

## • 中药现代化论坛 •

## 质效代关联理论在道地药材质量研究中的应用分析

王晶娟<sup>1</sup>, 刘洋<sup>1\*</sup>, 赵保胜<sup>1</sup>, 吴浩忠<sup>1</sup>, 郭怡祯<sup>1</sup>, 汪国鹏<sup>2</sup>, 杨文宁<sup>1</sup>, 鲁利娜<sup>1</sup>

1. 北京中医药大学, 北京 100102

2. 中财瀚熙(北京)生物科技发展有限公司, 北京 100055

**摘要:** 道地药材是优质药材的代表, 其特定的地域、优良的品质和确切的疗效使之成为中医药的精髓。但道地药材优质性的科学内涵、其质量与疗效的关系一直是道地药材研究工作的重点与难点。质效代关联理论是以疗效为评价核心, 以道地药材和非道地药材为研究对象, 以多成分同时检测为手段, 采用化学分析方法、药理模型实验法和数学分析模型计算相结合的方法将“质量、药效、代谢”相关联, 从中医药吸收、代谢和中药药效多重角度共同评价道地药材的质量, 探讨道地药材质量评价指标与方法。该研究首先采用指纹图谱的方法对道地药材的质控成分进行指认和遴选, 建立药材多成分的定性、定量方法; 然后通过生理动物和模型动物对比研究的方法开展质效代关联实验, 全面考察成分; 最后通过药效关联的数学模型分析, 得到与药效关联的首选质控组分及其比例关系, 确定药效物质基础, 建立道地药材质量最优的科学评价体系, 为道地药材的研究提供新思路。

**关键词:** 道地药材; 质效代关联; 质量评价模式; 多成分药物分析; 质量控制

中图分类号: R282; R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)02-0157-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.02.001

**Application analysis on theory of “correlation in quality, curative effect, and metabolism” in quality control of genuine medicinal materials**WANG Jing-juan<sup>1</sup>, LIU Yang<sup>1</sup>, ZHAO Bao-sheng<sup>1</sup>, WU Hao-zhong<sup>1</sup>, GUO Yi-zhen<sup>1</sup>, WANG Guo-peng<sup>2</sup>, YANG Wen-ning<sup>1</sup>, LU Li-na<sup>1</sup>

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

2. Zhongcai Health (Beijing) Biological Technology Development Co., Ltd., Beijing 100055, China

**Abstract:** Genuine medicinal materials (GMM) is the representative of high quality materials, the particular area, excellent quality, and good efficacy make it into the essence of traditional Chinese medicine (TCM). But the scientific connotation of the GMM quality and the relationship between the quality and efficacy of GMM are the emphases and difficulty in its study. The evaluation on the theory system of “correlation in quality, curative effect, and metabolism” is carried on the curative effect with GMMs and non-GMMs as research objects and the simultaneous detection of multi-components as means. The “correlation in quality, efficacy, and metabolism” is based on the combination of chemical analysis method, pharmacological model experiment, and mathematical analysis model calculation method. The quality evaluation indexes and methods of GMM are discussed and the quality of GMM is assessed by the various views of absorption, metabolism, and effectiveness of TCM. At first, the fingerprint method to identify and select the quality control components of GMM is adopted and the qualitative and quantitative methods of multi-components in GMM are established in this study. Then the “correlation of quality, curative effect, and metabolism” is experimented through the comparison on physiological animals and model animals, the constituents are comprehensively investigated. Finally, based on the mathematical models for the medicines-related methods, we can get the components with preferred quality control, which associates with the efficacy and the proportional relationship, ascertain the material basis for the efficacy of GMM, establish a scientific optimal quality evaluation system, and provide the new ideas for the research of GMM.

