

基于多源信息融合的中药质量标志物与质量评价研究模式

刘晓娜¹, 车晓青^{2#}, 李德芳¹, 林海燕¹, 乔延江^{3*}, 郑秋生^{1*}

1. 滨州医学院中西医结合学院, 山东 烟台 264003

2. 山东润中药业有限公司研究院, 山东 烟台 264003

3. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

摘要: 中药具有成分复杂性、功效多样性、成分间相互作用难以预测性的特点。因此, 多学科交叉、多源信息融合的评价模式是中药质量标准创新性的研究思路。提出建立多源信息融合的中药质量标志物研究模式。根据中药质量整体性和功效特异性的属性, 以质量标志物为核心, 通过多源信息融合方法, 整合传统的中药性状鉴别, 融合有机成分和无机元素的多维物质基础分析方法, 从影响药材质量的多维变量体系中辨识真正对中药功效产生矢量贡献的质量标识物, 量化其药效贡献度, 构建体现中药质量整体性和功效特异性的全方位质量评价体系。

关键词: 中药质量; 质量标志物; 多源信息融合; 质量整体性; 特异功效; 元素质量标志物

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)19-4576-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.008

Research mode of quality marker research and quality evaluation of Chinese materia medica based on multi-source information fusion

LIU Xiao-na¹, CHE Xiao-qing², LI De-fang¹, LIN Hai-yan¹, QIAO Yan-jiang³, ZHENG Qiu-sheng¹

1. School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China

2. Shandong Runzhong Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai 264003, China

3. School of Chinese Materia Media, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Chinese materia medica (CMM) is a complex system, which has characteristics of multiple components, diversity efficacy, and unpredictable relation among components, etc. Thus, constructing the quality evaluation and quality control model based on multi-disciplinary and multi-source information fusion is an innovative research idea for quality standards of CMM. The quality control system should be fully established to cover quality integrity and efficacy specificity of CMM based on the core concept of quality marker. Traditional quality assessment methods based on characteristic feature, chemical analysis including multiple chemical components and elementary substances, and biological evaluation were integrated by data fusion methods in this system. The correlation of the organic and elemental components with the specific effects should be established in order to verify the material basis. Finally, the Q-markers (including potential elemental Q-markers) with unique characteristics relevant to specific effect were analyzed and defined. The integrated quality indexes of Q-markers relevant to specific effect were calculated. This proposed integrated quality control system based on multi-source information fusion methods would enrich and perfect the quality evaluation of CMM.

Key words: quality of Chinese materia medica; quality marker (Q-marker); multi-source information fusion; holistic quality; specific effect; elemental Q-markers

中药质量是中医药临床疗效的根本保障, 是中医药发展的战略性问题^[1]。然而, 现行中药质量评价模式多以化学指标成分的定性和定量分析为主, 没有体现中医药的整体性特征, 难以客观反映中药

收稿日期: 2019-08-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81903796); 国家自然科学基金资助项目 (31870338); 山东省高等学校科技计划项目 (J18KA287); 滨州医学院科研启动基金 (BY2016KYQD02)

作者简介: 刘晓娜, 讲师, 主要从事中药关键质量属性快速评价。E-mail: xiaonaliu5627@163.com

*通信作者 郑秋生, 教授。E-mail: zqsyt@sohu.com

乔延江, 教授。E-mail: yjqiao@263.net

#并列第一作者 车晓青, 中级工程师, 主要从事中药质量研究。E-mail: chexiaoqing2008@126.com

成分-质量-功效之间的准确关系,更难以反映功效的特异性。针对此局限性,刘昌孝院士提出质量标志物(Q-marker)的新概念^[2],较好地反映中药质量本质的科学内涵、中药功效与质量的关系,引领了中药质量发展的新方向、新模式^[3-4]。张铁军研究员基于中药有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍方面提出中药质量标志物“五原则”^[5-6]。质量标志物的理念结合了中药的基本属性,以中药质量要素的整体性和功效特异性为核心,为中药质量评价提供完整清晰的线路。

本文从中药质量的整体性和功效的特异性属性角度出发,总结了中药质量标志物的研究方法和中药质量评价模式,提出了一种新的评价模式——多源信息融合,并且着重体现元素质量标志物的研究思路,丰富和完善中药质量标志物研究。

