

中药饮片质量标志物 (Q-marker) 研究进展

彭 任, 陆兔林, 胡立宏, 王吓长*

南京中医药大学 江苏省中药功效物质重点实验室, 江苏 南京 210046

摘 要: 中药饮片是“药材-饮片-制剂”3 大中药产业链的中间环节, 对饮片质量控制的研究尤为重要。中药质量标志物 (Q-marker) 从提出至今一直广受关注, 在药材和制剂方面已经有了较为深入的研究思路, 而关于饮片的质量标志物研究报道较少。对中药质量标志物研究进行综述与分析, 结合饮片炮制特点和研究现状, 探索中药饮片质量标志物的研究思路。

关键词: 中药饮片; 质量标志物; 炮制; 质量标准; 药材

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)10-2603-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.10.002

Progress on Q-marker research of traditional Chinese medicine decoction pieces

PENG Ren, LU Tu-lin, HU Li-hong, WANG Xia-chang

Jiangsu Key Laboratory for Functional Substances of Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) decoction pieces are the intermediate link of the three major Chinese medicine industrial chains of “medicinal materials-decoction pieces-preparations”. In recent years, people have gradually realized the importance of the quality control of decoction pieces. Q-marker of TCM have been widely studied after it was proposed, and there have been relatively complete research ideas of Q-marker in medicinal materials and preparations, while few research on decoction pieces Q-marker was reported. This paper reviews and analyzes the research on Q-marker of TCM, aims to explore some research ideas for decoction pieces Q-marker, according to their processing characteristics and research status.

Key words: decoction pieces; quality marker; processing; quality control; medicinal materials

2016 年 3 月, 国务院提出“完善质量标准体系, 健全以《中国药典》2015 年版为核心的国家药品标准体系”; 同年 12 月, “十三五规划”要求加强中药材质量管理, 鼓励中药饮片、民族药的临床应用。2017 年 7 月《中华人民共和国中医药法》开始实施, 首次从法律层面确定了中医药的重要地位……一系列政策的制定和实施都体现国家层面对中医药发展的高度重视。对于青蒿素的广泛关注, “一带一路”倡议的国家发展战略, 以及丹参、钩藤等多个药材标准被国外药典收载, 可以说中医药国际化发展已经完成了“破冰之旅”。然而在国内外中医药的发展形势一片大好时, 有人却提出“中医将亡于中药”的看法, 这其中原因很多, 除了小部分人的作为使行业蒙羞外, 也反映了中药特别是中药质量标准的

发展相对落后, 满足不了日益增长的质控需求的现状。

1 中药质量标志物 (Q-marker) 研究

1.1 提出背景

国内政策支持, 市场需要, 国际形势良好, 对于中医药的发展既是机遇又是挑战。中药作为特殊商品, 安全有效、质量可控是基本要求, 质量标准的科学与完善是制约中药发展的关键因素。近年来关于中药不合格的报道中, 中药饮片一直是重灾区。虽然标准制定方面总体上达成了基于有效物质进行质量控制的研究思路, 但具体如何研究, 如何评判, 仍是百花争放、百家齐鸣的局面。科研工作者做了大量质量标准相关的研究工作, 但研究多呈现碎片化, 彼此关联性不强。在此背景下刘昌孝院士于 2016

收稿日期: 2019-11-03

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1707900); 国家重点研发计划 (2018YFC1707000)

作者简介: 彭 任, 女, 研究生在读, 研究方向为中药质量标准研究。E-mail: 20181295@njucm.edu.cn

*通信作者 王吓长, 男, 博士生导师, 教授, 研究方向为中药质量标准研究。E-mail: xiachangwang@njucm.edu.cn

年提出了中药 Q-marker 的概念。此概念一经提出就引起了行业内广泛关注和讨论,经过几年的不断完善,中药 Q-marker 也已经从概念上升到实际应用研究。

1.2 中药 Q-marker 定义

中药 Q-marker^[1]是存在于中药材和中药产品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,并有确切的化学结构,可以进行定性定量的特有化学成分。中药 Q-marker 从生源途径、化学物质基础、炮制加工过程、药效研究和中医理论等多个层面,将中药物质基础、有效性和质量控制密切关联。建立包括中药材、饮片和中药制剂在内的中药产业全过程质量控制及质量溯源体系,全面提升中药质量标准。中药 Q-marker 的确定有 5 个核心原则^[1-5]: 溯源与传递、特有性、可测性、有效性和处方配伍。

