

## 中药质量控制的研究进展

余一鸣<sup>1,2</sup>, 胡永慧<sup>2,3</sup>, 韩立云<sup>4</sup>, 刘素香<sup>2</sup>, 陈常青<sup>2\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300193
2. 天津药物研究院, 天津 300193
3. 哈尔滨商业大学, 黑龙江 哈尔滨 150076
4. 天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂, 天津 300112

**摘要:** 中药质量控制研究一直是中药研究发展的关键, 中药质量标准决定着中药的安全性与有效性。由于中药成分复杂, 药效物质基础不明确等, 使得中药难以走向国际。面对这一难题, 现代中药学研究已经取得了不少令人瞩目的成果。利用高效液相色谱法、气相色谱法等对内在成分进行定量测定, 从单一指标到多指标, 并结合指纹图谱和药效关系的研究都已经有了很大的进展。质量标志物这一新概念的提出, 对中药质量控制研究提出了新要求, 有利于建立中药全程质量控制及质量溯源体系。为推动中药产业发展带来了新的希望。

**关键词:** 中药; 质量控制; 指纹图谱; 谱效关系; 质量标志物

**中图分类号:** R286.02      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2017)12-2557-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.12.030

## Research progress on quality control of Chinese materia medica

SHE Yi-ming<sup>1,2</sup>, HU Yong-hui<sup>2,3</sup>, HAN Li-yun<sup>4</sup>, LIU Su-xiang<sup>2</sup>, CHEN Chang-qing<sup>2</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
3. Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China
4. Lerentang Pharmaceutical Factory, Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300112, China

**Abstract:** The research on quality control of Chinese materia medica (CMM) has always been the key to the research and development of CMM. The quality standard of CMM determines the safety and effectiveness of CMM. As the effective ingredients of CMM, pharmacological material base is not clear, making it difficult to internationalization of traditional Chinese medicine. Faced with this problem, modern pharmacy research has made a lot of remarkable results. The determination of intrinsic components by high performance liquid chromatography, gas chromatography and so on, from single index to multi-index, combined with fingerprints and pharmacological effects of research have made a lot of progress. Quality markers of the new concept of the proposed quality standards for CMM put forward new requirements, is conducive to the establishment of quality control and quality traceability system of CMM, which brings new hope for the development of CMM industry.

**Key words:** Chinese materia medica; quality control; fingerprint; spectrum-effect relationship; quality marker

中药是我国传统中医药的重要组成部分, 是临床防病治病的最主要物质手段。中药质量标准的不完善是阻碍中药产业走向现代化与国际化的障碍。中药质量控制模式研究从最初依靠简单的外观性状观察和显微鉴别, 到具有专属性薄层定性鉴别和内在成分的定量检测方向发展。谢培山<sup>[1]</sup>最早将薄层色谱引入中药鉴定, 因其具有快速、简便等优点而

被广泛使用。高效液相色谱 (HPLC)、气相色谱 (GC)、质谱 (MS) 等方法及各种方法的联用也被广泛应用于中药质量标准的研究。指纹图谱与有效成分定量测定的结合、指纹图谱与药效关系的研究也推动了中药质量标准研究的发展。在定量指标方面, 由测定单一成分向测定多种成分发展。目前, 刘昌孝院士<sup>[2]</sup>提出了质量标志物的概念, 为中药质

收稿日期: 2017-03-11

作者简介: 余一鸣 (1991—), 女, 硕士研究生在读。Tel: 13555822755 E-mail: ysg6767@163.com

\*通信作者 陈常青, 男, 研究员, 硕士研究生导师。E-mail: chencq@tjipr.com

量控制的研究提出了新要求。本文以多指标定量测定、指纹图谱以及谱效关系和质量标志物等质量控制模式为脉络,对近几年的研究成果进行综述。

## 1 基于多指标定量测定的中药质量控制

单指标定量测定是对单味中药或中药制剂中的君药或其他药味的某一成分进行测定来控制药品的质量。单指标定量测定有一定的片面性,中药及中药复方成分复杂,根据中医理论,复方中药药效的发挥是各药味多种组分共同作用的结果,它们量的多少及比例关系会影响中药疗效,因此,多指标定量测定对于中药质量标准的建立有重要的意义,也受到了越来越多的关注,多指标定量测定可以更全面地对中药及中药复方进行质量控制。

