

基于 Q-marker 的中药注射剂质量控制研究思路——以注射用丹参多酚酸为例

苏小琴^{1,2}, 张磊^{1,2#}, 李海燕^{1,2}, 李莉^{1,2}, 周学谦^{1,2}, 李智^{1,2}, 万梅绪^{1,2}, 王蕴华^{1,2}, 安思宇³, 尚献召^{1,2}, 岳洪水^{1,2}, 李德坤^{1,2*}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410
2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410
3. 中国药科大学, 江苏 南京 210009

摘要: 基于质量标志物(Q-marker)的理念, 提出中药注射剂质控方法思路, 并以注射用丹参多酚酸为例进行应用研究。通过对注射用丹参多酚酸的物质组分、药效及药动学等的相关分析, 确定其 Q-marker 为丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 D 及丹酚酸 Y。并以 Q-marker 为核心建立多指标含量测定、指纹图谱、近红外在线控制及生物学质控为一体的质控体系, 以期对中药注射剂质控新思路提供参考。

关键词: 质量标志物; 质量控制; 中药注射剂; 注射用丹参多酚酸; 丹酚酸 B; 迷迭香酸; 紫草酸; 丹酚酸 D; 丹酚酸 Y

中图分类号: R283; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)19-4663-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.019

Quality control of Chinese materia medica injection based on Q-marker——Taking salvianolic acids for injection as an example

SU Xiao-qin^{1,2}, ZHANG Lei^{1,2}, LI Hai-yan^{1,2}, LI Li^{1,2}, ZHOU Xue-qian^{1,2}, LI Zhi^{1,2}, WAN Mei-xu^{1,2}, WANG Yun-hua^{1,2}, AN Si-yu³, SHANG Xian-zhao^{1,2}, YUE Hong-shui^{1,2}, LI De-kun^{1,2}, JU Ai-chun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China
2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China
3. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Based on the concept of quality marker (Q-marker) and the application of Q-marker in traditional Chinese medicine, the quality control methods of Chinese materia medica injections were put forward, taking salvianolic acids for injection as an example. Through the analysis of components, efficacy and pharmacokinetics, it has been identified that the Q-marker of salvianolic acids for injection were salvianolic acid B, rosmarinic acid, lithospermic acid, salvianolic acid D, and salvianolic acid Y. The quality control system of multi-index content determination, fingerprint, near infrared on-line control, and biological quality control was established with Q-marker as the core. It provides a reference for the new ideas of quality control of Chinese materia medica injection.

Key words: Q-marker; quality control; Chinese materia medica injection; salvianolic acids for injection; salvianolic acid B; rosmarinic acid; lithospermic acid; salvianolic acid D; salvianolic acid Y

中药质量是保障临床用药有效和安全的前提, 中药质量控制方法的研究一直是业界专家讨论和关注的重点。随着中药现代化研究的深入开展, 中药质量控制技术取得了大量成果, 控制方法由单一指

标提升为多指标成分测定结合指纹图谱评价的模式。但是, 由于中药化学成分复杂, 质量控制领域仍存在需要解决的问题, 特别是如何选取具有代表性的物质对中药质量进行控制, 始终是中药研究及

收稿日期: 2019-09-15

基金项目: 天津市科技计划项目: 天津市中药注射剂关键技术校企协同创新实验室建设(17PTSYJC00090); 天津市科技重大专项与工程项目: 注射用丹参多酚酸临床再评价研究(18ZXYSY00120)

作者简介: 苏小琴(1990—), 女, 主要从事中药注射剂质量控制研究。Tel: (022)26735672 E-mail: TSL-SUXIAOQIN2015@tasly.com

*通信作者 李德坤, 工程师。Tel: (022)26736712 E-mail: lidekun@tasly.com

鞠爱春, 高级工程师。Tel: (022)26736756 E-mail: juach@tasly.com

#并列第一作者 张磊(1986—), 博士, 主要从事中药生产全过程质量控制技术的研究。Tel: (022)26732030 E-mail: zhanglei201312@tasly.com

生产领域亟待解决的难题。为此,刘昌孝院士^[1-3]提出中药质量标志物(Q-marker)概念,为中药质量控制提供新的研究模式。中药 Q-marker 是指存在于中药材和中药产品(饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂等)中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制^[1]。

本文将以注射用丹参多酚酸(以下简称 SAFI)为例,探讨中药 Q-marker 在中药注射剂中的应用。中药注射剂是传统中药的现代制剂,直接作用机体,起效更为迅速,质量控制尤为重要。SAFI 为天津天士力之骄药业有限公司独家生产的冻干粉针。SAFI 是以丹参的水溶性有效部位丹参多酚酸为活性成分,具有活血通络功能,用于中风病中经络(轻中脑梗死)恢复期瘀血阻络证。

本文以 SAFI 为实例,研究了其 Q-marker 及其控制技术,并开展了采用 Q-marker 进行生产质量控制的产业化实践,以期探索 Q-marker 在中药注射剂生产质量控制中的应用。

1 中药注射剂质量控制现状

中药注射剂是由传统中药经提取精制而成的现代制剂,既具有中药的复杂性,又具有注射剂的快速起效等特点。自 20 世纪 40 年代第 1 个中药注射剂(柴胡注射剂)诞生以来,我国目前已经有 132 个中药注射剂品种,共有 960 个中药注射剂批准文号,涉及 219 家生产企业。129 个品种为国家药品标准,3 个为企业注册标准,129 个品种中有 5 个品种收载于《中国药典》2015 年版,53 个品种收载于部颁标准,还有 78 个收载于地标升国标、新药标准、局颁修订标准。个别中药既在部颁标准又在地标升国标收载;有的既在部颁或地标升国标收载,又在试行标准或局颁标准收载,可见同一名称中药注射剂标准各异,不同企业执行不同的标准^[4]。

