

## • 中药质量控制专栏 •

## 基于监管科学的中药质量评价方法的整合研究思路和发展方向

白 钢<sup>1</sup>, 张铁军<sup>2</sup>, 刘昌孝<sup>2\*</sup>

1. 南开大学药学院, 天津市分子药物研究重点实验室, 药物化学生物学国家重点实验室, 天津 300353

2. 天津药物研究院, 天津市中药质量标志物重点实验室, 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

**摘 要:** 中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 或生物标志物 (quality biomarker, Bio-Marker) 的确证需要整合多学科的技术方法, 通过探索成分、活性与功效之间的多元整合模式, 创新复杂体系质量属性的科学表达方式, 建立能体现以中医理论为基础的中药质量属性的客观评价体系。聚焦中药临床价值, 结合产品特色优势, 揭示其科学内涵, 强化其质量属性参数与科学监管的关联, 通过“药材来源-制剂加工-药效评价-临床疗效”全过程的传递溯源可控性研究, 构建中药复方整体质量一致性的监管体系, 以期对中药质量控制方法的研发提供可借鉴的研究路径、科学依据和技术方法。此外融合大数据背景下的中药质量的信息技术与人工智能技术也是未来应该关注的发展方向, 通过科学监管保障和提升中药品质, 助力中药的高质量发展。

**关键词:** 质量标志物; 生物标志物; 质量属性; 完整性; 多元整合评价; 监管科学

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)20-6313-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.20.001

## Research approach and development trend of TCM quality evaluation method for multiple integration based on regulatory science

BAI Gang<sup>1</sup>, ZHANG Tie-jun<sup>2</sup>, LIU Chang-xiao<sup>2</sup>

1. State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, Tianjin Key Laboratory of Molecular Drug Research, College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300353, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Key Laboratory of Quality Markers of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

**Abstract:** The identification of traditional Chinese medicine (TCM) quality markers or biomarker requires the integration of multidisciplinary techniques and methods. Through the innovation of the integrity expression of quality attributes of complex systems, the diversified integration mode of ingredients, activities and efficacy should be explored to embody the integrity of quality attributes based on TCM theory. In order to construct the overall quality evaluation system on the consistency for stabilizing and improving the product quality of TCM, the scientific issue and product advantages will be combined with the quality markers closely. Focusing on clinical value orientation, the correlation study between dose response and scientific supervision points for the quality attribute of TCM will be performed on the whole process of "resources - preparation - activity - efficacy". The benefits provide further insights on scientific basis and technical methods for the high-quality development of TCM quality control methods, and assist the innovation and cultivation of TCM products. Based on the regulatory science, the information technology and artificial intelligence technology integrating the quality of TCM under the big data may be a novel direction that should be paid attention to in the future.

**Key words:** quality markers; quality biomarker; quality attribute; integrity; multiple integrated evaluation; regulatory science

药品科学监管贯穿其生命周期的全过程, 涉及安全性、有效性、质量评价所需的标准与技术方法。

由于复方中药科学内涵的复杂性、化学成分的多源性、原料的不稳定性, 使其质量控制远比化药和生

收稿日期: 2022-07-03

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1704805); 天津市科技计划项目 (18YFYZCG00060)

作者简介: 白 钢, 博士生导师, 教授, 研究方向为中药系统生物学与化学生物学。E-mail: gangbai@nankai.edu.cn

\*通信作者: 刘昌孝, 中国工程院院士。Tel: (022)23006860 E-mail: liuchangxiao@163.com

物药更困难。中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 聚焦了质量属性的本质, 以中医理论为基础、以有效性为核心、以成分的特有性为依据, 从可测性及可传递溯源等方面为中药质量监管提供了可行的工具<sup>[1]</sup>。加强中药 Q-Marker 与有效性和安全性的关联研究, 开展整体质量表征和多元化控制研究越来越受到多方面的关注<sup>[2]</sup>。本文通过梳理近年来中药 Q-Marker 研发体系的进展, 提出了以临床优势和品种特色为依据, 通过整合多学科的技术手段, 揭示中药质量属性背后的科学问题, 并在此基础上提炼和整合化学或生物的关键质量参数, 通过创新数学表达模型和方法为复杂体系的科学监管提供研究范式。

