

## 中药质量控制与评价创新方法研究进展及应用

李天娇<sup>1,2,3</sup>, 包永睿<sup>1,2,3</sup>, 王 帅<sup>1,2,3</sup>, 杨欣欣<sup>1,2,3</sup>, 肖 雪<sup>5</sup>, 王义明<sup>4</sup>, 孟宪生<sup>1,2,3\*</sup>, 罗国安<sup>4\*</sup>

1. 辽宁中医药大学药学院, 辽宁 大连 116600
2. 辽宁省中药多维分析专业技术创新中心, 辽宁 大连 116600
3. 辽宁省现代中药研究工程实验室, 辽宁 大连 116600
4. 清华大学 化学系, 北京 100084
5. 广东药科大学中医药研究院, 广东 广州 510006

**摘要:** 中药质量是保证中药功效稳定性及应用安全性的基础, 其规范化、标准化、现代化, 是推动中药走向国际化的重要前提。近年来, 围绕中药质量控制和评价体系建设及模式创新取得了突破, 中药整合质量观、中药质量标志物等新思路、新模式的提出, 引领了中药质控发展的新方向, 涌现出了一系列中药质量评价创新技术与创新方法。拟从化学基准、化学基准与药理效应基准相结合、化学基准与生物效应基准相结合 3 个角度, 从中药评价方面梳理近年来中药质控方法方面最新研究, 系统阐述中药质量评价创新方法及其应用现状, 探讨其未来发展趋势, 以期为建立符合中药特色理论的质量控制体系提供拓展思路。

**关键词:** 中药; 质量控制与评价; 中药整合质量观; 中药质量标志物; 创新方法; 应用现状

**中图分类号:** R286      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2022)20-6319-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.20.002

## Research progress and application of innovative methods for quality control and evaluation of traditional Chinese medicine

LI Tian-jiao<sup>1,2,3</sup>, BAO Yong-rui<sup>1,2,3</sup>, WANG Shuai<sup>1,2,3</sup>, YANG Xin-xin<sup>1,2,3</sup>, XIAO Xue<sup>5</sup>, WANG Yi-ming<sup>4</sup>, MENG Xian-sheng<sup>1,2,3</sup>, LUO Guo-an<sup>4</sup>

1. College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China
2. Liaoning Technical Innovation Center of Multi-dimensional Analysis of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China
3. Liaoning Modern Traditional Chinese Medicine Research and Engineering Laboratory, Dalian 116600, China
4. Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China
5. Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

**Abstract:** The quality of traditional Chinese medicine is the basis to its efficacy stability and application safety. Thenormalization, standardization and modernization of quality is an important premise to promote the internationalization of traditional Chinese medicine. In recent years, breakthroughs have been made in the system and model of quality control and evaluation in traditional Chinese medicine. The proposal of new ideas such as intergrated quality control of TCMs and quality markers can guide new direction of the development of quality control in traditional Chinese medicine. Subsequently, a series of innovative technologies and innovative methods of quality evaluation in traditional Chinese medicine have emerged. This study inventoried the latest research on quality control methods in traditional Chinese medicine, systematically expounded the innovative methods and its application status from three perspectives of chemical benchmark, the combination of chemical benchmark and pharmacological effect benchmark, and the combination of chemical benchmark and biological effect benchmark, and discussed its future development trend. This paper provides an expanding idea for establishing a quality control system in line

收稿日期: 2022-03-03

基金项目: 辽宁省中药药效物质组学与作用机制研究创新团队项目 (LT2017015)

作者简介: 李天娇 (1990—), 女, 辽宁铁岭人, 博士研究生, 主要从事生药药效物质及作用机制研究。

\*通信作者: 罗国安, 博士生导师, 教授, 研究方向为整体系统医学。E-mail: luoga@tsinghua.edu.cn

孟宪生, 博士生导师, 教授, 研究方向为中药药效物质组学与作用机理整合研究。E-mail: mxsvvv@126.com

with the characteristic theory of traditional Chinese medicine.

**Key words:** TCM; quality control and evaluation; integrated quality control of TCMs; quality markers; innovative methods; application status

中药是中药产业链的源头,也是中医药事业发展的物质基础。中药质量是保证其功效稳定性及应用安全性的基础,其规范化、标准化、现代化,是推动中药走向国际化的重要前提<sup>[1]</sup>。为提高中药质量,国家不断推出利好政策,2016年发布《中医药发展战略规划纲要(2016~2030)》,2017年中医药法正式颁布实施,2019年《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》发布,2021年印发《关于加快中医药特色发展若干政策措施》。2022年,国务院发布了《“十四五”中医药发展规划》,强调提升中药质量控制水平仍是中药研究的主要任务之一,建立以中医药理论为指导的中药全过程质量评价体系仍是中药研究的艰巨任务。

