

• 中药饮片 Q-Marker 专栏 •

中药饮片质量标志物 (Q-Marker) 研究策略

薛蓉¹, 张倩¹, 陈鹏¹, 屈凌芸¹, 秦宇雯¹, 梅茜¹, 季德¹, 张伟^{1,2}, 李林¹, 毛春芹¹, 陆兔林^{1*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012

摘要: 中药饮片作为中药产业链的中间环节, 具有承前启后的作用, 为了保证其质量可控, 引入反映中药临床安全性、有效性的质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 概念, 建立中药饮片专属性质量控制与评价体系。中药 Q-Marker 在药材、制剂等方面已有较多研究, 饮片的 Q-Marker 研究亦逐渐引起重视, 但尚缺乏对饮片质量的专属性系统研究。对中药饮片质量的影响因素以及中药饮片 Q-Marker 在物质基础识别、药理药效、性味归经、炮制机制、质量评价与控制等方面的研究进展进行梳理, 形成以炮制机制和复方配伍为关键点的中药饮片 Q-Marker 研究策略, 以期对中药饮片 Q-Marker 研究提供理论依据, 提高中药饮片质量控制水平。

关键词: 中药饮片; 质量标志物; 物质基础; 质量控制与评价; 炮制机制; 临床配伍

中图分类号: R283; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)05-1285-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.05.001

Research strategy on quality marker (Q-Marker) of traditional Chinese medicine decoction pieces

XUE Rong¹, ZHANG Qian¹, CHEN Peng¹, QU Ling-yun¹, QIN Yu-wen¹, MEI Xi¹, JI De¹, ZHANG Wei^{1,2}, LI Lin¹, MAO Chun-qin¹, LU Tu-lin¹

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

Abstract: In order to control the quality of Chinese herbal pieces which play a role of connecting the past and the future, as the intermediate link of traditional Chinese medicine (TCM) industry chain, the concept of quality marker (Q-Marker) reflecting the safety and effectiveness of TCM was applied to establish the quality control and evaluation system for traditional Chinese medicine decoction pieces. Q-Marker of TCM has been widely used in the study of Chinese medicinal materials and TCM preparation, but the specific research on the quality of traditional Chinese medicine decoction pieces is lacking. By summarizing the influence factors, the application of Q-Marker in the substance basis identification, medicinal effect, flavor and meridian tropism, processing mechanism and quality evaluation and control, the research strategy with processing mechanism and formulation composition as the key points was proposed, which is to provide theoretical foundation for Q-Marker and improve quality control level of traditional Chinese medicine decoction pieces.

Key words: traditional Chinese medicine decoction pieces; quality marker; material basis; quality control and evaluation; processing mechanism; clinical compatibility

中药饮片是中药材经炮制而成的临床处方用药。中药饮片作为中医药的重要组成部分之一, 在中医药的防病治病中发挥重要作用, 但中药饮片面临着炮制机制不明确, 饮片质量不可控等诸多问题。

收稿日期: 2021-11-02

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1707000); 国家自然科学基金项目 (82173975)

作者简介: 薛蓉, 女, 博士研究生, 主要从事中药炮制及中药饮片质量标准研究。E-mail: xuerong93@126.com

*通信作者: 陆兔林, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药炮制及中药饮片质量标准研究。E-mail: ltl2021@njucm.edu.cn

随着中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的提出, 为中药饮片的质量控制提供了借鉴。中药 Q-Marker 是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^[1]。中药 Q-Marker 的提出为中药质量研究指明了方向, 也为中药饮片的质量控制提供了参考^[2]。

随着中药饮片生产应用规模逐步扩大, 品种混淆、掺伪掺假、染色硫熏等问题时有发生, 而中药饮片质量影响因素众多, 药材原料、采收加工、炮制过程、包装贮藏运输等环节的有效控制缺一不可, 同时专属性饮片质量标准的不完善和不健全也导致中药饮片的质量控制缺乏有效保障^[3-7]。中药 Q-Marker 符合中医药整体系统的理念, 适用于中药饮片专属性和系统性研究, 在中药饮片中的应用也有了长足的发展。通过基于炮制前后、药效、药性对中药饮片 Q-Marker 的识别、炮制减毒增效机制的研究、中药饮片质量评价等, 一定程度上促进了中药饮片 Q-Marker 的研究, 但缺乏研究的系统性和饮片的专属性。如何整合中药饮片 Q-Marker 的相关研究, 形成中药饮片 Q-Marker 的专属性研究策略, 是中药饮片研究面临的重大问题, 也是制约中药饮片 Q-Marker 发展的重要因素。

1 中药饮片质量影响因素

中药材、中药饮片、中成药共同构成中药产业链的三大支柱, 中药饮片位于中心环节, 不仅受中药材质量的影响, 还关系到中成药质量, 进而影响临床治疗效果^[8-9]。然而, 中药饮片品种繁多, 生产过程复杂且各具特色, 导致中药饮片影响因素众多, 见图 1。

