

## 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究进展及对中药质量研究的思考

阳长明, 杨平<sup>#</sup>, 刘乐环, 周思源\*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 梳理了中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 在药材、饮片、制剂质量研究及全过程研究中的应用进展, 中药 Q-Marker 的提出为中药质量研究和全过程控制提供了研究思路, 并具有很好的指导意义。提出应加强与有效性和安全性相关联的质量研究, 加强整体质量表征和多元化控制, 完善源头和全过程质量控制, 重视药材、饮片和制剂之间的相关性研究, 分阶段开展质量标准研究, 不断提高中药质量控制水平。

**关键词:** 质量标志物; 药材质量; 饮片质量; 制剂质量; 中药质量; 相关性; 全过程质量控制

**中图分类号:** R283; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)09-2519-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.002

## Research progress on Q-Marker of traditional Chinese medicine and thoughts on quality research of Chinese materia medica

YANG Chang-ming, YANG Ping, LIU Le-huan, ZHOU Si-yuan

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

**Abstract:** The application of quality markers (Q-Marker) of traditional Chinese medicine (TCM) in the whole process of quality control research of medicinal materials, herbal pieces and preparations are reviewed in this paper, and the Q-Marker of TCM provide a good guiding significance and research idea for the quality research and whole process control of TCM. It is proposed that the quality research of TCM should strengthen the association with effectiveness and safety, strengthen the holistic quality representation and diversified quality control methods, improve the quality control of the source and whole process, and pay more attention to the correlation research among the medicinal materials, pieces and preparations. The quality standards of TCM can be carried out in different stages, so as to improve the quality control level of TCM.

**Key words:** quality marker; quality of medicinal materials; quality of herbal pieces; quality of preparations; quality of traditional Chinese medicine; correlation; whole process quality control

中药质量是决定其临床安全有效的基础, 探索能够有效反映和表征中药安全性、有效性及整体质量属性的, 符合中药特点的质量控制方法和评价方法是中药质量研究的重要内容。为此, 我国中药研究者已进行了大量的研究和探索工作, 中药质量研究工作取得了长足的进步。但由于中药具有化学成分复杂、作用机制不清楚等特点, 与现代药品质量控制体系的有机结合还存在一定困难, 现有中药质量控制模式仍存在诸多问题, 难以客观评价和有效控制中药质量<sup>[1-3]</sup>。为解决上述问题, 2016 年刘昌孝院士<sup>[4]</sup>针对中药生物属性、制造过程及配伍理论等

自身医药体系的特点, 整合多学科知识, 提出了中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 这一核心质量概念。该概念关联安全性和有效性, 着眼于全过程的物质基础特有、差异、动态变化和质量的传递性、溯源性, 并且具有整体、多元质控的特点, 对建立中药全过程质量控制及质量溯源体系, 规范中药质量研究和标准建立具有很好的引领作用<sup>[5-7]</sup>。本文主要通过回顾中药质量控制历史和研究现状, 梳理中药 Q-Marker 在药材、饮片、制剂全过程质量控制研究中的应用, 研究探讨其在中药质量研究中的意义和研究方向。

收稿日期: 2021-04-22

作者简介: 阳长明, 男, 主任药师, 高级审评员, 博士, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: yangchm@cde.org.cn

\*通信作者: 周思源, 男, 副主任, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: zhousiyuan@cde.org.cn

<sup>#</sup>并列第一作者: 杨平, 女, 副研究员, 博士, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: yangp@cde.org.cn

