

## · 专 论 ·

## 中药药效组分群筛选、配伍思路及质控模式探讨

胡彦君<sup>1</sup>, 王雅琪<sup>1\*</sup>, 王勇平<sup>2</sup>, 王学成<sup>1</sup>, 熊 优<sup>1</sup>, 杨 明<sup>1</sup>

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 广东隆信制药有限公司, 广东 江门 529000

**摘 要:** 中药质量控制一直是中药现代化研究的难点和重点, 而药效组分群的辨识则是支撑中药质量控制的前提和基石, 是中药的创新与发展探索的重要方向。药效组分群的研究方法虽众多, 但仍处于探索阶段尚需在理论上加以提高, 加强其系统性。从中药药效组分群发展历程出发, 系统总结和分析现行药效组分群的筛选思路、组分配伍、质控模式等内容, 探讨从复杂成分群中寻找“药效组分群”的方法, 并构建配伍关系的研究思路, 以期又快又准地锁定中药药效关键组分, 实现中药质量标准“关联药效, 量而又准, 可控可评”的愿景, 为后续质量评价体系的构建提供借鉴。

**关键词:** 药效组分群; 发展历程; 组分辨识; 配伍思路; 质量控制

中图分类号: R284; R283.21 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)17-2965-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.17.001

## Study on efficient components recognition, compatibility ideas, and quality control mode for Chinese materia medica

HU Yan-jun<sup>1</sup>, WANG Ya-qi<sup>1</sup>, WANG Yong-ping<sup>2</sup>, WANG Xue-cheng<sup>1</sup>, XIONG You<sup>1</sup>, YANG Ming<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Guangdong Longxin Pharmaceutical Co., Ltd., Jiangmen 529000, China

**Abstract:** The quality control of Chinese materia medica (CMM) has been the focus of the modernization of CMM, while the screening of efficient constituents in CMM provides the prerequisite and foundation for quality control. Numerous methods had been used for studying the efficient constituents in CMM, but still in the exploratory stage. It still needs to be developed in theory and systemic integration. This article reviewed the development of CMM, analyzed the screening ideas, component compatibility, and quality control mode of the existing efficient components in CMM, for seeking the efficient components in CMM from the complex component groups and building the research ideas of compatibility relations. Its main aim was to provide the reference for the construction of the follow-up quality evaluation system to recognize the key efficient components of CMM precisely and quickly, and to meet with the requirements that the quality control standards for CMM would be effectiveness-related, quantitative and accurate, controllable and assessable.

**Key words:** efficient components of CMM; development course; multiple-component recognition; compatibility ideas; quality control

中药是我国历经了几千年实践传承下来的宝贵文化, 其多组分、多靶点、多途径起效的特点决定了中药在临床上的治疗优势。中药药效物质基础是指中药及其复方制剂中发挥药效作用的化学成分, 是中药材及其产品安全性、有效性以及质量稳定可

控的保障。然而, 由于中药成分的复杂性及其研究思路和方法等多种因素的局限, 绝大部分中药复杂体系的“质-量-效”关系尚未得到切实阐明, 致使现行中药质控水平陷入“难关药效, 量而不准, 难控难评”的窘境, 这些都成为制约中药现代化、产

收稿日期: 2016-06-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81560649); 江西省卫生计生委中医药科技项目(2015B041); 江西省教育厅科技项目(GJJ14623)

作者简介: 胡彦君, 硕士研究生。Tel: (0791)87118658 E-mail: 13672215273@163.com

\*通信作者 王雅琪, 讲师。Tel: (0791)87118658 E-mail: wangyaqi\_3@163.com

业化和国际化进程的瓶颈<sup>[1]</sup>。

近年来,部分药学工作者提出以“中药药效组分群”为研究对象的思路,将中药多成分的复杂性问题简化,具有药效物质基础清楚、作用机制明确、可控性强等特点,在一定程度上代替中药复方<sup>[2-4]</sup>。而构建“药效组分群”的首要 and 关键在于实现药效组分群的筛选和辨识。然而,目前尚缺乏中药药效组分群整体性思路及方法,对药效组分群间“质-量-效”关系依然不够清晰,实践案例较少。本文拟从中药药效组分群发展历程出发,系统总结和分析现行药效组分群的筛选思路、组分配伍、质控模式等内容,探讨从复杂成分群中寻找“药效组分群”,并构建配伍关系的研究思路,以期又快又准地锁定中药药效关键组分,实现中药质量标准“关联药效,量而又准,可控可评”的愿景,为后续中药质量评价体系的构建提供思路。