1.1 药材原料

中药材是中药饮片的原料, 药材质量是保障饮片质量的必要条件。中药多数为植物药, 受不同生长环境影响, 自身所含有效成分有较大不同。此外, 近年来随着气候变化、山林开垦等, 对植被的生长环境造成了很大的破坏, 致使部分品种的大量减产甚至濒临灭绝, 中药材资源现状不容乐观^[10-12]。现阶段多数中药材主要为人工栽培, 而研究发现人工种植无法保障植物所需地理环境、气候条件、土质矿物质及土层微生物菌群等生长条件, 影响植被生长, 导致人工种植的中药材从源头上药效就难以保

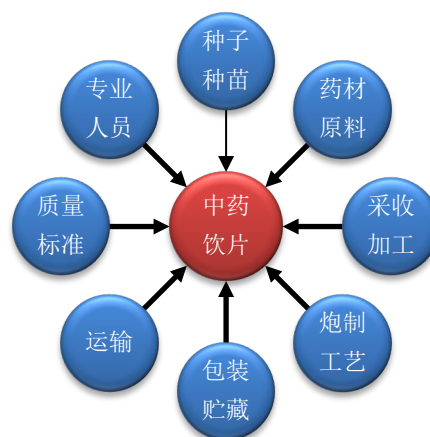


图 1 中药饮片质量影响因素

Fig. 1 Influencing factors of quality of traditional Chinese medicine decoction pieces

障, 从而影响中药饮片的质量^[13]。中药材的质量从源头上对饮片的质量产生影响, 没有优质的药材, 中药饮片的质量就无法保障。

1.2 炮制工艺

中药材必须炮制成饮片才能入药, 主要目的是减少药物毒性、增强疗效、改变药性、矫味矫臭等, 是中医药临床应用的特色。但是“炮制不及则功效难求, 太过则性味反失”, 炮制工艺的规范化和标准化是保障饮片质量的前提。中药炮制方法繁多, 包括净制、炒法、炙法、煨法、蒸煮燂法、复制法等, 还有许多地方特色炮制方法及临方炮制品种, 这就对操作人员提出较高的要求, 也是中药饮片质量控制的关键一环^[13-14]。近年来随着现代中医药的加速发展, 许多新型炮制设备被引入中药饮片生产制造, 智能化、产业化生产必然成为中药饮片未来发展趋势^[15-16], 但对中药饮片炮制工艺及炮制机制的相关研究仍然任重道远。

1.3 饮片专属性质量标准缺失

中药饮片质量标准缺乏专属性、系统性, 这从终端影响了饮片质量控制。现阶段主要有国家标准和地方标准, 包括《中国药典》《全国中药饮片炮制规范》《各省市中药饮片炮制规范》等。《中国药典》中收载的饮片质量标准多数与药材标准同质化严重, 缺乏专属性, 还存在部分饮片未收载, 仅可通过地方部门进行标准制定的情况。饮片专属性的欠缺导致经验判断甚至粗制滥造, 对饮片质量的可控性、规范性产生重要影响^[17-18]。缺乏标准的规范, 则质量控制无从谈起, 中药饮片专属性的建立是控制饮片质量的必要条件。

1.4 其他因素

此外, 种子种苗、重金属及有害元素的残留、采收加工、包装、贮藏、运输、管理人员专业知识掌握程度等均会对中药饮片的质量产生影响^[19]。

中药饮片处于中医药产业链的中间环节, 具有承前启后的作用, 对其进行有效的质量控制就显得尤为重要。

2 中药饮片 Q-Marker 研究现状

随着中药饮片行业的日益发展, 对中药饮片进行有效质量控制的需求迫在眉睫。中药 Q-Marker 的提出有利于建立中药全过程质量控制及质量溯源体系, 体现了中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度^[20-21]。基于中药 Q-Marker 的研究思路与饮片本身特点相结合的中药饮片 Q-Marker 的研究 (图 2), 极大地促进了中药饮片产业的发展^[22]。