梳理中药质量评价体系发展历程,发现经过大量研究,围绕中药质量控制和评价体系建设和模式创新取得了重大突破,提出了中药质量“辨状论质”论、中药整合质量观、中药质量标志物等新思路和新理念。谢宗万教授<sup>[2-3]</sup>提出的“辨状论质”论是一种具有中医药特色的质量评价体系,结合现代电子感官仪器技术,可实现中药性状的客观化表达,促使中药传统质量控制模式从“主观辨识”向“客观评价”发展。肖小河课题组<sup>[4]</sup>提出的中药整合质量观(又称中药大质量观),创建了以质量控制模式多元化与中药量质一体化为核心思想的,称之为质量控力金字塔的,中药质量整合评价体系。刘昌孝院士<sup>[5-8]</sup>提出的“中药质量标志物(quality Marker, Q-Marker)”新理论,系统解析化学物质与有效性、安全性的关联性,提炼具有专属性和差异性特征的指标进行质量控制,实现可传递和溯源的全程质量控制。中药活性成分的现代质量评价理论体系及研究思路的创新产出,推进了其研究模式从“模仿化药”到“符合中医药理论及复杂体系”方向转变。同时,随着研究思路的创新,化学分析手段的不断更新,完善了指纹图谱技术、一测多评法、谱效关系法、生物效价等方法,提出了多维多息指纹图谱技术、“质-量”双标法、量-效色卡技术、多功效/反向功效质量标志物发现策略等质控新模式和新方法,使中药质量控制沿着“单化学成分评价控制-多化学成分评价控制-药效成分评价控制-生物

效应评价控制-临床疗效评价控制-多维度评价控制”的路线不断创新和发展。

本文针对中药质量控制中存在的整体化学物质组群难以完全阐明、控制指标不能全面反映功能属性、药效无法整体直观评判等问题<sup>[9]</sup>,从化学基准、化学基准与药理效应基准相结合、化学基准与生物效应基准相结合 3 个方面阐述中药质量控制新模式、新方法,为中药质量评价与控制方法的创新提供思路,对保障中药用药安全有效、促进中药产业持续发展具有重要意义。

## 1 基于“化学基准”的中药质量评价方法

中药是一个复杂而未知的系统,具有物种多样性、化合物种类多样性、化合物数量多样性、化合物含量多样性等特点,影响其质量的化学可变因素较多。以单一化学成分/含量丰富成分/专属性强成分进行评价的模仿化学药物质量控制的方法,不能全面反映中药的整体性化学成分,需要能系统控制其整体化学物质基础的技术手段。

### 1.1 中药指纹图谱技术

中药指纹图谱技术是从中药整体化学物质基础角度出发,对中药化学成分特征进行系统的、整体的、专属的表征的方法,具有专属性强、稳定性好、重现性好的特点<sup>[10]</sup>。随着分析技术水平的提高及研究的深入,中药指纹图谱技术不断创新,涌现出多种新型指纹图谱技术。

**1.1.1 多维多息指纹图谱技术** 多维多息指纹图谱技术是由罗国安等<sup>[11]</sup>提出并发展的一种中药复杂物质体系有效组分(成分群)化学特征表征的核心技术。所谓多维,即指采用多种分析仪器联用,如高效液相色谱/气相色谱/质谱/质谱联用等,全面表征所含成分的保留时间、质量、特征碎片等色谱信息,从多个维度反映所含化学成分。所谓多息,即指特征图谱既包含化学成分信息又包含药效成分信息,从化学成分及药效成分两方面控制中药的质量。该技术结合多指标成分含量测定,能够解决单一化学成分不能反映整体的关键问题。目前,该技术已成功用于清开灵注射液、丹红注射液、血必净注射液等中药注射剂质量评价与控制研究<sup>[12-13]</sup>。

**1.1.2 全时段等基线多波长覆盖融合指纹图谱技**

术 全时段等基线多波长覆盖融合指纹图谱技术是孟宪生课题组基于多波长融合指纹图谱技术提出并发展的,以基线稳定不变为前提,以信息最大化为原则,有效融合全时段内、多波长下指标成分吸收最大的谱图信息,实现不同成分同时定性定量分析的方法<sup>[9]</sup>。应用该技术结合指标定量分析方法,建立了山绿茶、川芎、天麻、木蝴蝶、红花、余甘子、蛇床子、菟丝子等中药材及气滞胃痛颗粒、大川芎片、双莲方等中药复方的质量控制方法<sup>[14-16]</sup>,解决了单一波长检测信息不足、定量不准的关键问题,为中药整体成分表征提供了新途径。

**1.1.3 电化学指纹图谱技术** 电化学指纹图谱技术是将被测物质作为整体考虑,通过振荡体系中物质浓度的变化,获得被测体系特征振荡波形,显示其特性图谱,从而反映被测体系的整体特性<sup>[17]</sup>。该技术不需要繁琐、复杂的前处理方法,具有直观、简便、分析速度快、选择性好、灵敏度高等特点,尤其适用于糖类、蛋白类等复杂成分分析<sup>[18]</sup>。目前,电化学指纹图谱技术结合相似度评价法已用于多花黄精、白术、黄芩等 30 味中药的定性定量评价<sup>[19]</sup>。尽管电化学指纹图谱技术越来越受到重视,但其仍存在研究深度不够、缺乏复杂样品分析、数据分析浅薄等问题,仍需深入分析挖掘。