收稿日期: 2014-10-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81303217, 81274042, 81374027)

作者简介: 王晶娟 (1977—), 女, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药质量评价。

\*通信作者 刘洋 Tel: (010)84738629 E-mail: liuyang@bucm.edu.cn

**Key words:** genuine medicinal materials; “correlation in quality, curative effect, and metabolism”; model for quality evaluation; multi-component drug analysis; quality control

道地药材是人们传统公认且来源于特定产地的名优正品药材，是中药材精粹之所在，又是历代医家防病治病最有力的武器之一，也是千百年来人们评价控制中药品质的独特的、具象化的、综合性的“金标准”。20多年来道地药材研究主要取得了以下进展：（1）发掘和整理了道地药材本草资料，初步理清了道地药材形成的历史原因和规律；（2）建立一系列道地药材鉴定与评价方法，初步赋予道地药材现代科学内涵，推动了中药鉴定学和生药学发展；（3）铺垫和推动了中药材GAP生产发展，促进中药材优质高产、高效发展，促进农民创收和三农问题的解决<sup>[1]</sup>。但由于道地药材自身的复杂性和客观性、研究思路和技术水平的局限性等原因，在道地药材的研究中依然有很多关键问题未能得以解决，如道地品种和道地产区复杂体系的历史渊源不清、道地药材鉴定方法与标准尚不完善、道地药材化学成分复杂体系研究方法尚不完善、道地药材的形成机制未明、道地药材的质量与药效之间缺乏有机联系等。

道地药材疗效的物质基础是其内含成分，这些成分的种类及量直接决定道地药材药效的高低，即其质量的优劣。而对其生态环境、遗传基因和生产加工技术等影响因素的最终考核指标也应是其药效的高低，因此如何更客观准确地控制道地药材质量？如何辨识道地药材的药效组分？如何依据药效制定道地药材的品质评价方法？如何更好地发展和利用道地药材？需要相关的理论支撑和研究体系才能整体阐述，所以建立适用性强的相关理论和科研体系是道地药材研究中面临的关键科学问题。

## 1 质效代关联理论与方法

中药质量评价的最终目的是保证药品的临床疗效，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。因此，以疗效为核心，将质量评价与疗效和代谢的早期研究相结合是质量评价研究的新思路，也是中药质量理论的核心内容。中药质量评价应体现中药“药效”的主题，以疗效为理论核心，以多成分同时检测为手段，采用化学分析方法、药理模型实验法和数学分析模型计算相结合的方法将“质量、药效、代谢”相关联，建立“质效代关联”的中药质量评价理论，从中药吸收、

中药代谢和中药药效多重角度共同评价道地药材质量，补充和完善现行“唯成分论”的中药质量控制和评价方法与标准，阐述道地药材优良品质的科学内涵和评价体系<sup>[2-4]</sup>。

中药是多成分共同作用产生药效的结果，在中药的煎煮、体内吸收及体内代谢过程中，其多成分始终互相影响、综合作用，与药效密切相关，质量评价的重点和难点问题是如何找到真正与药效相关的成分、含量及其比例关系。因此以多成分中各成分间的转运蛋白相互影响及药物代谢酶相互影响作为核心，以多成分同时测定为原则，以多成分环境影响的代谢变化为重点的研究方向，是进行中药质量评价的新途径，即在多成分环境下测得每一种成分的代谢动力学数据并总结动力学规律；在多成分环境下开展每一种成分的效应动力学实验，并评价其效应度的叠加。然后通过数学模型计算多成分中主要成分的效应贡献值，贡献最大的成分理应成为具有质效代关联特征的首选定量质控成分，使质量直接与药效挂钩。同时，基于多成分同时测定和组分中有效成分的药效最优成分间比例关联定量分析，可作为最能反映“质量-药效-代谢”量化关系的指标。通过控制最优成分的量与比例关系达到质量控制的目的。考虑到多成分作用不同于单一成分作用，应侧重于多种成分相互影响的环境下，多成分彼此之间的相互作用。在质效代关联理论具体实施过程中，需要坚持多成分同时测定的原则、代谢连续时间记录的原则、代谢连续空间记录的原则、定性与定量结合研究的原则<sup>[3]</sup>。

