

基于“组分结构”特征的中药制剂质量评价策略

杨冰^{1,2}, 封亮^{1*}, 贾晓斌^{1*}

1. 中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

摘要: 中药制剂质量的科学客观评价一直是中药现代化进程中普遍存在的历史性难题。既往中药制剂质量评价多采用“以点代面, 以一代全”的单成分评价模式及“唯含量论”的指标选取方式, 严重偏离了中药整体观的特点, 难以客观准确地评价中药制剂质量。目前, 基于多指标的中药制剂质量评价模式已成为众多专家学者的共识, 然而中药多成分的复杂性, 使其无法实现所有成分的准确辨识, 更不可能将所有成分作为中药制剂质量评价的标准。结合中药自身特点, 提出在现有药效物质基础研究的基础上, 借助网络药理学、分子对接等先进技术手段, 选取可代表中药制剂整体效应的有限个代表性成分, 并在各代表性成分量比关系考察的基础上, 以代表性成分的量及各代表性成分间量的关系为参数, 建立基于“组分结构”特征的中药制剂质量评价策略, 以期为今后中药制剂质量评价提供新的思路。

关键词: 中药制剂; 质量评价; 组分结构; 代表性成分; 整体观

中图分类号: R283; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)17-4003-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.17.002

Quality evaluation strategy of Chinese materia medica preparation based on characteristics of “structural composition of multi-components”

YANG Bing^{1,2}, FENG Liang¹, JIA Xiao-bin¹

1. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: The scientific and objective quality evaluation of traditional Chinese medicine preparations has always been a historical problem in the process of modernization of traditional Chinese medicine. In the past, the single component evaluation model of “point for surface, one for all” and the index selection method of “content-only theory” were mostly used in the quality evaluation of traditional Chinese medicine preparations, which seriously deviated from the characteristics of the overall view of traditional Chinese medicine, and it was difficult to objectively and accurately evaluate the quality of traditional Chinese medicine preparations. At present, the quality evaluation model of traditional Chinese medicine preparations based on multiple indicators has become the consensus of many experts and scholars. However, the complexity of the multi-components of traditional Chinese medicines has made it impossible to accurately identify all the components in the quality evaluation of traditional Chinese medicine preparations, and it is even more impossible to use all the components as the standard for quality evaluation. According to the characteristics of traditional Chinese medicine, a limited number of representative components which can represent the overall effect of traditional Chinese medicine preparations were selected by means of network pharmacology, molecular docking, etc. Based on the content of representative components and their proportional relationship, the quality evaluation strategy of traditional Chinese medicine preparation based on the characteristics of “components structure” was established, in order to provide new ideas for the quality evaluation of traditional Chinese medicine preparations in the future.

Key words: Chinese materia medica preparation; quality evaluation; structural composition of multi-components; representative components; holistic view

收稿日期: 2019-08-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573620); 国家重点研发计划(2018YFC1706900); 江苏省六大人才高峰创新团队资助项目(SWYY-CXTD-004); 中国药科大学“双一流”建设创新团队(CPU2018GY11); 中国药科大学“双一流”建设创新团队(CPU2018GF07)

作者简介: 杨冰, 女, 江苏徐州人, 在读博士。E-mail: 15751151582@163.com

*通信作者: 封亮, 博士, 硕士生导师, 副教授。E-mail: wenmoxiushi@163.com

贾晓斌, 博士, 博士生导师, 教授。E-mail: jiaxiaobin2015@163.com

中药制剂从我国传统的丸、散、膏、丹发展为胶囊剂、颗粒剂、口服液等现代剂型，在中药现代化方面取得了较大进步，然而由于中药制剂的处方及制剂过程的复杂性，致使影响中药制剂质量的因素复杂多样，如何科学客观地评价中药制剂质量一直是普遍存在的历史性难题。

目前，中药制剂的质量评价方法虽从传统的性状鉴别、理化鉴定等发展为对制剂内特定成分的定性、定量分析，但其质量评价多采用“以点代面，以一代全”的单成分评价模式，难以客观准确地评价中药制剂质量。基于此，本文提出基于“组分结构”的中药制剂质量评价策略，以期对中药制剂质量评价提供一定的参考。