1 中药质量的整体性与功效特异性属性

1.1 中药质量的整体性

整体观和辨证论治是中医药理论体系的显著特性。中药具有质量整体性与功效特异性的属性。中药质量是中药化学物质的综合生物效应的整体表现,其内涵特点是多成分、多功效和整体性^[7]。基于“整体观”,国内学者陆续提出新的中药质量控制研究模式和方法^[8-11]。肖小河等^[7]提出中药整合质量观(中药大质量观)的质控策略,引领中药质量评价与控制理论及方法的创新发展。“中药大质量观”的核心思想是以生物评价为核心,并用传统感官评价和化学评价的多元化质量评价控制模式,凸显了中药整体性的质量属性。

1.1.1 中药传统的感官评价 历经数千年的传承,中医形成了对中药材品种、产地、功效和质量的基本认识。传统的中药经验鉴别方法对中药材和中药饮片质量评价具有重要意义。根据药材外观性状判断品质,其本质是古代认识论之“取类比象”^[12]。谢宗万提出的“辨状论质”观点,以眼观、手摸、鼻闻、口尝等方法生动形象地描述了中药形状、气、味、色泽、质地等特征,是传统中药经验鉴别法的经典总结,具有很强的实用性^[13]。

随着人工智能技术的快速发展,电子鼻、电子舌、电子眼等人工智能感知技术相继问世,并逐渐应用在中药质量控制中^[14-15]。人工智能感知技术模拟人的感觉器官,实现了性味的客观化、量化表达,弥补了传统感官评价的模糊性,是性味用于标准化质量控制的前提。

1.1.2 中药化学评价 基于中药化学成分的质量评价仍是最重要、可行的方法。中药化学成分复杂,各成分在治疗疾病中的作用各异,质量评价和质量控制方法的建立力求反映质量要素的完整性。

(1) 有机成分:现行的中药质量评价模式多以有机成分为评价指标,采用高效液相色谱法、红外光谱法、近红外光谱法、紫外分光光度法、质谱法及联用技术进行中药化学成分的特异性分析和功效预测。果德安团队提出基于中医理论指导下的全面药效物质基础研究,构建多成分与多靶点的整体质量标准体系^[16]。杨立伟等^[17]亦提出基于标准汤剂的中药整体质量控制模式,以整体对照物质为对照进行质量控制,实现真正意义上的整体质量控制。

(2) 潜在的元素质量标志物:元素与中药性味、功效等息息相关。研究表明 Mn、CO、Ni、Mg 等元素与中药四气有关^[18]; Cu、Mn、Ni、Se、Si、F、Cl、As 等元素对中药五味有显著贡献^[19]。补血类中药富含 Fe、Cu、Mn、Zn^[20]; 解表类中药含有丰富的 Cu、Fe、Zn^[21]。

元素是中药生长的环境因子之一,不仅参与中药材的生长,也影响中药活性成分的形成和累积,进而影响中药品质^[22]。自古中药就有“离其本土,则质同而效异”“用药必依土地”之说法。道地药材的优质性是各种元素综合作用的结果,并具有连续性、相对性和模糊性等特点,表现为适度组分的含量、特定配比等^[23]。研究人员结合道地药材空间分析数据库中的环境数据,综合分析生态因子对道地药材次生代谢产物和无机元素积累的影响^[24-25];采用元素指纹谱法、元素特征参数法和关联系数法鉴定贵重药材的道地性^[26]。

基于“全息成分”的思想,笔者提出将元素纳入中药质量标志物的指标筛选及确定。矿物药及含矿物药中药制剂是中药的重要组成部分,其质量评价、标准建立和质量控制迫在眉睫。笔者采用新兴元素分析传感器技术,即激光诱导击穿光谱(LIBS),建立了植物药、矿物药、树脂类中药、藏药等多种元素特征图谱库;结合化学计量学方法有效辨识了中药潜在的元素标志物(E-marker)^[27],从关键元素角度揭示中药质量属性。并利用 LIBS 技术,以 As、Hg 元素为质量评价指标,快速评价了安宫牛黄丸混合时序过程,为矿物药及含矿物药中药制剂的质量评价提供思路。

中药化学成分复杂,“有效成分”和“无效成分”