**1.1.4 元素指纹图谱技术** 中药质量评价模式多以有机化学指标的定性和定量分析为主,然而无机元素的含量与种类差异也是影响中药药效和品质的重要因素。无机元素可与体内含氮、氧、硫的有机物形成配位键,也可与体外有机分子形成配合物,从而发挥生物功能<sup>[20]</sup>。刘晓娜等<sup>[21]</sup>基于 Q-Marker 理论,提出元素标志物(E-Marker)概念。元素指纹图谱技术能够全面表征中药所含的无机元素特征,是 E-Marker 辨识的重要方法。电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)以其灵敏度高、检测限低的优点,成为常用的元素分析方法,已经用于建立西洋参、龟龄集胶囊、藿香正气制剂等中药及中药复方的元素指纹图谱<sup>[22-24]</sup>。激光诱导击穿光谱(Laser-induced breakdown spectroscopy, LIBS)是一种快速的、高效的微区多元素检测技术,其与传统元素分析技术相比,具有样品制备简单、多元素原位在线及远程检测等优势,成为建立元素指纹图谱研究的新兴手段<sup>[25]</sup>。LIBS 在中药质量评价中的应用还处于初始阶段,其在检测灵敏度,基质效应及便携检测等方面仍存在挑战。

## 1.2 中药标准物质替代测定法

随着多指标成分质量控制研究的不断发展,需要大量的实物对照品来进行定性和定量分析,而有些对照品存在制备方法困难、价格昂贵等问题,为对照品供应体系及药物生产研发企业带来了巨大的压力。中药标准物质替代测定法,包括一测多评法、对照提取物法、质-量双标法等,成为解决上述问题的有效途径,能够实现中药多指标整体质量控制。

**1.2.1 一测多评法** 一测多评法是采用一种稳定且廉价易得的对照品作为内标参照物,建立内标参照物与各待测组分之间的校正因子,从而计算待测组分含量的多指标质量评价方法<sup>[26]</sup>。自其提出以来,在乌蕨、缘毛紫菀、斑花黄堇、苍耳子等多种中药及其复方的质量控制标准研究中得到充分的应用<sup>[27-29]</sup>,并开发出新的应用形式,如一测多评结合指纹图谱法、一测多评结合对照提取物法等<sup>[30-31]</sup>。尽管一测多评法在一定程度上解决了对照品不足、对照品昂贵的问题,但其存在在不同系统中重现性较差的问题,仍具有一定的局限性。

**1.2.2 对照提取物法** 中药对照提取物是经特定提取工艺制备的含有多种有效/指标性成分的对照物,是用于中药鉴别或含量测定用的标准物质<sup>[32]</sup>。中药对照提取物从首次纳入《中国药典》2005 年版到《中国药典》2020 年版,由当年的 2 种被收载发展到 23 种被收载,体现了对照提取物在质量标准研究中的优势。对照提取物法是通过单一对照品对对照物中的多个指标性成分进行含量标定,实现中药多组分同时定性定量分析的方法<sup>[33]</sup>。该方法具有理化特性稳定、专属性强、对照品使用少、成本低、简便快捷等优势,能够解决目前中药质量控制研究中的诸多问题。目前,已开展了防风色原酮类对照提取物、玄参对照提取物、丹参多酚酸对照提取物、决明子萘啶吡喃酮类对照提取物等多种中药对照提取物的研究与应用。尽管中药对照提取物法具有较好的发展前景,但其在国内还处于起步阶段,存在批间一致性及量值传递准确性较差、缺乏稳定性的问题。

**1.2.3 “质-量”双标评价法** 针对一测多评法及对照提取物法存在的重现性差、稳定性差的问题,笔者所在课题组创新性的提出“质-量”双标法(图 1),即以对照药材为基准,建立同基原药材不同产地特征图谱,以药材与对照药材指纹图谱的相似度为指标,实现药材整体化学成分“质”的清晰,判断药材的真伪优劣;采用现代分析技术,明确特征

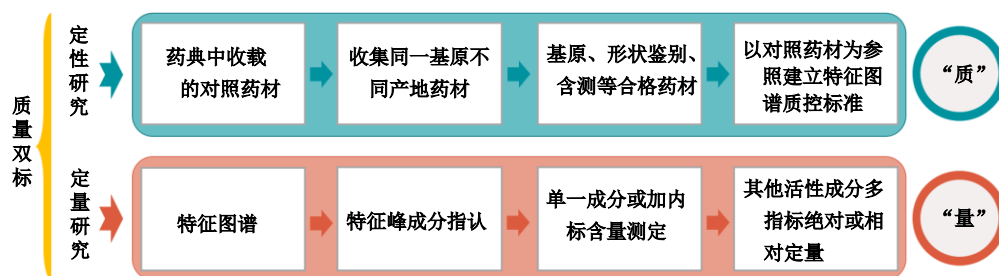


图1 “质-量”双标法研究策略

Fig. 1 Research strategy of “quality-quantity” double standard method

峰与药效成分，以某一单一成分或添加内标的方式为参照，进行其他化学成分的相对定量，实现药材特征成分“量”的明确。相对于其他质量控制方法，“质-量”双标法具有突出优势，其优势表现在：①定量与定性相结合，既能评价真伪，又能判断优劣；②依托指纹图谱技术，可结合全时段等基线多波长覆盖融合指纹图谱技术，能够整体反映中药内在化学成分；③定性评价以对照药材为参照物，定量评价以单一成分或内标为参照物，参照物具有稳定性及均一性；④不依赖于多种对照品，仅需一种廉价、易得的对照品，减少检测成本；⑤方法依托常规色谱质谱分析法，具有稳定性好，精密度好的共性特征。课题组应用该方法，建立了一种枳壳药材质-量双标控制方法，可以弥补目前枳壳药材质量控制的不足，为中药质量提升提供新方法<sup>[34]</sup>。