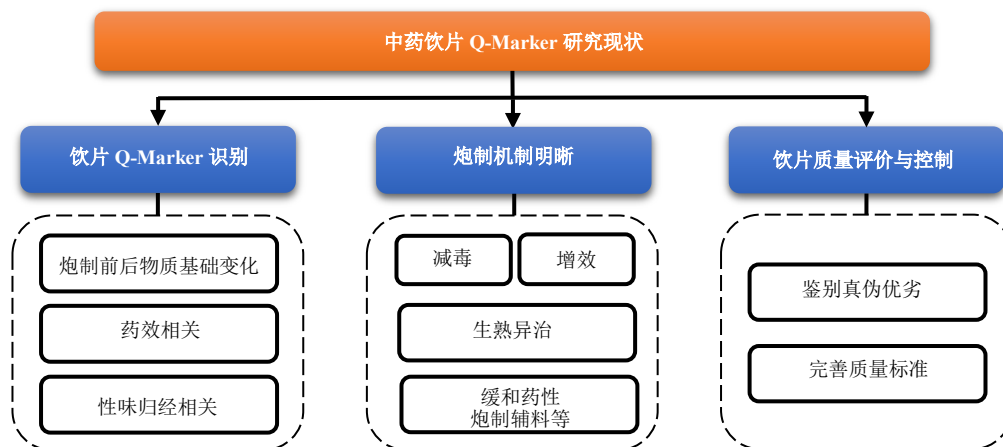


图 2 中药饮片 Q-Marker 研究

Fig. 2 Study on Q-Marker of traditional Chinese medicine decoction pieces

2.1 中药饮片 Q-Marker 的识别

随着中药饮片 Q-Marker 研究的不断深入, 如何有效识别中药饮片 Q-Marker 是目前研究的重要环节。中药饮片在炮制过程中物质基础的变化、饮片的药效及性味归经等, 往往是探究饮片质量的关键点, 也是识别与明确饮片 Q-Marker 的有效途径。

2.1.1 与炮制前后物质基础变化相关的 Q-Marker 识别 中药炮制过程中成分的变化是探究中药炮制机制的物质基础条件, 而且差异性成分为饮片 Q-Marker 的筛选提供参考, 可初步明确为饮片的 Q-Marker。现已有许多相关研究, 应用超高效液相色谱联用串联四极杆飞行时间质谱 (UPLC-Q/TOF-MS)、气相色谱-质谱 (GC-MS)、核磁共振 (NMR) 等技术分析筛选中药炮制前后差异性成分, 甚至进一步分析炮制过程有效成分的动态变化^[23-24]。郝敏等^[25]通过对饮片炮制前后化学物质组的辨识, 从成分、含量、成分比例 3 个方面的物质基础差异, 识别出体现炮制作用的成分作为饮片的候选 Q-Marker。Tao 等^[26]通过 UHPLC-MS/MS 技术结合化学计量学方法定量分析不同批次的生续断和酒续断, 发现不同炮制品的含量差异性成分, 这些具有

含量差异的成分可能是生续断和酒续断饮片的 Q-Marker。同样, Zhu 等^[27]采用 UHPLC-Q-TOF-MS 方法对酒蒸前后的大黄饮片中多种化合物进行了分析比较, 炮制前后发生显著变化的成分可能与炮制后大黄泻下作用改变密切相关, 可能作为体现饮片有效性的 Q-Marker。通过应用现代分析方法, 对炮制前后的饮片进行分析比较, 从炮制前后物质基础种类及含量的变化可初步预测饮片 Q-Marker 并辨别不同炮制品, 实现对中药饮片有效专属的质量控制。

2.1.2 与药效相关的 Q-Marker 识别 中药一般选择具有一定特征性、含量高的成分作为质量控制的指标, 但往往缺乏与疗效及功能属性相关联, 也没有贯彻中医药整体性和系统性的特点。代谢组学通过将成分与药效有机结合, 从细胞模型、离体器官、整体动物等水平, 将内源性物质与外源性成分相互关联, 从整体水平研究饮片质量。血清药物化学、药动学/药效学、网络药理学及分子对接等也为中药药效机制研究提供有效手段^[28-32]。王亮等^[32]通过体外肝毒性指标和流式细胞分析、网络药理学预测、液相色谱-质谱 (LC-MS) 定性分析, 研究确认吴茱萸水煎液的肝毒 Q-Marker, 为后续证候背景下的效

毒验证提供化学物质背景信息,也为吴茱萸饮片 Q-Marker 的研究提供参考。陈洋等^[33]通过谱-效学评价及正交偏最小二乘 (orthogonal partial least squares, OPLS) 分析发现吴茱萸中可能具有镇痛和止呕作用的药效成分,可以考虑作为吴茱萸的 Q-Marker。通过中药饮片药效成分的研究识别 Q-Marker,更能体现 Q-Marker 作为有效性、安全性的标示物质的作用。

2.1.3 与性味归经相关的 Q-Marker 识别 中药饮片的性味归经是其特征属性,也是临床辨证用药的依据之一,可作为筛选饮片 Q-Marker 的参考因素。结合文献分析发现^[34],厚朴中的生物碱类、苷类和挥发油类成分是其辛味和苦味的主要物质基础,可从厚朴的性味归经着手对其“发汗”前后的 Q-Marker 进行筛选。梔子中的环烯醚萜类、单萜类、二萜类、三萜类成分是其“苦味”的主要物质基础,作为梔子 Q-Marker 选择的重要依据^[35]。瓜蒌味苦,性寒,其主要含有黄酮类与三萜类化合物,结合网络药理学发现这些成分可作为瓜蒌饮片潜在的 Q-Marker^[36]。基于性味归经对中药饮片 Q-Marker 的识别,将饮片质量的研究与中医临床应用紧密结合,更具有系统性理念和现实性意义。

