

# 囊泡与多酚安全及相互作用研究：依据与实施设计

## 导师沟通研究计划配套材料

### 使用说明

本附件将主计划中的三个合作工作包展开为可以审阅、试做和评价的研究设计，重点给出安全与相互作用研究卡、食品影响比较、数字随访任务、人员闭环、专题库实体、AI 比较方法和阶段成果。内容既可支持初次合作讨论，也可在正式项目中转化为研究方案、病例报告表和操作规范。

我采用同一示范场景贯穿各部分：导师合作演示材料第 13 页的药食两用来源颗粒、姜黄素载荷、冻干粉和乳基产品构想；骨关节炎用于展示纵向随访，结肠炎用于连接已有材料及动物研究证据。演示编号 P-01 为产品规格、B-001 为最终产品批次、S-001 为研究、U-001 为虚拟参与者。所有演示编号均不对应真实产品、患者或已开展研究。

### 证据与设计分层

| 层次       | 在附件中的表示方式                        | 可以支持的判断                |
|----------|----------------------------------|------------------------|
| 已核验的研究事实 | 作者年份、DOI 或明确 PPT 页码；保留模型、方法及结果范围 | 团队已有积累、已有资源的方法和可借鉴内容   |
| 有依据的合作机会 | 说明已有研究如何接到产品、暴露或临床问题             | 提出新增工作，不据公开未呈现断言团队没有能力 |
| 拟议研究设计   | 使用“拟”“建议”“演示配置”等，写明比较和评价方法       | 说明怎样开展与验证，不冒充已经获得的结果   |
| 合成流程记录   | 使用 P-01、B-001、S-001、U-001 等演示 ID | 检查关联与人员动作，不产生任何疗效或安全结论 |

### 附件中的核心研究对象

核心研究以游离多酚、空载囊泡及装载体系为不同对象，比较安全读数、疑似不良反应、共同用药和食品条件下的暴露；既有产品医院观察与新材料验证分轨推进。专题库评价条件化证据的抽取、检索及适用性，数字模式评价关键数据质量和参与负担。三者共享信息结构，但科学问题和估计目标分别定义。

新型产品人体研究需要相应产品证据和研究条件。当前可先完成公开证据整理、数据字典、原型与合成测试，并在授权范围内研究既有临床数据或规范随访流程。公开证据、内部材料和患者记录分域管理，AI 不代替诊断或研究者安全判断。

### 主要阅读路径

前两节说明团队依据和已有资源；随后四节展开安全、药物、食品影响研究卡及专题库扩展；其后保留数字模式、字段、评价、AI、数据库实体与质量治理的完整设计。参考文献编号与主稿一致，补充来源列于末尾。

# 一 团队已有研究与可承担的新增工作

| 已核验研究或材料                 | 可复用的具体基础                           | 我拟增加的研究工作                                 |
|--------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|
| 多酚 pH 驱动包封及相关食品级递送研究 [1] | 制备、降解、包封与不同分子的行为比较                 | 将化学成分、工艺、剂量计量及测量方法组织为可比较的记录，连接使用情境        |
| 果蔬汁递送姜黄素 [2]             | 葡萄、番茄、橙汁体系的制备、表征、稳定性和模拟消化          | 把来源、复杂食品基质与货载记录分开，形成真实证据卡和数据抽取基准          |
| 姜黄素强化橙汁及凝胶珠结肠递送 [3-4]    | 具体材料和 DSS 结肠炎动物模型，具备转化问题的连续研究对象    | 组织对照、局部或系统暴露与结局条件，设计后续合并用药和使用变量           |
| 橙成熟度影响颗粒及递送 [29]         | 原料成熟状态与表征、消化读数的联系                  | 将原料、制备、批次和实验关联，分析来源效应与方法差异                |
| 乳杆菌及微藻囊泡研究 [5-6]         | 不同生物来源、分离表征和酒精性肝损伤动物研究             | 保留载体自身活性，建立空载、游离、装载及基质对照的跨研究映射            |
| 百里香酚与单月桂酸甘油酯纳米乳 [30]     | 食品抗菌、物理稳定和应用研究                     | 与抗感染训练对接，形成临床相关共同用药问题的后续专题，而不混作现有人体感染治疗证据 |
| 合作演示材料第 11 至 13 页 [7]    | 已有临床及 GCP 合作资源，拟议冻干粉乳制品和骨关节炎、结肠炎方向 | 增加药师参与的纵向暴露记录、数字模式评价、跨产品的数据语言与研究资料复用      |

## 准确定位新的合作价值

上述工作并非对团队能力作负面判断。我拟提供的增量，是把材料与实验信息进一步接到实际使用、合并用药和临床研究流程，并用方法学比较证明这类连接的作用。若团队已有部分内部系统，可复用现成平台并增加字段、接口和评价，不要求推倒重建。

## 病种和材料名称的处理

结肠炎、骨关节炎、骨质疏松分别编码。PPT 第 9 页衰老小鼠骨密度相关内容不能当成第 13 页骨关节炎验证。PPT 中个别货载文字与图标缩写不一致时保留来源并等待原始记录核对，不擅自改成某一成分。作者使用的 EV 称谓与本库按来源、加工和分离证据作出的操作分类同时保存。[7,17]

## 二 现有资源比较与本体系的定位

| 资源                           | 已有覆盖                    | 本体系如何复用和形成增量                           |
|------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|
| Phenol-Explorer [13,23]      | 食物多酚、代谢药代及加工影响          | 复用食品与化合物身份和背景证据，新增团队配方、独立批次、实际使用与任务评价  |
| NaPDI [14]                   | 天然产物化学表征、体外及临床相互作用研究的联接 | 采用实验及条件化证据思想，重点形成食品载体、乳基产品、批次及纵向使用的数据集 |
| ToxDP2 [24]                  | 膳食多酚结构和毒性或 ADMET 计算预测   | 预测作为独立假设层，另存实测材料、安全指标和临床事件，记录工具版本      |
| EV-TRACK 与 MISEV2023 [16–17] | EV 方法信息、透明报告和研究实践建议     | 映射分离及表征字段，增加食品加工、外源货载、剂量、共同用药和研究产品关系   |
| Vesiclepedia [25]            | EV 与颗粒相关分子数据及出处         | 以分子和实验来源联接，不能将其他来源检出的分子填成本批次实测组成       |
| NP-KG 和 SuppKG [15,26]       | 知识整合、文本关系抽取及相互作用假设      | 保留产品与时序条件、矛盾和来源；在同一任务集比较证据召回与错误迁移      |

### 为什么值得建设而不只是重复整理

拟议资源的对象是团队实际研究中的材料、产品、实验与使用条件。它既可形成可持续更新的专题数据集，也可以检验新的数据方法：哪些字段最影响跨研究比较，人工核查与 AI 怎样协作，来源约束能否减少不恰当的证据迁移，产品批次记录是否改善临床暴露重建。每项贡献均有对照和评价任务，不以首创数据库或首次使用 AI 为论据。

