

质量标志物 (Q-Marker) 预测分析途径研究进展

郑荣蕾¹, 戴 静², 何勇志¹, 刘 涛^{2,3}, 徐玉玲^{1*}

1. 成都大学食品与生物工程学院, 四川 成都 610106

2. 成都大学药学院, 四川 成都 610106

3. 四川省抗病毒中药产业化工程技术研究中心, 四川 成都 610106

摘 要: 为不断完善我国中药产品质量标准体系以及现有的评价质量方法, 刘昌孝院士首次提出了质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的概念。众多学者根据 Q-Marker 所应该满足的五原则而预测中药材的 Q-Marker, 现通过对大黄、人参、茯苓等 20 味中药材依据不同的途径预测出的不同的 Q-Marker 研究成果进行总结, 以期对相关研究提供参考。

关键词: 质量标志物; 中药材; 白术; 大黄; 人参; 茯苓

中图分类号: R28 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)09-2566-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.008

Research progress on prediction and analysis approaches of quality markers (Q-Marker)

ZHENG Rong-lei¹, DAI Jing², HE Yong-zhi¹, LIU Tao^{2,3}, XU Yu-ling¹

1. College of Food and Bioengineering, Chengdu University, Chengdu 610106, China

2. School of pharmacy, Chengdu University, Chengdu 610106, China

3. Sichuan Engineering Research Center of Antiviral Traditional Chinese Medicine Industrialization, Chengdu 610106, China

Abstract: Objective In order to continuously improve the drug quality standard system in China and the existing quality evaluation methods, Academician Changxiao Liu proposed the concept of quality marker (Q-Marker) for the first time. Many scholars predicted the Q-markers of Chinese medicinal materials according to the five principles that should be met by Q-markers. This paper summarized the different research results of Q-markers of 20 Chinese medicinal materials, such as Dahuang (*Rhei Radix et Rhizoma*), Renshen (*Ginseng Radix et Rhizoma*) and Fuling (*Poria*), which were predicted according to different ways, in order to provide reference for related research.

Key words: Q-Marker; Chinese medicinal materials; *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*; *Rhei Radix et Rhizoma*; *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Poria*

近年来, 中药材、中成药的质量标准不断完善, 但由于中药成分复杂, 不同的炮制方式、不同的配伍、不同的储存方式等都会导致其质量以及药效存在一定的差异, 因此刘昌孝院士^[1]提出了质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的概念, 旨在为中药材的质量控制提供更多的参考。质量标志物有五大原则: (1) 特有性, 可以体现中药材、饮片、制剂的质量的化学物质, 即可在中药材、饮片或者加工过程中存在的物质; (2) 可测性, 使用标准方法

制备样品, 确证定量、定性; (3) 具有溯源性, 在中药材、饮片的基础上预测制剂的 Q-Marker; (4) 具有中医药理论的关联性, 即遵循具有组方配伍特点的, 以君药为主, 臣、佐、使兼顾的原则; (5) 有效性, 预测出的 Q-Marker 必须具有生物活性、安全性和有效性。

预测 Q-Marker 的基本程序为: (1) 先确定中药材的活性成分, 可通过指纹图谱的建立确定; 也可通过炮制后的活性成分; (2) 确定中药材或中药制剂

收稿日期: 2021-03-02

基金项目: 四川省科技计划项目 (2020YJ0477, 2020ZHC00073) 2020 年四川省大学生创业训练计划项目 (S202011079130X)

作者简介: 郑荣蕾 (1999—), 在读本科生。Tel: 18283510697 E-mail: 1258011944@qq.com

*通信作者: 徐玉玲 (1975—), 女, 硕士, 副教授, 从事中成药开发与再评价相关技术研究。Tel: 13348967508 E-mail: xuyuling@cdu.edu.cn

的药理作用; (3) 基于 Q-Marker 的基本概念, 依据不同的原则对中药材进行 Q-Marker 的预测; 4) 依据相关 Q-Marker 进行质量标准体系以及指纹图谱的建立以及完善。基于 Q-Marker 的概念以及确定 Q-Marker 的 5 大原则, 众多学者从基于植物亲缘学与化学成分的特有性、化学成分有效性、化学成分可测性等几方面对中药 Q-Marker 进行预测分析。