## 2 以药效为导向建立道地药材质量最优的科学评价体系是一项重要研究内容

道地药材实际上是一个品质概念<sup>[1]</sup>，全面评价道地药材的成分、药效是确定其科学性的重要手段；研究其遗传特性、生态环境是其区划种植、可持续发展的技术支持；而道地药材的一切研究都是为了其能够在临床上得到更加合理的应用。临床药效是药材的根本属性，道地药材的临床有效性是毋庸置疑的，然而传统基于生物性状、遗传信息及化学成分的质量评价方法<sup>[5]</sup>，不能阐释其在疗效上的优劣，难以精确反映道地药材的临床安全性和有效性，如何客观有效地进行道地药材质量评控成为中药现代

研究面临的难题之一。从严格意义上来讲,药材质量评价的最后把关不是指纹图谱,而是药效<sup>[6]</sup>,建立以药效为导向的中药质控模式研究成为目前研究的热点问题。如何更客观、准确地控制中药质量,如何辨识中药的有效成分和如何依据药效制定中药的质量评价方法,是目前中药发展进程中必须解决的关键问题。

在当今形势下,道地药材的质量评控是制约其现代化发展的关键问题之一。利用高科技仪器结合先进的药效学评价理念,以及道地药材与品质相关的因素(如主要化学成分的量、药效学数据、毒理学数据等),以基于临床的药效评价为考核指标,对道地药材展开“质量-药效-代谢”的系统研究,确定主要质控组分和评价指标,构建一套基于化学成分分析与药效学关联检测的道地药材综合量化集成的新方法,综合评价道地药材质量,以更好地助力于中药发展并服务临床。

### 3 质效代关联理论与方法在道地药材研究中的应用分析

#### 3.1 道地药材与非道地药材的对比研究

道地药材的形成过程受到包括生态环境、遗传基因及人为加工等多方面因素的影响,在长期的生产实践中,独特的地理和生态条件会逐渐改变中药材的遗传物质进而改变种质,从根本上影响药材的质量。各因素间的相互作用,形成了一个复杂的网络系统,共同作用下形成了药材的道地性,也是道地药材与非道地药材在形成过程中的主要区别所在。道地药材的应用所面临的最重要问题就是如何准确确定品质公认优良的药材,如何保证品质优良药材的质量可控,如何建立能区别道地药材与非道地药材质量差异的科学评价体系。鉴于此,本方法在最初应用于道地药材质量评价时,采用道地药材与非道地药材样品平行对比的方法。作为方法学的初期探讨,选择在成分上有明显区别的不同品种和不同产地的道地药材与非道地药材样品开展多成分指认、检测和质效代关联实验,寻找其不同定性、定量或比例关系的药效物质基础作为质量评价指标。

#### 3.2 质效代关联方法对道地药材与非道地药材中多成分的指认

通过 LC-Q-TOF-MS 分析,对指纹图谱中所检测到的化合物进行质谱数据分析,根据物质裂解规律及数据对照,确定化合物结构;通过大孔树脂-反相硅胶-凝胶色谱-制备 HPLC 等手段得到单体物

质,通过紫外、红外、质谱及核磁共振技术确定其结构,指认指纹图谱色谱峰,得到化学标准物质。

在此部分研究中坚持按照目标指认性分离的方法获得每种单体物质,即以化学成分指纹特征图谱为监控手段,并在液质联用等手段及与已有化学对照品对比分析的方法下,将已知且可以被明确确定性的成分标定。将未知及液质分析需确证的成分进行大量富集制备而获得单体,再进行红外、紫外、核磁及质谱的综合分析而确定结构。这种方法可在充分利用已有科研成果基础上,集中精力进行单体成分结构认知。不采用系统分离的方法进行盲目的分离,而进行化学成分指纹图谱指认对照下的目标性分离,可节省实验时间,集中精力阐述待揭示结构。

