

基于总量统计矩理论的中药质量标志物研究策略

肖佳妹^{1,3}, 杨岩^{1,3}, 周晋^{1,2,3}, 贺福元^{1,2,3}, 曾慧杰⁴, 杨岩涛^{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

4. 湖南省林业科学研究院, 湖南 长沙 410004

摘要: 中药质量的控制是保障中医临床用药安全、有效的基础。中药加工全过程对最终质量影响巨大, 中药质量标志物的研究及确定对中药物质基础研究、中药材鉴别、中药炮制、中药制剂加工等中药生产全过程具有重要意义。总量统计矩可以全面反映中药指纹图谱信息, 具有加和性、偶联性和强大的抗干扰性, 可用于中药制药全过程的定性与定量分析, 还可用于探讨中药复方配伍规律及其体内代谢过程研究, 能够实现对中药及其复方质量的全面反映。通过系统分析中药质量标志物研究进展及总量统计矩法的原理及应用, 尝试利用总量统计矩法为中药质量标志物的研究及确定提供思路。

关键词: 中药; 质量标志物; 指纹图谱; 总量统计矩; 配伍规律

中图分类号: R283.21

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)19-4589-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.010

Research strategy of quality markers of Chinese materia medica based on total quantum statistical moment theory

XIAO Jia-mei^{1,3}, YANG Yan^{1,3}, ZHOU Jin^{1,2,3}, HE Fu-yuan^{1,2,3}, ZENG Hui-jie⁴, YANG Yan-tao^{1,2,3}

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

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

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

4. Hunan Academy of Forestry, Changsha 410004, China

Abstract: The quality control of Chinese materia medica (CMM) is the basis for ensuring the safety and effectiveness of clinical medication of traditional Chinese medicine. The whole process of Chinese medicine processing has a great impact on the final quality. The research and determination of the Q-marker of CMM are of great significance to the substance basis research on CMM, the identification of Chinese medicinal materials, the processing of CMM, and the processing of CMM pharmaceuticals. The total quantum statistical moment (TQSM) can fully reflect the chromatographic fingerprints information of CMM, with additive, coupling and strong anti-interference. It can be used for qualitative and quantitative analysis of the whole process of CMM, and can also be used to explore the pharmacologic rule of Chinese medicine compound and its pharmacokinetic process, which can achieve a comprehensive reflection of the quality of CMM and its compound. Through systematic analysis of the research progress of Chinese medicine Q-marker and the principle and application of TQSM, this paper attempts to provide ideas for the research and determination of Chinese medicine quality markers based on TQSM.

Key words: Chinese materia medica; quality markers; chromatographic fingerprint; total quantum statistical moment; compatible principle

收稿日期: 2019-08-20

基金项目: 湖南省重点研发计划项目 (2018NK2041); 湖南省教育厅优秀青年基金项目 (2015B172); 湖南省中医药科研基金 (201494); 湖南省教育厅一般项目 (2015C1039); 湖南省“十二五”省级药学重点学科 (1007) 开放基金项目; 湖南中医药大学化学工程与技术一流学科建设项目