尚不完全清楚,“全息成分”体现了质控模式的整体性。然而“全息成分”的研究主要集中在有机成分,较少考虑元素的质量属性。元素是中药质量控制不可或缺的特征参数,基于药效物质基础的整体性考虑,应将元素纳入质量标志物的研究范畴。

1.1.3 中药质量的生物评价 生物评价是中药质量与中药临床疗效的桥梁。中药质量的生物评价是通过检测中药作用于生物体所表达出的生物活性来评价中药质量的方法。在绝大多数物质基础不明确的情况下,以“效应鉴品质”的生物评价方法,更能够体现出整体评控、关联药效的特点^[28-29]。

近年来,肖小河研究团队首次构建基于道地药材和生物评价的中药质量评价模式^[30]。研究发现道地产区大黄的泻下效价显著高于非道地药产区。在有毒中药安全性的生物评价研究中,基于肝细胞毒价检测建立了何首乌等常见导致肝损害中药的评价方法,为保障中药临床使用的安全性提供保障^[31]。

中药生物评价方法自古有之。神农尝百草、五味起源于口尝,中药药性的经验总结,均为通过人体进行的生物评价^[29]。以整体动物或离体组织为反应体系的生物评价在中国古代本草典籍中也不鲜见。《本草衍义》中自然铜项下记载“有人饲折翅雁,后遂飞去”。以“飞去”作为骨折愈合的评价指标。自然铜乃续筋接骨之药,《中国药典》2015 年版鉴别项下仅规定了自然铜的铁盐鉴别反应,缺乏精准、有效的评价方法,同时也彰显了元素质量标志物研究的必要性和重要性。

1.2 中药功效特异性属性

中药具有“一物多效”的特性,即同一种中药具有多种功效。“一物多效”特殊表现形式之一是中药的反向功效,即一种中药具有 2 种特性相反的药效作用。如西洋参补气和清热;三七活血与止血^[2,6]。基于功效差异性特点,侯小涛等^[32]提出了中药反向功效质量标志物研究的思路,以三七活血、止血反向功效为例,阐明三七总皂苷,如人参皂苷 R_{g1} 、 R_{b1} 、三七皂苷 R_1 等为三七活血功效的有效成分;而止血功效的有效成分为三七素和槲皮苷,还包括钙元素,为反向功效中药的质量标志物的确定提供了有益的参考。

为解决众多评价指标整合量化集成的难题,肖小河研究团队引入评控力原则来判定各评价指标与临床疗效的相关程度,创建了中药品质整合评价方法体系“质控力金字塔”^[33]。针对不同指标对中药

整体药效的贡献度差异,提出了基于化学成分分析和生物效应检测共同加权的“效应成分指数 (ECI)”评控指标,使不同成分关联的药效大小得到了有效表征^[33]。

2 基于多源信息融合的中药质量评价模式

2.1 多源信息融合方法

乔延江研究团队率先提出了“中药信息融合”,即通过一定信息融合技术,以中药目标性研究为方向逐步形成具有中药特色的信息融合技术^[34]。一个完整的中药质量评价方法通常由若干分析单元组成,单元之间存在独立性与关联性,信息融合分析是建立关联药效关系的中药整体质量评价方法的关键。多源信息融合是大数据分析处理的关键环节,通过多源信息融合,进一步挖掘数据的价值,提升信息分析的作用^[35-36]。

2.2 多源信息融合方法在中药质量评价中的应用

中药质量信息融合是根据中药的属性,利用多源分析技术联用的优势,以生物效价检测为核心、融合整体化学评价,并用感官评价的评控体系,辨识中药质量标志物,精准量化中药质量标志物的药效指标的研究模式(图 1)。

融合人工智能感知技术和现代生物学数据发现新的信息,已经应用于中药品质评价。人工智能感知技术客观化表达中药性味相关联成分的整体信息。日本学者采用电子鼻和电子舌技术鉴别生药的质量,发现味觉检测仪的描绘强度与 HPLC 测定的小檗碱的实测强度有显著相关性^[37-38]。刘昌孝院士团队利用电子鼻和电子舌技术对辛味中药气-味的表征研究做了有益的尝试,利用电子鼻和电子舌对辛味中药的物质群、单体的性味进行表征,并联合液质联用技术,明确辛味中药的药味物质基础,为辛味药的质量标志物研究开拓了新思路^[39]。