1 中药制剂质量评价的现状

近年来，随着中药制剂在国际范围内的广泛应用，改变中药制剂质量评价现状、建立并完善中药制剂质量评价体系一直是中药制剂现代化面临的关键技术问题。

1.1 单一指标的评价模式难以反映中药制剂整体质量

目前，对于中药制剂的质量评价虽以化学成分为中心，体现为制剂内指标性成分的含量测定，但多套用化药的质量评价模式，以制剂内某种或某几种成分的含量下限作为质量评价的标准，不仅忽视了中药成分复杂、多靶点的作用方式，也忽视了中医药整体性特点在中药制剂质量评价中的指导作用，难以全面真实反映中药制剂的整体质量。

1.2 指纹图谱难以实现中药制剂质量的准确表征

中药指纹图谱作为一种综合性的分析手段，与单指标成分定性、定量相比，其内含信息是整体的、可量化的，符合中药制剂多途径协调作用的特点，更能凸显出中药制剂整体的宏观质量信息。但指纹图谱在用于中药制剂质量评价时需提供标准指纹图谱做对照，存在无对照指纹图谱不能拟合、相似度无法评价等缺陷。另外，指纹图谱在中药制剂的质量评价中偏重于定性，较难实现定量分析^[1]，虽然其模糊性能反映中药制剂的整体成分信息，但这些成分代表的物质及量均无法确定，无法实现中药制剂质量的准确表征。

1.3 物质基础研究限制了中药制剂质量评价技术发展

中药制剂一般都是 2 味药以上的配伍，化学成分多样，作用机制也不甚清楚，加之其成型工艺复

杂，致使对药效物质基础的认识依然有限。目前，在中药制剂药效物质基础的研究方面，多局限于含量较高的成分，往往忽视低含量成分的量效关系，由于中药制剂的药效物质基础的研究是一项系统性、漫长的工作，研究进程缓慢，很大程度上限制了中药制剂的质量评价。

1.4 多成分、多指标的中药制剂质量评价模式成为趋势

中药制剂化学成分数目众多，大量研究发现中药制剂药效的发挥主要依靠各成分间相互协同作用，而单一成分的含量检测根本无法体现中药制剂的整体功效^[2-4]，也无法全面反映中药制剂产品的质量。目前，基于中药制剂多成分相互作用机制及多指标的中药制剂质量评价模式已成为众多专家学者的共识，多个药效成分的质量控制可有效避免单一指标选取时的片面性，已经逐渐成为中药制剂评价的发展趋势。

2 “组分结构”对中药制剂质量的影响

大量的现代研究表明，中药制剂发挥药效主要依靠制剂内各组分的整体协同作用^[5-6]，因此中药制剂多组分协同作用的特点在中药制剂质量评价中应得到越来越多的关注。本课题组认为质优效佳的中药制剂正是多组分协同作用的产物，且其制剂组分内及多种组分间必然存在着某种独特的内在组成或微观结构，即“组分结构”，而这种“组分结构”的改变可能是导致药效差异的主要原因。

2.1 “组分结构”的科学内涵

中药组分是由一类理化性质和药理活性相似的成分按照比例有机组合形成的具有完整结构和药理活性的单元，包含几个或数十个乃至成百上千已知或未知的化学成分，可以代表中药整体，反映中药整体效应^[7]。“中医不传之秘在于量”的认识表明中药处方内各单味药之间的量及其量比关系是防病治病的关键，那么中药组分作为中药物质基础的基本单元，除组分的含量以外，各组分内/组分间的量比关系也必然是影响其药效的关键，因而本课题组提出的“组分结构”理论明确指出，除组分的构成要素外，还应关注组分内各成分的量及量的关系（组分内结构）、组分间的量及量的关系（组分间结构）^[8]。