## 2 基于“化学基准与药理效应基准”相结合的中药质量评价方法

中药具有质量整体性与功效特异性的属性，其发挥药效是化学物质组群的综合生物效应，导致药效物质基础难以充分阐明，与药效属性相关的质量标志物难以确定，能够反映整体药效的质量控制方法难以建立的问题<sup>[21]</sup>。基于化学基准的中药质量控制模式，虽然实现了化学成分的整体有效控制，但仍存在与药效关联性不强，不能直接反映临床疗效的问题。因此，建立基于“化学基准与药理效应基准”相结合的中药评价方法是保证中药功效关键所在。

### 2.1 基于“谱-效”关系的中药质量评价方法

为探寻与药效属性相关的质量标志物，李萍等<sup>[35]</sup>、李戎等<sup>[36]</sup>提出了“等效成分群迭代反馈筛选策略”“谱效关系”研究法，将化学成分与药效紧密结合，构建以药效为导向的质量控制方法。中药谱效关系研究作为药效作用与化学成分之间的纽带，

取得了较好的研究成果。2019—2021年，学者们开展了130多种中药针对抗肿瘤、抗氧化、抗炎等60多种药效的谱效关系研究（图2），成为中药药效质量标志物筛选的最为常用且最为重要的手段。同时，学者们通过多年实践经验，在归纳总结的基础上，提出了以谱效关系为基础的谱效色卡评价法、多功效/反向功效精准质量评价法等新方法。

**2.1.1 谱效色卡可视化质量评价法** 笔者所在课题组基于谱效关系研究方法，以“多组分、多功效”的中药及中药复方为研究对象，建立谱效色卡可视化质量评价方法<sup>[37]</sup>。其核心内容是基于指纹图谱技术及谱效关系研究方法，设计“谱-效”色卡软件，将待检测样品指纹图谱数据导入软件，直接计算出待测样品针对不同病症的药效，并通过色卡的颜色直观显示待测样品质量的优良可劣。该方法操作简单，能够实现中药及中药复方整体或单独药效的真实、直观、可视。将其应用到气滞胃痛颗粒的质量控制中，能够保障其临床用药的有效性、均一性、稳定性。

**2.1.2 多功效/反向功效精准质量评价法** “一药多效，多药同效”是中药的重要特征，同种中药可能具有多重药效属性，不同中药可能具有同种功效属性。同一中药发挥不同功效的物质基础可能是同一类物质也可能是不同类的物质，仅仅以一类物质为评价指标，无法实现对多功效中药质量的精准控制。针对这一问题，笔者所在课题组提出多功效精准质量评价法，即以“谱效关系”为基础，建立化学成分与多重药效的关联性，明确针对不用功效的精准Q-Marker，以精准Q-Marker为指标，建立中药针对不同功效的精准质量控制与评价方法。李慧等<sup>[38]</sup>研究发现茜草抗肝癌的精准Q-Marker为山柰酚、新橙皮苷、茜草素，茜草抗氧化的精准Q-Marker为大叶茜草素，建立了茜草针对不同药效的精准质量控制方法。