### 1.1 一测多评法在中药质量控制中的应用

一测多评法是以测定一个简单且对照品易得的中药成分为基准,实现复方中其他多个成分同步测定的方法。其原理是以药材中某一特定组分为内标,采用 HPLC 内标法测定该组分的量,再通过相对校正因子计算出其他指标成分的量,并利用 HPLC 外标法进行同步测定,对计算值的正确性和可行性进行验证<sup>[3]</sup>。一测多评法具有检测成本低、分析效率高的优点。邹桂欣等<sup>[4]</sup>首次将一测多评法应用于中药复方制剂的质量控制中,以葛根素为参照物,建立冠脉康胶囊中该成分与大豆苷元及丹酚酸 B 的相对校正因子,并用相对校正因子计算大豆苷元及丹酚酸 B 的量,同时对一测多评的计算值与外标法实测值进行比较,并对不同品牌填料及不同长度的色谱柱进行考察,结果表明计算值与外标实测值之间均无显著性差异,符合中药的多指标质量评价模式的要求。李影雄等<sup>[5]</sup>以大黄素为内参照物,建立了芦荟大黄素、大黄酸和大黄酚与大黄素间的相对校正因子,分别采用外标法和一测多评法测定山楂消脂胶囊中 4 种蒽醌类成分的量,结果表明 2 种方法得出的值无显著性差异,验证了一测多评法的合理性、可行性和可重复性。大黄为山楂消脂胶囊中主要成分之一,主要含有大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、芦荟大黄素等蒽醌类成分,蒽醌类化合物具有泻下、利尿、抑菌作用,与此药消积除滞的主治功能相符,利用一测多评法对多个蒽醌类成分进行定量,能进一步保证该产品的疗效。杨博等<sup>[6]</sup>以五味子甲素为内标物,建立了其与五味子乙素、五味子丙素、五味子酯甲、五味子醇甲和连翘苷的相对校正因子,计算得到六味五灵片中各成分的量,

同时采用外标法测定,结果一测多评法的计算值与外标法的测定值  $RSD < 5\%$ ,表明一测多评法可用于六味五灵片的质量控制。张诚贤等<sup>[7]</sup>以脱水穿心莲内酯为内标,建立了其与穿心莲内酯、木香烯内酯和去氢木香内酯的相对校正因子,分别采用一测多评法和外标法测定止痢宁片中 4 个萜类内酯的量,结果显示在一定的线性范围内,一测多评法计算值与外标法实测值之间没有显著性差异,一测多评法质量评价模式可用于止痢宁片中 4 个萜类内酯的测定。一测多评法多用于同类成分的定量测定,对于中药复方制剂中不同类成分的定量测定还需进一步的探索。

### 1.2 色谱法在中药质量控制中的应用

1.2.1 GC GC 法是一种以气体为流动相的分析方法,具有高效快速、高选择性、高灵敏度、样品用量少、方法稳定性好、检测器种类多等特点,但其要求样品必须能够气化,因而适用于中药挥发性成分的研究。李同俊等<sup>[8]</sup>采用 GC 法同时测定万金香气雾剂中 5 种成分的量,结果显示 1,8-桉叶素、樟脑、芳樟醇、 $\beta$ -石竹烯、*L*-龙脑的质量浓度分别在  $0.007\ 38 \sim 0.073\ 8\ \text{mg/mL}$  ( $r=0.999\ 9$ )、 $0.041\ 0 \sim 0.410\ \text{mg/mL}$  ( $r=0.999\ 6$ )、 $0.034\ 2 \sim 0.342\ \text{mg/mL}$  ( $r=0.999\ 6$ )、 $0.060\ 8 \sim 0.608\ \text{mg/mL}$  ( $r=0.999\ 7$ )、 $0.125 \sim 1.245\ \text{mg/mL}$  ( $r=0.999\ 8$ ) 呈良好的线性关系,平均加样回收率分别为 98.3% ( $RSD=2.9\%$ )、99.0% ( $RSD=2.0\%$ )、99.7% ( $RSD=1.1\%$ )、97.2% ( $RSD=1.3\%$ )、98.8% ( $RSD=1.1\%$ )。万金香气雾剂是由萆澄茄、杠板归、艾纳香油及其他辅料制成的,1,8-桉叶素和芳樟醇为萆澄茄的主要成分,具有抗菌、驱虫、辟秽解毒和良好的透皮渗透作用;艾纳香油中含有  $\beta$ -石竹烯、樟脑、*L*-龙脑等成分,具有抗菌、镇痛、消炎、局部止痒等作用,均与此方主治功能相符。同时测定多种有效成分,有效完善了单一性指标对中药的质量控制。林林等<sup>[9]</sup>采用 GC 法对羚羊感冒片中  $\alpha$ -蒎烯、 $\beta$ -蒎烯、柠檬烯、薄荷酮、薄荷脑、胡薄荷酮和乙酸薄荷酯这 7 种挥发性成分进行测定,挥发性成分作为清热解表类药物发挥药效的主要成分,其量的高低直接影响药效,结果在 17 批样品中,仅 8 批样品检测出所有 7 种成分,有 4 批样品测得的成分少于 4 种,有 1 批上述成分均未检出,结果表明羚羊感冒片质量状况不理想,故有必要对羚羊感冒片的生产工艺进行优化,对其挥发油中的挥发性成分进行测定,并且有关政府部门需加强监管,以

