

• 专 论 •

基于中药质量标志物的饮片质量控制研究

郝 敏, 陆兔林*, 毛春琴, 王巧晗, 苏联麟, 张 季
南京中医药大学, 江苏 南京 210046

摘 要: 饮片是中药配方颗粒、中药汤剂、中成药的原料药, 其质量好坏直接影响了三大中药产品的质量。作为“中药材-饮片-中成药”产业链的中间环节, 饮片质量至关重要。然而, 近几十年来, 中药质量控制一直以药材为主, 饮片的质量控制虽逐渐被行业内重视, 但仍不能体现其本身特性, 缺乏科学性、有效性、合理性, 严重影响了中药产业的健康发展。刘昌孝院士于2016年首次提出了“中药质量标志物”的质量控制新概念, 在行业内引起了强烈反响。对目前大中药产业质量标准的现状进行综述与分析, 将“中药质量标志物”的研究思路与饮片本身特点相结合, 形成具有饮片特色的“饮片质量标志物”质量控制新思路, 旨在引发饮片领域内专家同行的思考与共鸣, 推动中药饮片质量控制方法的发展与完善, 保证中药产品行业的快速稳步发展。

关键词: 中药; 饮片; 质量标志物; 质量控制; 中药配方颗粒; 中药汤剂; 中成药; 饮片质量标志物

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)09-1699-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.09.001

Study on quality control of Chinese herbal pieces based on Q-marker of Chinese materia medica

HAO Min, LU Tu-lin, MAO Chun-qin, WANG Qiao-han, SU Lian-lin, ZHANG Ji
Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Abstract: Decoction pieces are the crude materials of Chinese medicinal granule, herbal decoction, and Chinese patent medicine. Its quality directly affects the quality of the three major traditional Chinese medicine products. As the intermediate link of “traditional Chinese medicinal materials-Decoction pieces-Chinese patent medicine” industry chain, the quality is very important. However, the quality control of Chinese materia medica (CMM) products has been dominated by traditional Chinese medicinal materials in recent decades. Though the quality control of Chinese herbal pieces is paid gradually more attention in the industry, it still can not reflect its own characteristics. The lack of scientificity, effectiveness, and rationality seriously affects the healthy development of CMM industry. Academician Chang-xiao Liu first proposed the new concept of “quality marker of CMM” in 2016, which caused a strong reaction. This paper reviewed and analyzed the current situation of the quality standard of CMM industry in detail, combined the research approach of “quality marker of CMM” with the characteristics of decoction pieces, in order to form the new idea of “quality marker of decoction pieces”. The purpose is to stimulate thinking and resonance of the experts in the field of Chinese herbal pieces, to promote the improvement of quality control methods of Chinese herbal pieces, and to ensure the rapid development of CMM products industry.

Key words: Chinese materia medica; decoction pieces; quality marker; quality control; Chinese medicinal granule; Chinese materia medica decoction; Chinese patent medicine; decoction piece quality marker

党的十八大以来, 以习近平同志为总书记的党中央高度重视中医药发展, 着眼于经济社会发展全局, 从事关中医药长远发展、事关人民群众健康福

祉、顺应人民期待的战略高度出发, 充分肯定中医药的历史地位和现实意义, 深刻把握中医药所处的历史阶段、发展规律和发展形势, 科学阐述了一系

收稿日期: 2017-02-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673598)

*通信作者 陆兔林, 教授, 博士生导师, 主要从事中药质量控制及炮制研究。Tel: 13951636763 E-mail: lutuling2005@126.com

列带有根本性、全局性、方向性的重大问题，赋予中医药新定位，对中医药进行系统谋划、全面部署，推动中医药从认识到实践的不断深化。现代中医药事业的发展已经到了至关重要的关键时期，中药产品质量作为中医药事业的重要内容，其质量标准的科学性、有效性、安全性、合理性是保障中医药事业快速健康发展，打开国际市场，将我国数千年来的传统中医药文化推向全世界的关键步骤，也是中医药科研工作者们工作的当务之急。

近年来，伴随着现代分析仪器精密度的提高，以及计算机软件与化学计量学方法的相互结合，使中药质量标准有了很大的提高，然而中药产品与单一化学结构、单一作用靶点的化学药有着本质的区别，其多成分、多靶点共同发挥药效的特点，决定了其质量标准制定的复杂性。近几十年来，中药质量标准的研究取得了突飞猛进的进步，同时也仍存在许多亟待解决的问题。

1 中药产品质量标准研究现状

《中国药典》是中药产品的最高法典，具有法律效力，中药产品生产企业必须严格按照其要求执行。因此，历版《中国药典》的不断更新与完善体现了中药质量标准的快速提高和发展。与药典质量标准同步前进的是中药质量标准的科学研究，将更多的新技术、新方法、新理念引入到目前的质量控制方法中，加速《中国药典》的完善，两者相辅相成，共同促进中药质量标准的提高。

1.1 《中国药典》2015 年版一部质量标准大幅提高

1.1.1 收载品种显著增加 《中国药典》2015 年版分为四部，一部收载药材和饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等。根据目前中药市场用药情况与需求，《中国药典》一部进一步扩大了收载品种，并将标准不完善、临床不良反应多、剂型不合理品种进行了调整。收载品种共计 2 598 种，其中新增 440 种、修订 517 种，不收录 7 种。中药材新增 3 种，分别是木芙蓉叶、红花龙胆、岩白菜。不收录品种 7 个分别是紫河车、小儿腹泻外敷散、生血丸、安坤赞育丸、河车大造丸、补肾固齿丸、益血生胶囊^[1]。

1.1.2 标准体系更加完善 《中国药典》2015 年版在结构上与前几版药典相比最大的区别在于将各部附录包括制剂通则、检验方法和指导原则进行整合，与药用辅料一并整理为本版药典四部，并建立了通则编码体系，给出了通则引导图。完善了以凡例为