红外光谱全面反映药材的整体信息,包括密度、组成、化学成分等。白钢教授提出了基于中药质量标志物构建中药材品质的近红外评价体系的思路,从药材质量整体性角度,利用数据融合方法建立近红外光谱属性与药材特定功效的关系,为中药品质评价提供新方案^[40]。

以附子为例的中药品质整合评控,首次利用品质综合指数 (IQI),融合性状规格、化学与生物评价结果,采用归一化与集成化实现综合量化评价药材品质^[41]。IQI 体现了中医药整体观,融合了传统与现代质量评价方法,有效地关联了功效与安全性,

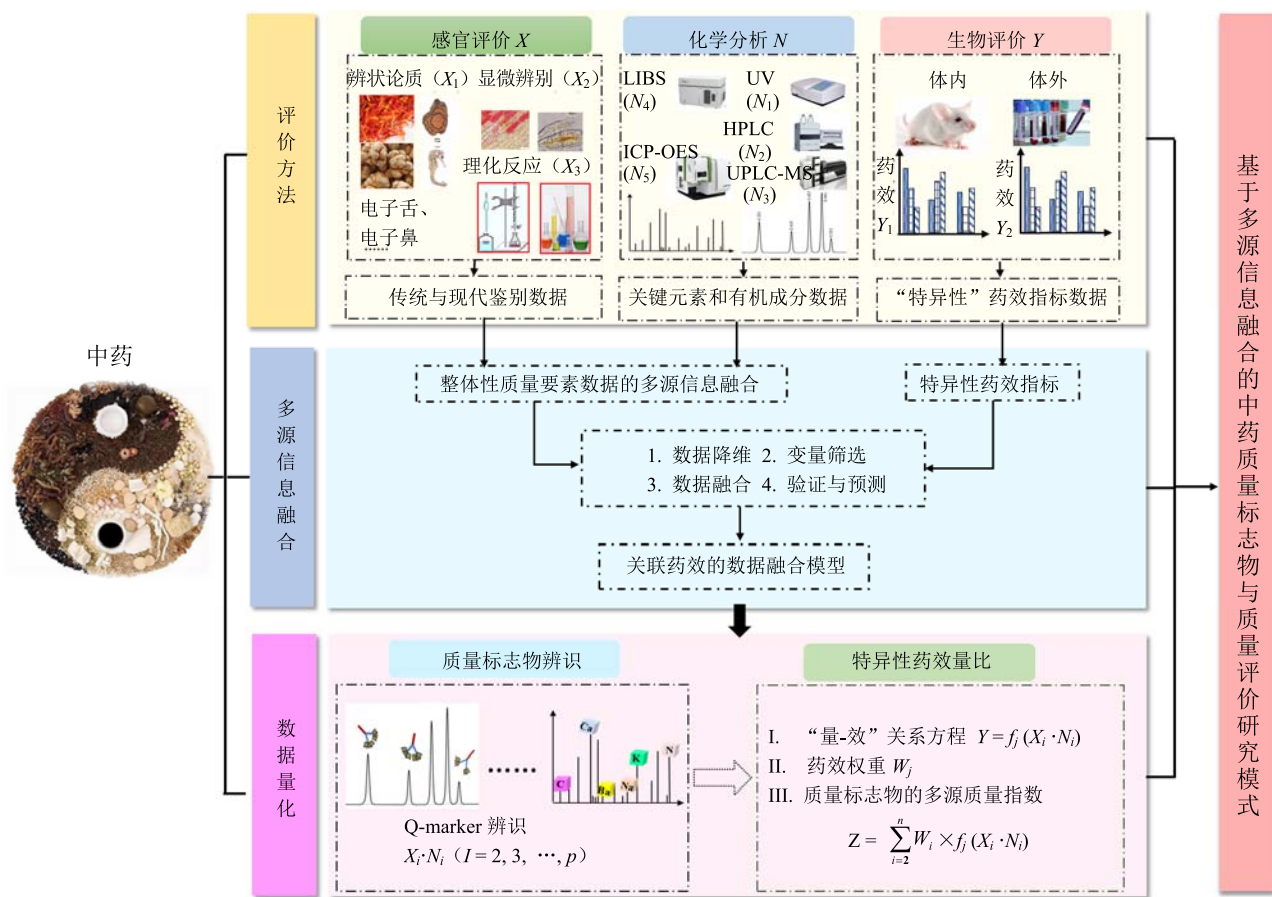


图 1 多源信息融合的中药质量标志物与质量评价模式

Fig. 1 Research mode for quality-marker and quality evaluation of CMM based on multi-source information fusion