保证市场上羚羊感冒片的质量。

**1.2.2 HPLC** HPLC 法在中药的质量控制中已经被广泛使用,具有操作简单、快速、高效、高灵敏度的特点,并且对于挥发性低、热稳定性差、相对分子质量大的高分子化合物以及离子型化合物尤为适合。何燕飞等<sup>[10]</sup>采用 RP-HPLC 法同时测定白头翁汤中 8 种成分的量,结果显示秦皮甲素、黄柏碱、秦皮乙素、表小檗碱、巴马汀、黄连碱、盐酸小檗碱、白头翁皂苷 B4 分别在 0.5~160、64~640、0.75~150、0.5~100、1.35~550、0.12~140、0.7~140、0.5~170 ng/mL 质量浓度内线性关系良好,平均回收率均大于 96%,RSD 均在 2.5% 以下。秦皮甲素具有抗炎、抗菌、抗凝血、镇痛等作用;秦皮乙素是一种抗菌药,对痢疾杆菌有抑制作用,同时有平喘、祛痰作用;黄柏碱有抗炎作用;表小檗碱与巴马汀具有抗菌、抗炎的作用;盐酸小檗碱为广谱抗菌药,主要用于志贺菌、链球菌、葡萄球菌、毛癣菌等引起的感染;黄连碱具有对胃黏膜的保护作用、免疫调节作用和抗肾炎作用;白头翁皂苷 B4 具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、舒张血管等作用。这些成分与白头翁汤热毒血痢的主治功能相符,同时对这些成分进行测定,能更好保证药品的疗效。陈帅等<sup>[11]</sup>建立了高效液相色谱-二极管阵列检测器(HPLC-DAD)法同时测定四季三黄丸中 9 种成分的量,结果栀子苷、黄芩苷、黄芩素、巴马汀、大黄酸、汉黄芩素、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚质量浓度分别在 15~225  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 8$ )、8~120  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 3$ )、7~105  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 6$ )、10~150  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 3$ )、20~300  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 5$ )、6~90  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 7$ )、5~75  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 6$ )、15~225  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 5$ )、21~315  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 4$ ) 内线性关系良好,平均回收率 98.82%~100.85%,RSD 均小于 2.0%。黄芩苷、黄芩素具有利尿、抗炎、解痉作用,栀子苷具有解热、抗炎作用,蒽醌类化合物具有泻下、利尿、抑菌作用,巴马汀具有抑菌、抗炎作用,这些成分与四季三黄丸的消炎退热、通便利水的功能主治相符,同时测定这些成分的量,更进一步保障了该品种的疗效。

超高效液相色谱(UPLC)法是一种以小颗粒填充色谱柱和超高压系统的新型液相色谱技术<sup>[8]</sup>,与传统的 HPLC 相比,UPLC 具有高分离度、高速度和灵敏度的优点。此外,UPLC 法可在很宽的体积

流量和反压下进行高效的分离工作,并获得较好的结果,因而表现出广阔的应用前景,成为中药质量控制的有效方法之一<sup>[12]</sup>。罗晨煖等<sup>[13]</sup>建立了 UPLC 法同时测定六味香连胶囊中 5 种成分的量,结果显示柚皮苷、橙皮苷、盐酸小檗碱、和厚朴酚、厚朴酚的质量浓度分别在 3.78~189.20  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 5$ )、1.28~64.00  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 5$ )、26.78~1339.20  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 7$ )、1.48~74.00  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 5$ )、1.33~66.60  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 9$ ) 内呈良好的线性关系,平均加样回收率分别为 98.8%、99.0%、99.6%、98.7%、100.1%,RSD 分别为 1.7%、1.6%、1.4%、2.2%、1.6%。柚皮苷与橙皮苷具有抗炎、镇痛、利尿、抗病毒、抗肿瘤等药理作用,盐酸小檗碱为广谱抗菌药,主要用于志贺菌、链球菌、葡萄球菌、毛癣菌等引起的感染,厚朴酚与和厚朴酚具有抗菌、抗炎、镇痛、止泻等药理活性,这些成分均与六味香连胶囊祛暑散寒、化滞止痢的主治功能相符,对这些成分的同时测定能更全面地为其质量标准的制定提供依据。李耿等<sup>[14]</sup>采用 UPLC 同时测定乐脉颗粒中主要成分没食子酸、丹参素、原儿茶醛、绿原酸、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A 的量,结果表明此方法快捷、准确、重复性好,可较全面地控制乐脉颗粒的质量。UPLC 扩展了液相色谱的使用范围。