1 基于植物亲缘性与化学成分特有性的 Q-Marker 预测分析

不同的中药材具有不同的特有成分, 而在这类成分变成有效成分之前往往会经过很长的合成过程, 具有一定的生源前体。从植物的亲缘性和化学成分的特有性的途径来预测 20 味中药材与张铁军教授^[2]提出的“传递与溯源”内涵是相适应的。萜类化合物就这一途径来看, 可以作为白术、茯苓、瓜蒌、雷公藤、秦艽、升麻、肉桂、泽泻的 Q-Marker; 萜类化合物是指具有 $(C_5H_8)_n$ 通式以及其含氧和不饱和程度的衍生物, 普遍存在于自然界中, 具有祛痰、发汗、止咳等药效, 根据异戊二烯结构的个数可以分为单萜、倍半萜、二萜、三萜等^[3]。白术的 Q-Marker 被预测为倍半萜类化合物^[4]; 二萜类成分为雷公藤的 Q-Marker^[5]; 由于茯苓中的三萜类化合物容易受地理环境的变化而变化, 因此被预测为茯苓的 Q-Marker^[6]; 同时三萜类化合物也是泽泻^[7]以及瓜蒌的 Q-Marker 之一^[8]; 肉桂的 Q-Marker 为瑞诺烷类二萜^[9]。在植物亲缘性的基础上, 再加上中药材中的某些化学特异性, 可对秦艽和升麻进行 Q-Marker 的预测。由于环烯醚萜苷类具有较强的专属性, 常见于龙胆属植物, 秦艽为龙胆属植物, 可预测环烯醚萜苷类化合物为其 Q-Marker^[10]; 升麻属于升麻族升麻属植物, 环阿尔廷烷型三萜类化合物是升麻属植物的成分, 且与之亲近的其他族未发现, 所以可作为升麻的特异性成分, 为 Q-Marker 的预测提供依据^[11]。苷类成分是由糖或糖衍生物的端基碳原子与另一类非糖物质连接形成的化合物。根据苷元的结构类型分为蒽苷、黄酮苷、强心苷等。C₂₁ 甾体类、强心苷类的物质在杠柳属植物中存在差异性和特异性, 因此, 杠柳属植物香加皮可以选择其作为 Q-Marker^[12]; 姜程曦等^[13]基于黄精中皂苷类成分的差异性和特有性, 将其确定为 Q-Marker 的重要证据; 同时苷类及黄酮类成分被认为是蒲黄的 Q-Marker^[14]。醌类物质中蒽醌类可作为大黄的 Q-Marker 参考成分^[15]; 苯醌类物质可作为当归藤的

Q-Marker^[16]。除了几大类化合物之外, 部分特殊的 Q-Marker 见表 1。

2 基于“有效性”的 Q-Marker 预测分析

同一味中药往往具有不同的药理作用, 不同的中药材也可能具有相同的药效, 因此也会有多种 Q-Marker 的候选物质, 有众多学者从中药材传统的药效对 19 味中药材进行了 Q-Marker 的预测分析, 见表 2。

2.1 基于利水渗湿功效的 Q-Marker 预测分析

利水渗湿是传统的中医理论的表述; 具有健脾益气、燥湿利水的白术, 有研究^[2]表明其存在的苍术酮、芹烷二烯酮、白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III、白术糖复合物 AMP-B 等为其传统药效的重要物质基础以及活性成分, 因此可作为 Q-Marker 的筛选依据^[4]; 茯苓在利水渗湿、止咳化痰方面作用较强, 三萜类化合物与其相符^[6], 可作为 Q-Marker 参考依据; 香加皮可利水消肿、祛风湿, C₂₁ 甾体类、强心苷类、三萜类可为 Q-Marker^[12]的选择提供相关的参考; 泽泻利水渗湿、泄热, 24-乙酰泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 B、泽泻醇 B、多糖类物质^[7]都与其药效皆相关, 可作为 Q-Marker 的主要选择。

2.2 基于清热解毒功效的 Q-Marker 预测分析

许多中药材都具有清热解毒的药效, 其中常含有挥发油等物质。其中, 菊花常用于风热感冒, 其中含有的樟脑、绿原酸等挥发油和苯丙素类化合物^[18]可作为其 Q-Marker 的指标; 升麻不仅可清热解毒, 还可升举阳气, 其含有的升麻酰胺可解热发汗、三萜苷类化合物升麻醇木糖苷还可抑制肝损伤^[11], 因此两类物质皆可作为 Q-Marker 的参考物质; 铁皮石斛多糖、生物碱、酚类或黄酮类等生理活性与铁皮石斛的传统药效相关, 可参考为 Q-Marker^[13]; 香薷中挥发油和黄酮类成分与其头痛发热药效相一致, 可作为香薷 Q-Marker 的选择依据^[17]; 大黄具有解毒凉血、清湿热等传统功效, 体现在抗炎、抗病毒等方面, 基于传统药效发现, 大黄酚、大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄素甲醚等^[15]可作为 Q-Marker 的参考; 诃子传统用于敛肺止咳、降火利咽, 鞣酸质类成分是诃子的主要有效成分, 有研究预测鞣酸质类里的诃子酸、诃黎勒酸和鞣花酸及酚酸类、多糖类和黄酮类化合物^[17]可作为 Q-Marker 的选择之一。

2.3 基于活血功效的 Q-Marker 预测分析

活血方面, 关于 Q-Marker 的预测主要表现在一

表 1 基于植物亲缘学与化学成分特有性的 20 味中药材 Q-Marker 预测分析总结

Table 1 Prediction and analysis of quality Markers of 20 Chinese medicinal materials based on plant phylogeny and chemical component specificity

