

基于超分子“印迹模板”特性的中药质量标志物研究模式的思考

潘雪^{1,2,3}, 樊启猛^{1,2#}, 余格^{1,2}, 王敏存^{1,2}, 周燕子^{1,2}, 刘有志^{1,2}, 贺鹏^{1,2}, 贺玉婷^{1,2}, 朱志飞^{1,2}, 刘文龙^{1,2,3}, 贺福元^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208

摘要: 中药质量决定着中药的安全性与有效性, 中药质量控制体系的现代化是中医药国际化进程的重要前提。当前, 中药质量研究方法是中药行业的关键技术问题。近年来, 随着生命科学、化学科学、分析科学的飞速发展, 中药质量研究水平有了极大地提升, 但仍停留在化学成分和生物效应 2 种评价模式阶段。对于单成分, 由于效应与成分的含量成正比, 可采用化学成分模式进行质量控制, 但对于中药多成分体系, 建立效应与成分间的量效关系, 寻找到能反映其质量属性的标志物, 已成为目前中药质量控制行业关注的焦点。对中药质量研究的现状进行分析, 在前期提出的超分子“印迹模板”的“气析”理论基础上, 剖析中药质量的超分子“印迹模板”特性, 阐明中药质量控制的实质, 提出以反映中药效应的超分子“印迹模板”作用属性特征, 以物芯指数表征的中药质量标志物控制策略, 这将为中药质量控制提供一种更精确的表征和测算新模式。

关键词: 中药; 质量控制; 超分子; 印迹模板; 分子连接指数; 物芯指数; 质量标志物

中图分类号: R283.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)19-4569-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.007

Novel control model of quality marker of Chinese materia medica based on supramolecular “imprinted template” characteristics

PAN Xue^{1,2,3}, FAN Qi-meng^{1,2}, YU Ge^{1,2}, WANG Min-cun^{1,2}, ZHOU Yan-zi^{1,2}, LIU You-zhi^{1,2}, HE Peng^{1,2}, HE Yu-ting^{1,2}, ZHU Zhi-fei^{1,2}, LIU Wen-long^{1,2,3}, HE Fu-yuan^{1,2,3}

1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification for Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: The safety and effectiveness of Chinese materia medica (CMM) depend on its quality, and the modernization of CMM quality control system is an important prerequisite for the internationalization of traditional Chinese medicine (TCM). Up to now, the quality research approach of CMM is the key technology for TCM industry. In recent years, with the development of modern life science, chemistry science, analytical science and technology, the quality research level of CMM has been greatly improved, but it still stays on the two evaluation models based on chemical composition and biological effect. For single compound, because the effect is proportional to the content of components, the chemical composition can be used for quality control. However, for multi-component system of CMM, how to establish the dose-effect relationship between effects and components and find the markers reflecting their quality has become the focus of the quality control of CMM for TCM industry. Based on the theory of supramolecular “imprinting template” and “Qi-xi” put forward earlier, this paper first analyzed the characteristics of supramolecular

收稿日期: 2019-08-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81874507); 国家自然科学基金资助项目 (81703824); 国家自然科学基金资助项目 (81573691); 湖南省科技厅重点实验室建设资助项目 (2016TP1017); 湖南省教育厅创新平台开放基金项目 (18K071); 湖南省自然科学基金资助项目 (2016JJ4065); 湖南省研究生科研创新项目 (CX20190570); 湖南中医药大学研究生科研创新课题 (2018CX18)

作者简介: 潘雪, 实验师, 主要从事中药复方物质基础及超分子化学研究。E-mail: 405465029@qq.com

***通信作者** 贺福元, 博士, 教授, 主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究。E-mail: pharmsarking@tom.com

#并列第一作者 樊启猛, 在读博士研究生, 主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究。E-mail: qimengfan1989@qq.com

“imprinting template” for the quality of CMM, clarified the essence of quality control of CMM, and proposed the attributes of supramolecular “imprinting template” to reflect the main effect of CMM. The control strategy of quality markers of CMM represented by core index will provide a new and more accurate characterization and calculation model for quality control of CMM.

