

道地药材品质特征及形成机制研究进展

赵露颖, 施梦瑶, 张巧艳, 秦路平*, 孙艺琦*

浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053

摘要: 道地药材因其品质优良、疗效显著, 被认为是中药界的“品质标杆”。近年来, “辨状论质”、指纹图谱和生物效价检测等技术从性状、化学成分和生物活性等方面揭示了道地药材的品质特征。多种 DNA 分子标记技术从遗传物质方面为道地药材的鉴定提供了方法, 不断丰富的组学技术从功能基因和关键酶等方面为道地药材形成机制的研究提供了理论依据。在总结道地药材的道地性成因的基础上, 对道地药材品质特征及形成机制的研究进展进行综述, 结合道地药材化学-遗传-生态的相关性分析, 以期对道地药材的生产栽培、质量控制及资源可持续利用的探究提供理论依据, 为道地药材形成机制及科学内涵的阐释提供可借鉴的资料。

关键词: 道地药材; 品质特征; 形成机制; 相关性分析; DNA 分子标记技术

中图分类号: R282.23 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)21-6931-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.21.032

Research progress on quality characteristics and formation mechanism of genuine medicinal materials

ZHAO Lu-ying, SHI Meng-yao, ZHANG Qiao-yan, QIN Lu-ping, SUN Yi-qi

College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: Genuine medicinal materials have been recognized as “quality models” due to its excellent quality and remarkable curative effect. In recent years, “quality assessment based on feature identification”, fingerprints and biological potency detection technology have revealed the quality characteristics of genuine medicinal materials from the aspects of characters, chemical components and bioactivities. Various DNA molecular marker techniques provided methods for the identification of genuine medicinal materials from the aspect of genetic material. An increasing variety of omics technologies provided a theoretical basis for the geoherbism formation of genuine medicinal materials from the aspects of functional genomics and key enzymes. On the basis of biological causes of genuine medicinal materials, research progress on quality characteristics and forming mechanism of genuine medicinal materials was summarized in this paper, combined with correlation analysis of chemical-genetic-ecological correlation, so as to provide a theoretical basis for the cultivation, quality control and sustainable utilization of genuine medicinal materials, and also provide further data for geoherbism formation and scientific connotation of genuine medicinal materials.

Key words: genuine medicinal materials; quality characteristics; geoherbism formation; correlation analysis; DNA molecular marker technique

《中华人民共和国中医药法》中明确定义:“道地中药材是指经过中医临床长期应用优选出来的, 产在特定地域, 与其他地区所产同种中药材相比, 品质和疗效更好, 且质量稳定, 具有较高知名度的中药材”。道地药材具体表现为药材的“优形”和“优质”^[1-2]。黄璐琦院士等^[3]指出道地药材的特殊品质

是其基因型、特定的生态环境和栽培措施共同作用的结果。其共同塑造了道地药材区别于其他产地同类药材在外观性状、化学组成、药理作用及临床疗效方面特有的品质特征。因此, 基于道地药材的性状特征、化学特征及药理药效特征表征其道地性特点, 从遗传基因的多样性和分化及生态环境对道地

收稿日期: 2022-08-11

基金项目: 浙江省重点研发项目(2021C04029); 2021 年校级科研项目(752219F00117)

作者简介: 赵露颖(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为生药活性物质基础及其品质评价。E-mail: zly_zcmu@163.com

*通信作者: 秦路平, 教授, 研究方向为中药品质评价和资源开发利用。E-mail: lpqin@zcmu.edu.cn

孙艺琦, 讲师, 研究方向为中药品质评价和资源开发利用。E-mail: syq1989918@163.com

药材品质形成的影响揭示道地药材的形成机制，可为药材的生产栽培、质量控制及合理的临床应用提供科学依据。近年来，基于道地药材性状特征、化学特征和药理药效特征的仿生学技术、色谱光谱技术和生物效价检测技术等的发展，为道地药材的品质特征研究提供了技术支撑。DNA 分子标记技术和不同组学技术的发展和运用，为探索药材道地性形成的机制提供了有力的工具。基于药材的道地性成因，本研究总结了道地药材的性状、化学成分和药理药效等特征，对道地药材与非道地药材间、不同道地产区药材间的遗传物质差异和环境生态因子对药材道地性形成的作用进行了综述，并对道地药材的化学-生态-遗传特征的相关性分析进行归纳，以期对药材道地性的形成机制研究提供一定的参考依据。

1 中药材的道地性成因

道地药材是遗传变异和环境共同作用的结果。通过分析不同居群药材的化学物质与遗传变异和环境生态因子的相关性，可揭示药材道地性的成因^[4]。黄璐琦院士等^[5]指出，道地药材的本质是“同种异地”，就是说同一物种长期适应不同的生态环境，其遗传物质发生一定的变异，形成了各自特有的遗传物质。药用植物居群间的这种遗传分化通常是由异域片断化、受距离影响的有限基因流和分布区快速扩展引起的^[6]。在异域片断化模式下，居群间的基因交流几乎或完全被阻断，居群间的等位基因频率或单倍型频率差异很大或完全不同，导致不同居群药用植物存在较大的遗传分化，如苍术在不同居群间的遗传变异。在受距离影响的有限基因流模式下，居群间的基因流随着地理距离的增大而减小，居群间等位基因频率或单倍型频率的差异随着地理距离的增大而增大，使得不同居群药用植物之间的遗传分化出现连续变异，如黄芩的遗传变异主要发生于不同居群间^[3]。分布区快速扩展模式包括长距离传播和邻近区域的快速扩展 2 种情形。通过长距离传播产生的 2 个居群间可能会有极其相似的等位基因频率或单倍型频率，进而形成 1 个药材有多个道地产区出现的情况，如白芷有川白芷、杭白芷、亳白芷、禹白芷、祁白芷等^[7]。在分布区快速扩展模式下，1 个物种的分布区短时间在邻近区域迅速扩展，这种情况下居群间的基因交流几乎不受阻碍，其等位基因频率或单倍型频率几乎或完全一样，没有遗传分化，所产生的药材没有明显的道地性。另一方面，道地药材的“同种异地”，在生物学上就是指某

一物种的特定居群，这里的“特定”是由一定的土壤、光照及湿度等环境生态因子所决定的。生态因子通过影响药用植物体内的生理生化反应，调控次生代谢产生物合成酶的活性，影响药材的品质，使得道地药材在性状、化学组成及药理药效和临床疗效方面显示出特有的品质特征。

2 道地药材的品质特征

2.1 道地药材的性状特征

药材的性状特征是指其具有的形、色、气、味、大小、质地、断面等特征。1994 年，谢宗万^[8]首次提出“辨状论质”理论，其中“状”是指药材的外观性状，“质”则是药材的内在品质，因此“辨状论质”便是对药材的外观性状进行观察，并通过分析与总结，对药材的内在品质做出评判。“辨状论质”理论的实质是将中药特定的外观性状和某些特性与内在质量相关联。随着电子仿生学技术和人工智能技术的发展，以及光谱、色谱等其他技术手段在中药质量评价中的应用，“辨状论质”理论与现代科学技术相结合，为道地药材特征的定量化研究提供了理论支撑。如凌秀华等^[9]基于显微摄像技术以及计算机图像处理技术，分别构建了用于识别川麦冬、浙麦冬和湖北麦冬 3 者性状和显微特征的神经网络模型，同时建立其化学成分含量与相应鉴定特征的联系，可用于不同道地产区麦冬及其近缘品种的图像识别，实现了“辨状论质”中“形”的定量描述。刘瑞新等^[10]基于电子眼技术对不同产地川贝母的颜色信息进行提取，并借助化学计量学方法建立适宜的辨识模型，从“辨状论质”中“色”出发实现了道地药材川贝母质量的快速辨识。Li 等^[11]采用电子鼻技术对陈皮不同栽培品种的 18 种挥发性成分进行分析，基于“辨状论质”中“气”实现了陈皮道地药材（广陈皮）与非道地药材的鉴别。Ding 等^[12]采用电子舌技术对锁阳样品水提液的电信号进行采集分析，并结合主成分分析和线性判别分析模型，从“辨状论质”中“味”出发实现了对 8 个产地锁阳的鉴别。

“辨状论质”通过对道地药材的性状特征进行定量化，解决了不同产地间药材的鉴别，并将中药的某一性状特征与其主要化学成分的含量进行关联分析，为道地药材的性状与品质的相关性提供了一定的依据。然而，现阶段，基于“辨状论质”的中药品质评价与药效的低关联度，中药材的临床药效和安全性难以保证，从而受到业内的诟病。因此，后续应建立道地药材“优形-优质-优效”相关联的研究

模式,从而为阐明道地药材形成机制奠定基础,为指导道地药材的种植生产和品种选育等提供依据。

2.2 道地药材的化学特征

道地药材的化学特征是指其所含独特化学成分的结构类型、特定的药效物质及有毒成分的含量,特有的不同结构化学成分的比例,这种特定的化学成分谱及各成分的含量和比例体现了道地药材特有的化学品质,也是其发挥良好临床疗效的根本。因此,只有从道地药材化学成分定性的组成、定量的含量及特定药效物质的比例出发,才可客观准确地表征道地药材的化学特征。近年来,中药指纹图谱技术可通过应用各种色谱及光谱技术,如高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC)、液相色谱-质谱联用 (liquid chromatography-mass spectrum, LC-MS)、傅里叶变换红外光谱法 (fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR)、气相色谱 (gas chromatography-mass spectrometer, GC-MS)、薄层色谱 (thin layer chromatography, TLC)、紫外光谱 (ultraviolet, UV)、核磁共振 (nuclear magnetic resonance, NMR) 和太赫兹时域光谱 (terahertz time-domain spectroscopy, THz-TDS),从整体上表征道地药材的化学特征,从而区分道地产区和非道地产区的药材。如 Bi 等^[13]采用 HPLC 技术对 16 个产地黄芪中的黄芪甲苷和毛蕊异黄酮-7-葡萄糖苷的含量进行测定,聚类结果显示产于固阳、鹤林、武川、乌拉特前等道地产区的黄芪药材聚为一类,其质量优于其他地区。Zhang 等^[14]采用 LC-MS 技术对不同产地黄花蒿中青蒿素 B、青蒿素、青蒿酸和东莨菪内酯等成分的含量与空间分布进行相关性分析,结果显示分布于中国北方的黄花蒿中青蒿素 B 和青蒿酸含量较高;分布于中国南方道地产区的黄花蒿中青蒿素和东莨菪内酯含量较高,防治疟疾的药用功能更强。Wang 等^[15]基于 UV 和 FT-IR 技术对来自 8 个不同地区共 183 份云南重楼进行分析,并结合偏最小二乘判别分析成功区分了道地产区 (云南) 与非道地产地的云南重楼。

