

# 基于质量传递与溯源的中药质量标志物 (Q-Marker) 的发现策略及应用

赵鸿鹏<sup>1</sup>, 许 浚<sup>2,3</sup>, 张洪兵<sup>2,3</sup>, 韩彦琪<sup>2,3</sup>, 张铁军<sup>2,3\*</sup>, 刘昌孝<sup>3,4\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300462

3. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

4. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

**摘 要:** 中药形成产业链长且行业跨度大, 横跨一、二、三产业, 药物成分经过多环节的传递与变化, 最终体内的效应成分与原料药中原有成分的构成已大不相同, 因此, 中药质量控制应着眼于中药形成的全过程, 而中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的应用价值在于建立全程质量控制体系。针对目前中药质量研究存在的问题, 提出“以中药 Q-Marker 为核心, 从质量要素的传递与溯源”的基本研究模式, 以中药形成的全过程及质量要素的传递规律为基础, 为经典名方的质量控制及中药大品种质量标准的提升提供了新的思路和视角, 有利于提升中药产品质量, 为中药标准化建设提供新的思路, 促进中药产业的健康发展。

**关键词:** 中药; 质量标志物; 物质基准; 传递; 溯源; 质量评价

**中图分类号:** R283; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)09-2557-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.007

## Discovery strategy and application of quality markers of traditional Chinese medicine based on quality transitivity and traceability

ZHAO Hong-peng<sup>1</sup>, XU Jun<sup>2,3</sup>, ZHANG Hong-bing<sup>2,3</sup>, HAN Yan-qi<sup>2,3</sup>, ZHANG Tie-jun<sup>2,3</sup>, LIU Chang-xiao<sup>3,4</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

**Abstract:** Traditional Chinese medicine formation has a long industrial chain, and spans across the primary, secondary and tertiary industries. Pharmaceutical ingredients are transferred and changed in multiple stages, resulting in the composition of effective components in the body is greatly different from that of original components in raw materials. Therefore, quality control should focus on the formation process of traditional Chinese medicine, and the application value of quality markers lies in the establishment of whole process quality control system. In view of current problems existing in quality research of traditional Chinese medicine, a research model of “taking quality markers as the core, from the transitivity and traceability of quality elements” is proposed in this paper. Based on the formation process and quality elements transitivity of traditional Chinese medicine, it provides a new idea and perspective for quality control of classical famous prescriptions and quality standards improvement of large varieties of traditional Chinese medicine. It will help to improve the quality of traditional Chinese medicine products and promote standardization construction and healthy development of traditional Chinese medicine.

**Key words:** traditional Chinese medicine; quality markers; material benchmark; transitivity; traceability; quality evaluation

收稿日期: 2020-10-14

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81830111); 国家重大新药创制科技专项 (2018ZX09721004-006); “中医药现代化研究”重点专项 (2019YFC1711200); 天津市自然科学基金资助项目 (19JCQNJC12700)

**作者简介:** 赵鸿鹏 (1994—), 男, 硕士研究生, 从事中药质量标志物的研究。Tel: 17720115945 E-mail: 632583196@qq.com

**\*通信作者:** 张铁军, 研究员。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjpr.com

刘昌孝, 中国工程院院士。Tel: (022)23006860 E-mail: liuchangxiao@tjpr.com

虽然近年来我国的中药质量控制水平有了长足的进步,但仍然存在诸多问题,难以满足对中药质量客观评价和有效控制的目的,针对这一问题,刘昌孝院士<sup>[1-2]</sup>提出了中药质量标志物(quality marker, Q-Marker)的新概念。随之基于中药 Q-Marker 的定义和基本要求,从质量传递与溯源、成分特有性、有效性、可测性以及复方配伍环境出发,提出了基于“五原则”的复方中药 Q-Marker 的研究和发现途径,有利于建立中药全程质量控制及质量溯源体系<sup>[3]</sup>。

药效物质基础复杂(成分多样)、形成过程产业链长(成分多变)是中药区别于化学药的 2 大特点,药材到体内代谢经历了多环节的传递与变化,最终体内的效应成分与原料中原有成分的构成已大不相同<sup>[4]</sup>,因此,中药质量认识、质量评价和质量控制应着眼于中药形成全过程的质量属性及物质基础的复杂、动态变化规律,即质量“传递与溯源”的要求,以期实现阐明最终药效物质基础和建立可溯源的全程质量控制体系的目的。

## 1 中药形成的全过程及质量传递规律认识

中药具有明显区别于化学药的特点:(1)中药是一个复杂体系,一种中药往往含有结构、性质不尽相同的多种成分,不同性质的成分数量多、结构

差异大、含量差异显著,必须采用合适的提取分离纯化方法以保留有效成分来发挥作用<sup>[5]</sup>,而化学药一般由单体或几个化合物组成,制备多采用合成或对天然物质进行改造;(2)中药成分复杂,通过多途径、多成分、多靶点、多层次发挥整体疗效作用,而化学药作用于人体特异性靶点,具有较高的选择性和专一性;(3)中药产业链长且行业跨度大,产业全流程包括药材的种植采收、流通贮存、炮制加工、制剂生产、处方使用等环节,涉及农林、商业、药监、中医药多个领域,体系复杂,监管难度大,而化学药是确定目标化合物,设计合成路线以制备。基于上述原因,构建全程可追溯的控制和基于中药 Q-Marker 的中药产品质量追溯系统,应成为保证中药质量和产业全过程控制的关键。