### 1.3 近红外光谱技术在中药质量控制中的应用

近红外光谱技术是近年来新兴的一种绿色分析技术,扫描 1 张光谱可以获得样品的多种信息,与传统分析技术相比,近红外光谱分析技术具有高效、便捷、无损、环保、无前期预处理、无污染、无破坏性等诸多优点,已经广泛用于中药的质量控制<sup>[15-16]</sup>。白雁等<sup>[17-18]</sup>应用近红外光谱技术结合偏最小二乘法(PLS),对酒炖熟地黄饮片中的还原糖进行了定量分析,测定结果令人满意;并对青翘中连翘苷、连翘酯苷 A 及醇浸出物的量进行测定,为中药的快速质量控制提供了参考。徐冰等<sup>[19]</sup>将近红外分析技术应用于玉米中 4 个组分和连翘中 2 个活性成分的分析,结果表明多目标遗传算法配合自适应建模策略可保证优化收敛于全局最优解。张钰莹等<sup>[20]</sup>通过采集粉末状云芝提取物近红外光谱,经预处理和波段选择,结合间隔偏最小二乘法(iPLS)和反向区间偏最小二乘法(Bi-PLS),建立并优化云芝提取物多糖量检测模型。结果表

明,光谱区间为  $9\,365.92\sim 8\,918.76\text{ cm}^{-1}$  和  $5\,341.48\sim 4\,894.32\text{ cm}^{-1}$ ,二阶导数(SD)预处理后,建立的 Bi-PLS 模型更优,其校正决定系数(Rcal)、校正均方根差(RMSECV)、验证决定系数(Rval)和验证均方根差(RMSEP)可分别达到 0.908 9、0.007 81、0.987 9 和 0.002 92。该模型可以更有效地优选建模所需波段,降低模型复杂度,降低多糖量的检测成本,提高检测效率,实现云芝提取物多糖量的快速、无损检测。刘雪松等<sup>[21]</sup>在感冒灵颗粒浓缩设备上安装在线红外检测系统,采集过程样品光谱,测定样品中绿原酸和蒙花苷的量、固含量、相对密度,建立 PLS 模型,将模型导入近红外光谱工作站,通过与控制系统的连接,实时地自动检测浓缩过程中药液各关键性指标,结果显示绿原酸和蒙花苷的量、固含量、相对密度 4 个指标的模型相关系数分别为 0.963、0.989、0.993 和 0.918,预测偏差分别为 3.71%、4.28%、4.17%、0.24%;此近红外光谱检测系统能在感冒灵颗粒生产浓缩过程中对关键性指标进行自动化实时检测,对过程质量监测具有实际意义。

## 2 基于多指标定量测定结合指纹图谱的中药质量控制

指纹图谱是基于对中药物质群整体作用的认知,借助光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<sup>[22]</sup>。指纹图谱包括了对已知成分和未知成分的分析,反映的化学成分信息(具体表现为相对保留时间和相对峰面积)具有高度特异性和选择性,可较充分地反映出中药复杂混合体系中各种化学成分量分布的整体状况,尤其是在现阶段有效成分绝大多数没有明确的情况下,能够结合各种色谱、光谱、波谱手段<sup>[23]</sup>,特征性地鉴定中药的真伪与优劣,成为中药自身的“化学条码”<sup>[24]</sup>。刘永利等<sup>[25]</sup>利用 GC 法建立了复方麝香注射液的特征图谱,得到 6 个特征峰,且 10 批样品与对照图谱相似度在 0.91 以上,并同时测定了薄荷脑、冰片、百秋李醇、麝香酮、 $\alpha$ -细辛脑这 5 种主要成分的量,这 5 种成分在各自质量浓度范围内线性关系良好, $r$  均为 0.999 9,回收率在 95.1%~102.6%,RSD 均小于 3.0%,方中麝香为君药,主要含有麝香酮,佐使药石菖蒲、郁金、广藿香主要含挥发油,特征图谱结合多成分定量测定质量控制模式能较好地体现复方麝香注射液的整体质量状