作者简介: 肖佳妹 (1996—), 女, 湖南耒阳人, 在读硕士研究生, 主要从事中药药剂学、中药制药工程等研究。

Tel: (0731)88458223 E-mail: 1319286212@qq.com

***通信作者** 杨岩涛, 男, 博士, 副教授, 硕士研究生导师。Tel: (0731)88458223 E-mail: xdyt1@163.com

中药绝大多数是植物药,来源于大自然对人类的馈赠,其品种繁多、化学成分复杂,其药效成分主要来自于植物细胞的次生代谢产物,因此其产地、栽培技术、采收及贮存条件、炮制加工等多种因素均会影响到中药药效,造成中药质量控制困难,难以保证中药质量的一致性等问题,最终导致临床药效不稳定。目前,中药质量评价多采用高效液相色谱(HPLC)、气相色谱(GC)及其与质谱(MS)联用等方法进行指标成分的含量测定和化学指纹图谱分析,但存在质量控制指标与中药的有效性关联性不强、专属性差等问题,难以满足现代中药质量控制需求。并且中药是多成分协同配伍,多层次综合作用,单一或几个指标性成分的含量难以完整地体现出中药质量全貌。简而言之,中药质量标准应遵循中医用药理论基础,体现中医药基本理论的特性,才能够用于指导中药现代化、规范化研究。所谓中医将亡于中药,实乃中医将亡于无质量保障的中药。面对中药质量难以控制的严峻形势,绝不可照搬单成分药物对单一成分精确定量、准确控制的质量控制模式,而有必要建立适合于中药特点的质量标准体系,刘昌孝院士^[1]于 2016 年提出了中药质量标志物(Q-marker)概念,对中药质量控制体系的研究提供了解决方案。鉴于此,本文尝试分析总量统计矩方法的特点及应用,提出基于总量统计矩理论的中药 Q-marker 研究策略,为中药 Q-marker 的研究拓展思路。

1 中药 Q-marker

中药药效来自于多成分协同作用,即使是单味中药中也含有多种化学成分,单一或几个成分难以全面表征中药质量,中药 Q-marker 概念的提出,为解决中药在采收加工、生产、流通、使用过程中所存在的质量变化问题,保证临床用药安全及中药质量评价指明了方向。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、与中药功能属性密切相关的化学物质,其着眼于中药加工生产全局,注重中药物质基础的动态变化规律及质量传递性和溯源性,可有效反映中药质量控制是对中药产品生产全过程质量监管的这一主体思想,同时有助于有效解决质量控制指标与中药传统功效关联性不强等问题,对中药质量的要求重新回归到中医药理论的指导,为提高中药质量稳定性、一致性、可控性提供了有效的评价标准,对中药现

代化研究及生产具有里程碑意义^[2-4]。

1.1 中药 Q-marker 的应用

中药 Q-marker 自提出以来,在中药研究过程中发挥了重要的指导作用,如在中药药效物质研究中,原成分、代谢成分、成分之间的结合体均有可能是关系到中药作用的重要组成,单一成分难以表征中药质量,而应与中医药基本理论核心内容关联,全方位综合考量建立中药 Q-marker 体系,如包含生物碱类-黄酮类-蒽醌类等 16 种 Q-marker 组合的三黄泻心汤 Q-marker 体系,其 Q-marker 组合成分药理作用明确且与临床疗效相关^[5-6]。聂欣等^[7]依照 Q-marker 有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的“五原则”,预测了阿魏酸、芍药苷、苦杏仁苷、芍药内酯苷、梓醇、没食子酸、羟基红花黄色素 A 的桃红四物汤 Q-marker 体系。张铁军等^[8]通过延胡索药效、药性及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 个生物碱的延胡索 Q-marker 体系。中药有效成分群“网通虹势”代谢规律表明有效成分及代谢物种类、构成比及动力学规律将影响到中药复方物质基础的组成,对中药 Q-marker 的确定带来了深远影响^[9]。这些有关中药 Q-marker 的研究都验证了中药药效作用的发挥很少来源于其中某一成分,因此在进行中药质量研究时,不可仅着眼于单一成分,而应在中医药基本理论指导下,以药物作用为导向,寻找多成分协同配伍作用规律。此外,除应关注成分种类外,还应关注药物不同配伍以及成分含量比例变化所带来的药效变化,亦即“中医不传之秘在于量”的精髓所在,也就是中药 Q-marker 之处方配伍原则。

中药中广泛存在“一药多源”“一物多药”的现象,多源中药中化学成分类似或接近,而成分构成差异明显,但临床上长期以来作为同一药物使用,对于这一部分药物,应着眼于药效去确定其 Q-marker 体系。然而,中药的“一物多药”现象也广泛存在,来源于同一植物而药用部位不同,其药效差异明显,这是大自然对植物精雕细琢的结果。不同药用部位的代谢途径和代谢产物差异明显,造就了不同的药物,这又与药物成分种类关系密切,因此中药质量保证体系应在现行化学基准的基础上,结合药物效应,还应将中药外观形状、形态结构、生长代谢以及炮制加工、中药制剂处方设