### 1.1 中药形成过程中化学成分的变化

中药自种植之后直至进入人体之前的整个过程即中药的形成过程,包括种植、采收加工、炮制加工、提取纯化、制剂成型等(图 1),是对中药化学物质群的重新获取,是中药质量的二次形成(图 2),因此,中药 Q-Marker 的第 1 步就是要系统地辨识中药形成过程中各环节化学物质组及传递变化的规律,为中药全程质量控制提供方法和参考<sup>[6]</sup>。

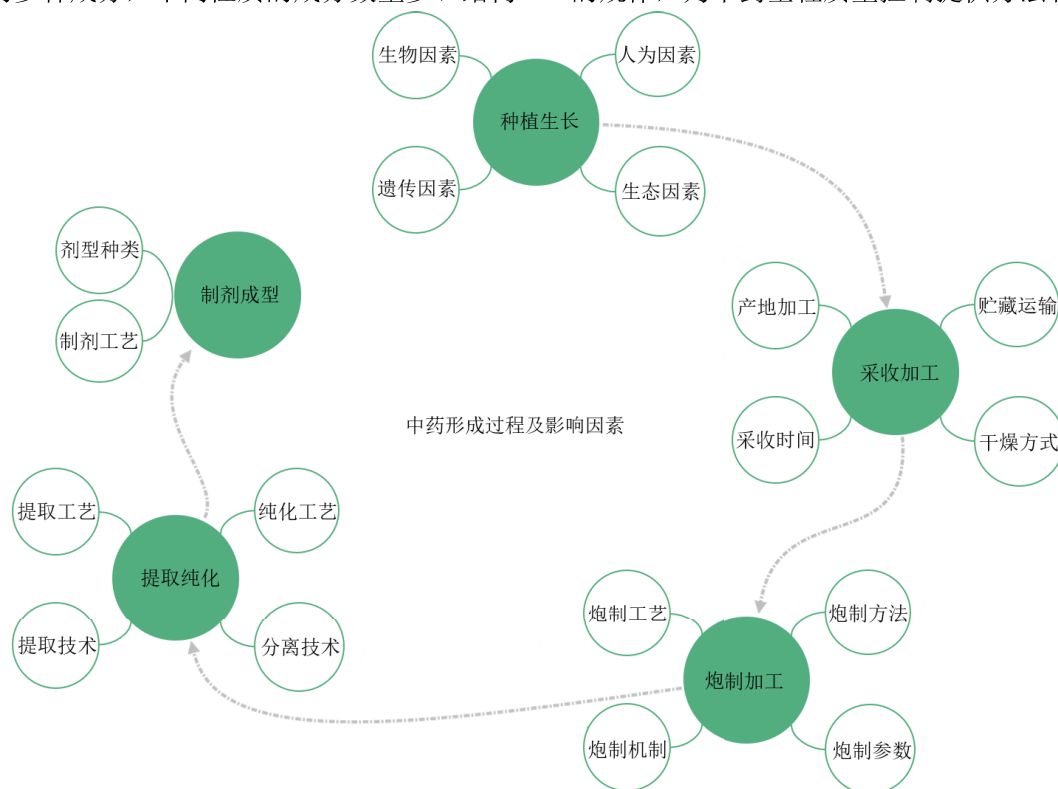


图 1 中药形成过程及影响因素

Fig. 1 Formation process and influencing factors of traditional Chinese medicine

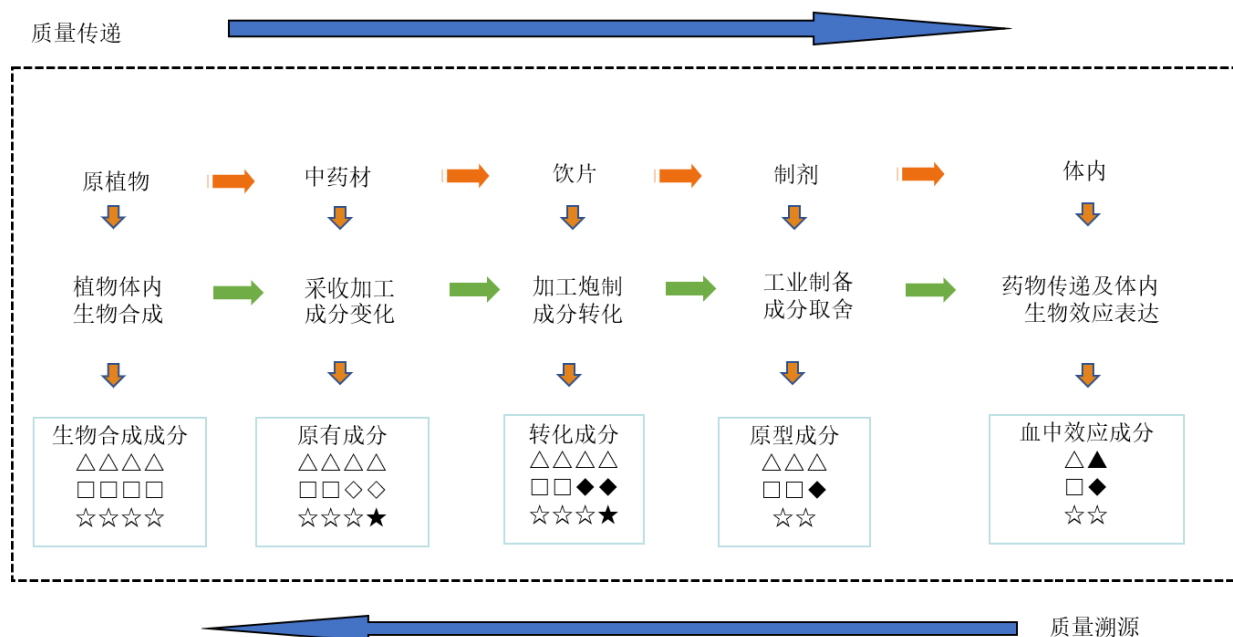


图 2 中药形成过程的物质传递与变化

Fig. 2 Material transfer and changes in formation of traditional Chinese medicine

**1.1.1 种植及生长过程** 药材质量是保证中药品质与疗效的源头,“药材好,药才好”,而在实践中药材的质量控制又是相对比较薄弱的环节,因此对药材质量的成因和规律研究亟待加强。在生物学上,中药的品质由基因决定,并受特定环境的影响,遗传变异与生态环境的交互极大地丰富了中药品种的多样性和种质资源,为中药品质的形成提供了生物学基础,然而,各种影响因素对中药品质的贡献大小往往是不同的,因而植物中生物合成成分的含量亦有差异,通过 Q-Marker 传递与溯源要求,确定哪些因素是主要的,以便加以有效控制,保证药材品质的优良与药效的稳定,从而在上游更好地保障中药的品质<sup>[7]</sup>。