2.2 “组分结构”是影响中药制剂质量的关键

本课题组在探讨道地药材物质基础本质时，发现道地药材发挥药效的物质基础不是某种独特的化学成分，而是多种成分/组分构成的稳定有序的结构

特征^[9]。Yin 等^[10]发现将黄芪与莪术联用后,可改变莪术的“组分结构”,增加莪术二酮、莪术醇等成分的溶出,从而增强抗肿瘤药效。Zhang 等^[11]发现泽泻中各三萜类成分的量比关系不同,其利尿效果也不同,当 23-乙酰泽泻醇 B、泽泻醇 B、24-乙酰泽泻醇 A、泽泻醇 A 与 23-乙酰泽泻醇 C 的比例为 7.2:0.6:2.8:3.0:6.4 时,利尿效果最佳。另外,市场上不同厂家的同品种中药制剂产品,虽其质量检测均符合《中国药典》标准,但其药效仍存在一定的差异^[12]。上述案例均表明除组分内/组分间各成分的含量以外,组分内/组分间量的关系也是影响中药药效的重要因素。因而,本课题组认为“组分结构”是影响中药制剂质量的关键,中药制剂的质量评价应改变以往仅关注某一个或几个成分的含量下限的测定模式,而应对中药制剂的“组分结构”进行深层次的解析,确立最佳药效对应的组分量比关系控制范围,把控中药制剂的“量-效关系”,并以此为依据建立科学客观的中药制剂质量评价方法,才能对中药制剂的质量进行有效评价。

3 基于中药“组分结构”特征的中药制剂质量评价策略

中药制剂的质量评价体系不能完全依赖于中药制剂物质基础的发展。如何在现有的中药制剂物质基础认识的基础上,对中药制剂质量进行准确评价,是目前中药制剂发展中亟待解决的关键科学问题。本文根据中医药整体观和系统性特点,立足于中药制剂复杂多组分体系,在组分结构理论的基础上建立基于“组分结构”特征的中药质量评价策略,其基本特征为“以有限个代表性成分为指标,以各代表性成分间的含量及其量比关系为参数”。

3.1 以有限个代表性成分表征中药制剂整体效应

目前,大多数中药制剂质量评价指标依然停留在检测其内含量较高的成分,然而制剂中含量较高的成分未必与所研究的功效相符,致使部分中药制剂的质量评价毫无意义。现阶段,由于中药多成分的复杂性,中药物质基础尚未完全明确,因此在中药制剂质量评价中,尚无法实现所有成分的准确辨识,更不可能将所有成分作为中药制剂质量评价的标准。因此,本课题组提出,在中药制剂质量评价中,以生物活性为导向,通过体内外实验,筛选出可代表中药制剂整体效应的有限个代表性成分,并以代表性成分的含量及其量比关系为参数,建立能反映中药制剂“成分/组分量比-药效”的质量评价体系。

3.2 代表性成分筛选及参数设定

在有限个代表性成分的选取方面,应摒弃“唯含量论”的指标选取方式,而应以疗效为标准,综合考虑制剂内所含的活性成分/组分或各单味药中的特征性成分,并在兼顾代表性成分的可获得性的基础上,根据多批样品的实际测定结果及药效情况,制定合理的含量限定范围及各组分内/组分间的量比范围,从而保证中药制剂质量评价的有效性。代表性成分筛选及参数设定见图 1。

现代化技术的快速发展、多学科交叉融合以及各种新技术、新方法的出现给中药制剂更深层次的研究及质量评价带来了新的思路。中药多成分质谱解析技术、血清药物化学、体内外药效评价及谱效相关技术的联合应用可在一定程度上阐释中药制剂内各组分与其药效之间的关联性,从而进一步揭示中药制剂的药效物质基础,实现中药制剂代表成分的筛选。在高通量的组学数据、物理化学的理论知识以及先进的计算机技术的共同支持下,网络药理学^[13]及分子对接技术^[14]在中药代表性成分筛选方面显示出独特优势,不仅可从成分、药效及药效对应的靶点蛋白角度对谱效相关技术筛选出的代表性成分的准确性进行验证,还可建立成分-靶点-通路网络,阐明代表性成分的作用机制。目前,本课题组已经成功采用网络药理学技术,挖掘出“黄连-厚朴”药对、淫羊藿等中药针对特定疾病的代表性成分,并对其潜在的靶点与机制进行整合与分析^[15-16],成功建立了一套较为成熟代表性成分筛选模式,为中药制剂中代表性成分的筛选奠定了基础。