国家对于中药注射剂标准的提升也在不断提出要求,2007 年国家药典委安排 127 个中药注射剂的质量标准提升工作,仅完成 33 个中药注射剂品种标准提高、修订和颁布工作,也就是说只有 1/4 的品种完成了质量标准提高工作。已完成质量标准升级的品种质量控制方法相对完善,如【鉴别】项多为对照品与对照药材的 TLC 鉴别;【检查】项增多,增加多项安全性控制项目;【含量测定】项多使用 HPLC 法测定,有些品种也增加了一测多评法;【指纹图谱】项多用 HPLC 特征峰,也有一些是 GC 特

征峰;采用全谱相似度和特征峰相似度评价方法进行相似度评价^[4]。

虽然自中药注射剂诞生以来,技术人员做了大量标准提升工作,但仍存在一些问题。比如还有很多品种没有完成标准提升工作;有部分中药注射剂鉴别和含量测定项所用的检查方法专属性较差;有的检测指标含量非常低,既没有专属性,也没有意义;多味药组成的中药注射剂,质控覆盖面较窄,有的仅控制其中一两个药味;中药注射剂来源于中药材,中药材的质量受到多种因素影响,容易造成中药注射剂各批次间的差异,需要加强源头控制中药材的力度。

针对中药注射剂质量提升工作,研究者们也做了大量工作。从目前质量控制研究方法进展情况看^[5],对内在组分进行定量分析手段,除了较常规的 HPLC、GC 法,质谱(MS)检测手段也开始得到关注。常用的多成分质量控制方法包括一测多评及指纹图谱法。一测多评法可以用一个对照品实现同步测定注射剂中多个组分的含量,简单高效。指纹图谱技术也在原来常规的 HPLC 数据基础上,发展了基于 GC、UPLC、MS 等技术的指纹图谱。针对中药注射剂的质量评价手段,在传统的统计分析方法基础上,近年来基于多样本的数据分析发展也较为迅速,尤其是化学计量学和模式识别等统计方法应用于中药注射剂的质量评价越来越多。

综上所述,中药注射剂的质量标准仍有待完善。常规的多指标含量测定指标的选择与药效和安全性有时关系不大,并不能满足实际质量控制的需要。为进一步提升质量控制水平,刘昌孝院士于 2016 年提出了 Q-marker 概念,带来了新的研究思路,有利于建立从原药材到最终成品制剂的全程质量控制及质量溯源体系。但是,中药注射剂采用 Q-marker 进行质量控制的研究还较少报道,特别是实际生产中的应用则更少。

2 Q-marker 在中药中的应用

中药材由于受到品种、栽培条件、炮制加工条件、运输过程、储存过程中多种因素影响,质量会有差别。中药质量控制研究一直是业界关注的重点,近些年,《中国药典》也在一种或几种指标成分来评价中药品质的基础上,加入了多成分的质量控制,如一测多评方法、指纹图谱方法等,但是中药是多成分、多靶点的,临床起效并不一定是某一种或几种成分,需要将成分与药效相结合。

自 Q-marker 概念提出以来,刘昌孝院士及其团队发表多篇文章对其研究方法进行阐述^[2-3,6-13],提出确定 Q-marker 的五原则:有效性、特有性、传递与溯源、配伍环境、可测性。Q-marker 是以中医药理论为基础,采用系统生物学、化学生物学和化学

物质组学等现代研究方法进行的多学科整合研究。国内知名专家学者围绕 Q-marker 的确定原则,也提出了一些研究思路和方法,目前, Q-marker 的研究已经在多种中药材和复方制剂(片剂、滴丸、注射剂等)中得到了研究及应用^[14-34]。具体见表 1。

表 1 Q-marker 在中药材及中成药中的应用

Table 1 Application of Q-marker in Chinese medicinal materials and Chinese patent medicines