遗传变异广泛存在于各种生物体内,是生物进化的根本动力,不同物种都具有不同的基因序列和遗传结构,即使同一物种的不同种群或个体之间也存在丰富的遗传变异,不同的种内变异类群通过影响其次生代谢产物的合成,而产生化学成分种类、含量的不同,形成药材质量的各异。中药材尤其是栽培品种经过长期自然和人工选择,适应了某一生态的自然条件和栽培条件,在形态上显示了适应该生态区的基本性状,在遗传上使适应该生态区的有利基因不断得到积累,形成适应该生态环境的有利基因群<sup>[8]</sup>。杨舒婷<sup>[9]</sup>对野生玄参和栽培玄参进行研究,发现野生玄参和栽培玄参之间已经出现了非常

明显的遗传分化,野生群体的遗传多样性远高于栽培群体,而栽培群体内的遗传分化较大,分析其原因在于玄参野生群体存在着异交繁育系统和长距离的传播,而栽培群体则因为长期的人工选育和克隆繁殖,群体间缺乏基因交流,导致其遗传背景单一化。因而人们不断地致力于通过引进野生群体来提高其遗传多样性,从而选育出抗性较优,生物和化学产量均较高的新品种。

中药是一个天然有机体,土壤、水分、光照、虫害、温度、气候、产地等生态因素影响中药的成长和分布,生长环境不同,其所含有效成分的含量也会有较大差异。研究表明生态环境对中药有效成分的含量有明显影响,如石莹莹等<sup>[10]</sup>研究表明湿润条件下有利于荔枝草的生长和总高车前苷的积累;金银花中绿原酸的含量也因土壤中水分含量发生变化<sup>[11]</sup>;不同的地域环境下三七皂苷的含量不同;光照条件对北细辛的展叶期、花期、结果初期均有影响,同时,光照强度对其挥发油的组分类别及含量亦有影响<sup>[12]</sup>。可见,没有明确的生态环境,道地药材不可能形成,生态环境是中药质量形成的重要因素,但是目前的研究并没有具体阐明中药质量形成的生态机制。倪新兴<sup>[13]</sup>研究各种生态因子与中药药效成分的关系,阐明其生态环境影响的主导因子,并进一步阐明影响药效成分合成的关键酶与激素系统变化对生态因子的响应过程,但目前的研