2.2 基于 Q-Marker 的中药炮制机制的明晰

Q-Marker 是中药饮片安全性、有效性的标示性物质,而中药饮片通过炮制达到减毒增效的目的,因此中药饮片炮制机制的研究是识别饮片 Q-Marker 的有效途径,而 Q-Marker 的研究对中药炮制机制的明晰也具有重要意义^[37]。中药炮制机制的研究应当充分利用现代科学技术和方法,从中药“整体观”的角度出发,以建立基于 Q-Marker 的不同炮制品的质量标准为落脚点,这对中药饮片的炮制过程和临床应用也具有重要指导作用。将 Q-Marker 研究与炮制减毒增效相结合,能有效提高中药饮片质量研究的专属性。

2.2.1 减毒 对于毒性中药往往需经炮制达到减轻毒性的目的后应用于临床。基于中药饮片 Q-Marker 的研究思路,通过对饮片物质基础变化的研究,可初步对中药炮制减毒机制进行探究。乌头通过炮制减轻毒性,对炮制前后的乌头样品进行质谱分析,发现水加热处理后乌头的主要毒性成分双酯型生物碱发生转换,其含量明显降低^[38-40]。这对乌头饮片 Q-Marker 的预测识别及乌头炮制机制明晰都有一定的参考价值。甘遂在醋制过程中二萜类成分与醋

酸发生置换反应生成酰化二萜,使甘遂的水溶性成分含量降低,从而毒性降低达到减毒的目的,这对甘遂饮片安全性标示物质选择提供了参考^[41-42]。中药炮制减毒是中药炮制的主要目的之一,是保障中药饮片临床安全性的有效手段,也是中药饮片 Q-Marker 识别的有效途径。

2.2.2 增效 中药饮片炮制增效物质基础研究对炮制机制明晰及饮片 Q-Marker 识别都具有一定的参考价值。对山茱萸黄酒加热蒸制前后的样品进行比较分析,发现其中的主要成分均发生了明显的变化,5-羟甲基糠醛的含量明显增加,炮制前后药效的改变可能与这些成分的含量变化密切相关,是山茱萸炮制增效机制的一部分^[43],也为山茱萸 Q-Marker 的识别提供参考。中药通过炮制增强药效,而物质基础的变化是其发挥作用的关键,也是标示中药饮片有效性的标志物。

2.2.3 生熟异治 中药通过炮制能改变药性,扩大药物的使用范围。在传统中医临床中,“饮片入药,生熟异治”。五味子的生品、酒制、醋制炮制品化学成分均有差异,临床治疗中也有所区分^[44-45]。苏联麟等^[46]通过 UPLC-Q-TOF/MS 技术结合多元统计分析,快速筛选鉴别生、醋五味子中潜在的化学标记物,发现五味子醋制前后的木脂素类等成分发生了显著变化,识别得到五味子潜在的 Q-Marker,也为五味子醋制保肝的效应物质基础研究指明了方向。基于“生熟异治”的中药饮片专属性 Q-Marker 研究,可为“生熟”饮片的质量控制及不同药效机制(异治)研究提供参考。

2.2.4 其他 中药炮制不仅能起到减毒增效、改变药物性味的作用,还能缓和药性,产生新的药效,不同的辅料也能产生改变药性增强药效的作用。中药必须经过炮制才能满足中医辨证施治、灵活用药的要求。中药炮制是保证临床用药安全有效的重要手段, Q-Marker 的研究对中药炮制机制的明晰及中药饮片炮制过程的质量控制都具有重要意义。

2.3 基于 Q-Marker 的中药饮片质量控制与评价

中药饮片是成方制剂及临床应用的直接原材料,其 Q-Marker 的研究是实现饮片质量控制、建立饮片质量标准的基础。通过对 Q-Marker 的研究,可整体评价中药饮片的真伪优劣,可有效鉴别同一药材的不同炮制品,同时可建立完善的中药饮片质量标准^[47]。郝敏等^[48]基于 Q-Marker,完善了莪术饮片的质量标准,提供了评价与控制莪术饮片质量的新思路。中药

饮片 Q-Marker 的提出, 有利于完善饮片专属性的质量标准, 建立中药饮片全程溯源及质量控制体系。

2.4 中药饮片 Q-Marker 研究存在的不足

作为连接药材、制剂和临床应用的中间环节, 中药饮片的质量控制至关重要。中药饮片 Q-Marker 作为质控指标的最佳选择, 如何体现饮片的专属特点, 如何有机结合炮制过程与饮片质量控制, 如何保证其临床应用安全有效, 充分发挥科学研究与产业结合的作用, 仍是一个不断探索和完善的过程。