Key words: Chinese materia medica; quality control; supramolecular; imprinted template; molecular connectivity index; core index; quality marker

中药质量是保证中药临床疗效的核心和根本。中药质量研究方法是中药研究与产业化的关键技术问题,一直受到国家和政府的高度重视,是中药国际化、标准化、科学化的重要组成部分。近年来,随着化学科学、现代生命科学、分析科学技术的日益进步与发展,中药质量的研究从宏观到微观、从基础到应用,从单指标到多指标等不同层面展开,使中药质量标准水平和研究水平都有了极大地提高。当前,中药质量控制主要从 2 个方面出发,即以中药化学成分(物质基础)定性定量研究和生物活性(临床疗效)研究作为质量标准依据。然而,这 2 种中药质量控制思路仍然存在争议。由于生物活性(临床疗效)法测试复杂或周期长,并不常用,对于单成分,因其效应归属清楚,并与药物浓度呈正相关,故可采用化学成分控制方法。而中药及其制剂药效成分复杂,以多成分、多靶点、多通路作用于机体生物网络中的某些特定环节而发挥其整体效应。中药多以复方用药,所含成分众多,形成以质量标志物控制中药质量模式是值得业界深入研究的课题。前期本课题组报道了中药与人体来源于自然界生物体,具天然超分子属性,其相互作用是通过特有的空间孔穴通道结构的超分子“印迹模板”自主作用的“气析”理论来诠释^[1-2]。中药成分群是生物体内超分子“印迹模板”聚集体,其“印迹模板”是在空间结构和结合位点上能完全匹配人体靶区组织结构的“空穴模板”;中药成分群的质量研究方法可采用反映其超分子“印迹模板”药理作用特性进行研究。因此,本文以此为基础,从中药质量研究的现状出发,并运用超分子化学理论对中药质量研究进行深入剖析,旨在建立起能表征超分子“印迹模板”特征的方法,通过对中药成分群“印迹模板”的表征和测算,阐明中药成分群(中药物质基础)的“印迹模板”特征规律,以反映其超分子“印迹模板”作用规律的化学成分作为质量标志物,从而构建超分子“气析”理论的质量标志物研究新模式。

1 中药质量研究的现状

中药质量标准是中药产、供、销、储、用以及监管过程的基本准则和法定依据,是当前中药研究

与生产的难点、热点问题,更是中药现代化的重要基础和关键所在。中药现代化战略实施 20 余年来,中药质量标准的发展经历了外观形态鉴别、理化性质鉴别、显微鉴别、高效气相/液相色谱鉴别以及目前仪器多维联用技术鉴别等高科技现代化技术的鉴别手段^[3-5]。此外,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。威进等^[6]提出了“谱效整合指纹图谱”,即通过离线或在线的活性检测方法,将所获得的活性信息经过数学或计算机编程的方法处理后,构建与中药化学成分指纹峰相对应的活性指纹图谱,再经过统计分析或计算机处理,将不同的化学与生物学指纹信息整合后所得的综合性评价模式。另外利用薄层色谱-生物自显影技术^[7]、生物色谱技术^[8]、系统生物学^[9]等技术与成分分析结合能更好地对中药进行质量控制。可见,国内学者们主要探索以化学成分(群)为中心的中药质量控制研究和引入生物活性测定方法,以期从常规、化学、生物效应等多角度控制与评价中药质量,并取得了较大进展。其中,刘昌孝院士^[10]提出了中药质量标志物,肖小河课题组提出了品质综合指数^[11]、效应当量^[12]等新概念,并进行了大量的探索性研究,为中药质量优劣性评价提供了新的思路,为提升中药材的有效性控制奠定了基础。

现行的中药材质量控制模式主要依靠有效(指标)成分含量测定和指纹图谱技术。与传统的外观性状评价相比,新技术的发展极大地提高了中药材的可控性。然而,对有限成分的含量测定并不能全面、准确地反映药材质量的优劣;指纹图谱技术所选择的药材或制剂具有地域或厂家限制性,而中药材具有遗传多态性,受不同地域、不同采收季节和不同生产工艺等因素影响,其化学成分的种类与含量产生很大的变化;另外,提取共有峰后只能进行相似度评价,关注的是样本之间的相似性,无法将相似度与优劣性进行关联。另一方面,基于生物活性测试的质量控制过程繁杂且耗时耗力,其对照品的选择也是重点和难点,以此来研究中药质量缺乏对微观物质基础的把控。因此,亟需建立一种能真正