况。逯雯洁等<sup>[26]</sup>利用 HPLC 建立了二十五味珍珠丸的特征图谱,共得到了 17 个特征峰,同时测定了没食子酸、桂皮醛、丁香酚、胡椒碱、木香烯内酯、去氢木香内酯、去氢二异丁香酚 7 种有效成分,实验结果提示其特征图谱可以有效鉴别制剂中多种有效成分,对进一步保证该制剂质量有着重要的意义。张石宇等<sup>[27]</sup>利用 HPLC 建立了 12 批葛根芩连结肠定位片的指纹图谱,共检测出 35 个共有峰,12 批制剂相似度均大于 0.9,同时测定了复方中 7 个成分的量,葛根素、大豆苷、黄芩苷、汉黄芩苷、盐酸巴马汀、盐酸巴马汀和甘草酸铵在 12 批样品中具有均一性和稳定性,通过对葛根芩连结肠定位片指纹图谱与药材相关性研究,明确了制剂主要对应的药材来源,对全面控制制剂质量和药材质量及深入的药效研究提供了依据。秦建平等<sup>[28]</sup>采用 LC/Q-TOF/MS 方法指认了双鱼颗粒(SG)指纹图谱中的 14 个共有峰,其中 7 个共有峰经对照品比对,分别为芍药苷、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B、异绿原酸 C 和新绿原酸,并对这 7 个成分进行了定量分析,平均回收率在 97.8%~101.8%,RSD 均小于 2%,所测定的 7 个指标成分分别为金银花、艾叶中的酚酸类成分和赤芍中的单萜类成分,具有较广泛的药理活性,通过对其定量测定结合指纹图谱的研究,更加保证了制剂生产的稳定性。苏建等<sup>[29]</sup>建立了清火栀麦胶囊 HPLC 特征图谱,得到 9 个主要色谱峰,定量测定的栀子苷、穿心莲内酯、脱水穿心莲内酯分别在  $0.020\sim 2.022$ 、 $0.016\sim 6.431$ 、 $0.019\sim 7.577\text{ }\mu\text{g}$  内线性关系良好,平均回收率分别为 98.3%(RSD=1.8%)、97.2%(RSD=1.7%)、99.7%(RSD=2.4%),实验建立的特征图谱可对样品中的栀子、穿心莲进行特征识别,测定方法可对穿心莲内酯、脱水穿心莲内酯和栀子苷的量进行分析,分别从定性与定量 2 个方面对清火栀麦胶囊的质量进行控制,更加保障了产品的疗效。

## 3 基于谱效学的中药质量控制

在现有技术条件下,中药指纹图谱技术的应用实现了中药中化学成分定性、定量分析的最大化,从而对中药质量进行整体评价<sup>[30]</sup>。但指纹图谱也有自身的缺点,如仅反映中药化学信息,不能直接体现中药药理活性信息,难以有效评价中药的药效<sup>[31]</sup>,因此众多学者开展了中药谱效关系研究,即用化学计量学方法将中药指纹图谱中的化学

成分变化与中药药效结果联系起来,研究它们的相关性,找出与药效活性相关的活性成分群,从而建立反映中药内在质量的质量评价体系<sup>[32]</sup>。罗欢等<sup>[33]</sup>建立了陈皮 SFE-CO<sub>2</sub> 萃取物的 GC 指纹图谱,采用双变量相关分析法研究了所建立陈皮 SFE-CO<sub>2</sub> 萃取物指纹图谱与化痰、抗炎和助消化作用的谱效关系,根据关联度与对应成分药理作用贡献程度呈正比的原则,说明陈皮脂溶性成分中分别有 10 个、14 个、2 个化合物在化痰、抗炎和助消化作用中可能起到非常重要的作用,初步揭示了陈皮 SFE-CO<sub>2</sub> 萃取物发挥上述 3 种药理作用的物质基础,分析结果表明,萃取物中量最高的右旋柠檬烯与化痰作用的关联度最大,与抗炎及胃排空作用关联度最大的成分分别为  $\beta$ -萜荜澄茄烯和香茅醛。崔方等<sup>[34]</sup>测定了 12 批红芪药材水提部位的 HPLC 指纹图谱及其提高免疫功能的活性,采用 PLS 法将 HPLC 图谱的各组分峰面积与提高免疫功能药效指标相关联,结果得出红芪药材水提部位具有明显提高免疫功能的活性,不同来源的红芪药材提高免疫功能的活性不同,谱效关系研究表明常用于表征红芪质量的腺苷、芒柄花苷、金雀异黄酮、芒柄花素、美迪紫檀素等指标化合物对红芪提高免疫功能的活性未表现出积极作用,这也说明在评价红芪的免疫功能药效时,以上述成分控制红芪药材的质量存在质疑,需进一步探讨。窦志华等<sup>[35]</sup>一方面采用已建立的方法测定茵陈蒿汤不同方剂配伍含药血清 HPLC 指纹图谱;另一方面建立 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 HL-7702 肝细胞损伤模型,并对不同方剂配伍含药血清进行保肝作用药效评价,最后分别采用双变量相关性分析和多元回归分析,指认含药血清指纹图谱中与药效相关的色谱峰,结果表明茵陈蒿汤保肝作用的药效物质主要包括来源于大黄的蒽醌类成分及其体内代谢产物、来源于栀子的环烯醚萜类成分及其体内代谢产物和西红柿酸类成分体内代谢产物,其中 1 个蒽醌类成分体内代谢产物活性较强。刘雪梅等<sup>[36]</sup>采用 HPLC 建立了 7 个厂家雷公藤多苷片指纹图谱,得到了 11 个共有峰,选择二甲苯致小鼠耳肿胀炎症模型进行抗炎药效学研究,并采用灰色关联度分析法研究 11 个共有峰与其抗炎药效的相关性,结果表明不同厂家雷公藤制剂指纹图谱不同,抗炎药效亦不同,是共有峰所代表的化学成分群综合作用的结果,将两者进行关联度分析结果显示,各峰与药效的关联度不等,对药效的贡献强弱不同。李生茂等<sup>[37]</sup>采用 GC-MS