通过上述实验,一方面利用已有化学对照品,另一方面利用指认性分离富集制备的单体化合物作为新对照品,可对药材中的总体化学成分进行定量分析和成分间比例关系分析。通过一测多评和直接外标法测定的手段可完成全面的量化质量控制,具体研究路线图见图 1。

#### 3.3 对多成分进行检测,确定“质量-药效-代谢”相关联的组分

在前期多成分定性、定量药材质控方法建立的基础上,才可以进行质效关联研究,锁定药效反应下的多成分量化和比例关系。

此部分研究采用生理动物和模型动物对比研究的方法开展:(1)在生理动物组,首先进行剂量摸索和耐受性试验,然后开展药动学研究。结合原药材化学成分指纹图谱对照,对可吸收原型成分进行定性、定量研究,对代谢转化后新生成分进行定性和液质结构推测。(2)针对中药的药效,选择公认的动物模型开展实验。在药效反应呈现的前提下,同时采集样品,进行血中成分和靶器官成分化学成分指纹图谱的研究,将药效反应的强弱与血中及靶器官各种成分的量进行数学建模分析,确定相关度最高的成分及各成分比例关系。从而锁定体内与药效直接关联的质控成分。(3)将锁定的成分与前期原药材指纹图谱和各种化学对照品结合分析,将原型成分作为直接质控成分;将代谢转化后新成分锁定后,追溯其原型,并将其对应的原型成分也作为质控成分。