反映中药整体的内在质量(中药整体物质基础)且能与其生物效应(临床疗效)对应的质量标志物研究方法,是中药行业内部公认的重大科学和关键技术问题,借助中医药超分子“气析”理论可得到解决。

2 中药超分子“气析”理论对中药质量控制

2.1 生物体及中药超分子存在形式和超分子现象

超分子化学是研究基于由2个或2个以上分子通过分子间的弱相互作用而形成复杂有序且具有特定功能分子聚集体的化学^[13]。此定义是由“超分子化学之父”Lehn教授在1987年获得诺贝尔化学奖的演讲中首次提出来的。超分子化学的问世使化学从分子层次扩展到超分子层次,这种利用分子间相互作用形成的超分子组装体,给人们带来了研究微观世界上质的飞跃和升华,即功能的最小基本单位是超分子而不是分子。超分子化合物是由主体分子和一个或多个客体分子之间通过非共价键作用而形成的复杂而有组织的化学体系。

超分子化学在一定程度上源自生物体系^[1,14],如植物进行光合作用的叶绿素是卟啉环的镁络合物超分子;血红蛋白吸收和运载氧的血红素是卟啉环的铁络合物超分子等。在生物体内,超分子的主体是各种酶、受体、基因、免疫系统的抗体和离子载体的接受位点等,客体是底物、抑制剂、抗原或者药物等。主客分子的相互作用是产生生命现象的基础,因此可以说生命体系是一个巨复的生物超分子体系。相应的中药材也是一个巨复超分子体系,由客体模板分子(中药成分)与主体印迹聚合物(药渣)构成。主体印迹聚合物是在许多客体分子“印迹模板”基础上,由功能单体(氨基酸、单糖、脂肪酸、核苷酸等)按自组织、自组装、自识别,经生物合成而形成的保留了客体“印迹模板”空间孔穴通道的高分子物质;客体模板分子则通过氢键、范德华力、分子间静电作用力等非共价作用力嵌入主体印迹聚合物的空间孔穴通道中形成超分子体。中药中各种成分如生物碱、萜类、挥发油、糖类、有机酸类、氨基酸、蛋白质、鞣质、甾体、三萜、黄酮、醌、香豆素、木脂素、脂肪油等自身或者相互之间均可以主体或客体形成超分子(图1)。

2.2 中药超分子“气析”理论的“印迹模板”研究是中药质量控制的关键

人体与中药在自然界生物演化的历史长河之中,运用超分子化学分析生命进化轨迹。在漫长的生物进化过程中,自然界的各类分子遵循超分子化

学,按“印迹模板”逐级形成超分子体,管控“分子社会”,由简单到复杂,由无生命的无机络合物,到有生命的酶系统,由简单的单分子到复杂的超分子机器,生物超分子作用贯穿始终:经络是基本分子管控形式,由“印迹模板”通道结构逐级有序排列的结果。从宏观来看,人体在心脏搏血的推动下,溶于血液中的客体小分子物质在经络脏腑主体大分子的“印迹模板”通道中按“气析”进行迁移,宏观表现出中医所述经络脏腑对小分子作用的各向异性,亦脏象,这是生物体产生“气”的本原,也是产生中医药基础理论的本原^[1]。此外,四气^[15]、五味^[16]、升降沉浮^[17]、归经^[18]等中药药性亦能运用超分子气析理论进行诠释(图1)。由此,中药质量控制的科学和技术难题可在其基础上得到解决。

超分子“印迹模板”概念源于化学上的分子结构,是在空间结构和结合位点上能完全匹配的空间聚集结构,对药物成分来说是其分子结构的空间活性结构,或是活性原子团的空间排列点阵。中药与人体按超分子“印迹模板”产生“气析”作用(图1),具有相似的“印迹模板”就有相似的中药质量属性以及相应的炮制与制剂、制备和质量评价方法。