究对大多数包括药效成分在内的次生代谢产物的生物合成途径还不了解,这也是为什么要建立中药标志物传递体系的原因之一<sup>[14]</sup>。

**1.1.2 采收加工** 中药的采收加工是长期生产实践中不断改进与继承,形成的具有区域特色和较为规范的道地药材产地采收加工和技术体系<sup>[14]</sup>。采收时间直接决定了原料药材中原有成分的含量,产地、加工方式方法、干燥方式和贮藏运输在某种程度上也影响了中药材的原有成分含量的变化,进而影响药材质量<sup>[15]</sup>。目前的采收技术除了参照药材外观形状,主要参照采收时间,古语有云“春采茵陈夏采蒿,知母黄芩全年刨,秋天上山挖桔梗,及时采收质量高”,说明了采收季节对药材质量的重要性;除少数品种药材鲜用外,大部分药材需要在产地进行初步加工,以起到去除其非药用部位以净制、终止其生理生活状态以利干燥等目的,如天麻、白芍产地加工过程中要将其煮透心,百合要煎煮烫软,然后干燥,就可以缩短干燥时间<sup>[16]</sup>;同时通过适宜的产地加工方法使药材中原有成分得到最大保留、降低毒性成分含量的目的<sup>[17]</sup>,黄芩药材采收后,需经蒸或煮软化,来破坏黄芩苷分解酶,防止黄芩中的黄芩苷和汉黄芩苷可在一定的环境条件下被黄芩中所含的黄芩酶解产生黄芩素和汉黄芩素 2 种苷元,从而杀酶保苷,起到提高原有成分含量的作用<sup>[18]</sup>;含有挥发性成分的药材,在干燥晾晒的过程可能会导致有效成分的挥发;中药在贮藏及储运过程中易受光照、空气、湿度的影响,发生复杂的物理化学变化,导致中药中有效成分的改变。

**1.1.3 炮制加工** 中药经炮制加工后,中药材发生了复杂的化学变化,这些转化成分正是导致中药炮制前后性味功能改变的重要原因<sup>[19-20]</sup>。中药的炮制工艺直接影响药效和有效物质的含量,如大黄的炮制研究发现,大黄经酒炒后番泻苷和结合型蒽醌含量略有降低,大黄经过蒸后番泻苷和结合型蒽醌含量减少,结合型大黄酸含量显著减少,番泻苷仅余微量,酒大黄总蒽醌含量减少约 10%,其中结合型蒽醌减少约 25%,芦荟大黄素约为生大黄的 2.7 倍<sup>[21-23]</sup>;延胡索经过醋炙后能增加有效成分延胡索乙素的含量<sup>[24-25]</sup>。目前对中药炮制品化学成分的研究大多针对炮制前后化学成分含量的变化,没有对炮制后化学成分变化规律进行深入研究,因此,将 Q-Marker 的研究思路与加工炮制相结合,阐明中药炮制过程中化学成分发生的变化规律,既能全面详细

地展示出中药炮制过程中发生的化学反应及化学成分的变化,又能够系统地阐明这些成分变化对中药质量的影响,有利于形成具有体现中药炮制特点的质量控制的新思路,加快中药全程质量控制方法的发展与完善<sup>[21]</sup>。

**1.1.4 提取纯化** 中药材或饮片经提取、纯化等制备工艺制成复方中药制剂,其中制备过程既有中药有效性(药效物质基础)重新获取的过程,又有去粗取精、去伪存真的过程,包括多组分化学物质的取舍和成分的复杂变化,是中药质量传递与溯源的关键过程。对中药中的化学成分进行提取、纯化以及分离,才能进一步对中药的化学结构、毒性以及药理进行研究与分析。鉴于此,中药成分的有效纯化与分离能在很大程度上决定中药的研究水平及中药制剂的质量<sup>[26]</sup>。理想的中药提取技术应具有提取效率高、有效成分损失小、提取物临床疗效好且质量稳定、工艺简便且操作连续自动和安全、提取时间短、经济和环保等特点。因此提取分离纯化工艺中,利用 Q-Marker 的可传递性与溯源性,根据临床治疗的需要、处方中各药物的化学性质及所制备剂型的要求,确定指标成分,选择不同的分离和纯化方法来确保中药的质量。

**1.1.5 制剂成型** 中药制剂常见的有片剂、胶囊、注射剂等,剂型在某种程度上决定了给药方式。然而,现阶段的中药制剂原料药质量控制标准不统一,中药材物质基础研究比较薄弱,技术制备工艺不成熟,质量监控缺乏量化指标,导致制剂的质量始终缺乏一套符合中药制剂特点的质量控制体系<sup>[27-28]</sup>。制剂中的原型成分既是饮片原料化学成分获取和传递的结果,又是入血成分及代谢产物的来源,其上游药材源头,下延体内的最终药效物质,因此制剂中的原型成分是质量控制的主要指标。中药制剂的原料在于饮片,中药制剂的评价,实际上就是考察饮片的质量。故先根据《中国药典》的方法对药材-饮片进行检测,分析药材到饮片的质量传递,保障药材和饮片的质量合格;然后按照建立的质量分析方法对饮片-制剂进行检测,分析中药-饮片-制剂的相关性,确定关键质量属性,这 2 个阶段结合可满足当前中药的质量可溯源性要求。

