

• 中药质量标志物 •

基于“五原则”的复方中药质量标志物（Q-marker）研究路径

张铁军^{1,3}, 白 钢², 陈常青¹, 许 浚¹, 韩彦琪¹, 龚苏晓¹, 张洪兵¹, 刘昌孝^{1,3*}

1. 天津药物研究院 中药现代制剂与质量控制技术国家重点实验室, 天津 300193

2. 南开大学药学院 药物化学生物学国家重点实验室, 天津 300071

3. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 中药质量标志物（Q-marker）是近年来提出的中药质量评价与质量控制的核心概念，自提出后我国科技工作者广泛开展了中药质量标志物的相关研究，但迄今为止，大多数研究仍仅限于单味药材和饮片的质量标志物研究，尚不能全面反映质量标志物概念的所用要素。基于中药质量标志物的定义和基本要求，从质量传递与溯源、成分特有性、成分的有效性、成分可测性以及复方配伍环境 5 方面，系统论述了中药质量标志物的 5 要素的科学内涵及其发现和确定的原则、思路和方法，提出基于“五原则”的复方中药质量标志物研究和发现的路径，并以代表性的研究实例，为中药质量标志物的研究和发现提供系统的研究思路和范例。

关键词: 复方中药；质量标志物；中药质量标志物五原则；质量传递与溯源；研究路径

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253 - 2670(2018)01 - 0001 - 13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.01.001

Research approaches of quality marker (Q-marker) of Chinese materia medica formula based on “five principles”

ZHANG Tie-jun^{1,3}, BAI Gang², CHEN Chang-qing¹, XU Jun¹, HAN Yan-qi¹, GONG Su-xiao¹,
ZHANG Hong-bing¹, LIU Chang-xiao^{1,3}

1. National and Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300071, China

3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Q-marker of Chinese materia medica (CMM) is a latest proposed core concept of CMM quality evaluation and quality control. A wide range of relevant researches on the Q-marker have been carried out by science and technology workers since the concept was put forward. However, to date, most studies are still limited to Q-marker studies of single herbs and pieces and cannot fully reflect all the elements of the concept of Q-marker. In this paper, the scientific connotation of five elements and the principles, ideas and approaches for the discovery and determination of CMM Q-marker were systematically discussed from the perspectives of quality transmissibility and traceability, ingredient specificity, component validity, component measurability, and formula compatibility environment. Moreover, research approaches of Q-marker of CMM formula based on “five principles” were proposed. The examples of representative researches provide a systematic research idea and reference for the research and discovery of CMM Q-marker.

Key words: Chinese materia medica (CMM) formula; quality marker; five principles of quality marker of CMM; quality transmissibility and traceability; research approach

收稿日期: 2017-12-27

基金项目: 国家自然科学基金重点项目资助 (81430096); 国家中药标准化项目资助 (ZYBZH-C-AH-02)

作者简介: 张铁军, 研究员。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

*通信作者 刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

中药质量是中药临床疗效的保障，是中药产业发展的生命线。中药质量研究历来是行业关注的焦点，中药质量标准和质量控制研究和应用是关系到中医药科学和产业发展的国家战略问题。近年来，我国中药科技工作者为中药质量控制做了大量的工作，中药质量研究水平也有了长足的进步，但仍未能满足日益提高的质量控制的要求。特别是中药药效物质基础研究薄弱，致使质量控制指标与中药的有效性关联性不强；质量控制指标专属性差，以同一指标成分评价不同药材的质量，难以反映不同药材的质量特质；单一指标成分难以表征中药复杂体系质量属性的完整性，万分之几的含量限度更是差强人意。虽然业内科技工作者做了大量的研究工作，但由于缺少系统的思路统领，大多数研究都是针对某个局部或点的问题，致使研究工作呈现碎片化，重复性研究现象严重，不能有效地解决行业发展的共性问题。

为提升我国中药产品质量和质量控制水平，刘昌孝院士针对中药生物属性、制造过程及配伍理论等自身医药体系的特点，于 2016 年提出中药质量标志物（Q-marker）的新概念^[1]。中药质量标志物概念的提出，针对中药生物属性、制造过程及配伍理论等自身医药体系的特点，整合多学科知识，提出核心质量概念，以此统领中药质量研究，进一步密切中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度；所建立的思维模式和研究方法着眼于全过程物质基础的特有、差异、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。由此引起学术界、产业界的重视，并纷纷在质量标志物核心概念统领下开展相关研究^[2-15]，但迄今为止，大多数研究仍主要针对单一药材的质量标志物的研究，尚未有针对复方中药的质量标志物研究的思路和方法的提出。

质量标志物的定义中明确了其基本条件：(1) 存在于中药材和中药产品中固有的次生代谢物，或加工制备过程中形成的化学物质；(2) 来源某药材（饮片）特有的而不是来源于其他药材的化学物质；(3) 有明确的化学结构和生物活性；(4) 可以进行定性鉴别和定量测定的物质；(5) 按中医配伍组成的方剂“君”药首选原则，兼顾“臣”“佐”“使”药的代表性物质。概而言之，质量标志物的研究和确定应基于有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的“五原则”，既反映了与有效性和安全性的关

联关系，又体现中药成分的专属性、差异性特征，特别是基于方-证对应的配伍环境，体现针对疾病的中药有效性表达方式及其物质基础的客观实质。按照质量标志物的概念和中药临床运用形式，复方中药更能反映质量标志物的有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的所有要素要求，也更具有临床价值和建立全程质量控制体系的可行性。为此，本文提出基于“五原则”的复方中药质量标志物的研究路径，并以疏风解毒胶囊、元胡止痛滴丸等研究为例，概述本课题组的研究范例，以期从中药质量标志物的完整性视角提供可参考的研究路径和方法。

1 基于质量传递与溯源的中药质量标志物研究路径

1.1 质量传递与溯源研究的意义及物质组辨识方法

中药化学成分是其功效表达的物质基础，是反映中药质量的客观实质。中药不同于化学药物，其原料来源于生物有机体，并且，经历药材采收加工、饮片炮制、提取纯化以及制剂成型工艺等复杂的药物制备过程，药物传输及体内过程也具有多组分的交互作用的特点。因此，中药质量控制应着眼于中药形成的全过程，建立基于质量传递与溯源的全程质量控制体系。

1.1.1 植物中的“生物合成成分” 中药原料为天然生物有机体，其中，绝大多数来源于植物（约占 87%），中药的有效成分多为植物的次生代谢产物，不同植物具有不同遗传物质基础和生物合成途径，因而形成各异的次生代谢产物，故称之为“植物中的生物合成成分”。次生代谢产物的种类、含量及各成分之间的相对比例是决定中药有效性和质量优劣的核心内涵。从质量要素的传递与溯源角度，植物中的生物合成成分是中药形成的第一环节，是优质药材选育、产地选择及栽培技术规范化重点关注的环节，因此，又有中药生产“第一车间”之称，是“药材好，药才好”的根本保证。

1.1.2 药材中的“原有成分” 根据药用目的，对植物的器官（根、茎、叶、花、果实、种子等）进行采收和产地加工，才能形成药材，相对于加工炮制后的饮片和提取制备后的制剂，药材是初始原料，故将药材中的成分称之为“原有成分”。植物的不同物候期其次生代谢产物的合成和积累差异很大，采收时间直接决定成分的含量；产地加工方式方法也对药材成分种类和含量产生影响。大多数含挥发性成分的药材，在干燥晾晒的过程中有效成分挥发散失；根茎类药材切制时需浸润，水溶性成分容易损失；