中药成分是反映原生物体“印迹模板”特征聚集客体,具遗传多态性^[19]。中药质量属性、炮制、制剂制备与质量属性评价都受到超分子化学的影响,最终反映到“印迹模板”的制备及质量属性的传递规律上。具体来说,中药是自然界的巨复生物超分子体,药渣为主体分子,药材成分为客体分子,是体现原药材遗传特征“印迹模板”的聚集体。药材质量受控于超分子体属性,呈现道地性和生物遗传多样性。饮片炮制受控于超分子化学,炮制过程中主客体分子间作用力的形式和程度发生相应改变,不同炮制方法下得到的“印迹模板”必然不同,而与人体相互作用的结果亦会不同,故呈现主客体“印迹模板”的制约性^[20]。制剂制备受控于配投料及制剂过程的超分子状态,呈现客体“印迹模板”自主作用性(自识别、自组装、自组织)。质量评价时受控于分析方法,不同分析方法下的客体“印迹模板”反映了其某一层面的信息,分析所得结果即是由客体“印迹模板”与分析材料的印迹作用所产生,故呈现客体“印迹模板”印迹性。因此,对中药成分群的质量控制实质就是对超分子“印迹模板”的质量控制。

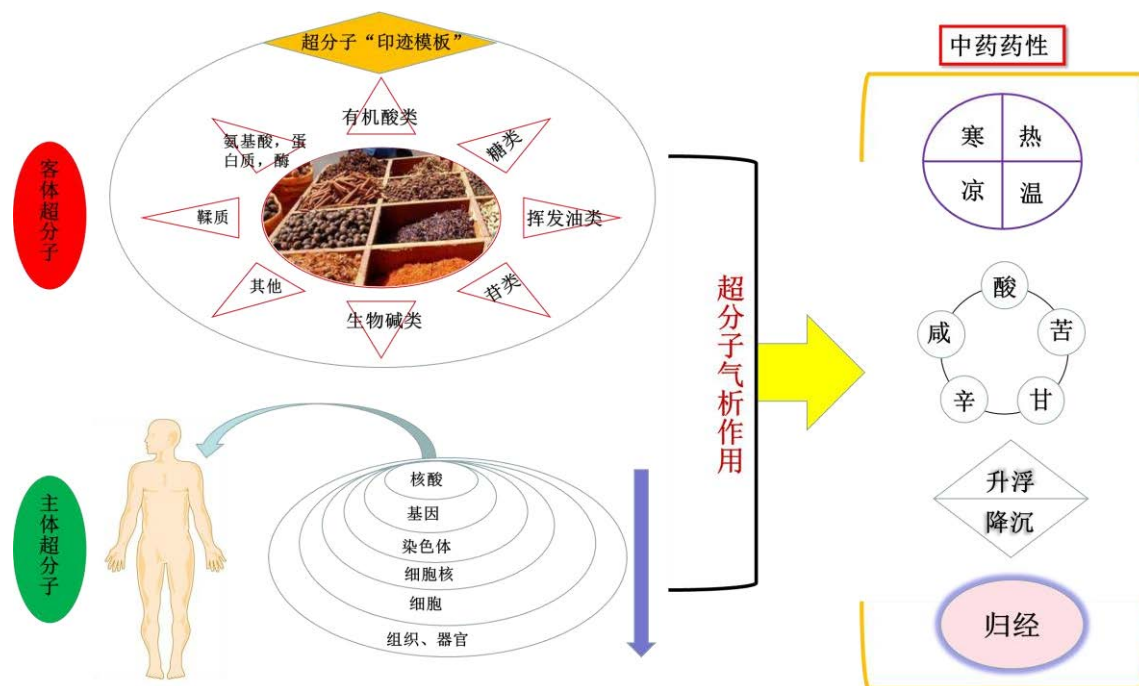


图 1 中药与人体间的超分子“气析”作用

Fig. 1 Interaction of supramolecular “Qixi” between Chinese materia medica and human body

3 超分子客体分子“印迹模板”的表征及物芯指数 (CI) 的提出

3.1 中药“印迹模板”CI 表征

药物的理化性质或活性与其分子结构存在一定函数关系, 而分子结构的量化描述可用拓扑结构参数表达^[21]。因此, 可以用拓扑指数来表征药物的理化性质及生物效应等, 常用的拓扑学指数有 Wiener 指数、Randic 分枝指数、分子连接性指数 (MCI) 等^[22]。拓扑指数的计算从化合物的分子结构出发, 需要对化合物结构进行图形化、矩阵化和数值化表征, 其中 MCI 较为常用, 用符号 ${}^m\chi$ 表示。而中药的多成分是其药效的物质基础, 体现其药性的基本物质属性, 故将中药所含成分的 MCI 与其对应摩尔分数的几何平均定义为 CI, 用 $\overline{{}^m\chi}$ 表示, 对于包括中药在内的多成分体系都有其对应的 CI。