序号	药材名称	Q-Marker	文献来源
1	白术	倍半萜类	4
2	雷公藤	二萜类	5
3	茯苓	三萜类	6
4	泽泻	三萜类	7
5	瓜蒌	三萜类、木犀草素-3'-O-β-葡萄糖苷、槲皮素-3-O-[α-L-鼠李糖-(1→2)-β-D-葡萄糖基]-5-O-β-D-葡萄糖苷等	8
6	肉桂	瑞诺烷类二萜	9
7	秦艽	环烯醚萜苷类	10
8	升麻	环阿尔廷烷型三萜类	11
9	香加皮	C ₂₁ 甾体类、强心苷类	12
10	黄精	皂苷类	13
11	蒲黄	黄酮类、苷类	14
12	大黄	蒽醌类	15
13	当归藤	苯醌类	16
14	诃子	鞣花酸、没食子酸、诃黎勒酸和诃子酸	17
15	菊花	绿原酸	18
16	铁皮石斛	多糖类（葡甘聚糖和半乳糖葡甘聚糖）	19
17	吴茱萸	柠檬苦素类、生物碱类	20
18	五味子	联苯环辛二烯类	21
19	香薷	香荆芥酚和百里香酚	22
20	郁金及其近缘药材	挥发油类和姜黄素类	23

些治疗外科疾病包括风湿性疾病的中药材中；其中，雷公藤可用于祛风湿、活血通络；当归藤可用于活血补血、强腰膝；蒲黄生品活血化瘀，炒炭后又有止血作用。儿茶素及其类似化合物、亚油酸、维生素 E 为当归藤主要药效基础^[16]；雷公藤多苷、生物碱类、萜类化合物是雷公藤的主要物质基础，可作为筛选 Q-Marker 的参考依据^[16]；黄酮苷类及多糖类、黄酮苷元与鞣质可作为蒲黄的 Q-Marker 的选择^[14]。

2.4 基于止痛功效的 Q-Marker 预测分析

在止痛方面，肉桂可以散寒止痛、补火助阳；秦艽可以祛风湿、止痹痛；吴茱萸可以散寒止痛、降逆止呕；就秦艽而言，现在临床多用于治疗风湿性关节炎，有研究发现獐牙菜苦苷及其衍生物是秦艽治疗关节炎的有效成分^[10]，基于“有效性”来看，可以作为秦艽 Q-Marker 的筛选依据。

3 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

化学成分是否可以检测到，并且易于检测是 Q-Marker 确定的一项重要原则，往往可以通过超高

效液相仪、色谱法、指纹图谱的建立等方法对药材进行定性鉴别、定量测定，最后得出基于化学成分可测性的 Q-Marker 参考依据。有学者基于化学成分的可测性对上述的 18 味中药材进行了预测（表 3）。对于白术的研究来看，大多数可检测的化合物皆为倍半萜类化合物^[4]；大黄中蒽醌类化合物不仅具有专属性还易检测^[15]，因此可将其作为大黄的 Q-Marker；当归藤中，苷类、醌类、黄酮类物质可用高效液相色谱法和紫外分光光度法检测^[16]，可作为 Q-Marker；茯苓中三萜类化合物^[6]，瓜蒌中三萜类、黄酮类成分^[8]，诃子中诃子酸、鞣花酸、诃黎勒酸以及没食子酸^[17]，雷公藤中倍半萜类、二萜类、三萜类和生物碱类成分皆易检测^[5]，因此都可作为筛选 Q-Marker 的依据；可通过毛细管电泳法、紫外分光光度法、高效液相色谱法等多种检测方法对蒲黄中的异鼠李素及其苷类、槲皮素等黄酮醇类成分、多糖类、挥发油、鞣质^[14]5 大类成分进行检测，符合 Q-Marker 可测性的条件，因此可选择作为 Q-Marker；

表 2 基于传统药效的 19 味中药材 Q-Marker 预测分析总结

Table 2 Prediction and analysis of Q-markers of 19 Chinese medicinal materials based on traditional pharmacodynamics