## 1 中药药效组分群发展历程

1999 年国家食品药品监督管理局颁布的《新药审批办法》将中药分为 5 类,其中 2 类新药项下就有“中药材、天然药物中提取的有效部位”和“复方中提取的有效部位群”2 种类别,有效组分群组成的复方制剂实际上是“药效组分”的雏形<sup>[5]</sup>;1999 年科技部专门设立的“973”计划“中医理论研究专项”中,王永炎和张伯礼院士创新性提出以组分配伍研制现代中药的理念,以临床确有疗效的名优中成药二次开发为切入点,遵循传统方剂的配伍理论与原则,以组效关系为基础,针对临床适应病证,筛选组方。2006 年,张贵君<sup>[6]</sup>在第二届中药现代化新剂型新技术国际学术会议上明确指出:中药的发展必然趋于组分中药,并提出中药药效组分理论,认为中药药效组分有机结合,而非随机搭配,始终处于相对平衡的状态,存在着某种合理的质和量的必然规律,并从药效组分、生物效应分析角度,对中药标准物质质量评价体系构建进行了探索。李萍课题组<sup>[7-8]</sup>提出基于整体观、符合中医药特点和具有普适性的中药及复方药效物质群研究思路,多成分、多靶点整合作用构建复方评价体系。贾晓斌课题组<sup>[9]</sup>提出“组分构成”理论,认为中药物质基础由多成分构成,组成有序整体,相似成分按照一定比例构成组分,不同组分又按照一定的比例构成了中药的整体,强调组分配比结构关系及量化要求。

综上,中药通过药效组分群多途径、多环节整体发挥疗效的思路越发得到普遍共识,寻找及合理

配伍药效组分,在一定程度上代替中药复方的简化系统,成为了中药现代化、国际化发展的重要方向。

## 2 现行中药药效组分群“质”的辨识模式

中药药效物质的辨识是构建“药效组分群”的首要 and 关键。目前,已形成了多种药效组分群“质”的辨识方法,对阐明中药药效组分各有优劣。

### 2.1 经典的活性追踪分离模式

基于分离分析和活性追踪的药效物质基础研究源于西方国家的天然药物研究,即对中药化学成分进行提取、分离、鉴定、活性筛选确定有效成分的模式。虽然该模式存在费时费力、药效活性可能越筛越弱,成功率低等问题,依然为多数单味药材提供大量物质基础和药效信息,并取得了良好的成果。Ho 等<sup>[10]</sup>以活性追踪的方法从当归中分离得到的(Z)-藁本内酯、当归酸-(Z)-藁本内酯-11-醇酯、阿魏酸松柏醇酯、阿魏酸,在低质量浓度(1~10 μg/mL)时,对 β 淀粉样蛋白(Aβ)诱导的 PC12 细胞损伤具有明显的保护作用;于垂亮等<sup>[11]</sup>采用活性追踪分离方式,从蟾酥中分离得到明显抑制肿瘤细胞生长且毒性较低的化合物蟾毒它灵,其对人非小细胞肺癌 A549 细胞具有较好的生长抑制作用,体内活性为蟾毒灵的 4 倍,而且稳定性较好。此外,20 世纪 70 年代左右开发成功的如抗疟药青蒿素、治疗阿尔茨海默症的石杉碱甲、治疗心脑血管病的川芎嗪等药物大多基于此模式发展而来。

### 2.2 体内药效组分表征关联分析模式

**2.2.1 血清药物化学** 血清药物化学是基于被吸入血的成分才能发挥作用,采用现代分析方法表征人/动物血清中移行成分,包括原型物或代谢产物,解析中药药效物质基础。多采用液质联用技术中质量短缺过滤技术、背景扣除和统计学处理等方式,降低血中内源性成分的干扰,辨识和鉴定血中移行成分。王喜军团队对血清药物化学进行系统研究,分别对茵陈蒿汤、六味地黄丸、复方安替威胶囊等 10 余种常见中药方剂血中移行成分进行系统分析,并采用单体验证、计算机辅助药物设计技术、高通量活性筛选模型等方式对移行成分进行药效评价<sup>[12-14]</sup>。该模式具有快速、准确、低成本、易操作、应用面广的优点,但同时也存在取血时间点、微量成分较难监测、给药剂量难以掌控等问题<sup>[15]</sup>。