道地和非道地药材的化学成分特征也表现在其次生代谢产物的差异方面。次生代谢物是植物在其生长发育和对环境的适应过程中次生代谢产生的一类小分子有机化合物,是植物在长期进化过程中与环境相互作用的结果。植物代谢组学是对植物代谢物进行高通量、无偏差全面分析的技术^[16],通过研究道地和非道地药材的小分子代谢产物,对其同时

进行定性、定量分析,并找出代谢变化的规律,确定可表征其道地性的差异化合物,可进一步明确道地药材的化学特征。如 Xue 等^[17]采用液相色谱与电子俘获检测器联用技术、超高效液相色谱与飞行时间质谱联用技术 (ultra performance liquid chromatography-time of flight mass spectrometry, UPLC-QTOF/MS) 及 GC-MS 技术研究发现道地产区 (四川东部和湖北西部) 与非道地产区厚朴中次生代谢产物存在比较大的差异,其中阿洛糖苯乙醇二糖苷、阿洛糖苯乙醇三糖苷和阿洛糖苯乙醇四糖苷等可用作厚朴的道地性判别。Lv 等^[18]采用 UPLC-QTOF/MS 成功判别了道地产区和非道地产区的枸杞,并筛选得到道地药材“中宁枸杞”的生物标志物为槲皮素和琥珀酸。胡贞贞等^[19]采用 GC-MS 对不同产地广藿香的差异性代谢产物展开分析,鉴别得到属于传统肇香的高要莲塘广藿香 (“酮型”广藿香),并筛选出能区分各产地 “醇型”广藿香的 5 种差异化合物,分别为 β -石竹烯、去甲藿香烯醇、蓝桉醇、百秋李醇、广藿香酮。

道地药材的化学特征也体现在主要药效物质的含量及各成分之间比例的差异。色谱-质谱联用技术使得同时测定药材多种化学成分的含量成为可能,也为道地药材化学品质的表征提供了有力的工具。Zhang 等^[20]采用 HPLC-MS 对不同产地甘草中的 5 个单体成分 (甘草苷、异甘草苷、甘草素、异甘草素和甘草酸) 进行含量测定,结果显示产于道地产区内蒙古的甘草种甘草苷和甘草酸的含量显著高于非道地产区。Wang 等^[21]采用 UPLC-MS/MS 对 6 个产地川芎的 20 种活性成分进行了含量测定,发现道地产区 (四川都江堰) 川芎中藁本内酯和洋川芎内酯 A 的含量最高。Zhang 等^[22]采用 UPLC-QTOF/MS 对道地产区与非道地产区当归的化学成分进行表征,结果显示产于道地产区甘肃岷县的当归药材中洋川芎内酯 I 和正丁亚基邻苯二甲酰胺的含量高于非道地产区的当归药材,而阿魏酸和欧当归内酯 A 则刚好相反。Jin 等^[23]采用 UPLC/QTOF-MS 比较分析不同道地产地麦冬的组成差异,结合多元统计分析对川麦冬和浙麦冬进行区分,最终筛选出可用于区别不同道地产地麦冬的质量标志物为麦冬皂苷 D 和慈溪麦冬皂苷 B。

中药的化学成分是中药发挥临床疗效的物质基础,也是药材质量评价的主要指标。因此,通过化学特征区分道地产区与非道地产区、不同道地产区

间的药材,可保证中药的质量和疗效,且不同产地药材间质量标志物的筛选,可为药材道地性形成机制的研究提供化学物质基础。但目前以产地为导向筛选出的质量标志物缺乏与药理药效的相关性研究,致使道地药材的化学特征难以关联其安全性和有效性,不足以阐释道地性药材临床应用的优越性。因此,后续应对道地药材特征性化学成分和药理药效之间的关系展开进一步分析,筛选出与药效直接相关的化合物,从而以活性和产地为共同导向给道地药材的质量控制提供方法支持。

2.3 道地药材的药理药效特征

道地药材的灵魂是优良的临床疗效。目前常用的道地药材化学特征表征方法较难反映中药的临床疗效和安全性,亦难以有针对性地指导临床安全合理用药。因此,应用生物检测及药理学方法研究道地药材的药效及毒性的作用规律,阐释其发挥优良药效的机制,从生物活性、药理药效、临床疗效及作用机制多层次多角度呈现道地药材的药理药效特征,可为道地药材科学合理的临床应用提供可借鉴的资料。生物效应检测是指利用药物对试验体所产生的生物效应,运用特定的实验设计,反映药物有效性、安全性的一种方法,具有与中药有效性、安全性相关联的优势,是一种符合中药多成分、整体作用特点,可在一定程度上表征中药的药理药效特征^[24]。生物效应检测方法可通过药效学指标和(或)毒理学指标反映中药的有效性和安全性,并可与中药的功能主治相关,从而反映中药的优劣。目前常用于中药活性评价的生物效应检测包括抗生素微生物效价检测、免疫检测技术和微量热法等。

抗生素微生物效价检测法是在适宜条件下,根据量反应平行线原理设计,通过检测对照品与供试品对微生物的抑制作用,以测定供试品效价的方法。魏丽^[25]采用管碟法、荧光测定法和酶联免疫吸附法发现板蓝根对金黄色葡萄球菌的抑制作用以来源于安徽规范化种植基地的药材最强(效价值 0.93 U/g),山东、甘肃、河北、河南、安徽、黑龙江和内蒙古等主产区的药材次之(效价值 0.28~0.46 U/g),市场上购买的药材较差(效价值 0.11~0.23 U/g)。

免疫检测技术是基于抗原和抗体特异性反应,对抗原或抗体实现定性定量检测的方法,包括有酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)和胶体金免疫色谱法(gold immunochromatographic assay, GICA)。Zhang 等^[26]基

于单克隆抗体制备技术和 ELISA,建立了金银花中绿原酸和木犀草苷的免疫检测方法,并在此基础上采用 GICA 研制了绿原酸和木犀草苷胶体金免疫检测试纸条,实现了在 10 min 内对金银花药材的质量评价。

微量热法又称生物热活性检测技术,是可以实时、连续、在线监测生物体的生长代谢情况及在中药作用下热量变化情况的技术方法。赵艳丹等^[27]采用微量热法研究发现山西柴胡(抑菌率 53.06%)和陕西柴胡(抑菌率 42.86%)的抑菌活性均优于河北柴胡(抑菌率 7.14%),抑菌率与柴胡皂苷 a、d 含量显著相关(相关系数分别为 0.783、0.717),表明微量热法可作为不同产地柴胡的质量评价方法。

《中国药典》2010 年版编写大纲中明确提出:“中药的质量标准要逐步由单一指标性成分定性定量测定,向活性有效成分及生物测定的综合检测过渡”。并在附录中增加了《中药生物活性测定指导原则》;《中国药典》2015 年版将《中国药典》2010 年版的附录整合为通则,并沿用至《中国药典》2020 年版。这说明将生物效应检测技术应用到中药品质特征的研究中已成为当前重要的发展趋势。因此,开展对不同产地药材间生物活性的比较,可以综合评价药材的品质特征,从而保证药材的道地性。目前,生物效应检测技术已成功应用于当归^[28]、大黄^[29-30]、丹参^[31]和黄连^[32]等道地药材的质量评价,但以上研究采用的对照品大多是化学单体,对照品与化学成分复杂的被检中药材难具“同质性”。因此,李寒冰等^[33]提出以道地优质药材作为生物活性评价的标准对照药材,从而保证对照品的均一性、稳定性、代表性和可延性。然而基原、环境生态因子和栽培方式等因素均会影响道地药材的品质,以道地药材作为标准对照药材评价生物活性的具体使用条件以及使用范围还有待全面且深入的研究。

3 道地药材的形成机制

黄璐琦院士等^[3]提出“道地药材的道地性越明显,其基因特化越明显”“边缘效应能促进道地药材的形成”“道地药材的化学组成有其独特的自适应特征”等假说^[34-37]。因此,可从道地居群和非道地居群间药材原植物的遗传物质差异及环境生态因子对药用植物作用的分析,揭示道地药材形成的机制。

3.1 基于遗传特征的道地药材形成机制的研究

道地药材“优形、优质”的品质特征是由其特有的基因组结构及其特征决定的。利用道地药材和非道地药材或不同道地产区药材基因序列的差异,

可挖掘“优形、优质”特征重要功能基因、建立道地药材 DNA 指纹图谱、阐明道地的遗传分化及对环境的适应性,解析道地药材优良种质资源的遗传特征,揭示道地药材品质特征演化的遗传学基础,为道地药材的定向培育、栽培和生产提供科学依据。同一种药材不同产地之间在药材品质上的差异也反映在居群间的遗传特征上。目前用于道地药材遗传特征研究的技术主要包括 DNA 分子标记技术及转录组和蛋白质组等组学技术,通过对不同产地药材基原植物遗传基因的比较分析,可揭示道地药材的形成机制,也可为道地药材的分子鉴定、遗传变异和品种选育等提供遗传信息。

3.1.1 遗传变异和分化影响道地药材形成 DNA 分子标记技术通过研究 DNA 分子由于插入、缺失、重排、倒位、易位等机制而产生的多态性,能精准地揭示道地和非道地药材基原植物遗传物质的变异。目前随机扩增 DNA 多态性 (random amplified polymorphic DNA, RAPD)、扩增片段长度多态性 (amplified fragment length polymorphism, AFLP)、限制性内切酶片段长度多态性 (restriction fragment length polymorphism, RFLP)、简单重复序列 (simple sequence repeats, SSR)、简单重复序列区间 (inter-simple sequence repeat, ISSR)、相关序列扩增多态性标记 (sequence-related amplified polymorphism,

