

【综述】

黄芪的质量评价研究概述及质量标志物研究策略初探

薛倩倩^{1,2}, 李爱平^{1,2}, 李科^{1,2}, 刘月涛^{1,2*}, 秦雪梅^{1,2*}

1. 山西大学中医药现代研究中心, 山西太原 030006

2. 山西大学地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西太原 030006

摘要: 黄芪是常用的补气类中药, 是典型的多效中药。临床上以黄芪为君药的复方不胜枚举, 功效十分广泛, 仅目前《中国药典》中收录的含黄芪的复方就有200多种。然而, 现行的质量评价方法难以准确判断黄芪药材的优劣, 更无法有效关联黄芪在不同复方配伍环境中的定向功效。鉴于黄芪药材的多效性, 急需新的技术与思路, 构建符合中医辩证论治观的质量评价体系。综述目前黄芪药材质量评价的研究进展, 并从质量标志物的寻找策略出发提出关于黄芪质量评价的新的见解和策略。

关键词: 黄芪; 质量评价; 定向药效成分; 质量标志物

中图分类号: R927 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 12-2459-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.033

Overview of quality evaluation of *Astragali Radix* and preliminary research strategy of its quality markers

XUE Qianqian^{1,2}, LI Aiping^{1,2}, LI Ke^{1,2}, LIU Yuetao^{1,2}, QIN Xuemei^{1,2}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Shanxi University Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in TCM of Shanxi Province, Taiyuan 030006, China

Abstract: *Astragali Radix* is a common traditional Chinese medicine for *tonifying qi*, which is a typical multi-effect Chinese medicine. Clinically, there are many formulas take *Astragali Radix* as one principal drug, and exert extensive pharmacological efficacies. At present, there are more than 200 kinds of formulas containing *Astragali Radix* contained in the Chinese Pharmacopoeia Commission. However, the current quality evaluation of *Astragali Radix* is difficult to evaluate its effectiveness relevant to its oriented pharmacodynamic action associated with the compatible environment in formulas under the particular pathologic conditions. Thus, a novel approach is urgently needed to construct a quality evaluation system that conforms to the dialectical view of Chinese medicine. This paper reviews the current research progress of the quality evaluation of *Astragali Radix* and proposes new insights and strategies.

Key words: *Astragali Radix*; quality evaluation; directional medicinal components; quality marker

黄芪为多年生草本植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根^[1], 始载于《神农本草经》, 列为上品,

具有补气固表、利尿托毒、排脓、敛疮生肌等功效。临床作用广泛, 具有免疫调节、降血糖、抗炎、抗氧化、抗病毒等多种药理作用^[2]。中药质量的稳定性和一致性是确保中药材质量及中医临床用药安全

收稿日期: 2019-09-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31770362;81703697)

第一作者: 薛倩倩(1994—), 女, 山西临汾人, 在读硕士, 研究方向为中医药代谢组学研究。Tel: 18435165336 E-mail: 1479037222@qq.com

*通信作者: 刘月涛, 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向为中医药代谢组学研究。Tel/Fax: 0351-7018379 E-mail: yuetaoliu@sxu.edu.cn

秦雪梅, 女, 博士, 博士生导师, 研究方向为中药质量控制与活性成分研究, 中医药代谢组学研究。E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

有效的关键和基础。目前有关黄芪药材的质量评价,从性状鉴别到化学成分评价,方法颇多^[3]。然而,其现行的质量标准存在着指标单一、药效关联不强的问题,不足以整体表征黄芪的化学组成及其对复方的配伍贡献,难以体现中医药辨证论治的原则。

质量标志物(Q-marker)是刘昌孝院士^[4]在2016年提出的概念,这一策略将中药“有效性-物质基础-质量控制标志性成分”密切地关联在一起,对建立符合中医药辨证论治思想的中药质量评价方法有着重大意义。因此,本文综述了黄芪现行质量评价的研究,并将质量标志物与质量评价结合提出新的黄芪质量评价研究的新策略。

1 黄芪质量评价的研究进展

1.1 外观性状评价在黄芪质量控制中的应用

著名中药学家谢宗万教授^[5]概括提出了“辨状论质”是中药品种传统经验鉴别之精髓的观点。而性状评价也是历来判断中药材质量最直观的方法,在药材的质量评价中具有不可替代的作用。彭华胜等^[6]总结了历代本草书籍中对黄芪性状的描述,概括为“形一直如箭杆”、“质一柔软如绵”、“色一金井玉栏”。在《中国药典》2015年版一部中,也对黄芪的性状从形态、色泽、断面特征、质地及气味等方面进行了概括。