序号	传统药效	药材名称	特殊药效	Q-Marker	文献来源
1	利水渗湿	茯苓	利水渗湿、止咳化痰	三萜类化合物	6
2		香加皮	利水消肿、祛风湿	C ₂₁ 甾体类、强心苷类、三萜类	12
3		泽泻	利水渗湿、泄热	24-乙酰泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 B、泽泻醇 B、多糖类物质	7
4	清热	白术	健脾益气、燥湿利水	苍术酮、芹烷二烯酮、白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III、白术糖复合物 AMP-B	4
5		菊花	清热解毒	樟脑、绿原酸等挥发油和苯丙素类	18
6		升麻	清热解毒、升举阳气	升麻酰胺、三萜苷类化合物升麻醇木糖苷	11
7		铁皮石斛	生津养胃、滋阴清热	铁皮石斛多糖、生物碱、是酚类或黄酮类	19
8		大黄	解毒凉血、清湿热	大黄酚、大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄素甲醚	15
9		诃子	敛肺止咳、降火利咽	鞣质类中诃子酸、诃黎勒酸和鞣花酸及酚酸类、多糖类和黄酮类	17
10		郁金及其近缘药材	行气解郁、清心凉血	挥发油成分（莪术醇、莪术二酮等）、姜黄素	23
11		香薷	头痛发热	挥发油和黄酮类成分	22
12	活血	雷公藤	祛风湿、活血通络	雷公藤多苷、生物碱类、萜类	5
13		当归藤	补血活血、强腰膝	儿茶素及其类似化合物、亚油酸、维生素 E	16
14		蒲黄	生品活血化瘀，炒炭后止血	黄酮苷类及多糖类、黄酮苷元与鞣质	14
15	止痛	肉桂	补火助阳、散寒止痛	肉桂酸、肉桂醛、肉桂多酚、肉桂总黄酮	9
16		秦艽	祛风湿、止痹痛	龙胆苦苷、獐芽菜苦苷及其衍生物成分	10
17		吴茱萸	散寒止痛、降逆止呕	生物碱、苦味素类成分	20
18	补气益精	黄精	补气养阴、润肺健脾	黄精多糖、黄精总皂苷	13
19		五味子	收敛固涩、益气生精	五味子木脂素类、多糖类成分	21

秦艽中环烯醚萜类、木脂素类、黄酮类和三萜类成分^[10]；铁皮石斛中多糖、苷类、黄酮类、生物碱类和挥发性成分^[19]应优先选择作为 Q-Marker；吴茱萸的生物碱、挥发油、黄酮类成分^[20]可定量检测，符合 Q-Marker 的原则；五味子可选择联苯环辛二烯类木脂素类成分五味子醇甲、五味子醇乙、五味子乙素作为 Q-Marker^[21]；强心苷、C₂₁ 甾体、三萜类成分是香加皮 Q-Marker 的主要筛选成分^[12]；从构效关系以及占比量来看，挥发油和黄酮类成分是香薷的主要 Q-Marker 选择^[22]；肉桂醛和肉桂酸、多酚类、黄烷醇类和萜类成分既是肉桂中的有效成分也可测^[9]，可作为 Q-Marker；泽泻中多糖和三萜类成分可作为泽泻的可测性的 Q-Marker 选择^[7]；黄精中多糖和皂苷类可作为 Q-Marker 的选择^[13]。从化学成分的预测来看，大多选择的是简单易测的一大类成分，可以对其特有性成分进行进一步的研究，将可

测性与特有性进行联系，确定出具体的一种成分作为 Q-Marker 的筛选依据。

4 基于药动学（可入血化学成分）的 Q-Marker 预测分析

中药的成分复杂，然而发挥药效的强弱往往需要入血后的浓度等来决定，只有达到一定的血药浓度才能发挥相应的疗效。因此筛选出入血的化学成分及其代谢产物也能作为其质量控制的指标。因此有学者也对包括白术在内的 9 味中药材进行了基于可入血化学成分的质量标志物预测，姚兆敏等^[4]预测白术内酯 III 及其代谢产物为白术的可入血化学成分，王玉等^[15]预测芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚为大黄的可入血化学成分，这些成分被认为是相应药材的 Q-Marker；其他研究者对雷公藤、吴茱萸、诃子等药材的预测结果见表 4。一般认为，多数药物入血后才能产生药效，研究药材可入血化

表 3 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析总结

Table 3 Summary of predictive analysis of Q-markers based on chemical composition testability

序号	药材名称	Q-Marker	文献来源
1	白术	倍半萜化合物	4
2	大黄	蒽醌类成分	15
3	当归藤	苷类、醌类、黄酮类物质	16
4	茯苓	三萜类化合物	6
5	瓜蒌	三萜类和黄酮类成分	8
6	诃子	诃子酸、鞣花酸、诃黎勒酸以及没食子酸、	17
7	雷公藤	倍半萜类、二萜类、三萜类和生物碱类成分	5
8	蒲黄	异鼠李素及其苷类、槲皮素等黄酮醇类成分、多糖类、挥发油、鞣质	14
9	秦艽	环烯醚萜类、木脂素类、黄酮类和三萜类成分	10
10	铁皮石斛	多糖、苷类、黄酮类、生物碱类和挥发性成分	19
11	吴茱萸	生物碱、挥发油、黄酮类成分	20
12	五味子	联苯环辛二烯类木脂素类成分五味子醇甲、五味子醇乙、五味子乙素	21
13	香加皮	强心苷、C ₂₁ 甾体、三萜类成分	12
14	香薷	挥发油和黄酮类成分	22
15	肉桂	肉桂醛和肉桂酸、多酚类、黄烷醇类和萜类成分	9
16	泽泻	泽泻多糖和三萜类成分	7
17	黄精	多糖和皂苷类	13
18	郁金及其近缘药材	挥发油类和姜黄素类成分	23