SCoT)、序列特征性扩增区域 (sequence characterized amplified region, SCAR)、相关序列扩增多态性 (sequence-related amplified polymorphism, SRAP)、单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 和 DNA 条形码 (DNA barcoding) 等 DNA 分子标记技术已广泛应用于道地药材的分子鉴别、遗传背景、地理变异、环境适应性及品种选育等方面。

多种分子标记方法在建立道地药材 DNA 指纹图谱方面的应用,为道地药材的鉴别及其遗传特征的表征提供了切实可行的技术手段。如 Xu 等^[38]基于核糖体内第二内部转录间隔区 (internal transcribed spacer 2, ITS2) 的 DNA 条形码实现了对新疆紫草、内蒙紫草和硬萼软紫草的鉴别。郑司浩等^[39]对不同产地甘草基因组的重测序数据进行 SNP 位点分析,最终获得了可用于鉴别新疆、内蒙古及甘肃产甘草的 SNP 位点。李敏等^[40]采用 RAPD 分子标记技术对 4 个产地白芍的遗传多样性进行分析,并筛选到了可用于区分 4 个道地产区白芍药材 (浙白芍、亳白芍、山白芍和川白芍) 的分子鉴定标记。除上述分子标记技术外, RFLP、SCoT、SRAP 和 DNA 条形码等多种分子标记技术已用于霍山石斛^[41]、射干^[42]、化州柚^[43]和秦艽^[44]等道地药材的鉴别研究,见表 1。

表 1 道地药材的分子鉴别

Table 1 Molecular identification of genuine medicinal materials

方法	植物	研究结果	文献
SCAR	白芷 <i>Angelica dahurica</i> (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f.	建立了对白芷不同产地及其混伪品台湾独活、狭叶当归和滨当归的鉴定方法	45
SCoT-SCAR	曼地亚红豆杉 <i>Taxus media</i> cv. Hicksii	建立了对曼地亚红豆杉及其同属的红豆杉、东北红豆杉和密叶红豆杉的快速鉴定方法	46
cpDNA-SCAR	川续断 <i>Dipsacus asper</i> Wall. Ex Henry	建立了对川续断和日本续断的鉴定方法	47
ISSR-SCoT	射干 <i>Belamcanda chinensis</i> (L.) DC.	建立了对射干、川射干药材及其混伪品蝴蝶花、野鸢尾、黄菖蒲的鉴定方法,其中 SCoT 分子标记能区分射干和川射干	42
ISSR-RAPD	芍药 <i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	对 28 个赤芍种群以及 1 个白芍种群进行聚类分析,结果均显示将 29 个种群分为 2 类,一类是赤芍种群,另一类是白芍种群,证明 ISSR 和 RAPD 可用作赤芍和白芍的鉴定	48
ISSR	乌头属 <i>Aconitum</i> L.	建立了新疆地产准噶尔乌头、多根乌头、白喉乌头、那拉提乌头、空茎乌头、林地乌头、拟黄花乌头共 7 个乌头属药材的鉴别方法	49
RFLP	霍山石斛 <i>Dendrobium huoshanense</i> C. Z. Tang et S. J. Cheng	建立了霍山石斛和 21 种其他石斛药材的鉴别方法	41
SCoT-SRAP	化州柚 <i>Citrus grandis</i> Tomentosa	建立了区分化州柚和其他柚类的鉴别方法	43
cpDNA 序列分析	粗茎秦艽 <i>Gentiana crassicaulis</i> Duthie ex Burk.	构建了可区分云南丽江野生粗茎秦艽与其栽培品的 DNA 条形码	44
SNP	忍冬 <i>Lonicera japonica</i> Thunb.	建立了可用于河南产地和其他产地的金银花的鉴别方法	50
SNP	草珊瑚 <i>Sarcandra glabra</i> (Thunb.) Nakai	建立了对草珊瑚及其混伪品金粟兰及己和宽叶金粟兰的鉴别方法	51
SNP	人参 <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	建立了对人参和西洋参的鉴定方法	52

道地和非道地产区药材的遗传分化是道地药材形成的遗传学基础。遗传分化越明显,道地药材与非道地产区药材的差异越明显。通过分析道地药材的遗传分化,可揭示其道地性形成的机制。Wang 等^[53]基于 6 对叶绿体序列和 5 对核基因对不同产地掌叶大黄的遗传分化进行分析,群体遗传结构分析结果将 38 个居群的掌叶大黄划分为东、西 2 个亚群,分别与中国大黄的道地产区(青海、甘肃和四川)和非道地产区相吻合。李翠翠等^[54]应用 ISSR 分子标记技术对来

自道地产区和非道地产区地黄的栽培群体和野生群体进行遗传多样性分析,结果表明,河南分布的野生地黄群体的遗传多样性最高。周介仁等^[55]基于 ISSR-SRAP 分子标记技术对不同产地白花前胡进行遗传多样性分析,结果显示,华东传统产区白花前胡种质具有丰富的遗传多样性。目前已有 DNA 条形码、SSR、ISSR 等分子标记技术应用于白花前胡^[55]、栀子^[56]、艾叶^[57]等道地产区药用植物的遗传多样性、遗传分化和遗传结构等遗传信息的分析研究中,见表 2。

表 2 道地药材遗传多样性和遗传分化等遗传背景研究

Table 2 Genetic background of genuine medicinal materials including genetic diversity and genetic differentiation

方法	植物	研究结果	文献
EST-SSR	栀子 <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis	对 9 个不同产区栽培栀子的遗传多样性进行分析,结果显示栀子栽培群体在物种水平上目前保持着较高的遗传多样性水平,且江西道地产区樟树、丰城等群体表现出更高的遗传多样性水平	56
ISSR	艾 <i>Artemisia argyi</i> Lévl. et Van.	对不同产区艾叶进行遗传多样性分析,结果显示艾叶具有极其丰富的遗传多样性,栽培种和野生种之间亲缘关系接近、遗传背景差异较小,其遗传多样性随着纬度的变化呈现出一种递进式遗传扩散。其中,河南南部居群(包括道地产区湖北蕲春在内)多样性最为丰富,其次为河南中西部和河南中部,北部居群遗传多样性最低	57
RAPD	芍药	对不同产地野生和栽培芍药样品的遗传分化进行研究,结果发现野生群体的遗传多样性高于栽培群体,群体间遗传分化显著;聚类结果分为野生与栽培 2 大类群,在野生群体中来自多伦(赤芍的道地产区)的芍药单独聚为一类	58
SSR	降香 <i>Dalbergia odorifera</i> T. Chen	对不同产地降香个体的遗传多样性及遗传结构进行分析,结果显示降香的遗传多样性和遗传分化处于中等水平,聚类结果分为 4 个纯种群和 1 个混合种群	59
ISSR-SCoT	射干	对射干、川射干药材及其混伪品蝴蝶花、野鸢尾、黄菖蒲的遗传多样性进行分析,结果发现射干与川射干、蝴蝶花及四川鸢尾遗传差异大,亲缘关系较远	42
EST-SSR	苍术 <i>Atractylodes lancea</i> (Thunb.) DC.	对 5 种不同叶型茅苍术的种质资源进行遗传多样性分析,结果显示茅苍术具有丰富的遗传多样性;聚类结果显示茅苍术分为 5 大类,茅苍术的叶形性状与遗传背景不具有明显的相关性	60
SNP	人参	对不同果色的人参种质资源进行群体结构和亲缘关系分析,群体结构分析结果显示不同果色人参可分为 5 个亚群;亲缘关系分析结果显示对不同果色人参亲缘关系较远;遗传分化分析结果显示不同果色的人参间存在一定程度的遗传分化	61
AFLP	半夏 <i>Pinellia ternate</i> (Thunb.) Breit.	对不同地区来源半夏栽培品的遗传多样性、亲缘关系及种质鉴别进行研究,结果显示浙江、江苏等华东地区栽培半夏的遗传特性相对独立	62
AFLP	厚朴 <i>Magnolia officinalis</i> Rehd. et Wils.	对来自湖北、广西和浙江的厚朴种源间、半同胞家系间及家系内单株间的遗传多样性进行分析,结果显示湖北五峰种源遗传多样性水平最高,湖北五峰家系内的遗传多样性最丰富,存在较大的遗传分化	63
RAMP	乌头 <i>Aconitum carmichaelii</i> Debx.	对来自于四川平武、北川、安县和青川等地的栽培乌头居群进行了遗传多样性分析,结果显示来源于平武锁江和安县睢水的材料多样性相对比较丰富;聚类结果显示全部材料可划分为 6 类,且与材料的地理分布有一定关系	64
ISSR	明党参 <i>Changium smyrnioides</i> Wolff	对明党参和川明参群体遗传多样性、遗传结构进行分析,结果显示明党参的遗传多样性较高,遗传变异主要存在于不同群体间,川明参的遗传多样性低于明党参;聚类分析结果表明,川明参与明党参在 DNA 水平出现了相当的遗传分化	65
SCoT	铁皮石斛 <i>D. officinale</i> Kimura et Migo	对 20 份不同来源的人工栽培铁皮石斛样品进行遗传多样性分析,结果显示不同来源的铁皮石斛人工栽培种存在较大的遗传差异,人工栽培铁皮石斛的遗传多样性丰富	66

药用植物在与环境长期相互作用的过程中,为适应特定的环境遗传物质发生了一定的变异。道地药材的本质是“同种异地”,是特定地理环境的产物。研究道地药材遗传物质的地理变异及其对环境的适应性,也可揭示道地药材形成的机制。如姜丹^[4]基于三段叶绿体序列(*ycf4-cemA*、*petA-psbJ*和*psbA-trnH*)对 28 个黄芩居群进行分子谱系地理研究,结果显示黄芩的道地产区(河北承德及周边地区)至道地产区以南(秦岭淮河、山东和山西)之间有双向的基因流,道地产区以北(东北三省和内蒙古)和道地产区以南之间几乎没有基因交流,黄芩的道地产区也是黄芩的起源中心和多样化中心。岑晓霞等^[67]基于 SRAP 和 ISSR 分子标记技术对不同道地产区栽培麦冬的遗传关系进行研究,聚类分析结果显示相比四川的野生麦冬,栽培川麦冬与浙江的野生麦冬有更近的亲缘关系,而栽培浙麦冬单独聚为一类。Zhang 等^[68]基于 *matK* 序列对 34 个唐古特大黄居群的遗传结构进行研究,结果显示唐古特大黄的居群间存在一定的地理隔离现象,其遗传距离与地理距离呈显著正相关,从而对唐古特大黄的功效组分地理变异造成了一定的影响^[69]。已有采用 DNA 条形码对黄连^[70]、尼泊尔黄堇^[71]、薤白^[72]等药用植物谱系地理学研究的报道,见表 3。