计、辅料-成分和成分-成分间的交互作用、制剂生产等制药全过程纳入到考察体系中来,共同构建中药 Q-marker 体系。

1.2 中药 Q-marker 的相关研究

中药 Q-marker 的提出解决了中药质量研究思路混乱的问题,为中药质量保证体系的构建提供了全新的评价模式,围绕中药 Q-marker,广大中药研究工作者从不同角度对中药质量控制展开了研究,并在中药 Q-marker 基本概念的前提下,延伸出了一些新的关注点和研究思路,使得中药 Q-marker 研究体系更加完整和充盈,极大地推动了中药质量控制研究体系的发展。如白钢等^[10]提出以中药 Q-marker 为核心搭建中药材品质的智能评价体系,尝试利用红外光谱从整体的角度评价药材质量,实现中药质量智能管理体系。在中药 Q-marker 体系下,融合人工智能,进一步整合生物活性预判与人工神经网络算法,探索药材的光谱属性与特定功效的关联性,尝试解决中药质量属性的传递性规律及全程质量控制等问题,为中药 Q-marker 研究提供了新的思路。李小锦等^[11]在化学基准的中药质量控制基础上,提出了有关效应基准的中药质量生物标志物的评价方法,有利于实现多成分药物临床疗效的安全、可控和一致性,为中药 Q-marker 做了有益的补充。张铁军等^[2]从有效性、特有性、传递与溯源、配伍环境及可测性 5 方面阐述了 Q-marker 的科学内涵和确定原则,为中药 Q-marker 的研究提供系统思路和范本。李冲冲等^[12]根据中药 Q-marker 定义,从药性、药效、可测成分、临床用药等不同角度对车前子 Q-marker 成分进行预测分析,筛选和确定车前子的 Q-marker,为 Q-marker 的确定奠定基础。本团队也从中药与生物体的“网通虹势”代谢规律入手^[9],尝试将中药多成分的零散作用规律视为同母核群体的整体作用,以揭示中药复方对人体的作用规律,为中药 Q-marker 的确定提供思路。中药 Q-marker 概念涵盖极广,内容丰富,从中药材种植到成药加工均会影响到中药 Q-marker 体系,现代技术手段如紫外光谱、红外光谱、指纹图谱有力地充实了中药 Q-marker 体系研究的技术手段^[13],而人工神经网络等人工智能手段的融入也将进一步大幅推动中药 Q-marker 体系的研究,有必要在现有技术手段的基础上,加强多学科交叉融合,为中药质量保障体系的建立提供支撑。

2 总量统计矩

2.1 总量统计矩原理

总量统计矩运用统计矩原理,将中药指纹图谱转化成正态分布概率函数,并建立数学模型,可获得整体函数矩量参数,利用总量零阶矩(AUC)、总量一阶矩(MCR_T)、总量二阶矩(VCR_T) 3 个参数来描述变量曲线的特征,可实现对指纹图谱的定性、定量分析^[14]。同时,还可通过统计学分析,利用总量统计矩相似度判断 2 张谱图的差异大小。借助总量统计矩原理对图谱反映的全部化学成分的综合信息进行深入挖掘和利用,可用于中药鉴定、炮制工艺、制剂等中药生产全过程及中药成分体内代谢过程的评价,与中药 Q-marker 思路明显契合,提示可将总量统计矩作为中药 Q-marker 的研究手段。总量统计矩在对指纹图谱进行分析的过程中优势明显:抗干扰能力强、具有加和性和偶联性^[14]。在中药 Q-marker 确定的过程中,以制备符合中医临床应用的标准汤剂或标准提取物作为参比对照品是实现分析结果可重现性的基础,但单纯依靠“标准色谱图”作为参比对照,其可靠性难以保证,待测样品可能会受到如环境温度、湿度、仪器精密度、取样方式、样品的代表性及操作过程中的人为因素等多种因素的影响,不可避免的在相同条件下重复操作过程中会出现系统误差,仅采用峰峰对应的方式与“标准色谱图”对比,必将出现信息不完整的问题,因此,总量统计矩法的应用及其抗干扰能力强的优势可以实现在不稳定因素存在的情况下,仍能对指纹图谱信息进行整体准确分析。在中药活性成分不明确时,通过对所提供的指纹图谱进行总量统计矩计算分析也可快速评价产品质量的一致性。总量统计矩法的加和性能用来消除溶剂对指纹图谱的干扰,可获得表征中药多成分指纹图谱信息的总量统计矩参数,将其与标准色谱图总量统计矩参数进行比较,计算相似度,表征中药多成分的质量信息,可以消除因制剂加工过程中辅料的使用、辅料-成分、成分-成分之间相互作用所带来的指纹图谱“杂音”。总量统计矩法的偶联性使其能够与多维向量偶联构成多维曲线,如与药动学经时变量偶联构成谱动学,与药效学偶联构成谱效学,与药动学及药效学偶联构成谱效动学。该特性突破了传统动力学测定指纹图谱单个特征峰的研究思路,实现对药物代谢过程中成分变化、药物作用相关信息的分析,可有效充实中药质量监控体系,解决了中药多成分同