总体要求、通则为基础规定、正文为具体要求的药典标准体系。

1.1.3 现代分析技术与方法的扩大应用 《中国药典》2015 年版将更多的先进技术和方法应用到中药质量标准的制定中，以进一步提高检测的灵敏度、专属性和稳定性，使中药产品的质量标准更加科学合理。例如，将液相色谱法-串联质谱法、分子生物学检测技术、高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法等用于中药的质量控制。检测分析方法方面，提供了更多的检测方法选择，如二氧化硫残留量测定在滴定法基础上，新增气相色谱法和离子色谱法；溶出度与释放度检测增加桨碟法和转筒法，以满足实际检测的需要^[2]。在检测技术储备方面，探索性开展了先进检测技术在药品质量控制中的应用，建立了中药材 DNA 条形码分子鉴定法、色素测定法、中药中真菌毒素测定法、近红外分光光度法、基于基因芯片的药物评价技术等指导方法，为今后药品标准项目的增订、限度标准的确定以及引导和规范新药和已上市药物的质量研究和评价奠定基础。

1.1.4 有效性更加完善 对检测方法进行了全面增修订。一部部分中药材增加了专属性的显微鉴别检查和定量测定。例如，采用 LC-LC-MS 对胶类药材进行鉴别，采用 PCR 方法对川贝进行鉴别检查，对某些中药材增加特征氨基酸的定量测定等；丹参药材中增加了一测多评的方法；六味地黄丸等系列产品建立了主要成分莫诺苷的检测方法；在丹参、部分中成药处方等 30 多个标准中建立了特征图谱；中成药质量标准中改善了多药味、多成分鉴别方法和定量测定^[3]，对感冒清热颗粒等 16 个中成药品种采用多药味、多成分同一薄层色谱的鉴别方法，对安脑丸等 11 个中成药采用同一色谱条件下测定多成分的量，提高了标准有效性的同时降低实验操作的繁琐，节约资源，保护环境；采用专属性更强、准确度更高的方法测定制剂含量；增修订溶出度和释放度检查法，加强对口服固体制剂和缓控释制剂有效性的控制。

1.1.5 安全性进一步提高 《中国药典》2015 年版一部进一步加强了有毒有害物质限量检查，提升药材及饮片的安全性。如柏子仁等 16 味药材及其饮片增加了“黄曲霉毒素”检查；山药等 10 种传统习用硫磺熏蒸的中药材及饮片二氧化硫残留量不得超过 400 mg/kg，其他药材及其饮片二氧化硫残留量不得超过 150 mg/kg；新增 8 种药材的重金属（铅、铬、

砷、汞、铜)限量检查且对每种药材的重金属限量规定不一;人参、西洋参、甘草、黄芪需检查农药残留,新增药材人参、西洋参需检查总六六六、总滴滴涕,都不得超过0.2 mg/kg;五氯、六氯都不得超过0.1 mg/kg;七氯(七氯、环氧七氯之和)、艾氏剂都不得超过0.05 mg/kg;氯丹(顺式氯丹、反式氯丹、氧化氯丹之和)不得超过0.1 mg/kg;甘草、黄芪需检查总六六六、总滴滴涕、五氯^[3]。完善了原有的农药残留量测定法,有机氯农药残留检测种类由原来的9种增加到16种;农药残留量测定法还同时建立了气相色谱串联质谱法和液相色谱串联质谱法,可检测229种农药残留量;采用高效液相色谱法-质谱联用法检测中药材中真菌毒素残留量,检测种类由原来的4种黄曲霉素提高至可检测7类11种真菌毒素。

1.2 《中国药典》2015年版一部存在的问题

《中国药典》2015年版较前几版药典在有效性、安全性、合理性方面有显著提高,但是由于中药产品本身的复杂属性,仍然有一些质量标准相关的问题有待解决,主要有以下几个方面。

1.2.1 单一指标或几个指标不能全面反映药品质量,且定量测定专属性有待提高 中药是多成分、多靶点共同发挥疗效的复杂体系,单一化学成分或几个成分并不能全面反映药品质量,应采用能代表药材整体性的指纹图谱、特征图谱或其他新技术、新方法定量测定相结合来评价中药产品的质量;其次,中药材品种众多,来源复杂,部分大宗药材的药理活性、化学成分研究较深入,因此其定量测定指标的选择较为合理,但这只是一小部分中药,仍有绝大部分中药及饮片所选择的定量测定指标并不是活性成分,也缺乏专属性。例如,桑叶、一枝黄花检测芦丁,蒲公英检测咖啡酸,这些成分广泛存在于药用植物当中,不能作为该植物的特征性成分。

1.2.2 中药材-饮片-中成药质量标准缺乏关联性、溯源性 中药材经过产地处理、炮制加工后形成饮片,饮片经过提取浓缩、制粒等制剂工艺过程形成中成药,三者之间质量息息相关,相互关联,然而目前药典中三者之间的质量标准缺乏溯源性,尤其是中成药的质量标准缺乏以药材和饮片的质量标准作为依据来制定。

1.2.3 中药制剂的定量测定指标选择没有考虑组方原则,同名复方制剂缺乏质量可比性 传统中医理论中,临床常采用复方形式来用药,依据“君、臣、

佐、使”的原则配伍,其中君药针对主证起主要治疗作用,臣药针对兼证发挥药效,佐药又分为佐助和佐治药,使药用来调和药性,那么中成药的定量测定应根据组方配伍原则来制定,然而目前中成药的质量标准中,同一味中药,不论在方中的地位,均采用同一成分作为定量测定指标,这与传统中医理论是相违背的。此外,同名复方的不同剂型之间定量测定指标选择各不相同,缺乏质量可比性、可替代性依据。