药名	研究思路	Q-markers	文献
中药材			
了哥王	根据“药效-毒性-成分”研究思路,探寻了哥王汗渍法炮制前后的 Q-marker	YH-10、YH-12、YH-15	14
银杏	依据药动学发现中药的 Q-marker	flavonol glycosides	15
人参	依据药动学发现中药的 Q-marker	人参皂苷 Rg ₁ 、Re、Rb ₁	15
五加皮	依据药动学发现中药的 Q-marker	4-methoxysalicylic aldehyde	15
桑白皮	依据药动学发现中药的 Q-marker	stilbene glycosides	15
柴胡	依据药动学发现中药的 Q-marker	saikosaponins	15
黄芩	依据药动学发现中药的 Q-marker	baicalin、baicalein	15
泽泻	化学分析和网络药理学结合判断 Q-marker	alisol A、alisol B、alisol A 23-acetate、alisol B 23-acetate、alisol A 24-acetate	16
车前子	从化学成分与传统药性、传统功效、临床新用途相关性、入血成分、可测成分、不同配伍中显效成分、贮藏时间影响等几个方面对车前子 Q-marker 成分进行预测分析	多糖类、苯乙醇苷类、环烯醚萜、桃叶珊瑚苷	17
黄精	基于化学成分及药理作用总结基础上进行 Q-marker 预测	多糖、皂苷类成分	18
三七	反向功效 Q-marker 研究	人参皂苷类、三七素、槲皮苷等	19
肉桂	对资源情况、化学成分、药理活性进行总结,并在此基础上,分析生源途径、成分与药效的关系	挥发油、肉桂醛、肉桂酸、多酚、黄烷醇、萜类	20
延胡索	化学物质组分析、生源途径及成分特异性分析;通过药性、药效及药动学研究及物质基础的相关性分析,明确药效物质基础,确定 Q-marker	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、原阿片碱	21
益母草	药效物质、化学成分专属性、生物活性、可测性、指纹图谱研究等 5 个方面进行 Q-marker 研究	益母草碱等	22
赶黄草	药效物质、化学成分专属性、生物活性、可测性、指纹图谱研究等 5 个方面进行 Q-marker 研究	赶黄草酮 B 等	22
吴茱萸	开展基于“效-毒”关联评价的 Q-marker 合理辨识	吴茱萸碱、吴茱萸次碱、去氢吴茱萸碱、β-蒎烯	23
中成药			
元胡止痛片	依据整合药理学及数据挖掘技术鉴定 Q-marker	tetrahydropalmatine、imperatorin、corydaline	24
血脂灵片	通过研究其调脂作用、代谢组学、含量测定及药动学,确定 Q-marker	SHJ、obtusifolin、THSG、rubrofusarin gentiobioside、aurantio-obtusin	25
芪苈强心胶囊	依据药动学研究确定 Q-marker	astragaloside、calycosin-7-glucoside、sinapine、ginsenoside Rg ₁	26
补阳还五注射液	基于总量统计矩法的复方多成分药物动力学研究方法确定 Q-marker	astragaloside IV	27
双黄连制剂(颗粒/胶囊/口服液)	通过定性分析物质组、生源途径特异性成分、药理作用、含量测定等相结合筛选 Q-marker	黄芩苷、绿原酸、绿原酸 A、木蝴蝶素 A-7-葡萄糖醛酸苷、连翘酯苷 A、氧化马钱苷、松脂素 β-D-吡喃葡萄糖、连翘苷	28
丹红注射液	从化学物质组分析、Q-marker、质控方法 3 个层次进行总结归纳阐述	丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B、丹酚酸 A、原儿茶酸、迷迭香酸	29

续表 1

药名	研究思路	Q-markers	文献
元胡止痛方	以大鼠脑组织内分布动力学判断 Q-marker	延胡索甲素、延胡索乙素、原阿片碱、欧前胡素、异欧前胡素	30
脑心通胶囊	基于“成分-靶点-疾病”网络药理学多元统计方法判断 Q-marker	桑皮苷 A、阿魏酸、丹酚酸 B、羟基红花黄色素 A、芍药苷、毛蕊异黄酮苷、迷迭香酸、芒柄花素、丹参酮 II _A	31
桂枝茯苓方	综述化学成分及药理作用研究进展, 利用五原则进行预测 Q-marker	芍药苷、丹皮酚、茯苓多糖、没食子酸、苦杏仁苷、桂皮醛	32
元胡止痛滴丸	基于“性-效-物”三元论进行 Q-marker 研究	胡索甲素、延胡索乙素、原阿片碱、欧前胡素、异欧前胡素	33
丹参滴丸	从化学层面阐述复方丹参滴丸中丹参的 Q-marker	丹参素	34

由表 1 可见, 从 Q-marker 概念提出以来, 关于这方面的研究已经逐渐增多, 学者们采用网络药理学、药动学、代谢组学等多种技术去挖掘中药中的 Q-marker。从中药材及复方制剂中筛选出的 Q-marker, 可以用于后续质量评价, 特别是通过从药材源头到成品全过程的质量、标准和控制研究, 构建可溯源的过程控制方法, Q-marker 的提出对中药产业健康发展具有重大的现实意义。

3 SAFI 的 Q-marker 研究

依据 Q-marker 概念及刘昌孝院士团队的研究成果, 课题组在对产品 Q-marker 实践研究基础上, 归纳出中药注射剂的具体研究思路见图 1。

研究团队在研究 SAFI 质量评价方法中引入 Q-marker, 筛选了 SAFI 的 Q-marker。对 SAFI 的物质组分进行鉴定并分析其来源, 研究了 SAFI 对大鼠缺血再灌注的药理作用, 对靶细胞提取预测活性成分及药动学进行了研究^[35]。另外, 从丹参多酚酸中分离并鉴定出 1 个新的酚酸化合物——丹酚酸 Y, 其体外实验表明丹酚酸 Y 对抗过氧化氢诱导 PC12 细胞损伤有较明显的保护作用, 说明其具有很好的神经保护作用^[36]。综合以上化学成分、药理作用、药代研究结果最终确定丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 D 及丹酚酸 Y 是 SAFI 的 Q-markers。研究过程见图 2。

4 Q-marker 在 SAFI 生产质量控制中的应用

在上述 Q-marker 研究基础上, 优选相应的指标建立全程质量控制体系, 并在原料药材、提取过程及制剂成品等生产过程的质量控制中得到了应用。

丹参药材经水提、酸沉、纯化、浓缩、冷冻干燥等工序制得以水溶性酚酸类为主的提取物, 再通过制剂过程超滤工序进行纯化, 经冷冻干燥后得到 SAFI 成品。在前期研究中优选 Q-marker 进行生产