时测定信息不完整、不全面的问题,还能够对药材到饮片、制剂加工及药物代谢等全过程进行质量控制,一定程度上契合了中医药整体观念。严云良等^[15]基于总量统计矩法对不同批次的祛瘀清热颗粒剂 HPLC 指纹图谱进行研究,实验结果充分展示了总量统计矩法的抗干扰性及加和性优势,有效消除干扰因素带来的影响,降低对各峰的分离状态、重复性和稳定性等分析技术要求。因此,基于指纹图谱将总量统计矩法应用于中药质量控制体系研究应是一条可靠的途径。

2.2 总量统计矩用于中药指纹图谱分析

中药指纹图谱是目前被广泛接受的一种中药质量评价模式^[3]。但其仍以单一或少量化学成分为基准,这给中药质量控制带来了困扰,如在行业内引起的巨大连锁反应和震动的“银杏叶事件”等。因此,在指纹图谱基础上寻找到能全面反映中药质量信息的方法将对中药质量控制体系建立提供有力支撑。单成分药物研究的是成分的定量构效关系,中药指纹图谱研究的是一个活性成分群的整体特性。中药材经适当处理后,运用现代分析技术对化学成分进行描述,能够标示该中药材特性的共有峰,得到中药指纹图谱信息。如何对这些信息进行准确的表征将是一个重要的研究方向。目前,中药指纹图谱的分析主要有向量夹角、模式识别、人工神经网络、聚类、F 指数与 Fr 相对指数、可视化技术等分析方法^[16]。这些方法多将指纹图谱的特征峰响应值分割成多个数据信息元,采用对应特征峰的多维向量方法进行计算判断^[17]。但存在主观指认特征峰不准确和客观干扰产生的不确定误差,故分析结果不够稳定。因此,应将整个色谱的“图形”作为一个整体辨认^[18],将完整的色谱“肢解”则无法体现其完整信息。总量统计矩法系采用统计学方法分析指纹图谱内在特征,将中药多成分指纹图谱看成一个整体,整合微观进行分析,从原理上契合了中药复方整体用药的基本思想,也是中药研究从微观转向宏观表征的载体,具有整体、宏观和模糊分析等特点,是一种综合性、可量化的鉴定方法^[19-20],为中药复方多成分研究提供了分析方法,也为中药 Q-marker 的研究提供了工具。

2.3 总量统计矩用于中药的定性定量分析

药材因来源不同,其成分质和量均存在差异,指纹图谱只能展示其主要峰群是大致相同的,但难以体现各成分的含量差异,利用统计矩原理对指纹

图谱进行整体相似度评价及含量差异判断,可实现对药材的鉴别和分类。伍红年等^[21]对白三七 *Rhodiola henryi* (Diels) Fu 及近源种药材指纹图谱进行研究,发现同属于五加科人参属的白三七、人参 *Panax ginseng* C. A. Mey.、三七 *P. notoginseng* (Burk.) F. H. Chen、西洋参 *P. quinquefolium* L. 和扣子七 *P. japonicus* C. A. Mey. var. *bipinnatifidus* (Seem.) C. Y. Wu et K. M. Feng 5 种亲缘性相近的植物,其化学成分相似,由所构建的指纹图谱发现白三七与扣子七具有较高的整体相似度,但成分含量上总量统计矩参数表现出明显差异。表明近源药材在其图谱上展现的峰群整体面貌基本一致,相似度高,但成分含量存在差异,总量统计矩可用于鉴别此类药材。贺福元等^[17]对不同产地大黄醇浸膏成分 HPLC 指纹图谱的总量统计矩研究表明,不同产地大黄指纹图谱的总量统计矩参数不同, λ_T 、 σ_{2T} 与产地变化关系不大,可以用来定性分析,鉴别药材,而用于定量分析的 AUC_T 可表征药材质量的优劣。利用总量统计矩对中药材及其野生近缘种进行鉴别和亲缘关系研究,能够判断药材真伪,筛选与道地药材相似度高的产地,有利于道地药材的种植培养,为优质药材的选择提供依据。用总量统计矩来表征中药材及中药制剂的质量,在寻找药材替代品种的研究中也具有重要的指导意义,可为中药资源开发利用提供支撑,也是中药 Q-marker 体系研究过程中的重要技术手段之一。

