

• 专 论 •

基于超分子“气析”理论构建中药质量标志物的印迹性新评价体系

李海英^{1,2}, 贺琪珺^{3,4#}, 邓凯文^{3,4}, 李文姣^{1,2}, 潘雪^{1,2,3}, 陈定芳^{1,2}, 王敏存^{1,2}, 周燕子^{1,2}, 肖美凤^{1,2}, 周逸群^{1,2}, 贺福元^{1,2,3,5*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208
2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208
3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208
4. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007
5. 中药药性与药效国家中医药管理局重点实验室, 湖南 长沙 410208

摘要: 安全、有效、可控是药品的3大属性, 建立适宜的中药质量评价体系是保证中药质量可控的基本条件, 攸关中药临床安全有效使用、新药研发和中药产业发展的关键共性问题, 备受中医药领域关注。中药所产生的整体疗效是按中医药理论依法遣药组方对证治疗的结果, 因此, 要构建适宜中药作用特征的质量评价体系就必须遵循中医药理论去解决“中药有效成分群构成比与药效变化不对等”的科学难题。从中药与人体在自然界生物演化的角度考虑, 二者都是生物超分子体, 中医药理论本质上是对人体与自然界“分子社会”交流管控规律的揭示, 药材的生长、炮制、配伍组方和制剂制备而形成的中药成分群的构成比与药效动态变化规律受控于生物超分子“印迹模板”的印迹作用普遍规律, 宜建立以反映“印迹模板”特征的质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 印迹性为指标的质量评价方法。系统梳理单成分化学药和多成分中药质量评价方法的现状, 提出建立以 Q-Marker 为核心的“个体测定, 群体分析, 印迹表征”的中药新型质量评价体系, 解决中药质量控制的关键科学问题和技术难题。

关键词: 中药质量评价; 中医药“气析”理论; 超分子; 印迹性; 印迹模板; 中药; 质量标志物

中图分类号: R282; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)16-4771-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.16.001

Constructing a new quality imprinting evaluation system for traditional Chinese medicine Q-Marker based on supramolecular “qi-xi” theory

LI Hai-ying^{1,2}, HE Qi-jun^{3,4}, DENG Kai-wen^{3,4}, LI Wen-jiao^{1,2}, PAN Xue^{1,2,3}, CHEN Ding-fang^{1,2}, WANG Min-cun^{1,2}, ZHOU Yan-zi^{1,2}, XIAO Mei-feng^{1,2}, ZHOU Yi-qun^{1,2}, HE Fu-yuan^{1,2,3,5}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification for Traditional Chinese Medicine of Hunan Province, Changsha 410208, China
3. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China
4. The First Affinity Hospital, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China
5. Property and Pharmacodynamic Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

收稿日期: 2021-03-18

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81803729); 长沙市科技计划项目 (kq1907137); 湖南省教育厅创新平台开放基金项目 (18K071); 湖南省中医药科研项目 (2021078); 湖南省药学一流学科开放基金项目 (2018YX06, 2020YX13); 湖南省自然科学基金青年项目 (2019JJ50430)

作者简介: 李海英, 在读博士生, 研究方向为中药复方的生物有效性及其新制剂、新技术与新工艺的研究。

Tel: 18569490266 E-mail: 1208666249@qq.com

***通信作者:** 贺福元, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究工作, 共发表专业论文 300 余篇。Tel: (0731)85381372 E-mail: pharmsharking@163.com

