致性。应结合中医药特点，尽可能选择多个指标进行生物效应检测研究，并与中药的功能主治相关。

（二）与现行质量检测方法相互补充，提高中药质量可控性

中药成份复杂、药效物质基础研究薄弱，现行以化学成份检测为主的质量控制方法虽简单易行，但难以很好地反映

中药的有效性、安全性；生物效应检测方法相对复杂，但可以较好地弥补现行质量控制方法的不足，有利于提高中药质量的可控性。鼓励开展中药生物效应检测研究，将成熟可行的方法列入标准。

（三）方法应科学可行

应对试验条件、操作规范等建立严格的控制措施，并进行详细的方法学考察和验证，保证方法专属、准确、可重复，客观真实地反映中药临床有效性和安全性。方法应简便、可行。

三、基本内容

考虑到生物效应检测方法建立的难度、研究对象的复杂性及应用的局限性，可优先考虑将生物效应检测用于常规理化检测方法难以充分评价的中药进行探索研究，包括但不限于以下情形：（1）药理作用清楚、活性明显、量效关系明确，但有效成份不清楚的；（2）涉及毒性药味和/或现代研究表明对人体具有较强的毒性反应，但产生毒性反应的成份尚不明确的；（3）检测的化学成份与临床疗效和安全性关联性不强的。

中药生物效应检测研究主要包括检测方法的选择、供试品的选择和制备、参照物的选择和标定、试验系的选择、检测指标的选择、判定标准、方法学验证、结果统计与分析评价等。本指导原则主要包括以下内容。

（一）检测方法的选择

在用于中药质量评价时，生物效应检测应围绕有效性、安全性开展研究，尽可能选择与临床的有效性、安全性关联较强（存在一定量效关系）的、研究较成熟（业界认可度较高）的方法。一般可分为体内检测、体外检测；定量、半定量及定性检测；特异性检测、非特异性检测等。根据评价的目的和需求，可选择多种生物效应检测方法进行综合评价。

生物效应的强度，一般可以采用生物效价的方法测定。生物效价是指在特定的试验条件下，通过对比供试品与参照物对试验系的特定生物效应，按生物统计学方法计算出供试品相当于参照物的生物效应强度单位。以评价毒性为目的的生物效价，又称为生物毒价。

在难以选择合适参照物的情况下，也可以采用通过产生一定生物效应（包括毒性反应）的供试品剂量测定，并以此为指标判定供试品是否符合规定的一种质量控制方法。

鼓励针对中药的特点，结合现代生物技术的发展，研究建立新技术和新方法。

（二）供试品的制备

用于制备供试品的样品应具有代表性。综合考虑中药整体作用、临床用药特点、生产工艺及选择的试验系等研究制备供试品。如采用体外试验系时，应充分关注供试品中的鞣质等物质对测定结果的干扰。必要时，可采用人工胃液、人

工肠液等仿生提取制备供试品，或采用含药血清等作为供试品。

（三）参照物的选择和标定

中药生物效应检测的参照物，一般应与供试品在化学组成和/或生物效应方面具有同质性，选择与验证性临床试验用样品质量一致的样品。对成份复杂的中药，化学同质性好的参照物一般难以获得，基于中药生物效应检测的目的和需要，也可根据以下条件选择药材/饮片、提取物、中成药或化学药品作为参照物：（1）在选定的生物试验系上，与供试品具有相同或相近的生物效应；（2）生物效价/毒价可标定，稳定性好；（3）质量均一稳定，可溯源。

中药参照物的标定方法一般选择与该供试品质量控制相同或相近的方法，包括生物效应测定和理化测定。应对参照物制备方法、质量鉴定、标定方法、贮存条件、稳定性和生物效应测定结果等进行研究。列入注册标准的参照物应经过生物效应的标定。

（四）试验系的选择

在能够保证评价结果与临床疗效和安全性相关联的前提下，优先选择相对简便、经济、可操作性强的试验系。

生物效应检测可选择的试验系包括整体动物、离体组织、器官、细胞、亚细胞器、受体、离子通道、酶和微生物等。整体动物试验结果一般与临床效应更接近，体外试验适用于

效应明显且有良好量效关系的情况。当体外试验和体内试验的生物效应相关性较好时，从动物伦理、经济学及操作简便性方面考虑，可优先选择体外试验。

应对试验系进行标准化研究。实验动物、离体器官或细胞等试验系的选择应与实验原理及测定指标密切相关，并有良好的可重复性。

（五）检测指标的选择

生物效应检测指标应反映或关联中药的药效和/或毒性，选取已知或预期药理作用的评价指标，也可考虑采用替代的生物效应检测指标。生物效应指标的选择原则上应具有专属性、准确性、可重复性和一定的量效关系。

中药的某一功效一般与多种药理作用相关，采用单一指标通常难以反映其临床主要疗效或毒性情况，可在同一试验系中观察多个生物效应指标，也可通过多项试验考察相同或不同的生物效应指标，综合考察其疗效或毒性。鼓励探索采用生物标志物、生物效应表达谱等作为生物效应检测指标。

（六）其他

中药生物效应检测研究涉及的供试品的选择、实验设计、结果统计、判定标准、方法学验证等内容可参考中国药典相关内容。