MCI 是根据分子中原子的连接方式经计算而得的数值, 经键的加权计数可以定量描述分子中原子的组成和排列, 因而可对分子结构作出定量判断。根据分子的连接情况和分枝的多少计算分子构型的常数, 则 MCI 通式 ${}^m\chi$ 可表示为:

$${}^m\chi = \sum_{j=1}^n \prod_{i=1}^{m+1} (\delta_i)_{-1/2}^j$$

m 代表不同的阶项, δ 表示构成键的原子的点价, i 表示分子中依次排列的各原子 (氢原子除外), j 为 m 阶项下 $m+1$

原子 (氢原子除外) 的组合形式, n 为 m 阶项下 $m+1$ 原子 (氢原子除外) 的所有组合形式

根据分子不同阶级子图的类型, 计算项目可分为零阶项 ${}^0\chi$ 、一阶项 ${}^1\chi$ 、二阶项 ${}^2\chi$, 以及高阶项 ${}^m\chi$, 最高项取决于化合物中非氢原子的个数。

分子连接性是针对单一化合物而言的, 那么对于多成分体系的中药则可用 CI 来表征。

$$\overline{{}^m\chi} = \sum_{i=1}^p ({}^m\chi_i \cdot x_i)$$

${}^m\chi_i$ 表示 i 化合物的 m 阶项 MCI, x_i 表示 i 化合物的摩尔分数, p 为中药中化合物总数

因此, 根据分子不同阶级子图的类型, 可得到中药的各阶项 CI。从式中可知, 中药的 CI 即是其所含成分的 MCI 与其对应摩尔分数的几何平均, 是中药成分群空间拓扑结构的一种精确的数学描述。

研究表明液体密度^[23]、水溶性^[24]、沸点^[24]、摩尔折射度^[25]、分子极化度^[26]、分配系数^[27]以及生物活性包括麻醉活性^[28]、酶抑制活性^[29]、抗菌活性^[30]、毒性^[31]等都与 MCI 相关。因此, 具有相同或相近 CI 的药物往往具有相同或相似的理化和生物学性质。同样, CI 不同的中药具有不同的理化和生物学性质, 亦即中药药性不同。因此, CI 可作为中药质量的控制指标。以鱼腥草挥发油的研究为例, 本课题组前期^[32]对 11 批鱼腥草的挥发油成分进行了

GC-MS 分析, 计算指纹图谱的总量统计矩, 并计算各成分的 MCI, 最终得到各批次鱼腥草的 CI。各批次鱼腥草所含成分种类从 49 到 140 个不等, RSD 为 32.22%; 峰面积之和为 $1.159 \times 10^7 \sim 2.284 \times 10^7 \mu\text{v} \times \text{sec}$, RSD 为 21.88%; 总量一阶矩为 9.41~12.04 min, RSD 为 6.758%; 总量二阶矩为 60.66~37.55 min², RSD 为 14.77%; 零阶项 CI 为 8.073~9.000, RSD 为 3.546%; 一阶项 CI 为 4.833~5.343, RSD 为 2.573%; 二阶项 CI 为 3.889~4.470, RSD 为 3.839%。由结果可知, 11 批鱼腥草挥发油的峰数、峰面积、总量统计二阶矩的 RSD 变化较大。11 批次鱼腥草挥发油的零阶、一阶、二阶 CI 平均值分别为 8.484、5.111、4.133, RSD 分别为 3.546%、2.572%、3.839%, 说明鱼腥草挥发油成分的零阶、一阶、二阶 CI 稳定。因此中药 CI 的稳定可推测中药多成分体系总体化学结构的印迹作用趋势稳定, 药理毒理活性作用相同或相似。由于 MCI 反映了键间的状态, 阶数越高反映的链状态越多, 用于描述分子局部至整体的特征越有效, 故此更高阶项的 CI 亟待进一步研究。

3.2 基于中药“印迹模板”CI 特征的质量标志物确定

通过对中药“印迹模板”特征研究, 得到该中药的 CI 值, 在此基础上找出该中药中 MCI 值与中药的 CI 值相近的某个或多个成分。在确定了中药“印迹模板”特征后, 利用分子印迹技术生成可以反映中药“印迹模板”特征的分子印迹聚合物。分子