### 首个专题的范围

优先整理团队姜黄素口服递送和食品基质，覆盖果汁、颗粒复合递送及 PPT 中的前瞻乳基产品字段；人工脂质体和纳米乳保留为清楚标识的参照。乳杆菌、微藻及其他多酚可以沿用字典另建专题。不同专题共享术语，不强行合并效应量或训练一个覆盖全部材料的模型。

### 数据来源的接入原则

已提供文献、可复用公开全文、补充资料和正式注册资料可先登记；团队内部材料及医院数据在明确授权后接入。逐项记录许可、来源版本和取得时间。不能因为全文可以阅读就默认允许批量复制或再发布；PMC 文本挖掘资源也按数据集及文章许可区分复用范围。[27] 首期交付事实性结构记录及来源链接，不依赖整库复制。

### 三 安全研究卡：既有产品自然使用与病例评议

#### 研究问题、对象与首个比较

拟在骨关节炎诊疗情境研究既有姜黄／姜黄素产品的新开始使用者，考察真实使用条件下的新发或加重耐受性事件。研究不指定患者购买或开始摄入产品。对照为同期、相同就诊来源和条件下未新增该类产  
品者；对照在同一资格判断和临床决策时点进入，避免使用者必须“存活到购入”造成时间偏倚。既往  
长期使用者另建描述队列，不与新使用者混合估计起始风险。

第一项临床比较可聚焦已使用 NSAID 的患者，减少完全不同治疗情境的混杂；记录药物名称、剂量、  
连续或按需使用、胃保护药、既往胃肠疾病和症状。暴露记录产品照片与标签、成分和促进剂、规格批  
次、每日实际摄入、起止及再启用、其他补充剂与餐食相关信息。不明成分保留不明状态，不以类别均  
值补成分或剂量。

#### 拟议观察窗口与结局

可先以 12 周作为可行性研究观察窗，安排基线及第 1、2、4、8、12 周的简短核查，并允许随时报告。  
这是拟议配置而非指南规定；首次研究重点验证随访完成、事件核实和暴露可重建性。对照接受相同询  
问，停止产品后按已同意的研究安排继续询问结局，区分停用、失访和退出。

主要结局为新发或加重胃肠症状，经研究医师按预设标准核实且导致医务联系或处理措施的事件；同时  
保留症状本身，避免只统计就医行为。次要指标包括因不适停用、事件至核实的时间、严重事件、疑似  
肝损伤和其他经核实事件。病历现有肝功能结果按检测时间及原因记录；未检测不是正常。研究性检查  
仅在伦理批准的方案内进行，不承诺从常规病历获得完整实验室随访。

#### 因果评议与分析

所有不良事件先记录，不预先贴“产品不良反应”标签。药师整理产品和用药时间线、症状及检查、停  
用或再用信息、其他疾病与替代原因；研究医师完成临床评估，疑似严重或肝损伤事件安排相关专科复  
核。严重性、症状强度、因果可能性和是否预期分别编码。病例系列可呈现可疑模式，不承担发生率估  
计；DILIN 姜黄病例系列正提示这种边界。[31]

报告事件人数、事件次数及实际暴露人时，预设首次事件分析，重复事件另行描述。根据可比性评估选  
择匹配、加权或回归，控制基线症状、疾病严重程度、NSAID 剂量、合并用药、产品使用动机和医疗  
接触差异；检查协变量平衡及重叠，缺乏共同支持时缩小人群而非外推。对暴露滞后、停用后窗口、失  
访及检测机会作敏感性分析。规模由可行性和目标估计精度论证；事件少时以描述及区间为主，不强行  
训练风险模型。

四 药物相互作用研究卡：条件化证据与验证候选

用人体研究校准问题，而不是直接迁移风险

| 原始研究情境               | 已有发现及限定                                                    | 在本合作中的用途                          |
|----------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 姜黄素与柳氮磺吡啶，8名健康受试者    | 微剂量及治疗剂量研究中药物 AUC 分别约增至 2.0 与 3.2 倍；为特定给药条件下的药代结果[22]      | 与结肠炎方向连接，检验配方条件及暴露变化；不外推美沙拉嗪或患者毒性 |
| 他莫昔芬治疗患者使用姜黄素及加胡椒碱条件 | endoxifen AUC 单用姜黄素下降 7.7%，统计不显著；加胡椒碱下降 12.4%，有统计学差异[20]   | 演示促进剂和条件记录的重要性；不推断肿瘤复发，不安排高后果临床挑战 |
| 短期姜黄素／胡椒碱与三种探针药物     | 该研究条件下未见有临床意义的 midazolam、flurbiprofen、paracetamol 药代变化[21] | 保留阴性和不一致结果，避免把体外抑制解释为所有临床组合有害     |

医院端的首项研究：共暴露测量与误分类

在获准人群中比较常规病历与药师多源核查，抽取产品身份、促进剂、用量、用药时序及实际重叠窗口。以独立双人评阅的证据记录为参考，评估字段完整率、一致性、重叠窗口错分及对证据适用判断的影响；参考本身不确定时保留分级，不能把访谈当作绝对真值。按产品身份清晰程度与临床情境分层，形成真实组合谱和可验证病例集。若柳氮磺吡啶相关组合稀少，交付共暴露可行性及机制验证结果，不承诺院内临床关联样本；只有可比人群、暴露及结局信息足够时，才按预设方案估计临床关联。专门人体药代研究另受产品及平台进入条件约束。

团队端的候选验证与最小对照

优先从柳氮磺吡啶相关转运问题建立一项可讨论的实验方案：游离、物理混合和装载等含货载组固定姜黄素输入，空载按载体量匹配，另设无处理与适当方法学阳性对照；同步测量载体量、释放与实际可及浓度，排查细胞损伤和检测干扰。可将经验证转运模型中底物跨膜通量或外排比作为主要读数，预先选定并报告效应及区间，同时排除细胞损伤及非特异干扰。所用方法须有对应合作能力和方法学验证。若配方改变释放，先解释可及暴露差异，再判断是否存在相同暴露下的额外效应。

验证优先级依据临床共用可能性、人体证据、后果重要性、配方相关性和可测性形成透明决策表，不以未经验证的综合分数宣称风险概率。人体药代、机制和临床结局分别存储。NSAID 背景观察得到的是共同暴露关联；只有四类组合可比、事件量充分且效应尺度预设时，才考虑加法或乘法交互估计，并继续承认残余混杂。

## 五 食品影响研究卡：基质比较与进餐药代分开

### 第一阶段：产品内部食品基质的受控比较

以一个已表征的姜黄素装载体系和拟应用基质为对象，设置载体状态与食品基质两个因素。主因素比较游离与装载两种含货载状态；空载及空白基质作为补充对照，需要辨别装载与单纯混合时另加物理混合。基质选择水性体系与一种拟开发乳基或果汁体系，避免首轮同时铺开所有食品；各含货载组固定姜黄素输入并记录载体量，空载和基质空白用于归因和方法干扰核查。