#并列第一作者: 贺琪珺, 硕士研究生。E-mail: 844645407@qq.com

Abstract: Safety, effectiveness, and controllability are the three main attributes of medicines. The establishment of a suitable quality evaluation system for traditional Chinese medicine (TCM) is the basic condition to ensure controllable quality of TCM. It is related to the key commonality of the clinical safe and effective use of TCM, the development of new drug, and the development of the TCM industry. The problem has attracted much attention in the field of TCM. The overall curative effect of TCM compound prescription is the result of the treatment of syndromes based on the theory of TCM. Therefore, in order to construct a quality evaluation system suitable for the action characteristics of TCM compound prescriptions, it is necessary to follow the theory of TCM to solve the scientific problem of “the composition ratio of the effective component groups of TCM is not equal to the change in efficacy”. Considering TCM and the human body from the perspective of biological evolution in nature, both are biological supramolecular bodies. The theory of TCM is essentially to reveal the rules of communication and control between the human body and the natural “molecular society”. The composition ratio and the dynamic change rule of the pharmacodynamics of the TCM compound prepared from the growth, processing and compatibility of medicinal materials and the preparation are controlled by the general rule of the imprinting effect of the bio-supramolecular “imprint template”, and it is advisable to establish a quality evaluation method using imprintability of quality marker (Q-Marker) reflecting the characteristics of “imprinting template” for the TCM compound prescriptions as an indicator. This article systematically combs the current status of quality evaluation methods for single-component of chemical drugs and multi-component of TCM, and proposes to establish a new quality evaluation system for TCM with Q-Marker as the core, which was composed of “individual determination, group analysis, and imprinting characterization”, so as to solve the key scientific and technical problems of the quality control of TCM compound prescriptions.

Key words: quality evaluation of traditional Chinese medicine; “qi-xi” theory of traditional Chinese medicine; supramolecules; imprinting; imprinting template; traditional Chinese medicine; quality marker

中药质量评价方法包括感观、化学和生物效应方法。感观评价多凭经验，可靠性差；生物效应评价步骤繁琐复杂，干扰因素多，使用均较少，而化学评价方法稳定、可靠，目前仍为中药质量评价的主流方法。化学评价方法的原理是基于化学成分的生物等效原理^[1]：相同构成比和含量的化学成分具有相同生物等效性，具有相同疗效。然而该原理应用于中药质量评价却受到质疑，即不同构成比和含量的中药却具有相同或相似的临床疗效。譬如金银花与山银花“异原等效”^[2-4]，不同地域鱼腥草注射剂“成分异而效应似”^[5-6]等都出现了不同于经典的单成分生物等效情况，即中药“成分群变化与疗效变化并不一定对等”，成分构成比与含量相同的中药临床疗效固然相同，但成分构成比或含量不同的中药临床疗效不一定不同。

大量实验表明，中药质量评价方法除了经典的单成分含量控制模式外，还应有其独有的评价模式，这是由其多成分间相互作用决定，若唯成分含量控制评价模式很难解决问题，这已成为中医药领域研究者的共识^[7-9]。然而这个“卡脖子”科学技术问题就成了中药质量评价亟需解决的问题。为克服现有质量标准多种不足，提高中药及复方质量一致性、可控性和溯源性，刘昌孝院士^[10]于2016年创造性提出了质量标志物(quality marker, Q-Marker)的新概念，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。Q-Marker 一经提出，使中药质量研究水平有了显著的进步。

前期的系列中医药超分子“气析”理论已被近期的经络循行路线的实体显示初步证实，该理论还揭示中药与人体均为生物超分子体，遵循“印迹模板”自主作用普遍规律。中药材是在自然界生成的生物超分子体，药材炮制与中药制剂制备都适用于生物超分子化学研究，中药成分的动态变化受控于“印迹模板”印迹性规律，可建立以反映“印迹模板”特征的 Q-Marker 印迹性换算体系，解决中药有效成分群“构成比与药效变化不对等”的科学难题。基于中药与人体超分子“印迹模板”“气析”理论，中药药(毒)效是中药成分群与人体经络脏腑“印迹模板”印迹作用的综合表现，可与标准印迹模板分子进行转换、叠加，印迹性可由色谱方法表征出来，反映在总量统计矩零、一、二阶参数之中。本文首先对单成分药物及多成分中药的质量评价方法进行回顾总结，分析其困局，阐明怎样在单成分含量控制质量的基础上构建起适宜中药超分子“印迹模板”印迹作用的质量评价体系，同时寻找到反映“印迹模板”特征的 Q-Marker。