3 基于总量统计矩的相关研究与中药 Q-marker

3.1 基于总量统计矩的全息成分测定与中药 Q-marker

全息论是研究事物间全息关系的特性和规律的学说,其具有部分是整体的缩影规律,本质上是事物之间的相互联系。全息论在多个领域研究中广泛应用^[22],中药复方遵循“君、臣、佐、使”配伍规律,中药的质量控制应考虑多成分和整体作用,中药质量评价不但需要以某些成分的含量作为指标,还需要对整体进行相关性分析,传统的单一成分线性质量控制模式不再适用于对中药质量的全面控制,并且中药存在品种混杂、化学成分多样、制剂不稳定以及物质-功效之间呈现多元、非线性关系的状况,所以亟需建立起系统全面的中药非线性质量控制模式。中药指纹图谱技术常用于全息成分的模式识别,可全面反映药材的整体信息,利用总量统计矩对中药指纹图谱分析,有利于将复杂问题简单

化,从整体角度去评价中药质量,同时,在未明确中药全部成分时也可评价中药质量。聂志姣等^[23]运用总量统计矩原理对大黄指纹图谱按特征成分簇进行分段分析,避免了对周围小峰的忽视。再进行多元线性回归对总成分进行定量分析,解决了对中药质量控制以偏概全的问题,分层级地反映了中药质量的完整性,实现中药质量的全面控制,还可根据成分含量来衡量药效强弱,为中药 Q-marker 研究提供一种简单有效,又能同时对多成分定量的数学模型。

3.2 基于总量统计矩的中药配伍研究与中药 Q-marker

中药复方是按照中医药配伍理论而成,中药配伍并不是药物与药物或者药物剂量简单的相加,而是存在着药物成分间的相互作用规律^[24]。中药 Q-marker 概念提倡君药首选,兼顾臣、佐、使药的代表性物质原则^[1],体现了中医药“辨证施治、整体观念”的核心理念。郭莹等^[25]采用总量统计矩法研究养阴通脑颗粒主要有效部位(生物碱、黄酮、皂苷、挥发油)的不同配伍对主要活性成分川芎嗪和葛根素药动学参数的影响,结果表明,黄酮和生物碱对总量动力学参数影响较大,而挥发油具有促进川芎嗪和葛根素代谢的作用,表明活性成分与不同有效部位之间存在交互作用,这种交互作用可能发生在体内吸收、分布、代谢、排泄任一过程中^[26]。中药配伍研究应充分考虑到配伍环境对标志物成分产生的影响。运用总量统计矩原理研究不同配伍对活性标志物成分统计矩参数的变化规律,既能明确中药多成分相互作用机制,又能体现活性成分的体内代谢过程,可用于指导中药复方的配伍研究^[27]。因此,利用总量统计矩法分析中药复方配伍,尝试从药动学的角度解析复方的内在配伍规律,以最终效应成分及临床表达分析中药复方的配伍环境,为中药 Q-marker 的确定提供科学依据。

3.3 基于总量统计矩的药动学研究及中药 Q-marker

传统药动学研究主要是对药物中的一个或者几个标志性成分在体内动力学过程进行研究。但所获得的信息只能说明该成分的药动学特点,不能代表全部成分作为一个整体的体内过程^[28]。中药在人体是一个复杂的网络作用过程,本质上是“网通虹势”多重遗传药理学作用,表现为整体效应^[29]。中药多成分在体内经过吸收、分布、代谢、排泄等环节所产生代谢产物也可能是最终的“效应成分”,只有综合考虑中药原成分与代谢产物之间的变化过程才能精准找到具有代表性的中药 Q-marker。总量统计矩数学模型是一