印迹是指制备对某一特定分子(模板分子)具有选择性的聚合物的过程^[33-34]。该技术利用化学交联反应将模板分子与功能单体通过分子间相互作用生成稳定的聚合物, 洗脱模板分子后生成分子印迹聚合物。分子印迹聚合物保留有与原模板分子相匹配的结合位点和立体空穴。这样的结合位点和立体空穴将对模板分子及其类似物具有特异性识别的作用。按功能单体与模板分子形成复合物的作用方式不同, 分子印迹技术主要分为非共价键型、共价键型、半共价键型 3 种类型。制备分子印迹聚合物所采用的聚合方法主要包括本体聚合法、悬浮聚合法、乳液聚合法、沉淀聚合法、电聚合法、原位聚合法以及表面印迹聚合法等方法。常用的交联剂主要包括乙二醇二甲基丙烯酸酯、*N,N'*-亚甲基二丙烯酸胺、二乙烯苯、3,5-二丙烯酰胺基苯甲酸、季戊四醇三丙烯酸酯、三甲氧基丙烷三甲基丙烯酸酯等。常用的诱发剂主要有偶氮二异丁腈、偶氮二异庚腈、过硫酸铵、过硫酸盐-四甲基亚乙二胺等。因此, 在已确定的中药成分作为功能单体的基础上, 交联剂、诱发剂种类的选择及其用量需研究确定。所得印迹聚合物可作为主体超分子“印迹模板”对中药目标成分即质量标志物进行捕获, 再以质量标志物建立质量标准(图 2)。

3.3 中药“印迹模板”特征的总量统计矩表征

中药“印迹模板”特征还可采用常规色谱学进行分析, 不管“印迹模板”特征怎样, 最终是通过“印迹模板”上的原子基团的特征起作用, 表现在原子基团对色谱柱的色谱行为, 具有相似或相同“印

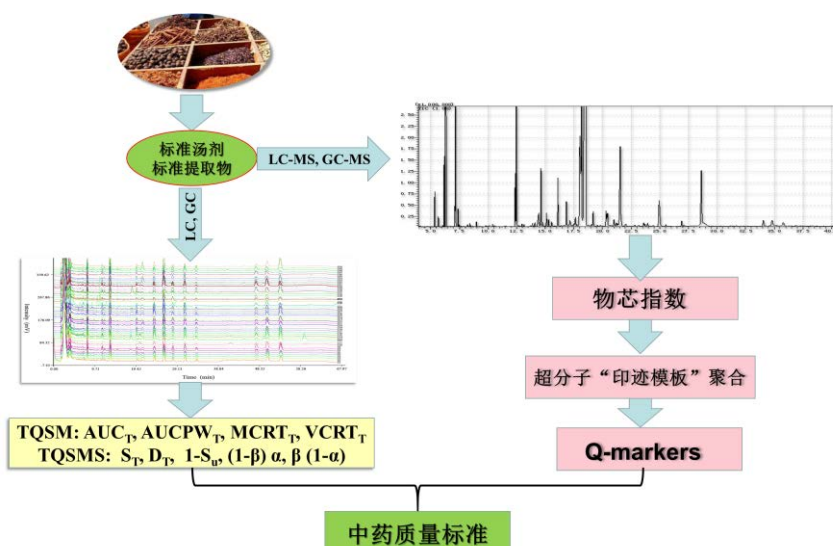


图 2 基于超分子“印迹模板”CI 的质量标志物研究路线

Fig. 2 Quality markers research approach based on supramolecular “imprinted template” core index

迹模板”也具有相似或相同的色谱行为和印迹行为,这一现象在指纹图谱分析中经常出现,不能分开色谱峰的成分往往结构相似或相同。因此通过对指纹图谱印迹行为的分析就能了解中药“印迹模板”特征,而目前基于这一原理分析的只有指纹图谱总量统计矩(相似度)分析法^[35]。