优良的种质资源是道地药材形成的基础。种质资源指一切能够繁殖的具有一定种质的生物体,是含有遗传功能的材料,蕴含着道地药材的遗传信息。研究道地药材特定种质资源的遗传信息,对于阐明药材的道地性,及优良品种的培育具有重要意义。如刘倩倩等^[82]采用 SSR 分子标记技术对不同来源杭白芷的种质资源遗传多样性进行分析,结果显示不同来源的杭白芷种群间存在一定程度的遗传分化(遗传分化指数为 0.208~0.899),但总体遗传多样性较低(平均观测杂合度为 0.245,平均期望杂合度为 0.304),出现了严重的种质衰退问题。胡亚平等^[83]采用 AFLP 分子标记技术对 30 份银杏的种质资源遗传多样性进行研究,结果发现不同种质资源的银杏间存在不同程度的遗传差异,种质间平均遗传相似系数为 0.822 2,并通过非加权组平均法聚类结果筛选出与其他种质亲缘关系最远,遗传相似性最低的高特异性种质资源 C16,为银杏种质资源的选育提供了依据。Song 等^[84]采用 ISSR-SRAP 分子标记技术对云南省 122 份倒心盾翅藤的遗传多样性进行分析,结果显示普洱市孟连傣族拉祜族佤族自治县

和德宏傣族景颇族自治州芒市 2 个居群的遗传多样性水平最高,可作为倒心盾翅藤种质筛选及改良的优良候选种质。此外,研究者已将 SSR、SNP、ISSR 等分子标记应用于阳春砂^[85]、苦玄参^[86]和当归^[87]等道地药材优良品种的选育研究中,见表 4。

综上,DNA 分子标记技术以生物体内一个特定的、具有代表性的 DNA 片段序列为研究对象,可在基因组水平上比较道地药材与非道地药材间或不同道地产区药材间的遗传物质差异,从而为道地药材的分子鉴定、遗传结构、地理变异和品种选育等提供理论依据。但药材的道地性在分子水平上表现为道地药材居群内某种基因型频率的增高或降低,这通常是个量变的过程,从而导致道地药材遗传多样性或高或低,与同种其他居群的遗传分化或大或小。因此目前道地药材的分子鉴定研究集中于在群体水平寻找多数道地药材所共有的分子标记,而非某一道地居群所特有的分子标记。

3.1.2 基因的转录和翻译影响道地药材的形成 药用植物在道地产区和非道地产区基因的差异性表达,可导致药材的次生代谢产物发生变化,影响药材的化学特征和临床疗效。转录组学通过高通量转录组的测序和分析,可全方位地研究道地药材和非道地药材在特定时期的差异表达基因,进一步筛选鉴定与道地性相关的差异表达基因,并与主要药效成分进行关联分析,揭示基因表达量与药效成分含量之间的相关性,揭示药材道地性形成的内在机制。王尧龙^[50]基于 15 个产地金银花花蕾样本的转录组数据获得了居群内 35 000~60 000 个 SNP 位点,并进一步选取 67 个河南产区特有的 SNP 位点进行筛选,获得 2 个在道地产区河南与其他非道地产区间具有稳定差异的 SNP 位点,并据此建立了用于区分道地产区和非道地产区金银花的特异性聚合酶链式反应方法。Hua 等^[94]采用高通量 RNA 测序技术对不同产地太子参的转录组进行测序和功能分析,共获得非重复序列基因 89 857 条,对筛选得到的 29 个显著差异表达基因进行基因表达水平分析,发现道地产区江苏的太子参在碳水化合物代谢、氨基酸代谢、能量代谢、脂质代谢和其他次生代谢产物的生物合成上均高于其他产地的太子参。

蛋白质作为药用植物机体代谢的直接参与者,其结构和功能变化直接影响着植物的生命活动。环境生态因子诱导了药用植物蛋白质表达的变化,进而影响次生代谢产物(往往是药效物质基础)发生质

表 3 道地药材地理变异及环境适应性研究

Table 3 Geographical variation and environmental adaptability of genuine medicinal materials

方法	植物	研究结果	文献
ISSR	地黄 <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch.	对地黄栽培品种、野生群体及其近缘种样品的亲缘关系进行分析, 结果显示地黄野生群体间亲缘关系与其地理分布格局并无明显相关性	54
SSR	芍药	对 100 种芍药种质资源间的遗传关系进行分析, 系统聚类结果显示供试材料共分为 3 个组及 3 个亚组, 其聚类结果与试材的地域来源关系密切	73
RAPD	半夏	对不同产地半夏的亲缘关系进行研究, 结果显示潜江半夏与恩施地区不同叶片形态的高产栽培半夏亲缘关系最近, 提示恩施地区的高产半夏种质资源可能来源于潜江半夏; 恩施的野生半夏样品与十堰、庐山、钟祥的野生样品聚为一类, 表明不同产地的野生半夏仍然具有较近的亲缘关系	74
SRAP	明党参	对明党参的亲缘关系进行研究, 结果显示明党参不同居群间的亲缘关系与其地理分布有一定的相关性	75
RAPD	黄花茅 <i>Anthoxanthum odoratum</i> L.	沿一个海拔梯度对阿尔卑斯山黄花茅自然居群的遗传变异和分化进行研究, 结果显示黄花茅的遗传分化沿海拔梯度发生, 而且亚居群间的遗传分化和它们的海拔高度(地理距离)呈正相关, 提示在亚居群间的海拔高度差别可能导致黄花茅开花和生长物候期的变化, 而后者限制了亚居群间的基因流, 从而引起居群内的遗传分化	76
ISSR	车前 <i>Plantago asiatica</i> L.	对江西、湖南、湖北等 7 个省份的车前种质资源的遗传多样性进行研究, 结果显示车前种质资源遗传多样性的地理差异较为明显; 野生种与栽培种基因型差异较大	77
SCoT	玄参 <i>Scrophularia ningpoensis</i> Hemsl.	对玄参种质资源的亲缘关系进行分析, 聚类结果显示栽培玄参部分种质亲缘关系与地理分布无明显相关性; 也有同一地区的种质呈现出一定的地域性分布规律	78
ITS 序列分析	巴戟天 <i>Morinda officinalis</i> How	对不同产地巴戟天的群体遗传结构进行分析, 结果显示同一省份间巴戟天样品遗传分化程度低、基因交流多、遗传差异小; 而四省份间广东与福建样品遗传距离最小, 分化少, 遗传差异小, 而海南及广西与其余省份的遗传距离均较远、分化程度高、遗传变异大	79
ISSR 和 SRAP	丹参 <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.	对不同产地丹参的群体遗传结构进行分析, 结果显示临沂和潍坊居群遗传距离较近首先聚类, 其次与菏泽遗传距离也较近, 3 者可聚为一类, 泰安与其他居群的亲缘关系最远聚在另一类, 莱芜居群使用标记不同而聚类结果不一致; 山东丹参各居群间的遗传距离与地理距离间具有一定的相关性	80
ISSR	广藿香 <i>Pogostemon cablin</i> (Blanco) Benth.	对不同产地广藿香的亲缘关系进行研究, 结果显示肇庆和阳春的广藿香亲缘关系较近, 湛江广藿香与其他 2 个产地亲缘关系均较远	81
cpDNA 和 ITS 序列分析	黄连属 <i>Coptis</i> Salisb.	对栽培黄连及其野生近缘种黄连的遗传多样性进行分析, 结果显示与野生近缘种相比, 栽培黄连的遗传多样性没有明显下降。此外, 谱系分析结果显示, 相比于其他野生近缘种, 峨眉黄连与栽培黄连的亲缘关系更近, 很可能是三角叶黄连的野生近缘种	70
cpDNA 和 ITS 序列分析	尼泊尔黄堇 <i>Corydalis hendersonii</i> Hemsl.	对青藏高原特有物种尼泊尔黄堇的谱系地理学进行研究, 结果显示尼泊尔黄堇遗传分化显著, 具有明显的谱系地理结构, 且以青藏高原中部地区的尼泊尔黄堇遗传多样性及遗传分化程度最高	71
cpDNA 和 ITS 序列分析	薤白 <i>Allium macrostemon</i> Bunge	对薤白的谱系地理结构进行研究, 结果显示薤白叶绿体基因遗传多样性低于核基因遗传多样性, 其遗传变异主要发生在居群间, 该物种具有明显的谱系地理结构	72