种非隔室的分析方法^[30],适合分析中药多成分在体内的作用过程,可以对中药及其制剂中总成分的多个动力学指标进行研究。严建业等^[31]运用总量统计矩参数追踪肉桂在大鼠体内的过程发现,组织中未检测到原型成分桂皮醛,但检测到由桂皮醛转化而成的代谢成分马尿酸,且马尿酸在不同组织间的药动学参数不同,可推测不同组织对原型药物吸收程度不同,利用总量统计矩原理对中药及复方体内代谢过程进行分析,可用来区分中药原型成分与代谢成分的差异,可将代谢产物与原型成分一并纳入中药 Q-marker 的研究范畴,为中药 Q-marker 全面表征中药质量控制体系奠定基础。邱云^[32]运用总量统计矩法研究鱼腥草注射剂原型成分和代谢成分在体内代谢的差异性,研究表明各衍生物间的统计矩参数相差很大,说明其体内代谢过程不同。通过总量统计矩方法分析药物体内代谢过程,既能根据药物成分在组织中的分布特点来指导临床合理用药,又能表达中药复方已知或未知成分的整体药物动力学行为,分析药物在体内的代谢过程及作用特点,为中药 Q-marker 的确定提供更为全面的分析方法。

4 结语

建立符合中医药特色的中药质量管理体系,是解决中药质量问题的关键,也是实现中医药现代化的保证。中药 Q-marker 概念把中药质量研究推向深入。将中药生产全过程均纳入质量控制体系,首次体现了对药材源头到成品全过程进行全面有效控制的理念。中药复方作为一种多成分、作用复杂的中医治疗的物质载体,指纹图谱是反映其相关信息,实现其质量控制的重要手段。总量统计矩是基于整张指纹图谱信息的综合处理并获得相关定性定量参数的方法,将指纹图谱视为一个整体进行分析,很好地契合了中医药整体观念。其在分析指纹图谱时所具有的独特优势——抗干扰性、加和性及偶联性,将指纹图谱化繁为简,降低对测试方法及操作的要求。获取药材的全面信息来评价中药质量的均一性,可对图谱所显示的全息成分进行定量分析,避免出现以单个成分替代对药物的整体分析,为中药 Q-marker 的测定提供了更简洁、可控和准确的质量评价方式。总量统计矩的偶联特性进一步将指纹图谱偶联成谱动力学、谱效学及谱效动力学等,可用来研究药物体内代谢过程以及指导中药复方配伍规律研究。

综上所述,在总量统计矩现有参数体系基础上,充分利用其优势,结合现代科学技术,进一步拓展

总量统计矩的应用, 首先获得中药生产全过程中各步骤的指纹图谱信息, 将之与药物代谢等体内过程进行关联, 全面评价中药加工及体内作用过程。根据中药 Q-marker 的概念及研究, 有效成分与其功效进行综合评价将是中药质量控制的趋势。在谱动力学基础上, 进一步展开谱效动力学数学模型研究, 有望对中药 Q-marker 进行药效学分析, 对于单成分体系可用药物动力学参数进行临床用药指导。而多成分体系谱效动力学研究, 需要将与主证药效相关的各成分药物动力学参数和药效活度系数 (α_i) 进行关联, 才可体现药效作用的量-时-效关系^[33]。该过程有助于确定与有效性相关的中药 Q-marker, 为中药复方中量-效关系奠定理论基础。为完善中药 Q-marker 概念及其体系做出贡献, 实现中药加工全过程的质量控制, 确保质优效佳的中药流入市场。基于总量统计矩理论对中药 Q-marker 进行研究将是一条行之有效的中药质量控制体系的途径和策略。