整体过程的控制, 包括多指标含量测定、指纹图谱与在线近红外 (NIR) 过程控制。

4.1 Q-marker 的指标测定

前期研究确定丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 D 及丹酚酸 Y 是 SAFI 的 Q-marker。从实际生产情况考虑, 生产过程中主要测定丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸及丹酚酸 Y 及丹参多酚酸。

4.1.1 多种酚酸的测定 采用 HPLC-UV 法建立测定丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸及丹酚酸 Y 的方法 (HPLC 图见图 3), 用于丹参药材检测, 丹参多酚酸提取物及制剂的质量放行控制。

4.1.2 丹参多酚酸测定 采用紫外-可见分光光度法建立丹参多酚酸的测定方法, 用于测定丹参多酚酸提取物及制剂中的含量, 控制中间体及成品质量均一稳定。

4.2 基于 Q-marker 的指纹图谱控制

采用 HPLC 法建立了指纹图谱, 该指纹图谱包含丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 D 及丹酚酸 Y 等成分, 其对照指纹图谱见图 4。该指纹图谱用于 SAFI 提取物中间体的控制, 也是 SAFI 成品的放行标准之一。

4.3 过程分析技术在 SAFI 的 Q-marker 控制中的研究与应用

研究和构建过程质量检测体系, 有助于提升现代中药制造过程控制水平以及产品质量, 实施药品生产全程的质量监测, 确保生产始终处于受控状态。过程分析技术 (process analytical technology, PAT) 能够及时测定原材料、制造过程物料的关键质量及性能指标, 实现对制造过程的设计、分析和控制^[37]。中药注射剂的生产包括提取、纯化、干燥等多个制造单元, 生产过程复杂, 制造流程单元之间物料检验若采用传统化学分析, 放行的时间较长, 降低了