3 中药饮片 Q-Marker 的研究策略

中药饮片作为临床处方用药或中成药生产的原料药, 在中药全产业链中的地位不言而喻。随着对中药饮片质量的控制需求不断提高, 中药 Q-Marker 的提出及研究对中药饮片质量控制提供了行之有效的思路和策略。

随着中药 Q-Marker 的发展, 逐渐形成了基于“五原则”的研究策略和思路^[21,49-51]。中药主要来源于植物、动物、矿物, 通过一系列的加工炮制提取纯化作用于人体后通过代谢转化等发挥效应, 基于质量传递与溯源的 Q-Marker 研究从整体系统的层面为中药 Q-Marker 的识别和确定提供了切实可行的思路^[52]。Q-Marker 作为中药质量控制的标示性物

质, 必须保证其特有性和专属性, 通过动植物亲缘关系及生物合成途径研究, 明晰其发挥药效的主要次生代谢物, 从而确定特有的质量标志物质^[53-54]。中药是应用于临床预防和治疗疾病的药物, 中药 Q-Marker 必须与中药的功能属性即药性功效密切相关, 反映中药的安全性和有效性, 才能真正标示中药的质量^[55]。中药以复方形式应用于临床, 基于复方配伍环境的 Q-Marker 研究更切合实际临床应用。Q-Marker 的可测性是必然要求, 是保证 Q-Marker 应用于质量控制的前提。“五原则”全面完整地指明了中药 Q-Marker 研究的路径, 中药饮片作为连接中药材与中药生产应用的中间环节, 已有较广泛的这方面研究, 但仍缺乏专属性的中药饮片 Q-Marker 研究^[56-57]。中药饮片是中药材经过中药炮制技术制备形成的临床处方用药, 因此在“五原则”基础之上, 可基于中药饮片的前端炮制过程及后端临床应用 2 个方面进行中药饮片 Q-Marker 的探索研究, 见图 3。

3.1 基于炮制机制的饮片 Q-Marker 研究

中药材必须经过炮制制备成中药饮片后才能应用于临床, 因此, 一方面中药饮片的质量与药材质量相关, 一方面中药炮制过程对中药饮片的疗效、

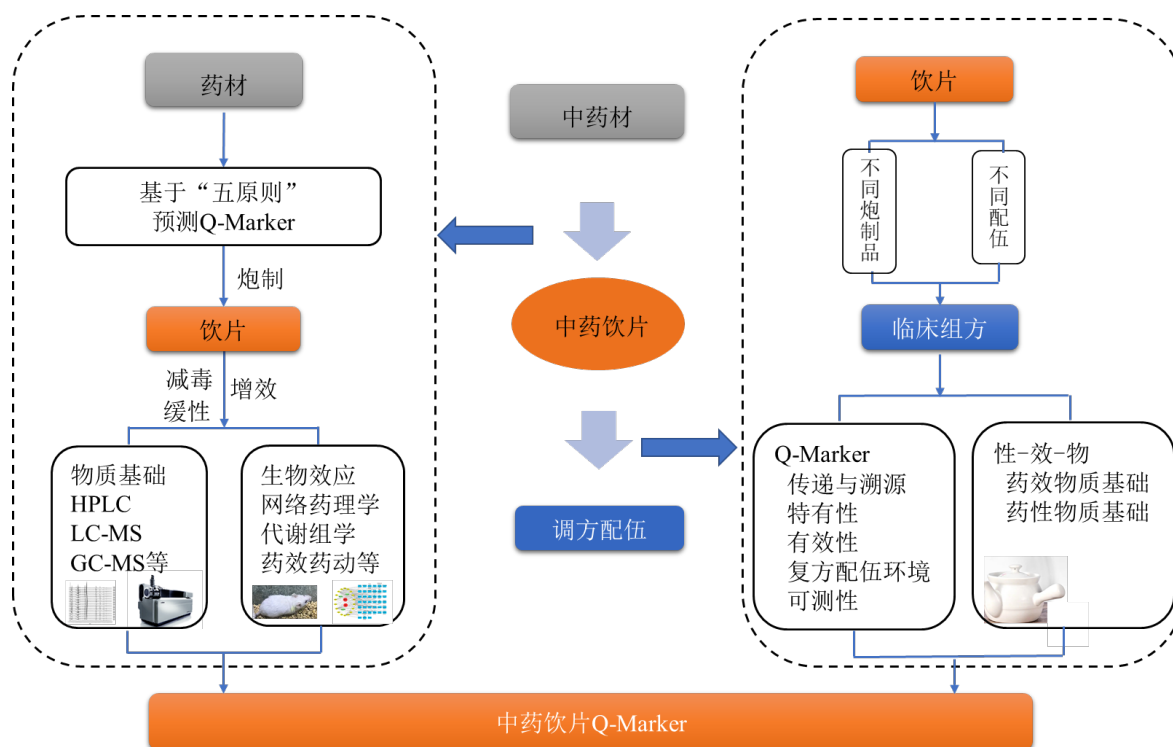


图 3 中药饮片 Q-Marker 研究策略

Fig. 3 Research strategy of Q-Marker of traditional Chinese medicine decoction pieces