基于“组分结构”特征的中药制剂评价策略明确指出量比关系是影响中药制剂质量的关键因素,故在代表性成分确立之后,各代表性成分间量效关系研究及其量比关系范围等参数设定是实现中药制剂质量评价的关键。谱-效相关技术在揭示内在药效物质基础^[17]、实现中药制剂内代表性成分筛选时,亦可准确表征各代表性成分对药效发挥的重要程度,揭示代表性成分药效权重,有利于中药制剂中各代表性成分量比关系范围等参数的设定。另外,在各代表性成分量比范围等参数的设定时,还应在代表性成分权重的基础上,结合体内药效研究及多批次优效制剂中各成分的实际检测情况,制定出较为科学客观的质量评价参数,以实现中药制剂质量的科学客观评价。

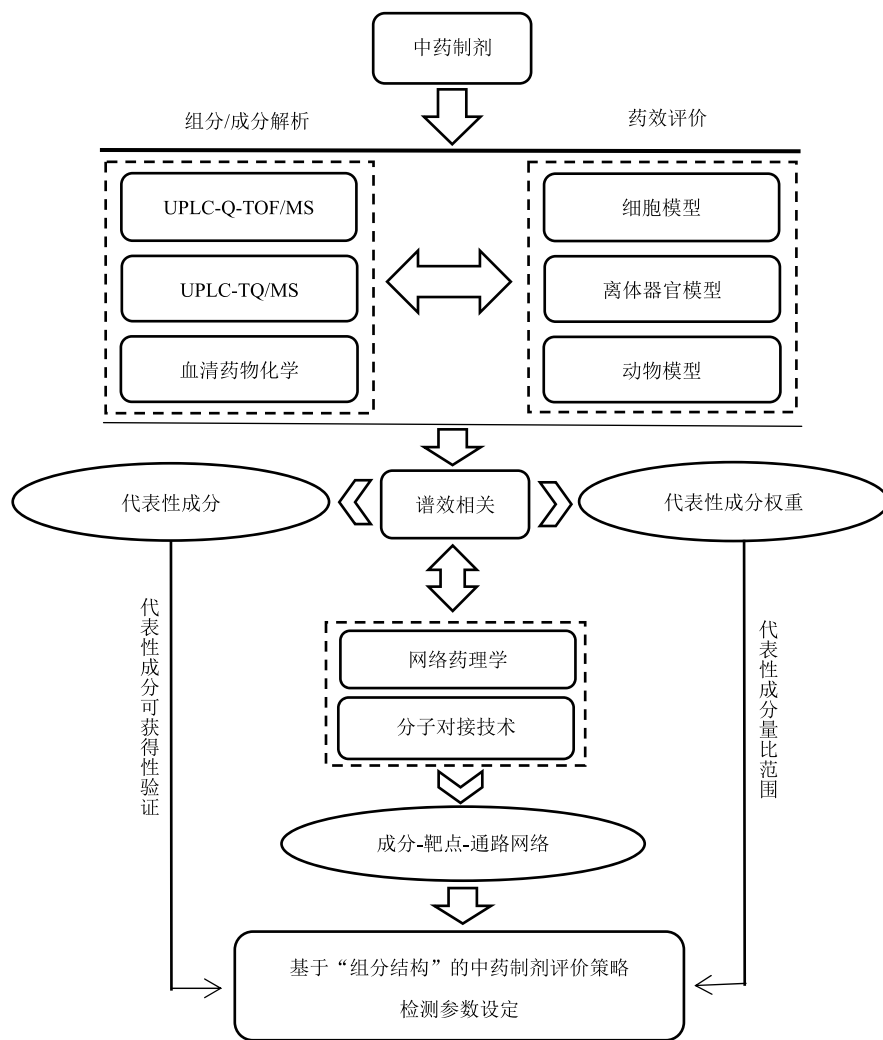


图1 代表性成分筛选及参数设定策略

Fig. 1 Screening of representative components and strategies for parameter setting

3.3 借助一测多评法的代表性成分同时测定手段

以代表性成分的量及各代表性成分间量的关系为参数，建立中药制剂“成分/组分-量比-药效”的质量评价体系后，如何实现代表性成分的快速检测是中药制剂质量评价中面临的难题。传统的多成分定量测定需要多个对照品，存在着对照品紧缺、检测成本高等问题，在中药制剂质量评价中普遍适应性较差。一测多评法可以通过测定易得、简单的某个成分，而实现多个成分（没有对照品或难以供应）的同步测定，被认为是适合中药特点的多指标质量控制与质量评价模式^[18]。一测多评技术可有效解决中药制剂内代表性成分同时测定的问题，可实现中药多组分内代表性成分的快速检测，是中药制剂质量评价中较为可行的评价技术。