## 1 中药质量控制历史及研究现状

中药质量控制是保证中药临床用药安全和有效的重要措施。传统中药受当时科学技术条件的限制,主要依靠性状、气味等经验鉴别,缺乏有效、客观量化的检验方法与手段,质量主要依靠药材的道地性、工艺的经验性以及传统医药行业道德规范的约束予以保证。随着中药从传统的“前堂后坊”或“前店后厂”的手工业生产到现代工业化生产的转变,医药行政管理监督体系和检验机构的建立,其质量控制方法也从传统的经验鉴别和道德层面的控制发展到建立相应质量标准来控制中药制剂质量,形成了以质量检验为主的检验控制质量模式,包括性状鉴别、显微鉴别、理化鉴别和成分测定等方法,中药质量标准经历了从无到有、从主观鉴别到客观检查的发展过程<sup>[8-9]</sup>。1999 年国家药品监督管理局发布的《中药新药研究的技术要求》明确制剂应首选处方中的君药(主药)、贵重药、毒性药制订含量测定项目,中药制剂一般制定 1~2 个指标性成分或活性成分的含量测定项。中药质量标准基本上是沿着化学药物、天然药物的方向发展,以中药某一有效成分/活性成分/指标成分为指标,建立定性和定量的质量标准模式<sup>[10]</sup>。由于中药具有成分复杂、基础研究薄弱、有效成分不明确、作用机制不清楚等特点,这种基于单一或几个指标性成分的质量研究和质量控制模式,虽然对中药有一定的质量控制意义,但存在与中药制剂的安全性和有效性关联性不强、专属性差,难以反映中药制剂整体质量特征等缺陷<sup>[11]</sup>。以此研究模式建立质量标准控制中药制剂质量的这种终端检验控制模式忽视了对质量起决定性作用的药材和设计源头及生产过程等方面的影响,在控制中药质量方面存在较大的局限性<sup>[8]</sup>。为解决上述问题,研究探索符合中药特点的中药质量评价模式和质量控制方法,中药研究者一方面提出一测多评<sup>[12]</sup>、提取物对照<sup>[13-14]</sup>、指纹图谱/特征图谱<sup>[15-16]</sup>、谱效关系<sup>[17-18]</sup>、生物评价<sup>[19]</sup>、品质综合指数<sup>[20]</sup>、道地综合指数<sup>[21]</sup>等中药质量评价的新方法,一方面开始研究中药制剂形成过程中与质量有关的影响因素,提出中药质量源于设计<sup>[8,22-23]</sup>、生产过程控制<sup>[24-25]</sup>、源头控制<sup>[9,26-27]</sup>、大质量观<sup>[28]</sup>、中药 Q-Marker<sup>[4]</sup>等中药质量控制的新思路和新理念。

中药 Q-Marker 是一个整合性和开放性的概念,有效融合了其他观点,是与有效性、安全性相关联的,可以用于定性和定量的,具有来源的溯源性和

产业过程的传递性,并能够体现中药组方配伍的,可以涵盖和融合化学成分、生物效应、性状、显微特征、DNA 条码、指纹图谱等多种质控指标和方法,体现整体和多元性特点的质量控制概念<sup>[5]</sup>。该概念的提出为中药质控指标的合理选择,以及实现中药全过程质量控制提供了较好的研究路径。

## 2 中药 Q-Marker 在中药质量研究中的应用

中药 Q-Marker 是指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<sup>[4]</sup>。中药 Q-Marker 的确定有 5 个核心原则:传递与溯源、特有性、可测性、有效性和处方配伍,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,既反映了与有效性和安全性的关联关系,又体现中药成分的专属性、差异性特征<sup>[2]</sup>。Q-Marker 的核心理论本质上是整合与应用的理论,是以中医药理论和相关植物学科理论为基础,以现代化学生物学技术为研究方法,辨识和阐明中药形成全过程中各环节的化学物质组及其传递与变化规律,提炼 Q-Marker,建立多元质量评价方法,最终实现建立以 Q-Marker 统领的全程质量控制体系的目的<sup>[29-30]</sup>。

Q-Marker 概念的提出引起学术界、产业界的高度重视,在药材、饮片、制剂等方面开展了大量的应用研究,并丰富了其概念、研究模式、思路及方法等,建立了可参照的质量评价和质量控制模式。提出了基于性-效-物三元论<sup>[31]</sup>、五原则<sup>[2]</sup>、药材基原-物质基础-Q-Marker-质控方法层级递进<sup>[32]</sup>、效-毒相关<sup>[33]</sup>、中医方证代谢组学<sup>[3]</sup>、总量统计矩理论<sup>[34]</sup>、超分子“印迹模板”特性<sup>[35]</sup>、多源信息融合<sup>[36]</sup>、整合药理学<sup>[37]</sup>、效应基准<sup>[38]</sup>、整体观<sup>[39]</sup>、组学判别-灰色关联-生物活性策略<sup>[40]</sup>、层次分析-熵权法<sup>[41]</sup>等一系列中药 Q-Marker 研究思路和策略,并提出了近红外智能评价<sup>[42]</sup>、点-线-面-体<sup>[2]</sup>、量效色卡可视化技术<sup>[43]</sup>等 Q-Marker 的测定和控制方法。