主要终点可预设为标准化体外消化后可及部分的货载回收比例；辅以总回收质量平衡、释放时序、载体稳定性和关键食品质量指标。统一消化条件、分离步骤及检测方法，明确测得的是哪一部分；基质影响检测回收时以经验证的方法校正而非简单比较峰面积。不同批次作为独立重复，技术复孔不能充当独立样本。在等货载的主比较中使用含递送形式、基质及其交互项的分析，补充对照单独报告，报告效应与区间；这一交互是实验因素交互，不是临床药物相互作用。

团队果汁和食品成熟度研究可作为材料及方法接口。[2,29] 具体实验读数首先用于筛选配方，不以粒径保持不变代替完整结构、货载保留和功能证据；生物可及部分增加也不直接表示人体安全性或疗效改善。

### 第二阶段：同一产品的外部进餐状态影响

在产品和检测方法符合人体研究条件后，拟采用随机序列的两周期空腹／标准餐后交叉设计，同一批次、同一剂量，固定餐食组成、给药与进餐间隔，控制影响解释的药物及补充剂。分析物及主要药代参数预先锁定，区分游离成分、总量与特定代谢物；采样窗、洗脱期及可检出性由该产品证据或先导方法确定，不套用别的制剂。

主要比较 AUC 和 C<sub>max</sub> 的对数转换结果，报告餐后／空腹几何均值比及区间，模型考虑序列、周期与个体；检查周期起点残留和方案偏离，必要时调整设计而非依赖事后检验排除携带效应。研究食物影响不等于验证生物等效性，不把比值落入某一区间自动宣布安全。记录耐受性用于受试者保护与描述，不以短期交叉研究证明长期安全。

### 启动顺序与可交付结果

公开证据、基质字典和实验比较方案可立即形成；体外阶段依托团队的食物与材料能力；人体阶段仅对符合条件的产品和合作平台实施。研究产物包括“来源—装载—食品基质—进餐—分析物—暴露”的证据图谱、可比的配方筛选结果及后续人体研究依据。局部肠道作用产品另行考虑局部相关终点，不以血浆暴露高低排列全部产品优劣。

## 六 安全专题库：新增实体、查询和可验证价值

在既有材料批次模型上扩展，而非另造孤立数据表

| 记录实体     | 最小新增内容                             | 必须保留的解释条件                        |
|----------|------------------------------------|----------------------------------|
| 安全事件与评议  | 原始描述、标准术语、发生时间、严重性、强度、处理及结局、评议者与依据 | 报告与核实分开；事件与疑似不良反应分开；替代原因和检测机会可追溯 |
| 药物相互作用证据 | 产品配方、货载和载体量、促进剂、目标药物、时序、对照、效应及区间   | 机制、人体 PK 与临床结局分层；同一队列多条件和多发表关联去重 |
| 食品影响证据   | 产品内基质、外部餐食、制备及进餐时点、分析物、积分时窗和回收方法   | 体外可及性与人体暴露分开；基质空白、剂量与检测单位不可省略    |
| 证据适用关系   | 候选产品与来源研究的匹配项、冲突项、未知项及人工判断         | 相同成分名不代表相同配方；缺失、未报告与真实阴性分开       |

公开文献与受限内部数据分域，患者级记录不进入对外文献库。已有 Phenol-Explorer、NaPDI、EV-TRACK 及相关知识图谱提供来源和方法基线。[13–17] 本专题不声称这些资源不存在，而是补足具体候选材料与临床条件的可追溯连接，并通过任务评价证明是否值得维护。

### 面向团队的四个实际查询

查询一：某一姜黄素囊泡乳基候选体系，有哪些空载、货载、复合体系安全结果，各自覆盖什么模型和剂量，尚未覆盖什么？查询二：柳氮磺吡啶人体药代证据与候选配方有哪些匹配、冲突及未知条件？查询三：相同货载在乳基与果汁中，哪些结果真正使用相同消化方法和终点，哪些不可直接合并？查询四：出现某批次疑似事件时，能否追溯规格、实际摄入、并用药物、原始记录及病例评议，而非只检索到成分名？

### 如何把建库变成研究

建立专家预先标注的查询集，比较普通文献表、现有来源检索和本专题库；终点评价正确证据召回、错误适用判定、来源定位完整率和完成时间。通过移除配方、批次或时序字段的消融比较，检验这些细化信息是否真正改变判断，而非仅增加字段。按研究而非文献片段切分开发与验证集，避免同一队列进入两边。

AI 适用于候选字段抽取、同义词匹配、重复研究线索和证据定位；人工复核关键药物、剂量、效应方向和否定词。评价精确率、召回率、关键错误率及复核工作量，错误仍保留原文定位和修订历史。稀有事件数量不足时不训练临床风险评分，可先完成可靠的测量学、检索和证据适用性研究。

## 七 数字研究的系统结构与默认任务配置

### 四层结构

参与者入口负责任务呈现、自报和联系，不承载自动诊断。研究工作台负责缺失、症状及质疑队列，按角色分派。研究数据层保存方案版本、确认记录和审计，优先与已有电子数据采集系统对接。分析层使用冻结的去标识化研究数据及字典，生成质量指标和分析结果。各层共用 S-001、P-01 和 B-001 等研究标识，身份联系方式另行保护。

接入先明确字段、来源和责任，再决定采用系统接口、受控导入或人工确认。每次导入保留来源表、时间、映射版本、成功与失败条目。发生冲突时进入质疑流程，不默认以最后写入值覆盖。本文是配置设计，不表示当前已取得医院接口或部署权限。

### 骨关节炎模板的演示配置

下表给出可供试做的默认任务节律，并非已锁定研究周期、产品用量或正式方案。具体量表和必要检查根据研究目的、适用性与授权选择。[8–10,28]

| 节点       | 参与者任务                             | 人员核查和输出                        |
|----------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 基线及产品发放  | 同意和参与方式；既有治疗、产品/补充剂；疾病相关基线；一次模拟填写 | 确认同意、药师核对用药、关联规格和批次、检查参与者理解    |
| 每日简短摄入记录 | 全部、部分、未使用或不确定；实际时间和数量；有无新不适或改药    | 形成摄入事件；按变化展开字段，不每天强制重复完整病史     |
| 每周变化核对   | 复核药物/补充剂和相关活动或康复变化；补充未报告问题        | 药师核对变化及时间；协调员处理缺失原因与记录冲突       |
| 固定研究访视   | 按协议完成经验证的疼痛、功能等量表及必要现场检查          | 保留量表版本、回顾窗、模式和检查来源；进行预定的统一事件询问 |
| 随时触发联系   | 新不适、就医、改药、停止产品或无法继续记录             | 分派任务；药师和医师按职责核实；完成后续随访和关闭      |
| 结束或退出    | 剩余产品/回收信息；停止原因；希望保留的联系或随访方式       | 分别记录停止摄入、工具、随访和授权状态；清理不再适用提醒   |

### 负担与故障处理

每日短记录可以在可用性试做后调整节律，调整须形成新配置版本并记录适用对象。任务计时从打开到完成，也记录求助及人工联系用时，避免把负担转给家属或工作人员却只报告用户点击时间。无法联网允许保存与补传，实际发生时间与提交时间分别保存；系统不可用时转电话或纸表，恢复后核对补录来源。