1.2.4 饮片质量标准与药材相比相差甚远 中药经炮制加工后,起到减毒增效的作用,无论是外观形状还是内在品质、药性与药材相比均发生了本质的变化,因此,将药材的质量标准用于饮片并不合适。《中国药典》2015年版中,饮片项下的质量标准内容较《中国药典》2010年版大幅增加,但饮片的质量标准与中药材相比,仍然相差甚远。目前,大部分饮片项下仍缺乏定量测定的内容,且有定量测定内容的多与药材相同,定量限度与药材相同或低于药材,不能体现饮片本身的质量特性。

1.2.5 缺乏标准对照物质 由于中药成分复杂,对照品的制备需要复杂的分离提纯工艺,单体不稳定,价格昂贵,药品生产企业无力承担,并且造成资源浪费,这一问题急需解决。同时,饮片的定性鉴别采用对照药材并不能体现炮制的作用。陆兔林等^[4]根据其多年从事中药饮片质量标准的经验建议采用一测多评的方法,研究制定对照提取物、中药对照饮片等来解决对照品缺乏且不稳定的难题。

2 中药质量标准的科研研究进展

2.1 中药质量标准整体观

“整体观”源于《易经》的原始系统观念,成于《内经》“天人合一”的自然整体论与元体-阴阳-五行学说的有机自然观^[5]。整体观与辨证论治是我国中医药理论体系的主要思想。中药质量标准的研究与制定必须是基于“药效组分”^[6]的整体观的基础来进行,突破“找成分、测含量、订下限”模式,突破单纯的“唯成分论”,构建符合中药“采收-炮制-药性-药效”特点的综合量化集成的评控模式。近年来,为完善中药质量标准体系,科研人员从整体观念入手与现代分析技术相结合涌现出了多种质量评价方法的学术思想。例如,代谢组学^[7]是继蛋白组学^[8]、基因组学^[9]之后发展起来的一种研究生物系统的组学方法,通过研究外源性药物作用于生物体后生物体尿液、血清、胆汁等代谢产物的变化

来阐述药物作用机制,进而制定出更加科学合理的质量标准,代谢组学的整体生物水平研究与中药作用整体观具有一致性^[10-12]。指纹图谱是基于对中药物质群整体作用的认识,借助于波谱和色谱等技术获得中药化学成分的光谱或色谱图,是实现鉴别中药真实性、评价质量一致性和产品稳定性的可行模式,具有信息量大、特征性强、整体性和模糊性等特点^[13-15],常用的有近红外光谱(NIR)指纹图谱^[16-18]、中红外光谱(MIR)指纹图谱^[19-20]、HPLC 指纹图谱^[21-23]、LC-MS 指纹图谱^[24-27]等,适用于中药质量的整体评价,该技术经过 10 多年来的探索已日益成熟,目前已有 30 多种中成药的特征图谱进入《中国药典》,未来将有更多中药指纹图谱上升到药典水平。

2.2 中药大数据时代的到来

大数据(big data)是指通过高速捕捉、发现或分析,从大容量数据中获取价值的一种新的技术架构。其特点是容量大、类型多、处理速率快、价值密度低^[28-29]。大数据分析不再热衷于追求精密度,而是从大量的数据和信息中通过统计学方法分类、相互关联,从中寻找相关性,这与人体结构的复杂性、中医药理论的整体观以及辨证论治不谋而合,非常适用于中药作用机制的研究和质量标准的制定。例如,目前中药质量研究中常用的指纹图谱相似度分析、聚类分析、主成分分析,各种组学的数据处理、谱效相关性分析^[30]等都是基于大数据的基础来进行的。不仅在质量控制和基础研究方面,在中药资源的管理,质量标准的溯源体系等方面大数据也发挥了不可忽视的作用。目前,大数据的应用仍存在许多问题,需要更好地与中药研究相结合,促进中药质量标准的进一步完善。

2.3 行业内关于中药质量标准研究的几种思路

果德安课题组^[31]提出中药的质量标准构建包括基础研究与标准建立 2 部分,科学合理的中药标准体系的建立首先要以深入的基础研究为前提。基于这一思想,首先提出了“深入研究,浅出标准”的研究理念,深入研究首先应溯本求源,加强中药源植物基原的研究;其次,应秉承经典,在中医理论指导下进行全面的药效物质基础研究;然后,运用多学科技术方法开展作用机制研究。在浅出标准中,提出了几点建议:(1)标准对照提取物等新的对照物质的广泛应用可以帮助更经济科学地构建中药质量控制标准;(2)对照谱图将中药标准以图谱的形

式直观简单地表达出来,是“深入研究,浅出标准”的最好表现形式;(3)多指标成分质控是发展趋势,能够进行多指标定量测定的一测多评方法简单易行、科学合理。罗国安等^[32]认为中药质量标准应能体现中药的物质基础是“有效化合物群”,并且提出通过中药指纹图谱的信息获取、信息处理和信息挖掘 3 方面内容的研究,开展指纹图谱信息与药效活性信息相关性研究,可实现中药化学指纹图谱向中药药效组分指纹图谱的转化,形成中药组效学研究体系。以中药药效组分指纹图谱结合指标成分定量为核心技术和基础的中药质量标准体系的建立,将增强我国中药领域的自主创新能力。肖小河^[33-35]多年来从事中药质量标准研究工作,一直致力于“生物效价”与“效应当量”在中药质量评控中的重要作用,指出临床疗效是评价与检验中药质量的最好标准^[36],中药质量评控模式和方法不能单独参照化学药成分分析模式^[37],而应以反映临床安全性和有效性为目的。不能为了检测而检测,与安全性和有效性关联才是真正意义的质量标准。同时认为,中药质量标准的制定应多元化,生物效价是对目前不够完善的中药质量标准的有利补充,而不是替代。