#### 3.4 质效代关联谱方法在道地药材质量评价中的研究路线

本方法全面考察成分,并通过药效关联的数学

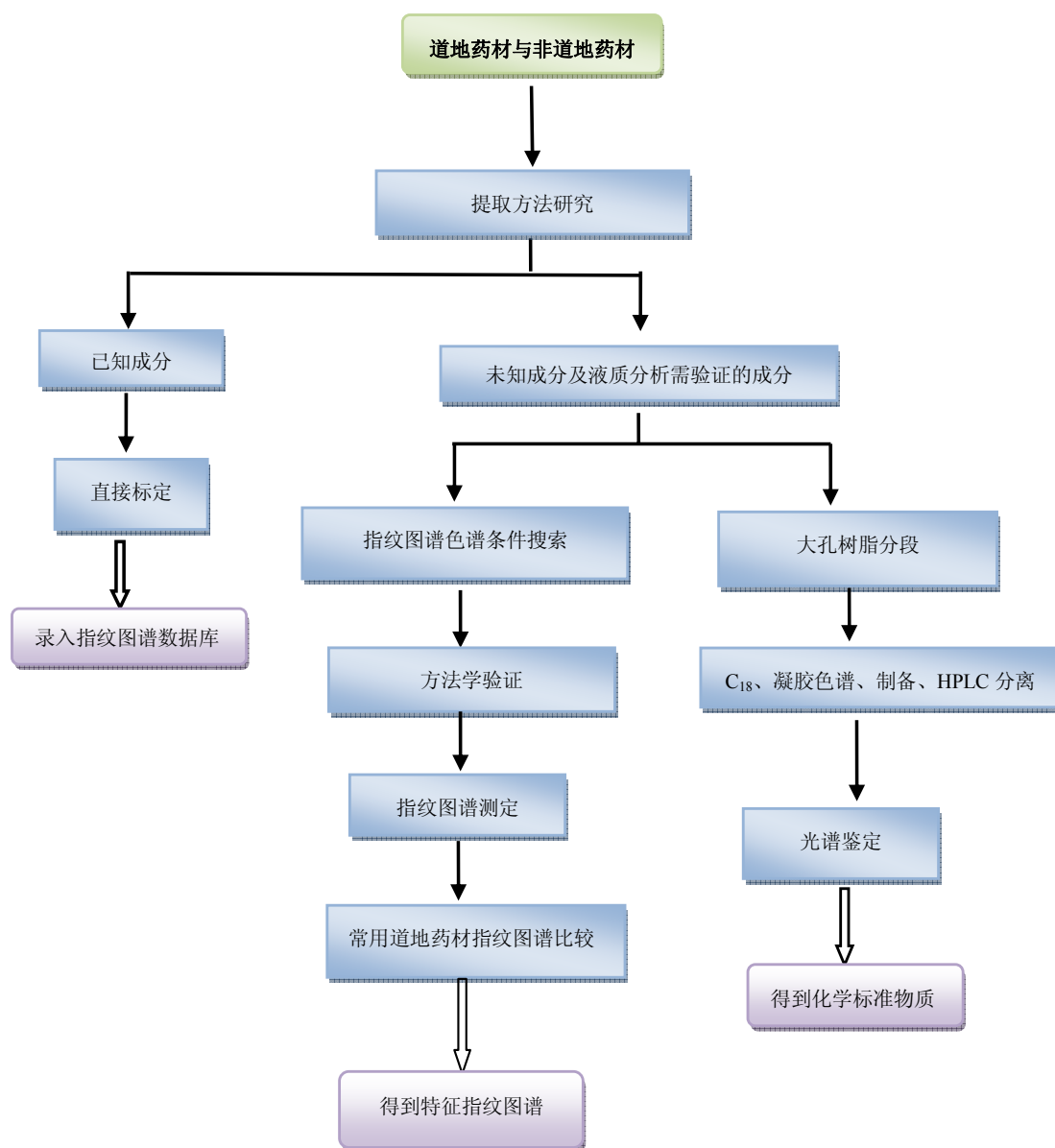


图 1 道地药材与非道地药材多成分分析研究路线图

Fig 1. Pathway for multi-component analysis between GMM and non-GMM

模型分析, 得到与药效关联的首选质控组分及其比例关系, 确定药效物质基础。从理论上讲, 道地药材与非道地药材在药效方面的差异势必会导致其药效物质基础的定性、定量或比例关系一定会有所区别, 而这种区别就是道地药材优质性的科学评价理论体系所在。质效代关联谱方法在道地药材质量评价中的研究路线见图 2。

#### 4 结语与展望

《国家药品安全“十二五”规划》明确指出: “中药标准主导国际标准制订”。这一目标的提出表示我国已经开始从国家层面重视中医药的发展, 开始把

握中药国际标准制订的主导权, 将推进中药标准化和现代化纳入了新时期的重点战略任务, 从而推动中药国际化发展。发达国家药监部门对天然药物质量研究的要求不断提高, 美国 FDA 颁布了植物药注册法规和相关技术指导原则, 对质量研究的要求越来越高<sup>[7]</sup>; 欧盟 EMA 更加细致地对草药制品的质量做出了详尽的规定<sup>[8]</sup>。中国的中药标准已经列入《美国药典》, 现在还有几十个药物正在由美国药典委员会进行审查, 在此背景下, 如何依据中药特点制定更能体现中药特点的、国际公认的质量评价方法是科研工作的重心所在。