法建立 18 批不同产地砂仁挥发油的指纹图谱,以醋酸致小鼠扭体实验研究其镇痛作用,运用灰色关联度法研究谱效关系,结果显示 GC-MS 指纹图谱中有 7 个共有峰,与挥发油的镇痛作用有一定关联(关联度 0.858~0.718),大小依次为樟脑>乙酸龙脑酯>龙脑>匙叶桉油烯>*D*-柠檬烯>蒎烯>月桂烯,表明砂仁挥发油的镇痛作用不仅是其中主要化学成分乙酸龙脑酯发挥功效,还受其他成分的影响,是多组分联合效应的结果,但这些成分在砂仁镇痛的过程中究竟起到了何种作用还有待于进一步的考察,结合前期研究发现,砂仁镇痛活性的相关成分同时也具有抗炎活性,但与 2 种药理作用关系的密切程度有差异,故有必要在结合活性评价的结果,并明确其与砂仁主要功效关系密切程度的基础上,引入多个指标,以更好地控制砂仁药材的质量。许俊洁等<sup>[38]</sup>建立了 15 个批次神农香菊挥发油的指纹图谱,确定了 15 个共有色谱峰,并对共有峰进行了化学成分鉴定,对 15 批次神农香菊挥发油、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)及维生素 E 的体外抗氧化能力进行研究,体外抗氧化实验表明清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)能力从强至弱的顺序为 BHT、神农香菊挥发油、维生素 E,且各个浓度的神农香菊挥发油都对 DPPH 有清除作用,随着浓度的增加清除率也增大,15 个共有色谱峰与抗氧化活性均存在一定的关联度,关联度在 0.68~0.79,其中各成分与抗氧化活性间的关联度大小顺序为甜没药萜醇氧化物、安息香酸苄酯、 $\beta$ -桉叶醇、桉油烯醇、甜没药醇、 $\alpha$ -环氧化红没药烯、乙酸氧化芳樟醇酯、金合欢烯、棕榈酸、脱氢芳樟醇、蛇床烯、蛇床烯醇、1.3.3-薄荷属三烯、芳樟醇、*p*-伞花烃,该研究初步探讨了神农香菊挥发油指纹特征峰对抗氧化作用的贡献度,为神农香菊药用物质基础研究、药效评价及质量标准制定提供了科学依据与参考。

#### 4 基于质量标志物(Q-marker)的中药质量控制

刘昌孝院士<sup>[2]</sup>首次提出质量标志物的概念,指出中药 Q-marker 是存在于中药材和中药产品(如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂)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。中药 Q-marker 是中药质量的标示性物质,与中药的有效性密切相关,而中药饮片标准汤剂是中药临床应用的基础标准形式,是中药有效性溯源的核心环节,根据中药 Q-marker 的定