除此之外,中药材作为特殊的商品,已形成通过“看货评级,分档议价”来检测中药材质量的经验方法,并在市场流通中遵循商品价值规律,国家也从1959—1984年先后颁布了《38种药材商品规格标准》、《54种药材商品规格标准》以及《76种药材商品规格标准》,对黄芪的商品规格等级进行划分。本课题组也通过对各国家及企业标准的研究和实地考察,近期撰写了黄芪药材的新的中华中医药学会团体标准(标准编号:T/CACM 1021.4-2018),对不同规格等级的黄芪进行了划分,以适用于黄芪药材生产、流通以及使用过程中的商品规格等级评价。

1.2 化学成分评价在黄芪质量控制中的应用

黄芪中主要包括黄酮、皂苷、多糖及氨基酸在内的100多种化合物^[2],化学成分是中药材发挥其药效的物质基础,对中药材化学成分的评价研究可以确保其发挥药效的准确性。从化学成分出发对黄芪进行质量评价,包括薄层鉴别、含量测定、指纹图谱等技术。2015年版《中国药典》一部中分别从薄层鉴别和含量测定两方面进行了详细描述。此外,从黄芪中糖类^[7]、氨基酸类^[8]、无机元素类^[9]成分

出发探讨黄芪质量的研究也不乏少数。并且,随着技术的不断发展,中药指纹图谱研究技术越来越广泛地运用于中药的质量研究中,该方法可借助波谱和色谱等技术获得中药化学成分的光谱或色谱图,较充分地反映中药复杂体系中各种化学成分分布的整体状况^[10]。目前黄芪指纹图谱的研究已包括有HPLC-UV指纹图谱^[11]、¹H-NMR指纹图谱^[12]、FTIR光谱^[13]、UPLC/Q-TOF-MS指纹图谱^[14]等。可见,依据化学成分来评价黄芪质量的研究已经比较成熟。

1.3 药效评价在黄芪质量控制中的应用

发挥药效并起到一定的治疗作用是中药的最终目标,而中药药效更能进一步反映中药的内在质量。基于药效评价中药材品质的研究,包括生物效价和整体动物药效等方法。张善玉等^[15]通过比较黄芪多糖对人外周T细胞增殖的影响,得出1年生黄芪质量优于2年生和3年生的。另外,本课题组也对野生与移栽黄芪的补气^[16]、抗心衰^[17]和抗疲劳^[18]药效进行了比较,结果表现为野生芪的药效高于移栽芪。可见,针对中药某特定功效来评价其质量的优劣具有一定的可行性,也为中药质量的评价提供了新思路。

此外,分子生物学方法用于中药黄芪鉴别的研究也有很多。Na等^[19]应用随机扩增多态性DNA技术(RAPD技术)在DNA分子水平上对中国和韩国产黄芪进行鉴别,证明了不同产地黄芪的基因多态性,为黄芪的产地鉴别提供参考。焦美丽等^[20]通过聚合酶链式反应和双向测序,比较了多序岩黄芪和蒙古黄芪ITS/ITS2片段的差异,为不同种属黄芪的质量评价提供了依据。

2 黄芪质量评价存在的问题

中药材的质量评价是中药研究、生产、应用中至关重要的一步。经过以上的简要综述发现,在外观性状评价上,主要是依靠操作者的经验判断,具有主观性强、重复性差等缺点,而中药材成分复杂、药效不一,根据单一的化学成分或单一药材的某个药效评价其质量都具有一定的片面性。

黄芪是我国应用最广泛的中药材之一,但其来源丰富、产地繁多,导致市场上的黄芪药材来源广泛,而黄芪作为一种多效中药,在中医药领域中应用广泛,复方众多,但其鉴别与含量测定一般都以黄芪甲苷为对照品进行质量控制^[21]。但复方中黄芪的化学成分背景不一致,地位不同,功效迥异,单一的“黄芪甲苷”不足以整体表征黄芪的化学成分

组成,更无法有效关联黄芪对其复方配伍的药效贡献。更为重要的是,黄芪质量的有效性是在针对疾病(证)病理过程中,按照辨证论治的原则以复方的形式应用取得的治疗效果,具有针对性、目的性和多效性。而现行的质量评价模式忽略了黄芪的多效性,未考虑黄芪在不同复方“配伍环境”中药效物质与特定病症背景的高度相关性,使黄芪质量的控制陷入“难关药效,量而不准,难控难评”的窘境,严重制约着黄芪质量的有效控制。由此带来疑问:到底什么样的化学指标能反映药材质量的有效性。