表 4 道地药材种质资源评价及品种选育

Table 4 Germplasm and aimed genus chosen of genuine medicinal materials

方法	植物	研究结果	文献
SSR-ISSR	阳春砂 <i>Amomum villosum</i> Lour.	对道地产区（广东省阳春市）阳春砂 4 种已知的栽培类型长果、圆果、锦秋、仲华，以及海南砂共 50 份候选种质进行聚类分析，结果显示候选种质共分 7 大类，并对 50 份候选种质进行种质评价研究，结合形态鉴定、分子鉴别、果实产量、果实质量，以及各种质的种植环境等指标，最终得到阳春砂的优良种质	85
SSR	苦玄参 <i>Picria felterrae</i> Lour.	对广西苦玄参主产区 69 份苦玄参种质样本进行遗传多样性及亲缘关系分析，并筛选与苦玄参苷含量相关联的优良种质基因，结果筛选到与苦玄参苷 IA、IB 相关的位点各 5 个，其中仅有 1 个位点与 2 个成分的含量均相关	86
ISSR	当归 <i>Angellica sinensis</i> (Oliv.) Diels	对当归栽培居群和野生居群的遗传多样性进行研究，结果发现了不同于当归栽培居群基因型的当归野生居群基因库，为栽培居群基因型的改良及新品种的选育提供了优良的种质基因	87
SSR	宁夏枸杞 <i>Lycium chinense</i> L.	对 17 个栽培宁夏枸杞居群 178 个个体的遗传多样性和遗传结构进行了评价。结果显示栽培宁夏枸杞遗传多样性较低，宁夏枸杞品种间基本没有遗传分化，品种内存在明显的种质混杂，遗传距离与地理距离不相关，遗传变异主要发生在居群内个体间	88
ISSR-RAPD	芍药	对 28 个赤芍种群以及 1 个白芍种群的遗传变异进行研究，遗传变异研究结果显示野生赤芍种群的遗传多样性比栽培种群高，野生赤芍种群的遗传分化主要在种群内，栽培赤芍种群的遗传分化主要在种群间，并结合芍药苷与气候因子相关性分析，筛选内蒙古为适合赤芍生长的地区	48
AFLP	酸橙 <i>Citrus aurantium</i> L.	对 6 种枳壳药材的亲缘关系进行研究，结果显示画红和与同属地的鸡子橙关系密切，画红可能来源于鸡子橙的变种或是鸡子橙和其他枳壳品种形成的杂交种	89
AFLP	乌头	对乌头野生居群和栽培居群的遗传多样性水平进行分析，结果显示乌头较高的遗传多样性，江油和青川居群表现出了最高的遗传一致性，居群间的遗传差异与地形和人为因素影响相关，与地理距离呈正相关性，盐津和汶川居群与其他居群出现了明显的遗传分化	90
RAPD	桔梗 <i>Platycodon grandiflorum</i> (Jacq.) A. DC.	对桔梗栽培种质和野生种质的遗传背景进行研究，结果显示桔梗栽培种质在遗传背景上为混杂群体，纯系材料遗传背景均一，不同栽培产区桔梗种质已出现明显遗传分化	91
AFLP	人参	对 5 个农家类型人参的遗传多样性进行分析，结果显示各农家类型之间的遗传差异性很小，但长脖类型的人参具有相对较高的多态性，说明长脖类型内部有更多的杂合态个体，更接近野生人参	92
SRAP	半夏	对 6 个不同半夏种质的生物学性状、遗传多样性、产量及药效成分进行研究和比较评价，结果发现赫章黑麻芋、赫章白麻芋 2 个资源最适宜在喀斯特温凉气候区推广种植	93

或量的变化，从而造成不同产地药材品质的差异^[95]。蛋白质组学分析是基因表达的直接反映，可对蛋白质丰度、结构、定位、修饰和活性的分析。利用蛋白质组学技术可以通过绘制道地产区和非道地产区药用植物间的差异蛋白表达谱，筛选出药用植物中参与某些关键生物过程的蛋白质，发掘出道地药材活性成分合成通路的关键酶。华愉教等^[96]采用同位素标记相对和绝对定量（tags for relative and absolute

quantitation, iTRAQ）技术对不同产地的太子参进行定量蛋白质组学研究，发现道地产区江苏的太子参中氧化还原酶和转移酶的分解代谢、碳水化合物代谢与抗应激能力较其他产区的要强，热休克蛋白、异构酶、Rubisco 大亚基结合蛋白、伴侣蛋白质以及胞腔结合蛋白中的蛋白质折叠和抗应激能力则较弱，并筛选得到调节不同产地太子参蔗糖变化的 2 个关键蛋白（ADG1 和 TKTA）以及导致不同产地

太子参脂肪酸差异的关键蛋白(MFP2)。Zeng 等^[97]对道地药材宁夏枸杞和藏药黑果枸杞成熟果实中差异蛋白表达谱进行了研究,发现蛋白复合体 BMW 通过协调花青素的合成、运输和储存可促进黑果枸杞果实中花青素的合成和积累,关键蛋白 ABC1K1 和 OR 通过影响质体发育可导致宁夏枸杞和黑果枸杞果实中类胡萝卜素积累差异。Ma 等^[98]对不同参龄栽培人参和野生人参根中的差异蛋白表达谱进行研究,发现参龄 25 年的栽培人参的蛋白质表达谱比参龄 20 年的更接近野生人参;栽培人参和野生人参根中与人参能量代谢、人参皂苷生物合成和胁迫反应相关的蛋白质均随着参龄的增加而增加。

由此可见,转录组学和蛋白质组学分别从功能基因和关键酶 2 个角度反映了药用植物对于外界刺激的内在变化,从而揭示了药材道地性形成的内在机制。然而现阶段应用于药材道地性形成机制研究的组学技术较为单一,提供的信息较为片面,不足以全面揭示道地药材次生代谢产物差异及其品质形成的内在机制。“如何整合多组学对生物复杂性状进行研究”也是 2022 年中国科学技术协会发布的 10 大前沿科学问题之一。因此后续应借助多组学整合分析,筛选出差异常表达基因、差异表达蛋白质、差异代谢物,并通过多组学关联分析,揭示次生代谢物差异成因及其药材品质形成的内在机制,从而为探索道地药材品质形成过程提供数据支撑。

3.2 基于环境生态因子的道地药材形成机制

道地药材“优形、优质”特征的形成是其特定的遗传基因与环境共同作用的结果。在特定的生长区域,道地药材基原物种选择性地表达与其性状表型相关的基因,使其在形态结构、生理机制、遗传特性等方面表现出与非道地产区药材不同的品质特征。影响道地药材性状相关基因表达的环境生态因子既包括非生物因素,如光照、温度、水分和土壤等,也包括生物因素,如土壤微生物的菌群结构、和植物共生的微生物^[99]。环境生态因子影响基因和表观遗传调控,又由于不同等位基因对环境的敏感性有比较大的差异,使得道地和非道地产区的药材以及来源于不同道地产区的药材表现出不同的品质特征^[100]。研究环境生态因子对道地药材形成的影响,并进行中药材产地适宜性分析,可为优质中药材资源的获得和资源保护策略的制定提供科学的依据。

3.2.1 非生物因素对药材道地性特征的影响 植物在长期适应环境的过程中,通过调控次生代谢产

物的积累,抵抗生物、物理、化学等环境胁迫。不同的植物对环境温度、光照、水分等环境生态因子的耐受范围不同,不同的生态因子对植物体内的生理生化反应和次生代谢产物形成和积累产生的效应也存在差异。道地药材独特的品质特征是其微效多基因与不同的生态环境综合作用的结果^[101]。因此,研究生态因子对药材道地性特征的影响是揭示中药道地性成因的基础,也是开展药用植物定向栽培、提高中药材品质的关键。如 Zhang 等^[102]在分析环境因子对小秦艽的活性成分含量的影响时发现,小秦艽中各活性成分的含量与年平均降水量呈正相关,獐牙菜苦苷、龙胆苦苷和总环烯醚萜类化合物的含量与年平均温度呈正相关,马钱苷酸和龙胆苦苷的含量与温度季节性呈正相关,并预测出内蒙古地区最适宜栽培小秦艽的区域位于阴山和大兴安岭一带。Yang 等^[103]对蒙古黄芪中黄芪甲苷 IV、毛蕊异黄酮苷与生态因子进行相关性分析,结果显示蒙古黄芪中黄芪甲苷 IV 的含量与温度和降水呈显著相关,而毛蕊异黄酮苷的积累主要受土壤因子和日照时数的影响,并指出乌兰察布中部地区是蒙古黄芪的潜在适宜分布区。Dong 等^[104]在分析温度对当归代谢产物含量的影响时发现,低温(14 ℃)环境促进了当归中阿魏酸和黄酮类成分的积累,从而导致当归在道地产区甘肃和非道地产区间的品质差异。杨芙蓉等^[105]在分析气候因子与唐古特大黄成分的响应关系时发现,温度浮动大、日照量高且降水量少的低温区域有助于唐古特大黄中蒽醌类和多酚类物质的形成和累积,从而导致了唐古特大黄在青海-甘肃和四川 2 个产区的品质差异。

生长于道地与非道地产区的同一种药材,其品质特征往往具有很大的差异。光照、温度、水分、空气、土壤作为构成环境生态条件的主要因子,与道地药材的生长发育、品质与药效密切相关。研究与道地药材品质相关的生态环境因子,并揭示二者间的相关性,可挖掘道地药材形成的主导生态因子,有助于了解道地药材形成的科学内涵。但由于环境中生态因子众多,且环境可能很容易掩饰基因型的非连续变异,使药材在表型上呈现连续变异,进而使不同产地药材的品质变异变得平滑而不可检测,最终影响与道地药材形成相关的生态主导因子的确定^[101],即环境生态因子对药材次生代谢产物合成与积累的影响是间接的。因此后续研究应从环境生态因子与次生代谢产物之间连接的纽带入手,利用蛋

白质组学技术揭示环境生态因子对道地药材药效成分合成与积累的影响,从而更好地阐明中药材道地性形成机制。

3.2.2 生物因素对药材道地性特征的影响 不同地域环境中的非生物因素也导致了不同的土壤微生物群落结构。而部分长期与药用植物相互作用的土壤微生物逐渐成为药用植物生命体内部不可分割的一部分,即内生菌群^[106]。一方面,道地产区的土壤微生物往往存在更多的地域专属性的菌株。如孙晓等^[107]采用 16S 扩增子测序对内蒙古和甘肃 2 个道地产区锁阳的根际土壤微生物群落的组成和功能差异进行分析,结果发现 5 个共有核心微生物组及可区别 2 个产地土壤微生物群落的 6 个特异性微生物标记物,为阐释锁阳 2 大道地产区品质变异的形成机制提供了新思路。另一方面,道地产区的植物经过长期积累,其内部逐渐形成鲜明的微生态地域特征。如 Yang 等^[108]对产于道地产区安徽省铜陵的牡丹以及产于非道地产区的牡丹和紫斑牡丹进行分析,内生真菌种群的多样性分析结果显示,道地产区安徽省铜陵牡丹中内生真菌多样性高于非道地产区牡丹和紫斑牡丹,且非道地产区牡丹和紫斑牡丹的内生真菌多样性分析结果显示,地理环境对牡丹药材内生真菌多样性的影响大于品种间的差异。Ling 等^[109]基于高通量测序对不同产地当归根内生细菌和根际细菌的多样性进行比较研究,结果显示产自道地产区(岷县梅川镇)的当归,其根内生细菌多样性高于非道地产区(武都区东江镇和渭源县会川镇),且群落组成分析结果显示,部分当归根内生细菌可能来自根际土壤。综上,药用植物的根际微生物、内生菌等以各自不同的方式直接或间接地影响着药材的性状、生长、发育、抗性、次生代谢等过程,从而对道地产区药材品质差异的形成产生特定的影响。由于道地药材的微生物群落具有的多样性、宿主差异性、时空波动性、菌株变异性以及定植随机性等,以及绝大多数菌种难以纯化培养的技术难题,造成目前中药微生态在道地产区药材中的应用十分局限。但与此同时,特定的道地性微生物群落也可成为道地药材的地域性标签,为道地药材产地溯源提供了一种新思路。