一些苷类成分在适当的条件下（如一定的温度、湿度）会酶解成苷元。

1.1.3 饮片中的“转化成分” 饮片是中药临床运用的原料，药材通常需要一定的加工炮制形成饮片后才能临床运用或作为制药工业原料投料生产，饮片加工炮制后成分发生变化，产生减毒增效、改变药性、有助煎出等作用，使其更能符合配伍的需要，达到临床治疗疾病的目的。炮制过程中成分的变化非常普遍，相对于药材，对饮片中的成分称之为“转化成分”。如大黄炮制使结合型蒽醌转化为游离型蒽醌，缓解其泻下作用，增加其补益作用；乌头、附子等炮制后降低其二萜双酯型生物碱的含量，降低其毒性；延胡索醋制后，改变其生物碱的存在形式，有利于生物碱类成分的煎出。

1.1.4 制剂中的“原型成分” 中药材经提取纯化等制备工艺制成中药复方制剂，因此，中药制备过程既有有效性（药效物质基础）的获取，又有去粗取精、去伪存真的过程，是中药质量传递与溯源的

重要环节。制剂中的成分既是饮片原料化学成分的获取和传递的结果，又是入血成分及其代谢产物的来源，故称之为“原型成分”。制剂中的原型成分是质量控制的主要指标，其上溯药材源头，下延体内的最终效应物质。

1.1.5 血中的“效应成分” 药物经一定的传输途径，入血、代谢、分布并产生特异性的生物效应。因此，入血成分及其代谢产物才是最终的“效应成分”。从质量传递与溯源的角度，血中的效应成分是质量传递体系的最终环节，也是中药质量标志物确定的重要依据。

按照中药质量标志物的定义中可“传递与溯源”的要求，质量标志物研究首先应对中药形成过程各环节的化学物质组进行系统的辨识和表征，明确其量值传递及其变化规律（图1）。目前，多采用液质联用的方法进行化学物质组的辨识，并结合血清药物化学方法研究血中移行成分、组织分布特点、转运机制及其药动学规律。

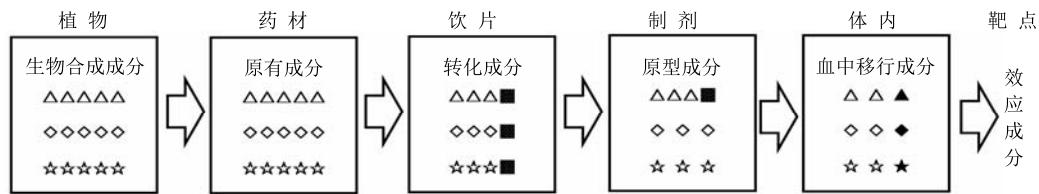


图1 中药形成过程物质传递与变化示意图

Fig. 1 Schematic diagram of material transfer and change in formation of Chinese materia medica

1.2 疏风解毒胶囊原料-制剂-血中移行成分的系统辨识

1.2.1 原料药材化学物质组辨识^[16-18] 采用 HPLC-TOF/MS 方法，从 8 味原料药材中总共辨识出 174 个化合物。其中，从虎杖药材中辨识出 13 个化合物，包括 4 个茋类成分、5 个蒽醌类成分、1 个黄酮类成分、1 个酚酸类成分、2 个决明松类成分；从连翘药材中辨识出 25 个化合物，包括 12 个苯乙醇苷类成分、8 个木脂素类成分、5 个黄酮类成分；从板蓝根药材中辨识出 22 个化合物，包括 8 个氨基酸类成分、1 个生物碱类成分、3 个糖类成分、3 个木脂素类成分、3 个黄酮类成分和 4 个小分子酚酸类成分；从柴胡药材中辨识出 22 个化合物，包括 3 个酚酸类成分、4 个黄酮类成分、15 个三萜皂苷类成分；从马鞭草药材中辨识出 22 个化合物，包括 5 个环烯醚萜类成分、7 个苯丙素类成分、9 个黄酮类成分和 1 个小分子酸性成分；从败酱草药材中辨识出 21 个化

合物，包括 4 个环烯醚萜类成分、2 个香豆素类成分、5 个黄酮苷类成分、6 个木脂素类成分和 4 个三萜类成分；从芦根药材中共辨识出 9 个化合物，包括 3 个生物碱、2 个酚酸、1 个木脂素、3 个其他类；从甘草药材中辨识出 40 个化合物，包括 26 个黄酮类成分、11 个三萜皂苷类成分、2 个香豆素类成分和 1 个其他类成分。

1.2.2 制剂中原型成分的辨识与表征^[19] 采用 HPLC-MS/MS 方法，对疏风解毒胶囊以及药材通过 HPLC-Q-TOF 共识别了 96 个离子流色谱峰，分析确定了其中 94 个化合物：环烯醚萜化合物 7 个、苯乙醇苷类化合物 11 个、二苯乙烯类化合物 2 个、黄酮类化合物 25 个、木脂素类化合物 5 个、蒽醌类化合物 6 个、三萜类化合物 18 个、香豆素类化合物 1 个、酚酸类化合物 4 个、生物碱类化合物 5 个、氨基酸 7 个、糖类 1 个、其他小分子化合物 2 个。

1.2.3 入血及代谢成分的辨识与表征 采用 UPLC-

Q/TOF-MS 的技术方法, 优化色谱、质谱分离检测条件, 通过比对疏风解毒胶囊制剂、大鼠给药血浆及空白血浆样品的色谱图, 筛选口服给予疏风解毒胶囊后大鼠血浆中吸收的原型成分及其代谢产物。经与对照品和文献数据比对, 分析质谱裂解规律, 在大鼠血浆中共筛选得到 46 个疏风解毒胶囊相关的外源性化合物, 包括 27 个原型药物成分(黄酮类 8 个、蒽醌类 4 个、二苯乙烯类 4 个、环烯醚萜类 2 个、木脂素类 2 个、萘类 2 个、苯乙醇苷类 1 个、三萜皂苷类 1 个和其他化合物 3 个)和 19 个代谢产物。在给药大鼠血浆中检测到的吸收的原型成分及其代谢产物, 可能是复方潜在的真正的活性成分, 并与疏风解毒胶囊的药理作用直接相关。

1.2.4 疏风解毒胶囊药材原有成分-制剂原型成分-血中效应成分的传递和变化 通过对药材、制剂及血中移行成分的系统辨识, 并将制剂中的成分与药材中的成分进行比对归属, 明确了质量属性的传递过程。疏风解毒胶囊中辨识出的 94 个成分, 来源于虎杖的有 12 个($13 \rightarrow 12$)、板蓝根有 14 个($22 \rightarrow 14$)、连翘有 18 个($25 \rightarrow 18$)、马鞭草有 11 个($22 \rightarrow 11$)、甘草有 22 个($40 \rightarrow 22$)、柴胡有 8 个($22 \rightarrow 8$)、败酱草有 14 个($21 \rightarrow 14$)、芦根有 5 个($9 \rightarrow 5$)。在大鼠血浆中共筛选得到 46 个疏风解毒胶囊相关的外源性化合物, 其中鉴定得到 43 个, 包括 27 个原型药物成分和 19 个代谢产物, 主要来源于虎杖、马鞭草、连翘、甘草(表 1)。

表 1 疏风解毒胶囊及其入血成分与各味药材归属分析

Table 1 Analysis on compositions in Shufeng Jiedu Capsule and its blood components and attribution of various herbs

药材来源	药材中成分数	制剂中化合物峰号	制剂中化合物数		成分类型	入血(代谢)成分数
			化合物数	成分类型		
虎杖	13	11, 25, 29, 33, 35, 42, 44, 52, 53, 56, 59, 84	12	二苯乙烯、黄酮、蒽醌	23 (13)	
板蓝根	22	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 49, 61, 67, 76, 89, 90	14	氨基酸和生物碱	—	
连翘	25	5, 10, 12, 13, 15, 23, 26, 27, 28, 29, 34, 37, 47, 71, 82, 83, 87, 88	18	生物碱、苯乙醇苷、黄酮、木脂素	3	
马鞭草	22	16, 18, 19, 20, 24, 31, 36, 40, 46, 60, 62	11	环烯醚萜、苯乙醇苷、黄酮	8 (3)	
甘草	40	30, 32, 43, 45, 54, 55, 57, 63, 65, 66, 69, 73, 74, 75, 80, 81, 85, 86, 88, 91, 92, 96	22	黄酮、三萜及其苷类、香豆素	8 (3)	
柴胡	22	17, 29, 41, 58, 64, 68, 70, 72	8	绿原酸类、黄酮、三萜及其苷	—	
败酱草	21	14, 21, 22, 38, 39, 47, 51, 69, 77, 78, 79, 93, 94, 95	14	环烯醚萜、黄酮、木脂素、三萜及其苷	1	
芦根	9	4, 48, 50, 61, 67	5	生物碱、酚酸和木脂素	—	