1 化学药和中药质量评价方法的现状

1.1 单成分化学药物的生物等效质量评价方法

单成分化学药物的物质基础、药理作用、理化性质和制备工艺都非常明确，不存在多成分构成比

的问题, 遵循化学成分生物等效的定量药理学规律, 只要建立成分的定性定量分析方法就能很好地评价其质量真伪优劣^[11-12]。评价时, 多强调成分的精准测定的方法学研究, 目前已建立系统的针对目标成分的分析方法, 包括性状、气味、颜色、化学反应、色谱鉴别等定性分析, 以及容量和仪器等定量分析, 但主要关注化学成分定量分析方法^[13]。容量分析法多用于无机化合物定量分析, 如原子吸收光谱可用于金属离子定量分析, 电位滴定法多用于无机物定量分析, 仪器分析常用于有机物定量分析, 以色谱分析为主, 常用方法有气相色谱、高效液相色谱、气质联用色谱、液质联用色谱、毛细管电泳、薄层色谱、荧光分析、标记免疫分析、分子生物学检测技术等方法^[14]。总之, 这些方法都是根据目标成分性质, 按方法学要求建立定性、定量分析方法, 以含量高低为评价指标, 依据化学成分的生物等效性进行药品质量优劣评价, 的确能控制化学药品质量, 其评价方法为国际社会所公认。

1.2 中药物质基础、药理作用不清, 亟需创新质量评价方法

目前大部分中药仍仿照植物药质量评价模式, 采用单一或少数化学指标成分进行质量控制, 不能充分反映中药内在质量和用药特点, 成为制约现代中医药发展瓶颈问题^[7]。“找到有效成分”“合理控制有效成分含量”“建立正确评价指标”是中药质量控制的关键所在, 是保障疗效的核心问题^[15]。为了降低中药质量评价难度, 最早建立以单个有效成分为指标的质量评价体系, 对中药质量控制起到了一定作用, 但弊端众所周知。2000年后又兴起了以指纹图谱为基础的多成分评价方法, 通过相关系数法、聚类分析、夹角余弦法、模糊尖 T-分布法、欧氏距离法、超信息特征数字化评价^[16]及总量统计矩相似度法等多种方法^[17], 先后建立了各种指纹图谱评价方法; 近年又提出了有效成分群^[9]、标准汤剂^[18]、物质基准^[19]、Q-Marker^[20-21]、一测多评^[22]、全息多指标分析等^[23]等众多评价方法; 也有近红外^[24]、电化学^[25]、核磁共振^[26]、蛋白质组学^[27]等新评价方法提出。这些方法为基于中药传统功效、整体观的 Q-Marker、指纹特征谱、谱-效关系、传统鉴定相结合的直接或间接测定成分含量的评价方法, 适合构成比稳定的中药质量评价^[22], 但对于中药材、中药饮片及中药制剂成分构成比和含量变化很大的中药, 就需面对“中药成分构成比、含量

和疗效不对等”的科学问题^[2-6]。譬如对全国 10 省 417 批鱼腥草挥发油进行测定, 共检测 2431 个萜类、醛酮类、脂肪醇、酯类成分, 而只有正壬醇、2-十一酮、 α -愈创木烯、石竹烯、2-十二酮这 5 成分在每批都出现, 而且每批成分构成比都不同, 但都具有相同抗菌消炎作用; 又如金银花与山银花的化学成分研究^[28], 发现二者挥发油(金银花 192 种、山银花 69 种)、环烯醚萜类(金银花 36 种、山银花 13 种)、黄酮类(金银花 21 种、山银花 11 种)、三萜皂苷类、有机酸等成分构成比和含量有差异, 但临床长期混用, 从循证医学的角度考虑, 存在“异原等效”现象^[2]; 又如对 50 批全国不同产地补阳还五汤中的黄芪、当归、川芎、赤芍、桃仁、红花、地龙这 7 味药材 HPLC 指纹图谱进行研究, 其成分峰数目的 RSD 为 12.56%~35.52%; 含量的 RSD 为 22.74%~50.35%, 二者总体 RSD 为 33.53%, 而药效强度的 RSD 为 9.936%, 二者明显不对等^[29]。上述中药材、中药饮片及复方成分群构成比、含量变化与疗效变化不对等问题在中药质量评价中普遍存在, 尤其是单味药材颗粒饮片和经典名方复方制剂的“物质基准”质量评价等, 十分不利于中药产业现代化发展。中药质量评价应有其特有的方法, 需守正创新出高于成分含量分析的质量评价新模式。而由于中药材和人体的生物超分子体属性, 这一研究模式的突破非生物超分子化学莫属。