3.2.3 环境生态因子与道地药材适宜性分布区研究 道地药材是在特定生境下所生产的质量优、疗效好的药材,这里的“特定生境”就是指适宜道地药材生产的生态环境,换言之就是指每种道地药材都

有其适宜的分布区,这是植物对生态环境的适应^[110]。研究道地药材的适宜性分布区域,可为道地药材的资源保护和科学合理的种植,及道地药材生产的规划和布局提供科学的依据。目前,遥感技术(remote sensing, RS)、地理信息系统(geography information systems, GIS)和全球定位系统(global positioning systems, GPS)在内的 3S 技术已广泛用于道地药材生长适宜性的评价。采用基于地理信息系统直接建模,或结合最大熵模型(the maximum entropy model, MaxEnt)等生态位模型的 GIS 建模分析^[111]可用于道地药材适宜性生产和分布区的预测。如 Wu 等^[112]采用药用植物全球产地生态适宜性区划信息系统对番红花的适宜性分布区进行提取及验证,结果显示中国上海崇明岛是番红花的一个潜在的引种和分布区域。Li 等^[113]采用 MaxEnt 模型和 GIS 系统对肉苁蓉潜在适宜分布范围进行预测,结果显示额济纳旗东南部、阿拉善右旗中部和阿拉善左旗北部是最适宜种植肉苁蓉的地区。田罗等^[114]采用 3S 技术中的 GIS 和 GPS 技术对安徽的道地药材安苓的适宜区进行了提取及验证,结果显示安苓主要适宜生长地为大别山区。徐雷等^[115]采用中药材产地适宜性分析地理信息系统分析系统对湖北道地药材福白菊的生态适宜区进行统计,结果显示湖北、河南、江苏、安徽 4 省与福白菊道地产区的生态因子高度匹配。道地药材适宜性分布区域研究对中药资源的保护具有重要意义,是实现道地药材合理布局和引种繁育的重要保障。但药材品质与气候因子关系比较复杂,土壤类型、地理特征、自然地理屏障、植被类型、物种间的关系等其他非生物因子和生物因子均影响着药材适生区。且国家气象科学数据库的气候数据库的时间截至 2010 年,难以充分反映目前药材的生态环境,因此当前道地药材产地适宜性研究主要集中在近期的适宜区规划。

4 道地药材品质特征与形成机制的相关性

道地药材的品质变异是物种对不同生态环境长期适应与自然选择的结果。环境因素是其品质变异的生态学实质,遗传因素是其品质变异的生物学实质。以道地药材的化学成分等品质特征变化为基础,进行生态-化学相关性分析可明确造成道地药材品质变异的环境机制,如小秦艽^[102]、当归^[104]和唐古特大黄^[105]等道地药材;进行遗传-化学相关性分析可阐明道地药材品质变异的遗传机制。分子标记辅助育种技术基于遗传-化学相关性分析,对与目标性

状连锁的单个或多个基因进行检测、定位和跟踪,从遗传物质方面为“优形、优质”道地药材的筛选提供了分子水平的参考依据,从而加速了道地药材定向育种的进程。如李柯帆等^[116]采用 ISSR 分子标记技术对于山西不同产地酸枣进行遗传多样性分析,并与 5 种主要化学成分的含量进行关联性分析,结果筛选到与酸枣 5 种化学成分(木兰花碱、斯皮诺素、6''-阿魏酰斯皮诺素、酸枣仁皂苷 A 以及酸枣仁皂苷 B)含量发生关联的 19 个 ISSR 位点,为山西道地药材酸枣品种选育提供参考。闫国跃等^[86]基于转录组数据开发苦玄参的 SSR 和 SNP 分子标记,并通过关联分析筛选与苦玄参含量相关联的分子标记位点,为广西道地药材苦玄参的分子辅助育种奠定良好的基础。Lu 等^[117]基于特异性位点扩增片段测序技术开发石斛的 SNP 分子标记,并筛选出与石斛茎总多糖含量相关的分子标记位点,为其分子辅助育种打下基础。此外,转录组和蛋白组等技术挖掘得到的与中药材药效成分合成相关的基因,为三七^[118]、长春花^[119]和甘草^[120]等中药材优质基因的筛选提供功能性分子标记,进而加快优质道地药材品种的选育。

综上,环境生态因子以及 DNA 分子标记与道地药材优良性状的连锁关联,可从生态学和生物学阐明道地药材有效次生代谢物的合成机制,为寻找优良品质的种质资源提供依据,从而指导中药材“安全、有序”生产。但目前影响道地药材品质的关键环境生态因子缺乏具有直接因果关系的实验和生产验证;而分子标记辅助育种技术由于药用植物遗传背景复杂、遗传群体构建难度大等局限性,在道地药材良种繁育方面的应用相比作物品种选育较迟缓。

5 结语与展望

道地药材是中药的品质标杆,其特殊品质的形成涉及遗传背景、生态环境及生产加工等多个方面。近年来,随着现代科学技术的发展,道地药材的质量评价技术逐步完善,其形成机制也正被一步步揭示。虽然部分技术手段尚未应用于中药材的道地性研究,但该技术在其他领域的研究报道为其在道地药材形成机制的研究提供了一定的理论基础和技术支撑,在阐明道地药材形成机制的研究发挥了重要的作用。

道地药材品质特征研究方法的不断完善,具体包括基于性状特征的“辨状论质”,基于化学成分的指纹图谱技术、代谢组学技术和含量测定方法以及

基于生物活性的生物效应检测技术等,为道地药材的真伪优劣鉴别及品质评价提供了参考依据和技术支持。目前指纹图谱技术、代谢组学技术及中药成分的含量测定等方法已广泛应用于道地药材特征性化学成分的挖掘,生物效应检测技术从药材的药效和毒性方面充实了道地药材品质特征的评价方法,仿生学“辨状论质”则可基于性状特征差异对道地产区和非道地产区以及不同道地产区间的中药材进行快速鉴别。但对于成分不明确且生物活性评价难以建立的药材,其质量评价方法仍待探索。

在道地药材形成机制的研究方法中,DNA 分子标记技术在基因组水平上对道地药材与非道地药材、不同道地产区药材间遗传物质的差异进行比较,在居群和分子水平上为阐明药材道地性形成的生物学本质提供了理论依据。各组学技术在基因水平上为道地药材形成机制的研究提供了借鉴,如转录组学在基因表达水平分析的基础上为中药材“道地性”基因的挖掘及次生代谢产物的形成提供了参考,蛋白质组学为道地药材关键酶的寻找提供了理论依据。此外,3S 技术为寻找道地药材的生长适宜区提供了技术支撑。但目前对于道地产区与非道地产区药材间、不同道地产区药材间差异基因的功能验证的研究仍有不足,无法最终确定差异基因与药材道地性形成的关联;且各技术尚未落实于道地药材的生产指导,使得道地药材的生产效能未能得到有效释放,不能有效满足市场供给。

本研究从遗传变异和环境生态因子方面对道地药材的成因进行了综述,总结了道地药材的品质特征及其形成机制的研究进展,并对不同产地药材在化学组成及含量、遗传背景及环境因子方面间相关性分析的结果进行了总结,可为道地药材的鉴定、遗传背景研究、产区筛选、品种选育、资源保护和品质调控等方面提供了一定的研究思路与参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 袁媛,黄璐琦.道地药材分子生药学研究进展和发展趋势[J].科学通报,2020,65(12):1093-1102.
- [2] 孟祥才,沈莹,杜虹韦.道地药材概念及其使用规范的探讨[J].中草药,2019,50(24):6135-6141.
- [3] 黄璐琦,陈美兰,肖培根.中药材道地性研究的现代生物学基础及模式假说[J].中国中药杂志,2004,29(6):494-496.
- [4] 姜丹.黄芩道地性的遗传和化学物质基础研究[D].