2 基于成分特有性的中药质量标志物研究路径

不难理解, 一个好的质量评价方法或质量标准应具有对特定药材的“针对性”和“专属性”, 才能避免“张冠李戴”“以假乱真”。但现行的质量标准中还有很多药材均以普遍存在的成分(如绿原酸、芦丁等)作为含量测定指标, 显然难以反映不同药材的“特质”, 不能准确地评价不同药材的各自特有的质量特点, 也给掺假和掺伪留有可乘之机。“特有性”体现在 2 个不同层次: ①能代表和反映同一类药材的共有性并区别于其他类药材的特征性成分, 如陈皮、枳实、枳壳等均来源于芸香科柑橘属, 其均含橙皮苷、柚皮苷等黄酮类成分及辛弗林等苯乙胺类生物碱, 这些成分也是该类中药特征性成分。②能反映同一类、不同种药材的差异性成分, 可分

为种类和含量 2 个层次, 如陈皮中不含香豆素类成分, 枳实、枳壳含有香豆素类成分; 陈皮、枳实和枳壳中的橙皮苷、柚皮苷及辛弗林的含量存在较大差异。“特有性”不但要有实验研究的证据, 还需要有可靠的生源途径、药材的组织部位(组织化学)、生长时期(采收期)等理论依据。

疏风解毒胶囊由虎杖、板蓝根、连翘、马鞭草、败酱草、柴胡、芦根和甘草 8 味药组成, 其中, 虎杖为处方君药, 连翘为臣药, 马鞭草为佐药, 甘草为使药, 以上 4 味药也是疏风解毒胶囊入血成分的主要来源, 故对其成分的特有性和生源途径进行了初步分析。

2.1 虎杖成分的特有性分析

虎杖为蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum*

Sieb. et Zucc. 的干燥根及根茎, 据文献分析及本课题组的研究表明, 虎杖主要含有蒽醌类化合物, 其中以游离型为主, 游离型蒽醌衍生物主要有大黄素、大黄素甲醚、大黄酚等, 结合型蒽醌主要有大黄素甲醚-8-葡萄糖苷等; 茜类化合物有白藜芦醇及其苷; 此外还含有黄酮类、香豆素类以及鞣质类等成分。按照植物化学分类学分析, 蒽醌类和茜类成分

是蓼科植物的特征性成分, 其中, 白藜芦醇苷等茜类成分在虎杖中含量高, 特征明显。

2.1.1 茜类成分生物合成途径 苯丙氨酸在苯丙氨酸裂解酶(PAL)催化作用下可裂解为反式肉桂酸, 然后在肉桂酸-4-羟基化酶(C4H)的催化下合成反式香豆酸, 经香豆酰连接酶(4CL)催化合成香豆酰-CoA, 与3个分子的丙二酰-CoA作用生成茜类化合物(图2)。

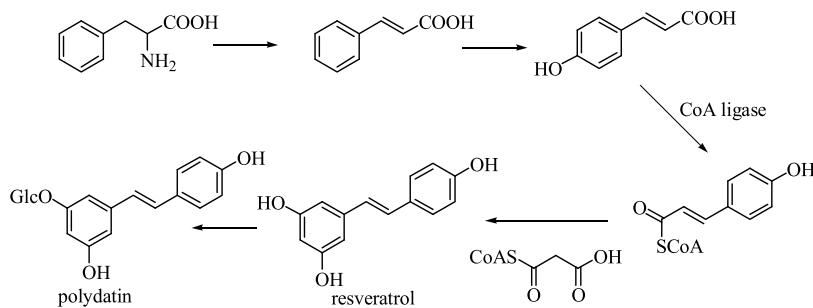


图2 茜类化合物的生物合成途径
Fig. 2 Biosynthetic pathway of stilbenes

2.1.2 蒽醌类成分生物合成途径 大黄素型蒽醌主要通过聚酮途径合成, 大致分为3个阶段: ①以乙酰CoA为起始单元, 在查耳酮合成酶家族的作用下, 连续与8个丙二酸单酰CoA发生缩合, 缩合形成聚八酮化合物; ②聚八酮化合物经过还原、脱羧及氧化等步骤, 形成大黄酚、芦荟大黄素与大黄酸等蒽醌类化合物; ③聚八酮化合物经过水解、脱羧、脱水与甲基化等步骤, 形成大黄素与大黄素甲醚等蒽醌类化合物(图3)。

2.2 连翘成分的特性分析

连翘为木犀科植物连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 的干燥果实, 据文献分析及本课题组的研究表明, 连翘化学成分主要有苯乙醇苷类、木脂素类、三萜类、醌类及挥发油等。木脂素类成分是连翘中的特征性成分之一, 该类成分主要通过苯丙氨酸代谢途径合成, 由苯丙氨酸脱氨形成肉桂酸起始, 经一系列羟基化、甲基化与还原反应, 首先生成木脂素单体松柏醇, 然后松柏醇在聚合蛋白酶(DIR)和松脂醇还原酶(PLR)的催化作用下最终生成落叶松脂素。在某些植物中, 落叶松脂素能进一步被松脂醇还原酶催化生成开环异落叶松脂素, 开环异落叶松脂素在开环异落叶松脂素脱氢酶(SIRD)的作用下生成罗汉松树脂酚, 在糖基转移酶(UGT)的作用下生成开环异落叶松脂素二葡萄糖苷(图4)。

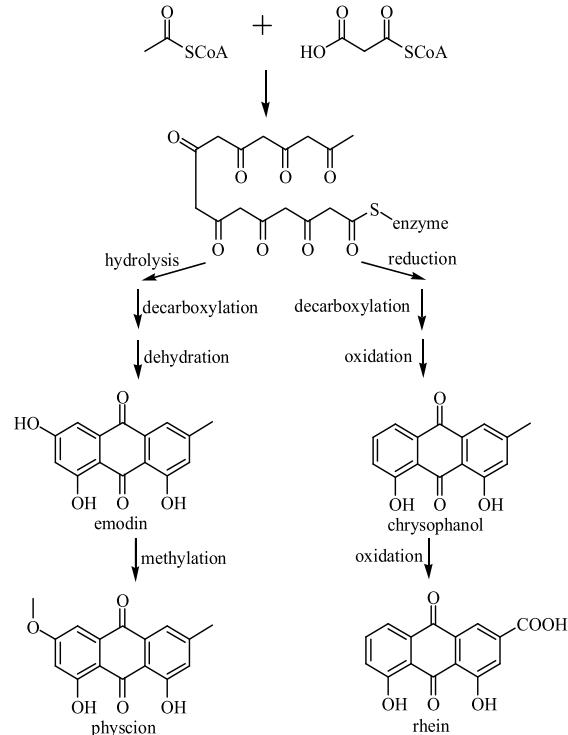


图3 蒽醌类化合物的生物合成途径
Fig. 3 Biosynthetic pathway of anthraquinones

2.3 马鞭草成分的特性分析

马鞭草为马鞭草科植物马鞭草 *Verbena officinalis* L. 的地上部分, 据文献分析及本课题组的研究表明, 马鞭草主要含有环烯醚萜、黄酮类、三萜类、甾体类、糖类等。马鞭草的极性成分以环