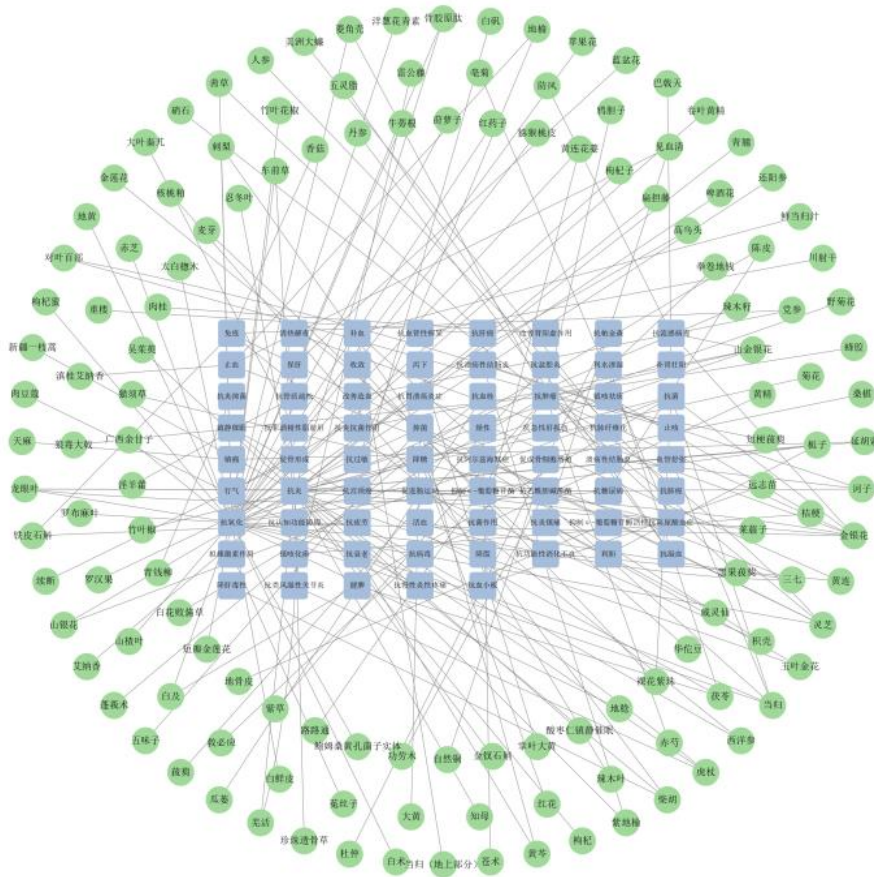


图2 谱效关系法在中药质量控制研究中的应用(2019—2021年)

Fig. 2 Application of "spectrum-effect" relationships in quality control of TCM (2019—2021)

中药“一药多效”还存在着一种特殊的、相对的现象—中药的反向功效,即同种中药具有的2种特性相反的功效属性。针对反向功效中药这一特殊类型,侯小涛等<sup>[39]</sup>提出一种反向功效中药质量标志物研究方法,以代表性中药三七为例,以三七化学物质组及功效研究结果为基础,进行成分与药效的关联性分析,确定了三七活血作用的精准Q-Marker为人参皂苷类成分,其反向药效止血作用的精准Q-Marker为三七素、槲皮苷等,建立了三七药材反向药效差异的质量控制方法,实现三七药效的精准控制。

## 2.2 基于系统生物学技术的中药质量评价方法

基因组学、蛋白组学、代谢组学及网络药理学等系统生物学技术,均具有整体性和系统性的特点,与中医药辨证论治、整体观的理念相符。罗国安等<sup>[40]</sup>在中医理论指导下,将中药学与系统生物学整合,提出基于“系统(药物)-系统(生物)”模式的中药复方质量评价方法,将化学物质组成信息与生物

标志物群进行相关性分析,探寻与安全性和有效性相关的指标性成分,已成为中药质量评价的关键技术之一。随着各学科交叉融合创新,以网络药理学、代谢组学为基础的中药质控方法得到了飞速发展。

**2.2.1 基于网络药理学的Q-Marker预测法** 以现有数据库或文献信息为数据基础,采用生物信息技术,挖掘药物化学成分与药效机制之间的潜在关系,构建“成分-疾病-靶点”关系网络,预测Q-Marker,具有实现中药整体疗效表征、符合中医理论、简单便捷的优势<sup>[41]</sup>。笔者以“网络药理学”“质量标志物”为关键词,在中国知网中查询2018—2021年发表的期刊论文,共检索到利用网络药理学进行Q-Marker预测的论文42篇,其中中药材19篇、饮片4篇、中药组分3篇、中药复方16篇,且论文数量呈逐年上涨趋势,具体信息见表1。该方法在中药材、中药饮片、中药组分、中药复方中得到了广泛应用。

