

## 中药质量评价研究思路及创新发展趋势

陈丽华, 肖发林, 黄诗雨, 朱卫丰, 管咏梅\*, 应鹏云, 吕志豪  
江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

**摘要:** 建立科学的中药质量评价体系是保障中药国际化、产业化的关键, 通过中药有效性-物质基础-质量控制关联链辨识质量标志成分, 将化学物质与临床疗效关联, 以此评价中药有效性、安全性, 实现中药整体质量评价。从中药质量评价体系发展历程出发, 对围绕中药性状的传统质量评价模式及活性成分的现代质量评价模式进行分析, 基于质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 与多学科内容有机结合, 探讨 Q-Marker 质量评价模式的建立, 提出创新方法导入中药质量评价的发展趋势。

**关键词:** 质量评价; 中药; 质量标志物; 研究思路; 创新发展

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)09-2541-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.005

## Research ideas and innovation development trends of quality evaluation of Chinese materia medica

CHEN Li-hua, XIAO Fa-lin, HUANG Shi-yu, ZHU Wei-feng, GUAN Yong-mei, YING Peng-yun, LYU Zhi-hao

Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

**Abstract:** Establishing a scientific quality evaluation system of traditional Chinese medicine (TCM) is the key to guarantee the internationalization and industrialization of traditional Chinese medicine. It is required to identify the quality marker components through the effectiveness-material basis-quality control chain of TCM, and the chemical substances are associated with clinical efficacy, so as to evaluate the effectiveness and safety of TCM and realize the overall quality evaluation of TCM. Starting from the development process of the quality evaluation system of TCM, the traditional quality evaluation model centering on the characteristics and the modern quality evaluation model of the active ingredients were analyzed. Based on the organic combination of Q-marker and multidisciplinary content, an establishment of quality evaluation model was discussed, and the development trend of quality evaluation of TCM was put forward based on the introduction of innovative methods.

**Key words:** quality evaluation; Chinese materia medica; quality marker; research ideas; innovation development

中药 (包括中药材、中药饮片、中药复方制剂) 作为中医药产业链的物质基础, 其质量是保证临床有效性、安全性的基础, 中药全产业链质量评价体系不健全是制约其现代化发展的关键因素之一<sup>[1]</sup>。我国先辈依据用药经验和临床知识储备开辟出一条极具中医药特色的基于中药性状的中药质量评价道路, 但由于中国古代科学的局限性, 存在主观性强、

科学性不足等问题。《中国药典》将临床疗效与中药效应成分关联, 建立化学成分物质中药标准, 以此来控制中药质量。

建立现代化中药质量评价体系是一项系统工程, 需要在中医药理论思想的指导下, 充分利用中医药整体观思想的优势, 重视中药药性、复方配伍对临床疗效的复杂作用, 应用多学科、多技术进行

收稿日期: 2021-04-02

基金项目: 国家创新方法专项 (2020IM010500)

作者简介: 陈丽华 (1972—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型与新技术、中药复方配伍与生物药剂学。

E-mail: chly98@163.com

\*通信作者: 管咏梅 (1979—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药新剂型与新技术及食疗学研究。E-mail: guanym2008@163.com