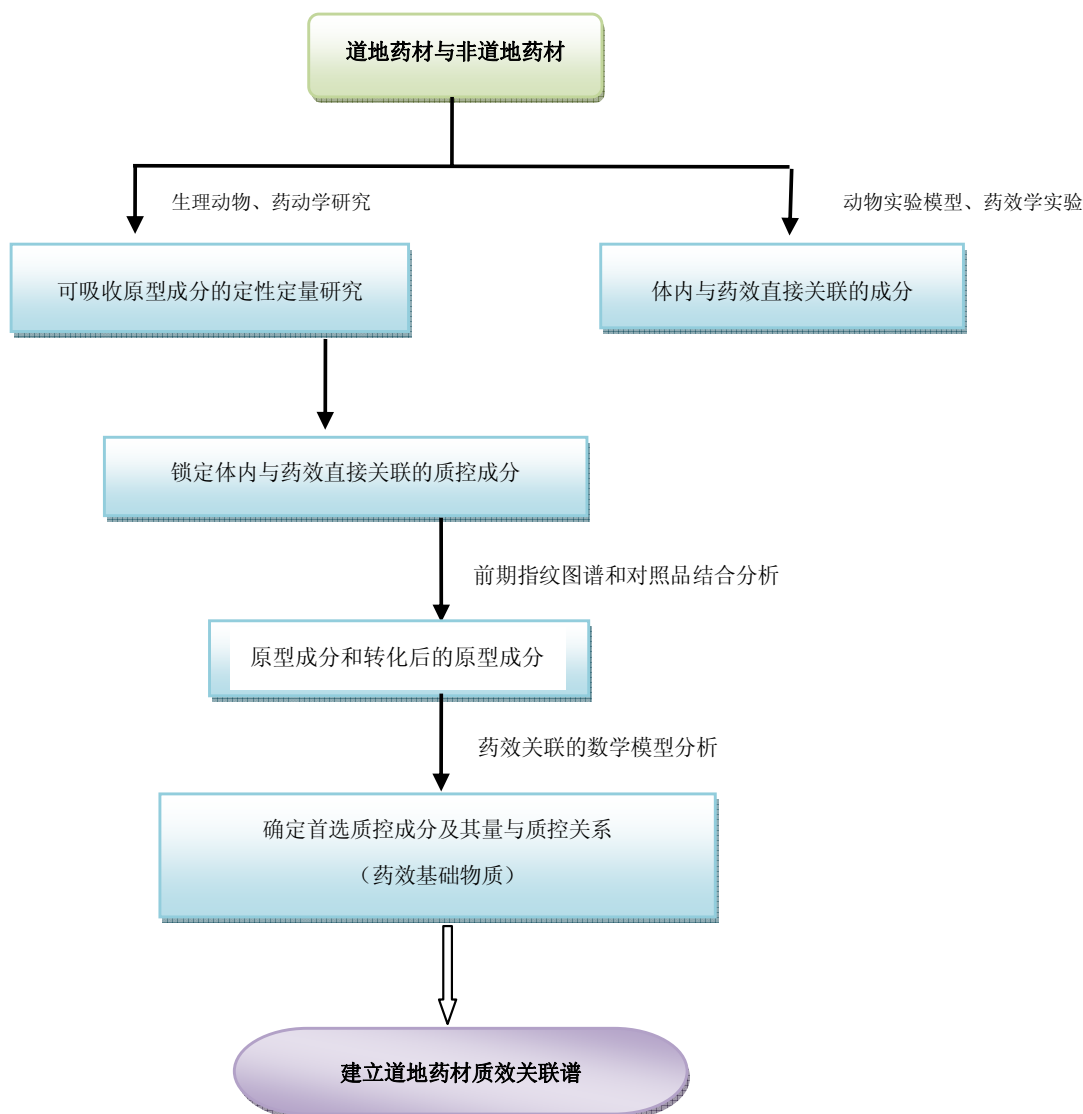


图 2 质效代关联方法在道地药材质量评价中的研究路线图

Fig. 2 Pathway for “correlation in quality, curative effect, and metabolism” in quality evaluation of GMM

道地药材特定的地域、品质的优良和确切的疗效使道地药材成为中医药的精髓。但道地药材形成机制复杂，鉴别困难，长期以来以经验为主，其优质性的科学内涵及产生的原因一直未能得以清晰阐述。道地药材独特的化学物质基础，使其产生了有别于种内其他居群中药材的化学型，并在临床上呈现良好疗效。随着研究的深入，人们逐渐认识到，道地药材与非道地药材在化学成分上的差别可能不是某个或某几个成分的有或无，而是某些组分的特定量或配比的改变。但如何寻找这些组分及其比例关系是一直探寻的研究重点。创新的方向要求建立在创新思维的基础上<sup>[9]</sup>。基于质效代关联研究的重要意义，本课题组通过科研实践总结和学术文献