烯醚萜苷类物质为主，也是主要发挥镇咳作用的药效物质基础，其中马鞭草苷和戟叶马鞭草苷（即羟基马鞭草苷）为含量最大的主要成分，也是该药的特征性成分。

环烯醚萜类由焦磷酸香叶酯（GPP）衍生而成，GPP 在植物体内逐步转化为臭蚁二醛（iridodial），经烯醇化和羟醛缩合形成表伊蚊二醛（*epi*-iridodial），再衍生成各类环烯醚萜类化合物（图 5）。

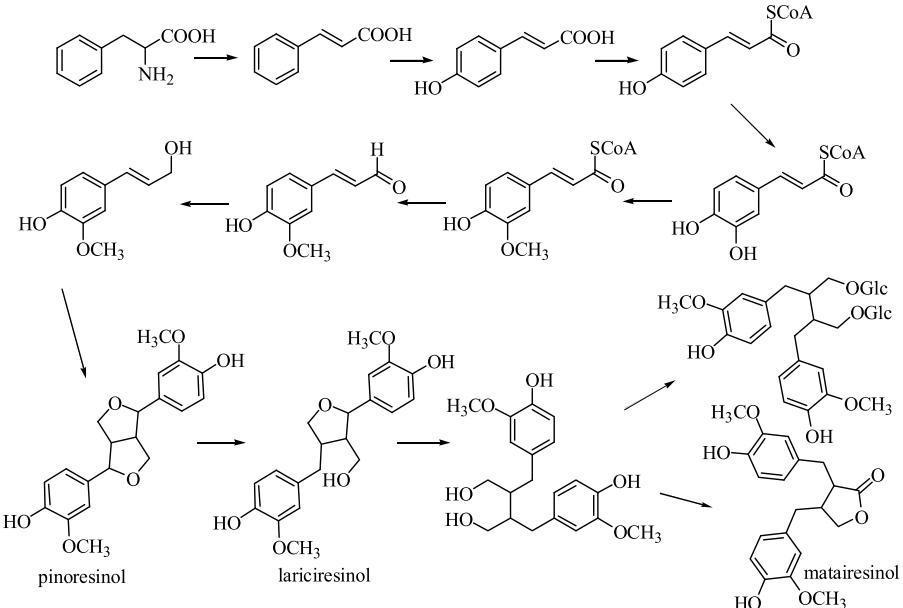


图 4 木脂素类化合物的生物合成途径

Fig. 4 Biosynthetic pathway of lignans

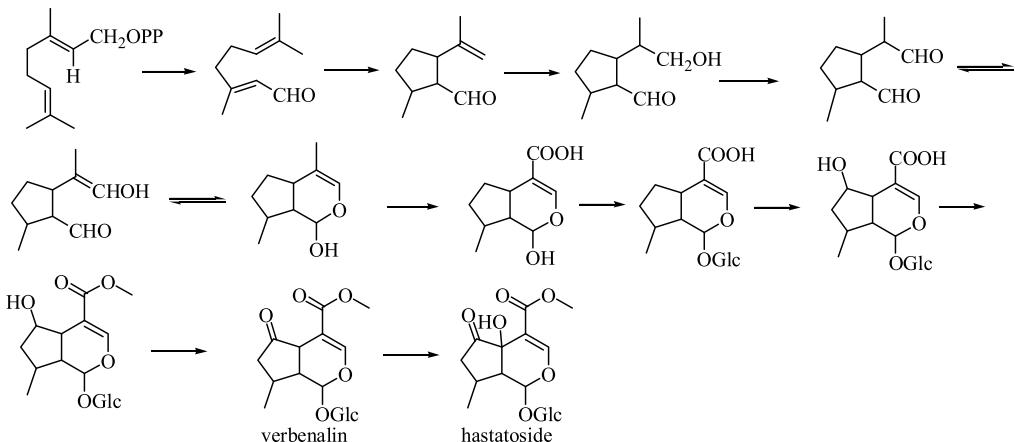


图 5 环烯醚萜类化合物的生物合成途径

Fig. 5 Biosynthetic pathway of iridoids

2.4 甘草成分的特有性分析

甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat. 或光果甘草 *G. glabra* L. 的干燥根和根茎，主要含有甘草酸和甘草次酸等三萜皂苷类化合物。

三萜皂苷类成分主要通过甲戊二羟酸途径合成，由 3 分子的乙酰辅酶 A 缩合后，在酶的作用下催化成了含有 6 个碳原子的甲羟戊酸（MVA），再经过一系列的反应得到了异戊烯焦磷酸（IPP），异戊烯焦磷酸异

构化变成了二甲丙烯焦磷酸（DMAPP）；IPP 和 DMAPP 头尾缩合得到了含有 10 个碳原子的焦磷酸香叶酯（GPP），进一步在法尼基焦磷酸合酶（FPS）的作用下，将 IPP 与 GPP 结合产生了含有 15 个碳原子的法尼基焦磷酸（FPP）；2 分子的 FPP 尾尾缩合，在鲨烯合酶（SS）的催化下生成了反式角鲨烯，再经鲨烯环氧酶（SE）的作用，反式角鲨烯在 C-2 和 C-3 的位置环氧化成了 2,3-氧化鲨烯；以 2,3-氧化鲨烯为底物，经过不同的反应，分别得到了不同的三萜皂苷类化合物（图 6）。

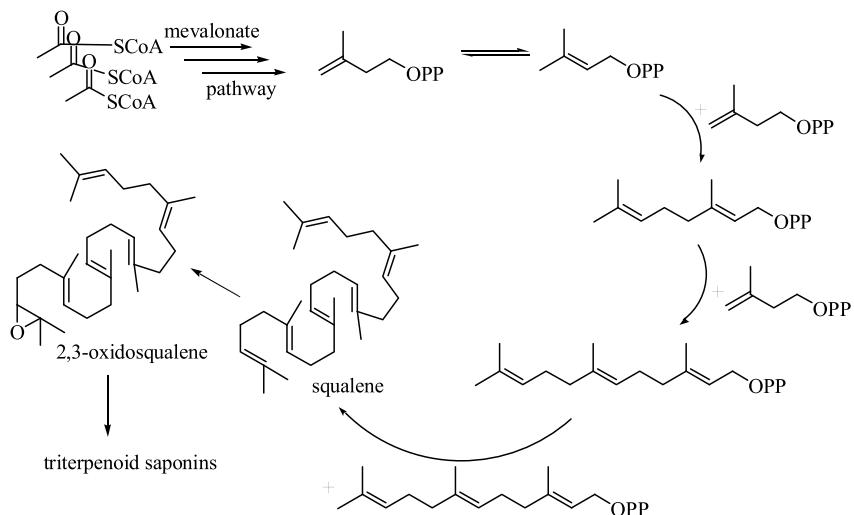


图6 三萜皂苷类化合物的生物合成途径
Fig. 6 Biosynthetic pathway of triterpenoid saponins

3 基于成分与有效性关联的质量标志物研究路径

质量控制的根本目的是对中药有效性的控制，因此，“有效”是质量标志物的核心要素。在中医药理论体系中，“药性”与“药效”（功效）均是中医药理论的核心概念，是中药特有的功效属性，是从不同侧面、不同角度对中药治疗疾病性能的客观描述，反映中药有效性的本质特征，并作为临证治法、遣药组方的重要依据。“药味（性）”和“药效”体现中药的“物质基础”作用人体疾病主体的不同层面、不同方式的生物效应表达形式，二者呈现复杂的离合关系。“性-效-物”的表征、相关性规律研究是阐释中药的药效物质基础、作用原理以及配伍规律、指导临床实践的重要依据和研究路径，将“药性”和“药效”均纳入中药质量评价，才能反映中药质量的整体性^[20]。因此也是中药质量标志物确定的重要依据。