总体设计,不断革新中药质量评价模式,形成以中药有效性为主体,活性物质为基础,多学科知识交互,多技术与方法共支撑的质量评价网络。

## 1 中药质量评价体系发展历程

### 1.1 传统中药质量评价体系的发展

中药真伪及其品质优劣直接影响临床用药的有效性、安全性,中医药古籍中,常见以中药“形”“色”“气”“味”等性状表征判断中药真伪以及品质优劣的描述,我国古代医药学家依据长期临床应用经验及知识储备,建立了一套基于中药性状表征与其内在品质联系规律的中药质量评价体系。发展至现代,显微镜等精密仪器的出现使得中药性状鉴定进入细胞、分子水平,一定程度上改善了鉴定者对性状表征的主观因素影响,赋予其准确、科学内涵。著名中药学家谢宗万教授吸收几千年来先辈的理论精粹和经验总结,对传统中药质量评价体系进行理论梳理并作出高度肯定,概括出“辨状论质”思想,但“状”与“质”的对应关系与相关性分析尚缺乏系统性研究<sup>[2-3]</sup>。传统“辨状论质”质量评价体系具有表现直观、操作简便等特点,在中药质量评价中占有重要地位,但存在鉴定者主观影响强、性状属性客观化表达和质量属性量化困难等局限性,借助电子鼻、电子舌、物性测定仪等现代电子感官仪器已经可以实现部分性状表征的客观数据化表达<sup>[4-6]</sup>。“辨状论质”核心理念强调基于经验,探寻中药性状与其整体质量之间的联系,目前还不能科学阐释其中的内在联系,是一种模糊评价方式,忽视了中药处方配伍、物质基础、作用机制研究的重要性。

### 1.2 现代中药质量评价体系的发展

中药化学物质基础研究是开展质量评价、质量控制的关键。在中药活性成分研究的基础上辨识质量关键物质,通过设置指标限量标准评价中药质量合格与否,以此进行质量控制,即“找成分,测含量”模式,是现代中药质量评价与控制的主要研究思路和方式。指纹图谱是进行中药质量研究最为常用的分析方法之一,具有信息量大、特征性强、整体性和模糊性等特点,可宏观反映中药化学信息的整体状况,实现中药内在质量的有效表征<sup>[7-8]</sup>。中药有效性是中药质量评价的核心,单纯用化学分析的方法孤立检测指标成分的含量,不能反映中药整体药效,开展中药谱效关系的研究,将指纹图谱与中药药效有机结合,通过建立“谱-效”数学模型阐明

中药药效物质基础,更全面地反映了中药质量<sup>[9-11]</sup>。由于中药天然的质量波动性以及化学组成固有的复杂性,仅依靠化学评价方法不足以满足现代中药质量评价体系的要求,生物评价是在特定的实验条件下,定性或定量评价供试药物作用于生物体系(整体动物、离体组织、器官、微生物和细胞以及相关生物因子等)所表达出的特定生物效应,具有总体评价和表征中药有效性、安全性的作用,可提高中药质量评控的针对性、专属性,一定程度上丰富了现代中药质量评价体系指导临床用药的科学内涵<sup>[12-15]</sup>。刘昌孝院士<sup>[16]</sup>综合考虑中药传统理论、遣药组方、剂型制备等复杂性,依据中药化学成分复杂的结构和中药生源途径等方面,于2016年提出中药质量标志物(quality marker, Q-Marker)概念,数年来,基于Q-Marker的质量评控工作已经成为了中药质量研究的热点之一<sup>[17]</sup>。

## 2 基于Q-Marker质量评价研究思路

Q-Marker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的化学物质,是反映中药安全性和有效性的标示性物质<sup>[16]</sup>,依据质量关键物质在中药材、饮片、复方及其制剂中的“存在性”“特有性”“可测性”及中医药理论“物质功效关联性”和在生产过程中的“物质溯源性和传递性”5大元素。提出复方Q-Marker“有效性”“特有性”“可测性”“溯源和传递”以及“配伍环境”5原则。Q-Marker本质是与中药功效属性密切相关的、某中药特有并具有明确化学结构的、可以进行定性定量的化学成分,其理念是以中医药理论为核心,以多学科知识网络为支撑,针对中药生物属性、中药复方配伍以及中药产品生产制备过程等多层面,构建中药有效性-物质基础-质量控制关联链,用以阐释中药质量关键属性的本质内涵和中药质量共性问题的思维方式,着眼于中药材至中药产品生产全过程特定核心质量物质的溯源和传递,对全过程质量的动态进行分析控制,保证中药有效性<sup>[16-17]</sup>。目前,以Q-Marker现阶段研究实质是对能反映中药及其产品有效性、特有性及安全性相关联的中药化学物质的研究,需要攻克的难点在于Q-Marker的辨识及“性-效-物”关系链的探索<sup>[18-19]</sup>。进行Q-Marker研究,可以通过中药有效性-物质基础-质量控制关联链辨识质量标志成分,建立基于Q-Marker质量评价模式,为现代化中药质量评价体系提供参考。