2 中医药超分子理论为建立中药质量评价方法指明方向

超分子化学是研究分子间非共价键形成超分子的化学。1987 年 Donald J. Cram、Jean-Marie Lehn、Charles J. Pedersen 因对模拟生物中锁钥关系的主体分子研究贡献和 2016 年 Jean-Pierre Sauvage、Sir J. Fraser Stoddart、Bernard L. Feringa 因对分子机器研究的贡献均获得诺贝尔化学奖, 现已成为解决“分子社会”间作用关系的金钥匙^[30-31]。本团队于 2011 年开启了中医药超分子化学研究, 发表了 50 余篇论文, 已形成了中医药超分子“气析”理论^[32]: 人体与中药可以看成是一个由单分子、超分子、聚合超分子及巨复超分子构成的复杂体系。在由小分子构成整个人体有序的超分子过程中, 超分子主体保留了客体小分子的印迹模板, 形成经络脏腑的孔穴通道结构。中药成分吸收入血与组织器官主体分子孔穴通道产生生物超分子印迹作用, 体现出共“印迹模板”特征“气析”作用, 宏观上表现出中医的

经络脏象,产生理、法、方、药基础理论,具有与之相同或相似的“印迹模板”中药分子便构成了中药有效成分;中药有效成分与经络脏腑的印迹作用便形成了中药药性和功效,中药配伍又能显著性地改变这一超分子印迹作用规律。据此可阐释中医药3个重大前沿科学问题,为中医药3个重大工程技术难题提供解决之策,可解析中药复杂体系的生物超分子化学作用模式,可指导创建以印迹性为评价标准的中药质量评价方法,解决关键技术问题^[33]。如在全国417批不同产地鱼腥草挥发油中发现成分含量平均分子连接性指数、一阶总量统计矩、信息熵的“三稳”,而峰数、峰面积、信息量的“三不稳”规律,这提示中药材成分整体会遵循超分子自主作用规律,在“印迹模板”结构和印迹作用上稳定,而修饰成具体成分个体及含量却随域随时随株变化,同时也得到了(类)致敏性与超分子“印迹模板”构成的胶束成分群的构-效(毒)定量关系的初步证明。

3 中药质量评价方法的关键科学技术问题与环节

经上述中医药超分子作用分析,中药质量评价方法关键科学问题是构建有效成分群间印迹性的评价方法,阐明“构成比与药效不对等”及其质量稳定性、均一性、溯源性评价的方法学原理,重在建立质量评价指标、印迹性分析方法和评价参数等关键技术,包括“中药材-饮片-制剂”环节的质量传递性评价方法。

3.1 中药质量评价方法的关键技术问题

3.1.1 中药 Q-Marker (印迹模板) 的确定 目前主要采用与功效关联的数据挖掘、系统生物学、网络药理学、谱效学、网络动力学等数理方法确定 Q-Marker^[34-36]。上述通过大型数据库关联获得的预测结果可浓集成分与靶点作用关系,需进一步通过药效学实验进行验证。谱效学现已成为常用方法,对虚拟信息库获得的多成分与多靶点的量-效关系进行实验验证,可采用相关性、线性、Hill 量-效、对数、效应室及其他复合函数等进行研究^[37-38],体外可采用谱效学,体内可采用网络动力学、谱效动力学进行验证确定,再采用分子模拟、亲和色谱、药物亲和稳定性、芯片、基因敲除、RNA 干扰等方法进行关键成分的确定^[39-42],但要全面完成上述中药的有效性研究目前还相当困难,故提出了依据 5 原则的 Q-Marker 来评价中药质量^[43]。若这个问题采用中医药超分子“印迹模板”印迹作用进行整合,

可极大地降低研究难度,只要建立成分与靶点的“印迹模板”关系,就能将作用同(似)而结构异的成分与标准模板分子即 Q-Marker 的印迹性进行比较,转换折算成 Q-Marker 的作用效应,实现对多成分群、多靶点群的叠加整合^[32]。如吗啡类镇痛药物对脑啡肽的竞争性作用效应可通过阿片受体的 3 点结合空间的“印迹模板”印迹作用将各镇痛药折算成相当于 Q-Marker 吗啡的镇痛效应^[44]。因此,建立“印迹模板”印迹性的测定方法,选择与之结构特征最相似的模板分子为 Q-Marker,将同类成分群按印迹效应系数折算成 Q-Marker 的印迹性评价指标,就可解中药评价指标筛选之难题。本团队前期对补阳还五汤 7 味药材 716 个化学成分进行结构分析,发现与抗缺血性卒中作用有关成分 94 个,构建了与其相关的 70 个靶点的拓扑网络,再对 20 个入血成分与 20 个关键靶点进行整体网络动力学验证研究和“印迹模板”表征,寻找到最小的 Q-Marker (印迹模板)^[19]。“印迹模板”(成分与靶点群)的建立可参考文献方法^[45]。