目前,关于中药质量标准的研究思路,行业内专家各抒己见,但总体上形成了一种共识,即中药质量标准应是以有效物质群为基础来制定,应体现传统中医基础理论的整体观,借助多学科方法来实现。对于具体该借助哪些行之有效的技术与方法来完善中药质量标准,目前还不能统一。刘昌孝院士^[38]根据目前中药质量标准中存在的问题,首次提出了“中药质量标志物”的概念,即 Q-marker,笔者认为可以作为未来质量标准的发展方向。

3 中药质量标志物的提出及主要研究进展

3.1 提出背景

中药材具有多基原、多产地的属性,导致其产品质量差异悬殊。除此以外,外在因素方面包括品种、栽培种植及产地生态环境、采收加工、炮制加工、运输贮藏条件、提取纯化过程等,内在因素包括药物传输途径、复方及各成分之间交互作用均会对质量造成影响。“中药质量标志物”是根据中药传统理论、遣药组方、成药制备、剂型和用法等复杂性提出的,用以规范中药质量研究和为标准建立奠定基础,克服现有质量标准的不足,提高质量一致性、可控性和溯源性,有利于中药产品生产过程控制和质量监管^[38]。

3.2 质量标志物主要研究进展

首先, 中药质量标志物^[38]的定义是存在于中药材和中药产品中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质, 作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制。刘昌孝团队以中药质量标志物的思路对延胡索^[39]、元胡止痛滴丸^[40]、益母草和赶黄草^[41]的 Q-marker (图 1~3) 进行了深入的研究, 在目前质量标准的基础上进行了提高和完善, 取得了显著的成效, 其研究思路主要是首先进行深入的化学物质组辨识, 从其生源途径或特异性分析初步筛选出更具专属性的化学成分作为 Q-marker, 然后对初步筛选出的 Q-marker 进行深入的传统中医理论的药效、药性学物质基础研究以及药动学变化的研究, 验证其生物活性, 然后根据确定的 Q-marker 来定性和定量, 定性鉴别推荐采用传统方法与 DNA 条形码, 定量可以采用一测多评方法以及指纹图谱, 从整体上对产品质量进行把控。并且,

Q-marker 的选择需要考虑中药材-饮片-中药制剂的溯源性, 以弥补目前质量标准的不足, 例如元胡止痛滴丸的 Q-marker, 需要首先对方中延胡索和白芷进行化学物质组辨识, 在药材与饮片的基础上来确定制剂的 Q-marker, 进而制定出更加合理的元胡止痛滴丸的质量标准。

中药质量标志物的研究对象包含中药材、饮片、中成药制剂, 然而这三大中药产品各有其专属的特性, 质量受不同内外界因素的影响。例如, 中药材的质量主要受基原、产地、采收期、生长年限, 包装贮藏等因素影响; 中药饮片的主要影响因素是炮制加工工艺, 包括时间、温度、辅料量等; 而中成药制剂的质量主要受提取纯化工艺的影响。因此, 笔者认为针对不同的中药产品针对性地制定质量标准更为科学合理。中药饮片作为三大中药产品的中间环节, 其质量控制直接影响产业链的健康发展, 不容忽视。然而目前为止, 饮片在中药行业中的重要作用仍没有引起足够的重视。