安全性也至关重要^[58-59]。炮制过程中化学物质组成及含量的变化研究可能作为饮片 Q-Marker 研究的关键策略。

通过对中药化学成分、药理作用研究进行梳理,并基于植物亲缘学及化学成分特有性、传统药性、可入血化学成分、不同配伍中表达成分、新的药效、不同储存温度化学成分含量变化等进行中药 Q-Marker 预测,初步明晰与中药质量相关的关键物质基础^[60-62]。在中药 Q-Marker 研究基础上,采用多种现代分析技术与研究方法,通过对炮制过程及炮制前后化学物质组和生物效应的变化分析饮片的 Q-Marker,这对饮片炮制机制的明晰也具有重要意义。郝敏等^[25]采用 UPLC-Q/TOF-MS 对生、醋莪术饮片化学物质组及炮制前后的差异成分进行辨识,通过药效学实验、网络药理学分析、代谢组学、抗肝纤维化机制研究、双位点微透析技术及荧光示踪检测等,明确生、醋莪术饮片的药效和归经相关的 Q-Marker,建立基于 Q-Marker 的莪术饮片质量标准。以生、醋莪术为例,开展饮片专属性的 Q-Marker 研究,为基于炮制过程研究中中药饮片 Q-Marker 提供了参考。孟祥龙等^[63]采用 HPLC 法对生地黄、清蒸-九蒸九晒熟地黄、酒蒸-九蒸九晒熟地黄的不同蒸晒次数样品进行多成分定量测定,结果表明炮制辅料黄酒对炮制品质量存在显著影响,炮制过程中炮制辅料及加工导致成分发生变化,影响饮片的质量,从而产生不同的疗效。从中可以发现炮制过程中辅料的作用、工艺的差别等均会对饮片质量产生影响,这也是中药饮片与中药材的不同之处,因此结合炮制过程的饮片 Q-Marker 研究才是适用于饮片专属性特征的质量控制研究。但是,中药饮片具有药物的属性,其与临床应用密不可分,不能脱离中医理论来谈中药饮片的质量控制。

3.2 基于临床组方配伍的饮片 Q-Marker 研究

中药饮片主要以复方制剂形式应用于临床,同种饮片在不同的复方配伍中发挥不同的疗效,同种饮片的不同炮制品适用于不同治疗目的的复方。中药饮片根据临床辨证论治的不同需求,组方配伍达到扶正或祛邪的目的,而且在病程的不同阶段,灵活变法,因人而异,这是中医药治疗疾病的一大优势。基于临床组方配伍的 Q-Marker 研究更具临床价值^[64-66],且符合中医遣药组方、辨证施治的原则,可作为饮片 Q-Marker 研究有效策略。

中药饮片 Q-Marker 是中药全过程质量控制的

重要组成部分,需要以系统整体观念结合临床组方应用开展研究,对中药复方的开发利用也具有积极意义。蔡楠等^[67]基于中药 Q-Marker “五原则”即传递与溯源、特有性、有效性、复方配伍环境及可测性预测得到血必净注射液的 Q-Marker,这种基于中成药饮片 Q-Marker 的识别,更具有现实意义。张铁军等^[68]基于“性-效-物”三元关系对元胡止痛滴丸 Q-Marker 开展研究,通过化学物质组、入血成分及其代谢产物、性味物质基准、药效及作用机制、网络药理学、代谢组学、药动学分析等,确定元胡止痛滴丸的 Q-Marker,为其中饮片 Q-Marker 研究提供参考。中药复方博大精深,成分复杂,从中抽丝剥茧,聚焦饮片,将中药饮片 Q-Marker 的研究与临床应用有机结合仍需要开展巨量的工作。

以中药饮片为基准,聚焦于炮制机制和临床组方 2 个方面,结合多种现代分析技术与方法,对饮片 Q-Marker 进行综合系统研究,以建立基于 Q-Marker 的中药饮片质量标准体系。

4 结语与展望

中药饮片作为中药产业链的关键节点,起承上启下的作用。因此,饮片质量是中药有效性、安全性的关键因素,也是中医药长期良性发展的保障。目前,中药饮片由于品种基原混乱、炮制方法不规范、缺乏专属性标准等问题,建立专属、完善的饮片质量标准,全面提升饮片质量控制水平刻不容缓。中药 Q-Marker 自 2016 年被首次提出,受到国内外广泛关注,因其具有“五原则”的特性,是进行中药质量控制,建立完善质量标准的最佳选择,对“药材-饮片-成药”的全过程控制具有较好的指导作用,对中药全产业发展产生巨大影响。在中药饮片方面,对饮片 Q-Marker 的识别、炮制机制及质量控制与评价已取得一定的进展,但仍缺乏对中药饮片全面系统的研究。在 Q-Marker “五原则”基础上,结合饮片炮制特色及临床组方配伍应用开展中药饮片 Q-Marker 的研究,更能凸显饮片的特征性,更切合临床实际应用,也更为聚焦中药饮片。