3.1.2 中药成分的印迹性分析方法的建立 以能体现亲合印迹性的免疫芯片分析法最好^[46],是今后的发展方向之一。由于中药成分抗原的合成、抗体的分离纯化和芯片的制备还不成熟,稳定性差,操作繁琐,并不多用,而色谱法稳定、简便、可靠,若采用质谱绝大多数中药成分可以被检出^[14]。色谱分析不仅能检测单体成分的含量,还能测定单体成分和多成分群间在色谱柱上的印迹作用,不失为中药成分测定较适宜的方法。

3.1.3 中药成分的印迹性评价方法的建立 中药成分在进行色谱分析时,表现为某个分子的某一个基团(印迹模板)随机与色谱固定相进行结合-迁移-解结合-再结合-再迁移等印迹作用,最终综合印迹特征以保留时间的形式体现出来,因此成分的保留时间是衡量成分群间印迹性的综合指标,在中药质量评价中具有重要作用。然而,目前中药质量评价方法却注重成分的含量测定,而保留时间仅供待测成分的定性分析用。但在中药质量评价中,其重要性主要体现在:总量零阶矩表示对应于总成分平均保留时间的印迹作用总量,与药效强度相关;总量一阶矩为成分平均保留时间,相当于印迹作用性质叠加量,与成分群药效作用性质相关;总量二阶矩为平均保留时间方差,反映印迹作用性质离散程度,也就是印迹作用的波动程度,与稳定性、均一

性相关。因此中药评价方法就必须在现有 Q-Marker 含量评价指标的基础上引入印迹性评价指标。

3.1.4 中药指纹图谱总量统计矩（相似度）法的印迹性评价作用 本团队 2008 年建立了总量统计矩（相似度）法^[47-48]：①总量零阶矩为色谱峰面积总量，体现成分群各成分与整体的含量；②总量一阶矩为各色谱峰面积的统计平均保留时间，体现成分群的各成分印迹性与总量平均印迹性；③总量二阶矩为各色谱峰面积的统计平均保留时间的方差，体现各成分的印迹性离散度和总体成分的印迹性的离散程度；④总量统计矩分析法可将总量统计一阶矩、二阶矩转变成正态分布函数，建立总量统计矩相似度。该法能将单成分含量分析、多成分含量分析、单成分印迹性、多成分印迹性、单成分印迹方差、多成分印迹方差有机结合，具加合、统计、偶联、段带和消除干扰性。据此可建立“个体测定，群体分析，印迹表征”的 Q-Marker 新型评价方法。该法已用于补阳还五汤^[49]、金银花和山银花^[50]、鱼腥草^[2]、桃红四物汤^[51]、桑源药材^[52]、芍药甘草汤^[53]、咽饮配方颗粒^[54]、羌活胜湿汤^[55]、丹红注射剂^[56]等中药的质量评价，现已成为中药及其复方指纹图谱定性定量分析的通用工具。除了总量统计矩法外，还有信息熵、信息量、物芯指数（平均含量的

分子连接性指数）用于印迹性的分析^[2,27]；具有去中心化、时序数据、集体维护、可编程和安全可信等特点的区块链分析用于中药质量溯源体系分析，可借鉴用于中药质量分析^[57]。

3.1.5 中药成分印迹性与药效关联 有效成分群间的平均保留时间的变化就意味着构成比的变化、成分群整体印迹性的变化以及药效属性的变化，反之通过建立平均保留时间的评价指标就能控制成分群的构成比和药效属性。分析成分群的总量变化，在平均保留时间不变的情况下，成分群的总量与疗效呈量-效关系，同时还要分析各成分保留时间的离散程度即方差，会影响到疗效波动性，也就是稳定性和均一性。将上述方法得到的成分印迹性与药效靶点进行回归，建立“印迹模板”的定量“构-效-印”关系，阐明“构成比与药效不对等”及“印迹性与药效对等”的科学原理。如补阳还五汤尽管各药材指纹图谱的成分数、峰面积变化大，但其总量一阶矩（平均印迹性）的总体 RSD 为 12.47%，与药效 RSD 变化接近，说明补阳还五汤药效变化与平均保留时间变化相关，存在“构-效-印”关系，这一关系后来又被化学药物“印迹模板”特征与脑梗死面积减少定量关系所证明^[58-59]。