### 2.1 药材质量研究

药材主要来源于天然的植物、动物、矿物等资源,其质量受到基原、产地、种植养殖、采收加工和包装贮藏等环节的影响,质量波动大,控制较为困难。寻找能够表征药材质量,用于评价药材真伪、优劣的 Q-Marker,建立客观准确有效的药材质量评

价方法,是药材质量控制研究和质量标准建立的关键。目前基于中药 Q-Marker 的研究思路,药材方面已开展了大量的探索研究工作。

张铁军等<sup>[7]</sup>以延胡索为例进行了 Q-Marker 的示范性研究,首先通过对延胡索化学物质组辨识明确化学物质基础,然后通过次生代谢产物的生源途径研究及成分特异性分析,再结合药效学从整体动物、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,通过仿生学和功能受体相结合进行药性表征,再结合入血的成分研究,确定延胡索乙素、延胡索甲素、黄连碱、巴马汀、去氢延胡索甲素、D-四氢药根碱和原阿片碱 7 个生物碱为延胡索的 Q-Marker,并建立了多指标成分的定量测定及指纹图谱控制方法。孙宇飞等<sup>[44]</sup>以“体外-体内”多维化学物质组关联网络为基础,结合体内药动学研究,明确茯苓药效 Q-Marker 为去氢土莫酸、土莫酸、茯苓新酸 B 等 7 种成分,并建立了液质定量方法,进行茯苓药材质量的评价。林永强等<sup>[45]</sup>在 Q-Marker 理论体系下提出化学标识物概念,分别以白薇、阿胶、皂矾为例,寻找来源某药材特有的化学物质作为化学标识物,用于中药的真伪鉴别。以  $\beta$ -D-呋喃果糖基-(2 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-[6-O-芥子酰基]-吡喃葡萄糖苷为标示成分,区分白薇及伪品老瓜头。以马源寡肽 A 作为化学标识物,可有效检测出阿胶中是否存在马皮和骡皮代替驴皮投料问题。以二氧化钛作为化学标识物,可以有效区分皂矾的来源。该方法可以用于鉴别伪品,但主要侧重于真伪品之间化学成分的差异,尚未关注到对有效性和安全性的影响。张淑娟等<sup>[46]</sup>通过对 15 批黄芪药材的指纹图谱进行分析,筛选出造成组间差异的主要标志性成分,结合文献研究及网络药理学分析,预测出潜在的 Q-Marker 为黄芪甲苷、毛蕊异黄酮苷和芒柄花苷,可用于判断不同产地。杨宁娟等<sup>[47]</sup>基于“成分反映活性,活性指向功效”的研究思路,将质控指标和生物活性指标进行关联分析,建立用于丹参饮片等级评价的 Logistic 回归模型,将 31 批丹参饮片分成优、良、中、差 4 个等级,样本等级预测概率值均大于 90%,可用来评价丹参饮片质量高低,为丹参整体质量控制提供依据。赵小梅等<sup>[48]</sup>采用液相色谱-质谱及代谢组学方法,筛选到雷公藤多苷致肝损伤的潜在生物标志物分别为 6-磷酸葡萄糖胺、溶血磷脂、色氨酸、胍基乙酸、3-吡啶丙酸、可的松和泛醌,并基于此以人类肝细胞 L02 为研究载体,以

细胞抑制率为检测指标,建立了基于肝细胞毒性检测的雷公藤质量评价方法,该方法直接关联雷公藤的临床肝脏毒副作用,对从质量控制角度提高雷公藤临床用药安全提供依据,也为雷公藤毒性成分筛选提供了定量方法<sup>[49]</sup>。

## 2.2 饮片质量研究

中药材经炮制后得到饮片,可以起到减毒、增效、改变药性、利于成分溶出等作用<sup>[50]</sup>,其质量好坏直接关系到中医临床用药的安全性和有效性。由于炮制机制不清、炮制方法不统一、缺乏专属性标准等问题,饮片质量控制相对药材更为困难。炮制过程产生变化的成分是饮片 Q-Marker 研究的重点,包含成分种类、数量、含量的差别和组分间比例的变化,通过对中药饮片 Q-Marker 研究,寻找能够反映中药饮片安全性、有效性和专属性的标示性物质进行质量控制,分析饮片炮制的机制,确定合理的炮制工艺参数,建立能够体现饮片质量特点的质量标准<sup>[50-51]</sup>。