**2.2.2 基于代谢组学的Q-Marker发现法** 代谢组

表1 网络药理学在 Q-Marker 辨识中的应用

Table 1 Application of network pharmacology in Q-Marker identification

药名	疾病	Q-Markers
脑心通胶囊	心脑血管疾病	桑皮苷 A、羟基红花黄色素 A、芍药苷等 9 种成分
脑震宁颗粒	脑震荡、脑外伤、神经保护、神经再生	藁本内酯、川芎内酯、梓醇等 12 种成分
四方藤小复方	类风湿性关节炎	岩白菜素、白藜芦醇、氯化两面针碱等 11 种成分
参枝苓口服液	阿尔茨海默病	芹糖甘草苷、芍药内酯苷壬二酸
注射用益气复脉	心脑血管缺血性疾病	人参皂苷 Rg <sub>3</sub> 、人参皂苷 Rb <sub>1</sub> 、人参皂苷 Rg <sub>1</sub> 等 4 种成分
金铃子散	消化性溃疡	海罂粟碱
桂枝茯苓方	子宫肌瘤、原发性痛经、盆腔炎	芍药苷、丹皮酚、五没食子酰葡萄糖等 8 种
蒲地蓝消炎口服液	炎症	腺苷、菊苣酸、紫堇灵、黄芩苷、汉黄芩素
扎冲十三味丸		NF-κB 抑制: 没食子酸、鞣花酸等 4 种成分; NO 抑制: 没食子酸、甘草素等 4 种成分
六味地黄丸		5-羟甲基糠醛、地黄苷 D、苯甲酰芍药苷
黄连汤	胃肠道相关疾病	黄连碱、巴马汀、小檗碱等 7 种成分
消炎退热颗粒	炎症、发热	秦皮乙素、新绿原酸、菊苣酸、咖啡酸
强力脑清素片		紫丁香苷、刺五加苷 E、异嗪皮啶等 5 种成分
气血和胶囊		阿魏酸、槲皮素、咖啡酸等 15 种成分
丹荷颗粒	高脂血症	虎杖苷、柚皮苷
金岗清瘟颗粒	炎症	齐墩果酸、熊果酸、咖啡酸、连翘苷
莪术饮片		莪术二酮、莪术醇、吉马酮、呋喃二烯、β-榄香烯
蜜麸枳壳饮片	功能性消化不良	柚皮苷、新橙皮苷、圣草酚-7-O-葡萄糖苷等 16 种成分
炒酸枣仁		木兰花碱、乌药碱、斯皮诺素
瓜蒌饮片		3,29-二苯甲酰基瓜蒌仁三醇
人参	心衰	人参皂苷 Rg <sub>1</sub> 、Re、Rf、Rb <sub>2</sub> 等成分
甘草		甘草皂苷 G2、甘草酸、甘草素等 7 种成分
甘草		甘草苷、芹糖甘草苷、甘草酸、甘草次酸
白芍		芍药苷、芍药内酯苷
黄芩		生黄芩: 黄芩苷、千层纸素 A-7-O-葡萄糖醛酸苷 酒黄芩: 黄芩素、汉黄芩素
桂枝		2-甲氧基桂皮醛、桂皮醛、肉桂醛
鲜竹沥	咳、喘、痰	香草酸、对乙基苯酚、丁香醛等 5 种成分
延胡索		延胡索乙素、去氢紫堇碱、海罂粟碱、延胡索甲素
葛根	胃热呕吐	大豆苷元、葛根素、大豆苷
野马追	咳嗽、哮喘	芦丁、槲皮素、泽兰黄酮等 13 种
黄柏		黄柏碱、4-O-阿魏酰奎宁酸、盐酸小檗碱
茵陈	急性肝炎、慢性肝炎、病毒性肝炎等	茵陈蒿灵 A、马栗树皮素二甲醚、大牛儿烯 D、6,7-二甲氧基香豆素、 茵陈色原酮
南柴胡		柴胡皂苷 a、柴胡皂苷 b <sub>2</sub> 、柴胡皂苷 c 等 5 种成分
广藿香	病毒感染、胃溃疡	毛蕊花糖苷、广藿香酮
黄连		小檗碱、黄连碱、巴马汀、表小檗碱
西藏沙棘	氧化相关疾病	槲皮素、木犀草素、山柰酚
黄芪		黄芪甲苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷
红景天	肺热、脉病	没食子酸乙酯、红景天苷、没食子酸等成分
大黄	前列腺癌	大黄素、大黄酸、大黄酚等蒽醌类成分
荔枝核总黄酮	肝纤维化	乔松素、槲皮素、表儿茶素等 8 种成分
陈皮挥发油		D-柠檬烯、γ-萜品烯
当归挥发油		藁本内酯、丁烯基酞内酯

学是通过对内源性和外源性小分子物质进行靶向和非靶向分析,从而反映生物体受刺激或扰动前后代谢动态变化的关键技术,其整体分析的特点符合中医的整体观,为中药质控研究开辟了一条新途径<sup>[42]</sup>。代谢组学技术在中药质量评价中的应用主要包括3个方面:一是采用代谢组学技术对中药成分(植物代谢物)进行定性定量分析,探寻差异化学成分,发现质量标志物;二是采用血清药物化学及药动学方法,探寻吸收入血成分及成分代谢产物作为Q-Marker;三是采用非靶向和靶向方法,探寻药物干预后生物体内内源性物质代谢变化,探寻差异生物标志物。前两种方法是以化学基准为基础的方法,存在与药效脱节、关联性不强的缺点;第3种方法是以药理效应为基准的方法,其不关注化学成分,只关联功效,存在操作复杂、通用性差等缺点;针对这些关键科学问题,建立能够以药效成分表达内源性代谢物变化,从而反映生物学客观实质的方法尤为重要。

王喜军队<sup>[43]</sup>提出基于中医方证代谢组学的中药Q-Marker研究策略,是整合了中药血清药物化学与代谢组学技术,建立体内显效化学成分与病症生物标记物联系,辨识Q-Marker的有效方法。该策略能够实现病症的精准诊断、效应的整体表征、显效成分与药效相关生物标志物的精准对接。以中医方证代谢组学为研究策略,Zhang等<sup>[44]</sup>研究确定五味子素、异长春花苷等8个成分为生脉散治疗阿尔茨海默病的潜在质量标志物;Sun等<sup>[45]</sup>研究确定了9个关键化合物为茵陈蒿汤治疗湿热性黄疸证的质量标志物。

### 3 基于“化学基准与生物效应基准”相结合的中药质量评价方法

生物效应评价法,是连接中药质量与临床疗效的桥梁,是推动中药质量标准现代化的有效手段。基于生物效应的中药质量评价是通过检测中药作用于生物体所表达出的生物活性来评价中药质量的方法<sup>[46]</sup>。从古代神农尝百草到20世纪50年代单一生物活性指标检测方法初探到21世纪生物活性检测方法纳入法定标准,中药生物活性评价法由生物活性值、生物效价、生物毒价等单一生物指标评价发展到效应成分指数、生物效应表达谱等多个生物指标综合评价,逐渐受到重视和认可,在中药质量控制方面得到很好的应用<sup>[47-49]</sup>。尽管生物效应评价法具有能够全面反映中药的整体活性和临床疗效的优势,但其仍存在操作繁琐、通用性较差、可及性差、