3.1 基于成分与药效关联的质量标志物研究方法

基于成分-药效相关性研究有多种研究模式和方法。从方法论上可划分为还原论的成分-靶点的“要素-要素”化学生物学的筛选方式和系统论的化学复杂体系-生命复杂体系的“系统-系统”的筛选模式。主要从成分-靶点对应性分析、成分的敲出和敲入及谱-效关系分析，以及系统生物学方法和网络药理学预测等不同角度和手段进行分析和预测。基于还原论的化学生物学方法提供了诸多成分-靶点的筛选方法，有利于建立成分-靶点的直接对应关系和研究路径；基于系统论的系统生物学方法则着眼于中药复

杂体系整体作用的客观模式，并再现生命病理过程的生物学背景，更符合中医药的特点和生命运动规律。在中药药效物质基础研究中应进行合理的整合、结合和融合，提高研究的科学性与合理性。

本课题组根据疏风解毒胶囊的功能主治和适应症，首先针对抗炎活性成分进行筛选。利用 UPLC/Q-TOF-MS 整合核转录因子- κ B (NF- κ B) 双荧光素酶报告基因系统的筛选体系，快速准确地筛选鉴定疏风解毒胶囊中潜在的抗炎活性成分，明确其抗炎药效物质基础。通过活性筛选实验，确定了样品中 10 个活性单体，按照结构类型分类，主要有苯乙醇苷类（连翘酯苷 E、连翘酯苷 A、异连翘酯苷 A、毛蕊花糖苷）、环烯醚萜苷类（戟叶马鞭草苷、马鞭草苷）、木脂素类（连翘苷）、黄酮类（3-羟基光甘草酚、牡荆苷）和蒽醌类（大黄素）化合物。

进一步采用网络药理学方法对筛选出的 10 个化合物的可能作用靶点和相关通路进行预测，结果显示，疏风解毒胶囊抗炎作用主要的作用靶标 97 个，作用通路共 62 条。发现疏风解毒胶囊主要成分马鞭草苷、戟叶马鞭草苷、连翘酯苷 A 和毛蕊花糖苷通过多靶点、多途径的作用机制起到了最主要的药效，是药效物质基础中最重要的化合物^[21]。

最后，采用小鼠急性肺炎模型进行基因组学研究，结果显示，疏风解毒胶囊对肺损伤小鼠具有明显保护作用，能显著降低急性上呼吸道感染造成的白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8 等炎症因子的表达升高，减少肺组织粒细胞浸润，改善肺部组织水肿、坏死

脱落;基因芯片筛查显示药物干预组有70个基因与模型组有显著差异,涉及84条作用通路。与前期进行的活性化合物反向分子对接预测结果比较,有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、细胞外信号调节激酶(ERK)、arachidonic acid metabolism、focal adhesion、Fc epsilon RI等10条共有通路,并通过比对可得到PDPK1、MAPK10、RASH等主要靶点蛋白3个共同的作用蛋白。并进一步通过分子对接预测了活性成分与相关蛋白的结合能力,推测连翘苷、马鞭草苷、大黄素、毛蕊花糖苷等为疏风解毒胶囊抗炎的主要药效成分^[22]。

3.2 基于成分与药性关联的质量标志物研究方法

中药性味(酸、甘、苦、辛、咸)最初的定义源于人们对中药滋味、气味的实际感受,故有“非口不能味也”。以电子舌、电子鼻等为代表的味觉、嗅觉仿生手段对食品的味觉、嗅觉进行客观、量化的划分和表征,在食品行业得到广泛地应用,借此技术手段对中药五味识别和表征是可行的。嗅觉受体是一种膜蛋白,其三维结构尚未被解析,需要借助计算机进行模拟,并与中药小分子辛味成分进行对接,可进一步从分子水平表征和阐释辛味的物质基础及其表达原理^[23-24]。如苦味的产生是由于味觉物质作用于味觉感受器(味蕾)上,目前已发现苦味的味觉相关受体为TAS2Rs家族,是一类7次跨膜的G蛋白偶联受体(GPCR)^[25],且研究发现苦

味受体能与多数苦味中药的化学成分结合,中药苦味物质激活依赖于T2R受体基因,可认为苦味中药的味觉表达与T2R受体有一定联系。利用味觉、嗅觉受体与中药中的化学成分进行分子对接,进一步界定“真实五味”的物质基础^[26]。

本课题组建立了基于电子舌、电子鼻等仿生模型的五味药性表征和界定方法,并应用于疏风解毒胶囊、元胡止痛滴丸和六经头痛片等复方中药药性物质基础研究和质量标志物的发现(图7)。进一步选取主要辛、苦药味的成分,采用分子对接技术,通过与辛味、苦味受体结合的分子动力学模拟,进一步确定了辛、苦药味的物质基础。

中药的“五味”又具有功效的内涵,如辛“能散、能行”,甘“能补、能缓、能和”,酸“能收、能涩”,苦“能泄、能燥、能坚”,咸“能下、能软”。GPCR是一大类重要的功能受体,与GPCR相关的疾病为数众多,并且约40%的现代药物都以GPCR作为靶点。基于五味药性的功效描述,并与GPCR的功能相关联,通过实验研究,可作为阐释五味药性的生物学实质和界定五味药性的物质基础的可行方法。

本课题组基于苦“能泄、能燥、能坚”,辛“能散、能行”,咸“能下、能软”的功效特点和与5-羟色胺受体(5-HT1A)、多巴胺受体(D2)、β₂肾上腺素受体(ADRB2)、乙酰胆碱受体(M2)、阿片受体(OPRM1)、血栓素-前列腺素受体(TP)

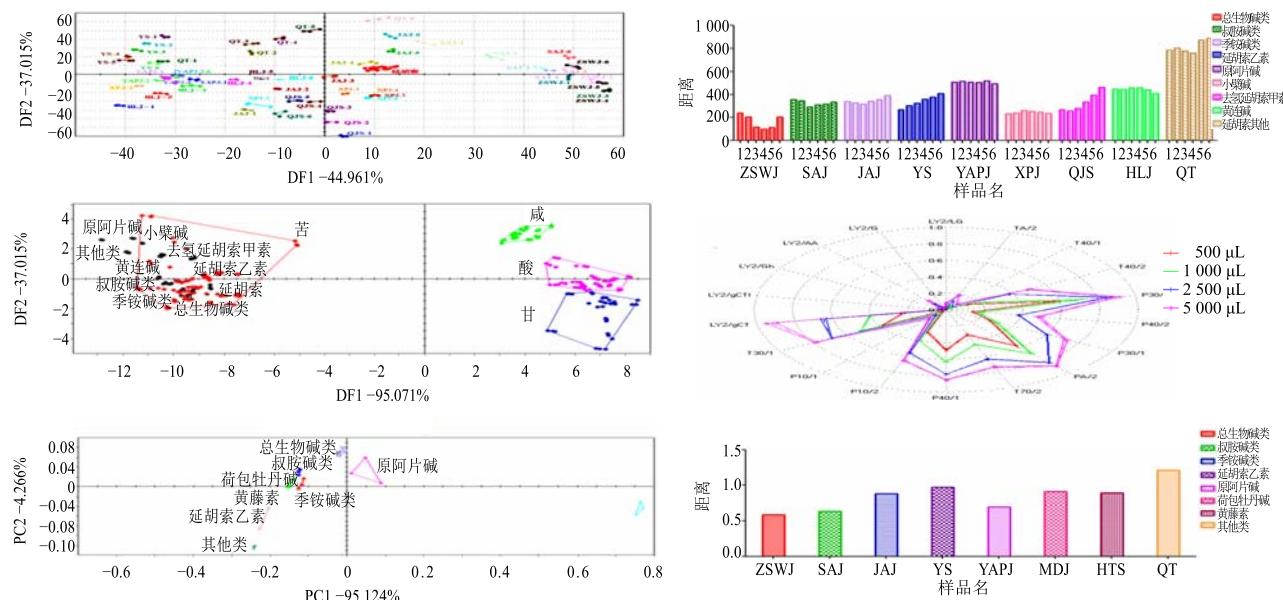


图7 基于电子舌、电子鼻仿生模型方法对五味药性表征

Fig. 7 Characterization of five flavors based on bionic model of electronic tongue and electronic nose