1.3 研究进展

现阶段中药 Q-marker 的研究实质仍是对中药及其产品中多个化学成分进行控制。当这些化学成分与中药及其产品的专属性、有效性和安全性相关联、能够贯穿整个中药产业链并回归中医理论时,这些化学成分就能够成为反映质量的化学特征,作为质量控制的指标。难点在于如何科学地找到与专属性、有效性和安全性相关的化学成分,有着怎样的关联? 中药 Q-marker 的基本研究思路^[1]是以中药饮片标准汤剂或标准提取物为核心,对药材中尽可能多的成分进行辨识。从生源合成的角度找到具有代表性的特异性成分,得到候选的 Q-marker,根据药效、药性和药动力学相关研究确定 Q-marker; 复方制剂在 Q-marker 的选定上需考虑君臣佐使的配伍原则,确定 Q-marker 后建立行之有效的定性定量测定方法以便对质量进行有效控制。许多研究在全成分分析的基础上增加了生源合成途径、成分特异性分析和初步的药理功效分析,为 Q-marker 的研究提供基础。Q-marker 作为统领整个中药产业质量管理的核心概念仍在不停的探索和完善中。

1.3.1 主要研究进展 为了更好地筛选能够反映中药整体功效的 Q-marker,张铁军等^[6]以延胡索为示范性研究,初步探索出一条较为完整的中药 Q-marker 研究思路。延胡索中的生物碱成分主要通过氨基酸途径进行合成,在生源途径下游位置的成分特异性较强,再结合含量筛选出潜在的 Q-marker。药效学从整体动物、器官、细胞、受体、

网络药理学多个层面预测活性成分及其信号通路,药性的表征通过仿生学和功能受体相结合进行物质筛选,最后再结合入血的成分研究,最终确定 7 个延胡索的 Q-marker。

在此基础上我国学者对诸多药材如黄精^[7]、柑橘属^[8] (陈皮、枳实和枳壳)、车前子^[9]、肉桂^[10]、泽泻^[11]、夏天无^[12]、葛根^[13]、藏药美多罗米^[14]、郁金^[15]、栀子^[16]等做了较为全面的 Q-marker 的预测研究,但饮片和制剂的 Q-marker 研究较少,没能系统完整地对其 Q-marker 进行探索。

针对复方制剂,张铁军等^[17]将传统中医理论与现代技术相结合,提出基于“性-效-物”三元关系和作用机制的 Q-marker 研究。五味、归经、升降沉浮等共同组成中药的药性理论,药性和药效是从不同方面对中药有效性的表达,彼此具有复杂的离合关系。该课题组建立了基于仿生模型和分子对接,以及 G-蛋白偶联受体结合技术对中药药性表征的方法,结合多维度的药效实验,对元胡止痛滴丸化学物质进行拆方研究。这种“性-效-物”三元关系研究模式将中药有效性的内涵拓展到药性和药效两个方面,并与中药物质基础相关联,为 Q-marker 的筛选提供全面系统的研究方法。以疏风解毒胶囊为例,张铁军等^[18-19]又提出了基于“五原则”的复方 Q-marker 研究思路,该思路对于药材和饮片 Q-marker 的研究也具有指导意义。中药 Q-marker 应从溯源与传递、特有、有效、可测和处方配伍 5 个方面进行研究。①溯源与传递方面,应对中药形成过程中的每个物质组进行识别,包括:植物中的“合成成分”、药材中的“原有成分”、饮片中的“转化成分”、制剂中的“原形成分”和入血的“效应成分”,对成分的传递和变化进行分析。②特有性有 2 层内涵,一是反映同一类药材的共有性,结构相似的化合物可能表现出相似的理化性质和药理活性,生源合成途径能够从生物学角度阐释“成分-成分”的关联性。二是同一类药材不同种的差异性,在物质全识别的基础上对其生源途径和特有性进行分析,在阐明成分种类和含量的基础上,进一步分析成分的来源和转化。③有效性是 Q-marker 的核心,包括药效和药性两个方面。研究方法和技術仍在不断进步,单一层面的生物活性不能体现中药多成分多靶点的效应关系,可以从机体、器官、细胞、分子等多个层面进行研究。基于药效的 Q-marker 的筛选方法包括但不限于药代动力学^[20]、代谢组学^[21-24]、高通