**2.2.2 药动学** 药动学分析模式是基于大部分药物药效成分可能在生物体内通过广泛代谢转化成活性代谢产物而发挥药效作用,包括具有适宜的动力学

特征的原型成分组及活性代谢组学,对揭示中药体内复杂药效组分群具有重要作用。近年来,多组分整合药动学、体内外关联网络分析、代谢组学等新理念越发得到普遍关注。王广基课题组<sup>[16]</sup>对多种麦冬皂苷类成分在大鼠体内的药动学行为进行系统研究,在静注给药大鼠血浆中筛选了 28 种皂苷类成分,一类皂苷成分的血浆暴露水平高,在大鼠体内的血浆药物浓度-时间曲线下面积(AUC)较大,而另一类呈现相反的特征,血浆暴露水平低,在大鼠体内的 AUC 较小。赖玲等<sup>[17]</sup>对三七总皂苷肠溶微囊的药动学及体内外相关性进行研究,发现自制三七总皂苷肠溶微囊与市售血栓通胶囊相比生物利用度更高,人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 体内外相关性较好,可用一定的体外释放条件进行体内行为的预测,三七皂苷 R<sub>1</sub> 和人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 体内外相关性较差。孟宪生等<sup>[18]</sup>利用代谢组学研究方法找到寒凝血瘀症的 8 种潜在的生物标志物,研究了热性中药川芎对潜在生物标志物的影响,并从磷脂酰胆碱途径探讨了川芎治疗寒凝证的作用机制。中药的药动学研究有助于揭示中药体内药效物质基础,寻找关联生物标志物,明确体内作用机制等,但同时存在生物活性指标选择困难,无法揭示药物复杂体内过程等缺陷。

### 2.3 基于信息化数据挖掘的辨识模式

中药复杂组效关系辨识研究将产生海量的数据,依靠计算机强大的编程建模功能、数据库构建和搜索功能,结合各种数学算法以及信息科学发展的数据挖掘和软计算等新技术来研究中草药效物质基础,为揭示中药实验现象及数据所蕴含的内在规律提供了现实可能。常用的辨析模式主要包括谱-效关系分析、整合效应关联性分析、计算机虚拟筛选等。

**2.3.1 谱效关系分析** 谱效关系分析是目前较为常用的药效物质辨析的方法之一,将指纹图谱的化学信息和药效活性构建关联,利用数学方法建模,寻找药效物质群。夏建飞等<sup>[19]</sup>利用谱效相关性分析对清开灵注射液进行了系统研究,确定复方中起作用的 4 类有效组分,并将其研制为有效组分的新复方。刘艳杰等<sup>[20]</sup>建立了一种基于谱效-构效结合的高效天然化合物活性筛选体系,并采用该体系筛选大黄中酪氨酸酶抑制剂,结果通过建立的谱效-构效结合筛选体系获得大黄中大黄素、藜芦酚-4'-O-β-D-葡萄糖苷等 9 种具有间二羟基苯酚、邻三羟基苯酚结构的化合物可能具有酪氨酸酶活性抑制作用。该模式

的特色在于将指纹图谱中的化学成分信息与药效信息相结合,建立特征图谱与药效相关性,在已构建的谱效关系基础上实现预测药效活性的优势,但由于中药成分复杂,仪器检测限和灵敏度等限制,不能全面体现所有成分信息,且缺乏能较好反映中医证候特点的动物模型及公认、专属、高灵敏度评价指标。

**2.3.2 计算机虚拟筛选** 针对疾病特定靶标生物大分子三维结构或构效关系模型,从小分子数据库中,寻找与靶标大分子亲和的化合物,常用方法有基于配体小分子和受体大分子的虚拟筛选,实现预测配体小分子的活性和评价配体与受体结合活性的目的。朱伟等<sup>[21-23]</sup>在计算机虚拟筛选研究方面做了大量工作,涉及到的中药有黄连、栀子、杜仲、一枝黄花、苦参、山豆根、白刺花、苦豆子、青风藤、芍药、白牡丹皮、女贞子等,通过计算机虚拟筛选及药效学实验,以靶酶原配体的打分函数为阈值,筛选出中药化学数据库中 6 个具有多靶作用的化学成分,为新型阿尔茨海默病治疗药物的研制提供参考;以原配体(化合物 307) Dockscore 值为阈值,筛选出中国天然产物数据库中 12 个类药性良好的化学成分与肿瘤坏死因子-α(TNF-α)存在较强的相互作用,可促进治疗类风湿性关节炎、炎症肠病等病的新型药物研制。计算机虚拟筛选模式具有强大的运算、良好的预测精度及导向性优势,对于评价目标化合物的活性有很好的参考价值,有力地避免了研究的盲目性,并能在很大程度上节省研究时间和经费,但该技术准确性有待完善,易出现假阳性、假阴性的结果<sup>[24]</sup>。