## 2.1 中药药性理论 Q-Marker 质量评价

中药药性理论是中医药理论体系下的认识论和方法论,是根据机体用药后的客观事实,用中医药理论思维方式对中药性能进行分析、归纳和解释而形成的规律性总结,具有“性效互表”的特点,主要包括“温、热、寒、凉”四性,“辛、酸、苦、甘、咸”五味,升降沉浮与归经<sup>[20-21]</sup>。中医药理论体系指导下的中药有效性,药性不可避免,如患有热症,用寒、凉药物可以缓解或消除病症。基于化学结构对植物类中药药性与其化学结构相关性进行分析,发现来源于相同药性中药化合物之间的结构相似程度较高,采用代谢组学方法探究黄芪及其拆分组分发挥温热效用的作用途径,构建“性-效-物”关系,结果表明其中的毛蕊异黄酮通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅助激活因子-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )/核呼吸因子 (nuclear respiratory factor 1, NRF1) 通路关键蛋白表达,调控甘油磷脂和不饱和脂肪酸代谢影响能量代谢,是黄芪发挥温热效应的物质基础<sup>[22-23]</sup>。进行 Q-Marker 研究,可以在中医药理论的指导下,以中药药性与中药物质基础相关性分析为出发点,以“性-效-物”关系为着力点,实现 Q-Marker 的精准辨识,以此实现表征“性-效-物”质量评价。

## 2.2 中药配伍规律 Q-Marker 质量评价

中药方剂是基于中医“辨证论治”和整体观思想应用于治疗疾病的重要表现形式和主要手段,“方以药成”,中药配伍规律用于指导中药方剂组方,讲究“七情六和”和“君、臣、佐、使”原则<sup>[24]</sup>。中药方剂配伍针对证、症、病以法遣药,兼顾病变主次、标本缓急上下兼顾,结合药物特性妥善配伍,体现了中医整体动态观<sup>[25]</sup>。配伍讲究主从有序,君药一般用量最大,用于治疗患者主病或主证,臣药与君药相须或相使配伍可增强方剂对主病的治疗效果或者辅助治疗兼病或兼证,佐药辅助君、臣药发挥治疗效果,使药起调和诸药之效,“君、臣、佐、使”这一配伍结构说明了方剂中中药的主次之分,中药配伍的系统性及其量、效互表的特点可用于指导方剂及制剂 Q-Marker 的发现和辨识。应用网络药理学技术以及 Q-Marker 特性初步获得大黄酸、芦荟大黄素、大黄素甲醚、大黄酚、番泻苷 B、(+)-儿茶素、没食子酸为桃核承气汤及其君药大黄发挥活血化瘀功效作用于卒中时大黄的 Q-Marker<sup>[26]</sup>。

## 2.3 谱-效关系 Q-Marker 质量评价

对于单体成分药物,由于药效与成分含量呈现正比关系,可通过含量测定达到质量评价的目的,但是由于中药多成分体系以及中药复方配伍复杂性,对单一成分进行控制并不能反映其真实质量。中药指纹图谱是我国广为接受的中药质量评价方法,可以直观展现出中药所含化学成分和数量,揭示中药化学特征,可以从化学信息的角度评价中药质量,谱-效关系分析是将指纹图谱所表达的化学信息与药理功效作用相结合,可用于筛选能够真实反映产品内在品质的标志物<sup>[27-28]</sup>。中药指纹图谱技术结合聚类分析、主成分分析和相似度评价等化学计量技术,可以全面地反映药材所含化学成分的相对关系,达到对中药材及中药产品进行质量评价的目的<sup>[29-30]</sup>。采用谱-效关系研究方法,通过建立藏药全缘叶绿绒蒿 *Meconopsis integrifolia* (Maxim.) Franch 全草(非花入药部位)(HMI)提取物指纹图谱,液-质联用技术分析其提取物组分,应用主成分分析与灰色关联度分析搭建 HMI 提取物指纹图谱共有峰与抗氧化作用关系,高速逆流色谱法分离,为 HMI 质量评价与指控指标研究提供参考<sup>[31]</sup>。