八 临床研究的最小字段与数据来源

| 记录实体    | 核心字段示例                                                                | 来源与核查重点                           |
|---------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 研究与参与状态 | study_id; protocol_version; site_id; participant_id; 同意版本; 授权范围; 状态起止 | 同意及研究源记录; 身份映射单独保存; 各状态变更有理由      |
| 产品规格与发放 | spec_id 与 version; product_batch_id; 发放时间/数量/单位; 回收或剩余量; 储存说明版本       | 产品管理和批次资料; 发放及回收不等于逐次摄入           |
| 实际使用事件  | event_id; 发生与录入时间; 数量和单位; 自报/代理/电话; 漏用或部分使用原因; 核实状态                   | 原始报告与核对资料; 标示含量、批次实测含量和实际体内暴露分别记录 |
| 共同用药变化  | 药物原名/标准名/剂型; 实际剂量和频次; 起止; 变更原因; 处方或 OTC 属性; 药师核对                      | 处方、照片、访谈等逐项标来源; 不确定名称保持待核实        |
| 症状和患者报告 | 原话; 起始/持续; 回顾窗; 量表/版本/条目; 填写人和方式; 缺失原因                                | 保留患者报告层; 自报不适、量表结果和医生诊断不相互覆盖      |
| 医学评估及事件 | 起止; 严重程度; 严重性; 处理; 因果性判断及依据; 结局; 审核人                                  | 由有职责人员评估; 严重程度与法规意义的严重性分列         |
| 检查与临床结局 | 标本和采集时间; 本地代码; 方法; 单位/参考范围; 结果; 结局定义版本                                | 原始检查和判定资料; 不同方法、检测机会及窗口进入分析考虑     |
| 联系质疑和审计 | 任务类型; 负责人; 状态; 联系结果; 原值/新值; 依据; 操作者和时间; 关闭原因                          | 能重建何时知道、由谁确认及为何修改; 保留失败和未关闭记录     |

原报告与确认结果分开

例如参与者填写“昨天吃了两片止痛药”，原话不可被模型生成的标准药名覆盖。候选映射层存储模型或词典提出的名称和依据，药师确认层才存储核实后的药名、规格、用量及来源。模型版本与人工修订同时保留，后续可以测量识别错误和审核负担。

空值和状态不使用一个代码概括

未测量、未报告、无法回忆、拒绝回答、不适用、技术失败和授权不可用采用不同原因。一次未填不直接改成未摄入或无症状；停止研究产品不自动等于退出随访。记录修订不删除旧版本，时间统一保留时区与迟填标志。

跨研究复用

共用药物、成分、产品及批次 ID，疾病特有字段采用独立模块。骨关节炎的救援镇痛药和功能量表可替换为结肠炎的治疗调整、疾病活动及胃肠症状；量表模式或语言变化须检验适用性，不能无条件沿用原量表验证结论。

## 九 人员任务状态和安全事件闭环

### 一个研究工作日的职责

协调员查看缺失与预约队列，先区分技术失败、参与者未填和状态已改变。药师查看新增或改变的药物、产品身份不明和时间冲突，对重要共同用药查询有出处的证据。研究医师处理需要医学判断的报告和随访，数据管理人员核对源记录与确认层的一致性。负责人看到待处理数量、逾期原因、关键缺失和人员负担，并安排补位。

| 状态     | 必须留下的记录                | 转移条件与负责角色                  |
|--------|------------------------|----------------------------|
| 新建     | 原报告、发生与提交时间、来源、任务类型    | 系统或人员创建，分派给已授权岗位           |
| 已分派    | 负责人、实际监测时段、优先级规则及接收状态  | 人员确认受理；未受理或超时按预定路径升级       |
| 核实中    | 联系次数及结果、补充资料、尚缺信息      | 协调员核实联系，药师核实药物，医师核实医学信息    |
| 待处置或升级 | 人工判断、依据、行动及责任人         | 按方案完成评估、就医安排或研究处置，不由模型独立决定 |
| 随访中    | 再联系计划、事件变化、检查或就诊结果     | 所需信息和处置完成，或按规定保留未解决状态      |
| 关闭     | 关闭依据、审核人、最终状态及不可获得资料原因 | 满足预设关闭条件；重新出现信息可重开并保留历史    |

### 五屏之间传递同一条事件

参与者首页显示任务及联系入口；变化页收集实际摄入、新药和原话。协调员队列显示需要联系和资料待核实；药师与医师时间线分别呈现产品、用药、症状、联系、评估及随访；负责人页面汇总缺失、未关闭质疑、人工工作量和批次追溯情况。屏幕不设“AI 确诊”或自动停药按钮。

合成例中，U-001 报告新加止痛药及胃部不适，形成 MEDCHANGE-001 和 REPORT-001，两者关联 USE-001 与 B-001。药物核对状态与医学评估状态分别保存；药名待核实不妨碍及时医学评估。确认信息写入审核层，不能把一条规则命中改写成“相互作用已确诊”。

### 紧急通路与研究通路分别清楚

研究入口显示实际监测时段和联系人。急重不适应及时寻求医疗服务，不能等待研究 App 反馈；具体提示和升级标准由医学负责人审定。电话、现场与备用联系路径有明确责任。电子提醒送达、人员读取、有效联系和评估完成分别计时，研究报告由授权人员按适用要求完成。[8,10]

## 十 数字模式的嵌入式评价方案

### 比较对象和估计目标

建议在适宜宿主研究中比较“规范既有随访”与“数字化增强随访”，两组保持同等最低安全监测、现场检查原则和可及联系方式。优先采用参与者层随机分配，必要时依据实际污染风险和研究单元条件选择集群设计。无法随机时，前瞻性受控实施评价可用于可行性，但须处理时间趋势、人员学习和病例差异。

主要问题是随访模式对关键数据获得质量的影响。产品功效属于另一个估计目标，产品分组与流程分组应协调，记录各组联系和报告机会。数字患者报告研究提供了闭环设计经验，但 PRO-TECT 最终结果未见总生存组间差异；不能据其推导本产品或所有临床结局获益。[11-12]

### 固定主要分母并解释退出

建议主指标为每名参与者在预定义参考窗口的“关键记录合格完成比例”，再按研究分组汇总。随机或分配时锁定计划任务和截止窗；分子为完整、一致且满足预定来源要求、在窗内完成的关键记录。临时新增的事件触发任务单列，不能因某组产生更多告警而改变主要分母。

撤回后不再采集超出授权的数据，也不继续催填。原计划中不能再取得的记录标为授权终止后不可获得，在主要数据获得指标中保留未取得状态，不随意从分母删除。死亡等使某终点结构性不再适用的情形，须预先定义独立状态及分析规则。另报告有效参与期间的机会调整比例，作为解释性或敏感性分析，防止退出差异被掩盖。

### 纯演示计算

假设一个七日演示窗口预定七条摄入记录和一条每周变化核对，共八条关键记录。U-001 有四条按窗合格、一条迟填，第五日后撤回后续采集授权，余下三条未取得。主要及时合格比例为 4/8；迟填数量和撤回原因另报。若仅评价撤回前五个任务机会，则为 4/5，但这是不同分母，不能替代主要指标。该例只解释计算，不是研究期限、样本量或目标达标率。