量化中药品质内涵表达，是构建中药评价标准的有益补充。

王喜军研究团队提出基于中医方证代谢组学的中药质量标志物研究策略^[42]。中医方证代谢组学以方剂为研究对象，采用信息融合方法整合中药血清药物化学与代谢组学技术，通过方剂体内显效成分与病证生物标记物的关联分析，辨识药效物质基础，明确中药质量标志物。多源数据融合策略已应用在疏风解毒胶囊中药大品种二次开发的研究。基于疏风解表和清热解毒特异功效，利用人工神经网络(ANN)分析等数理统计方法整合图谱数据和体外活性数据，建立其谱效关系，明确与发汗、抗炎特异药效密切相关成分，阐释疏风解毒胶囊的药效物质基础^[43]。

从田间的药材到中成药，中药经历生产制备过程，实现质量要素的传递。质量源于设计(QbD)理念的质量评价与控制体现全过程质量控制和质量溯源。乔延江研究团队将片剂生产中不同分析平台之间进行整合，通过多模块偏最小二乘法

(MB-PLS)建立系统内各单元和变量之间的关系，解析生产过程质量传递规律^[44]。

3 结语

在大数据云计算时代，如何高效融合并利用多源信息，建立科学的中药质量评价体系，仍然是目前中药质量研究面临的重要挑战。融合多源的质量分析方法和多维的功效信息，创新中药标准研究的思路，建立一套既能有效服务中药生产又对临床具有指导意义的中药质量标准评价方法是当务之急。鉴于中药成分的复杂性、药理作用的多样性及成分间相互作用的难以预测性的特点，多学科交叉，多源信息融合的评价模式势必会成为中药创新性的质量评价方法。