普适性差、缺乏表征方法等问题<sup>[50]</sup>。Q-Marker理论的创新性提出,为中药质量控制研究提供了新的思路,中药生物标志物(quality biomarker, Bio-Marker)在Q-Marker框架下应运而生。构建Q-Marker与Bio-Marker相关联,生物效应与化学成分相关联的质控方法,更能全面地反映中药的有效性和安全性,是中药质量评控的重要发展方向。

刘振杰等<sup>[51]</sup>、谭鹏等<sup>[52]</sup>将化学指纹图谱、多指标成分定量分析等化学表征与生物效价进行相关性分析,建立了大黄配方颗粒及丹参的综合品质评价方法,将中药质量评价与药材的生物活性或临床功效结合。白钢等<sup>[53]</sup>提出以Q-Marker和生物效价为依据,通过化学计量学建模预测,建立针对不同功效的多元量效转换关系,实现化学基准与生物效应基准之间“量效转换”的药材质量评价模式。依据该研究模式,开展了当归活血补血功效的综合评价,为特定功效药材质量评价提供一种新的研究模式。

### 4 总结与展望

中药是遵循中医药理论的产物,具有整体性和系统性,其在物质基础上表现为复杂的混合体系,在生理效应上表现为复杂的综合体系,物质与效应之间呈现多样非线性关系。因此,中药质量控制与评价体系的建立应符合整体性观念、精准性理念及系统性思维。整体性表现为化学成分整体性及功效评价整体性。化学成分整体性即基于化学成分属性,多技术方法联合使用,多维度分析,整合“有机-无机”“有效-无效”成分,实现化学成分多维全息整体表征;生物效应整体性即在相应病症下,从分子、细胞、组织、器官、整体等多维度进行研究,整合宏观和微观2个层次,揭示中药整体作用功效。精准性体现在成分与药效相关性分析,依据中药多重功效属性特点,针对特定药效,解析与特定药效密切相关的中药内在化学属性,从而实现中药质量有效性的精准控制。基于中药复杂体系特点,从“系统-系统”角度,整合多学科技术方法,结合感官评价-化学评价-生物评价等模式,构建“化学成分-生物效应-中医功效”多维关联,阐明功效-成分-品质关系,提炼质量标志物,建立多元化中药质量控制方法,实现质量关键因素的可视、可控、可溯源,最终实现中药质量整体性、精准性及系统性控制。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] 陈丽华,肖发林,黄诗雨,等. 中药质量评价研究思路

- 及创新发展趋势 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2541-2547.
- [2] 谢宗万. 中药品种传统经验鉴别“辨状论质”论 [J]. 时珍国药研究, 1994, 5(3): 23-29.
- [3] 荆文光, 程显隆, 刘安, 等. 基于“辨状论质”综合评价指数的厚朴饮片等级划分和优质优效研究 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2285-2293.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 罗国安, 梁琼麟, 王义明著. 中药指纹图谱—质量评价、质量控制与新药研发 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2009: 573.
- [11] 罗国安, 王义明, 曹进. 多维多息特征谱及其应用 [J]. 中成药, 2000, 22(6): 395-397.
- [12] Xie Y Y, Xiao X, Luo J M, et al. Integrating qualitative and quantitative characterization of traditional Chinese medicine injection by high-performance liquid chromatography with diode array detection and tandem mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2014, 37(12): 1438-1447.
- [13] Jiang M, Zhou M G, Han Y Q, et al. Identification of NF- $\kappa$ B Inhibitors in Xuebijing injection for Sepsis treatment based on bioactivity-integrated UPLC-Q/TOF [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 426-433.
- [14] 张丽敏, 王嘉乞, 孟宪生, 等. 基于全时段双波长融合HPLC图谱的山绿茶药材多成分定量研究 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(8): 1497-1502.
- [15] 包永睿, 王帅, 唐爽, 等. 基于指纹图谱结合多元统计分析的天麻总苷差异指标的研究 [J]. 中药材, 2016, 39(5): 1082-1085.
- [16] 姚东, 孟宪生, 王帅, 等. 气滞胃痛颗粒全时段多波长融合指纹图谱研究及多成分定量分析 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(10): 1513-1517.
- [17] 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.
- [18] 王元媛, 李欢欢, 雷林玉, 等. 不同产地多花黄精的化学指纹图谱研究 [J]. 化学试剂, 2019, 41(3): 253-257.
- [19] 杜宝中, 张桂月, 樊花, 等. 基于  $\text{BrO}_3^-$ - $\text{Ce}^{4+}$ - $\text{H}^+$ -丙二酸/酒石酸振荡体系的中药电化学指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21): 4288-4294.
- [20] 刘长利, 尹艳, 张淑华, 等. 中药甘草中微量元素与有效成分相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3335-3338.
- [21] 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.
- [22] 王哲, 张春华, 黄晓兰, 等. 基于元素指纹图谱的西洋参产地判别研究 [J]. 质谱学报, 2019, 40(6): 525-537.
- [23] 史静超, 张俊杰, 高晓霞, 等. 龟龄集胶囊无机元素指纹图谱的建立及主成分分析 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3619-3624.
- [24] 刘征辉, 陈秋生, 叶挺祥, 等. 元素指纹图谱在藿香正气制剂质量评价中的应用 [J]. 中成药, 2013, 35(3): 539-544.
- [25] 刘晓娜, 王喜波, 车晓青, 等. LIBS技术在中药质量快速评价中的应用及研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(4): 1262-1269.
- [26] 王智民, 高慧敏, 付雪涛, 等. “一测多评”法中药质量评价模式方法学研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(23): 1925-1928.
- [27] 万红才, 徐作刚, 段萍, 等. 一测多评法测定乌蕨中5个黄酮成分含量 [J]. 药物分析杂志, 2021, 41(12): 2211-2218.
- [28] 苏学燕, 张英秀, 赵日杂, 等. 基于一测多评法的缘毛紫菀多成分含量测定及质量评价 [J]. 药学学报, 2022, 57(3): 775-782.
- [29] 杜清, 陈志, 吴江, 等. 一测多评法同时测定斑花黄堇药材中4种生物碱成分 [J]. 中草药, 2021, 52(19): 6038-6044.
- [30] 李楠楠, 孟宪生, 包永睿, 等. 基于全时段多波长融合指纹图谱的“一测多评”法测定中药木蝴蝶总黄酮中5种主要成分 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(7): 943-947.
- [31] 李海亮, 李静, 刘丽娜, 等. 对照提取物定位结合一测多评法同时测定重楼中9个皂苷的含量 [J]. 药物分析杂志, 2022, 42(2): 211-217.
- [32] 陆兔林, 翟为民, 蔡宝昌, 等. 对照提取物在中药质量控制中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 462-465.
- [33] 陈沛, 金红宇, 孙磊, 等. 对照提取物在中药整体质量