## 1 中药 Q-Marker 评价体系的研究进展

### 1.1 基于药效与成分相关联的研究策略

自 2016 年中药 Q-Marker 的概念提出以来<sup>[3-4]</sup>, 其研究思路与技术方法也在不断发展与完善。有通过方证代谢组学方法建立血清药物化学与方剂有效性的联系, 结合临床疗效体现方剂配伍可溯性的 Q-Marker 研发体系<sup>[5-6]</sup>; 有通过强调对中药功效的整体把控, 将 Q-Marker 引入中药功效评价中, 构建系统中药学的理论体系<sup>[7]</sup>; 有以活性为导向, 以多元统计分析为手段, 以多维变量为基础, 整合系统生物学和网络药理学的研发策略<sup>[8]</sup>; 有基于整合药理学, 通过“化学指纹-代谢指纹-网络靶标-生物效应-中医功效”建立多维关联的研究路径<sup>[9]</sup>; 以及通过“组效相关、多组多效”, 基于功效明确主治, 通过谱效关系分析实现“见谱见效”的研究思路等<sup>[10]</sup>。基于上述药效与成分的关联研究策略, 目前已经成功开展了元胡止痛片<sup>[11]</sup>、丹红注射液<sup>[12]</sup>、芪苈强心胶囊<sup>[13]</sup>、黄芩汤<sup>[14]</sup>、银蓝胶囊<sup>[15]</sup>等系列中药复方的 Q-Marker 发现研究。

### 1.2 基于生物效价相关联的研究策略

目前中药质量评价呈现多元化趋势, 采用单一或某几种简单的指标作为质量评价标准难以被共识所接受<sup>[16]</sup>。单纯的化学基准还不能全面反映中药质量属性, 因此基于效应基准的中药质量控制方法, 生物标志物 (quality biomarker, Bio-Marker) 的概念也随之出现, 希望通过将 Bio-Marker 与化学标志物相关联来更全面的反映药物的有效性和安全性<sup>[17]</sup>。例如基于消化酶活力的鸡内金质量评价<sup>[18]</sup>以及抗凝血效价的丹红质量研究<sup>[19]</sup>。同时通过成分含量差异反映活性与功效变化的研究思路, 金银花<sup>[20]</sup>、贝母<sup>[21]</sup>等质量评价方法也有报道。以药效为中心的“大质量观”的评价模式, 也为中药质量控制的

多元化提供了借鉴<sup>[22]</sup>。

### 1.3 基于药代与有效性相关联的研究策略

将体内暴露成分作为 Q-Marker 的筛选和发现手段近年来也逐渐兴起<sup>[23]</sup>。以多维化学物质组为基础关联“体外-体内”成分的研究方法, 目前也成为多种复方中药 Q-Marker 筛选的重要路径, 例如补阳还五汤<sup>[24]</sup>、血脂灵片<sup>[25]</sup>、大承气汤<sup>[26]</sup>、糖脂清片<sup>[27]</sup>、丹参多酚酸<sup>[28]</sup>、参枝苓<sup>[29]</sup>等。此外, 近来以“有效性”为核心, 以 Q-Marker 为载体, 又提出了以“物质-药代-功效”相关联的创新研发模式<sup>[30]</sup>。通过对物质基础-体内过程、体内暴露-生物效应、剂型选择-释药规律以及配伍规律-生物效应的关联研究, 尝试借助“有效性”的全链条评价为中药新药开发以及大品种临床价值挖掘提供研究路径。