分析，以道地药材为研究对象，提出了将质效代关联方法应用于道地药材质量评价研究中，并分析了在多成分同时测定为基本原则下可用的相关实验方法和技术手段，通过前期的技术分析<sup>[5]</sup>和科研实践<sup>[10-13]</sup>证明其具有可行性，以期通过进一步的学术交流继续丰富理论内涵并构建严密的科研体系。

#### 参考文献

- [1] 肖小河, 陈士林, 黄璐琦, 等. 中国道地药材研究 20 年概论 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(5): 519-523.
- [2] 王晶娟, 刘洋, 赵保胜, 等. 中药“质效代关联”研究方法 with 理论的建立 [J]. 中草药, 2014, 45(11): 1507-1510.
- [3] 刘洋, 潘艳丽, 王晶娟, 等. 多成分药物代谢理论及

- 技术方法分析 [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1663-1667.
- [4] Luo Z Q, Liu Y, Zhao B S, *et al.* *Ex vivo* and *in situ* approaches used to study intestinal absorption [J]. *J Pharm Toxicol Methods*, 2013, 68(2): 208-216.
- [5] 李亚杰, 覃大吉, 杨永康, 等. 道地药材的品质评价现状 [J]. 湖北民族学院学报: 自然科学版, 2010, 28(4): 410-413.
- [6] 蒋文跃. 寻找物质基础并非当前中药现代化关键 [J]. 中草药, 2003, 34(1): 1-3.
- [7] US. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: Botanical drug products [S/OL]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm-070491.pdf>. 2014-01-11.
- [8] European Medicines Agency. Guideline on quality of herbal medicinal product 1 / traditional herbal medicinal products [S/OL]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/09/WC50011-3209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/09/WC50011-3209.pdf). 2014-01-11.
- [9] 王永炎. 加速中药研究的创新步伐 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(16): 2047.
- [10] 潘艳丽, 董玲, 刘洋, 等. 白芍的中药代谢特征谱研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(9): 798-802.
- [11] 李和伟, 赵彤, 董玲, 等. 口服葛根的肠代谢特征分析 [J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(2): 131-134.
- [12] 李和伟, 胡海昕, 董玲, 等. 口服鸭跖草肠吸收成分测定及制备分析 [J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(1): 43-46.
- [13] 潘艳丽, 唐明敏, 刘洋, 等. 枸杞子质量控制成分遴选研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(8): 726-730.

## • 封面图片介绍 •

### 苘麻花



苘麻 *Abutilon theophrasti* Medicus 为锦葵科植物, 一年生亚灌木状草本, 高达 1~2 m。茎枝被柔毛。叶互生; 叶柄长 5~12 cm, 被星状细柔毛; 叶片圆心形, 长 5~10 cm, 先端长渐尖, 基部心形, 两面均被星状柔毛, 边缘具细圆锯齿。花单生于叶腋。花梗长 1~3 cm, 被柔毛, 近顶端具节; 花萼杯状, 密被短绒毛, 裂片 5, 卵形; 花黄色, 花瓣倒卵形; 雄蕊柱平滑无毛; 心皮多数, 先端平截, 具扩展被毛的长芒 2, 排列成轮状, 密被软毛。蒴果半球形, 直径

约 2 cm, 分果多数, 被星状柔毛。花期 7~8 月, 果期 8~9 月。秋季采收成熟果实, 晒干。

其种子具有药用价值。苘麻子性平, 味苦, 可清热利湿、解毒、退翳, 用于赤白痢疾、淋病涩痛、肿痛目翳等。其含有脂肪油, 油中主成份为亚油酸、有段、亚麻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸等成分。