量筛选^[25]、细胞膜色谱^[26]、谱效分析^[27-28]、量效色卡^[29]、多元统计分析^[30]等。④可测性是 Q-marker 作为质控指标的前提, 包含 4 类成分: 指标成分专属性不强, 主要用于多指标含量测定; 指示性成分适用于一测多评; 类成分反应整体功效如总黄酮、总多糖等; 全息成分用于指纹图谱识别。四者^[2]构成点线面体的质控模式。⑤处方配伍是中药制剂回归中医理论, 延伸到中医临床的具体表现。

在此基础上许多学者开展了对桃红四物汤^[31]、桂枝茯苓方^[32]、益气复脉注射剂^[33]、丹参酚酸注射剂^[34]、杏贝止咳颗粒^[35]等中药制剂的 Q-marker 研究, 取得了一定的研究成果。

1.3.2 其他 Q-marker 研究思路

(1) 基于整合药理学与拆方研究的 Q-marker 研究思路: 整合药理学研究的是药物与机体相互作用及其整合规律, 强调“局部与整体”“体内与体外”等多层次多维度整合研究。许海玉等^[36]提出了基于“化学指纹-代谢指纹-网络靶标”的研究体系, 在特有性、关联性和可药性等方面对中药成分进行初筛的基础上, 选用相关症候的动物模型对血浆或组织中成分进行分析, 确定其体内具有结构相似性成分的药动力学特征, 最后通过蛋白组学、代谢组学等系统生物学研究和靶标预测、网络构建等生物信息分析, 将化学指纹、代谢指纹、作用靶标、通路、生物效应和中药功效相关联, 全面系统的研究与有效性相关的 Q-marker。拆方研究^[37]也是基于“整体与部分”的思维, 包括撤药分析、按君臣佐使配伍拆分、按经典药对拆分、按药性关系拆分、按功效关系拆分等。

(2) 基于效-毒关联的 Q-marker 研究思路: 对中药毒副作用的争议制约着中药的应用和发展。其毒性成分在不同的症状下能够表现出在治疗和毒性 2 种状态。针对毒性中药的特点, 孙蓉等^[38]提出了应该从功效和毒性 2 方面同时入手建立药效-毒性-症候关联性评价。以吴茱萸为例, 该课题组首先对比药材中的原有成分和入血的效应成分, 找到潜在的 Q-marker 后利用网络药理的方法对其进行效-毒相关性和有效性评价, 包括作用靶点和作用趋势 2 个层面。以中医理论为指导建立相关症候的动物模型进行 Q-marker 的筛选, 将药效、毒性和症候相关联能够更加全面地反映毒性中药的生物效应。Li 等^[39]基于网络药理学提出毒性 Q-marker 的研究策略, 核心是建立“毒性-毒性成分-毒性靶标-效应途径”之

间关联网络。

(3) 基于“数学模型”的 Q-marker 研究思路: 根据丹红注射液的特点, 杨静等^[40]从 5 个维度建立蛛网模式 Q-marker 辨析方法。根据线性回归方程得出每个维度所占比, 在平面中一个点上绘制长度为 1 角度为 72° 5 条线的雷达图, 按所占比值画各维度的点。将各点连线后面积较大的为主要 Q-marker。此方法是多元网络回归^[41-42]的具体应用, 综合考虑不同维度的贡献度, 对 Q-marker 辨析更加全面。唐于平等^[43]提出从有效、可测和特有 3 个维度进行评价, 引入多个指标对 3 个维度进行量化, 进一步考虑 3 个指标权重, 整合后得到单一分数作为 Q-marker 的选取依据。

(4) 针对动物药的 Q-marker 研究思路: 黄彪^[44]将 Q-marker 概念引入到动物药的质量控制中, 提出具有特异性的小分子肽类化合物可以作为动物药的 Q-marker。以冬虫夏草为例, 该课题组筛选出特异性肽类成分 T2、T5 可以作为潜在 Q-marker, 对动物来源的中药 Q-marker 研究提供了新的思路。