### 1.4 基于化学计量学的 Q-Marker 研究

由于复方配伍环境的复杂性导致影响功效的变量极其复杂, 简单的定量分析不能准确地反映实际情况, 需要引入化学计量学算法创新数学表达模式进行系统分析和评估<sup>[31-32]</sup>。目前已开展的研究有将 Q-Marker 作为分子连接指数, 通过综合疗效指数分析来提高中药的质量标准<sup>[33-34]</sup>; 通过总量统计矩阵将指纹图谱转化成正态分布函数对中药质量进行整体表征<sup>[35]</sup>; 基于等效成分群辨析技术建立“蜘蛛网”多维评价体系<sup>[36]</sup>; 采用层次分析-熵权法对核心质量属性进行权重分析<sup>[37]</sup>; 通过将有效成分含量与生物活性等指标相关联的二分类 Logistic 算法<sup>[38]</sup>; 将近红外光谱技术引入 Q-Marker 研究, 整合生物活性预判与人工神经网络算法, 将光谱属性与功效相关联, 利用质量综合评价指数 (Fq) 进行整体评价<sup>[39]</sup>等方法不断涌现, 丰富了 Q-Marker 的评价手段。此外尝试利用大数据分析进行中药质量的智能化评价的方案也被提出<sup>[40]</sup>, 大数据背景下的中药质量信息技术的兴起将会给中药科学监管提供新的发展方向<sup>[41]</sup>。

## 2 明确临床优势和品种特色揭示关键质量属性

### 2.1 关键质量属性的提炼需要充分体现其科学价值

明确中药的临床优势和特色, 发现其关键质量属性参数是中药品种二次开发的关键。《中国药典》2020 年版一部虽然要求根据需要选择一些化学成分进行定性和定量分析, 或对有害物质进行限量测定, 以确保中药复方的安全性和有效性。然而对这些成分在制造过程中的可追溯性, 与功效的关联性

没有明确要求<sup>[42]</sup>。要建立科学的中药复方监管体系就不可避免地要回答：发挥功效的物质基础是什么（What）？靶器官/靶点在哪里（Where）？作用机制是什么（Why）？其可追溯情况如何（When）？等其所涉及的关键科学问题。聚焦这些科学问题揭示其科学内涵，发现其背后的关键质量属性参数，以 Q-Marker 或 Bio-Marker 为抓手，通过强调质量源于设计（QbD）和过程控制分析（PAT），在生产和应用全过程中开展溯源传递的科学监控，才能最终保障和提高中药的质量<sup>[43-44]</sup>。

## 2.2 关键质量属性参数的发现需要整合多学科技术方法

以中医理论为指导，构建与临床功能主治相吻合的药理模型，开展功效相应的量效评价，通过针对靶器官或系统开展多组学整合分析，揭示药物调控的核心模块、关键靶点通路，为诠释其生物学机制和临床价值提供理论依据；通过化学物质组学研究借助液质鉴定技术，结合

分子网络分析，系统解析和梳理中药复方中含有的化学成分、体内暴露成分及其代谢产物，可为 Q-Marker 的溯源传递奠定物质基础；聚焦核心机制或效应模块，通过体内暴露成分的网络药理学预测，基于活性与成分的关联分析，基于效应通路的谱效筛选以及基于靶点的亲和质谱鉴定等技术，发现功效相关的 Q-Marker 或 Bio-Marker；整合上述系统生物学与化学物质组学的研究结果，选取关键 Q-Marker 设计合成小分子探针，开发基于化学生物学的药物示踪与靶点捕获研究体系，深入开展药效成分与靶点相互作用研究，分别在“蛋白、细胞、动物以及临床”水平诠释中药治疗相关疾病的关键科学内涵；选取能体现临床优势和产品特色的关键质量属性参数，开展从“药材、加工、制剂以及体内”全过程传递溯源的可控性研究、稳定产品质量、突出品种价值，为复杂体系质量属性的科学表达与应用提供可借鉴的研究范式（图 1）。



图 1 基于系统论与还原论相结合的中药关键质量属性参数发现策略

Fig. 1 Discovery strategy of key quality attribute parameters based on system theory and reductionism for TCM

## 3 构建中药质量属性科学表达体系的机遇与挑战

### 3.1 建立符合中药特点的质量评价体系还存在技术挑战

以中药 Q-Marker 为统领的关键质量属性参数贯穿中药产业的全过程，可用于指导药材的遴选、工艺参数优化、质量控制以及药效评价。因此通过 Q-Marker 或 Bio-Marker，建立基于质量属性完整表达的中药复方质量评价技术体系，对保障中药质量促进行业的健康发展有着重要意义。但目前建立符