## 2.4 网络药理学 Q-Marker 质量评价

Q-Marker 的发现应综合考虑中药中尽可能多的化学成分,初步筛选后选取可能作为 Q-Marker 的化学成分进行分析。依赖文献检索是 Q-Marker 来源定位的常用方法,但是存在知识衔接不完整,缺乏系统性分析、关系网络模糊等缺点。网络药理学技术是一种源自系统生物学、药理学和分子网络的新方法,通过构建“成分-靶点”关系网络,挖掘有效组分与作用机制之间的潜在关系,可以在分子以及整体水平上识别活性成分及其潜在靶点和机制,展现了预测中药对特定疾病干预靶点与机制途径的可能性<sup>[32-34]</sup>,使得“效用-成分-机制”关系脉络清晰。近些年,网络药理学广泛应用于 Q-Marker 来源定位研究。应用指纹图谱技术指认白芍水煎液和当归四逆汤中 5 个化学成分,明确成分传递规律,体现 Q-Marker 传递与溯源性以及成分可测性,通过网络药理学技术分析 10 个核心靶点的调控信号通路,构建“成分-靶点-通路”网络,以此分析其有效性,为其 Q-Marker 分析预测提供依据<sup>[35]</sup>。

## 2.5 药物代谢 Q-Marker 质量评价

化学成分在中药体内的有效吸收及其代谢动力学规律是中药发挥药效的物质基础以及客观依据。

谱-效关系将化学成分与中药药效关联, 基于整体反映中药的内在质量, 但并未包括药物的体内代谢过程, 只有被机体充分吸收, 达到相应的靶点才能起到治疗效果, 因此需要整合化学物质信息、中药药效信息以及进行入血成分代谢过程分析, 即“谱-效-代”关系研究, 近年来很多生物标志物已经通过血液代谢物质分析被发现, 其对于 Q-Marker 的发现以及中药质量评价具有重要意义<sup>[36-37]</sup>。糖脂清片可用于糖尿病治疗, 但其质量评价还处于模糊的阶段, 基于定性、定量以及剂量-暴露-反应分析, 发现糖脂清片降糖效果随着其剂量的增加而增强, 通过液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 测定血浆中潜在的 Q-Marker, 结果显示荷叶碱、芍药苷与糖脂清片降糖作用呈顺时针滞后<sup>[38]</sup>。

### 2.6 Q-Marker 质量评价模式的建立

进行中药质量研究, 建立和完善中药质量评价体系是中药现代化和国际化的关键, Q-Marker 理论体现了中医药特色和优势, 围绕中药有效性多层次、

多维度分析提取中药质量关键因子; 基于 Q-Marker “有效性” “特有性” “可测性” “溯源和传递” 以及“配伍环境” 5 原则, 通过药性表征、生物属性指标、体内暴露及其动力学规律等手段进行物质筛选, 探析“性-物-效” 内在联系构建质量规律网络; 最后建立多成分指标定性定量分析方法, 将物质成分量化成质量指标, 将中药有效性-物质基础质量控制标志成分密切关联, 以此制定中药质量标准。开展 Q-Marker 研究工作, 建立围绕 Q-Marker 为中心的中药质量评价模式 (图 1), 有利于解决中药质量评价体系碎片化、系统性不足等问题, 为制定和完善中药质量标准体系提供参考。探讨基于 Q-Marker 中药质量评价模式建立。

### 3 质量评价体系创新发展趋势探讨

中药多成分、多靶点、功效广泛、配伍复杂的特点决定其质量评价有一定的困难, 现行主流质量评价方式参照化学药对化合物进行定性定量分析, 以进行质量控制, 并不能充分发挥中医药优势和特