郝敏等<sup>[50]</sup>提出了基于中药 Q-Marker 的饮片质量控制研究思路,即通过对炮制前后的化学物质组进行辨识,选择能体现炮制作用的差异成分为候选 Q-Marker,结合药性、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,制定定性、定量和安全性检测的标准。并以莪术饮片为例进行了示范性研究,确定莪术二酮、莪术醇、吉马酮、呋喃二烯、 $\beta$ -榄香烯 5 个化学成分作为生、醋莪术饮片的 Q-Marker,采用 UPLC 建立了 5 种成分的含量测定方法及指纹图谱<sup>[52]</sup>。Feng 等<sup>[53]</sup>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%、65%,提示这 3 种成分可以作为蜜炙了哥王的 Q-Marker。张雪等<sup>[54]</sup>利用色彩分析仪结合 HPLC 图谱变化与外观颜色的动态关联研究,发现焦栀子炒制过程中与外观颜色变化高度相关且含量变化显著的成分,建议羟异栀子苷、西红花苷 I 和西红花苷 II 作为焦栀子质量控制的 Q-Marker。Yi 等<sup>[55]</sup>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,这些成分的变化可用于评价川芎不同的炮制方法。

## 2.3 制剂质量研究

中药汤剂和中成药是中医临床用药的主要形

式, 其研究设计体现了中医辨证论治、治则、治法、配伍规律、整体观等中医药理论的核心内容<sup>[8,56]</sup>。Q-Marker 的核心内容是基于有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的“五要素”, 其中基于方-证对应的配伍环境, 强调要结合处方配伍和临床应用进行中药 Q-Marker 的研究, 使质量研究回归到中医药理论和中药临床运用的层面, 针对具体疾病病因病机和治法治则, 从处方配伍出发, 基于中药临床运用时最终效应成分及其功效的临床表达形式, 确定 Q-Marker<sup>[29]</sup>。

张铁军等<sup>[2]</sup>基于质量传递与溯源、成分特异性、成分有效性、成分可测性以及复方配伍环境 5 要素, 提出基于“五原则”的复方 Q-Marker 研究思路。总结了基于复方配伍的 Q-Marker 研究方法可采用拆方研究、网络药理学预测、谱效分析、高通量筛选及“敲除/敲入”等不同筛选方法。并以疏风解毒胶囊为例, 根据疏风解毒胶囊“疏风清热、解毒利咽”的功能主治, 将处方拆分成清热解毒和解表组 2 部分, 基于整体动物药效模型、网络药理学、受体结合等方法, 发现大黄素、虎杖苷、表告依春、齐墩果酸、马鞭草苷、连翘酯苷 A、柴胡皂苷 a、甘草次酸是疏风解毒胶囊中的疏风解表和清热解毒的主要有效成分。刘肖雁等<sup>[57]</sup>建立了基于“谱-效-代”关联的参枝苓口服液 Q-Marker 研究策略, 测定了 12 批次参枝苓口服液的 HPLC 指纹图谱和乙酰胆碱酯酶抑制活性, 建立谱效关系, 同时结合网络药理学、血清药物化学鉴定入血成分, 确定药效活性成分, 综合分析确定 Q-Marker 为芹糖甘草苷、芍药内酯苷和壬二酸。黄昱曦等<sup>[58]</sup>基于层次分析-熵权法建立中药 Q-Marker 量化辨识体系, 以气血和胶囊不同功效为切入点, 计算整合气血和胶囊化学成分在多重有效性(疏肝理气、活血化痰和止痛)、可测性及专属性等项目下的评分, 同时兼顾复方配伍关系, 最终发现阿魏酸、槲皮素、藁本内酯、迷迭香酸、洋川芎内酯 A、延胡索乙素和丁香酚等 15 种活性成分为气血和胶囊综合评分靠前的 Q-Marker。杨静等<sup>[59]</sup>以丹红注射液研究为例, 从化学物质基础、Q-Marker、质控方法 3 个层次, 构建了“蛛网模式”辨析丹红注射液 Q-Marker 的方法, 认为丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B、丹酚酸 A、原儿茶酸、迷迭香酸等成分是丹红注射液优选的 Q-Marker。王琼琚等<sup>[60]</sup>通过液-质联用技术鉴定双黄连制剂中 22 个成分, 定量测定 22 种成分的含量, 结合化学成分生源途