## 1.2 中药成分的体内过程

前期研究明确了中药的原型成分,然而这些原型成分并不等同于最终效应成分,大多数中药临床口服药物,原型成分需吸收入血才能发挥作用,从

质量传递与溯源的角度, 血中的效应成分是质量传递体系的最终环节, 也是中药 Q-Marker 确定的重要依据<sup>[29-31]</sup>。因此, 原型成分阐明之后, 应进一步分析入血成分及其代谢产物, 以确定最终效应成分。中药从进入体内到发挥作用的整个过程, 涉及各个方面, 其中主要为药物制剂、代谢动力学、药效动力学 3 个方面, 其核心是药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄, 即药动学过程<sup>[32]</sup>。一般认为, 中药具有多成分、多靶点、整合效应的特点, 中药的药理作用是多组分共同作用的结果, 某一活性成分不能代表其整体疗效, 因此, 如何阐述中药的药效物质基础和作用机制一直是研究的难点和关键点<sup>[33]</sup>, 利用中药 Q-Marker, 通过体内药动学过程研究, 明确入血成分及达靶成分, 阐述其药效物质基础和作用机制, 为中药质量的传递与溯源奠定基础。

### 1.3 基于药动学-药效学的中药 Q-Marker 的发现

多数情况下中药有效成分需要吸收入血, 通过代谢转化生成活性产物后才能发挥整体药效作用。因此, 基于体内过程发现中药的有效成分群是一条确实可行的途径<sup>[34]</sup>。药动学和药效学是按时间同步进行的 2 个密切相关的动力学过程, 前者研究药物浓度-时间关系, 着重阐明机体对药物的处置过程; 后者研究效应-药物浓度关系, 描述药物对机体的作用。药动学-药效学能够将体内药动学与药效学量化指标的动力学过程进行有机整合, 更科学地揭示药物剂量、作用时间与机体的效应关系, 有助于全面、准确地了解药物效应随剂量(或浓度)及时间的变化规律<sup>[35-36]</sup>。因此, 未来应从质量传递与溯源的角度出发, 开展中药与质-效-代关联的质量评价模式, 从而为中药的药效物质发现提供科学依据, 为其 Q-Marker 的发现和确定提供新的研究策略<sup>[1]</sup>。

## 2 中药质量传递与溯源规律的研究应用

### 2.1 应用于经典名方制剂的研究

经典名方是中医药宝库中的精华部分, 具有丰富的底蕴和临床疗效, 历史上的长期应用已经对其安全性和有效性进行了一定程度的临床实践检验, 但是经典复方制剂的安全性研究仍应给予高度重视<sup>[37]</sup>。经典名方制剂的开发研究应该以物质基准为核心, Q-Marker 为基本思路, 从源头上把关, 系统辨识中药形成过程中各环节化学物质组及其传递规律的变化, 全过程的质量控制以保证复方质量的均一和稳定, 建立经典名方全程质量控制及质量溯源体系。经典名方的开发目前还未形成统一的共识

标准, 尚存在全成分论、机械唯药典成分论、成分不可知论等认识问题<sup>[38]</sup>。

**2.1.1 全成分论** 全成分论将中药中所有化学成分作为物质基准的表征(质控)成分。经典名方的使用, 强调“药有个性之特长, 方有合群之妙用”的组合应用形式, 重视“君臣佐使”和“七情合和”的组合效果, 经典名方中, 君药常为一味, 其主要的有效成分为一种或几种化合物, 含量相对较少, 而臣药或佐使药中次要有效成分含量可能相对较多, 诸多次要成分对主要药效成分相互影响, 可能产生协同、拮抗、相加等作用, 最后表现出来的综合效应就是该方的药理作用, 而其他非该方特定功效的成分则不宜作为评价成分。甚或淀粉、蛋白等大分子无效成分在经典名方的物质基准中占有较大比例, 如果将这些成分纳入经典名方的评价表征, 将会降低经典名方有效成分所占的权重比, 影响经典名方功效的公正判断<sup>[39-40]</sup>。

**2.1.2 机械唯药典成分论** 经典名方制剂的开发研究核心依据是质量属性、传递和一致性。唯药典成分论者以点带面、刻意追求药典中中药材某些必检项目中相应的成分含量, 然而, 中药一药多效, 成分复杂, 复方中更是数味共剂, 互相作用。同一药材在不同处方中会起到不同的作用, 如补阳还五汤重用黄芪, 取其益气活血之功, 其药效物质基础可能是皂苷类成分; 而在当归补血汤中, 黄芪补益气血作用的药效物质基础可能与多糖有关。经典名方多以水煎服, 《中国药典》中某些品种虽规定了脂溶性成分或挥发性成分的含量, 但传统水煎液中并未获取此类成分, 因此, 表征经典名方物质基准质量属性应从实际出发, 不宜机械生搬硬套。

**2.1.3 成分不可知论** 在中药研究尤其是在经典名方的研究过程中, 亦有学者站在持唯成分论者的对立面, 称之为不可知论的代表。不可知论者认为经典名方成分复杂, 一个复方具有无数个有效成分, 每个成分具有多方面的生物活性, 它们之间相互协同、拮抗、协同又拮抗。况且, 中药复方在进入人体机体后, 其过程不是简单的吸收、分布、代谢、排泄, 而是涉及到许多重要的转化过程, 不知道究竟有多少成分起作用, 也不知道哪些成分通过哪些体内系统调节机体, 不少环节目前还无法认识清楚, 这导致经典名方在分析、造模及检测指标等方面都无从下手<sup>[41]</sup>。事实上, 考虑到传统用药经验, 经典名方制剂已经免去药效和临床试验, 并且, “与