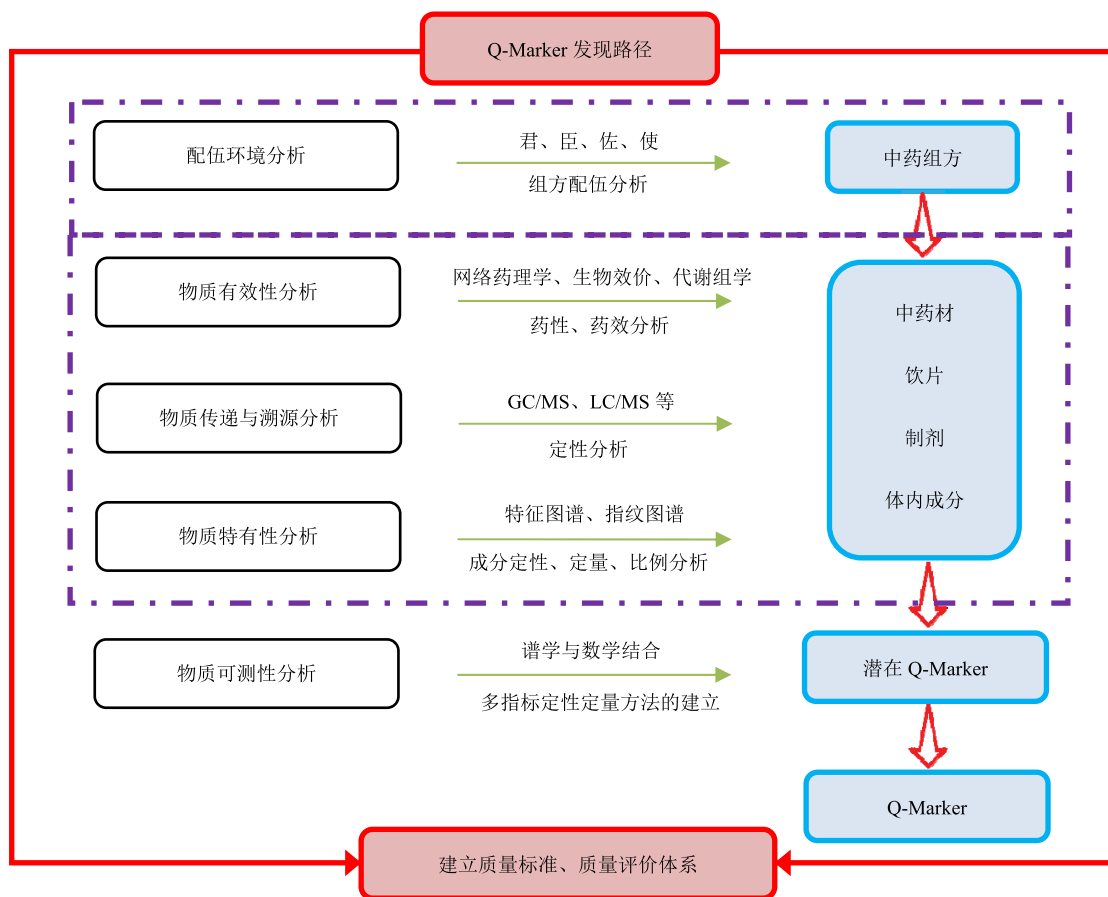


图 1 基于 Q-Marker 中药质量评价体系研究思路

Fig. 1 Research ideas on quality evaluation system of Chinese materia medica based on Q-Marker

色。创新需要在传承的基础上“守正创新”，中药隶属于中医药体系学科分支，建设现代化质量评价体系需要在中医药理论指导下进行。依据中医药理论整体观思想模糊化处理 and 阐释中药药效物质基础、配伍环境，厘清中药与化学药质量研究之间的区别，为现代化中药质量评价体系建设提供系统性理论支撑。进行质量评价创新，致力于探索“性-效-物”联系是可行思路，将中医药药性理论纳入中药有效性范畴，应用中医药哲学思想全面地阐释中药药效机制，充分展现中医药理论在建设现代化质量评价体系的的优势。目前，中医药产业发展形式良好，但由于传统中医药思想体系与现代医药体系之间的偏驳，现有中药质量评价体系存在许多亟待解决的问题，越来越多业内人士重视中医药理论对于中药质量评价的重要性。