- 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [5] 黄璐琦, 张瑞贤. “道地药材”的生物学探讨 [J]. 中国药理学杂志, 1997, 32(9): 563-566.
- [6] Templeton A R, Routman E, Phillips C A. Separating population structure from population history: A cladistic analysis of the geographical distribution of mitochondrial DNA haplotypes in the tiger salamander, *Ambystoma tigrinum* [J]. *Genetics*, 1995, 140(2): 767-782.
- [7] 肖小河, 陈士林, 黄璐琦, 等. 中国道地药材研究 20 年概论 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(5): 519-523.
- [8] 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): 19-21.
- [9] 凌秀华, 卢文彪, 王耐, 等. 基于图像处理技术的麦冬药材特征提取与识别 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1460-1462.
- [10] 刘瑞新, 郝小佳, 张慧杰, 等. 基于电子眼技术的中药川贝母真伪及规格的快速辨识研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(14): 3441-3451.
- [11] Li S Z, Zeng S L, Wu Y, *et al.* Cultivar differentiation of *Citri Reticulatae Pericarpium* by a combination of hierarchical three-step filtering metabolomics analysis, DNA barcoding and electronic nose [J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1056: 62-69.
- [12] Ding J J, Gu C M, Huang L F, *et al.* Discrimination and geographical origin prediction of *Cynomorium songaricum* Rupr. from different growing areas in China by an electronic tongue [J]. *J Anal Methods Chem*, 2018, 2018: 5894082.
- [13] Bi Y Q, Bao H Y, Zhang C H, *et al.* Quality control of *Radix astragali* (the root of *Astragalus membranaceus* var. *mongolicus*) along its value chains [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 562376.
- [14] Zhang X B, Zhao Y P, Guo L P, *et al.* Differences in chemical constituents of *Artemisia annua* L. from different geographical regions in China [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0183047.
- [15] Wang Y Z, Li Y, Zhang J Y. Capturing the geoherbalism differentiation in wild *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* raw materials through the application of multispectral information fusion combined with chemometrics [J]. *ACS Omega*, 2019, 4(20): 18820-18832.
- [16] 王斌, 张腾霄, 赵倩, 等. 植物代谢组学在药用植物中的应用进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 28-31.
- [17] Xue Z Z, Zhang X B, Peng H S, *et al.* Exploration of habitat-related chemomarkers for *Magnoliae Officinalis Cortex* applying both global and water-soluble components-based metabolomics method [J]. *Phytomedicine*, 2022, 98: 153957.
- [18] Lv W, Zhao N, Zhao Q, *et al.* Discovery and validation of biomarkers for Zhongning goji berries using liquid chromatography mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2020, 1142: 122037.
- [19] 胡贞贞, 黄伟展, 卢昌华, 等. 不同产地广藿香非靶向代谢组学研究 [J]. 中药材, 2019, 42(2): 271-278.
- [20] Zhang X M, Guo X H, Zhao P, *et al.* Chemometric analysis of active compounds and antioxidant and α -glucosidase inhibitory activities for the quality evaluation of licorice from different origins [J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(12): e5215.
- [21] Wang X X, Yao Y X, An C, *et al.* Simultaneous determination of 20 bioactive components in *Chuanxiong Rhizoma* from different production origins in Sichuan Province by ultra-high-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry combined with multivariate statistical analysis [J]. *Electrophoresis*, 2020, 41(18/19): 1606-1616.
- [22] Zhang K X, Yan M L, Han S, *et al.* Identification of chemical markers for the discrimination of *Radix Angelica Sinensis* grown in geoherb and non-geoherb regions using UHPLC-QTOF-MS/MS based metabolomics [J]. *Molecules*, 2019, 24(19): 3536.
- [23] Jin X, Zhang J Q, Li Y, *et al.* Nontargeted metabolomic analysis and multiple criteria decision-making method induced robust quality markers screening for the authentication of herbal medicines from different origins by taking *Ophiopogon japonicus* (L. f.) Ker- Gawl. as a case study [J]. *J Sep Sci*, 2021, 44(7): 1440-1451.
- [24] 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.
- [25] 魏丽. 基于抗菌和抗病毒效价检测的板蓝根质量生物评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [26] Zhang B, Nan T G, Xin J, *et al.* Development of a colloidal gold-based lateral flow dipstick immunoassay for rapid detection of chlorogenic acid and luteoloside in *Flos Lonicerae Japonicae* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 170: 83-88.

- [27] 赵艳丹, 胡相卡, 马悦, 等. 基于生物热力学的不同产地柴胡抑菌活性评价 [J]. 食品工业科技, 2020, 41(1): 209-212.
- [28] 陈二林, 李喜香, 伍珊珊, 等. 基于活血生物效价的当归质量评价研究 [J]. 中药材, 2019, 42(4): 818-821.
- [29] 王晶娟, 刘洋, 赵保胜, 等. 质效代关联理论在道地药材质量研究中的应用分析 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 157-162.
- [30] 张海珠, 谭鹏, 刘振杰, 等. 基于活血生物效价和化学指纹图谱的大黄品质评价研究 [J]. 药学学报, 2017, 52(3): 436-442.
- [31] Ying G Y, Zhang S S, Hu Y L, et al. Antibacterial evaluation of *Salvia miltiorrhizae* on *Escherichia coli* by microcalorimetry coupled with chemometrics [J]. *AMB Express*, 2017, 7(1): 65.
- [32] 鄢丹, 肖小河. 基于道地药材和生物测定的中药质量控制模式与方法研究: 黄连质量生物测定 [J]. 药学学报, 2011, 46(5): 568-572.
- [33] 李寒冰, 鄢丹, 曹俊岭, 等. 中药生物效价检测用对照品的选择与标化 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(3): 363-365.
- [34] Dai Z B, Cui G H, Zhou S F, et al. Cloning and characterization of a novel 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene from *Salvia miltiorrhiza* involved in diterpenoid tanshinone accumulation [J]. *J Plant Physiol*, 2011, 168(2): 148-157.
- [35] 崔光红, 王学勇, 冯华, 等. 丹参乙酰 CoA 酰基转移酶基因全长克隆和 SNP 分析 [J]. 药学学报, 2010, 45(6): 785-790.
- [36] Yang Y F, Hou S, Cui G H, et al. Characterization of reference genes for quantitative real-time PCR analysis in various tissues of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Mol Biol Rep*, 2010, 37(1): 507-513.
- [37] Gao W, Hillwig M L, Huang L Q, et al. A functional genomics approach to tanshinone biosynthesis provides stereochemical insights [J]. *Org Lett*, 2009, 11(22): 5170-5173.
- [38] Xu H Y, Li P, Ren G X, et al. Authentication of three source spices of *Arnebiae Radix* using DNA barcoding and HPLC [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 677014.
- [39] 郑司浩, 尚兴朴, 邓庭伟, 等. 基于 SNP 分子标记的甘草产地鉴别研究 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(2): 236-242.
- [40] 李敏, 洪露, 茅学群. 中药白芍亲缘性分析及分子鉴定标记的筛选 [J]. 浙江工业大学学报, 2018, 46(5): 581-584.
- [41] 胡冲, 张亚中, 袁媛, 等. 霍山石斛的 PCR-RFLP 鉴别研究 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(12): 2109-2115.
- [42] 郑茜, 杨倩, 陈永钧, 等. 基于 ISSR 及 SCoT 分子标记对射干、川射干药材的分子鉴别 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(13): 1063-1069.
- [43] 王浩涵. 基于分子标记对化州柚及其近缘品系的分类鉴别研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [44] 季文静, 张玉萱, 赵志礼, 等. 云南丽江产粗茎秦艽溯源及道地药材初加工方法评价 [J]. 药学学报, 2022, 57(2): 507-513.
- [45] Noh P, Kim W J, Yang S, et al. Authentication of the herbal medicine *Angelicae Dahuricae Radix* using an ITS sequence-based multiplex SCAR assay [J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2134.
- [46] Hao J, Jiao K L, Yu C L, et al. Development of SCoT-based SCAR marker for rapid authentication of *Taxus media* [J]. *Biochem Genet*, 2018, 56(3): 255-266.
- [47] Park I, Yang S, Kim W J, et al. Authentication of herbal medicines *Dipsacus asper* and *Phlomis umbrosa* using DNA barcodes, chloroplast genome, and sequence characterized amplified region (SCAR) marker [J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1748.
- [48] 张敏. 药用植物赤芍的遗传多样性及其芍药苷与气候因子相关性研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2020.
- [49] 高福春. 新疆地产 7 种乌头属植物基因多态性的 ISSR 分析 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2014.
- [50] 王尧龙. 金银花产地鉴定 miRNA 及 SNP 标记的筛选 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2016.
- [51] Wei Y C, Chen Y, Huang Y K, et al. Molecular authentication and quantitative analysis of *Sarcandra glabra* and adulterated *Chloranthus* products using SNP markers [J]. *Mitochondrial DNA*, 2016, 27(5): 3618-3625.
- [52] Wu W R, Cheng C S, Cheng Q Q, et al. Novel SNP markers on ginsenosides biosynthesis functional gene for authentication of ginseng herbs and commercial products [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(10): 770-778.
- [53] Wang X M, Feng L, Zhou T, et al. Genetic and chemical differentiation characterizes top-geoherb and non-top-geoherb areas in the TCM herb rhubarb [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9424.
- [54] 李翠翠, 胡赛文, 夏至. 基于 ISSR 的地黄栽培品种与