总量统计矩法的数学模型及参数表达体系是将中药指纹图谱视为多成分一定特性变量以响应值表达的曲线函数,按统计矩原理建立了计算数学模型及参数体系,包括4个定性定量参数:①总量零阶矩亦曲线下的总面积(AUC_T);②总响应率亦单位浓度下的总面积($AUCPW_T$);③总量一阶矩亦诸色谱峰保留时间的均值($MCRT_T$);④总量二阶矩亦诸色谱峰离平均保留时间的方差($VCRT_T$)。其中 AUC_T 可用来对中药成分组进行定量分析。 $AUCPW_T$ 、 $MCRT_T$ 、 $VCRT_T$ 可用于中药指纹图谱的定性分析,4个参数就能定性定量分析一张指纹图谱。总量统计矩相似度法的数学模型及参数表达体系是进一步与统计学关联,将总量统计矩参数转变成正态概率密度函数曲线,并定义2指纹图谱概率密度函数曲线下的重叠面积为其总量统计矩相似度,建立总量统计矩相似度数学模型及4个参数体系:①相似度,概率密度函数曲线下的重叠面积;②总离均度(D_T),重叠面积投影到正态分布概率密度函数曲线下面积的区间值大小,③总变异度($1-S_u$),非重叠面积;④总变异把握性度 $[(1-\beta)\alpha]$ 与总肯定把握性度 $[\beta(1-\alpha)]$,做出否认与肯定判断时可能存在的错误置信临界值。据此,可进行两两指纹图谱相似度的判断,从统计学上可给出这种判断可能存在的错误概率,为中药质量的均一、稳定评价奠定基础理论体系。总量统计矩法具有统计、加合、偶联、抗干扰性、段带的分析特性,可用于中药指纹图谱的可溯源性分析,获得各成分的印迹行为,从而确定“印迹模板”特征^[2]。

4 结语

中药质量是攸关中医药临床疗效的重要因素,其控制技术已成为中药行业关键技术问题,目前的化学成分和生物效应2种分析模式相互割裂,质量标志物寻找困难。因此,建立一种能真正反映中药整体的内在质量(中药整体物质基础),且能与生物效应对应的质量标志物研究和测算方法,将是解决问题的关键。中药与人体均来源于自然界生物体,具有天然超分子属性,按分子社会的“印迹模板”

进行自主作用,因此中药质量控制的本质就是建立起能用“印迹模板”质量标志物来控制“印迹模板”的印迹作用^[36],因此“印迹模板”的表征、测算及其标志物的捕获就成了中药质量控制的关键技术问题,而这一系列问题可用超分子“气析”理论进行解决,以CI定量表征其“印迹模板”特征,以色谱学表征其印迹行为,通过指纹图谱的总量统计矩(相似度)的分析,就能构建反映中药超分子“印迹模板”“气析”作用规律的质量控制体系。

参考文献

- [1] 贺福元,周逸群,邓凯文,等.超分子化学对中医药理论的特殊影响[J].中国中药杂志,2014,39(8):1534-1543.
- [2] 肖美凤,张雨恬,杨岩涛,等.基于鱼腥草挥发性成分动态性的中药制剂“印迹模板”一致性分析[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(14):150-155.
- [3] Li P, Zeng S L, Duan L, et al. Comparison of *Aurantii Fructus Immaturus* and *Aurantii Fructus* based on multiple chromatographic analysis and chemometrics methods [J]. *J Chromatogr A*, 2016, 1469(1): 96-107.
- [4] Yang M, Zhou Z, Guo D A. A strategy for fast screening and identification of sulfur derivatives in medicinal *Pueraria* species based on the fine isotopic pattern filtering method using ultra-high-resolution mass spectrometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2015, doi: 10.1016/j.aca.2015.07.050.
- [5] Yu L S, Lin S Y, Sha M, et al. Simultaneous determination of effective components in Gualou Guizhi granules using microemulsion electrokinetic chromatography coupled with large volume sample stacking [J]. *Anal Methods*, 2015, 7(22): 9489-9494.
- [6] 戚进,余伯阳.中药质量评价新模式——“谱效整合指纹谱”研究进展[J].中国天然药物,2010,8(3):171-176.
- [7] 谷丽华,吴弢,张紫佳,等.应用薄层色谱-生物自显影技术评价乌药等三种中药的抗氧化活性[J].药学报,2006,41(10):956-962.
- [8] Chang Y X, Ding X P, Qi J, et al. The antioxidant-activity-integrated fingerprint: An advantageous tool for the evaluation of quality of herbal medicines [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1208(1): 76-82.
- [9] 罗国安,王义明,曹进.多维多息特征谱及其应用[J].中成药,2000,22(6):395-397.
- [10] 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.