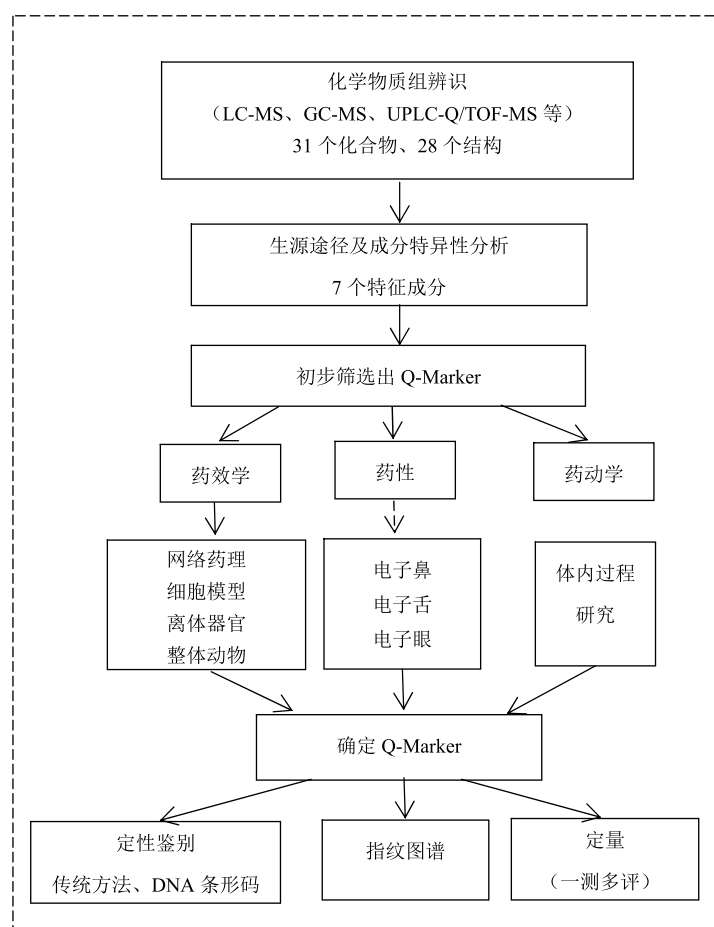


图 1 延胡索质量标志物的研究

Fig. 1 Research on Q-marker of *Corydalis Rhizoma*

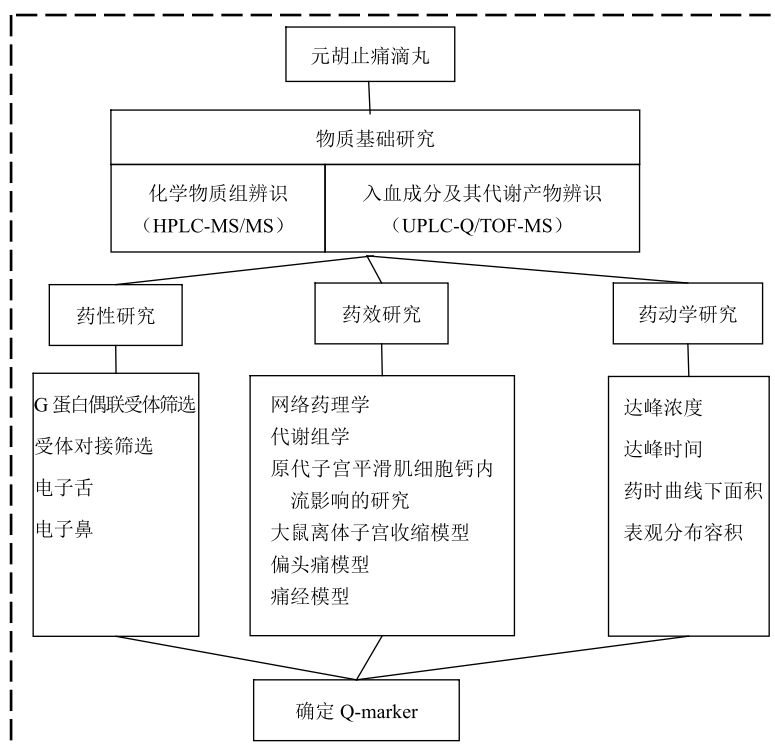


图 2 元胡止痛滴丸质量标志物的研究

Fig. 2 Research on Q-marker of Yuanhu Zhitong Dropping Pills

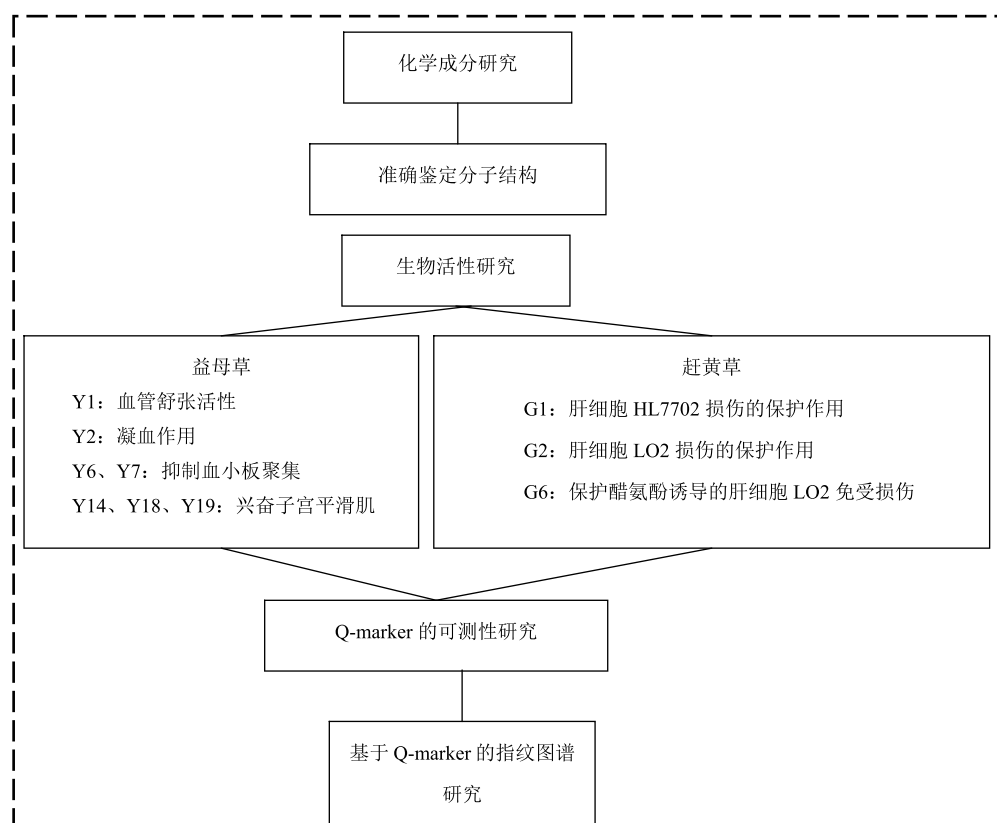


图 3 益母草和赶黄草质量标志物的研究

Fig. 3 Research on Q-marker of *Leonurus japonicus* and *Penthorum chinense*

4 饮片质量标准的重要性

4.1 饮片是传统中医药理论的重要体现

中药饮片^[42]系指在中医药理论指导下,根据辨证施治及调剂、制剂的需要,将中药材加工炮制成为具有一定形状、规格的制成品。中药材经炮制后得到饮片,可以起到改变药性,减毒、增效等作用,是传统中医理论的重要体现,采用现代分析手段对依据传统中医理论进行阐释,打开国际市场,是中医药行业的当务之急,其核心内容在于“传统中医理论”不能丢,那么中药饮片质量标准的研究就具有相当的重要性。

4.2 饮片是三大中药产品的直接原料药

中药饮片既可以根据处方调配入汤药,又可作为原料生产中成药和中药配方颗粒^[43],因此,饮片才是中成药、中药汤剂、中药配方颗粒的直接原料药。并且“药材好”与“饮片好”完全不是一个概念,上好的药材经过不合适的炮制加工其结果适得其反,因此,从源头上把控中药产品质量,重在“饮片”。

5 饮片质量标志物的研究

质量是一切产品的生命,保障产品质量必须依靠科学合理的质量标准来控制,那么首先需要了解影响产品质量的因素与环节,才能制定行之有效的质量标准。

5.1 饮片质量的影响因素

5.1.1 药材来源 中药材是饮片的原料药,而原料药的质量优劣将直接决定了饮片的质量优劣与否。虽然“药材好”不能等效于“饮片好”,但上好的药材是饮片质量的前提。因此,药材来源是影响饮片质量的首要因素。中药材是多基原、多产地的产品,除品种与产地因素外,其还受到采收期、生长年限等因素的影响。