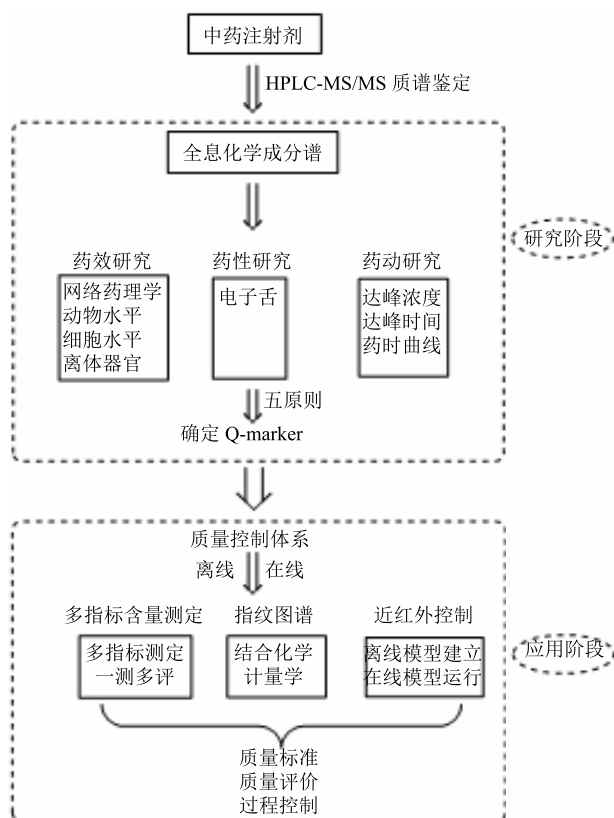


图 1 中药注射剂 Q-marker 的研究思路

Fig. 1 Research ideas of Q-marker for Chinese materia medica injection

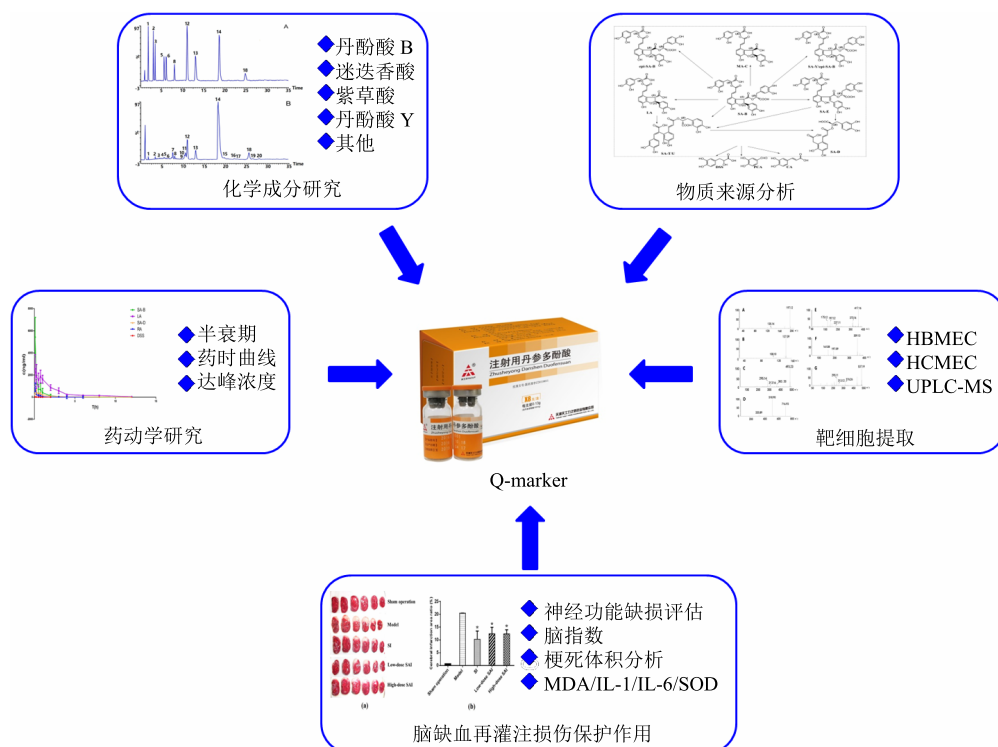


图 2 SAFI 的 Q-marker 研究

Fig. 2 Study on Q-marker of SAFI

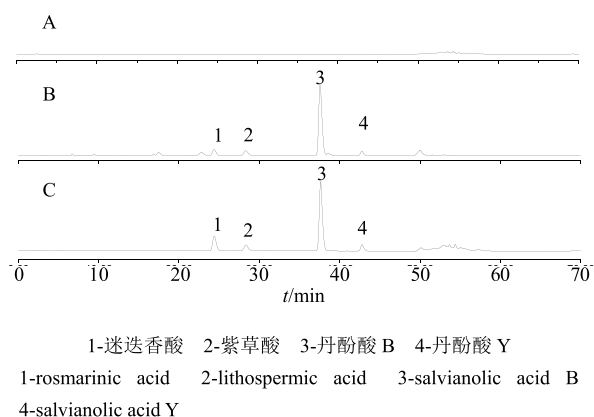


图 3 空白溶剂 (A)、供试品 (B) 及混合对照品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 3 HPLC of blank control (A), sample (B), and mixed reference substances (C)

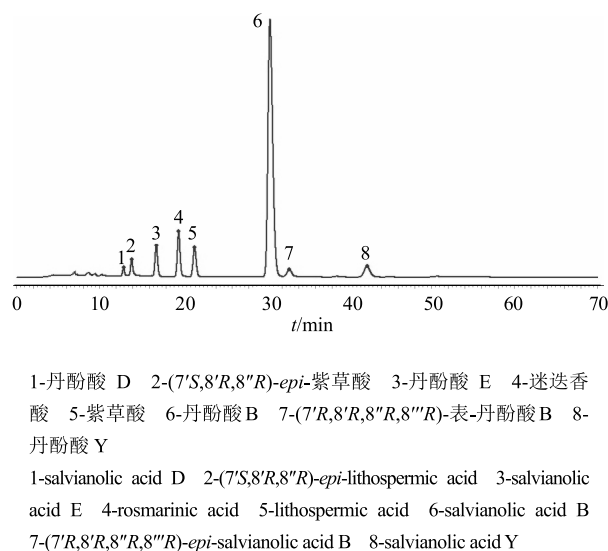


图 4 SAFI 的对照指纹图谱

Fig. 4 Reference fingerprint of SAFI

生产效率和质量监督的时效性。亟待通过过程分析技术的开发与产业应用,提升生产效率和产品质量稳定性。NIR 光谱技术是一种无损、绿色的快速分析技术,近年来在中药鉴别、质量检测以及生产过程监测中得到了广泛研究,已经成为建设中药制造过程分析体系的关键技术之一。开展基于 NIR 光谱技术的中药注射剂生产过程分析与质量监测,将有助于不断提高产品质量的控制水平,有十分重要的产业意义。课题组从 2015 年开展 NIR 光谱分析技术在 SAFI 生产中的应用研究,完成了生产中 NIR 光谱分析系统的建设,开发了多个 Q-marker 的监测模型,并在产品质量控制中得到实施。

SAFI 的生产过程主要分为提取和制剂 2 个环

节。提取流程包括丹参饮片经过水煎煮、酸沉、聚酰胺柱色谱、大孔树脂柱色谱、干燥等工序,制成以水溶性酚酸为主要成分的干燥粉末提取物。为了对生产实施过程质量控制,在水提取、聚酰胺柱色谱、大孔树脂柱色谱和浓缩工序布局了在线 NIR 光谱分析系统。前期工作确认丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 D 及丹酚酸 Y 是 SAFI 的 Q-markers^[35-36]。从生产实际监控情况考虑,课题组选择其中紫草酸、迷迭香酸和丹酚酸 B 3 个 Q-markers 作为监测对象,开发了这些成分在聚酰胺和大孔树脂柱色谱洗脱过程中含量变化的 NIR 光谱分析方法^[38-39]。

水提取、聚酰胺柱色谱、大孔树脂柱色谱和浓缩工序是影响 SAFI 质量的关键,然而这些工序的流程长,化学成分的变化需要被严格监测,以确保过程质量的稳定性和可控性。将建立完成的 NIR 光谱分析模型在生产过程中应用,对这些工序过程实施在线分析,用于监测紫草酸、迷迭香酸和丹酚酸 B 等 Q-markers 在生产过程中的含量变化(图 5)。例如,以丹酚酸 B 含量为指标,开发了基于在线监测丹酚酸 B 含量的聚酰胺柱色谱洗脱工序控制方法。该方法制定了丹酚酸 B 在聚酰胺柱色谱过程的含量标准,在工艺规程操作范围内,根据丹酚酸 B 近红外光谱实时监测曲线判断聚酰胺洗脱步骤的起点和终点,精准控制洗脱过程的阀门参数,从而确保丹酚酸 B 含量的批次间稳定性。提取过程丹酚酸 B 在线监测图见图 6。