中药质量研究是一个不断探索和完善的过程,随着分析技术的迅速发展以及多学科的交叉融合,中药质量评价研究有了全方面的进步。中药饮片处于中药产业的关键环节,但关于中药饮片炮制机制研究、同种饮片不同炮制品的专属性质量控制等还存在诸多问题,需要对中药饮片 Q-Marker 预测识别的基础上进行定性定量控制,实现对中药饮片质量

真正的“量身定制”的评价。中药饮片 Q-Marker 研究对促进饮片质量专属性研究,完善饮片全过程质量控制,保证饮片的安全、有效和质量均一有重要意义,切实有效地提升了整体中药饮片质量评价水平,推进了中医药的现代化、国际化、标准化的进程。

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] 阳长明,杨平,刘乐环,等. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究进展及对中药质量研究的思考 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2519-2526.
- [3] 肖永庆,李丽,刘颖. 构建中药饮片质量保障体系的关键问题 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(1): 167-172.
- [4] 王阶,乔夕瑶,林飞,等. 中药饮片发展现状及质量管理中存在的问题与分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(22): 4475-4478.
- [5] 秦昆明,蔡宝昌. 中药饮片质量标准研究中的几个关键问题 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 519-525.
- [6] 刘学平,王春艳,高珣,等. 我国中药饮片质量问题及强化监管的对策 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(9): 1081-1084.
- [7] 曹明成,黄泰康. 我国中药饮片质量的影响因素分析和对策 [J]. 中国药业, 2016, 25(6): 7-10.
- [8] 王虹平. 中药炮制对中药质量及药效的影响分析 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(11): 177-178.
- [9] 张佳,杨怀瑾,马丽霞,等. 中药品质传递过程评价技术与方法研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4711-4721.
- [10] 吕立峰. 影响中药房中药饮片质量管理的相关因素分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(5): 212-213.
- [11] 刘群英. 我国中药饮片质量的影响因素分析和对策 [J]. 内蒙古医学杂志, 2020, 52(7): 893-894.
- [12] 王宇鹏. 中药调剂管理在中药房质量控制中的应用分析 [J]. 中国民康医学, 2019, 31(11): 133-134.
- [13] 陈志珍. 影响中药饮片质量的因素 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(35): 22-23.
- [14] 张志国,杨磊,张琴,等. 中药炮制的现状及出现的新问题 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3233-3238.
- [15] 秦昆明,曹岗,金俊杰,等. 中药饮片炮制工艺现代研究中存在的问题与对策 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(18): 3795-3800.
- [16] 肖永庆,李丽,刘颖,等. 中药炮制学科及饮片产业的发展与创新 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(1): 24-27.
- [17] 屠鹏飞,黄璐琦,陈万生,等. 《中华人民共和国药典》(2020 年版) 中药材和中药饮片质量标准增修订工作思路 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(12): 1459-1464.
- [18] 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.
- [19] 余文康,董玲,裴文轩,等. 基于中药质量树的中药饮片全程质量控制和管理系统的开发 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4488-4493.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 韦熹苑,邓琦,舒柯,等. ICP-MS 法测定广西金樱根及炮制品中 22 种金属元素 [J]. 广西植物, 2021, 41(7): 1209-1218.
- [24] 李明雨,孙娥,徐凤娟,等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 分析淫羊藿炮制前后黄酮组分的变化规律 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 2900-2907.
- [25] 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.
- [26] Tao Y, Du Y S, Su D D, et al. UHPLC-MS/MS quantification combined with chemometrics for the comparative analysis of different batches of raw and wine-processed *Dipsacus asper* [J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(8): 1686-1693.
- [27] Zhu T T, Liu X, Wang X L, et al. Profiling and analysis of multiple compounds in rhubarb decoction after processing by wine steaming using UHPLC-Q-TOF-MS coupled with multiple statistical strategies [J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(15): 3081-3090.
- [28] 王喜军. 中药药效物质基础研究的系统方法学: 中医方证代谢组学 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 13-17.
- [29] Sun G J, Li X M, Wei J X, et al. Pharmacodynamic substances in *Salvia miltiorrhiza* for prevention and treatment of hyperlipidemia and coronary heart disease based on lipidomics technology and network pharmacology analysis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111846.