义, 提出以中药饮片标准汤剂为核心样本进行质量研究, 确定了标准汤剂或标准提取物的制备、指纹图谱的建立、以生物效应为导向的质量标志物的确定和标志物的定性定量研究 4 个步骤的研究过程。张铁军等<sup>[39]</sup>通过对延胡索化学成分生源途径及成分特异性分析和药效、药性、药动学研究及其物质基础的相关性分析, 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 Q-marker, 使用外标法和一测多评法对 Q-marker 进行测定, 初步发现其量从高到低依次为去氢延胡索甲素 > 9-海罂粟碱 > 延胡索甲素 > 延胡索乙素 > 黄连碱 > *d*-四氢药根碱 > 巴马汀, 采用 HPLC 法建立了醋延胡索药材的指纹图谱, 并进行了方法学考察, 包括色谱条件和系统适用性试验、精密度、稳定性、重复性试验等, 结果均符合要求, 采集了 14 个批次的醋延胡索药材指纹图谱, 用《中药色谱图的指纹图谱评价系统》软件 (2004A) 进行色谱峰的匹配, 计算了 14 批醋延胡索药材的相似度, 并采用主成分分析和系统聚类法对醋延胡索药材进行了分类研究, 选取其中 11 批醋延胡索药材制定了标准指纹图谱, 并采用 HPLC-Q/TOF-MS 方法及与对照品比对, 对主要指纹峰进行了指认。张铁军等<sup>[40]</sup>从中药的基本属性、理论的基本概念、术语出发, 并与中医辨证论治、治则、治法、配伍规律、药性理论等中医药理论的核心内容相关联, 提出基于“性-效-物”三元论的基本认识, 建立中药药效物质基础、作用机制及 Q-marker 的研究策略和研究模式, 以元胡止痛滴丸为例进行示范性研究, 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元胡止痛滴丸的 Q-marker, 可用于进一步的质量标准研究。熊亮等<sup>[41]</sup>基于中药 Q-marker 的研究模式, 从药效物质基础研究、化学成分专属性研究、化学结构和生物活性研究、可测性研究、指纹图谱研究 5 个方面, 介绍了益母草和赶黄草 Q-marker 的研究过程, 赶黄草酮 B 等可作为赶黄草代表性的 Q-marker, 益母草碱等可作为益母草代表性的 Q-marker, 为质量标准研究提供了依据。

## 5 结语与展望

中药质量控制研究一直是中药产业研究发展的关键。近年来, 随着中药现代化进程的加快, 带动了中药质量控制研究从初级向更深层次迈进。现代技术手段与方法已经取得了许多成果, 但依然存在

问题, 如近红外光谱技术多数停留在实验室规模, 往往忽略了实际的问题; 一测多评法多用于同类物质的定量, 对于不同类成分的定量还需进一步的探索。随着科学技术的发展, 相信这些问题都将得到解决, 各学科的交叉融合与促进也将为中药质量控制研究带来新的生机。Q-marker 的提出, 为中药质量控制提出了新要求, 同时也带来了新的思路, 所建立的思维模式和研究方法着眼于生产全过程的物质基础的特有性、差异性、动态变化和质量的传递性、溯源性, 有利于建立中药全程质量控制及质量溯源体系<sup>[2]</sup>。中药质量控制研究将日趋完善、系统, 逐步实现中药产业现代化与国际化。

## 参考文献

- [1] 谢培山. 中药质量控制模式的发展趋势 [J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(3): 188-191.
- [2] 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.
- [3] 刘凯, 魏颖, 刘洋洋, 等. “一测多评”法在中药质量评价中的研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2013, 27(6): 81-84.
- [4] 邹桂欣, 尤献民, 张颖, 等. 一测多评法在冠脉康胶囊多种成分检测中的应用研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(15): 1828-1831.
- [5] 李影雄, 李子鸿, 刘东文, 等. 山楂消脂胶囊中大黄蒽醌类成分一测多评法的建立 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(1): 89-92.
- [6] 杨博, 郜红利. 一测多评法检测六味五灵片中 6 种成分的含量 [J]. 中国药师, 2016, 19(10): 1859-1863.
- [7] 张诚贤, 杨红霞, 陈褚建, 等. 一测多评法同时测定止痛宁片中 4 个萜类内酯的含量 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(12): 2158-2162.
- [8] 李同俊, 贾金燕, 伍庆, 等. GC 法同时测定万金香气雾剂中 5 种成分 [J]. 中成药, 2016, 38(10): 2172-2175.
- [9] 林林, 刘广楨, 刘洪超, 等. GC 法同时测定羚羊感冒片中 7 种成分 [J]. 中成药, 2016, 38(9): 1947-1951.
- [10] 何燕飞, 闫先超, 康佑汐, 等. RP-HPLC 法同时测定白头翁汤中 8 种成分 [J]. 中成药, 2016, 38(9): 1943-1947.
- [11] 陈帅, 王慧竹, 薛健飞, 等. HPLC-DAD 法同时测定四季三黄丸中 9 种成分 [J]. 中成药, 2016, 38(8): 1727-1731.
- [12] 郝桂明, 唐素芳. 超高效液相色谱在药物分析中的应用 [J]. 天津药学, 2009, 21(6): 64.
- [13] 罗晨媛, 罗跃华, 陈伟康, 等. UHPLC 法同时测定六味香连胶囊中 5 种成分 [J]. 中成药, 2016, 38(3): 556-559.
- [14] 李耿, 王秀丽, 刘金欣, 等. UPLC 法同时测定乐脉