参考文献

- [1] 张铁军, 白 钢, 许 浚, 等. 基于“精准医学”的中药质量认识与评价研究路径 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(1): 35-43.
- [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] Bai G, Zhang T J, Hou Y Y, *et al.* From quality markers to data mining and intelligence assessment: A smart quality-evaluation strategy for traditional Chinese medicine based on quality markers [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 109-116.
- [4] 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.
- [5] 张铁军, 白 钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 贾晓斌. 基于整体观中药物质基础认识与创新中药研发 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(9): 1430-1434.
- [9] 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.
- [10] 吴 茜, 毕志明, 李 萍, 等. 基于整体观的中药药效物质基础的生物活性筛选/化学在线分析研究新进展 [J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(4): 289-293.
- [11] 孙国祥, 孙万阳, 闫 慧, 等. 中药整体质量控制标准体系构建和中药一致性评价步骤 [J]. 中南药学, 2019, 17(3): 321-331.
- [12] 清·徐大椿. 神农本草经百种录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1956.
- [13] 谢宗万. 中药品种传统经验鉴别“辨状论质”论 [J]. 时珍国药研究, 1994, 5(3): 19.
- [14] 李文敏, 吴纯洁, 艾 莉, 等. 基于电子鼻、电子舌技术实现中药性状气味客观化表达的展望 [J]. 中成药, 2009, 31(2): 282-284.
- [15] 李学林, 李慧玲, 刘瑞新. 电子舌技术的应用研究述评 [J]. 中医学报, 2013, 28(177): 247-249.
- [16] 吴婉莹, 果德安. 中药国际质量标准体系构建的几点思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 496-501.
- [17] 杨立伟, 王海南, 耿 莲, 等. 基于标准汤剂的中药整体质量控制模式探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 1-6.
- [18] 陈和利, 冯 江, 孙龙川, 等. 100 种中药的四性与 15 种无机元素含量关系的研究 [J]. 微量元素与健康研究, 1996, 13(4): 35-36.
- [19] 管竞环, 李恩宽. 中医药理论量化与微量元素 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1998.
- [20] 陈宇鸿. 补血中药中微量元素的测定与分析 [J]. 微量元素与健康研究, 2018, 35(2): 39-40.
- [21] 廖少华, 宣梦仁, 徐 帆, 等. 温里、解表类中药微量元素测定及主成分分析 [J]. 赣南医学院学报, 2019, 39(2): 109-113.
- [22] 黄璐琦, 郭兰萍. 中药资源生态学研究 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007.
- [23] 金 航, 崔秀明, 徐珞珊, 等. 三七道地与非道地产区药材及土壤微量元素分析 [J]. 云南大学学报: 自然科学版, 2006, 28(2): 144-149.
- [24] 郭兰萍, 王 升, 张 霁, 等. 生态因子对黄芩次生代谢产物及无机元素的影响及黄芩道地性分析 [J]. 中国科学: 生命科学, 2014, 44(1): 66-74.
- [25] Guo L P, Wang S, Zhang J, *et al.* Effects of ecological factors on secondary metabolites and inorganic elements of *Scutellaria baicalensis* and analysis of geoherblism [J]. *Sci Chin Series C: Life Sci*, 2013, 56(11): 1047-1056.
- [26] 秦俊法. 中国的中药微量元素研究 V. 微量元素: 中药质量控制不可或缺的特征参数 [J]. 广东微量元素科学, 2011, 18(3): 1-20.
- [27] Liu X N, Zhang Q, Wu Z S, *et al.* Rapid elemental analysis and provenance study of *Blumea balsamifera* DC using Laser-induced breakdown spectroscopy [J]. *Sensors*, 2015, 15(1): 642-655.
- [28] 李寒冰, 吴宿慧, 牛 明. 中药品质生物评价的历史与发展 [J]. 中草药, 2017, 48(14): 2809-2816.
- [29] 肖小河, 王伽伯, 刘昌孝. 中药质量生物评价 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [30] 肖小河, 肖培根, 王永炎. 基于道地药材和生物效价检测的中药质量控制与评价模式的研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(S1): 5-8.
- [31] 吕 旸. 基于肝细胞毒价检测的何首乌质量控制方法研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2013.
- [32] 侯小涛, 郝二伟, 杜正彩, 等. 基于反向功效差异性特点的中药质量标志物研究思路——以三七为例 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 211-221.
- [33] 肖小河, 张定堃, 王伽伯, 等. 中药品质综合量化评控体系: 标准评控力金字塔 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 7-12.
- [34] 陈 昭. 基于云计算的中药信息融合知识服务平台构建 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2015.
- [35] 陈 昭, 马 莉, 张百霞, 等. Drupal 在中药信息融合中的应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(12): 2563-2567.
- [36] 丁志平, 王家辉, 乔延江, 等. 中药信息学研究浅释 [J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(4): 92-94.
- [37] 程翼宇, 范晓辉, 瞿海斌, 等. 论建立与发展中药信息

- 学 [J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(2): 84-86.
- [38] 杜 旭. 使用气味传感器对生药质量进行评价 [J]. 国际中医中药杂志, 2006, 28(6): 359-360.
- [39] 杜 旭. 味觉检测仪在生药气味评价及质量管理方面的应用 [J]. 国际中医中药杂志, 2006, 28(2): 109-110.
- [40] 曹 煌, 张铁军, 张静雅, 等. 基于电子鼻和电子舌技术的辛味中药气-味的表征研究 [J]. 中草药, 2016, 47(11): 1962-1967.
- [41] 白 钢, 侯媛媛, 丁国钰, 等. 基于中药质量标志物构建中药材品质的近红外智能评价体系 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 197-203.
- [42] 闫广利, 孙 晖, 张爱华, 等. 基于中医方证代谢组学的中药质量标志物发现研究 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3729-3734.
- [43] 张铁军, 朱 强, 许 浚, 等. 疏风解毒胶囊二次开发的系统研究 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3517-3526.
- [44] Sun F, Xu B, Zhang Y, *et al.* Statistical modeling methods to analyze the impacts of multiunit process variability on critical quality attributes of Chinese herbal medicine tablets [J]. *Drug Design Dev Ther*, 2016, 10: 3909-3924.