2 中药饮片研究现状

2.1 定义与背景

《中国药典》2015 年版(一部) 凡例十三对饮片的定义是: “饮片系指药材经过炮制后可直接用于中医临床或制剂生产使用的处方药品。……药材和饮片应作为 2 个独立的品种”。由于部分中药饮片的炮制工艺为洗净切片, 早期人们对饮片标准的重要性认识不足。标准制定方面, 饮片与药材的标准没有明显区别, 甚至低于药材标准。国家药品监督管理局 2019 年 7 月发布上海市药品抽检不合格药品 42 批, 其中有 39 批为饮片; 河南省 18 批不合格药品中有 16 批为饮片。同年 6 月广东省 162 批不合格药品中饮片有 103 批。中药饮片由于基原混乱、炮制方法不统一、缺乏专属性标准等问题一直都是质量控制的重灾区。如何建立和完善饮片质控标准和质量识别技术, 成了当今的研究热点。《中国药典》2020 年版编制大纲对饮片包括性状描述、炮制工艺在内相关标准做了重点规划, 将以填平补齐的方式修订 300 多项饮片标准, 提高和完善饮片质量标准。

2.2 中药饮片质量存在的问题

2.2.1 药材来源 饮片的原料中药材大多来源于野生开采和农户小规模种植, 基原不确定的情况普遍

存在。农户受利益驱使, 不经过环境调查就盲目种植、种植过程不规范、无视生长周期采收不合理、使用剧毒农药和生长调节剂等情况时有发生, 会造成药材质量参差不齐、农药残留等情况, 严重影响饮片质量。

为了更好的品相, 不法商家利用有机染料给药材上色, 如五味子用胭脂红、黄柏用金胺 O 等, 药材美容的现象屡禁不休。山药脱水后发皱, 不如硫熏过的好看……这些均会造成有害物质残留。此外, 伪品冒充、掺伪, 混入泥沙、明矾、非药用部位保留较多等增重的现象, 如白芷掺入面粉、明矾浸泡砂仁、地龙掺入泥沙、钩藤茎叶过长等也屡见不鲜。

药材来源不合格将导致饮片质量不合格, 因此饮片必须选用符合药典质量标准的药材作为原料。

2.2.2 炮制加工 好的药材经过不当的加工也会产生适得其反的效果。目前各地炮制规范不统一, 炮制方法和工艺受到温度、时间、辅料、干燥方式等影响, 改变药性的同时有引入有害杂质的可能, 导致饮片质量差别较大; 除《中国药典》2015 年版规定的 64 种可以趁鲜加工的药材外, 仍有不少在法律规定范围外加工饮片和走票过票(一些没有药品经营资质的人, 利用合法药品经营企业将自身药品经营活动“正当”化的行为)的情况; 设备落后、偷工减料等情况也是造成饮片不合格的重要原因。

2.2.3 贮藏运输 贮藏运输不当会产生霉变、腐烂、虫蛀、结晶、走油、有效物质含量下降等情况。含量下降无法从外观上判断但会影响饮片质量, 甚至一开始经检验合格的饮片变成不合格的饮片也无从察觉。

饮片质量问题频出, 各个环节都有出错的可能。因此完善的饮片质量标准就显得尤为重要。目前药典中尚存在饮片标准不健全、缺乏独立标准和标准制定不合理的情况。《中国药典》2020 年版修订思路要求增加规定饮片名称, 完善炮制方法、专属鉴别和有害残留物的限量检测, 全面提升饮片控制水平。

2.3 基于 Q-marker 的中药饮片质量标准研究思路

2016 年中药 Q-marker 的概念提出之后, 对中药全产业链产生巨大影响, 大量关于药材和中药制剂的 Q-marker 被分析研究, 关于饮片的 Q-marker 研究也有陆续报道。