径特性分析、药理药效活性与化学计量学分析研究结果建议黄芩苷和木蝴蝶素 A-7-葡萄糖醛苷为黄酮类成分的 Q-Marker, 绿原酸、异绿原酸 A 和连翘酯苷 A 为有机酸类成分的 Q-Marker, 断氧化马钱苷为环烯醚萜苷的 Q-Marker, 连翘苷和松脂素- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖为木脂素类成分的 Q-Marker, 8 个 Q-Marker 为综合评价双黄连制剂的质量提供了参考。闫广利等<sup>[3]</sup>利用中医方证代谢组学方法对茵陈蒿汤、六味地黄丸等中药的 Q-Marker 进行了探索。京尼平苷、6,7-二甲氧基香豆素、大黄酸、槲皮素-3-O-葡萄糖苷 4 个成分的整体作用能够反映茵陈蒿汤的整体效应, 可作为茵陈蒿汤的 Q-Marker。獐牙菜苷、没食子酸、莫诺苷、丹皮酚原苷、毛蕊花糖苷 5 个成分代表了六味地黄丸的“三补”效应成分, 可以作为六味地黄丸的 Q-Marker。

## 2.4 全过程传递与溯源研究

中药材经产地加工、炮制后形成饮片, 饮片经提取浓缩、制剂成型制成中成药, 中药制剂质量与药材、饮片质量密切相关。中药制剂的质量控制研究包括药材、饮片、制剂等全过程的研究, 中药 Q-Marker 的研究着眼于全过程的传递性、溯源性, 建立 Q-Marker 中药产业链的全过程控制体系, 最终实现中药制剂质量的有效控制<sup>[1]</sup>。

张铁军等<sup>[2]</sup>提出了基于“五原则”的复方 Q-Marker 研究思路, 通过对药材-制剂-血中移行成分进行系统辨识, 同时进一步将制剂中的成分与入血后的效应成分进行对比归属, 阐明了质量“传递”和“溯源”的过程。指出中药质量控制应着眼于中药形成的全过程, 应对植物中的合成成分、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的传递和变化进行分析, 建立基于质量传递与溯源的全程质量控制体系。并以疏风解毒胶囊为例, 首先从药材-制剂-血中移行成分进行了系统辨识, 处方 8 味药材中共辨识出 174 个化合物, 制剂中分析确定了 94 个化学物, 血浆中共筛选得到 46 个外源性化合物, 包括 27 个原型药物成分和 19 个代谢产物。通过将血中成分、制剂成分与药材成分进行比对归属, 明确了质量属性的传递过程。疏风解毒胶囊中辨识出的 94 个成分, 来源于虎杖的有 12 个、板蓝根有 14 个、连翘有 18 个、马鞭草有 11 个、甘草有 22 个、柴胡有 8 个、败酱草有 14 个、芦根有 5 个。大鼠血浆中筛选得到的 46 个成分, 主要来源于虎杖、马鞭草、连翘、甘草,

为过程传递与溯源研究提供了示范性研究。

### 3 讨论与思考

#### 3.1 加强与有效性和安全性相关联的质量研究

目前中药质量研究和评价仍多采用一个或几个指标性成分或活性成分,难以真正反映该中药的质量与临床疗效的关系,也难以有效指导中药制剂工艺的筛选研究、中药全过程控制和质量标准的制定<sup>[11]</sup>。为提高中药质量评价的科学性,中药质量研究应围绕安全性和有效性选择适宜的质量研究方法和质量控制指标,以客观地表征中药质量特征<sup>[61]</sup>,中药 Q-Marker 强调了与有效性和安全性相关联的质量研究思路,为寻找能够表征中药安全性和有效性的 Q-Marker 提供了研究方向及方法,从药性、药效、功能主治等多角度进一步密切中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度<sup>[2,4]</sup>。中药 Q-Marker 既可以是质量化学标志物,也可以是质量生物标志物等<sup>[62]</sup>。对于化学成分及药效作用机制不清楚、缺乏定量评价指标的中药,考虑到研究的困难和中药物质基础研究现状,有必要加强生物效应检测研究探索,从活性或毒性方面表征中药新药的有效性和安全性,以弥补常规物理化学方法在控制药品质量方面的不足<sup>[63]</sup>。