合中药特点的科学表达体系还存在技术挑战：（1）如何体现君臣佐使的中医配伍理论还存在大量尚未阐释的科学问题；（2）如何加强质控指标与功能主治的关联性尚有大量的工作需要开展；（3）如何科学表征和全面展示其质量属性，简便可行的检测手段和方法还有待突破；（4）一些复杂药物或成分，例如动物药、矿物药、多糖等大分子的可测性尚存在技术挑战；（5）中药质量相关的大数据信息与处理技术还在不断的发展完善。

### 3.2 整合多元/多维评价方法可为质量属性的科学表达提供有效手段

聚焦质量属性完整表达的问题，以中药功能主治的有效性为评价指标，以 Q-Marker 含量和生物活性/效价的变化为依据，建立兼顾化学成分和生物效价的多元/多维质量控制方法，突破质量属性的可测性，传递溯源的可控性技术瓶颈，可为复方质量属性稳定性评价提供一套体现中医特色的研究思路<sup>[45]</sup>。由于所检测指标的单位 and 量纲不同，为客观表征和比较各质量属性的差异，通过创新数学表达模型和方法，本课题组提出了离散

度的概念。通过控制药材或中药复方中的 Q-Marker 的离散度 ( $K_{in}$ ) 稳定关键药效成分的含量；通过功能主治对应 Bio-Marker 离散度 ( $K'_{in}$ ) 稳定药材的质量；通过配伍组合后方剂整体对不同功能模块的活性贡献的离散度 ( $K_{Bio}$ ) 稳定不同的生物效价；通过引入  $F_q$  对不同功效进行多元等效转换和整合评价，最终稳定整体制剂的功效与质量<sup>[43]</sup>。进一步通过构建大数据平台借助化学计量学算法和人工智能技术，通过收集和统计上述多元质量属性参数，可以为中药复方质量的科学监管提供创新的技术评价体系（图 2）。