### 分析和次要结果

以参与者为分析单位保留原分配，重复记录采用适当相关结构；集群设计另考虑研究点相关性。报告效应量、区间及组间缺失构成，依据目标精度或差异估计样本量。次要指标包括暴露可重建率、统一询问下的事件漏捕与重复、报告至各人工节点的时间、每份合格记录的总人工用时，以及年龄、数字熟练度和渠道的差异。不得把未知临床结局填零或靠 AI 补齐。

十一 AI 和机器学习的任务定义及验证

| 任务       | 输入和人工标签                             | 基线及主要评价                                        |
|----------|-------------------------------------|------------------------------------------------|
| 文献实验级抽取  | 正文、表格及其位置；双人标注材料、制剂、对照、剂量、终点与关系     | 规则和常规文本方法对照大模型辅助；数值单位、关系精确率/召回、来源支持和无依据补全      |
| 条件化证据检索  | 冻结证据库、问题、产品和使用条件；专家逐项判定可用证据及不能迁移原因  | 关键词或 BM25、语义检索、条件化关联检索；Top-k 可用召回、条件遗漏、错误迁移及耗时 |
| 临床记录结构化  | 经授权的文本或图像、原报告；药师核对药品、用量、时序，人员确认症状字段 | 词典/规则加人工对照 AI 草稿加人工；重要遗漏、错映射、最终准确性和净审核时间       |
| 随访摘要草稿   | 可追溯的确认记录及原报告；逐条事实和来源标签              | 模板摘要对照来源约束生成；事实错误、无来源主张、遗漏及人工修订量               |
| 后续缺失任务排序 | 预测时可取得的历史任务和参与方式；未来预定窗口的缺失状态        | 简单规则、可解释统计或树模型；精确率、召回、校准、人工负担和人群差异             |

参考集怎样形成

每一任务先规定标签、争议类型和重要错误定义，保留双人独立标注、分歧及仲裁。文献样本应覆盖表格、单位、阴性结果、未报告及同源研究；临床样本覆盖迟填、代理、用药近名、剂量不明和多次变更，避免只选容易案例。真实患者资料只在获准环境与用途内处理，未批准的外部通用模型不接收可识别健康信息。

防止数据泄漏和虚高评价

文献按同源研究家族划分开发与测试，同一学位和期刊衍生报告不能跨组。临床按参与者分开，再检验时间或研究点迁移；同一人多条记录不能随机拆散作为独立外部验证。预测缺失时不能使用其后电话核实结果或任务关闭状态。材料关联分析按独立制备批次与研究分组，不把多孔重复视为独立样本。

人机协作的增量怎样判断

在相同资料和任务上比较规则加人工与 AI 草稿加人工，通过随机或交叉安排减少人员熟练度差异。总耗时包括阅读、查来源、纠错和仲裁；最终正确率与原始模型输出质量分别报告。模型、提示、解析器、词典及数据版本一并冻结。不能只报告一个总体准确率或生成速度。

达到对应用途的质量标准并显示实际净收益后，才将模块纳入 workflow；重要错误通过规则阻断和人工确认处理。临床风险预测需另有足够结局与独立验证，本计划不以小样本训练严重不良反应黑箱作为既定产物。材料工艺关联和条件化证据挖掘仍可产生有价值的专题研究。

## 十二 数据库中的材料产品与批次模型

### 以独立实体保存材料变化

我拟采用关系型结构保存稳定身份和关键约束，按需要增加检索索引或知识图谱视图。图谱是关系查询方式，不另造一份来源不一致的数据。以下字段为设计字典，真实值来自相应文献、实验或批准研究资料。

| 实体与主键                 | 必要字段                                         | 关联及质量规则                         |
|-----------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|
| 原料 material_id        | 原名/标准名、物种或菌株、部位或培养来源、品种/成熟状态、原料批次和来源条件       | 一种原料可对应多次制备；名称相同不等于同一原料批次       |
| 制备 prep_id            | 输入原料、步骤、温度/pH/时间、分离纯化、冻干复溶、流程版本、独立运行标识       | 输入输出关联表支持多对多；分装与独立制备明确区分        |
| 载体批次 carrier_batch_id | 作者称谓、操作类别、来源方式、身份依据、储藏、合并或拆分关系               | 与表征和配方关联；不同材料类型可比较但不强行同类        |
| 表征 measurement_id     | 批次及取样时点、方法、粒径统计类型、颗粒/蛋白/脂质量、杂质、原值单位、检测限、原始文件 | NTA 和 DLS 结果分别保存；粒数、质量、蛋白不无依据换算 |
| 组分 component_id       | 名称与结构标识、盐型或异构体、化合物或混合物、内源/外源、纯度、标示或实测、方法     | 组分与批次多对多；姜黄素与总姜黄素类含量分别记录        |
| 配方 spec_id 及 version  | 载体和货载、装载或混合方法、比例、包封及载药分母、游离比例、辅料/促进剂、食品基质、途径 | 改配方产生新版本；同规格允许多个实际批次            |
| 最终产品 product_batch_id | 配方版本、材料及基质批次、加工、稳定性及检测资料、标签版本                | 从最终产品回溯每个输入；研究编码不代表产品准入或放行认证    |

### 多团队协作需要保留什么

材料研究者可以维护来源、工艺和表征，临床药师维护药学使用及安全语义，共享实体的更改经过审查。产品规格、实际批次和标签版本按主外键明确关联，同一规格可以对应多个批次，使冻干复溶、乳品添加或后续包装变化不会被同一商品名掩盖。必要时可从一份产品资料表自动生成研究用字段，减少重复转录。

### 方法层面的研究问题

比较“仅按来源或货载归类”与“加入批次、工艺和测量条件”后，可用于跨研究比较的记录是否改变。对有可比条件的子集采用研究内比较、分层或混合模型；仅在无独立验证时扩展预测模型。效应与不确定性由数据决定，方法不同导致的异质性也作为结果报告。

### 十三 研究证据与临床记录怎样连接

| 实体与主键                      | 关键字段                                          | 关联和分析意义                          |
|----------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|
| 研究 study_id                | 研究层级、模型或人群、方案、独立单位、分配和盲法、样本数定义                | 一个研究可对应多报告；研究家族识别同源数据            |
| 实验 experiment_id 及组 arm_id | 具体实验、产品或批次、暴露、对照角色、重复结构                       | 区分空载、游离、物理混合、装载和基质；技术重复不扩大独立样本   |
| 暴露 exposure_id             | 投料量、活性剂量、总材料量、路径、频次、时间、消化条件、实测局部或系统暴露         | 不用总颗粒质量代替货载量，生物可及性不直接等于人体吸收      |
| 结果 outcome_id              | 终点、方法、时间、效应量与统计量类型、误差和分母、比较组、原始或模型估计          | 安全、功效、机制和预测分类；AUC 时间窗及分析物分别保存    |
| 证据主张 assertion_id          | 主张、支持/反对/不确定、适用条件、原文页表图、审核及版本                 | 主张不覆盖测量数据；保留冲突及修订依据              |
| 相互作用 interaction_id        | 自然产物端和目标药物端、剂型、剂量、时序、对象、促进剂、机制、PK 或临床终点、同队列标识 | 机制证据、药代变化和临床事件分表关联，避免把同名成分视为同一情境 |