- [11] 张定堃, 王伽伯, 杨明, 等. 中药品质整合评控实践: 附子品质综合指数 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(13): 2582-2588.
- [12] 张海珠, 肖小河, 王伽伯, 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.
- [13] Lehn J M. Supramolecular chemistry: Where from? Where to? [J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(9): 2378-2379.
- [14] 李惟. 生物超分子体系 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [15] 刘惠, 刘文龙, 唐闻汉, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4473-4479.
- [16] 贺鹏, 李海英, 樊启猛, 等. 超分子“印迹模板”理论解析中药五味 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2763-2770.
- [17] 刘润南, 贺福元, 刘文龙, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药升降浮沉 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2771-2776.
- [18] 贺福元, 邓凯文, 杨岩涛, 等. 基于超分子化学的中药药性理论研究方法探讨 (1) 中药归经 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8): 1624-1629.
- [19] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英, 等. 生物遗传多态性规律揭示中药材质量稳定性规律的探讨 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 2-6.
- [20] 贺鹏, 李海英, 樊启猛, 等. 基于超分子理论探索古代经典名方的质量控制模式 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 161-166.
- [21] Karelson M, Lobanov V S, Katritzky A R. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies [J]. *Chem Rev*, 1996, 96(3): 1027-1044.
- [22] 王连生, 支正良. 分子连接性与分子结构-活性 [M]. 北京: 中国环境科学出版社, 1992.
- [23] Kier L B, Murray W J, Randić M, *et al.* Molecular connectivity V: Connectivity series concept applied to density [J]. *J Pharm Sci*, 1976, 65(8): 1226-1230.
- [24] Hall L H, Kier L B, Murray W J. Molecular connectivity II: Relationship to water solubility and boiling point [J]. *J Pharm Sci*, 1975, 64(12): 1974-1977.
- [25] Saksena A R, Arti G, Roli S, *et al.* Molecular connectivity of organometallic substrates and ligands as structural units: Correlation with molar refraction [J]. *J Nat Resour Dev*, 2015, 10(1): 46-52.
- [26] Estrada E. Edge adjacency relationships and a novel topological index related to molecular volume [J]. *J Chem Inform Comput Sci*, 1995, 35(1): 31-33.
- [27] Murray W J, Hall L H, Kier L B. Molecular connectivity III: Relationship to partition coefficients [J]. *J Pharm Sci*, 1975, 64(12): 1978-1981.
- [28] Kier L B, Hall L H, Murray W J, *et al.* Molecular connectivity I: Relationship to nonspecific local anesthesia [J]. *J Pharm Sci*, 1975, 64(12): 1971-1974.
- [29] Leonard J T, Roy K. QSAR modeling of HIV-1 reverse transcriptase inhibitor 2-amino-6-arylsulfonylbenzonitriles and congeners using molecular connectivity and E-state parameters [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2004, 12(4): 745-754.
- [30] Narasimhan B, Judge V, Narang R, *et al.* Quantitative structure-activity relationship studies for prediction of antimicrobial activity of synthesized 2,4-hexadienoic acid derivatives [J]. *Bioorgan Med Chem Lett*, 2007, 17(21): 5836-5845.
- [31] Hall L H, Maynard E L, Kier L B. QSAR investigation of benzene toxicity to fathead minnow using molecular connectivity [J]. *Environ Toxicol Chem*, 1989, 8(9): 783-788.
- [32] 张雨恬. 鱼腥草注射剂超分子结构及其致敏性研究 [D]. 湖南: 湖南中医药大学, 2015.
- [33] Chen L, Wang X, Lu W, *et al.* Molecular imprinting: perspectives and applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(8): 2137-2211.
- [34] Yola M L, Göde C, Atar N. Molecular imprinting polymer with polyoxometalate/carbon nitride nanotubes for electrochemical recognition of bilirubin [J]. *Electrochim Acta*, 2017, 246(1): 135-140.
- [35] 李海英, 贺鹏, 樊启猛, 等. 桃红四物汤 HPLC 指纹图谱的总量统计矩及一次稳态投料量分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 37-43.
- [36] 周晋, 刘惠, 肖美凤, 等. 基于超分子“印迹模板”的中药成药性及制剂修饰研究策略 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4205-4211.