中药 Q-Marker 的印迹性新评价体系研究路线如图 1 所示。

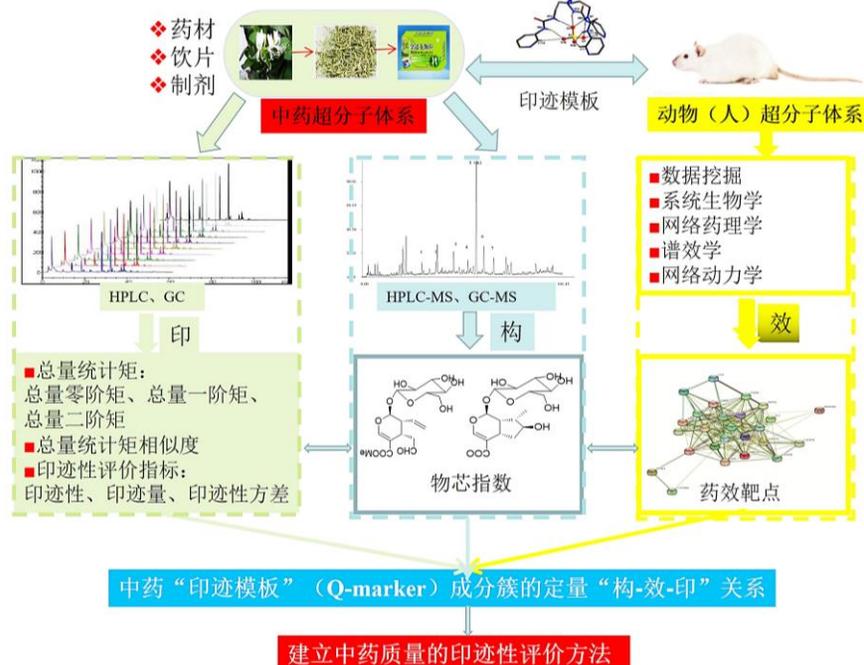


图 1 基于超分子“气析”理论的中药 Q-Marker 的印迹性新评价体系研究路线

Fig. 1 Research route of a new imprinting evaluation system for Q-Marker of traditional Chinese medicine based on theory of supramolecular “qi-xi”

3.2 中药制备关键环节的质量评价

3.2.1 中药材生产环节质量受地域和遗传影响 中药常出现“异原同药”和“同原异药”的入药情况^[3,51]。同一药材受遗传、产地、气候、年降雨量、病虫害、农残留、生长年限、采收时间、入药部位、产地加工方法等多因素影响^[16-18]，呈现“印迹模板”稳定和随株随域随时变化的道地性，是中药质量评价的源头，也是最为困难的环节^[19-21]。

3.2.2 中药饮片炮制、制剂制备受制药工艺的影响 中药炮制、制剂制备都是对中药超分子体的制药工序^[60-61]，受其制备工艺影响，炮制受火候、制剂受勾兑投料方式和提取工艺的影响，呈现“印迹模板”稳定和随法变化，也是中药质量评价关注的环节。

3.2.3 中药质量溯源性评价 对药材加工、炮制及制剂全过程进行质量溯源性评价，建立中药从“药材-饮片-制剂”的质量传递性评价方法，包括各环节指纹图谱段带总量统计矩、区块链分析等。