#### 3.2 加强整体质量表征和多元化控制

中药是一个复杂体系,具有多成分、多靶点,整体发挥作用等特点,每个药味本身及所含化学成分均具有多种功效和药理作用,且成分之间存在复杂的交互作用,在不同的组方配伍环境下发挥的作用也不同<sup>[64]</sup>。目前研究确定的大部分 Q-Marker 多为化学成分,虽已关联到部分药效或药理活性,但尚难以全面表征中药整体质量,如延胡索的 Q-Marker 为 7 个成分<sup>[7]</sup>,六味地黄丸的 Q-Marker 为 5 个化学成分<sup>[3]</sup>,脑震宁颗粒 Q-Marker 为 12 个化学成分<sup>[65]</sup>等。尽管这些成分都和有效性相关,并具有专属性、溯源性等,但多个指标成分检测成本高不容易推广,控制含量仍较低,难以充分代表中药的整体质量,且通过药效试验、网络药理学和代谢组学等方法得到的药效物质与人体的相关性和实际情况也存在差异,需要进一步验证。鉴于现有分析手段和安全性、有效性评价研究的局限,应加强整体性质量表征研究,选择的指标应该是全面、科学、客观,并尽可能是可量化的,能够客观反映相关工艺过程变化,能够反映药物质量的整体性、一致性和药效物质的传递规律<sup>[66]</sup>,可通过浸出物检查、大

类成分含量、指纹/特征图谱、近红外光谱等研究,采用“点-线-面-体”相结合<sup>[2]</sup>,多途径多方法表征中药质量,探索整合性和多元化的中药质量控制方法,结合感官评价、生物评价、化学评价、人工智能等多种模式和手段,多角度控制中药的质量<sup>[67]</sup>。

#### 3.3 完善源头和全过程质量控制

中药 Q-Marker 研究为中药质量控制指标的选择和质量标准的完善提供了指导方向,但一般都要进行深入的物质基础研究工作,需要对体内外化学成分进行系统分析,并进行全面的药效、药性及配伍研究,难度较大,而且随着现代分析技术的发展,越来越多的成分被发现,这些成分的控制如何选择存在难度。中药质量研究涉及影响因素多,仅依靠质量标准难以有效控制中药质量。应重视源头和全过程质量控制,通过对药材、饮片、制剂生产等全过程的控制,提高中药质量控制水平。重视作为中药制剂原料的中药材质量,重视饮片炮制研究和质量标准的完善,加强药材和饮片生产全过程质量控制,对关键环节和风险控制点加强研究和控制,关注工艺路线设计和工艺过程的质量控制研究,明确关键工艺参数,建立从药材、饮片、中间产物到制剂的符合中药特点的质量标准体系,从源头满足制剂质量控制的需要,保证中药制剂质量<sup>[9,68]</sup>。

#### 3.4 重视全过程的相关性研究

中药 Q-Marker 的研究强调质量的传递与溯源,通过从药材源头到成品全过程的质量、标准和控制研究,构建全程可溯源的控制和基于中药 Q-Marker 的中药产品质量追溯系统,是保证中药质量和产业全程控制的关键<sup>[5]</sup>。如何将中药 Q-Marker 的研究思路 and 理念更好地融合和运用到中药全过程质量控制的研究中是值得深入思考的。药材、饮片、中间体到制剂的全过程中各个环节、过程是紧密联系和相互影响的,源头药材的质量决定了后续饮片以及制剂的质量,工艺决定了有效物质能否稳定传递,确定的制剂标准反过来也会影响对药材的质量要求等。应重视中药制剂生产过程中,定量或质量可控的药用物质从药材到饮片到中间体到制剂的传递过程<sup>[9]</sup>,基于“质量源于设计”的思路和理念对药用物质及关键质量属性在不同环节之间的量质传递进行研究,确定影响药材、饮片和和制剂的关键质量控制指标及范围,构建从药材、饮片、中间产物到制剂的质量标准体系,建立质量可追溯体系,体现饮片、中间产物及制剂的特点及其与安全有效性的内