### 3.1 过程可视化质量评价

过程可视化技术主要应用于中药制剂生产过程研究，通过现代化仪器检测中药生产全过程，全面把控中药生产环节，已逐渐成为质量控制的主流思想，其先进性在于摆脱检验的滞后性，可对质量异常原因进行溯源，不再单纯依据中药产品的最低检测限标准进行质量控制<sup>[39]</sup>。由此启发建立现代化中药质量评价体系可通过创建和应用过程质量属性可视化检测方法，分析关键质量环节、评价关键质量属性，实现全过程关键质量属性把控、问题可溯源。中药材自采收直至进入体内，其化学成分受各因素影响，经历了复杂多样的变化，“药效组分”时刻发生着改变，中药材药用部位的选择、采收期、产地、炮制方式、加工处理、制剂过程、体内代谢吸收等都会对“药效组分”产生影响，影响中药质量评价体系的准确性及具体性<sup>[40-46]</sup>。中药质量评价关键在于中药物物质基础研究，完善中药质量评价体系要基于过程关键环节“药效组分”指标，综合考虑影响中药“药效组分”关键环节变化，全方位覆盖药材→制剂→体内的过程控制，实现“药效组分”质量关键属性过程可视化。例如，采用苯酚-硫酸法测定发酵虫草菌粉各个操作单元中的总多糖含量，结合近红外光谱建立生产过程链总多糖偏最小二乘回归（partial least squares regression, PLSR）定量分析模型，分析发酵虫草菌粉生产过程中不同操作单元的质控水平，该模型能实现快速分析发酵虫草菌粉质量，为发酵虫草菌粉总多糖质量评价模式提供借鉴<sup>[47]</sup>。Q-Marker 本质是具有可溯

源特性的“药效组分”，过程可视化技术应用于 Q-Marker 研究对于以 Q-Marker 为核心的现代化质量评价模式具有重大意义。

### 3.2 数字化质量评价

大数据背景下高效知识管理、知识获取、知识共享具有重要意义，数据信息是科技成果的直接表达形式，随着科学研究的深入，科学数据信息呈现指数型激增，采用传统的数据挖掘及知识发现手段难以高效地提取信息、数据与知识，知识库的构建可以提供数据密集型环境下学科资源建设与个性化服务，可以使得科研工作者迅速、精准定位知识所需，梳理知识结构，高效获取和利用领域知识<sup>[48-49]</sup>。数据挖掘和知识整合对现行中药质量评价体系改革创新具有导向作用，数据挖掘与知识整合技术也是现代大数据背景下资源管理和研究成果向实际应用转化行之有效的工具。中药质量研究经过数十年研究，拥有大量文献资料、数据信息，利用知识库构建技术，整合海量中药质量研究信息资源，可实现中药质量数据知识规范化有效集成和规律探索。道地药材是中药质量评价的原创综合性指标，其文献资料与研究数据具有种类多、数目大，但分散性强、知识结构联系不够紧密的特点，通过数据挖掘手段，收集、筛选与整理药材性状、显微、生态、遗传特征，构建道地药材知识库组成部分<sup>[50]</sup>。以构建 Q-Marker 知识库为例，应用数据挖掘技术<sup>[51]</sup>和数据处理方法完成知识抽取及处理，应用软计算<sup>[52]</sup>、语义约束<sup>[53]</sup>完成知识整理和分类，构建以 Q-Marker 为主体，中药品种为基本单元，Q-Marker 5 原则为规则约束，“性-效-物”相关知识为基础内容的知识库，构建领域本体并转化成数据形式，以此实现知识的储存、检索和查询，实现 Q-Marker 知识的共享。