4 结语

综上所述，中药为生物超分子体，“印迹模板”印迹作用贯穿于中药材生长、饮片炮制、制剂制备和临床药效全过程，呈现出成分群印迹稳定和随域随法的动态可变性，只有根据成分群“印迹模板”印迹性作用规律，实现成分间印迹性作用大小的转换叠加，才能建立起以 Q-Marker 印迹性为评价指标的中药质量评价体系，解决关键科学技术问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘月波, 章小敏, 仇凤梅, 等. 中药配方颗粒与传统汤剂化学成分等效性研究进展 [J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(1): 73-75.
- [2] 贺福元, 贺红, 邓凯文, 等. 借超分子“印迹模板”的自主作用解开金(山)银花纷争 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1152-1160.
- [3] 刘惠, 贺红, 朱志飞, 等. 金银花与山银花体外印迹等效性的研究 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 829-835.
- [4] 肖美凤, 刘文龙, 周晋, 等. 金银花和山银花的研究现状及质量控制的关键问题 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4905-4911.
- [5] 肖美凤, 张雨恬, 杨岩涛, 等. 基于鱼腥草挥发性成分动态性的中药制剂“印迹模板”一致性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 150-155.
- [6] 周燕子, 王敏存, 贺玉婷, 等. 鱼腥草挥发油体外代谢通用客体“印迹模板”研究 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 75-81.
- [7] 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.
- [8] 吕玥, 汤湧, 李立言, 等. 中药复方制剂质量控制体系的研究进展 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(1): 170-172.
- [9] 杨华, 齐炼文, 李会军, 等. 以“等效成分群”为标示量的中药质量控制体系的构建 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 510-513.
- [10] 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.
- [11] Basharat F, Jamal N, Hanif M, *et al.* Use of bioequivalence tests and its properties under different sampling techniques [J]. *Asian J Adv Res Rep*, 2020: 36-45.
- [12] Sullivan J O, Blake K, Berntgen M, *et al.* Overview of the European medicines agency's development of product-specific bioequivalence guidelines [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(3): 539-545.
- [13] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 315-316.
- [14] 刘洁, 李月婷, 陈奕君, 等. 高分辨质谱数据处理策略在中药体内成分检测和表征中的应用进展 [J]. 药学学报, 2021, 56(1): 113-129.
- [15] 王帅, 包永睿, 李天娇, 等. 中药质量评价关键问题与分析方法探讨 [J]. 分析测试学报, 2021, 40(1): 132-138.
- [16] 孙国祥, 闫波, 侯志飞, 等. 中药色谱指纹图谱评价方法研究进展 [J]. 中南药学, 2015, 13(7): 673-681.
- [17] 杨岩涛, 吴春英, 刘文龙, 等. 不同相似度法对当归补血汤指纹图谱分析的比较研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1431-1435.
- [18] 张水寒, 梁雪娟, 刘浩, 等. 中药标准煎液科学问题的探讨 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(17): 3275-3281.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Yang W Z, Zhang Y B, Wu W Y, *et al.* Approaches to establish Q-markers for the quality standards of traditional Chinese medicines [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(4): 439-446.
- [22] 胡瑞雪, 梁元昊, 徐文丽, 等. 一测多评法在中药中的应用及研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(11):