在联系, 提高中药质量可控性<sup>[8-9,61]</sup>。

### 3.5 分阶段开展质量标准研究

中药质量研究的主要目的是确定质量控制指标和可接受范围, 为药品生产过程控制和质量标准建立提供依据。中药 Q-Marker 研究中也提到应遵循可测性的原则, 强调了最终形成的质量标准应具有可操作性, 各检验检测方法应简便、可行。质量标准研究贯穿于中药临床试验前、临床试验期间、上市申请和上市后研究等不同阶段, 是一个不断推进和完善的过程<sup>[23,69-70]</sup>。考虑中药的特点及研发规律, 落实中共中央办公厅国务院办公厅发布《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》<sup>[71]</sup>中“加快上市审评审批, 支持中药传承和创新”的要求, 加快中药上市, 满足公众用药需求, 应根据不同研究阶段目的不同, 逐步推进质量标准研究工作。在临床试验前的研究阶段, 应研究建立包括毒性成分在内的主要指标的检验方法, 质量标准涉及安全性的指标应尽可能全面, 以保证受试者安全。在临床试验期间, 应研究建立全面反映制剂质量的指标、方法, 提高药品质量的可控性。新药上市前的研究阶段, 应重点考虑制剂质量标准各项指标与确证性临床试验样品质量标准相应指标的一致性, 并根据临床试验用样品的检验检测数据制定合理的限度、含量范围等。药品上市后, 通过积累生产数据, 进一步完善质量标准和全过程质量控制体系<sup>[68,72]</sup>。

## 4 结语

如何将“安全、有效、质量可控”的药品基本要求与中药特点相结合是中药质量研究和控制的关键问题。中药 Q-Marker 的提出为中药质量研究和全过程控制提供了很好的指导意义和研究思路。中药质量研究应遵循中药特点, 以保证药品的安全、有效和质量均一、稳定为目标, 加强与有效性和安全性相关联的质量研究, 加强整体质量表征和多元化控制, 完善源头和全过程质量控制, 重视药材、饮片和制剂之间的相关性研究, 分阶段开展质量标准研究, 不断提高中药质量控制水平。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] 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.  
[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] 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.  
[4] 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.  
[5] 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.  
[6] 张铁军, 刘昌孝. 新形势下中药新药研发的思路与策略 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 1-8.  
[7] 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.  
[8] 阳长明, 王建新. 论中药复方制剂质量源于设计 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1211-1215.  
[9] 阳长明, 陈霞, 赵巍, 等. 基于源头控制的中药制剂质量研究 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 321-326.  
[10] 谢培山. 中药质量控制的发展趋势 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2003(3): 56-59.  
[11] 辛敏通, 李铮, 郭洪祝, 等. 对中药质量标准研究现状和发展的思考 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(7): 710-713.  
[12] 高慧敏, 宋宗华, 王智民, 等. 适合中药特点的质量评价模式——QAMS 研究概述 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(4): 405-416.  
[13] 陈沛, 金红宇, 孙磊, 等. 对照提取物在中药整体质量控制中的应用 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(2): 185-195.  
[14] 陆兔林, 翟为民, 蔡宝昌, 等. 对照提取物在中药质量控制中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 462-465.  
[15] 刘东方, 赵丽娜, 李银峰, 等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4085-4094.  
[16] 秦红霖, 李永申. 特征图谱技术在中药质量分析中的应用 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(7): 253-255.  
[17] 吴思宇, 杨丹丹, 傅静, 等. 谱效关系在中药质量控制中的应用 [J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(2): 399-402.  
[18] 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.  
[19] 肖小河, 王伽伯, 鄢丹. 生物评价在中药质量标准化中的研究与应用 [J]. 世界科学技术—中药现代化, 2014, 16(3): 514-518.  
[20] 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.  
[21] 肖小河, 王伽伯, 鄢丹, 等. “道地综合指数”的构建及其应用价值 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(11): 1513-