SAFI 制剂流程包含配液、超滤、除菌和冷冻干燥等工序。课题组开发了超滤工序终点药液中,紫草酸、迷迭香酸和丹酚酸 B 3 个 Q-markers 含量的 NIR 光谱分析模型。模型预测值和参考值之间关系见图 7。SAFI 制剂中超滤工序是影响成分转移的关键步骤。将所开发的 NIR 光谱分析方法用于超滤工序,对紫草酸、迷迭香酸和丹酚酸 B 含量快速测定,能够及时判断生产过程中 Q-marker 的含量,确定标志物是否处于受控状态,并建立工序快速放行策略,从而对 Q-marker 实施过程控制,提升产品质量的稳定性。

4.4 生物学质控研究

文献报道^[40-43]氧化应激损伤是缺血性脑卒中的核心机制之一,脑缺血再灌注时,活性氧和自由基大量产生,脑卒中患者体内存在明显的氧化损伤并且抗氧化活性水平显著下降。研究表明^[44-46]丹酚酸

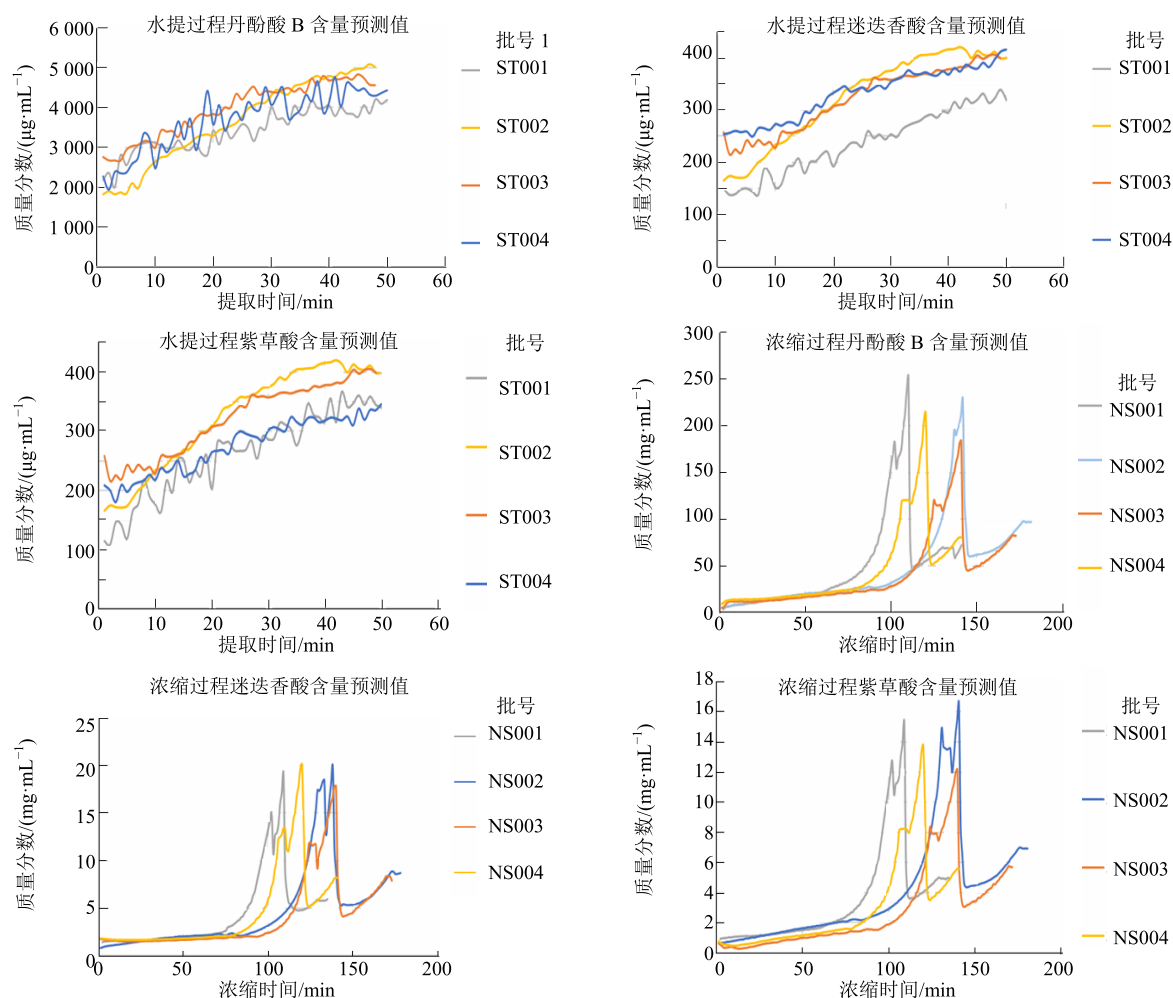


图 5 SAFI 水提和浓缩过程 Q-marker 在线监测图

Fig. 5 On-line monitoring chart of Q-marker in SAFI extraction and concentration process

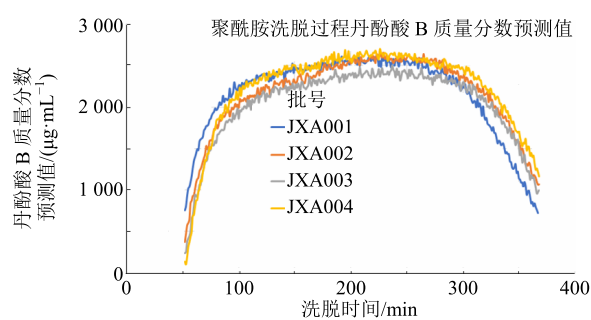


图 6 聚酰胺洗脱过程丹酚酸 B 在线监测图

Fig. 6 On-line monitoring chart of salvianolic acid B in elution process of polyamide column chromatography