表 4 基于药动学 (可入血化学成分) 的 Q-Marker 预测分析总结

Table 4 Summary of predictive analysis of Q-markers based on pharmacokinetics (available chemical components in blood)

序号	药材名称	Q-Marker	文献来源
1	白术	白术内酯 III 及其代谢产物	4
2	大黄	芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚	15
3	诃子	没食子酸、诃子次酸、诃黎勒酸、鞣花酸	17
4	菊花	木犀草素-7-β-D-葡萄糖苷和芹菜素-7-β-D-葡萄糖苷	18
5	雷公藤	雷公藤内酯甲、cangoronin、雷公藤三萜酸 A、雷公藤三萜酸 B、去甲黑曼酮酯、直楔草酸、雷公藤甲素	5
6	吴茱萸	吴茱萸卡品碱、二氢吴茱萸卡品碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱、去氢吴茱萸碱、N ¹⁴ -甲酰二氢吴茱萸次碱	20
7	五味子	木脂素类成分	21
8	香加皮	杠柳毒苷等强心苷类成分、杠柳苷等 C ₂₁ 甾体类成分和三萜类成分	12
9	香薷	挥发油成分	22

学成分的 Q-Marker 可对药物临床试验研究提供一定的参考。

5 基于与药性相关的 Q-Marker 的发现与确定

性味归经是中药的重要属性也是中药的独特之处,对于临床诊治、配伍用药具有一定的意义。药性也是中药理论的核心所在,主要包括四气五味、归经、升降浮沉、毒性。其中五味:辛能燥、能散、能润;

苦能泻、能坚;甘能补、能和、能缓;酸能涩、能收;咸能软坚,能凝结,能沉下。不同的味、不同的归经往往决定了一味药材的药性。现在研究常用仿生手段可对药物的味觉、嗅觉进行客观、量化的划分和表征。表 5 中的 19 味药材皆对有关药性进行了 Q-Marker 的预测。从性对其进行了分类,分为性温、性寒、性平;味苦、味辛、味甘。萜类、黄酮

表 5 基于与药性相关的 Q-Marker 预测分析总结

Table 5 Prediction and analysis of Q-markers related to drug properties

药性	药材名称	性味	Q-Marker	文献来源
性温、热、大热	白术	味苦	氨基酸、多糖、维生素	4
	当归藤	味苦、涩	苷类、醌类、黄酮类	16
	吴茱萸	味苦、辛	生物碱、苦味素、挥发油类成分	20
	五味子	味酸、甘	有机酸类和多糖类	21
	香加皮	味苦	强心苷类、三萜类和挥发油类	12
	香薷	味辛	挥发油类成分	22
	肉桂	味辛、甘	挥发油、萜类、黄酮类	9
	菊花	味苦	谷氨酸、脯氨酸、天冬氨酸和吡啶-3-甲酸- β -D-吡喃葡萄糖苷	18
	雷公藤	苦、辛	生物碱类成分	5
	瓜蒌	味苦	三萜类、苷类、生物碱类	8
性寒	升麻	味辛、甘	三萜苷类成分	11
	大黄	味苦	蒽醌类及其衍生物和黄酮类成分	15
	铁皮石斛	味甘	多糖类、黄酮类和挥发性成分	19
	郁金及其近缘药材	味辛、苦	挥发油成分	23
	秦艽	味苦、辛	萜类、黄酮类和挥发油类成分、生物碱、苷类、黄酮类	10
	茯苓	味甘而淡	三萜类、多糖类	6
	诃子	味苦、酸、涩	莽草酸、没食子酸、鞣花酸	17
	蒲黄	味甘	的黄酮类、多糖类、挥发油类成分	14
	黄精	味甘	多糖类和甾体皂苷类	13

类和挥发油类成分是辛味的基础，生物碱、苷类、黄酮类是苦味的基础；三萜苷类成分是药材表现苦寒的物质基础；有机酸是酸味的物质基础；氨基酸、多糖类物质是味甘的物质基础。白术、当归藤、吴茱萸、五味子、香加皮、香薷、肉桂都是性温，其中肉桂性大热，因此可选择挥发油、萜类、黄酮类物质作为其 Q-Marker 的筛选；性寒的药材有菊花、雷公藤、瓜蒌、升麻、大黄、铁皮石斛、郁金及其近缘药材；其中郁金及其近缘药材味辛，有行气解郁之效，常选择挥发油作为其 Q-Marker^[23]；秦艽、茯苓、诃子、蒲黄、黄精性平；诃子味苦、酸、涩，其中含有的莽草酸、没食子酸、鞣花酸被预测为药性方面的 Q-Marker^[17]。