3 黄芪质量评价研究的新策略

刘昌孝院士^[4]在2016年提出了“中药质量标志物(Q-marker)”的核心概念,并指出Q-marker要具备专属性(特有成分)、安全性(针对有毒药材)、有效性(与活性相关)、可控性(化学结构清晰稳定且可定性鉴别和定量测定),将中药“有效性-物质基础-质量控制标志性成分”密切地关联在一起,有利于建立符合中医药辨证论治思想的中药质量评价方法,对中药标准化的建设具有重要的科学意义。基于这一概念,很多学者进行了相关研究。张铁军等^[22]基于Q-marker的概念、确定标准及研究模式,最后确定了延胡索乙素、延胡索甲素、黄连碱、巴马汀、去氢延胡索甲素、D-四氢药根碱及原阿片碱7个生物碱为延胡索的质量标志物,并建立了延胡索多指标成分定量测定及指纹图谱控制方法。另外还研究了元胡止痛滴丸并确定了延胡索甲素、延胡索乙素、原阿片碱、欧前胡素和异欧前胡素为其质量标志物^[23]。李伟等^[24]确定了复方丹参滴丸中丹参素作为君药丹参的质量标志物。

黄芪作为一种多效中药,在不同的复方中所发挥的药效有所不同,已有很多研究表明在不同的复方中黄芪的物质基础不尽相同。“益气升阳”配伍是补中益气丸的一大特色,指纹图谱与其补气作用的关联性研究显示,黄芪中芒柄花素对该方补气药效贡献较大^[25]。当归补血汤常用于治疗血虚,通过网络药理学并在动物模型体内验证发现,黄芪中的黄芪甲苷可能为当归补血汤补血功效的主要活性成分^[26]。而在参芪扶正注射液中,利用关联分析方法评价皆显示黄芪中毛蕊异黄酮苷和黄芪甲苷可能是其增强活性最主要的药效成分^[27]。为此,准确发现多效黄芪的药效成分,关联特定病症背景和具体复方配伍环境下的药效表达,遴选符合中医辨证论治原则的质量标志物,才是研究黄芪质量控制的关键科学问题。

作为药效成分筛选的导向,药效关联指标的选择至关重要。现代医学认为,疾病的发生不是机体某个靶点或某个通路孤立的发生病变所致,而是牵涉到机体一系列生理生化调控网络的异常,发病机制极其复杂。因此,从整体、系统的角度表征符合疾病发生发展规律及中药作用特点的药效,是辨识黄芪定向药效成分群的切入点。近年来,代谢组学凭借整体性、动态性等研究特点,在整体诠释中药(复方)的药效上显示出巨大的优势^[28]。目前,已采用不同的分析技术对中药有效成分(小檗碱^[29]和人参皂苷Rg₁^[30]等)、有效部位(人参总皂苷^[31]和绞股蓝醇提物^[32]等)、单味药(黄芪^[33]和柴胡^[34]等)、经典药对(黄柏-知母^[35]和当归-川芎^[36]等)以及复方(心可舒^[37]和逍遥散^[38]等)进行了大量的代谢组学研究,为从整体评价中药药效提供了很好的示范研究。

此外,在中医药理论的指导下,借助于代谢组学对中药药效的整体表征,可以从不同角度、不同层次准确筛选中药的活性组分,有利于中药药效成分群的发现。许海玉等^[39]提出了基于代谢组学的中药“组效关系”研究策略,将有效成分组与基于代谢组学的药效评价有机结合,解决中药有效成分辨识的科学问题。因此,可以将代谢组学应用于黄芪组效关系研究中,从内源性代谢物变化的角度整体表征黄芪在复方配伍环境中针对“特定疾病”的调控作用,并与复方中黄芪的化学组成信息有机关联,揭示二者之间的相互关系,为黄芪定向药效成分群的阐释提供符合中药特点的解决方法。