#### 进入临床模块的共同键

方案版本 → 研究点 → 参与者化名 ID → 入组 → 产品发放 → 使用事件 → 共同用药变化 → 患者报告或检查 → 人工判断。

发放记录关联 product\_batch\_id 与 spec\_version；药物和成分与相互作用模块共用身份。App 交互日志单独记录提醒、进入、迟填及补传，不能代替实际使用事件。审计记录保存每次修改，分析快照注明采用哪个确认版本。

#### 不同证据的关联规则

一个体外代谢酶抑制结果可以支持某机制假设，不能直接变成患者不良反应标签。一个人体药代变化可以提示共同用药问题，不能自动表示临床伤害。未测、未报告、限定条件内未检出变化和无法判定采用不同结果状态。知识图谱缺边也不能作为“没有相互作用”的负例。[14–15,26]

#### 编码和外部标识

保留稳定的本地产品、配方及批次编码，外部化合物或物种标识辅助归一，不替代复杂产品身份。引用第三方资源时保留原记录 ID、版本、来源和许可。不同来源发生矛盾时并列记录及原因，再由领域审核决定如何用于分析。

## 十四 来源抽取与质量控制

### 八步操作链

1. 来源登记。登记题录、DOI 或注册 ID、版本、原文件位置、取得时间、许可及文件校验值，区分公开论文、内部材料和临床数据。
2. 报告与研究去重。先识别同篇不同版本，再建立同队列或同实验家族；学位论文和衍生期刊不累计成独立验证。
3. 字段和术语规范。原名与标准名、原值与换算值共同保存，缺失原因分类，材料身份与研究层级明确。
4. AI 候选提取。输出结构化字段及来源位置，不能找到依据时留空；记录模型、提示和解析版本。
5. 人工独立核查。药师与材料研究者按专长审核；关键字段双人核对、分歧仲裁，保留修订理由。
6. 一致性校验。检查外键、单位、时间顺序、剂量分母、统计量、证据层级及同源研究计权；错误进入质疑，不自动改值。
7. 版本冻结。冻结字典、纳排规则、映射、数据快照及分析代码，结果能够重现；后续修订产生新版本。
8. 持续更新。新论文、勘误、撤稿或产品变化触发相关记录复核，跟踪待审核积压和维护用时。

### 单位和数值的具体校验

质量与摩尔转换要求化合物身份、分子量和纯度口径明确。颗粒数、总蛋白、总材料量和货载质量不能直接互换。包封率保存原研究的计算分母，粒径保存方法与统计类型。AUC<sub>0-24</sub>、AUC<sub>0-48</sub> 和 AUC<sub>∞</sub> 分别保存，算术均值比与几何均值比不混用；直接测量、模型估计和图像取值标明来源方式及精度。

### 何种记录可以进入发布版

用于结论的记录具有可定位来源、关键字段审核和适用条件；未能解决的冲突可保留在发布版但必须带状态，不能假装已定论。公开数据版不包含未获分享许可的全文、内部材料或患者信息。原始资料、结构化事实和分析衍生量分别管理，使外部用户能够理解一条结论如何形成。

### 质量研究的分析对象

抽取错误按身份、关系、单位、数值、时间、证据层级和无依据补充分类，报告每类分母。记录人工初始一致性及仲裁耗时，比较不同证据层级和文献形式的难度。由此可形成公开基准或方法论文；若无法公开原文，仍可按许可提供字段规范、题录、定位和可复现实验设置。

## 十五 真实证据记录与虚拟临床链示范

### 真实论文记录

下表根据 Liu 等 2023 年果蔬汁递送论文的方法及结果定位填写，属于已发表研究的结构化示范，不是 P-01 乳基产品的数据。[2]

| 字段            | 实际抽取内容                                     | 原文定位及解释                                       |
|---------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| report_id 及对象 | REAL-LIU-2023；葡萄、番茄、橙汁负载姜黄素体系              | DOI 10.1039/d3fo02605a；首页与摘要，PDF 第 1 页        |
| 原料及货载         | 果蔬购自当地超市；方法使用纯度 98%的姜黄素试剂                  | 方法 2.1，PDF 第 2 页；98%是试剂信息，不是果汁中姜黄素含量          |
| 制备步骤          | 清洗粉碎，加热 95℃三分钟，榨汁及离心；pH 驱动负载时调至 12，再缓慢回调 7 | 方法 2.2，PDF 第 2 页；保留组织加工及加热过程，不能省略为天然分泌物       |
| 封装率的测量定义      | 以处理后仍分散于上清的姜黄素浓度除以初始浓度计算                   | 方法 2.3，PDF 第 2 页；按作者方法编码，不改写为全部货载均在纯化囊泡内部     |
| 方法及终点         | NTA、粒径电位、脂质分析、TEM、稳定性及模拟消化                 | 方法 2.4 起，PDF 第 2 至 4 页；图 8 在第 10 页，不编码为人体药代终点 |
| 证据用途          | 比较复杂果汁体系的制备、稳定和消化表现，生成字段与对照问题              | 该记录支持材料方法和证据设计，不转填乳基产品人体疗效或安全结果               |

### 虚拟产品和使用记录

下列仅用于测试关系与状态，所有 ID 为合成。P-01:v1 表示 PPT 来源的候选乳基产品规格，B-001 关联该版本和未来实际制备输入。含量、粒径及人体疗效值均为 null，missing\_reason 为“尚无实测数据”，不从 REAL-LIU-2023 补值。

S-001:protocol-v1 → U-001 → DISPENSE-001 → B-001。USE-001 保存 reported\_time、entered\_time、amount、unit、source 和 verified\_status。MEDCHANGE-001 记录“新增一种止痛药，身份待核实”；REPORT-001 保留“胃部不舒服”的原话与时间。两者均关联 USE-001，但不自动生成因果边。

药师核对后产生 REVIEW-PHARM-001，授权医师评估产生 REVIEW-MED-001，随访形成 FOLLOWUP-001。每层保留作者、时间、依据及版本；没有完成评估时 clinical\_review\_status 维持相应未完成状态。任务关闭依据来自人工记录与方案规则，不由一条模型评分决定。

### 从使用事件返回证据

研究者可从 USE-001 查看 B-001 及 P-01:v1，再检索与其来源、货载、基质和使用条件相近的证据。REAL-LIU-2023 显示为“相关但非同产品”的材料证据，界面同时显示匹配和不匹配条件。这样展示资源的实际连接能力，又不混淆已发表事实和拟议研究。