类成分均有较好的抗氧化活性，能够有效地清除机体内氧自由基。通过前期研究已明确 SAFI 的含量较多的成分为丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 D 和丹酚酸 Y，约占到丹参多酚酸含量的 75% 左右，而这些成分也是 SAFI 的 Q-markers。为了多维

度去评价 SAFI 质量，研究团队从分子生物学角度去进行质量评价，将丹参多酚酸含量与抗氧化活性相结合进行质量控制。

研究团队采用紫外可见分光光度法，建立 SAFI 体外抗氧化活性测定方法，以维生素 C (V_C) 作为对照，以 SAFI 清除 1,1-二苯基-2-苦肼基自由基 (DPPH) 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 和相对抗氧化活性作为衡量其抗氧化活性指标，并测定 29 批样品体外抗氧化活性。测定结果见图 8，结果表明 SAFI 相对抗氧化活性为 61.8%，具有较强的抗氧化活性。本研究所采用方法有效地将 SAFI 含量与抗氧化活性相关联，从生物化学维度对中药注射剂的质量进行评价，通过多批次含量-相对抗氧化活性趋势可知，该方法或可从整体上反应 SAFI 的量-效关系，为多维度评价中药质量提供新思路。

5 结语

中药产品质量是保障其疗效的关键，为达到这

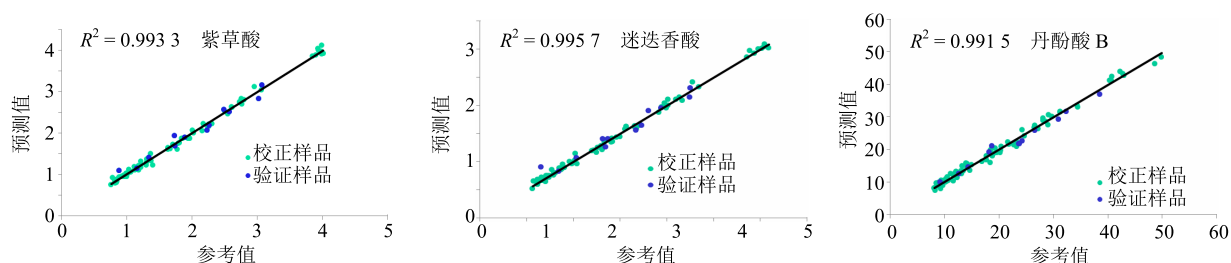


图 7 超滤工序紫草酸、迷迭香酸和丹酚酸 B NIR 模型预测值和参考值关系图

Fig. 7 Relationships between predicted values and reference values of near infrared models of lithospermic acid, rosmarinic acid, and salvianolic acid B in ultrafiltration processes

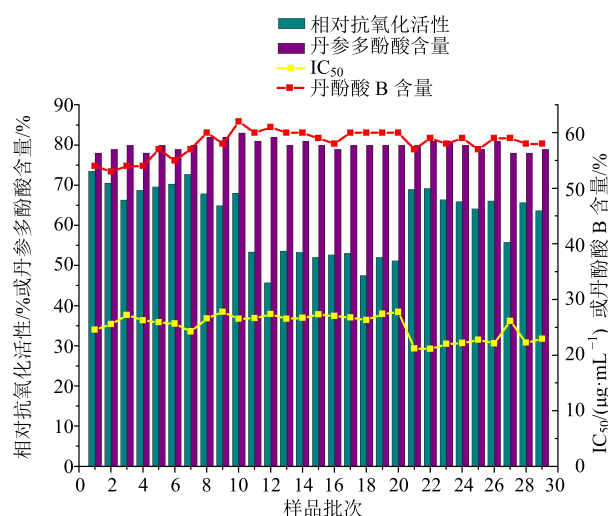


图 8 SAFI 含量-相对抗氧化活性图

Fig. 8 Content-relative anti-oxidant activity of SAFI

一目的,需要在制药过程中引入质量控制。过程质量控制需要在保证产品处方满足临床疗效要求的前提下,考虑物料平衡与量质传递,再结合生产过程的特点,建立完善的质量控制体系,并持续改进。制药过程质量控制是保证中成药质量和其有效性的重要手段,其主要目的是通过对关键工艺参数、关键工艺步骤、关键质量属性等进行控制,确保产品批与批之间的质量一致性,降低中药质量风险。制药过程质量可控,需要不断引进先进技术和手段等,来提升整体控制能力和水平。

Q-marker 的提出,为中药质量控制提出了新的研究模式与思路,本文针对 SAFI 注射剂产品进行 Q-marker 的理论与应用研究,期望可以对中药注射剂的质量评价提供参考。在对 SAFI 化学物质组研究基础上,将化学物质组及其有效性进行关联性分析,进而确定 Q-marker。基于这些指标成分,在 SAFI 原料药材等控制上采用含量测定及指纹图谱进行评

价,保障产品所用原料药材的品质均一稳定,并将 NIR 光谱技术应用于 SAFI 提取及制剂关键工序点,建立以 Q-marker 为核心的离线与在线过程控制模型,大大缩短中间体检放行时间,提高产品质量稳定性和生产效率,尝试建立以 Q-marker 为核心的化学成分与抗氧化活性相结合的生物学质控方法。本文将目前 SAFI 的 Q-marker 研究成果进行归纳总结, Q-marker 研究是一个多学科融合的产物,深知还有许多可以改进和完善的地方,期望可以和更多同行人员进行探讨。

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] 刘昌孝. 从中药资源-质量-质量标志物认识中药产业的健康发展 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3149-3154.
- [3] 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.
- [4] 赵燕,石上梅,王旭,等. 中药注射剂国家药品标准提高及进展情况分析 [J]. 中国药事, 2017, 31(8): 861-876.
- [5] 褚延斌,苏小琴,李德坤,等. 中药注射剂质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 345-353.
- [6] 张铁军,许浚,申秀萍,等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 张铁军,白钢,刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 16-26.