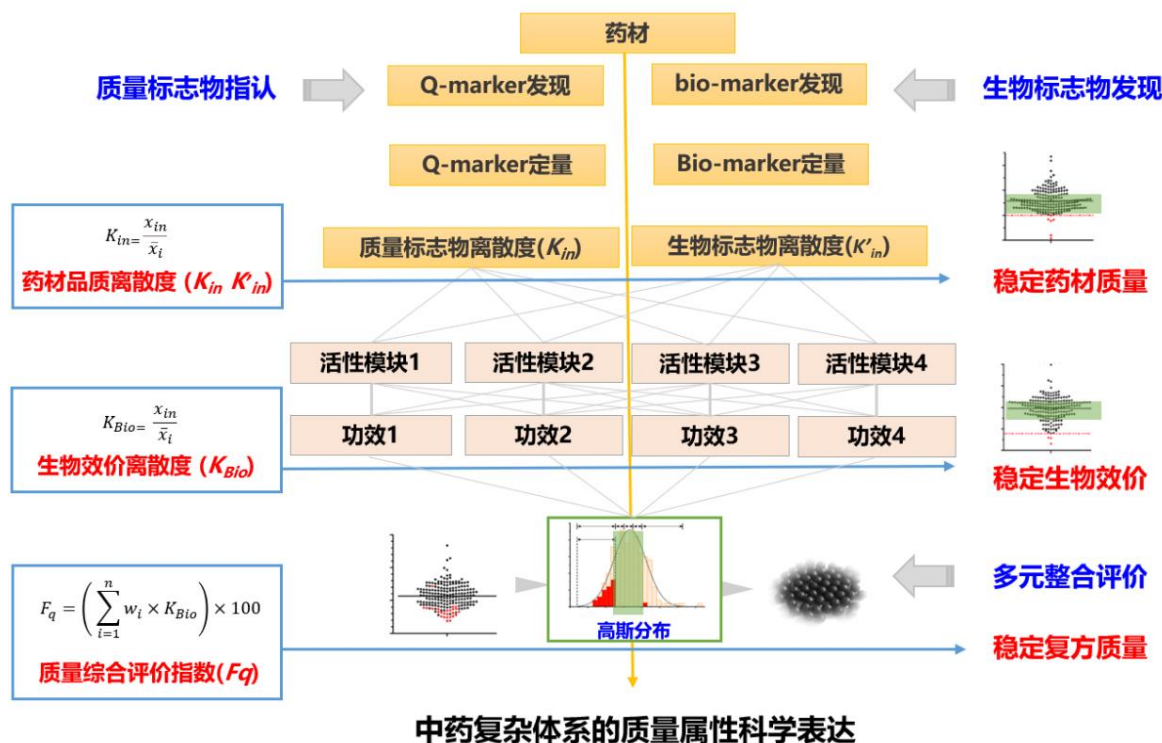


图 2 构建“成分、活性、功效”多元融合的中药质量属性完整性表达的创新模式

Fig. 2 Construction of an innovative mode that integrates multiple components, activity and efficacy to express integrity of TCM quality attributes

### 4 结语

聚焦产品特色开展多组学研究挖掘中药质量属性的科学内涵，发现能体现复杂体系质量属性完整性表达的 Q-Marker 或 Bio-Marker，使中药复方质量属性研究回归到以中医理论为基础的本源。结合品种临床优势强化质量属性参数与质量控制体系的关联，可以为稳定发挥临床疗效提供保障。通过整合质量属性参数的多元评价体系，从“药材来源-制剂加工-药效评价”3个层面，构建复杂体系质量一致性评价技术体系，解决质量属性传递溯源可控