## 十六 团队查询和任务评价样例

### 查询一 候选乳基产品需要哪些材料验证

输入 P-01:v1、姜黄素、口服、冻干复溶和乳基食品。返回相似来源与货载的研究列表、加工步骤、基质、测量方法、装载保留和稳定性字段，并区分“同产品”“相关产品”和“仅同成分”。示例 REAL-LIU-2023 可以提供果汁 pH 处理及模拟消化方法，但其食品基质和加工条件不同，不能直接填入乳基产品的实测表现。输出是有出处的实验设计资料表，而不是产品准入总分。

### 查询二 能否判断载体本身参与了作用

输入某一 study\_id 及主要终点，返回该研究内空载、游离货载、物理混合、装载体系和基质对照的覆盖矩阵。系统首先显示真实比较，再提示未能识别的因素；同研究未设置某对照只表示该归因无法完成，不推断载体没有作用。跨研究对照不能自动拼成同一个实验。

### 查询三 共同用药证据能否迁移

输入产品规格、目标药、剂量时序和人群，返回每条证据的两端产品、促进剂、暴露窗、对象、分析物和终点。以 Hussaarts 等研究为例，姜黄素单用与加胡椒碱是同一患者的相关条件，不能拆成独立队列；endoxifen 药代变化也不能写成已经证实肿瘤疗效下降。[20] 对 P-01 的输出应标记“不同产品，仅作条件化参考”，并列需要补充的匹配条件。

### 查询四 哪些随访记录需要人员补齐

输入 S-001 和预定访视窗口，按参与者显示关键记录状态、缺失原因、待核药物、未关闭事件与负责人。在合成例中，MEDCHANGE-001 仍待药师核实，REPORT-001 是否完成医学评估单独显示；系统不把“已收到自报”汇总成“已完成安全处理”。按 B-001 聚合时保留发放时段和研究点，不能直接把事件差异归因为批次质量。

### 查询五 哪些材料结果可以跨疾病复用

输入骨关节炎目标与已有结肠炎相关材料，返回制备、身份、组成和稳定性方法的可参考部分；疾病功效、局部暴露、终点和合并治疗另列。输出“可复用的材料与方法”和“须针对新场景验证的结果”，不从结肠炎小鼠证据得出骨关节炎人体结论。

### 用同一组任务验证增量

冻结问题、允许使用的证据和判定标准，比较常规文献查阅、现有资源组合与新体系。评阅者独立判断返回证据是否适用、是否遗漏关键条件及能否定位来源，同时测量总耗时。再移除产品版本、批次或时序字段重复任务，检验新增结构带来何种改变。报告错误案例和差异区间，不能仅用满意度或专家“觉得有用”评价数据库。

# 十七 囊泡及装载体系的联合非临床安全研究卡

## 代表体系与科学问题

以团队已有且能够稳定制备的一种植物来源颗粒／囊泡姜黄素装载体系为代表，优先选择与果汁或拟开发乳基场景相衔接者。先回答“空载材料、货载和装载后复合体系分别对口服相关安全读数作出什么贡献”，不把全部植物、乳源、微生物来源并入同一个研究对象。作者命名、分离方法和实际表征分别记录，未证实的纯度或生物发生来源不强行命名。[2,7,17]

空载材料不默认惰性，也不能以疾病模型中的保护效应证明其独立安全。选定体系先核对来源、分离纯化、共分离组分、残余试剂和与来源相关的微生物／污染风险，记录粒子、蛋白及货载等不同剂量单位，不能互相换算为同一含义。检测方法需排除颗粒散射、基质及多酚本身对读数的干扰。

## 逐级评价与对照

第一层在适宜的肠道相关体外模型中，比较溶媒／基质空白、空载材料、游离姜黄素、二者物理混合与装载体系。含货载组在相同货载输入下比较，另用载体量匹配的空载系列解释载体贡献；设计暴露梯度并测量释放与实际可及浓度。主要终点预设细胞活力或损伤的经验证指标，辅以屏障完整性等与口服接口相关的终点；方法学阳性对照用于确认检测能力。体外无差异仅说明相应暴露与模型范围内的结果。

第二层仅在质量稳定、检测可靠且研究必要时，由有资质和条件的团队开展与预期口服途径相符的重复暴露评价。依据已有资料确定剂量范围、持续时间、观察和人道终点，不在尚无产品信息时编造样本数或直接换算人体剂量。比较组原则延续上述归因逻辑；记录体重和摄食、一般状态、相关血液及生化指标、胃肠和肝肾等适当组织学读数，选择主要终点并预设分析，而非仅凭单个炎症指标声称系统安全。

## 归因、质量与向临床的转化

批次作为独立变异来源记录；随机分配和适用的盲法、原始数据及排除规则在方案中明确。若装载组不同于游离组，先判断实际暴露、载体量、杂质和食品基质是否一致，再讨论载体或复合效应；物理混合可帮助区分共存与装载结构，但不能单独解决全部机制归因。实验结果与人体证据分别入库，不使用“天然”“食用来源”替代产品质量或安全论证。

本人负责临床风险问题、暴露语义、终点相关性及证据迁移；材料团队负责制备、质量与机制评价，动物和专门检测依托相应平台。可先交付代表体系质量—风险清单、比较方案与专题库结构；湿实验按资源和审查条件实施。只有质量、相关非临床依据和适用的人体研究要求均满足，才进入新产品人体研究。这一研究卡与既有产品医院观察相互提供问题，任何一条的结果均不替代另一条的必要证据。

十八 分工质量验收与维护

| 角色            | 主要责任                                     | 有形产物或签认                      |
|---------------|------------------------------------------|------------------------------|
| 本人拟牵头的研究任务    | 问题、药学术语、数据模型、抽取流程与专题建库、算法分析及评价、临床流程和结果解释 | 研究方案、数据与抽取流程、字典、审核规范、分析及方法报告 |
| 材料与食品研究团队     | 来源、制备、表征、配方及材料证据解释，必要验证实验                | 材料字典、产品资料、实验设计与原始记录          |
| 临床研究 PI 及授权医师 | 资格与医学判断、临床评估、安全和研究处置                     | 医学评估及研究决策记录，依法依规承担相应责任       |
| 护士或协调员        | 参与者培训、预约、联系、缺失原因与任务协调                    | 联系、访视和状态记录，不越权作医学判定          |
| 数据管理与统计协作     | 数据验证、版本冻结、分析计划和独立质量评价                    | 校验报告、可复现分析集与代码、方法审查          |
| 信息技术与安全协作     | 权限、接口、审计、备份恢复、系统测试和运维                    | 测试记录、故障替代流程与维护记录             |

可供推进的验收条件

原型阶段应能从一条结论返回原文，从一次合成摄入返回产品批次，并将异常事件交给明确人员直至关闭。数据集阶段应有冻结纳排规则、同源研究去重、人工参考集、留出评价和错误记录。真实研究前应完成相应批准、人员培训、访问隔离、审计与恢复测试，紧急通路和非数字替代路径能够实际执行。

正式运行后同时检查质量、负担和可及性。重要字段持续错误、未处理事件或流程无法执行时，先使用可靠人工替代并修正设计；某一 AI 任务无净收益时，不影响已验证的数据和人工研究流程。发现严重安全或研究合规问题，由有职责人员按机构流程处理，不通过数据清洗掩盖。