与此同时,也不应该忽略中药的有效性是其药效成分通过一定的药物传输途径及体内过程最终发挥药效的综合体现。大多数情况下,只有能被机体吸收,能足浓度、足时间作用于靶点的成分才是真正起到治疗作用的成分,才是需要控制的成分,才属于质量标志物的选择范畴^[22]。同时,处于病理状态的机体,相关的内源性代谢物也将随之发生变化,是药效成分经吸收、分布、生物转化、消除等过程后最终生物效应的整体反映。因此,黄芪药效成分的体内过程研究,有助于阐释黄芪的内在质量,也是辨识黄芪质量标志物的必须环节之一。

因此,在明确黄芪及其复方疗效的前提条件下,通过代谢组学技术精准刻画黄芪对内源性代谢物的调控作用,客观分析复方中黄芪药效成分及其体内过程对起效标志物群的“纠错”作用,相互关联,相互佐证,能更准确地评价黄芪的有效性,进而

辨识黄芪定向功效的质量标志物。

综上,中药的质量标志物,应该是中药在复方配伍环境中,针对特定病症背景下,以关联整体药效为核心,发挥定向药效的化学成分。同时,中药质量标志物必须兼备可测性和良好体内行为等基本属性。这里,一方面通过组效相关的研究方法有机地将中药的化学组成与基于代谢组学表征的针对特定病症背景的定向药效关联,锁定药效成分群,为质量标志物的遴选提供物质基础。另一方面,结合药动学揭示药效成分的体内过程,为质量标志物的进一步确定提供科学依据。因此,在满足针对特定病症背景和具体复方配伍的前提下,整合组效关系及药动学的研究思路及方法,提出了“组-效-动”三元定向关联的中药质量标志物遴选的研究思路,即在中药化学成分组成表征的基础上,以基于代谢组学整体评价定向药效为核心,以组效相关分析辨识药效物质为基础,结合体内过程解析为支撑,通过多元组合分析对“化学组成”-“起效标志物群”-“药动学特征”3个维度的信息进行关联,优选复方中发挥定向功效的质量标志物,以“组-效-动”三位一体的模式来为中药定向药效质量标志物的优选提供有效的研究策略。

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2010.
- [2] Fu J, Wang Z H, Huang L F, et al. Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of astragalus membranaceus(huangqi) [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(9): 1275-1283.
- [3] 杨慧洁, 付娟, 张海弢, 等. 黄芪药材质量评价研究现状 [J]. *药物分析杂志*, 2014, 34(4): 570-576.
- [4] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [5] 谢宗万. 中药品种传统经验鉴别: “辨状论质”论 [J]. *时珍国医国药*, 1993, 5(3): 19-21.
- [6] 彭华胜, 张贺廷, 彭代银, 等. 黄芪道地药材辨状论质观的演变及其特点 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(9): 1646-1651.
- [7] 高凡茸, 李科, 郝霞, 等. 基于单糖指纹图谱技术的速生黄芪与野生黄芪的鉴别 [J]. *中草药*, 2015, 46(14): 2134-2142.
- [8] 洪筱坤, 胡蓓莉. 几种黄芪属植物中活怀成分的比较研究:IV. 氨基酸的分析比较 [J]. *药物分析杂志*, 1995, 15: 315-318.
- [9] Li L, Zheng S H, Yang Q Z, et al. Distinguishing astragalus mongholicus and its planting soil samples from different regions by ICP-AES [J]. *Molecules*, 2016, 21(4): 482.
- [10] 李强, 杜思邈, 张忠亮, 等. 中药指纹图谱技术进展及未来发展方向展望 [J]. *中草药*, 2013, 44(22): 3095-3104.
- [11] 黄际薇, 李瑞珍, 刘杰, 等. 黄芪药材 HPLC 指纹图谱研究 [J]. *中成药*, 2005, 27(11): 1244-1246.
- [12] 熊一峰, 万燕晴, 李科, 等. 山西恒山地区蒙古传统黄芪和移栽黄芪的质量差异研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(8): 1635-1643.
- [13] 李桂兰, 赵慧辉, 刘养清, 等. 利用 FTIR 指纹图谱研究中药材黄芪 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2010, 30(6): 1493-1497.
- [14] 芮雯, 冯毅凡, 石忠峰, 等. 不同产地黄芪药材的 UPLC/Q-TOF-MS 指纹图谱研究 [J]. *药物分析杂志*, 2012, 32(4): 607-611, 642.
- [15] 张善玉, 康东周, 朴惠善. 不同生长年限栽植黄芪中黄芪多糖的量、相对分子量及对体外外周血 T 细胞增殖的影响 [J]. *中草药*, 2006, 37(8): 1144-1146.
- [16] 谢道生. 黄芪药材豆腥味与品质关联性研究 [D]. 太原: 山西大学, 2010.
- [17] 高四云, 李科, 秦雪梅, 等. 基于绝对生长年限野生与移栽黄芪质量比较研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(10): 2248-2257.
- [18] 何盼. 基于核磁代谢组学技术的黄芪抗疲劳药效研究 [D]. 太原: 山西大学, 2015.
- [19] Na H, Um J, Kim S, et al. Molecular discrimination of medicinal astragali radix by RAPD analysis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2004, 26(2): 265-272.
- [20] 焦美丽, 李震宇, 张福生, 等. 基于分子标记和代谢组学技术的黄芪与红芪比较研究 [J]. *药学学报*, 2015, 50(12): 1625-1631.
- [21] 查建蓬, 张婧群, 王云志. 黄芪及其制剂质量控制方法研究进展 [J]. *中成药*, 2006, 28(6): 875-878.
- [22] 张铁军, 许浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物(Q-marker)研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [23] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物(Q-Marker)的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [24] 李伟, 李淑明, 李挺洋, 等. 复方丹参滴丸中君药丹参的质量标志物研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(9): 2000-2006.
- [25] 胡芳, 杨英来, 刘小花, 等. 补中益气丸补气疗效的谱-效关系研究 [J]. *中国药房*, 2014, 25(3): 195-198.
- [26] Shi X Q, Yue S J, Tang Y P, et al. A network pharmacology approach to investigate the blood enriching mechanism of Danggui Buxue Decoction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235: 227-242.
- [27] Wang J X, Tong X, Li P B, et al. Bioactive components on immuno-enhancement effects in the traditional