Cui 等^[45]通过基于 GC-MS 的非靶向代谢组学技术对莪术和醋制莪术物质组进行辨识, 筛选出 6 个醋制莪术的潜在 Q-marker, 之后用细胞模型评估其抗氧化型肝损伤活性, 结果表明醋制后莪术抗氧化型肝损伤活性提高, 并提出表蒎莪术烯酮可以作为醋制莪术抗氧化型肝损伤的 Q-marker。张雪等^[46]将化学计量学与色彩分析仪结合, 发现焦栀子炒制过程中有效成分含量与炒制程度相关, 同时色素类成分在炒制过程中变化明显, 提出色素类可以作为确定栀子炒制程度即反映炮制工艺的 Q-marker。Guo 等^[47]对中药了哥王蜜炙后的 Q-marker 进行研究, 利用 UPLC-Q-TOF/MS 对了哥王蜜炙前后的化学物质组进行识别。在“功效-毒性-物质组”关联研究中发现蜜炙后了哥王的毒性成分: YH-10、YH-12、YH-15 分别降低了 48%、44%和 65%, 提示 3 种成分可以作为蜜炙了哥王的 Q-marker。

根据炮制前后物质基础的变化, 陆兔林等^[48]提出饮片 Q-marker 研究的大致思路: 以符合药典标准的标准饮片为研究对象, 对炮制前后的化学物质组进行辨识, 找到能体现炮制作用的成分作为候选 Q-marker, 通过药性、药效和药动学从分子、细胞、组织、器官、机体多个层面研究进而确定 Q-marker。化学物质组的变化包括成分、含量和成分比例 3 个方面^[49]的变化。Xie 等^[50]利用 HPLC-ESI-MS/MS 从人参及其炮制品中鉴别出 36 种皂苷成分, 对比发现人参蒸制后皂苷类成分发生脱水、脱羧、异构化等反应产生 11 个新的化合物。Tao 等^[51]利用 HPLC-DAD-MS 对川芎炮制前后化学物质变化进行研究, 发现随炮制时间增加, 阿魏酸含量先显著增加, 一段时间后达到稳定。Senkyunolide I、H、A 含量上升而 Z-ligustilide 含量下降。Zhang 等^[52]利用 HPLC-Q-TOF-MS 对泽泻及盐炙泽泻三萜总提物的化学成分进行研究, 在此基础上利用均匀设计法对泽泻 5 种有效成分的比例进行研究, 确定利尿效果的最佳比例, 而盐炙泽泻的 5 种有效成分比例与最佳比例接近。