**2.3.3 整合效应关联性分析** 整合效应关联分析是将多指标综合指数法和人工神经网络联合应用于中药效应与有效成分群关联分析的一种技术。效应整合技术能对基础研究产生的大量数据进行综合与归纳,获得更为直观的效应评价结果,而通过关联分析则可以将化学成分与具体功效进行关联,从而更准确地进行中药效应物质的辨识与评价。王林艳<sup>[25]</sup>基于整合效应关联分析对归芎药对有效成分群进行辨识,结果发现养血补血的有效成分群主要为芳香酸类物质,芳香酸和苯酚内酯都是活血有效成分群,调经止痛的有效成分群为芳香酸和苯酚内酯。刘立等<sup>[26]</sup>运用整合生物效应评价桃红四物汤及其各分离部位对热板致小鼠疼痛、醋酸致小鼠扭体反应、小鼠痛经模型及离体子宫收缩的影响,探讨效应部

位群的物质基础, 结果表明桃红四物汤效应部位除整方水煎液和醇沉上清部位外, 30%、40%和 50%醇洗部分是主要的效应部位群, 包括单萜苷类、苯酞类、有机酸类等成分, 其中 30%醇洗部分的效应较强。该技术适用于样品数量多、效应检测指标多、成分复杂的中药有效成分群的辨识与分析, 但要对中药进行全面的化学分析, 以及多指标生物效应检测耗时较长。

#### 2.4 生物色谱联用技术的辨识模式

基于大多数药物发挥疗效的重要条件是与细胞膜上的受体、酶、靶细胞等结合或进入细胞内部, 从而使细胞发生凋亡、分裂或细胞周期停滞等反应, 构建靶标(生物膜、靶细胞、靶分子)筛选机制的药效组分群辨识模式。李萍团队<sup>[7-8]</sup>对生物色谱联用技术进行系统研究, 分别构建生物膜、靶细胞、靶分子捕集-LC/MS 分析快速筛选技术, 分别对黄连、黄柏、大黄、苦参、当归补血汤、复方丹参方等系列单味中药和复方进行药效组分筛选。建立脂质体平衡透析、固相萃取-LC/MS 联用技术等分析方法, 对丹参水提液中与脂质体模拟生物膜、Caco-2 细胞有吸收或相互作用的成分进行分析、鉴定, 该法能方便、有效地预测丹参在体内的吸收情况<sup>[27-28]</sup>。张雅铭等<sup>[29]</sup>采用生物膜色谱分析法对双黄连冻干粉针质量控制方法进行初步研究, 结果有效地检测了化学成分量的变化。Chang 等<sup>[30]</sup>利用微透析采样技术与 HPLC-FLD 联用的方法研究了水飞蓟素及其主要活性成分水飞蓟宾与抗抑郁药曲唑酮相互作用的药动学。该技术能够高效、快速揭示中药药效物质基础并排除杂质成分干扰, 便于药物药效活性验证、追踪, 但该方法得到的活性成分量少, 难以进行化学结构鉴定和药理验证。

#### 2.5 敲入/敲出辨识模式

“敲入/敲出”是借鉴“基因诊断治疗”策略, 以中药“谱-效”与“量-效”关系为切入点, 采用现代分离技术高选择性地目标成分“敲出”, 通过平行比较目标成分、阴性样品与中药整体的生物活性, 辨析关键药效组分; 进而采用目标成分“敲入”的研究策略, 即在阴性样品中加入不同剂量的目标成分, 并将之与中药整体药效等效性比较, 建立目标组分量效关系, 制定科学合理药效组分限量范围<sup>[31]</sup>。肖小河团队<sup>[32-35]</sup>采用“敲入/敲出”研究策略, 建立了金银花、黄连、牛黄、姜黄等关键药效组分的“量效”关系, 并实现了板蓝根、姜黄、黄连、葛根等