等 GPCR 功能的相关性，通过受体结合实验，从功效的角度，进一步确定了元胡止痛滴丸的药性物质基础（图 8）。

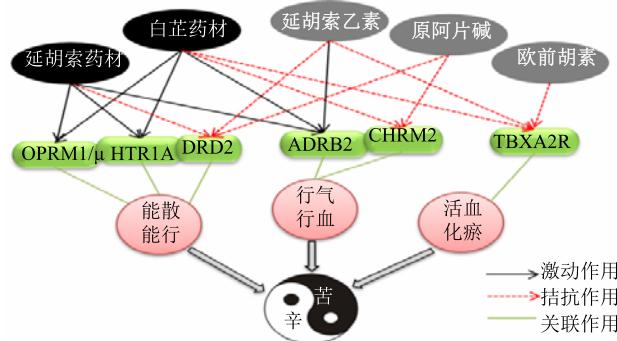


图 8 基于 GPCR 性味物质基础分析

Fig. 8 Analysis on flavor substance based on GPCR

性味与升降浮沉、归经等药性理论存在复杂的内在联系。性味不同而表现在作用趋势(升降沉浮)、作用位置靶点、途径、通路(归经)等方面差异。药物组织分布与组织表达的药物转运体介导药物跨膜转运密切相关，药物转运体的表达具有组织选择性，不同组织表达转运体的类型和水平不同；药物转运体的活性具有可调控性，是药物间相互作用的重要机制，药物对靶组织转运体的调控，可能影响其他药物在该组织的靶向分布。转运体是控制药物处置的决定性因素之一，转运体表达的组织选择性是药物在不同组织差异分布的重要因素，调控转运体可以实现药物的靶向分布。

通过建立体外转运体高表达的单层细胞模型，研究药物成分的双向跨膜转运特性，并以转运蛋白

抑制剂为工具考察抑制剂的有无对药物成分跨膜转运的影响，分析各药物成分的跨膜转运机制，确定其是否为转运体的底物；应用探针药物法、PCR、Western blotting 等方法评价各药物成分对转运体活性和表达的调控作用，并与中药有效成分的体内分布及转运性质相结合，可以阐明中药复方配伍的相互作用机制。

中药中不同的药性成分与人体各器官组织上的受体、神经递质的传导之间存在复杂的相互作用。本课题组通过不同药性的单体成分跨血脑屏障特点，研究不同药性的中药成分对中枢神经系统的作用情况和不同药性的中药成分对与药性相关的药物转运体活性的影响；通过研究各成分对机体内神经递质传递过程的影响，明确药物转运体与中药药性的关系，从药物转运体的角度来阐明药性的归属。根据 LAT1、OATP1A2、OATP2B1、OCT2、OCTN1、OCTN2 等摄入性转运体和 P-糖蛋白(P-gp)、BCRP、MRP4 等外排转运体在血脑屏障上有不同程度的表达研究并结合网络药理学分析结果，选择延胡索乙素、巴马汀、盐酸小檗碱、原阿片碱、欧前胡素、异欧前胡素、辛弗林、橙皮苷、川陈皮素等成分对多巴胺、5-羟色胺、组胺、去甲肾上腺素、前列腺素等神经递质的传导以及同受体结合过程的相关性，而药物转运体 OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2、OAT1、OAT3 和 OAT4 参与了这些信号分子的传导过程(图 9)。并分析和阐释跨血脑屏障机制、药物转运体介导的药物-药物相互作用、各单体药物以及复方对动物模型中信号分子的影响。从药物转运机制方面确定物质基础和质量标志物。

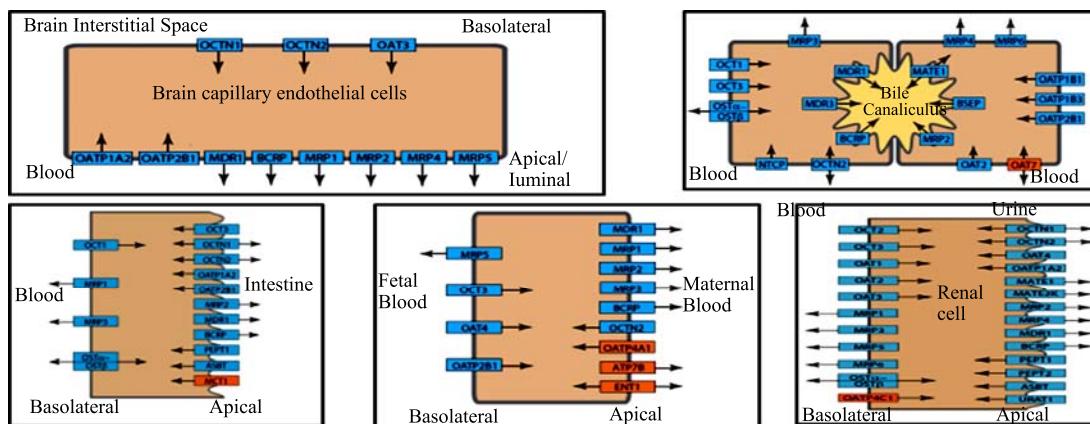


图 9 血脑屏障相关转运机制示意图

Fig. 9 Schematic diagram of blood brain barrier related transport mechanism

4 基于复方配伍环境的质量标志物研究路径

复方是中药临床运用的主要形式，复方中药的“系统质”具有“非加和性”。同时，同一中药材在不同复方中发挥的作用及其药效物质基础不同：①不同疾病对外源性药物有不同的生物效应，“汝之良药，彼之毒方”即此之意。②不同疾病的治则和用药目的不同，如当归具有补血活血作用，主要含多糖、阿魏酸、藁本内酯等。在《内外伤辨惑论》当归补血汤为补益剂，具有补血之功效，主治血虚阳浮发热证，其当归的主要活性成分可能是具有影响造血功能和免疫作用的多糖类成分；而由当归和川芎 2 味药组成的舒脑欣滴丸，理气活血、化瘀止痛，用于治疗血虚血瘀引起的偏头痛。其有效成分可能是具有活血止痛作用的藁本内酯和阿魏酸。③不同配伍环境中药物之间的交互作用不同，既反映在不同作用靶点、通路之间的关联串扰、协同拮抗，又涉及吸收、代谢等体内过程的交互作用。因此，中药质量标志物的确定，必须延伸到中药临床运用的层面，针对具体疾病病因病机和治法治则，从处方配伍环境出发，基于中药临床运用时最终效应成分及其功效的临床表达形式，确定质量标志物。

基于复方配伍环境的质量标志物研究方法可采用拆方研究、网络药理学预测、谱效分析、高通量筛选及“敲除/敲入”等不同筛选方法。

4.1 基于整体动物药效模型的疏风解毒胶囊配伍研究

根据疏风解毒胶囊“疏风清热，解毒利咽”的功能主治，将疏风解毒胶囊处方拆分成清热解毒和解表组 2 部分，采用肺炎链球菌致大鼠肺炎模型、小鼠肺炎链球菌感染模型、大鼠咽炎模型、小鼠腹膜炎模型和酵母致大鼠发热模型，对清热解毒组和解表组进行配伍合理性研究。

结果表明，疏风解毒胶囊有显著的抗炎作用，能显著减轻醋酸致腹膜炎小鼠的炎症反应；显著减轻大鼠急性咽炎；对肺炎链球菌感染小鼠有显著的保护作用，能显著减少小鼠死亡数，延长小鼠存活时间；对肺炎链球菌感染的大鼠有显著的治疗作用，能显著减少肺炎模型大鼠全血及肺泡冲洗液菌落计数，显著减少外周血和肺泡冲洗液白细胞（WBC）计数，显著升高外周血嗜酸性粒细胞比例，减少嗜碱性粒细胞比例，显著减少血清 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-10、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、 α 干扰素（IFN- α ）、IFN- γ 、IgM、IgG、BK、MCP-1、NF- κ B、