- 颗粒中 11 种成分 [J]. 中草药, 2013, 44(11): 1435-1439.
- [15] 战 皓, 柳梦婷, 方 婧, 等. 近红外分析技术在中药鉴定和含量测定中的应用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 231-234.
- [16] 李 真, 周立红, 叶正良, 等. 近红外光谱分析技术在药物质量分析中的应用进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4):686-692
- [17] 白 雁, 贾 永, 王 东, 等. 应用近红外漫反射光谱技术测定酒炖熟地黄中的还原糖含 [J]. 中药材, 2006, 29(10): 1035-1038.
- [18] 白 雁, 段小彦, 雷敬卫, 等. 近红外漫反射光谱法在青翘含量测定中的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 111-114.
- [19] 徐 冰, 王 星, Dhaene T, 等. 基于遗传算法的多目标最小二乘支持向量机在近红外多组分定量分析中的应用 [J]. 光谱学与光谱分析, 2014, 34(3): 638-642.
- [20] 张钰莹, 王星丽, 涂红艳, 等. 基于近红外漫反射光谱的云芝提取物多糖含量快速检测研究 [J]. 核农学报, 2017, 33(4): 736-742.
- [21] 刘雪松, 陈佳善, 陈国权, 等. 近红外光谱法结合自动化控制系统在感冒灵颗粒浓缩过程中的在线检测技术研究 [J]. 药学学报, 2017, 52(3): 462-467.
- [22] 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.
- [23] Yu F, Kong L, Zou H, *et al.* Progress on the screening and analysis of bioactive compounds in traditional Chinese medicines by biological fingerprinting analysis [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2010, 13(10): 855-868.
- [24] 孙国祥, 胡玥珊, 智雪枝. 用复杂性科学原理揭示中药指纹图谱的本质特征 [J]. 中南药学, 2008, 6(5): 600-605.
- [25] 刘永利, 袁 浩, 李冬梅, 等. 复方麝香注射液特征图谱及 5 种主要成分的含量测定 [J]. 中国药师, 2015, 18(12): 2036-2038.
- [26] 逯雯洁, 王慧春, 海 平, 等. 高效液相色谱法同时测定二十五味珍珠丸中 7 种成分及其特征图谱 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(21): 1885-1890.
- [27] 张石宇, 宋信莉, 刘 文, 等. 葛根芩连汤定位片 HPLC 指纹图谱定性及定量分析 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5025-5029.
- [28] 秦建平, 郎 悦, 李家春, 等. 基于指纹图谱分析和多成分同时定量的双鱼颗粒质量评价研究 [J]. 中草药, 2016, 47(19): 3426-3431.
- [29] 苏 建, 刘永利. 清火栀麦胶囊 HPLC 特征图谱的建立和 3 种成分的测定 [J]. 中成药, 2016, 38(4): 810-815.
- [30] 国家药品与食品监督管理局. 中药注射剂指纹图谱研究的技术要求 (暂行) [EB/OL]. [2000-08-15]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0237/15768.html>.
- [31] 孔晓妮, 马 晶, 沈 伟. 谱-效关系在中药质量控制中的应用及问题分析 [J]. 药学研究, 2016, 35(10): 607-609.
- [32] 李 戎, 闫智勇, 李文军, 等. 创建中药谱效关系学 [J]. 中医教育, 2002, 21(2): 62.
- [33] 罗 欢, 卞 海, 韩燕全, 等. 陈皮提取物多种药效作用的谱效关系研究 [J]. 山西中医学院学报, 2016, 17(5): 22-25.
- [34] 崔 方, 韩增护, 刘小花, 等. 红芪提高免疫功能活性部位的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2016, 47(1): 101-105.
- [35] 窦志华, 罗 琳, 候金燕, 等. 基于方剂配伍含药血清“谱-效关系”的茵陈蒿汤保肝作用药效物质研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(22): 1968-1972.
- [36] 刘雪梅, 林 兵, 刘志宏, 等. 雷公藤制剂抑制小鼠耳肿胀谱效关系研究 [J]. 中成药, 2016, 38(2): 425-427.
- [37] 李生茂, 叶 强, 敖 慧. 砂仁挥发油 GC-MS 指纹图谱与其镇痛作用的关系 [J]. 中成药, 2016, 38(2): 346-350.
- [38] 许俊洁, 卢金清, 李肖爽, 等. 神农香菊挥发油体外抗氧化活性的谱效关系研究 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(10): 1823-1830.
- [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.