- [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]. 药学学报, 2019, 54(2): 27-33.
- [11] Liu C, Guo D A, Liu L. Quality transitivity and traceability system of herbal medicine products based on quality markers [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 247-257.
- [12] Yang W, Zhang Y, Wu W, *et al.* Approaches to establish Q-markers for the quality standards of traditional Chinese medicines [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(4): 439-446.
- [13] Zhang T, Bai G, Han Y, *et al.* The method of quality marker research and quality evaluation of traditional Chinese medicine based on drug properties and effect characteristics [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 204-211.
- [14] Feng G, Chen Y L, Li W, *et al.* Exploring the Q-marker of “sweat soaking method” processed radix *Wikstroemia indica*: Based on the “effect-toxicity-chemicals” study [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 49-58.
- [15] He J, Feng X, Wang K, *et al.* Discovery and identification of quality markers of Chinese medicine based on pharmacokinetic analysis [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 182-186.
- [16] Liao M, Shang H, Li Y, *et al.* An integrated approach to uncover quality marker underlying the effects of *Alisma orientale* on lipid metabolism, using chemical analysis and network pharmacology [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 93-104.
- [17] 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.
- [18] 姜程曦, 张铁军, 陈常青, 等. 黄精的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 9-24.
- [19] 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]. 药学学报, 2019, 54(2): 41-51.
- [20] 侯小涛, 郝二伟, 秦健峰, 等. 肉桂的化学成分、药理作用及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 20-34.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Li K, Li J, Su J, *et al.* Identification of quality markers of Yuanhu Zhitong tablets based on integrative pharmacology and data mining [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 212-219.
- [25] Nie C, Zhang F, Ma X, *et al.* Determination of quality markers of Xuezhiling tablet for hyperlipidemia treatment [J]. *Phytomed Interl J Phytotherapy Phytopharmacol*, 2018, 44: 231-238.
- [26] Zhang F, Zhang Y, Li X, *et al.* Research on Q-markers of Qiliqiangxin capsule for chronic heart failure treatment based on pharmacokinetics and pharmacodynamics association [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 220-230.
- [27] Zhang Y T, Xiao M F, Liao Q, *et al.* Application of TQSM polypharmacokinetics and its similarity approach to ascertain Q-marker by analyses of transitivity *in vivo* of five candidates in Buyanghuanwu injection [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 18-25.
- [28] 王琼琚, 谢伟容, 郜艳妮, 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.
- [29] 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.
- [30] 武 欣, 张洪兵, 许 浚, 等. 基于质量标志物的元胡止痛方配伍大鼠脑组织分布研究 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 45-49.
- [31] 刘妍如, 唐志书, 宋忠兴, 等. 多元统计及“成分-靶点-疾病”在线关联分析脑心通胶囊中质量标志物 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2775-2785.
- [32] 张莉野, 田成旺, 刘素香, 等. 桂枝茯苓方的化学成分、药理作用及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 265-272.
- [33] 张铁军, 许 浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [34] 李 伟, 李淑明, 李挺洋, 等. 复方丹参滴丸中君药丹参的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2018, 49(9): 2000-2006.
- [35] Li W, Polachi N, Wang X, *et al.* A quality marker study on salvianolic acids for injection [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 138-147.
- [36] Gong J, Ju A, Zhou D, *et al.* Salvianolic acid Y: A new protector of PC12 cells against hydrogen peroxide-induced injury from *Salvia officinalis* [J]. *Molecules*, 2015, 20(1): 683-692.
- [37] Food and Drug Administration. Guidance for industry: PAT-a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance [R]. Washington: FDA, 2004.

- [38] 侯湘梅, 张磊, 岳洪水, 等. 近红外光谱分析技术在线监测丹参多酚酸聚酰胺柱色谱过程 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 80-85.
- [39] 侯湘梅, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱分析技术的丹参多酚酸大孔吸附树脂柱色谱过程监测方法 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13): 2435-2441.
- [40] 詹佳虹, 简文轩, 万江帆, 等. 天然化合物治疗缺血性脑卒中抗氧化作用机制的研究进展 [J]. 神经药理学报, 2017(6): 60-64.
- [41] 戴玥, 郑佳, 郑黎强. 抗氧化物质和自由基产物与脑卒中关系的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(3): 489-491.
- [42] 胡昔奇, 夏鹰. 活性氧与缺血性脑卒中 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 19(5): 316-318.
- [43] 王志成, 吕晓红. 缺血性脑卒中的氧化应激相关因子研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(1): 87-89.
- [44] 安丽平, 于琨, 耿海波, 等. 丹酚酸 B 抗氧化应激损伤机制的研究进展 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, [2019-09-10]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20192005>.
- [45] 刘梅, 夏鑫华, 张志敏, 等. 丹参素、原儿茶醛、咖啡酸和丹酚酸 B 体外抗氧化活性比较研究 [J]. 中药材, 2009, 32(2): 265-267.
- [46] 张晓晓, 张硕, 黄晓燕, 等. 几种天然有机多酚酸体外抗脂质过氧化研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(3): 398-402.