5.1.2 炮制工艺 炮制工艺是饮片质量的关键步骤,然而目前的饮片质量标准不能体现炮制作用,如玄参、厚朴、杜仲等药材发汗后一些成分的量会降低,因此企业常省去发汗这一过程,但发汗后的饮片疗效明显较好。传统炮制方法种类繁多,常用的有蒸煮法,炒法(清炒、加辅料炒),煨法(明煨、暗煨、煨淬),复制法,发酵发芽法,以及其他制法(烘焙、制霜、提净、水飞、干馏)等。不同的炮制方法的影响因素也不相同,通常受影响的因素包括火候、炮制时间、辅料种类与用量、干燥方式与温度、时间等。不同的饮片炮制加工方法不同,因此,应因地制宜,根据不同饮片要求规范炮制工艺过程。

5.1.3 炮制后饮片安全性 中药炮制加工过程常涉及到高温处理的方法,如炒法、煨法、干馏法等,这些炮制方法在改变药性的同时也存在引入一些有毒有害物质的隐患。此外,饮片在储藏过程常易发生霉变、虫蛀、走油等变质现象会产生重金属、黄曲霉毒素等有害物质。山药等一些粉性药材常采用硫熏方法导致饮片含硫量超标,都会对人体健康造成危害,必须在保证饮片安全性的前提下,提高饮片质量标准。

5.1.4 储藏运输条件 饮片在储藏运输过程中主要是受到空气、温度、湿度、光照等影响,不适宜的储藏运输易使饮片发生霉变、虫蛀、腐烂、走油等变质或有效成分加速降低的现象,一些质量的改变无法及时从外观上察觉,严重影响中药饮片的质量。

5.1.5 包装 不同包装材料也会对饮片质量造成不同程度的影响。

5.1.6 有效期 饮片的疗效随有效期的增长逐渐下降,不同的饮片有效期时间不一样,如何确定一个合理的有效期范围对饮片质量也非常重要。

5.2 当前饮片质量标准存在的问题

5.2.1 炮制机制不清楚,物质基础不明确 与西方医学体系简单、明确,建立在科学理论研究的基础上发展而来不同,传统中医药基础理论是我国古代先贤经过数千年以人作为临床试验对象总结出来的用药规律,用药效果与疗效甚好,但古人的智慧远超现代人可以解释的水平。因此,中医药药效作用机制是长久以来制约现代中医药文化的瓶颈,炮制机制也同样如此,炮制前后产生了哪些新的成分,为什么会改变药性、药效作用仍不能解释清楚。例如,不包含毒性中药,多数药材经炮制加工后,目前认为的主要药效成分普遍下降,那么炮制的意义是什么,这些问题都亟待解决,而科学合理的质量标准的制定,第一步必须要明确作用机制,因此,机制研究是质量标准制定的必修课。

5.2.2 饮片质量标准不能体现传统炮制理论 同一中药材经不同的炮制方法加工后,无论在定性鉴别还是定量测定方面都应当有所体现。然而,目前,饮片的质量标准较低,仍有相当一部分药材甚至没有定量测定的内容,更不要提炮制理论的体现。

5.2.3 《中国药典》2015年版中饮片质量标准较低 《中国药典》2015年版中饮片项下内容有所增加,但较药材相比仍差距甚远。饮片的薄层鉴别采用对照药材作为对照品使用,鉴别方法与药材方法相同,

大部分药材缺乏定量测定项,有定量测定的内容所选指标多与药材相同且量的要求低于药材最低限度,这些均不能体现饮片的特点。如何制定适用于饮片产品特点的质量标准刻不容缓。

5.3 饮片 Q-marker 的研究方法

5.3.1 根据炮制前后物质基础研究初步确定饮片 Q-marker 基于中药质量标志物的研究思路,根据

饮片本身的特点,笔者构建了饮片 Q-marker 的研究思路,如图 4 所示。首先应采用药典方法制备标准饮片,利用 UPLC-Q/TOF-MS^[7]、GC-MS、NMR 等方法进行炮制前后的化学物质组辨识,甚至是炮制过程中化学物质的动态变化研究,寻找出炮制过后产生的差异性成分,将能体现饮片炮制作用的差异成分初步确定为饮片的 Q-marker。