- 1516.
- [22] 冯怡, 洪燕龙, 鲜洁晨, 等. 基于 QbD 理念的中药新药成型工艺研发模式的探讨 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3404-3408.
- [23] 阳长明. 中药复方新药研究的质量设计、质量完善与技术审评的分阶段要求 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3253-3258.
- [24] 史新元, 张燕玲, 王耘, 等. 中药生产过程中质量控制的思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008(5): 121-125.
- [25] 熊皓舒, 田埂, 刘朋, 等. 中药生产过程质量控制关键技术研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(16): 4331-4337.
- [26] 刘广南. 中药的生产必须从源头抓起 [J]. 世界科学技术—中药现代化, 2001(4): 76-77.
- [27] 何毅, 肖传学, 朱永宏, 等. 从源头探讨中药国际化之路 [J]. 中草药, 2012, 43(4): 630-635.
- [28] 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.
- [29] 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): 187-196.
- [30] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4517-4518.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 肖佳妹, 杨岩, 周晋, 等. 基于总量统计矩理论的中药质量标志物研究策略 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4589-4594.
- [35] 潘雪, 樊启猛, 余格, 等. 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 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4569-4575.
- [36] 刘晓娜, 车晓青, 李德芳, 等. 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 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4576-4581.
- [37] 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.
- [38] 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]. 药学学报, 2019, 54(2): 204-210.
- [39] 叶霁, 李睿旻, 曾华武, 等. 基于整体观中药质量标志物的发现及研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4529-4537.
- [40] 史永平. 基于“组学判别-灰色关联-生物活性”策略研究中药栀子质量标志物 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [41] 冯利梅, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 基于层次分析-熵权法的中药质量标志物量化辨识方法研究——以芍药甘草汤为例 [J]. 药学学报, 2021, 56(1): 296-305.
- [42] 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.
- [43] 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]. 药学学报, 2019, 54(2): 222-227.
- [44] 孙宇飞, 甄晓宇, 刘天舒, 等. 基于“体外-体内”多维化学物质组关联网络的茯苓质量标志物发现及质量评价研究 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4562-4568.
- [45] 林永强, 林林, 焦阳, 等. 基于 Q-Marker 理论的化学标识物研究及应用 [J]. 中国药学杂志, 2020, 55(2): 161-166.
- [46] 张淑娟, 张育贵, 李东辉, 等. 基于网络药理学及指纹图谱的黄芪质量标志物预测 [J]. 中国中药杂志, 2020: doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200925.201.
- [47] 杨宁娟, 刘妍如, 唐志书, 等. 基于“质量标志物-生物活性”关联分析评价丹参的等级 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 1135-1142.
- [48] 赵小梅, 刘歆颖, 续畅, 等. 基于 LC-MS 代谢组学的雷公藤多苷致肝毒性生物标志物的初步筛查 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3851-3858.
- [49] 赵庆国, 王艳辉, 马致洁, 等. 基于肝细胞毒价检测的雷公藤质量评价方法研究 [J]. 中草药, 2015, 46(3): 378-383.
- [50] 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.
- [51] 彭任, 陆兔林, 胡立宏, 等. 中药饮片质量标志物(Q-Marker)研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2603-2610.
- [52] 郝敏, 童黄锦, 张季, 等. 中药饮片质量标志物(Q-Marker)研究: 莪术饮片质量评价研究及质量标准探讨 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4673-4682.
- [53] Feng G, Chen Y, 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.
- [54] 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.

- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 刘肖雁, 姜文文, 蒋海强, 等. 基于“谱-效-代”关联的参枝苓口服液质量标志物的初步研究 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4603-4612.
- [58] 黄昱曦, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 基于层次分析-熵权法的气血和胶囊质量标志物研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210129.301.
- [59] 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.
- [60] 王琼珺, 谢伟容, 郇艳妮, 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.
- [61] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药质量研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第3号) [EB/OL]. (2021-1-15) [2021-4-10]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=bf5b39ea28944028>.
- [62] 李寒冰, 吴宿慧, 唐进法, 等. 中药质量生物标志物研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4556-4561.
- [63] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药生物效应检测研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第50号) [EB/OL]. (2020-12-17) [2021-4-10]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=5f40f0e491c63db0>.
- [64] 张英丰, 董宇, 朱晓新. 中药复方药代动力学研究的方法与思考 [J]. 中国天然药物, 2008(5): 321-324.
- [65] 曹建华, 刘艳之, 刘海霞, 等. 基于“五原则”的脑震宁颗粒质量标志物(Q-Marker)的辨识分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4654-4662.
- [66] 阳长明. 基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 3997-4002.
- [67] 孙琴, 肖小河, 金城, 等. 中药质量控制和评价模式应多元化 [J]. 中药材, 2008, 31(1): 1-4.
- [68] 杨平, 阳长明. 建立完善符合中药特点的中药药学研究技术指导原则体系 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(12): 1951-1956.
- [69] 赵巍, 马秀璟, 屠鹏飞. 中药新药药理学研究的思考 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5872-5875.
- [70] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第37号) [EB/OL]. (2020-11-4) [2021-4-10]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=9492b31440407527>.
- [71] 中共中央办公厅 国务院办公厅. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见 [EB/OL]. (2017-10-08) [2021-4-10]. [http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content\\_5230105.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm).
- [72] 顾杰, 宋菊, 李培, 等. 《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》解读 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(12): 2332-2335.

[责任编辑 崔艳丽]