2.4 中药饮片 Q-marker 研究思路探索

本文将 Q-marker 的“五原则”与饮片炮制特点相结合, 探讨针对中药饮片的 Q-marker 研究思路(图 1)。

2.4.1 溯源与传递 在明确饮片转化成分与药材原有成分差别后, 需要对有差异的成分是从药材中哪

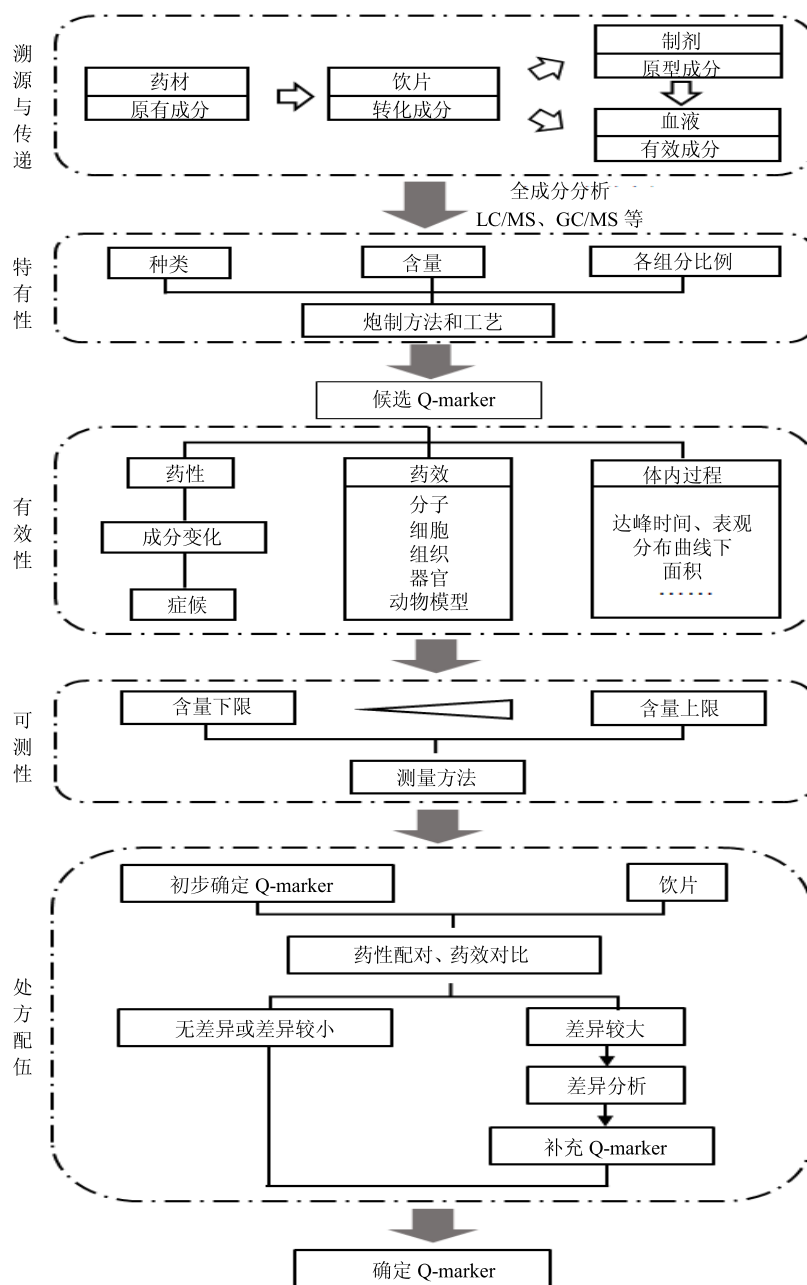


图 1 中药饮片 Q-marker 的研究思路

Fig. 1 Research ideas for Q-marker of traditional Chinese medicine decoction pieces

些成分转化而来，经过怎样的转化进行分析研究。饮片能够直接用于中医临床，血液和组织里的有效成分是 Q-marker 向后传递的重要依据。作为制剂的直接原料，饮片的 Q-marker 需要能在制剂中体现，饮片的转化成分和制剂的原型成分之间的差异成分也是饮片 Q-marker 的筛选依据。

2.4.2 特有性 炮制能够起到减毒增效，改变药性等作用。炮制过程产生变化的成分是饮片 Q-marker 研究的重点。除了成分差别外，含量的差别和组分

间比例变化也是研究重点。有相当一部分成分炮制前后在数量和类别上无差别，但含量或增加或减少，这些含量的变化是工艺造成的必然损失还是有助于提高药效特意为之，是饮片 Q-marker 选择的关键点。成分和含量上的差别同时也是反映炮制过程是否合格的重要指标。饮片 Q-marker 的特有性有 2 层含义，一是反映同一药材制成饮片的共有性，二是同一药材不同炮制方法的差异性。

2.4.3 有效性 药效、药性和体内过程 3 个方面在

相应症候下对候选 Q-marker 从分子、细胞、组织、器官、整体等多维度进行研究。与药材不同之处在于,在特有性分析的基础上,如果能够明确炮制前后的药性的改变与哪些成分(组)有关,不仅是筛选饮片 Q-marker 的重要依据,也反向验证了药性研究方法是否合理。建立化学物质(组)与中药药性的桥梁,同样药性的其他药材是否存在这些成分(组),相同成分(组)的药材是否具有同样药性。药性与物质的关联性是传统中医理论与现代研究之间关系的突破口。