- [30] Huang J, Rui W, Wu J C, *et al.* Strategies for determining the bioactive ingredients of honey-processed *Astragalus* by serum pharmacochimistry integrated with multivariate statistical analysis [J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(11): 2061-2072.
- [31] 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.
- [32] 王亮, 孙凯滨, 吴晓文, 等. 吴茱萸水煎液肝毒质量标志物确认研究 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4547-4555.
- [33] 陈洋, 韦国兵, 梁健, 等. 基于 OPLS 分析的吴茱萸镇痛作用谱-效关系研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(2): 781-786.
- [34] 傅睿. 中药药性理论辛味功效及物质基础研究思路初探 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(9): 55-56.
- [35] 张静雅, 曹煌, 许浚, 等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
- [36] 温捷, 薛蓉, 季德, 等. 指纹图谱结合网络药理学的瓜蒌饮片质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2687-2695.
- [37] 孙嘉辰, 李霞, 王莹, 等. 中药加工炮制过程中质量标志物的研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2593-2602.
- [38] Sun W, Yan B, Wang R R, *et al.* *In vivo* acute toxicity of detoxified Fuzi (lateral root of *Aconitum carmichaeli*) after a traditional detoxification process [J]. *Excli J*, 2018, 17: 889-899.
- [39] He F, Wang C J, Xie Y, *et al.* Simultaneous quantification of nine *Aconitum* alkaloids in *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and related products using UHPLC-QQQ-MS/MS [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13023.
- [40] 毕健丽, 陈婷, 金文芳, 等. SPE-HPLC 测定川乌炮制过程中 6 个乌头类生物碱动态变化及其毒性分析 [J]. 药物分析杂志, 2021, 41(8): 1389-1398.
- [41] 高静, 张桥, 郭思嘉, 等. 基于 UHPLC-Q-TOF-MS 的醋甘遂萜类化学成分研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(1): 66-71.
- [42] Zhou S K, Zhang Y, Ju Y H, *et al.* Comparison of content-toxicity-activity of six ingenane-type diterpenoids between *Euphorbia kansui* before and after stir-fried with vinegar by using UFLC-MS/MS, zebrafish embryos and HT-29 cells [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 195: 113828.
- [43] 杜伟锋. 山茱萸炮制前后药效学研究及活性成分分析 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2008.
- [44] 苏联麟, 李平, 程雪, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 的醋制五味子对酒精性肝损伤大鼠胆汁代谢物的影响研究 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 114-120.
- [45] Song Y G, Shan B X, Zeng S F, *et al.* Raw and wine processed *Schisandra chinensis* attenuate anxiety like behavior via modulating gut microbiota and lipid metabolism pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113426.
- [46] 苏联麟, 李昱, 徐祯, 等. 基于多元统计分析和网络药理学的五味子醋制前后质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4643-4653.
- [47] 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.
- [48] 郝敏, 陆兔林, 毛春芹, 等. 3 种温郁金根茎炮制品的 UPLC 指纹图谱与多成分含量测定研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(11): 2288-2294.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 刘耀晨, 许浚, 张洪兵, 等. 基于化学成分特有性的质量标志物发现策略及应用 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2548-2556.
- [55] 唐于平, 尚尔鑫, 陈艳琰, 等. 中药质量标志物分级辨识与传递变化规律研究思路与方法 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 3116-3122.
- [56] 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.
- [57] 宫瑞泽, 陆雨顺, 张磊, 等. 基于中药质量标志物(Q-Marker)的鹿茸质量控制标准体系构建 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2851-2862.
- [58] 崔兵兵, 辛义周, 马传江. 中药炮制对中药化学成分及药效影响的研究进展 [J]. 药学研究, 2019, 38(7): 403-406.
- [59] 周瑞, 郜玉钢, 臧埔, 等. 炮制对中药活性成分及功效的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 209-212.

- [60] 李冲冲, 龚苏晓, 许浚, 等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1233-1246.
- [61] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 281-289.
- [62] 许姗姗, 许浚, 张笑敏, 等. 常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 35-44.
- [63] 孟祥龙, 马俊楠, 张朔生, 等. 熟地黄炮制(九蒸九晒)过程中药效化学成分变化及炮制辅料对其影响研究 [J]. 中草药, 2016, 47(5): 752-759.
- [64] 张宏, 夏伟, 张磊, 等. 中药应以临床功效为导向进行质量标准研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3686-3688.
- [65] 成小兰, 王倩, 袁飞飞, 等. 以临床价值为导向的中药复方转化医学研究思路与方法 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(5): 648-653.
- [66] 孙昱, 徐敢, 马双成. 中药质量整体评价研究思路探讨 [J]. 药学学报, 2021, 56(7): 1749-1750, 1752.
- [67] 蔡楠, 曹宁宁, 赵利斌, 等. 基于“五原则”的血必净注射液质量标志物的预测分析 [J]. 天津中医药, 2021, 38(8): 1062-1070.
- [68] 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.

[责任编辑 潘明佳]