药材的生物评价, 建立了基于生物评价的中药质量标准化的相关研究方法及理论, 且部分研究成果被《中国药典》2010 年版收录。该技术以中药整体为出发点, 始终关联药效, 注重中药多组分的整合作用, 可快速、准确地辨识关键药效物质及其相互作用关系, 但对疗效不确切、药效指标不可量化、成分过于复杂的中药不适宜。

#### 3 中药药效组分群“量”的构建(配伍)模式

中药广泛联系、组合的靶点特征是传统中医药基础理论的体现, 也是中药发挥神奇疗效的基石。自古就有“中医不传之秘在于量上”之说, 中药药效组分群不仅包括“质”的辨识, 更应体现“量”效(配伍)关系的构建。配伍的意义在于通过由特定组分群介导的多靶点、多途径整合作用发挥方证对应的终末效应<sup>[36]</sup>。将中药配伍筛选为药效组分群的配伍, 进而阐明中药的整合作用已成为近年普通研究模式, 具有作用明确、靶位清楚、对病证针对性更强等优点, 而传统的方剂全药配伍模式则是药物按照组方原则进行有序配合的有机整体。有效组分配伍一定程度上改善了传统方剂成分复杂、药效不稳定、作用环节不清、质量难以控制等问题<sup>[37]</sup>。

##### 3.1 方剂组分配伍

方剂组分配伍是目前中药组分配伍模式研究的重要形式, 它是以中医药理论为指导, 遵循传统方剂的配伍理论与原则, 对经典名方或临床疗效佳的方剂利用中药有效组分并根据药理作用进行的配伍, 其基本方法主要有以下 3 类。

**3.1.1 经典药对药效组分配伍** 药对配伍是方剂组分配伍研究中最简单的形式, 并非任意 2 味药物的堆砌叠加, 而是包含了历代中医医家的智慧与临证经验, 有利于阐明经典方中方剂配伍理论的科学性。《伤寒杂病论》200 余个方剂中, 以 2 味药配伍组方就包括 40 多个。陈婷等<sup>[38]</sup>研究乳香-没药配伍前后化学成分的变化, 评价差异性化合物对脂多糖(LPS)诱导的小鼠腹腔巨噬细胞产生 NO 的影响, 结果表明乳香-没药配伍后能增强抗炎活性。李孟璇等<sup>[39]</sup>研究人参白术药对配伍前后化学成分变化, 人参与白术配伍可促进人参中皂苷类成分的溶出, 并产生了 1 个新的色谱峰, 可能是该药对配伍的科学依据之一。

**3.1.2 复方药效组分配伍** 张占军等<sup>[40]</sup>研究清开灵注射液中黄芩苷、栀子苷、胆酸、珍珠母 4 个组分配伍后对局灶脑缺血大鼠再灌注损伤的保护作

用, 结果表明清开灵组分配伍能够提高脑缺血大鼠神经行为。李雪梅等<sup>[41]</sup>以扶正化瘀胶囊为研究对象, 寻找最佳配伍模式, 结果显示虫草多糖、苦杏仁苷及绞股蓝总皂苷 3 组分配伍对 2 种大鼠肝纤维化模型均有较好的治疗效果。全欣等<sup>[42]</sup>采用均匀设计分析黄芪汤活性组分抗二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化的配伍作用, 结果确定最优组方为组分复方 (黄芪总皂苷、甘草酸的配伍比例为 164:48), 并得到有效验证。

**3.1.3 功效相似药效组分配伍** 针对临床常用功效相似方剂, 可从中选取药效作用明确的中药进行组分配伍。临床上常用人参、西洋参、党参、太子参、黄芪、白术、山药、白扁豆、甘草、大枣、刺五加、灵芝等作为补气药, 当归、熟地黄、何首乌、白芍、阿胶、龙眼肉等作为补血药。吴素芬等<sup>[43]</sup>采用析因设计法分析上述 12 个补气药与 6 个补血药组 72 个补气生血方剂, 观察这 72 个方剂对失血性血虚小鼠的补血作用, 结果显示补气药与补血药之间不存在交互作用, 补气药中黄芪的治疗效果最佳, 补血药中当归治疗效果最佳, 分析配伍实验结果, 黄芪当归为最佳的药效配伍。