维护和跨项目复用

数据管理员维护版本与待办，药学及材料领域负责人维护内容。新论文、勘误、产品版本或方案变化触发相关字段复核，记录维护工时和积压。外部资源可能更新、失联或改变服务，引用应保存版本与访问日期；在许可允许时保留必要快照，不依赖未经授权的整库镜像。

公开层提供可分享字典、事实性证据记录、查询规则和方法；内部层保存团队授权资料；临床层保留身份分离和受控使用。不同团队共用基本实体和分析规范，材料特征、疾病变量及终点仍保持专题定义。由此形成可持续使用的研究资源、方法和药学贡献，而不是一次性制作后无人维护的展示平台。

## 主要参考文献

编号与配套文稿一致。题名及出处用于定位原始研究；指南作为方法参照，具体项目适用要求依研究性质落实。

- [1] Peng S, et al. Encapsulation of Lipophilic Polyphenols into Nanoliposomes Using pH-Driven Method: Advantages and Disadvantages. *J Agric Food Chem*. 2019. DOI 10.1021/acs.jafc.9b01602
- [2] Liu H, et al. Construction of curcumin-fortified juices using their self-derived extracellular vesicles as natural delivery systems: grape, tomato, and orange juices. *Food Funct*. 2023;14:9364–9376. DOI 10.1039/d3fo02605a
- [3] Liu H, et al. Alleviation of ulcerative colitis via curcumin-fortified orange juice: Utilization of orange-derived extracellular vesicles as active nanocarrier. *Food Biosci*. 2024. DOI 10.1016/j.fbio.2024.105490
- [4] Liu H, et al. Colonic delivery and controlled release of curcumin encapsulated within plant-based extracellular vesicles loaded into hydrogel beads. *Food Res Int*. 2025. DOI 10.1016/j.foodres.2024.115540
- [5] Jiao Q, et al. Lactobacillus extracellular vesicles alleviate alcohol-induced liver injury in mice by regulating gut microbiota and activating the Nrf-2 signaling pathway. *Food Funct*. 2025. DOI 10.1039/d4fo04364b
- [6] Song J, et al. Improving hepatoprotective effect of naringin against alcohol-induced liver injury by encapsulation in microalgae-derived extracellular vesicles. *Food Biosci*. 2025. DOI 10.1016/j.fbio.2025.105985
- [7] 彭盛峰、罗军、周磊、刘伟. 胞外囊泡靶向递送技术在慢性病防治中的应用及产品开发. 导师提供的 14 页合作演示资料, 年份未载明, 重点第 6 及 11 至 13 页.
- [8] FDA. Conducting Clinical Trials With Decentralized Elements. Guidance for Industry Investigators and Other Interested Parties. 2024. 原始来源
- [9] FDA. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations. Guidance for Industry Investigators and Other Stakeholders. 2023. 原始来源
- [10] ICH. E6(R3) Guideline for Good Clinical Practice Principles and Annex 1. Step 4. 6 January 2025. 原始来源
- [11] Basch E, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:557–565. DOI 10.1200/JCO.2015.63.0830
- [12] Basch E, et al. Symptom monitoring with electronic patient-reported outcomes during cancer treatment: final results of the PRO-TECT cluster-randomized trial. *Nat Med*. 2025. DOI 10.1038/s41591-025-03507-y
- [13] Rothwell JA, et al. Phenol-Explorer 2.0: a major update of the Phenol-Explorer database integrating data on polyphenol metabolism and pharmacokinetics in humans and experimental animals. *Database*. 2012;bas031. DOI 10.1093/database/bas031
- [14] Birer-Williams C, et al. A New Data Repository for Pharmacokinetic Natural Product-Drug Interactions: From Chemical Characterization to Clinical Studies. *Drug Metab Dispos*. 2020. DOI 10.1124/dmd.120.000054
- [15] Taneja SB, et al. Developing a Knowledge Graph for Pharmacokinetic Natural Product-Drug Interactions. *J Biomed Inform*. 2023;140:104341. DOI 10.1016/j.jbi.2023.104341
- [16] Van Deun J, et al. EV-TRACK: transparent reporting and centralizing knowledge in extracellular vesicle research. *Nat Methods*. 2017;14:228–232. DOI 10.1038/nmeth.4185

## 主要参考文献续

- [17] Welsh JA, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles*. 2024;13:e12404. DOI 10.1002/jev2.12404
- [18] Dilán-Pantojas IO, et al. Broadening the capture of natural products mentioned in FAERS using fuzzy string-matching and a Siamese neural network. *Sci Rep*. 2024. DOI 10.1038/s41598-023-51004-4
- [19] FDA. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) reporting and review. 第 33 至 34 页. 自发报告数据的因果与分母限制 官方说明 核查日期 2026 年 10 月 24 日 原始来源
- [20] Hussaarts KGAM, et al. Impact of Curcumin with or without Piperine on the Pharmacokinetics of Tamoxifen. *Cancers*. 2019;11:403. DOI 10.3390/cancers11030403
- [21] Volak LP, et al. Effect of a herbal extract containing curcumin and piperine on midazolam, flurbiprofen and paracetamol (acetaminophen) pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2013. DOI 10.1111/j.1365-2125.2012.04364.x
- [22] Kusuhara H, et al. Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an in vivo inhibitor of BCRP. *Br J Pharmacol*. 2012. DOI 10.1111/j.1476-5381.2012.01887.x
- [23] Rothwell JA, et al. Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database*. 2013:bat070. DOI 10.1093/database/bat070
- [24] Sinha M, et al. ToxDP2 Database: Toxicity prediction of dietary polyphenols. *Food Chem*. 2022;370:131350. DOI 10.1016/j.foodchem.2021.131350
- [25] Chitti SV, et al. Vesiclepedia 2024: an extracellular vesicles and extracellular particles repository. *Nucleic Acids Res*. 2024. DOI 10.1093/nar/gkad1007
- [26] Schutte D, et al. Discovering novel drug-supplement interactions using SuppKG generated from the biomedical literature. *J Biomed Inform*. 2022;131:104120. DOI 10.1016/j.jbi.2022.104120
- [27] National Library of Medicine. PMC Article Datasets for Text Mining 官方数据集与复用说明 核查日期 2026 年 10 月 24 日 原始来源
- [28] FDA and OHRP. Use of Electronic Informed Consent: Questions and Answers. 2016. 原始来源
- [29] Liu H, et al. Influence of the maturity on the characteristics of orange-derived extracellular vesicles and their delivery performance for curcumin. *Food Chem*. 2025. DOI 10.1016/j.foodchem.2025.144518
- [30] Ge Y, et al. Formation, stability, and antimicrobial efficacy of eutectic nanoemulsions containing thymol and glycerin monolaurate. *Food Chem*. 2024. DOI 10.1016/j.foodchem.2024.139689
- [31] Halegoua-De Marzio D, et al. Liver Injury Associated with Turmeric—A Growing Problem: Ten Cases from the Drug-Induced Liver Injury Network. *Am J Med*. 2023;136:200–206. DOI 10.1016/j.amjmed.2022.09.026