- 1968-1979.
- [23] 林朝展, 李宝晶, 韩立炜. 从近5年国家自然科学基金资助项目浅谈中药质量评价研究现状 [J]. 中草药, 2020, 51(2): 281-286.
- [24] 杨越. 基于近红外光谱技术的中药生产过程质量控制方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [25] 贾广成, 王海霞, 叶瑞平, 等. 电化学振荡指纹图谱在中药质量控制中的应用进展 [J]. 中草药, 2019, 50(20): 5064-5070.
- [26] 赵璇, 张留记, 李孟, 等. 核磁共振光谱在中药学领域应用概况 [J]. 中医学报, 2019, 34(8): 1638-1641.
- [27] 刘霞, 王映红. 基于NMR的代谢组学技术在药用植物研究中的应用 [J]. 药学学报, 2017, 52(4): 541-549.
- [28] 肖美凤. 金(山)银花清热解毒“异质等效”超分子客体特征研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [29] 雷虹. 补阳还五汤复方稳态投料量的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [30] Lehn J M. Supramolecular chemistry: Receptors, catalysts, and carriers [J]. *Science*, 1985, 227(4689): 849-856.
- [31] Liu W L, Zhang X L, Fan S Q, *et al.* A novel concept of Q-markers: Molecular connectivity index [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 36-40.
- [32] 贺福元, 邓凯文, 樊启猛, 等. 基于中医药超分子“气析”理论破解中医药重大科学问题和工程技术难题 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5381-5388.
- [33] 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.
- [34] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [35] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [36] 韩森, 吕爱平, 李健, 等. 网络药理学在中药药性理论研究中的应用概述 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1): 127-130.
- [37] 许海玉, 杨洪军. 中药整合药理学 [M]. 北京: 科学出版社, 2021: 181-184.
- [38] Wu Z R, Lu W Q, Yu W W, *et al.* Quantitative and systems pharmacology 2. In silico polypharmacology of G protein-coupled receptor ligands via network-based approaches [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 400-413.
- [39] Zong N S, Kim H, Ngo V, *et al.* Deep mining heterogeneous networks of biomedical linked data to predict novel drug-target associations [J]. *Bioinformatics*, 2017, 33(15): 2337-2344.
- [40] Cataldo R, Ciriaco F, Alfinito E. A validation strategy for in silico generated aptamers [J]. *Comput Biol Chem*, 2018, 77: 123-130.
- [41] 赵晶, 申凯, 寇俊萍, 等. 天然活性成分作用靶点识别及确证方法的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(17): 3369-3372.
- [42] Yang P, He H F, Xu S F, *et al.* Potential molecular target prediction and docking verification of Hua-Feng-Dan in stroke based on network pharmacology [J]. *Evid-Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 8872593.
- [43] 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.
- [44] Simantov R, Snyder S H. Morphine-like peptides in mammalian brain: Isolation, structure elucidation, and interactions with the opiate receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73(7): 2515-2519.
- [45] 李海英, 潘雪, 王敏存, 等. 基于超分子“气析”理论定量整合与验证中药成分及靶点群 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, [2021-07-26]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20211149>.
- [46] 贺福元, 邓凯文, 曾姣丽, 等. 中药及复方全成分群快速高通量测定技术的现状及免疫芯片综合法 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(20): 3164-3168.
- [47] 贺福元, 邓凯文, 黄胜, 等. 总量统计矩标准相似度数学模型的建立及应用研究 [J]. 药学学报, 2013, 48(9): 1453-1458.
- [48] 贺福元, 周宏灏, 邓凯文, 等. 指纹图谱的一种定性定量研究新方法: 总量统计矩分析法 [J]. 药学学报, 2008, 43(2): 195-201.
- [49] 周晋, 邓凯文, 贺福元, 等. 总量统计矩分析法定性定量分析补阳还五汤提取物 HPLC 指纹图谱 [J]. 中药材, 2012, 35(1): 133-137.
- [50] 刘惠, 杨姣, 朱志飞, 等. 基于总量统计矩分析法的金银花、山银花 HPLC 指纹图谱评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 132-139.
- [51] 李海英, 贺鹏, 樊启猛, 等. 桃红四物汤 HPLC 指纹图谱的总量统计矩及一次稳态投料量分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 37-43.
- [52] 朱志飞, 刘金玲, 樊启猛, 等. 基于指纹图谱段带总量统计矩法和信息熵的桑源药材成分比较分析研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(10): 2547-2555.
- [53] 贺鹏, 樊启猛, 李海英, 等. 古代经典名方芍药甘草汤

- 质量稳定性与传递性研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(5): 1123-1126.
- [54] 王芳芳, 吴瑾瑾, 曹迪, 等. 总量统计矩法与主成分分析对利咽饮配方颗粒 HPLC 指纹图谱的研究 [J]. 中国药师, 2020, 23(1): 58-61.
- [55] 梁慧慧, 文雯, 余格, 等. 羌活胜湿汤的质量稳定与传递规律研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(1): 75-78.
- [56] 周惠芬, 何昱, 艾进超, 等. 丹红注射液主要有效成分配伍在脑缺血再灌注大鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2016, 47(20): 3656-3661.
- [57] 施明毅, 刘崇玉, 温川飙, 等. 基于区块链与 NB-IOT 物联网的中药材流通质量追溯系统的设计与研发 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(17): 4267-4272.
- [58] 陈思阳, 王韧, 李文姣, 等. 治疗脑梗死类药物结构拓扑指数与脑梗死面积关联性的研究 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(16): 1305-1310.
- [59] 樊启猛. 补阳还五汤成分靶点作用域的网络动力学研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [60] 周逸群, 陶叶琴, 邱云, 等. 中药炮制的超分子化学机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3496-3500.
- [61] 周晋, 刘惠, 肖美凤, 等. 基于超分子“印迹模板”的中药成药性及制剂修饰研究策略 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4205-4211.

[责任编辑 潘明佳]