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] 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.
- [3] 罗国安, 王义明, 曹 进, 等. 建立我国现代中药质量标准体系的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2002, 4(4): 5-11.
- [4] 徐 清. 质量标志物 (Q-marker) 的提出: 从新角度认识中药 [A] // 中国商品学会第五届全国中药商品学术大会论文集 [C]. 哈尔滨: 中国商品学会, 2017.
- [5] 赖先荣, 张 艺, 郑海杰, 等. 三黄方及其单味药药效物质基础的血清药物化学研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(4): 666-670.
- [6] 刘晶晶, 胡晓茹. 三黄泻心汤质量标志物抑菌生物效价测定 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(5): 852-858.
- [7] 聂 欣, 成颜芬, 王 琳, 等. 桃红四物汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20191953.
- [8] 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.
- [9] 杨岩涛, 李 森, 刘金玲, 等. 中药质量标志物与“网通虹势”代谢规律 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(12): 2420-2424.
- [10] 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]. 药学报, 2019, 54(2): 197-203.
- [11] 李小锦, 黄莹莹, 杨 珍, 等. 基于效应基准的中药质量生物标志物研究策略 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 204-210.
- [12] 李冲冲, 龚苏晓, 许 浚, 等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1233-1246.
- [13] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [14] 贺福元, 邓凯文, 黄 胜, 等. 总量统计矩标准相似度数学模型的建立及应用研究 [J]. 药学报, 2013, 48(9): 1453-1458.
- [15] 严云良, 何 昱, 余陈欢, 等. 基于总量统计矩分析法的祛瘀清热颗粒剂 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(6): 1419-1422.
- [16] 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.
- [17] 贺福元, 周宏灏, 邓凯文, 等. 指纹图谱的一种定性定量研究新方法: 总量统计矩分析法 [J]. 药学报, 2008, 43(2): 195-201.
- [18] 谢培山. 色谱指纹图谱分析是中药质量控制的可行策略 [J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(3): 141-151.
- [19] 杨岩涛, 吴春英, 刘文龙, 等. 不同相似度法对当归补血汤指纹图谱分析的比较研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1431-1435.
- [20] 李凤丽, 李 进, 吴 娇. 指纹图谱技术在中药领域研究中应用现状 [J]. 天津药学, 2014, 26(3): 52-57.
- [21] 伍红年, 谭诗涵, 王元清, 等. 白三七及近源种药材指纹图谱与识别模式的构建及其应用研究 [J]. 中草药, 2019, 50(1): 217-224.
- [22] 许宏宝. 基于全息论对第二掌骨贴压合中药治疗肝郁型失眠的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [23] 聂志姣, 贺福元, 罗杰英, 等. 大黄特征成分簇谱量学的初步研究 [J]. 中药材, 2009, 32(4): 530-535.
- [24] 鲁佳慧, 江 滨, 曾元儿, 等. 中药配伍的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2003, 14(7): 419-421.
- [25] 郭 莹, 杨洁红, 张恒义, 等. 统计矩法评价养阴通脑颗粒各有效部位配伍在脑缺血再灌注大鼠中的药动学变化 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(4): 493-496.
- [26] 钟晓雨, 霍务贞, 龚 琼, 等. 基于药动学的中药配伍研究现状 [J]. 中草药, 2013, 44(21): 3084-3088.
- [27] 周惠芬, 何 昱, 艾进超, 等. 丹红注射液主要有效成分配伍在脑缺血再灌注大鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2016, 47(20): 3656-3661.
- [28] 李雪微, 张红阳, 朱继孝, 等. 中药复方药物代谢动力学研究进展 [J]. 中医药通报, 2015, 14(5): 65-69.
- [29] 贺福元, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药复方对人体作用本质: “网通虹势”的多重遗传谱效动力学 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 240-247.
- [30] 虞 立, 何 昱, 金伟锋, 等. 数学模型在中药研究方面的应用进展 [J]. 中草药, 2014, 45(14): 2106-2110.
- [31] 严建业, 王元清, 伍红年, 等. 总量统计矩参数追踪肉桂在大鼠机体中的体内过程研究 [J]. 中药材, 2017, 40(11): 2663-2667.
- [32] 邱 云. 鱼腥草注射剂原成分与代谢成分差异性研究 [A] // 2009 全国中药创新与研究论坛学术论文文集 [C]. 运城: 中华中医药学会, 2009.
- [33] 贺福元, 邓凯文, 邹 欢, 等. 中药复方谱动力学与谱效动力学差异性的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 136-141.