**3.2 单味药药效组分配伍**

中药有“天然组合化学库”之称, 从组分的角度来看, 每味中药就是一个复方, 其中的组分比例是相对固定的。不同组分的作用靶点不同, 若将其

中的组分进行调整, 产生的效应亦不同, 通过对组分的配伍关系进行调整, 可能实现提高疗效、降低副作用或发现新药的目的<sup>[44]</sup>。李陆等<sup>[45]</sup>对酸枣仁镇静催眠有效组分的配伍进行研究, 结果表明酸枣仁镇静催眠有效组分的最佳配伍组合为总皂苷 200 mg/kg、总黄酮 0 mg/kg、总生物碱 20 mg/kg, 且验证实验表明, 酸枣仁有效组分的最佳配伍组合可以达到与原药材相同的疗效。

**3.3 标准物质药效组分配伍**

标准物质组分配伍又称针对病理环节的有效组分配伍, 是指应用中药的现代知识, 结合传统的中医理论, 针对主要病理环节, 选择针对性的药物, 设计出一定的中药有效组分复方, 并对组方进行优化研究, 找出新的有效方剂。盛华刚<sup>[46]</sup>观察三七总皂苷和淫羊藿苷组分配伍对高糖条件下成骨细胞增殖功能的影响, 结果表明三七总皂苷和淫羊藿苷在质量浓度为 10、20、50 mg/L 时对高糖引起的成骨细胞增殖抑制具有显著改善作用 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 淫羊藿苷和三七总皂苷配伍比例为 (20:50) 时与单剂量组相比可明显促进成骨细胞增殖并有明显的钙化作用。

**4 现行中药质量控制模式**

随着对中药药效组分群研究的不断深入, 研究者们仍在不断努力寻求适合中医药特点的质量控制思路。目前国内应用较多的中药质量控制模式的优缺点见表 1。

表 1 现行中药质量控制模式的利弊

Table 1 Advantages and disadvantages of quality control pattern for CMM

模式	优势	缺陷
中药质量感官评价与鉴定模式 <sup>[47]</sup>	大致评判出质量差异性大的药材, 为地道药材、具有传统中药特色的药材质量评价提供标准	对质量差异不大的药材不能准确地评判其质量优劣; 缺乏明确定量特征
中药质量化学评价与控制模式 <sup>[48]</sup>	综合评价和全面控制中药内在质量, 尤适用于有效成分不完全或不需要完全明确的中药材	不能反映中药的整体疗效; 中药指纹图谱质量苛刻, 而忽视中药本身质量
中药质量生物评价与控制模式 <sup>[49]</sup>	定性定量表征和评价中药内在品质的真伪优劣及毒副作用; 突破了唯成分论质量的局限性	生物活性测定只检测一种或几种; 各指标与中药疗效相关性差; 方法重现性和稳定性差

3 类中药质量控制模式对于中药的质量控制各有其优势和特点, 关键是根据质量评价的目的和要求, 选择合适的质评方法。其中, 尤以中药质量的生物评价为研究的热点和难点, 目前已有不少团队开展了系列探索性研究。传统“找成分, 测含量”仍是目前中药质量控制的主要方式, 且现行中药质量控制对中药组分的要求相对模糊, 只要指标性成分和/或毒性成分符合限度要求即可, 对总有效组

分的量、各组分间量比关系、各组分间量的多寡等要求甚少, 存在定量标准与药物安全性、有效性间“量-效”关系未知等问题。笔者认为不仅需要实现药效组分群“质”的辨识, 更应建立药效组分群间量比关系, 最终实现“质-量-效”统一。

**5 结语与展望**

中药质量控制是实现中药标准化、产业化、现代化的基础和关键, 而药效组分群的辨识则是支撑

中药质量控制的前提和基石。但由于中药自身的复杂性,以及研究思路、方法、技术条件和经费投入的局限性,使得中药药效组分研究一直进展缓慢。目前对药效组分群的研究多集中于组分群的筛选阶段,而立足于药效组分群间量比关系及其药效相关性报道较少,研究思路“工于分离解析,疏于还原整合”,难以体现中药多成分、多靶点、多途径的整体协同作用的特点。因此有必要从研究思路、方法及指标体系等方面加以调整和创新,建立一套既能反映中医药整体性,又具有普适性和经济性等特点,且紧密关联安全性和有效性的中药质量控制模式,最终揭示中药关键药效组分群间“质-量-效”关系,为促进中药现代化、标准化提供思路。