环氧合酶-2（COX-2）含量，有显著的抑菌、抗炎、调节免疫功能的作用；能显著降低致热介质环磷酸腺苷（cAMP）及 cAMP/环磷酸鸟苷（cGMP）水平，显著降低 Na⁺、K⁺-ATPase，减少产热，显著升高内源性解热介质 AVP 的含量。尤其在肺炎链球菌感染大鼠模型上解表组和清热解毒组有显著的协同作用，主要体现在下述指标：全血菌落计数、WBC 数量、嗜酸性粒细胞比例、B 淋巴细胞比例、NK 细胞比例和 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- α 水平以及胸腺、脾脏、肺脏的指数。通过以上药效研究显示，疏风解毒胶囊具有清热解毒和疏风解表作用，解表组和清热解毒组配伍具有协同增效作用。

4.2 基于网络药理学的疏风解毒胶囊配伍合理性研究

在整体动物模型研究基础上，又采用网络药理学方法，分别对疏风解表组和清热解毒组以及甘草组中的主要化学成分的相关靶点和作用通路进行网络药理学分析。结果显示，清热解毒组中马鞭草苷、大黄素等 17 个代表性化合物的 58 个作用靶点，主要通过直接干预细菌脂多糖反应和炎症反应，起到解毒、阻止炎症过程发展的作用，同时通过激发机体防御体系，增强机体免疫起到辅助治疗作用。而解表组的柴胡皂苷 a、d，连翘酯苷 A 等 12 个代表性化合物的 43 个作用靶点，除可与清热解毒组药材协同发挥抗炎治疗作用外，亦可通过 cAMP 干预发热过程、通过胆碱酯酶抑制剂兴奋胆碱受体，起到发汗作用、通过作用于 α_1 肾上腺素受体，扩张血管，增强皮肤血液循环，促进发汗。研究结果提示，疏风解毒胶囊处方配伍的主要有效成分可能为马鞭草苷、大黄素、柴胡皂苷 a、d、连翘酯苷 A、连翘苷等。

4.3 基于 GPCR 结合实验的疏风解毒胶囊配伍研究

进一步采用 GPCR 结合实验对疏风解毒胶囊处方配伍中的主要有效成分进行实验筛选。结果显示，清热解毒组和解表组配伍给药后对 ADRB₂ 和 H₁ 受体的生物活性均比单独给药活性高，具有协同增效作用。单体配伍实验结果表明，柴胡皂苷 a 给药后可激动 ADRB₂ 受体，推测其可能为疏风解毒胶囊通过激动 ADRB₂ 受体发挥治疗作用的药效物质基础；大黄素（1）、虎杖苷（2）、表告依春（3）、齐墩果酸（4）、马鞭草苷（5）、连翘酯苷 A（6）、柴胡皂苷 a（7）、甘草次酸（8）配伍给药后，对 M₂ 受体的拮抗作用显著，且生物活性均比化合物单独给药高，具有增效作用。连翘酯苷 A 和柴胡皂苷 a

单独给药和配伍给药对 M₂ 受体均无拮抗活性，但二者与其他化合物配伍后对 M₂ 受体的拮抗活性比 8 个化合物单独给药和化合物 1~5 配伍给药显著增强，具有增效作用，推测连翘酯苷 A 和柴胡皂苷 α 能促进其他化合物与 M₂ 受体结合，有协同增效作用。实验结果显示，大黄素、虎杖苷、表吉依春、齐墩果酸、马鞭草苷、连翘酯苷 A、柴胡皂苷 α、甘草次酸是疏风解毒胶囊中的疏风解表和清热解毒的主要有效成分。

5 基于成分可测性的质量标志物研究路径

虽然“特有”“有效”“传递与溯源”等是中药质量标志物确定的基本要求，但从质量标志物应用的角度，“成分的可测性”又是必备条件。中药化学成分复杂，在治疗疾病中发挥的作用不相同，质量评价和质量控制方法的建立也要针对性地分主次、分层级、点-线-面-体结合，力求反映质量要素的完整性和质量控制的全面性。

5.1 指标成分

含量测定的指标成分常被认为是质量评价的最重要的指标，是评价质量优劣和合格限度的“金指标”。在“点-线-面-体”的质控模式中属于“点”的层次。指标成分应能反映所评价中药特有的、区别于其他药物的功效属性。大多数有效成分与中药的功效相关，但专属性、特异性以及在方-证对应方面的功效针对性不强，也达不到合理评价的要求。在指标成分层面，应考虑到成分的结构类型、构-效关系以及功效发挥的多靶点、多途径的特点，宜采用多指标含量测定的方法。

5.2 指示性成分

指示性成分一般是指在中药中含量较大、能代表同类结构、功效类似的一类成分的代表性成分。在“点-线-面-体”的质控模式中属于“线”的层次。由于成分的结构类似，具有相似的理化性质、溶解性和色谱、光谱特点，常被用作新药研发中的工艺路线筛选和工艺参数优化评价指标，起到指示性作用。也适合以“一测多评”的方法进行多指标成分的含量测定，达到质量控制的目的。

5.3 类成分

类成分指结构相似的一类成分，如总黄酮、总皂苷、总生物碱等。类成分反映一类活性的总体功效，因此，在质量评价中也非常 important，常以总含量来表示，在“点-线-面-体”的质控模式中属于“面”的层次。含量测定关键应注意排除非测定成分的干

扰，保证方法的专属性和特异性。

5.4 全息成分

中药化学成分复杂，“有效成分”和“无效成分”尚不完全清楚，临床功效表达方式复杂多样，物质-功效之间呈现多元、非线性关系，质量评价不但需要以某些成分的含量作为指标，还需要对中药的整体“化学轮廓”及其相应的“生物学模式”进行相关性研究，建立基于“全息成分”和“化学轮廓”的分析方法和质量评价方法，在“点-线-面-体”的质控模式中属于“体”的层次。“全息成分”并不完全等于“全成分”。全息成分是在所用分析方法下能够显现的成分及其所呈现的理化及波谱学信息。基于全息成分的质量评价更适合使用模式识别的方法。指纹图谱技术是常用的基于全息成分的模式识别方法，目前多用于评价质量的一致性，但对于质量优劣差异的评价还存在许多技术瓶颈，近些年来，将中药指纹图谱与药效结合，建立了中药活性指纹图谱技术，为中药谱效关系研究提供研究手段，也为从整体化学轮廓的角度评价中药质量提供新的思路和路径^[20]。

建立了疏风解毒胶囊 HPLC 多指标成分含量测定的方法，在同一色谱条件下同时测定虎杖苷、大黄素、连翘酯苷 A、戟叶马鞭草苷、马鞭草苷、毛蕊花糖苷、甘草酸 7 个有效成分的方法。对 14 批疏风解毒胶囊中的 7 种成分进行了含量测定^[27-28]。

建立了疏风解毒胶囊指纹图谱质量控制分析方法，采用所建立的方法对 14 批疏风解毒胶囊样品进行了指纹图谱测定，采用相似度、聚类分析及主成分分析等数据处理方法进行了指纹图谱的模式识别研究，确定 22 个共有峰。通过对疏风解毒胶囊、全方药材及相应的阴性样品指纹图谱进行对照研究，对疏风解毒胶囊 HPLC 指纹图谱 22 个共有特征峰中的 20 个特征峰的来源进行了归属，其中来自于虎杖（8 个）、连翘（6 个）、马鞭草（3 个）、败酱草（1 个）、甘草（2 个）；通过采用对照品及 HPLC-MS 法对色谱峰进行了指认^[29-31]。