4 结语与展望

传统中药制剂在功效物质基础不明确的情况下

沿用化学药剂研究思路，仅注重单一指标性成分而忽视制剂内组分整体效应，这严重偏离中药整体观的特点。本课题组认为“组分结构”的概念在中药制剂质量评价中应该得到足够的重视，如果在中药制剂质量评价中仅关注个别成分的含量下限，没有对制剂内各组分内/组分间代表性成分的量及其量比关系进行控制解析，即使符合现有药典标准，意义也不大。

中药制剂质量评价是一项长期的、逐步完善的系统工程，本课题组提出的基于“组分结构”的中药制剂质量评价策略，无论是代表性成分的选择，还是其量比关系的确定均具有较为成熟的方法，因而具有较强的可行性。另外，由于所选用的代表性成分是已知的、有限的，可极大地排除未知成分的影响，较大幅度地反映中药制剂内成分/组分与其功效之间的相关性，有利于建立科学的中药制剂质量评价体系，有利于实现中药质量标准的提升。

参考文献

- [1] 胡南希, 郑亚杰, 唐其, 等. 不同产地博落回果化学成分指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 218-224.
- [2] 汪小莉, 刘晓, 韩燕全, 等. 中药药效物质基础主要研究方法概述 [J]. 中草药, 2018, 49(4): 941-945.
- [3] 徐风, 杨东辉, 尚明英, 等. 中药药效物质的“显效形式”、“叠加作用”和“毒性分散效应”——由中药体内代谢研究引发的思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(4): 688-703.
- [4] 蔡少青, 王璇, 尚明英, 等. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3435-3443.
- [5] 汪春飞. 基于“组分结构”理论的制剂单元泽泻萜类组分“效-毒-谱”关联性及其机理研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [6] 陈娟. 基于病理网络整合调控机制探讨牡丹皮萜苷-多糖双组分防治糖尿病肾病的组分结构特征及“组分-靶标-效应”关系研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [7] 贾晓斌, 杨冰, 封亮, 等. 中药药剂学研究前沿: 组分制剂技术基础与关键科学问题 [J]. 药学学报, 2018, 53(12): 6-16.
- [8] 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.
- [9] 张明华, 封亮, 胡绍英, 等. 药材道地性的物质基础本质: 组分结构的独特性 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 136-140.
- [10] Yin G, Cheng X, Tao W, *et al.* Comparative analysis of multiple representative components in the herb pair *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* and its single herbs by UPLC-QQQ-MS [J]. *J Pharm Biomed*, 2018, 148: 224-229.
- [11] Zhang X, Li X Y, Lin N, *et al.* Diuretic activity of compatible triterpene components of *Alismatis Rhizoma* [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1459-1471.
- [12] 徐露, 董志, 王如伟, 等. 不同厂家银杏叶提取物制剂对家兔血小板聚集率及PAF含量的影响 [A]// 中国药学会大会暨中国药师周大会 [C]. 天津: 中国药学会, 2010.
- [13] Li P, Chen J, Zhang W, *et al.* Network pharmacology based investigation of the effects of herbal ingredients on the immune dysfunction in heart disease [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141: 104-113.
- [14] Lohning A E, Levonis S M, Williams-Noonan B, *et al.* A practical guide to molecular docking and homology modelling for medicinal chemists [J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17(18): 2023-2040.
- [15] 吴海宁, 于桂红, 赵凤至, 等. 以网络药理学技术挖掘、发现“黄连-厚朴”药对活性组分 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4): 803-810.
- [16] 张润桐, 吴海宁, 于桂红, 等. 基于网络药理学的淫羊藿防治疾病的优效组分及信号通路研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(23): 4709-4717.
- [17] 蔡靓, 张倩, 杨丰庆. 中药谱效学的应用进展 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 5005-5011.
- [18] 秦昆明, 杨冰, 胡静, 等. 一测多评法在中药多组分质量控制中的应用现状与思考 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 725-731.