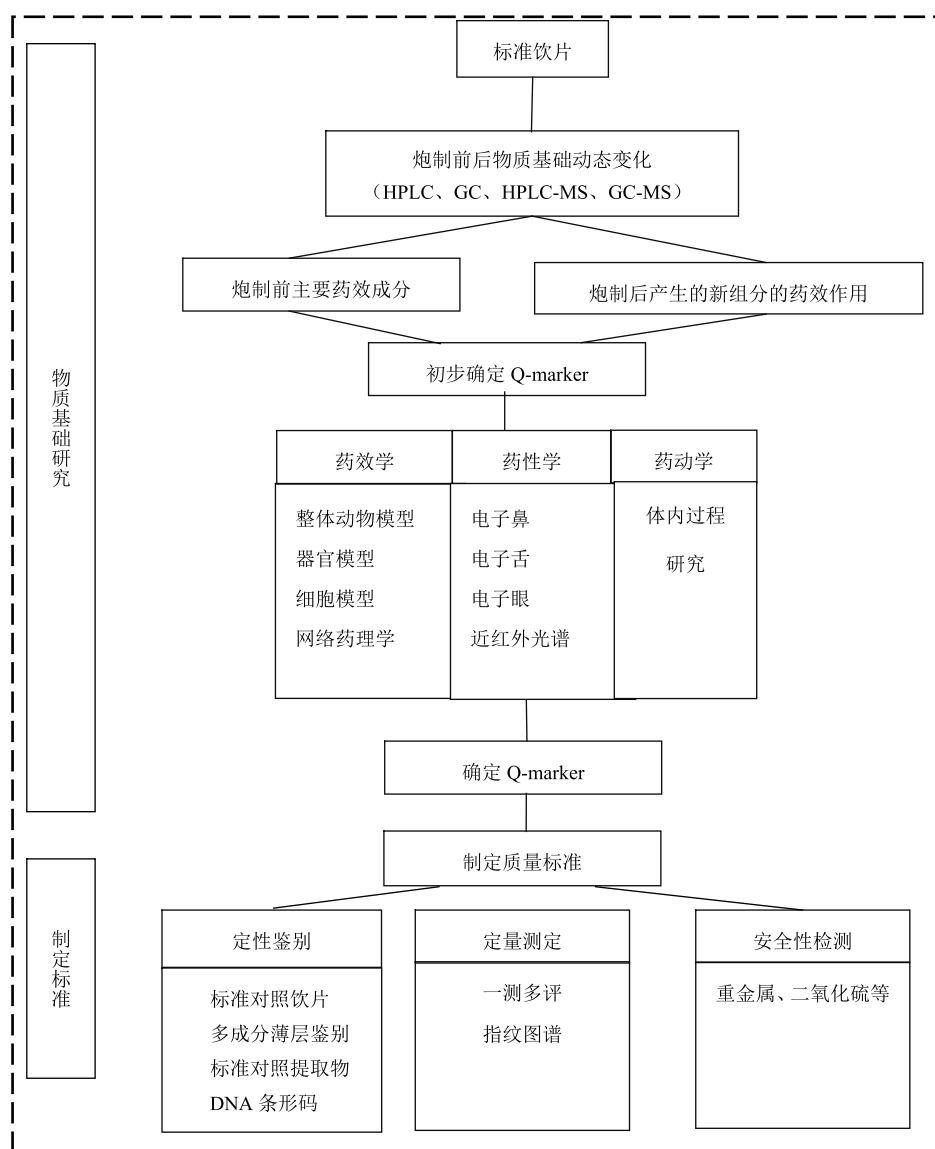


图 4 饮片质量标志物研究思路

Fig. 4 Research idea on Q-marker of Chinese herbal pieces

5.3.2 对炮制前后的差异性成分进行药性、药效机制、药动学研究 目前饮片鉴别仍然有很多采用传统的眼观、鼻闻、口尝的方式,鉴别结果受个人主观意识的影响严重。近年来根据中药材、饮片质量特点而研发设计的电子鼻、电子舌、电子眼发展日益成熟,

不仅可以准确地鉴别外观形状,还可以起到鉴定药性作用,弥补了以往对药性评价方法的缺失,很好地体现了传统中医药理论。NIR 技术^[44]可对饮片整体内在品质进行定性和定量,与高效液相色谱法相比具有模糊性、不够精确等缺点,而其定性鉴别作用快速、简

便、无污染、分析速度快,可以针对饮片真伪、产地、饮片类型等方面进行鉴别,笔者认为 NIR 技术的定性鉴别作用可用于饮片质量标准的制定。此外, DNA 条形码技术在中药鉴别方面也发挥了很大作用。

中药经炮制后可以起到减毒、增效、改变药性、利于成分溶出等作用,那么必定是饮片中的药效物质基础发生了改变,通过现代分析方法找出差异性成分,并对其进行作用机制的研究,可以从整体动物、离体器官、细胞模型等水平,利用代谢组学的方法深入探讨差异性成分对饮片整体质量的影响,以及对各种信号通路的调控作用,该方法也与传统中医理论的辨证论治和整体观相一致。

5.3.3 基于饮片 Q-marker 的质量标准制定 饮片的质量标准研究中,采用标准对照药材是不合适的,应对同一中药的不同饮片分别制定标准对照饮片来进行质量控制。在薄层鉴别方面,《美国药典》中提倡采用多成分薄层色谱,即同一薄层色谱条件下鉴定出更多成分,提高效率,保护环境。目前《中国药典》2015 年版中,在部分中成药制剂中也采用了多成分薄层色谱法,应在中药材、饮片中推广。定量测定方面,可以采用一测多评方法对饮片 Q-marker 进行定量测定,以解决标准品价格昂贵、性质不稳定的缺点。同时,以标准对照提取物来进行定量也是很好的解决对照品问题的方法。指纹图谱技术将中药整体成分以一张图谱的形式直观地表达出来。并且同一中药的不同饮片在化学成分上有相似性,也有差异性,指纹图谱可以同时将二者体现出来,非常适用于从整体上控制饮片质量。