6 基于不同配伍中表达成分的 Q-Marker 预测分析

配伍是指有目的地按病情需要和药性特点，有选择地将 2 味以上药物配合同用。在中药理论中还有“十八反”“十九畏”的说法，即配伍的基本要求。从配伍的预测途径来看，有 6 味中药材进行了

Q-Marker 的预测分析（表 6）。白术在配伍中多起到健脾利水的作用，因此可以将其除湿健脾的药效物质：多糖组分、石油醚组分、挥发油组分^[4]作为方剂配伍 Q-Marker 的参考；茯苓常与解表药、解热药等相配伍，在多方面都具有疗效，茯苓中的多糖成分和三萜类化合物^[6]可作为其 Q-Marker 的筛选参考；雷公藤的不良反应大，往往需要通过配伍来进行削弱，因此雷公藤甲素和雷公藤内酯酮可作为其配伍过程的 Q-Marker^[5]；秦艽与威灵仙等药物配伍后，具有了消炎镇痛等效用，原因在于秦艽中的龙胆苦苷、秦艽碱甲和秦艽碱乙可以促进肾上腺皮质激素分泌^[10]，因此可作为 Q-Marker 的预测指标成分；环阿尔廷烷型三萜及其苷类化合物、酚酸类化合物阿魏酸、异阿魏酸可作为升麻在抗病毒、抗炎方剂中的 Q-Marker 预测^[11]；吴茱萸的主要药效是降逆止呕，因此在方剂中应将降逆止呕成分：吴茱萸碱、吴茱萸次碱、吴茱萸烯、吴茱萸苦素以及吴茱萸挥发油作为其 Q-Marker^[20]。

表6 基于不同配伍中表达成分的 Q-Marker 预测分析总结

Table 6 Prediction, analysis, and summary of Q-markers based on expressed components in different compatibility

序号	药材名称	Q-Marker	文献来源
1	白术	多糖、石油醚、挥发油	4
2	茯苓	多糖成分和三萜类化合物	6
3	雷公藤	雷公藤甲素和雷公藤内酯酮	5
4	秦艽	龙胆苦苷、秦艽碱甲和秦艽碱乙	10
5	升麻	环阿尔廷烷型三萜及其苷类化合物、酚酸类化合物阿魏酸、异阿魏酸	11
6	吴茱萸	吴茱萸碱、吴茱萸次碱、吴茱萸烯、吴茱萸苦素以及吴茱萸挥发油	20

7 基于与新的药效相关的 Q-Marker 的发现及确定

随着科学技术的不断发展,检测手段的不断增加,老药新用的理念被提出,因此许多中药材被开发出其他的新药效,因此也可通过新的药效对 Q-Marker 进行预测和确定,20 味药材中有 16 味通过此途径进行了预测分析(表 7)。中医药在治疗心血管系统、免疫系统、神经系统以及内分泌系统上有着自己特有的优势,尤其是近些年在心血管系统上面更是得天独厚。调血脂、降血压、治疗心血管类疾病的中药材更是被不断的挖掘出来。其中和煥香等^[8]研究指出,瓜蒌中栝楼仁二醇、三萜类成分、

黄酮类化合物对于抗肿瘤、抗炎、心血管类疾病有着不错的疗效,因此可以作为瓜蒌的 Q-Marker;降血压的还有吴茱萸,但其发挥药效的主要成分是生物碱^[20];香加皮中的 C₂₁ 甾体类、强心苷类、三萜类、宝藿苷 I 可用于治疗慢性充血性心力衰竭、心脏性水肿^[12]。菊花、秦艽、香薷、郁金及其近缘药材可用于抗炎、抗肿瘤等免疫性疾病的治疗;肉桂、铁皮石斛、黄精、秦艽可以用于调节血糖,肉桂、铁皮石斛、黄精可以用于糖尿病的治疗,其中黄精适用于气阴两虚型糖尿病^[13]。诃子中含有的有机酸类物质,如酚酸类可以用于胃病的治疗,可以选其作为 Q-Marker。