- Chinese medicine Shenqi Fuzheng Injection based on relevance analysis between chemical HPLC fingerprints and *in vivo* biological effects [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1): 405-415.
- [28] 贾伟, 蒋健, 刘平, 等. 代谢组学在中医药复杂理论体系研究中的应用 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(8): 621-624.
- [29] Gu S H, Cao B, Sun R B, et al. A metabolomic and pharmacokinetic study on the mechanism underlying the lipid-lowering effect of orally administered berberine [J]. *Mol BioSyst*, 2015, 11(2): 463-474.
- [30] Li N J, Liu Y, Li W, et al. A UPLC/MS-based metabolomics investigation of the protective effect of ginsenosides Rg1 and Rg2 in mice with Alzheimer's disease [J]. *J Ginseng Res*, 2016, 40(1): 9-17.
- [31] Feng L, Liu X M, Cao F R, et al. Anti-stress effects of ginseng total saponins on hindlimb-unloaded rats assessed by a metabolomics study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 188: 39-47.
- [32] Chen D J, Hu H G, Xing S F, et al. Metabolic profiling of *Gynostemma pentaphyllum* extract in rat serum, urine and faeces after oral administration [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 969: 42-52.
- [33] Li Z Y, He P, Sun H F, et al. ¹H NMR based metabolomic study of the antifatigue effect of *Astragali Radix* [J]. *Mol BioSyst*, 2014, 10(11): 3022-3030.
- [34] Xing J, Sun H M, Jia J P, et al. Integrative hepatoprotective efficacy comparison of raw and vinegar-baked *Radix Bupleuri* using nuclear magnetic resonance-based metabolomics [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 138: 215-222.
- [35] Song L L, Liu H Y, Wang Y, et al. Application of GC/MS-based metabolomic profiling in studying the therapeutic effects of Huangbai - Zhimu herb-pair (HZ) extract on streptozotocin-induced type 2 diabetes in mice [J]. *J Chromatogr B*, 2015, 997: 96-104.
- [36] Li W X, Tang Y P, Guo J M, et al. Comparative metabolomics analysis on hematopoietic functions of herb pair Gui-Xiong by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry and pattern recognition approach [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1346: 49-56.
- [37] Liu Y T, Jia H M, Chang X, et al. Metabolic pathways involved in Xin-Ke-Shu protecting against myocardial infarction in rats using ultra high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 90: 35-44.
- [38] Tian J S, Peng G J, Wu Y F, et al. A GC - MS urinary quantitative metabolomics analysis in depressed patients treated with TCM formula of Xiaoyaosan [J]. *J Chromatogr B*, 2016, 1026: 227-235.
- [39] 许海玉, 唐仕欢, 陈建新, 等. 基于代谢组学的中药"组效关系"研究思路与策略 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2011, 13(1): 30-35.