传统用法一致”也需要有可评价的客观指标,因此,物质基础和质量属性的表征、评价可控制是非常重要的。

**2.1.4 以物质基准为核心, Q-Marker 为基本思路,**研究和评价经典名方 经典名方的物质基准是以古代医籍中记载的经典名方制备方法为依据制备而得的中药药用物质的标准,除成型工艺外,其余制备方法应当与古代医籍记载基本一致,是桥接经典名方传统制法与现代制剂工艺的对照物质,是二者基本一致性的评价标杆。因此,经典名方制剂的研究,应以物质基准为衡量标准,以 Q-Marker 的传递与溯源为基本思路,充分考虑药材来源、饮片炮制、对应实物生产工艺、制剂工艺及使用各个环节影响质量的因素,制备经典名方物质基准对应实物,建立全面反映质量的检测项目(包含鉴别、浸出物、含量测定、指纹图谱等),并在含量测定或指纹图谱等项目体现处方各药味的信息,研究确定定量检测项的上下限<sup>[42]</sup>,实现古今提取工艺的转化,保证所确定的现代最优提取工艺既能达到物质基准的质量要求,又能符合现代工艺生产条件,综合考虑其相关性,并确定关键质量属性,以建立能够全面反映中间体及所对应实物质量的评价方法,以有利于经典名方新剂型的研发<sup>[43]</sup>。

**2.1.5 以中药 Q-Marker 为核心,建立经典名方制剂**全程质量控制体系 经典名方的质量控制体系的建立,除了传统鉴别、检查项以及含量测定等控制指标,还需加强指纹图谱或特征图谱、DNA 条形码检测技术、效应指标以及 Q-Marker 等方面的内容,此外,指标选择需要综合考虑药材-饮片-物质基准所对应的实物-制剂相关性,建立链条追溯式控制体系<sup>[44]</sup>。

为推进经典名方研究的突破,必须客观尊重中医药理论体系,以中药 Q-Marker 传递与溯源的角度来研究经典名方的物质基准,有利于建立经典名方的质量控制体系。中药 Q-Marker 是以整体性和系统性研究为特征的概念,与经典名方的整体性作用规律相一致。

从中药材、中药饮片、中药制剂进行中药 Q-Marker 的全程控制,是经典名方的制剂传递和溯源的基本保障。因此,必须构建贯通中药全产业链的质量标准体系,从根本上提升我国中药产品的质量,促进中医药产业良性发展,而物联网、移动互联网、大数据、区块链技术的快速发展,不仅为中

药追溯系统奠定了技术基础,也为生产经营者提供了产品追溯专业服务,有利于形成全品种、全过程完整追溯与监管链条<sup>[45-46]</sup>。

## 2.2 应用于中药大品种质量标准提升研究

**2.2.1 中药大品种质量标准提升的意义** 中药大品种普遍存在基础研究薄弱、质量控制不完善的问题,质量标准提升是中药大品种二次开发的重要内容之一。中药大品种生产过程涉及药材、提取、分离、制剂、质量控制等各个环节,只有实现全过程质量把控,整体提升才能实现真正意义上中药大品种二次开发产品质量提升,从而提升中药产业的整体质量。中药大品种二次开发是中药现代化的必然要求,是促进中药制药技术升级、培育中成药大品种最有效的途径,同时也是中药新品的开发途径之一。通过中成药二次开发,可实现“优胜劣汰”,扩大优质品种的市场占有率,推动中药的现代化、国际化进程。

**2.2.2 中药大品种质量标准提升研究思路和方法** 中药质量控制及质量标准的根本目的是对中药有效性、安全性及质量一致性进行有效控制。质量控制方法研究及质量标准确定应着眼于中药形成的全过程,以传递、溯源双向思维理念进行全程质量控制。因此,以 Q-Marker 概念为统领,从质量要素完整性表达及全程质量控制角度,通过对化学物质组及质控指标的确定、多指标含量测定、指纹图谱等质控手段和方法,确定质量控制的核心指标,建立从药材到成品的全程质量控制体系,对中药大品种质量标准进行全面提升。

## 3 中药标准化建设,建设全程质量控制体系

中药质量标准贯穿于中药材种植、加工、生产、流通和应用的全过程,对中药生产、检验、存储、应用等有相关的规定。不同的阶段对中药质量标准有不同的要求。因此,可以通过中药 Q-Marker 传递与溯源的原则,对中药产业链全程不断完善质量标准,以保证中药用药安全。

### 3.1 建立和完善符合中药特色的质量标准评价体系

在中药质量标准体系研究中,对于化学药,分子结构明确,构效关系明确,鉴别、检查、含量测定可以直接作为疗效评价的指标,但是中药学作为一门强调整体性的科学,有着与化药学不同的研究方式和运用理念,检测任何一种活性成分均不能体现其整体疗效。中药成分具有复杂性、整体性和专属性,中药质量标准的建立应充分考虑中药的特