表7 基于与新的药效相关的 Q-Marker 的发现及确定

Table 7 Discovery and determination of Q-markers related to new pharmacodynamics

保护系统	药材名称	新药效	Q-Marker	文献来源
心血管系统	大黄	抗高血脂	蒽醌类化合物	15
	瓜蒌	抗肿瘤、抗炎、心血管类疾病	栝楼仁二醇、三萜类成分、黄酮类化合物	8
	香加皮	慢性充血性心力衰竭、心脏性水肿	C ₂₁ 甾体类、强心苷类、三萜类、宝藿苷 I	12
	蒲黄	改善心肌缺血	黄酮类及其苷类成分异鼠李素及其苷类、槲皮素	14
	吴茱萸	降血压	生物碱	20
免疫系统	菊花	调节细胞凋亡、抗肿瘤	绿原酸	18
	秦艽	保肝利胆、抗炎、升血糖	龙胆苦苷、獐芽菜苦苷、秦艽碱甲、马钱苷酸	10
	香薷	抗肿瘤、免疫调节	酸性多糖 MP-A40	22
	郁金及其近缘药材	抑郁症、抗炎、抗肿瘤	挥发油类成分、姜黄素	23
	五味子	抗炎、保肝、改善中枢神经系统	木脂素类成分、多糖类成分	21
神经系统	雷公藤	保护神经系统	雷公藤甲素及其衍生物	5
	五味子	抗炎、保肝、改善中枢神经系统	木脂素类成分、多糖类成分	21
	郁金及其近缘药材	抑郁症、抗炎、抗肿瘤	挥发油类成分、姜黄素	23
内分泌系统	秦艽	保肝利胆、抗炎、升血糖	龙胆苦苷、獐芽菜苦苷、秦艽碱甲、马钱苷酸	10
	铁皮石斛	降血糖、抗氧化、降胆固醇	多糖类、生物碱类、黄酮类、芪类	19
	肉桂	糖尿病	肉桂醛、肉桂多酚	9
	黄精	气阴两虚型糖尿病	黄精多糖	13
	白术	止汗	白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III	4
消化系统	诃子	胃病、促生育	鞣质类、酚酸类、多糖类和黄酮类	17

8 基于不同储存条件（温度、时间）化学成分含量变化的 Q-Marker 预测

中药的临床疗效与中药材的质量密切相关，而储存条件如温度、时间等都会直接或间接的影响中药材的质量，因此还能根据不同的储存条件（温度、时间）对中药材的 Q-Marker 进行预测，但由于药材本身性质的不同会导致储存条件的影响大小不同，20 味中药材中有白术、大黄、菊花、香加皮 4 味药（表 8）被进行了不同储存条件下的 Q-Marker

预测。白术中的有效成分苍术酮随温度的变化较大^[4]，因此可选作为 Q-Marker；储存 1~2 年，大黄内的蒽醌类成分含量最高，疗效最好，因此蒽醌类化合物可作为大黄的 Q-Marker 参考^[15]；菊花中的 3,5-*O*-二咖啡酰基奎宁酸、绿原酸、木犀草苷 3 种成分随储存条件的变化，变化最大，因此可作为菊花的储存条件的 Q-Marker^[18]；香加皮中的 4-甲氧基水杨醛随储存时间变化，还需考虑在 Q-Marker 的筛选中^[12]。

表 8 基于不同储存条件（温度、时间）化学成分含量变化的 Q-Marker 预测

Table 8 Prediction of quality markers based on changes of chemical composition in different storage conditions (temperature, time)

序号	药材名称	Q-Marker	文献来源
1	白术（温度）	苍术酮	4
2	大黄（时间）	蒽醌类	15
3	菊花	3,5- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸、绿原酸、木犀草苷	18
4	香加皮	4-甲氧基水杨醛	12

9 基于不同加工方法的 Q-Marker 预测分析

炮制是中药理论中不可或缺的一部分，正确的炮制方法可以改变药材的毒性、属性等，因此不同的加工方法也对中药材的质量有着间接的重要影响，有 4 味药材考虑到了不同加工方法下的 Q-Marker（表 9）。茯苓中的茯苓酸蒸制后含量明显降低^[24]，因此可作为 Q-Marker 的筛选指标^[6]；菊花中含有挥发性物质以及生物碱、多糖等，因此不同

的加工方法对其影响较大，其中木犀草素-7-*O*- β -葡萄糖苷和合欢素最大^[18]，可作为加工方法的 Q-Marker；现在，秦艽的炮制方法主要有清炒和酒炙，环烯醚萜类和黄酮类成分是其加工方法的 Q-Marker 的指标成分^[10]；无论怎么炮制，泽泻的产物皆为三萜类化合物，其中可将 23-乙酰泽泻醇 B、24-乙酰泽泻醇 A、泽泻醇 B、泽泻醇 A^[7]作为 Q-Marker 的选择。

表 9 基于不同加工方法的 Q-Marker 预测分析

Table 9 Predictive analysis of Q-markers based on different processing methods

序号	药材名称	Q-Marker	文献来源
1	茯苓	茯苓酸	5
2	菊花	木犀草素-7- <i>O</i> - β -葡萄糖苷和合欢素	18
3	秦艽	环烯醚萜类和黄酮类成分	10
4	泽泻	23-乙酰泽泻醇 B、24-乙酰泽泻醇 A、泽泻醇 B、泽泻醇 A	7