性的科学问题。融合大数据背景下的中药质量信息的数字孪生技术与人工智能技术可能是未来科学监管应该关注的研究方向。总之，通过打造临床、市场、科学价值贯通的创新研究与转化服务体系平台，可以为中药复方质量的高质量发展提供可借鉴的研究路径、科学依据和技术方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] 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.
- [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] 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.
- [4] 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.
- [5] Ren J L, Zhang A H, Kong L, *et al.* Analytical strategies for the discovery and validation of quality-markers of traditional Chinese medicine [J]. *Phytomedicine*, 2020, 67: 153165.
- [6] 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.
- [7] 霍梦琪, 彭莎, 任越, 等. 基于系统中药学的中药功效标志物发现与应用 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(14): 3245-3250.
- [8] 叶霁, 李睿旻, 曾华武, 等. 基于整体观中药质量标志物的发现及研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4529-4537.
- [9] 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.
- [10] 孟宪生, 包永睿, 王帅, 等. 复方中药质量标志物的发现与量效色卡可视化技术 [J]. 药科学报, 2019, 54(2): 222-227.
- [11] Li K, Li J F, Su J, *et al.* Identification of quality markers of Yuanhu Zhitong tablets based on integrative pharmacology and data mining [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 212-219.
- [12] Qi Y Q, Zhao X P, Liu H, *et al.* Identification of a quality marker (Q-Marker) of Danhong injection by the zebrafish thrombosis model [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1443.
- [13] Zhang F G, Zhang Y, Li X F, *et al.* Research on Q-Markers of Qiliqiangxin capsule for chronic heart failure treatment based on pharmacokinetics and pharmacodynamics association [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 220-230.
- [14] Dai X M, Cui D N, Wang J, *et al.* Systems pharmacology based strategy for Q-Markers discovery of HuangQin Decoction to attenuate intestinal damage [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 236.
- [15] Chen Z, Sun D M, Bi X L, *et al.* Selection and evaluation of quality markers from Yinlan capsule and its LXR $\alpha$ -mediated therapy for hyperlipidemia [J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152896.
- [16] 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.
- [17] Wu X, Zhang H B, Fan S S, *et al.* Quality markers based on biological activity: A new strategy for the quality control of traditional Chinese medicine [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 103-108.
- [18] 黄伟, 王伽伯, 谭鹏, 等. 基于消化酶活力检测的鸡内金质量生物检定方法研究 [J]. 药科学报, 2021, 56(5): 1453-1459.
- [19] 张宇航, 杨静, 吴宿慧, 等. 基于抗凝血活性的丹红注射液生物效价测定方法的建立 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2348-2355.
- [20] Ding G Y, Wang Y S, Liu A N, *et al.* From chemical markers to quality markers: An integrated approach of UPLC/Q-TOF, NIRS, and chemometrics for the quality assessment of honeysuckle buds [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(36): 22034-22044.
- [21] Zhou M G, Ma X Y, Ding G Y, *et al.* Comparison and evaluation of antimuscarinic and anti-inflammatory effects of five *Bulbus fritillariae* species based on UPLC-Q/TOF integrated dual-luciferase reporter assay, PCA and ANN analysis [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1041/1042: 60-69.
- [22] 肖小河, 金城, 鄢丹, 等. 中药大质量观及实践 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 505-508.
- [23] He J, Feng X C, Wang K, *et al.* Discovery and identification of quality markers of Chinese medicine based on pharmacokinetic analysis [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 182-186.
- [24] Zhang Y T, Xiao M F, Liao Q, *et al.* Application of TQSM polypharmacokinetics and its similarity approach to ascertain Q-Marker by analyses of transitivity *in vivo* of five candidates in Buyanghuanwu injection [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 18-25.
- [25] Nie C H, Zhang F G, Ma X W, *et al.* Determination of quality markers of Xuezhiling Tablet for hyperlipidemia treatment [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 231-238.
- [26] Li D T, Lv B, Wang D, *et al.* Network pharmacology and bioactive equivalence assessment integrated strategy driven Q-Markers discovery for da-Cheng-qi decoction to attenuate intestinal obstruction [J]. *Phytomedicine*, 2020, 72: 153236.
- [27] 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.
- [28] Li W, Polachi N, Wang X Y, *et al.* A quality marker study on salvianolic acids for injection [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 138-147.
- [29] 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.
- [30] 刘昌孝, 张铁军. 基于“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路 [J]. *中草药*, 2022, 53(1): 1-7.
- [31] Zhang Y T, Xiao M F, Deng K W, *et al.* Novel mathematic models for quantitative transitivity of quality-markers in extraction process of the Buyanghuanwu Decoction [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 68-75.
- [32] Wang Y L, Cui T, Li Y Z, *et al.* Prediction of quality markers of traditional Chinese medicines based on network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 349-356.
- [33] 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.
- [34] Xiong Y, Hu Y P, Li F, *et al.* Promotion of quality standard of Chinese herbal medicine by the integrated and efficacy-oriented quality marker of Effect-constituent Index [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 26-35.
- [35] 肖佳妹, 杨岩, 周晋, 等. 基于总量统计矩理论的中药质量标志物研究策略 [J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4589-4594.
- [36] Zhang J, Wang D N, Zhang X Y, *et al.* Application of “spider-web” mode in discovery and identification of Q-Markers from Xuefu Zhuyu capsule [J]. *Phytomedicine*, 2020, 77: 153273.
- [37] 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.
- [38] 常百金, 唐志书, 邱智东, 等. 基于“药效论质”评价柴胡质量及其等级预测插件开发 [J]. *中草药*, 2022, 53(2): 424-431.
- [39] 白钢, 侯媛媛, 丁国钰, 等. 基于中药质量标志物构建中药材品质的近红外智能评价体系 [J]. *药学学报*, 2019, 54(2): 197-203.
- [40] 白钢, 刘昌孝, 张铁军, 等. 基于质量综合评价指数的药材品质快速评价 [J]. *中草药*, 2021, 52(2): 313-320.
- [41] 孙赫浓, 刘崇玉, 施明毅, 等. 大数据背景下中药信息化的机遇与挑战 [J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(1): 114-117.
- [42] Zhang T J, Bai G, Han Y Q, *et al.* The method of quality marker research and quality evaluation of traditional Chinese medicine based on drug properties and effect characteristics [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 204-211.
- [43] Bai G, Zhang T J, Hou Y Y, *et al.* From quality markers to data mining and intelligence assessment: A smart quality-evaluation strategy for traditional Chinese medicine based on quality markers [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 109-116.
- [44] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的5年回顾 [J]. *中草药*, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [45] 白钢, 田璐, 丛龙飞, 等. 基于质量标志物(Q-Marker)“量效转换”的药材质量快速整合评价研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(9): 2527-2533.

[责任编辑 时圣明]