#### 参考文献

- [1] 肖小河,金城,鄢丹,等. 中药大质量观及实践 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 505-508.
- [2] 邱玲玲,陈龙虎,肖小河,等. 基于响应曲面设计的抑制流感病毒神经氨酸酶活性的组分中药筛选——以双黄连注射液为例 [J]. 药学学报, 2012, 47(4): 466-471.
- [3] 严红梅,陈小云,张振海,等. 基于中药组分和“组分结构”理论的中药研究模式的探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1103-1110.
- [4] 缪素芬,颜素容,郭维嘉,等. 基于药性组合模式的降压组分中药设计 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(13): 2389-2391.
- [5] 叶祖光. 中药复方与组分中药 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(16): 1487-1489.
- [6] 张贵君. 中药药效组分理论与中药组分子学 [A] // 第二届中药现代化新剂型新技术国际学术会议论文集 [C]. 天津: 世界中医药联合会中药新型给药系统专业委员会, 2006.
- [7] 吴茜,毕志明,李萍,等. 基于整体观的中药药效物质基础的生物活性筛选/化学在线分析研究新进展 [J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(4): 289-293.
- [8] 李萍,齐炼文,闻晓东,等. 中药效应物质基础和质量控制研究的思路与方法 [J]. 中国天然药物, 2007, 5(1): 1-9.
- [9] 刘丹,贾晓斌,郁丹红. 基于“组分构成”理论的中药质量控制新思路 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(6): 865-870.
- [10] Ho C C, Kumaran A, Hwang L S. Bio-assay guided isolation and identification of anti-Alzheimer active compounds from the root of *Angelica sinensis* [J]. *Food Chem*, 2009, 114(1): 246-252.
- [11] 于垂亮,侯惠民. 蟾蜍抗肿瘤有效成分的活性追踪分离及急性毒性研究 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 307-311.
- [12] Wang X J, Sun H, Zhang A H, *et al.* Pharmacokinetics screening for multi-component absorbed in the rat plasma after oral administration traditional Chinese medicine formula Yin-Chen-Hao-Tang by ultra-performance liquid chromatography-electro-spray ionization/quadrupole time of flight mass spectrometry combined with pattern recognition methods [J]. *Analyst*, 2011, 7(23): 5068-5076.
- [13] 王喜军,张宁,孙晖,等. 六味地黄丸血中移行成分对氢化可的松致大鼠肾虚动物模型的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(2): 33-37.
- [14] Wang X J, Sun H, Zhang A H, *et al.* Potential role of metabolomics approaches in the area of traditional Chinese medicine: As pillars of the bridge between Chinese and Western medicine [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 55(5): 859-868.
- [15] 黄财顺,向诚,王怀基,等. 基于中药血清药物化学的活性成分筛选的现状和问题 [J]. 中草药, 2014, 45(20): 3009-3014.
- [16] 刘彦娜,梁艳,王广基. 麦冬提取物中多种皂苷类成分的药代动力学 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(9): 137-142.
- [17] 赖玲,刘华钢,陆仕华,等. 三七总皂苷肠溶微囊的药代动力学及体内外相关性 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(6): 693-696.
- [18] 孟宪生,姜民,罗国安,等. 基于代谢组学的中药川芎对寒凝血瘀证大鼠作用机制研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(2): 216-221.
- [19] 夏建飞,梁琼麟,罗国安,等. 现代中药分析新进展 [J]. 中国科学: 化学, 2010, 40(6): 641-650.
- [20] 刘艳杰,王倩,姜民,等. 基于谱效-构效关系筛选大黄中酪氨酸酶活性抑制成分的方法研究 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2120-2126.
- [21] 朱伟,陈可冀,徐筱杰. 计算机药物虚拟筛选技术在中医药领域中的应用前景 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(3): 263-266.
- [22] 姚丽梅,朱伟. 治疗阿尔茨海默病的中药多靶药物计算机虚拟筛选 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(3): 322-323.
- [23] 朱伟,姚丽梅. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  中药小分子抑制剂的计算机虚拟筛选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 199-202.
- [24] 杨文字,万德光,杨晝媽. 虚拟筛选辅助揭示中药药效物质基础的思路与初步实践 [J]. 中草药, 2011, 42(9): 1665-1672.
- [25] 王林艳. 基于选择性剔除的中药有效成分辨识技术研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [26] 刘立,段金彪,宿树兰,等. 桃红四物汤用于原发性痛经的整合效应评价研究 [J]. 中国中药杂志, 2012,