10 基于不同产区的 Q-Marker 预测分析

中药材的质量还会受产地的影响，同一药材在不同的产地，其有效成分含量也会存在巨大的差异，因此还可以从产区的不同对中药材进行 Q-Marker 的预测。在总结的 20 味中药材中只有杨飞霞等^[10]从不同产区的预测途径分析得出了：秦艽中的龙胆苦苷和马钱苷酸、獐芽菜苦苷、6'-*O*- β -D-葡萄糖基龙胆苦苷、异荛草苷和异牡荆苷 6 种成分随着地域的变化，成分差异较大，因此将上述成分作为秦艽不同产区的 Q-Marker 的主要选择。

11 结语

本文对白术、大黄等 20 味药材通过不同的预测

途径预测出的 Q-Marker 进行了总结，发现有关 Q-Marker 尚存在某些问题有待解决：首先，基于 Q-Marker 确定的五大原则可以做出多个方向的同一药材的 Q-Marker 预测，如何确定 Q-Marker，以及采取什么科学的方法确定 Q-Marker 还有待考察；其次，Q-Marker 还存在有些预测的成分太过广泛，例如三萜类化合物广泛存在于葫芦类中药之中，而对茯苓、瓜蒌等中药材的 Q-Marker 的预测中都含有三萜类化合物，那么如何确定三萜类化合物就是某一中药材的 Q-Marker，还有待进一步研究；第三，同一药材在不同的分类中有不同的 Q-Marker，不同的药材在同一分类中存在相同的 Q-Marker，一味药

材从种植到入药需要经过很多储存、炮制、配伍等多个步骤,那么在这些途径所预测的 Q-Marker 都不相同的情况下,该如何权衡选择 Q-Marker 也有待考究;最后 Q-Marker 确立过后,应当如何验证还需进一步说明。

对于目前存在的问题,结合中药的临床功效,笔者认为可以在中药材不同功效的基础上,针对不同的功效确定其相关 Q-Marker,在临床合用的质量控制方面有针对性地控制;还可以通过加权平均的方法对一种药材不同 Q-Marker 进行综合评分,从而对其质量进行控制;还可以参照一测多评^[25]体系,找出特有成分作为参照,从而对不同的 Q-Marker 进行参比;也可以基于将网络药理学等新的技术方法进行 Q-Marker 的确定与验证^[26]。

Q-Marker 概念的提出是刘昌孝院士对中药质量控制体系思考后提出的具有较高理论价值和实用价值的标志性概念,对于这一成果还需要在符合中医药理论的前提下进行多学科、多方法研究,建立相关的技术指导原则,守正创新,为中医药的创新发展提供支撑。

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] 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): 187-196,186.
- [3] 李传旺,张贺,饶攀,等. 植物五环三萜类化合物生物合成途径研究进展 [J/OL]. 中草药: 1-16[2021-04-02]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20210315.1534.004.html>.
- [4] 姚兆敏,陈卫东,仰忠华,等. 白术研究进展及其质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4796-4807.
- [5] 肖治均,刘传鑫,杨欣欣,等. 雷公藤研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4752-4768.
- [6] 邓桃妹,彭代银,俞年军,等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [7] 张慧娟,龚苏晓,许浚,等. 泽泻药材的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4741-4751.
- [8] 和焕香,郭庆梅. 瓜蒌化学成分和药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4808-4820.
- [9] 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.
- [10] 杨飞霞,王玉,夏鹏飞,等. 秦艽化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2718-2731.
- [11] 黄广欣,龚苏晓,许浚,等. 升麻研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2651-2660.
- [12] 杨雪,李梦雨,颜昌钰,等. 香加皮的化学成分与药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2772-2783.
- [13] 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.
- [14] 陈瑾,郝二伟,冯旭,等. 蒲黄化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4729-4740.
- [15] 王玉,杨雪,夏鹏飞,等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4821-4837.
- [16] 卢森华,甘洋紫,陈勇,等. 当归藤的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(24): 53-58.
- [17] 赵鹿,廖翠萍,杨秀娟,等. 诃子的研究进展及质量标志物的预测 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2732-2744.
- [18] 周衡朴,任敏霞,管家齐,等. 菊花化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4785-4795.
- [19] 奚航献,刘晨,刘京晶,等. 铁皮石斛化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 3097-3109.
- [20] 刘丽,张笑敏,许浚,等. 吴茱萸化学成分和药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2689-2702.
- [21] 任伟光,张翠英. 五味子的研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 3110-3116.
- [22] 姚奕,许浚,黄广欣,等. 香薷的研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2661-2670.
- [23] 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.
- [24] 李习平,庞雪,周逸群,等. 不同加工方法对茯苓及茯苓皮中茯苓酸含量的影响 [J]. 中国药师, 2015, 18(9): 1453-1455.
- [25] 伍蕊嗣,刘涛,梁悦,等. 基于一测多评法的白术饮片成分含量测定 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2018, 37(4): 361-365.
- [26] 姜梦华,孙娥,封亮,等. 中药产品生产全过程动态质量控制技术与发展 [J]. 世界中医药, 2020, 15(15): 2210-2215.

[责任编辑 王文倩]