2.4.4 可测性 中药 Q-marker 作为质控指标需要有一定的含量和相应的测定方法。此外饮片作为药品其 Q-marker 的含量限制在一定范围内,才能更好地达到均一稳定质量可控的目的。川乌炮制后毒性降低主要由于总生物碱分解导致的含量降低^[53],苍术经过不同炮制方法后挥发油含量均有不同程度的减少^[54],清炒苍术、土炒苍术、麸炒苍术、焦苍术挥发油含量依次降低。厚朴、玄参等饮片发汗后会造造成一些成分的含量降低,但发汗后饮片疗效较好^[48]。在现有标准仅规定含量下限的情况下很多企业会省去发汗这一步骤。对于中药饮片尤其是毒性中药饮片的 Q-marker 其可测性不仅要有一定含量和测量方法,还应该对代表性饮片 Q-marker 含量的范围进行严格控制,研究简便快捷的测定方法。在处方配伍上,饮片一方面可以直接用于中医临床,另一方面可经过配伍形成中药制剂,具有产品和原料二重性。除君臣佐使外,药性也是配伍选择依据,在明确饮片药性代表物质(群)的基础上,采用所筛选出能够代表药效和药性物质(群)进行配伍验证是否能产生与饮片同样的功效,激活相同通路,相差不大则证明所筛选的 Q-marker 具有代表性,相差较大的情况下对其进行差异分析,在此基础上筛选的 Q-marker 更加全面具有代表性。

3 总结与展望

国内外中医药发展形势一片大好之时,中药质量却成了中医药发展的绊脚石。中药 Q-marker 具有溯源与传递、特有性、有效性、可测性和处方配伍五大特点,是质量控制指标的最佳选择。饮片向前可以追溯到药材源头,向后可以延伸到制剂和临床,在中药产业中起到承上启下的重要作用。饮片的 Q-marker 研究能够贯穿整个中药产业,在中药 Q-marker 的研究中应该处于核心地位。饮片 Q-marker 的大致研究思路为在对药材的原有成分、

饮片的转化成分、制剂的原形成分和起效成分进行全物质识别的基础上,分析饮片炮制前后的差异成分和饮片向制剂、临床传递的成分得到候选 Q-marker。从药效、药性和体内过程 3 个方面在相应症候下对候选 Q-marker 进行分子、细胞、组织、器官、整体等多维度研究,重点研究药性改变与成分改变之间的关联,选取能够代表生物效应的成分作为 Q-marker,通过配伍反向验证后建立定性定量测定方法。

中医理论指导是中药材区别于天然植物的关键,经过炮制的中药饮片是中医理论的应用形式之一。作为连接药材、制剂和临床应用的中间环节,中药饮片的质量应该受到重视。中药 Q-marker 作为质控指标的最佳选择,其研究仍是一个不断探索和完善的过程。本文总结了中药 Q-marker 的研究进展,并对饮片 Q-marker 研究思路进行探索,抛砖引玉,希望能够启发饮片 Q-marker 研究,推动中药全产业链质量标准提升。