- 控制中的应用 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(2): 185-195.
- [34] 孟宪生, 罗曦, 包永睿, 等. 枳壳药材质-量双标控制方法: CN113884591A [P]. 2022-01-04.
- [35] Liu P, Yang H, Long F, *et al.* Bioactive equivalence of combinatorial components identified in screening of an herbal medicine [J]. *Pharm Res*, 2014, 31(7): 1788-1800.
- [36] 李戎, 闫智勇, 李文军, 等. 创建中药谱效关系学 [J]. 中医教育, 2002, 21(2): 62.
- [37] 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]. 药学报, 2019, 54(2): 222-227.
- [38] 李慧, 包永睿, 王帅, 等. 基于灰色关联分析的茜草醇提物抗氧化、抗肝癌谱效关系研究 [J]. 中南药学, 2019, 17(6): 815-819.
- [39] 侯小涛, 郝二伟, 杜正彩, 等. 基于反向功效差异性特点的中药质量标志物研究思路: 以三七为例 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 211-221.
- [40] 罗国安, 王义明. 整体系统医药学探索 [M]. 北京: 科学出版社, 2020: 935.
- [41] 李小锦, 黄莹莹, 杨珍, 等. 基于效应基准的中药质量生物标志物研究策略 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 204-210.
- [42] 秦昆明, 王彬, 陈林伟, 等. 代谢组学在中药现代研究的应用与展望 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(16): 3010-3017.
- [43] Wang X J, Zhang A H, Sun H, *et al.* Discovery and development of innovative drug from traditional medicine by integrated chinmedomics strategies in the post-genomic era [J]. *Trac Trends Anal Chem*, 2016, 76: 86-94.
- [44] Zhang A H, Yu J B, Sun H, *et al.* Identifying quality-markers from Shengmai San protects against transgenic mouse model of Alzheimer's disease using chinmedomics approach [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 84-92.
- [45] Sun H, Zhang A H, Yang L, *et al.* High-throughput chinmedomics strategy for discovering the quality-markers and potential targets for Yinchenhao Decoction [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 328-338.
- [46] 游云, 廖福龙, 黄璐琦. 基于生物活性测定开展中药质量控制的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(3): 452-456.
- [47] 李寒冰, 吴宿慧, 唐进法, 等. 中药质量生物标志物研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4556-4561.
- [48] 马文苑, 谢媛媛, 王义明, 等. 基于生物测定方法的中药质量标准控制技术发展现状与展望 [J]. 中药与临床, 2018, 9(4): 56-62, 55.
- [49] 肖小河, 王伽伯, 鄢丹. 生物评价在中药质量标准化中的研究与应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 514-518.
- [50] 张萌, 封亮, 贾晓斌. 基于生物活性与效应基准的中药质量评价技术发展现状与展望 [J]. 世界中医药, 2020, 15(15): 2234-2239.
- [51] 刘振杰, 史志龙, 王伽伯, 等. 基于化学指纹图谱和抗血小板聚集效价的丹参质量评价 [J]. 分析化学, 2017, 45(5): 693-699.
- [52] 谭鹏, 张海珠, 张定堃, 等. 基于化学表征和生物效价检测的大黄配方颗粒质量评价研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(14): 2683-2690.
- [53] 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]