性,根据中药具体品种的实际特点,对方、制法、鉴别、检查、含量测定、功能主治等方面进行完善,保证中药的安全、有效和稳定。要建立符合中药整体特征的质量标准体系,必须将中药的整体形态、化学特性、生物标记相结合。目前还不能完全获得这一总体信息,因此,利用 Q-Marker 的可传递与溯源的原则,通过加强源头与控制、过程控制以及指标控制,逐步完善三者之间相结合的质量控制体系,才能保证中药质量的均一稳定<sup>[47-48]</sup>。

中药标准化是一个渐进的过程,也是一个创新和学术进步的过程,由于其发展长期性、艰巨性和复杂性,目前建立的中药标准大多是国内标准,很少有国际标准,仍然落后于中药发展的需要。因此,充分利用中国作为国际标准化组织常任理事国的地位及其在中医药技术委员会秘书处的工作角色,在制定中医药标准化发展战略、法规和项目中发挥积极作用;此外,应抓住中医药国际化的优势,促进中医药标准向国际标准的转化<sup>[49]</sup>。

### 3.2 基于中药 Q-Marker 的传递与溯源建立中药全程质量控制体系

目前,中药质量控制多采用各种在线或离线分析的方法,如化学成分分析、指纹图谱、近红外在线检测等,对中药制药过程单元或制药过程中间体进行检测,且现行的大多数中药成分制剂中的含量测定指标是选择易得、易测的指标进行含量测定,指标的选择及象征性意义大于质量控制实际意义。较少地从中药生产的全过程角度考虑中药质量在各生产单元之间的传递规律,当中药质量出现波动,或正常的生产过程出现扰动,会发生质量变异及其在整个生产链条的传播,最终导致中药制剂质量的波动<sup>[50-51]</sup>;此外,中药材、中药饮片及中成药整体产业链并未形成以质量为核心的全程质控体系,三者之间的标准和规范之间缺乏有机和系统的关联,缺乏中药全产业链的系统指导,导致不同环节的标准和规范之间不协调,不能有效衔接。值得注意的是,中药 Q-Marker 的可传递与溯源,将中药产品质量标准逐渐由一种或几种成分检测,上升到中药安全性和有效性的标识性物质进行质量控制的层次,进行全过程质量控制,不仅是加快建设中药标准化体系、优化中药生产各环节技术规范的正确指南,更是建立系统的中药全程质量控制规范与标准、质量风险评价与预测体系的保障,也是中药产业可持续发展的基础<sup>[52]</sup>。

## 4 结语

中药产业链长,产业全流程包括药材种植、采收加工、贮存运输、饮片炮制、制剂生产、处方使用等环节,涉及农林、商业、药监、医疗多个领域,体系复杂,监管难度大,而中药 Q-Marker 传递与溯源综合利用多学科系统解析中药有效物质在植物体内的生物合成成分、药材中的原有成分、饮片中的转化成分、制剂中获取的原型成分、吸收入血及其代谢的血中移行成分直至发挥功效的效应成分。因此,基于中药 Q-Marker 的中药产品质量追溯体系是保证中药质量和产业控制的关键。

中药质量是影响产业发展和民生需求的重大问题,确定影响中药的 Q-Marker,综合信息分析、风险评估,确定并控制影响中药质量的因素。通过从药材源头到成品全过程的质量、标准和控制研究,构建全程可追溯的控制和基于中药 Q-Marker 的中药产品质量追溯系统,成为保证中药质量和产业过程全程控制的关键。

**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,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] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, et al. A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 李萍,齐炼文,闻晓东,等. 中药效应物质基础和质量控制研究的思路与方法 [J]. 中国天然药物, 2007, 5(1): 1-9.
- [6] 张铁军. 中药质量认识与质量评价 [J]. 中草药, 2011, 42(1): 1-9.
- [7] Huang L Q, Guo L P, Ma C Y, et al. Top-geoherbs of traditional Chinese medicine: Common traits, quality characteristics and formation [J]. *Front Med*, 2011, 5(2): 185-194.
- [8] 黄林芳,付娟,陈士林. 中药材生态变异的学术探讨