参考文献

- [1] 刘昌孝. 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, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 16-26.
- [3] Liu C X, Liu L, Guo D A. Quality marker of TCMs: concept and applications [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 85-86.
- [4] Zhang T J, Bai G, Han Y Q, *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.
- [5] Liu C X, Guo D A, Liu L. Quality transitivity and traceability system of herbal medicine products based on quality markers [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 247-257.
- [6] 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.
- [7] 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): 1-16.
- [8] 许姗姗, 许浚, 张笑敏, 等. 常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 35-44.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Liao M L, Shang H H, Li Y Z, *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.
- [12] 张笑敏, 许 浚, 许姗姗, 等. 夏天无与延胡索的比较分析及其质量标志物预测 [J]. 中草药, 2018, 49(8): 1733-1745.
- [13] 朱卫丰, 邹 斌, 管咏梅, 等. 葛根质量标志物(Q-marker)探讨分析 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4): 775-777.
- [14] 马小兵, 吕露阳, 王甜甜, 等. 多基原藏药材“美多罗米”中质量标志物的初步预测及分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 310-314.
- [15] 刘 睿, 高丹丹, 崔 涛, 等. 郁金及其近缘药材的研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 273-280.
- [16] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 281-289.
- [17] 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.
- [18] 张铁军. 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.
- [19] Liu X, Zhang H, Xu J, *et al.* Identification of absorbed components and their metabolites in rat plasma after oral administration of Shufeng Jiedu Capsule using ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectr*, 2019, 48(20): 4151-4156.
- [20] He J, Feng X C, Wang K, *et al.* Discovery and identification of quality markers of Chinese medicine based on pharmacokinetic analysis [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 182-186.
- [21] 郭志英, 周 正, 谭何新, 等. 高通量代谢组学在药用植物研究中的应用 [J]. 药学实践杂志, 2017, 35(6): 499-503.
- [22] Krishnan P, Kruger N J, Ratcliffe R G. Metabolite fingerprinting and profiling in plants using NMR [J]. *Exper Bot*, 2005, 56(410): 255-265.
- [23] 贾志鑫. 基于代谢组学的中药质量及机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(8): 115-122.
- [24] 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.
- [25] 王志强. 牡丹皮质量评价及基于高通量测序有效成分活性筛选初步研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [26] He L C, Wang S C, Yang G D, *et al.* Progress in cell membrane chromatography [J]. *Drug Disc Thers*, 2007, 1(2): 104-107.
- [27] 徐晶晶. 基于抗氧化谱效关系分析的薄荷药材质量控制和评价方法研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [28] 姜东京, 杜伟锋, 蔡宝昌. 中药谱效关系在中药质量控制方面的应用 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 3811-3814.
- [29] 孟宪生, 包永睿, 王 帅, 等. 复方中药质量标志物的发现与量效色卡可视化技术 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 222-227.
- [30] 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.
- [31] 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, 2020, 26(4): 226-234.
- [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] 李德坤, 苏小琴, 李 智, 等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.
- [34] Li W, Polachi N, Wang X Y, *et al.* A quality marker study on salvianolic acids for injection [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 138-147.
- [35] 张 宁. 基于中药质量标志物的杏贝止咳颗粒质量标准提升研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [36] 许海玉, 侯文彬, 李 珂, 等. 基于整合药理学的中药质量标志物发现与应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 1-8.
- [37] 王丽静, 贾晓斌, 陈 彦, 等. 中药复方拆方研究的思路与方法 [J]. 中成药, 2008, 30(9): 1343-1346.
- [38] 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.
- [39] Li Y B, Zhang Y, Wang Y M, *et al.* A strategy for the discovery and validation of toxicity quality marker of Chinese medicine based on network toxicology [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 365-370.
- [40] 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.
- [41] 江振作, 王跃飞. 基于“药材基原-物质基础-质量标志物-质控方法”层级递进的中药质量标准模式研究 [J]. 中草药, 2016, 47(23): 4127-4133.

- [42] Bai G, Zhang T, Hou 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.
- [43] 唐于平, 尚尔鑫, 陈艳琰, 等. 中药质量标志物分级辨识与传递变化规律研究思路与方法 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 3116-3122.
- [44] 黄彪. 基于质量标志物 T2、T5 的冬虫夏草质量评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [45] Cui H, Zhang B, Li G, *et al.* Identification of a quality marker of vinegar-processed *Curcuma zedoaria* on oxidative liver injury [J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2073-2089.
- [46] 张雪, 李晓庆, 王云, 等. 焦栀子炒制过程中 HPLC 图谱变化与外观颜色的动态关联研究 [J]. 中草药, 2018, 49(17): 4029-4037.
- [47] 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.
- [48] 郝敏, 陆兔林, 毛春琴, 等. 基于中药质量标志物的饮片质量控制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1699-1708.
- [49] Qin K, Cao G, Yang B, *et al.* Research progress of traditional Chinese medicine processing based on component structure theory [J]. *Sci Sin Vitae*, 2019, 49(2): 129-139.
- [50] Xie Y Y, Luo D, Cheng Y J, *et al.* Steaming-induced chemical transformations and holistic quality assessment of Red Ginseng derived from *Panax ginseng* by means of HPLC-ESI-MS/MSⁿ-based multicomponent quantification fingerprint [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(33): 8213-8224.
- [51] Yi T, Fang J Y, Zhu L, *et al.* The variation in the major constituents of the dried rhizome of *Ligusticum chuanxiong* (Chuanxiong) after herbal processing [J]. *Chin Med*, 2016, 11: 26-34.
- [52] Zhang X, Li X Y, Lin N, *et al.* Diuretic activity of compatible triterpene components of *Alismatis rhizoma* [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1459-1472.
- [53] 秦语欣, 张先灵, 王蕾, 等. HPLC-MS 法研究川乌炮制前后化学成分的变化 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(4): 298-303.
- [54] 于艳, 袁媛, 贾天柱, 等. 苍术炮制前后化学成分及药理作用研究近况 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1): 189-191.