6 复方中药质量标志物发现路径和研究模式的构建

中药质量标志物既是一个核心概念又是一个开放概念，以本课题组的研究工作为例，提出了基于“五原则”的复方中药质量标志物发现的基本思路方法和研究路径（图 10）。

与以往质量研究思路不同，中药质量标志物概念的重要意义在于聚焦中药质量属性的本质特征

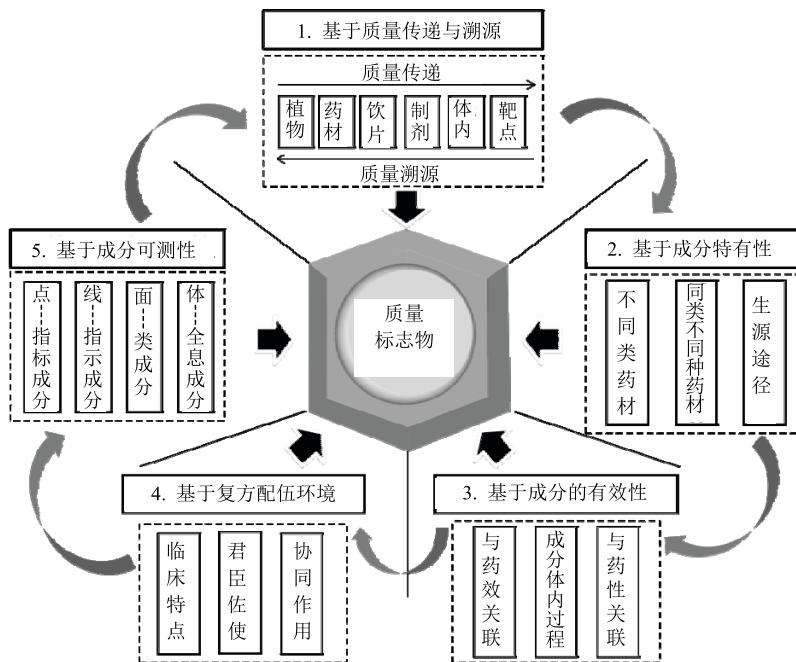


图 10 基于“五原则”的复方中药质量标志物发现的研究路径

Fig. 10 Research approaches of quality marker (Q-marker) of CMM formula based on “five principles”

以及质量评价与质量控制的最终目的,以“五原则”统领复方中药质量评价和质量控制:①通过“有效”和“特有”的原则反映质量评价体系与有效性的关联和专有的特点;②基于“配伍环境”使质量研究回归和还原到中医药理论和临床作用的本质特点;③以“可测性”的“点-线-面-体”的基本原则和研究思路再现中药质量属性的全貌;④以“质量传递与溯源”指导和应用全程质量控制体系的建立。

复方中药质量标志物发现研究是满足“五原则”的唯一路径。复方中药是临床用药的主要方式,只有复方中药才能实现“质量传递与溯源”;才能阐释基于配伍环境的生物效应表达方式及其效应物质;才能建立全程质量控制体系,提高中药产业质量控制水平。

7 结语

本文所提出的思路和方法仅是一个基本框架,本文仅是初步的研究工作,尚需围绕质量标志物的原则和初衷,广泛深入开展进一步的研究,不断丰富和完善中药质量标志物的理论和研究方法,并应用于中药质量评价,全面提高我国中药质量控制水平。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, et al. A new concept on

quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.

- [3] Guo D A. Quality marker concept inspires the quality research of traditional Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 1-2.
- [4] Zhou M, Ma X, Ding G, et al. Comparison and evaluation of antimuscarinic and anti-inflammatory effects of five *Bulbus fritillariae*, species based on UPLC-Q/TOF integrated dual-luciferase reporter assay, PCA and ANN analysis [J]. *J Chromatogr B*, 2017, 1041: 60-69.
- [5] Ding G, Li B, Han Y, et al. A rapid integrated bioactivity evaluation system based on near-infrared spectroscopy for quality control of *Flos Chrysanthemi* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 131: 391-399.
- [6] Ding G, Wang Y, Liu A, et al. From chemical markers to quality markers: an integrated approach of UPLC/Q-TOF, NIRS, and chemometrics for the quality assessment of honeysuckle buds [J]. *Rsc Adv*, 2017, 7(36): 22034-22044.
- [7] 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.
- [8] 张铁军,许浚,申秀萍,等. 基于中药质量标志物的元胡止痛滴丸性-效-物三元关系及作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [9] 郝敏,陆兔林,毛春琴,等. 基于中药质量标志物的饮片质量控制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(9):

- 1699-1708.
- [10] 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.
- [11] 孙蓉, 李晓宇, 王亮, 等. 基于“效-毒”相关的 Q-marker 合理辨识与科学控制 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2016, 18(8): 1224-1231.
- [12] 王亮, 窦立雯, 郭威, 等. 基于中药传统用法的毒性 Q-Marker 发现: 以吴茱萸为例 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1159-1166.
- [13] 周秀娟, 李燕芳, 陈莹, 等. 基于 UPLC-Q Exactive 四级杆-轨道阱液质联用法快速建立清热灵颗粒中潜在中药质量标志物 (Q-Marker) 成分库 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 67-74.
- [14] 王琼珺, 谢伟容, 邰艳妮, 等. 基于 Q-Marker 成分定性与定量的双黄连制剂质量评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18): 36-46.
- [15] 杨静, 江振作, 柴欣, 等. 中药注射液“Q-Markers”的辨析研究——丹红注射液研究实例 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2016, 18(12): 2056-2061.
- [16] 郭敏娜, 刘素香, 赵艳敏, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的柴胡化学成分分析 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2044-2052.
- [17] 张晨曦, 刘素香, 赵艳敏, 等. 基于液质联用技术的连翘化学成分分析 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2053-2060.
- [18] 赵艳敏, 刘素香, 张晨曦, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的甘草化学成分分析 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2061-2068.
- [19] 张铁军, 朱月信, 刘岱琳, 等. 疏风解毒胶囊药效物质基础及作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2019-2026.
- [20] 张铁军, 王杰, 陈常青, 等. 基于中药属性和作用特点的中药质量标志物研究与质量评价路径 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1051-1060.
- [21] Tao Z, Meng X, Han Y, et al. Therapeutic mechanistic studies of Shufeng Jiedu Capsule in an acute lung injury animal model using quantitative proteomics technology [J]. *J Proteome Res*, 2017, 16: 4009-4019.
- [22] Li Y, Chang N, Han Y, et al. Anti-inflammatory effects of Shufengjiedu capsule for upper respiratory infection via the ERK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 758-766.
- [23] 刘昌孝, 张铁军, 何新, 等. 活血化瘀中药五味药性功效的化学及生物学基础研究的思考 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 615-624.
- [24] 张铁军, 刘昌孝. 中药五味药性理论辨识及其化学生物学实质表征路径 [J]. 中草药, 2015, 46(1): 1-6.
- [25] 张静雅, 曹煌, 许浚, 等. 中药苦味药性表达及在临床配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
- [26] 胡玲玲, 施鹏. 苦味受体基因家族功能和演化研究的最新进展 [J]. 科学通报, 2009, 54(17): 2472-2482.
- [27] 张铁军, 朱月信, 刘素香, 等. 疏风解毒胶囊的系统质量标准提升研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2027-2033.
- [28] 郭倩, 田成旺, 朱月信, 等. HPLC 法同时测定疏风解毒胶囊中 7 种活性成分 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1174-1177.
- [29] 曹勇, 郭倩, 田成旺, 等. 疏风解毒胶囊 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2034-2039.
- [30] 刘素香, 刘毅, 白雪, 等. 败酱草指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2074-2077.
- [31] 刘素香, 白雪, 刘毅, 等. 马鞭草 HPLC 指纹图谱建立及指标性成分的测定 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2069-2073.