- [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1249-1258.
- [9] 杨舒婷. 玄参化学多样性及其与遗传变异和环境因子之间的关系研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [10] 石莹莹, 张强华, 熊清平, 等. 土壤水分对中药荔枝草生长和高车前苷含量的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2010, 24(4): 16-19.
- [11] 柯用春, 周凌云, 徐迎春, 等. 土壤水分对金银花总绿原酸含量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(15): 1201-1202.
- [12] 王志清, 郑培和, 逢世峰, 等. 光照强度对北细辛生长发育及质量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(12): 1558-1567.
- [13] 倪新兴. 中药材品质影响因素研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [14] 杨利民, 张永刚, 林红梅, 等. 中药材质量形成理论与控制技术进展 [J]. 吉林农业大学学报, 2012, 34(2): 119-124.
- [15] 都晓伟, 孟祥才. 中药材采收、加工与贮藏研究现状及存在问题 [J]. 世界科学技术, 2005, 7(S1): 75-79.
- [16] 吴启南, 钱大玮, 段金廛. 中药材贮藏过程中的质量变化机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(14): 1904-1908.
- [17] 陈林伟, 秦昆明, 朱艳汇, 等. 中药材产地加工的研究现状及展望 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 602-606.
- [18] Shin H, Bae M J, Choi D, *et al.* Skullcap (*Scutellaria baicalensis*) extract and its active compound, wogonin, inhibit ovalbumin-induced Th2-mediated response [J]. *Molecules*, 2014, 19(2): 2536-2545.
- [19] Chen L L, Verpoorte R, Yen H R, *et al.* Effects of processing adjuvants on traditional Chinese herbs [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(2S): S96-S114.
- [20] 刘斌. 中药炮制过程中化学成分的变化及其机理 [J]. 中草药, 1997, 28(9): 566-568.
- [21] 李丽. 大黄炮制前后物质基础变化规律研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [22] 郭东艳, 柳小莉, 唐志书, 等. 大黄不同炮制品化学成分转移规律研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(18): 2016-2017.
- [23] 罗仁书. 大黄不同炮制方法对其有效成分及临床疗效的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(13): 108-109.
- [24] 李小芳, 罗庆洪, 任文. 延胡索炮制前后生物碱含量测定及镇痛作用的对比研究 [J]. 湖南中医药导报, 2001, 7(5): 253-255.
- [25] 杨波, 纪宏宇, 郑东友, 等. 中药延胡索的炮制工艺和药理作用的研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2017, 35(2): 112-115.
- [26] 杨斌峰. 现代提取分离技术在中药纯化分离中的应用 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(18): 177-178.
- [27] 顾俊菲, 封亮, 张明华, 等. 中药产品“多维结构过程动态质量控制技术体系”构建与应用 (I) [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3613-3617.
- [28] 王秀萍, 常军民, 张富洪. 中药制剂的质量控制与评价研究 [J]. 中国药业, 2006, 15(16): 1-3.
- [29] 王彩虹. 中药多成分药代动力学的新方法和策略研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [30] 邢世华. 基于胃肠道代谢的黄芩、连翘药效物质基础研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [31] 谭光国. 中药四逆汤化学物质组和代谢组学研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [32] Tsaion K. Evidence-based absorption, distribution, metabolism, excretion (ADME) and its interplay with alternative toxicity methods [J]. *ALTEX*, 2016: 343-358.
- [33] 许海玉, 黄璐琦, 卢鹏, 等. 基于体内 ADME 过程和络药理学中药现代研究思路 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(2): 142-145.
- [34] 闫艳, 张敏, 崔小芳, 等. 酸枣仁化学成分体内过程及其质量标志物研究思路探讨 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 299-309.
- [35] 田乐, 狄留庆, 周伟, 等. 中药多组分网络靶点效应 PK-PD 结合模型应用研究与思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(4): 1824-1830.
- [36] Agoram B M, Martin S W, van der Graaf P H. The role of mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modelling in translational research of biologics [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(23/24): 1018-1024.
- [37] 陈畅, 程锦堂, 刘安. 经典名方研发策略 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1814-1818.
- [38] 杨明, 伍振峰, 郑琴, 等. 中药经典名方开发与制剂研究的关键问题 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1590-1592.
- [39] 任平, 黄熙. 新概念药物的源泉之一: 方剂血清靶成分 [J]. 中草药, 2000, 31(8): 637-638.
- [40] 周志锦. 中药有效成分的讨论 [J]. 基层中药杂志, 2001, 15(4): 56-57.
- [41] 林欧文. 中药复方研究思路探析 [J]. 中医药学刊, 2003, 21(8): 1358-1359.
- [42] 陈士林, 刘昌孝, 张铁军, 等. 基于中药质量标志物 and 传统用法的中药饮片标准汤剂传承发展研究思路与建议 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4519-4528.



- [43] 樊启猛, 贺鹏, 李海英, 等. 经典名方物质基准研制的关键技术分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 202-209.
- [44] 刘艳, 章军, 杨林勇, 等. 经典名方物质基准研制策略及关键问题分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 1-9.
- [45] 温川飙, 赵姝婷, 陈菊, 等. 基于区块链的第三代中药追溯平台构建研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(11): 1519-1522.
- [46] 杨洪军, 黄璐琦. 经典名方的研发: 中医药传承发展的突破口之一 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(7): 775-779.
- [47] Kang T G, Dou D Q, Xu L. Establishment of a quality marker (Q-marker) system for Chinese herbal medicines using burdock as an example [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 339-346.
- [48] 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.
- [49] Wang J, Guo Y, Li G L. Current status of standardization of traditional Chinese medicine in China [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 9123103.
- [50] 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.
- [51] 徐冰. 中药制剂生产过程全程优化方法学研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [52] 张娜, 徐冰, 陈衍斌, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 全过程质量控制 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 556-560.

[责任编辑 崔艳丽]