- 37(21): 3275-3281.
- [27] 董倩倩, 李睿岩, 李 萍. 丹参与脂质体模拟生物膜相互作用的研究 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(16): 1208-1211.
- [28] 董倩倩, 李 萍, 闻晓东. 丹参成分在 Caco-2 细胞中吸收的研究 [J]. 中国天然药物, 2007, 5(1): 59-62.
- [29] 张雅铭, 鄢 丹, 肖小河, 等. 基于化学特征图谱-生物热活性图谱关联检测的注射用双黄连冻干粉针质量控制方法的初步研究 [J]. 药科学报, 2010, 45(1): 93-97.
- [30] Chang J C, Wu Y T, Lee W C, *et al.* Herb-drug interaction of silymarin or silibinin on the pharmacokinetics of trazodone in rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 182(2/3): 227-232.
- [31] 肖小河, 鄢 丹, 袁海龙, 等. 基于成分敲除/敲入的中药药效组分辨识与质量控制模式的商建 [J]. 中草药, 2009, 40(9): 1345-1348.
- [32] 张甜甜. 基于成分敲除/敲入的中药金银花药效组分辨识与质量评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [33] 李俊贤. 基于成分敲出/敲入的中药 (黄连) 药效物质辨识和质量控制模式的研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2013.
- [34] 孔维军. 基于成分敲出/敲入的中药 (牛黄) 药效物质辨识和质量控制模式的初步研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [35] 何 静. 基于目标成分“敲出/敲入”质量控制模式的中药姜黄抗氧化药效物质辨识 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2011.
- [36] 陶 丽, 范方田, 陆 茵, 等. 中药及其组分配伍的整合作用研究实践与进展 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 153-156.
- [37] 陈少丽, 陈德兴, 文小平, 等. 方剂有效组分配伍替代全药配伍的几点思考 [J]. 中医药信息, 2014, 31(5): 140-142.
- [38] 陈 婷, 宿树兰, 段金廛, 等. 乳香-没药配伍前后化学成分溶出变化及其对 LPS-诱导的巨噬细胞产生 NO 的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 179-185.
- [39] 李孟璇, 孙 林, 孟兆青, 等. 人参白术药对配伍前后化学成分变化研究 [J]. 中草药, 2014, 45(24): 3549-3552.
- [40] 张占军, 王 忠, 王永炎, 等. 清开灵组分配伍干预局灶性脑缺血大鼠再灌注损伤的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(8): 964-967.
- [41] 李雪梅, 胡义扬, 段小华, 等. 基于均匀设计的抗肝纤维化中药有效组分配伍研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(1): 58-63.
- [42] 仝 欣, 陈高峰, 刘 平, 等. 基于均匀设计分析黄芪汤活性组分抗二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化的配伍作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1389-1393.
- [43] 吴素芬, 余日跃, 周 俊, 等. 析因设计与中医补气生血方剂最佳药效配伍的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 153-156.
- [44] 杨金果, 李 珩, 李运伦. 中药有效组分配伍的研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(3): 89-92.
- [45] 李 陆, 刘桂友, 乔 卫, 等. 基于均匀设计法对酸枣仁镇静催眠有效组分的配伍研究 [J]. 中草药, 2011, 42(7): 1374-1377.
- [46] 盛华刚. 三七总皂苷和淫羊藿苷组分配伍对高糖培养成骨细胞增殖功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 180-183.
- [47] 王伽伯, 张学儒, 肖小河, 等. 基于化学分析的大黄药材商品规格划分的科学合理性的研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(1): 19-25.
- [48] Jiang Y, David B, Tu P F. Recent analytical approaches in quality control of traditional Chinese medicines-a review [J]. *Anal Chim Acta*, 2010, 657(1): 9-18.
- [49] 张雅铭, 鄢 丹, 肖小河, 等. 基于化学特征图谱-生物热活性图谱关联检测的注射用双黄连冻干粉针质量控制方法的初步研究 [J]. 药科学报, 2010, 45(1): 93-97.