## 4 结语

建设基于创新方法指导下的中药质量评价体系，导入中药药性和配伍环境，探索中药药性、药效和物质基础之间的相关性，构建可视化关系网络，努力实现古中医哲学的现代化表达；运用信息技术，展现全过程可视化质量控制和质量评价的潜力，有利于中药全产业链质量评价体系的建立和完善。其先进性在于依托中医药理论基础，系统解析中药物物质基础与中药有效性的密切关系，从整体视角提炼质量标志，实现质量关键因素的可视、可控、可溯源，体现中药有效性、安全性，多层次、多维度考量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 刘文龙, 赵靖, 李原华, 等. 中药宏观质量的评价与控制理论体系的建立与应用研究 [J]. 中草药, 2021, 52(3): 613-620.
- [2] 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(3): 19-21.
- [3] 李佳园, 魏晓嘉, 万国慧, 等. “辨状论质”的历史沿革与现代研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 189-196.
- [4] Tan C Q, Xie D S, Liu Y J, *et al.* Identification of different bile species and fermentation times of bile *Arisaema* based on an intelligent electronic nose and least squares support vector machine [J]. *Anal Chem*, 2018, 90(5): 3460-3466.
- [5] Yaroshenko I, Kirsanov D, Kartsova L, *et al.* Exploring bitterness of traditional Chinese medicine samples by potentiometric electronic tongue and by capillary electrophoresis and liquid chromatography coupled to UV detection [J]. *Talanta*, 2016, 152: 105-111.
- [6] Farneti B, Di Guardo M, Khomenko I, *et al.* Genome-wide association study unravels the genetic control of the apple volatillome and its interplay with fruit texture [J]. *J Exp Bot*, 2017, 68(7): 1467-1478.
- [7] 裴科, 宁燕, 蔡皓, 等. 基于 HPLC 指纹图谱结合化学模式识别的川芎炮制前后对比研究 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1274-1283.
- [8] 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.
- [9] 熊吟. 中药品质整合评价方法研创: 以黄连为例 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [10] 张小艺, 刘久石, 高石曼, 等. 中药谱效关系的研究方法及应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4405-4411.
- [11] Liu X, Wang X L, Zhu T T, *et al.* Study on spectrum-effect correlation for screening the effective components in Fangji Huangqi Tang basing on ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Phytomedicine*, 2018, 47: 81-92.
- [12] 李寒冰, 吴宿慧, 牛明, 等. 中药品质生物评价的历史与发展 [J]. 中草药, 2017, 48(14): 2809-2816.
- [13] 项丽玲, 苗明三. 中药质量生物学评价的思考 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(6): 1437-1439.
- [14] Zhang G H, Wang Q, Liu X, *et al.* An integrated approach to uncover quality markers of traditional Chinese medicine underlying chemical profiling, network target selection and metabolomics approach: Guan-Xin-Jing capsule as a model [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 190: 113413.
- [15] 张海珠, 肖小河, 王伽伯, 等. 中药质量评控的第一要义: 效应当量一致性 [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1571-1575.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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): 187-196.
- [19] 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.
- [20] 夏元枢, 魏国辉, 王振国, 等. 中药寒热药性研究方法综述 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 990-992.
- [21] 冯静, 李玲玲, 崔瑛. 对中药药性表征的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5623-5625.
- [22] 付先军, 王振国, 李学博, 等. 基于化学结构相似性的植物类中药“性-构”关系分析 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2657-2661.
- [23] 阚东方. 黄芪及其拆分组分对大鼠肝细胞能量代谢的影响及机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [24] 李园白, 崔蒙, 杨阳, 等. 方剂剂量与君臣佐使关系初探 [J]. 中草药, 2015, 46(13): 2011-2014.
- [25] 于海艳. 方剂配伍理论框架的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [26] 裴丽珊. 基于网络药理学桃核承气汤分子机制研究及君药大黄质量标志物预测 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2020.
- [27] 韦玮, 郝二伟, 郭振旺, 等. 基于质量标志物(Q-marker)的桂枝助眠方在食蟹猴体内药动学研究 [J]. 中草药, 2020, 51(15): 3996-4002.
- [28] Wang Y L, Zhang Q, Yin S J, *et al.* Screening of blood-activating active components from Danshen-Honghua herbal pair by spectrum-effect relationship analysis [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 149-158.
- [29] 赵加茜, 朱卫丰, 陈丽华, 等. 基于主成分分析和聚类分析的发酵虫草菌粉类产品氨基酸比较研究 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2866-2872.
- [30] Zhao J Q, Shi T N, Zhu W F, *et al.* Quality control method of sterols in fermented *Cordyceps sinensis* based on combined fingerprint and quantitative analysis of multicomponents by single marker [J]. *J Food Sci*, 2020,