6 展望

中医药传统文化是我国古代先贤留给后人的一笔巨大财富。毛泽东曾讲过“中国对世界有三大贡献,第一是中医”。随着现代科学技术的发展,传统中医药理论正在用科学的知识来阐释其治病机制,并逐渐将这笔宝贵的财富推广到全球范围,近年来取得了显著成效。然而,我国中医药文化如同中国任何一种文化一样博大精深,其治病机制仍需要现代科研工作者不断探索,中药质量标准的制定也是一个不断修订与完善的过程,本文对目前中药质量标准的现状及进展进行了总结,呼吁中药质量标准领域的专家关注饮片在中药产品中的重要作用,并对如何进行饮片 Q-marker 的研究阐述了自己的观点和思路,以期得到更多同行的思考与探讨,加速推动饮片质量标准化的快速发展。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 张 伟. 2015 年版中国药典编制概况 [J]. 中国药典标准, 2015, 16(5): 323-325.
- [3] 魏惠珍, 罗小妹, 刘文霞, 等. 2015 版《中国药典》一部增修订概况 [J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(4): 115-119.
- [4] 陆兔林, 李金慈, 于江泳, 等. 中药标准物质在中药饮片质量控制中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 149-152.
- [5] 姜 华, 高 原, 杨景明, 等. 源于“整体观”思想的中药质量评价方法研究概述 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1027-1031.
- [6] 张贵君, 张春晖, 刘 炎. 中药质量标准与中药的科学发展 [J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(11): 15-16.
- [7] Guo N, Yang D, Wang X, et al. Metabonomic study of chronic heart failure and effects of Chinese herbal decoction in rats [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1362(1): 89-101.
- [8] Zhang W, Zhong T, Chen Y. LC-MS/MS-based targeted proteomics quantitatively detects the interaction between p53 and MDM2 in breast cancer [J]. *J Proteomics*, 2017, 152: 172-180.
- [9] Wyres K L, Holt K E. Klebsiella pneumoniae population genomics and antimicrobial-resistant clones [J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24(12): 944-956.
- [10] 王 刚, 曾 南, 杜士明, 等. 代谢组学在中药现代化研究中的应用进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(16): 1391-1393.
- [11] 朱 超, 胡 坪, 梁琼麟, 等. 代谢组学技术的整合运用及其在中药现代化中的应用展望 [J]. 药学报, 2008, 43(7): 683-689.
- [12] 钟 锋, 顾 健, 张亮亮, 等. 莪术药理作用的现代研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(13): 67-68.
- [13] 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.
- [14] 陈林伟, 秦昆明, 徐雪松, 等. 中药指纹图谱数据库的研究现状及展望 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3041-3047.
- [15] 周建良, 齐炼文, 李 萍. 色谱指纹图谱在中药质量控制中的应用 [J]. 色谱, 2008, 26(2): 153-159.
- [16] 张亚亚, 顾志荣, 丁军霞, 等. 当归不同药用部位近红外漫反射光谱指纹图谱研究 [J]. 中药材, 2015(7): 1413-1416.
- [17] 孙丽英, 杨天鸣, 王云英. 不同产地黄柏的近红外指纹图谱鉴别分析 [J]. 计算机与应用化学, 2008, 25(3): 329-332.
- [18] 陈 蓉, 陈 伟, 吴启南. 基于近红外指纹图谱的芡实

- 药材快速分析 [J]. 医药导报, 2014, 33(5): 653-657.
- [19] 李文颖, 孙国祥, 宋爱华. 中红外指纹图谱快速定量评价野木瓜片质量 [J]. 中成药, 2014, 36(6): 1329-1331.
- [20] 孙国祥, 李利锋, 孟令新, 等. 红外指纹图谱超信息特征数字化定量评价银杏叶片质量研究 [J]. 中南药学, 2014, 12(2): 152-157.
- [21] 韩晔华, 霍飞凤, 杨悠悠, 等. 中药指纹图谱研究的某些进展与展望 [J]. 色谱, 2008, 26(2): 142-152.
- [22] 邵建强. 中药指纹图谱的研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(6): 994-998.
- [23] 徐益清, 杨辉, 罗友华. 高效液相色谱指纹图谱在中药制药过程中的研究进展 [J]. 海峡药学, 2016, 28(2): 8-11.
- [24] 杨婷, 杨宜华, 杨菊云, 等. 白花蛇舌草LC-MS指纹图谱的研究 [J]. 中国医药导报, 2007, 4(5): 21-23.
- [25] 谢海燕, 黄文华, 宋艳刚, 等. 清毒安肾胶囊LC-MS指纹图谱与应用 [J]. 中药材, 2013, 36(9): 1518-1520.
- [26] 柏璐, 李伟东, 蔡宝昌, 等. 苍耳草水溶性成分指纹图谱LC-MS/MS研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(6): 576-578.
- [27] Chen L, Du J, Dai Q, *et al.* Prediction of anti-tumor chemical probes of a traditional Chinese medicine formula by HPLC fingerprinting combined with molecular docking [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 83(16): 294-306.
- [28] 夏于芬, 梁光平. 大数据背景下的中药现代化 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(21): 1-3.
- [29] Bates D W, Saria S, Ohno-Machado L, *et al.* Big data in health care: Using analytics to identify and manage high-risk and high-cost patients [J]. *Health Affairs*, 2014, 33(7): 1123-1131.
- [30] Liu X, Wang X, Wu L, *et al.* Investigation on the spectrum-effect relationships of Da-Huang-Fu-Zi-Tang in rats by UHPLC-ESI-Q-TOF-MS method [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3): 606-612.
- [31] 吴婉莹, 果德安. 中药整体质量控制标准体系构建的思路与方法 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 351-356.
- [32] 罗国安, 王义明, 曹进, 等. 建立我国现代中药质量标准体系的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2002, 4(4): 5-11.
- [33] 孙琴, 肖小河, 金城, 等. 中药质量控制和评价模式应多元化 [J]. 中药材, 2008, 31(1): 1-4.
- [34] 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.
- [35] 张海珠, 肖小河, 张伽伯, 等. 中药质量评控的第一要义: 效应当量一致性 [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1571-1575.
- [36] 肖小河, 黄璐琦, 马小军. 论中药和中药现代化的新内涵及其意义 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(3): 93-97.
- [37] 鄢丹, 肖小河, 金城, 等. 论中药质量管理模式的挑战与发展 [J]. 中草药, 2006, 37(6): 806-809.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 熊亮, 彭成. 基于中药质量标志物(Q-Marker)的基本条件研究益母草和赶黄草的Q-Marker [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2212-2220.
- [42] Zhao Z Z, Liang Z T, Chan K, *et al.* A unique issue in the standardization of Chinese materia medica: Processing [J]. *Planta Med*, 2010(76): 1975-1986.
- [43] 蔡皓, 秦昆明, 刘晓, 等. 中药饮片质量标准的研究现状及相关思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(3): 450-456.
- [44] Zhang C, Su J. Application of near infrared spectroscopy to the analysis and fast quality assessment of traditional Chinese medicinal products [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2014, 4(3): 182-192.