- 85(10): 2994-3002.
- [31] 黄艳菲, 蔡旭, 冉波, 等. 基于谱效关系的藏药材全缘叶绿绒蒿全草(非花入药部位)抗氧化质量标志物初步研究 [J]. 中草药, 2020, 51(17): 4521-4530.
- [32] 张锐, 张季林, 李冰涛, 等. 基于网络药理学研究栀子入血成分抗阿尔茨海默病的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2601-2610.
- [33] 窦一田, 尚懿纯, 刘春柳. 基于网络药理学的“柴胡-黄芩”药对干预足细胞病变作用机制探索 [J]. 中国药房, 2021, 32(4): 425-431.
- [34] Duan S N, Niu L, Yin T J, *et al.* A novel strategy for screening bioavailable quality markers of traditional Chinese medicine by integrating intestinal absorption and network pharmacology: Application to Wu Ji Bai Feng Pill [J]. *Phytomedicine*, 2020, 76: 153226.
- [35] 梅茜, 夏金鑫, 郭爽, 等. 基于指纹图谱及网络药理学的白芍质量标志物 (Q-marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2627-2633.
- [36] 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.
- [37] Wu G S, Zhang W D, Li H K. Application of metabolomics for unveiling the therapeutic role of traditional Chinese medicine in metabolic diseases [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 242: 112057.
- [38] Li Z Q, Liu J, Zhang D Q, *et al.* Nuciferine and paeoniflorin can be quality markers of Tangzhiqing tablet, a Chinese traditional patent medicine, based on the qualitative, quantitative and dose-exposure-response analysis [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 155-163.
- [39] 王雅琪, 焦姣姣, 伍振峰, 等. 基于“整体观”的中药制剂质量过程控制体系探讨 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 197-203.
- [40] Chen Z, Du X, Yang Y, *et al.* Comparative study of chemical composition and active components against  $\alpha$ -glucosidase of various medicinal parts of *Morus alba* L [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(11): e4328.
- [41] She Q H, Li W S, Jiang Y Y, *et al.* Chemical composition, antimicrobial activity and antioxidant activity of *Litsea cubeba* essential oils in different months [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(22): 3285-3288.
- [42] 李丹, 刘培, 张黄琴, 等. 不同产地不同品系瓜蒌皮中多类型资源性化学成分分析与品质评价研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 607-614.
- [43] 汪颖舒, 朱广灏, 王冰, 等. 古法黑豆蒸晒与药典黑豆汁连续蒸对何首乌中 12 个成分含量的影响 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4972-4982.
- [44] 门宇凤, 马越, 于涵, 等. 白芍药材不同加工方法与其质量的相关性研究 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 2214-2220.
- [45] 王雅琪, 焦姣姣, 熊优, 等. 黄芩制剂制备过程成分含量变化及其药效相关性研究 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 115-119.
- [46] Wang D, Zhang S, Tang H, *et al.* Development of sustained-release pellets to modulate the *in vivo* processes of the main active components of Danshen: A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation [J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152793.
- [47] 史畑女, 陈丽华, 管咏梅, 等. 发酵虫草菌粉生产过程多糖类近红外光谱预测模型与质量控制 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(19): 1585-1589.
- [48] 马雨萌, 王昉, 黄金霞, 等. 基于文献知识抽取的专题知识库构建研究: 以中药活血化瘀专题知识库为例 [J]. 情报学报, 2019, 38(5): 482-491.
- [49] 刘凡. 基于知识图谱技术的名老中医慢性胃炎辨证论治方案研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [50] 孟虎彪. 药材“性状—显微—生态—遗传”特征知识库构建与知识发现研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [51] 杨洋, 杨晔. 科研机构知识管理与协同创新平台构建研究 [J]. 情报科学, 2020, 38(9): 101-106.
- [52] 杨涛. 基于软计算方法的心系基础证诊断知识库的构建及应用 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [53] Li C H, Zhao P P, Sheng V S, *et al.* Refining automatically extracted knowledge bases using crowdsourcing [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2017, 2017: 1-17.

[责任编辑 潘明佳]