- 野生群体遗传多样性研究 [J]. 中草药, 2020, 51(23): 6054-6061.
- [55] 周介仁, 孙健, 沈晓霞, 等. 白花前胡传统产区种质资源的遗传多样性研究 [J]. 中药材, 2021, 44(11): 2543-2548.
- [56] 邓绍勇, 朱培林, 温强, 等. 基于 EST-SSR 引物的不同产区栽培栀子遗传多样性研究 [J]. 中药材, 2017, 40(10): 2275-2279.
- [57] 余孟娟, 赵博宇, 董诚明, 等. 不同产区艾叶 ISSR 遗传多样性分析 [J/OL]. 中草药, [2022-09-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200916.1515.002.html>.
- [58] 周红涛, 胡世林, 郭宝林, 等. 芍药野生与栽培群体的遗传变异研究 [J]. 药学学报, 2002, 37(5): 383-388.
- [59] Liu F M, Zhang N N, Liu X J, *et al.* Genetic diversity and population structure analysis of Germplasm and development of a core collection using microsatellite markers [J]. *Genes*, 2019, 10(4): E281.
- [60] 韩凤, 刘春雷, 罗川, 等. 基于 EST-SSR 标记的茅苍术种质资源遗传多样性分析 [J]. 中国野生植物资源, 2019, 38(4): 30-34.
- [61] 赵海悦, 张浩, 逢世峰, 等. 基于 SLAF-seq 技术的人参 SNP 位点开发及遗传多样性分析 [J/OL]. 分子植物育种, [2021-04-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1068.S.20210426.1110.004.html>.
- [62] 张杰, 徐涛, 张建光, 等. 半夏栽培品遗传差异的 AFLP 分析 [J]. 中草药, 2007, 38(12): 1884-1889.
- [63] 蒋燕锋, 潘心禾, 朱虹, 等. 基于 AFLP 标记的不同群体厚朴遗传多样性分析 [J]. 安徽农业科学, 2016, 44(27): 131-134.
- [64] 胡平, 夏燕莉, 杨玉霞, 等. 乌头种质资源遗传多样性的 RAMP 分析 [J]. 西南农业学报, 2014, 27(3): 984-990.
- [65] 邱英雄, 傅承新, 吴斐捷. 明党参与川明参群体遗传结构及分子鉴定的 ISSR 分析 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(7): 598-603.
- [66] 徐旭栋, 蒋瑞彬, 蓝小明, 等. 人工栽培铁皮石斛种质资源遗传多样性的 SCoT 分析 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(7): 2123-2125.
- [67] 岑晓霞, 孙健, 沈晓霞, 等. 基于 SRAP 和 ISSR 标记的栽培麦冬起源和遗传多样性研究 [J]. 中药材, 2021, 44(3): 555-561.
- [68] Zhang X Q, Liu Y, Gu X, *et al.* Genetic diversity and population structure of *Rheum tanguticum* (Dahuang) in China [J]. *Chin Med*, 2014, 9(1): 26.
- [69] 张晓芹. 基于 matK 基因研究大黄功效组分地理变异形成的分子谱系地理学证据 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [70] Wang X, Liu X Q, Ko Y Z, *et al.* Genetic diversity and phylogeography of the important medical herb, cultivated Huang-Lian populations, and the wild relatives *Coptis* species in China [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 708.
- [71] Li Q E, Guo X, Niu J F, *et al.* Molecular phylogeography and evolutionary history of the endemic species *Corydalis hendersonii* (Papaveraceae) on the Tibetan Plateau inferred from chloroplast DNA and ITS sequence variation [J]. *Front Plant Sci*, 2020, 11: 436.
- [72] 石甜, 莫忠妹, 吴敏, 等. 药食同源植物薤白的谱系地理学研究 [J]. 植物研究, 2022, 42(4): 574-583.
- [73] 李珂楠, 杨成龙, 范竟超. 基于 SSR 标记的芍药种质资源遗传多样性研究 [J]. 种子, 2020, 39(3): 57-60.
- [74] 付芸. 湖北地区半夏遗传多样性及亲缘关系的 RAPD 研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2006.
- [75] 王长林, 郭巧生, 武玉妹. 明党参遗传多样性的 SRAP 分子标记 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(24): 3180-3183.
- [76] Zhao G, Felber F, Kuepfer P. Subpopulation differentiation of *Anthoxanthum alpinum* (Poaceae) along an altitudinal gradient detected by random amplified polymorphic DNA [J]. *Acta Phytotaxon Sin*, 2000, 38(1): 64-70.
- [77] 胡生福, 雷俊萍, 吴波. 车前种质资源遗传多样性 ISSR 分析 [J]. 安徽农业科学, 2012, 40(5): 2681-2683.
- [78] 陈大霞, 张雪, 王钰, 等. 应用 SCoT 标记分析玄参种质资源的遗传多样性 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(16): 2368-2372.
- [79] 刘瑾. 巴戟天道地药材形成的生态因子及分子机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [80] 宋振巧. 丹参种质资源的遗传多样性研究 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2008.
- [81] 胡珊, 陈洪毅, 邬龙怡, 等. DNA 条形码及 ISSR 技术对广藿香种质资源的分析 [J]. 现代中药研究与实践, 2019, 33(1): 8-11.
- [82] 刘倩倩, 叶浩婷, 李放, 等. 杭白芷种质资源遗传多样性的 SSR 分析 [J]. 南方农业学报, 2018, 49(3): 418-423.
- [83] 胡亚平, 曹福亮, 汪贵斌, 等. 基于 AFLP 遗传多样性和叶片内含物的银杏特异种质资源分析 [J]. 分子植物育种, 2020, 18(2): 466-472.

- [84] Song M F, Guan Y H, Zhang Y, *et al.* Genetic diversity assessment of a Chinese medicinal endemic species, *Aspidopterys obcordata* var. *obcordata*, by combined molecular marker methods (ISSR & SRAP) [J]. *Biochem Genet*, 2021, 59(1): 283-299.
- [85] 李明晓. 道地产区阳春砂优良种质的筛选研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [86] 闫国跃, 杨帆, 白燕远, 等. 69 份苦玄参种质 SSR 遗传多样性及品质性状相关标记分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 174-184.
- [87] 朱田田, 晋玲, 黄得栋, 等. 野生与栽培当归遗传多样性比较 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 211-218.
- [88] 余意, 王凌, 孙嘉惠, 等. 基于微卫星群体遗传学的栽培枸杞遗传多样性和遗传结构评价 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4): 838-845.
- [89] 黄佩蓓, 崔亚茹, 李思光, 等. 不同枳壳品种的 AFLP 遗传多样性分析 [J]. 中药材, 2010, 33(5): 678-680.
- [90] 袁文斌. 药用植物乌头遗传多样性研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2013.
- [91] 魏建和, 杨成民, 陈士林, 等. 桔梗栽培及野生种质遗传多样性的 RAPD 分析 [J]. 世界科学技术, 2006, 8(3): 37-41.
- [92] 马小军, 汪小全, 肖培根, 等. 人参农家类型的 AFLP 指纹研究 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(12): 707-710.
- [93] 潘正康, 王海玲, 张俊, 等. 半夏种质资源遗传多样性分析及生物学性状比较与评价 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1473-1476.
- [94] Hua Y J, Wang S N, Liu Z X, *et al.* Transcriptomic analysis of *Pseudostellariae Radix* from different fields using RNA-seq [J]. *Gene*, 2016, 588(1): 7-18.
- [95] Lu C L, Qv X Y, Jiang J G. Proteomics and syndrome of Chinese medicine [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(12): 2721-2728.
- [96] 华愉教, 王胜男, 邹立思, 等. 不同产地太子参的 iTRAQ 定量蛋白质组学研究 [J]. 质谱学报, 2016, 37(3): 236-246.
- [97] Zeng S H, Huang S S, Yang T S, *et al.* Comparative proteomic and ultrastructural analysis shed light on fruit pigmentation distinct in two *Lycium* species [J]. *Ind Crops Prod*, 2020, 147: 112267.
- [98] Ma R, Sun L W, Chen X N, *et al.* Proteomic analyses provide novel insights into plant growth and ginsenoside biosynthesis in forest cultivated *Panax ginseng* (F. ginseng) [J]. *Front Plant Sci*, 2016, 7: 1.
- [99] Cao P, Wang G, Wei X M, *et al.* How to improve CHMs quality: Enlighten from CHMs ecological cultivate [J]. *Chin Herb Med*, 2021, 13(3): 301-312.
- [100] Hao D C, Xiao P G. Deep in shadows: Epigenetic and epigenomic regulations of medicinal plants [J]. *Chin Herb Med*, 2018, 10(3): 239-248.
- [101] 孟祥才, 李晓颖, 姚杰, 等. 生态胁迫促进道地药材质量形成机制与质量评价思路 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1587-1594.
- [102] Zhang M, Jiang D, Yang M, *et al.* Influence of the environment on the distribution and quality of ecological niche modeling of *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* medicinal plants in Inner Mongolia, China [J]. *Front Plant Sci*, 2021, 12: 706822.
- [103] Yang M, Li Z Y, Liu L B, *et al.* Ecological niche modeling of *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* medicinal plants in Inner Mongolia, China [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12482.
- [104] Dong H, Li M L, Jin L, *et al.* Cool temperature enhances growth, ferulic acid and flavonoid biosynthesis while inhibiting polysaccharide biosynthesis in *Angelica sinensis* [J]. *Molecules*, 2022, 27(1): 320.
- [105] 杨芙蓉, 冉家栋, 刘海涛, 等. 唐古特大黄功效组分地理变异及气候响应特征 [J]. 生态学报, 2021, 41(9): 3645-3655.
- [106] 江曙, 钱大玮, 段金廛, 等. 植物内生菌与道地药材的相关性研究 [J]. 中草药, 2008, 39(8): 1268-1272.
- [107] 孙晓, 林余霖, 李葆莉, 等. 干旱区沙生药用植物锁阳土壤微生物群落分析与功能预测 [J]. 药学学报, 2020, 55(6): 1334-1344.
- [108] Yang G D, Li P, Meng L F, *et al.* Diversity and communities of culturable endophytic fungi from different tree peonies (geoh herbs and non-geoh herbs), and their biosynthetic potential analysis [J]. *Braz J Microbiol*, 2018, 49(Suppl 1): 47-58.
- [109] Ling L J, Ma W X, Li Z B, *et al.* Comparative study of the endophytic and rhizospheric bacterial diversity of *Angelica sinensis* in three main producing areas in Gansu, China [J]. *S Afr N J Bot*, 2020, 134: 36-42.
- [110] 陈士林, 索风梅, 韩建萍, 等. 中国药材生态适宜性分析及生产区划 [J]. 中草药, 2007, 38(4): 481-487.
- [111] 杜玖珍, 孙洪兵, 周诗淇, 等. 基于 MaxEnt 和 ArcGIS

- 的大头续断资源蕴藏量的估算研究 [J]. 中草药, 2018, 49(17): 4138-4143.
- [112] Wu J, Li X W, Huang L F, *et al.* A new GIS model for ecologically suitable distributions of medicinal plants [J]. *Chin Med*, 2019, 14: 4.
- [113] Li Z Y, Zhang C H, Ren G Y, *et al.* Ecological modeling of *Cistanche deserticola* Y.C. Ma in Alxa, China [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13134.
- [114] 田罗, 周文佐, 何万华, 等. 基于“3S”技术的“安苓”道地生境提取 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(12): 2276-2283.
- [115] 徐雷, 谢彩香, 胡志刚, 等. 湖北道地药材福白菊产地生态适宜性数值区划研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(4): 954-957.
- [116] 李柯帆, 丁雯, 李晓兰, 等. 山西不同产地酸枣遗传多样性与化学成分关联性分析 [J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(3): 192-202.
- [117] Lu J J, Liu Y Y, Xu J, *et al.* High-density genetic map construction and stem total polysaccharide content-related QTL exploration for Chinese endemic *Dendrobium* (Orchidaceae) [J]. *Front Plant Sci*, 2018, 9: 398.
- [118] Wei G, Wei F, Yuan C, *et al.* Integrated chemical and transcriptomic analysis reveals the distribution of protopanaxadiol- and protopanaxatriol-type saponins in *Panax notoginseng* [J]. *Molecules*, 2018, 23(7): E1773.
- [119] Zhu J H, Wang M X, Wen W, *et al.* Biosynthesis and regulation of terpenoid indole alkaloids in *Catharanthus roseus* [J]. *Pharmacogn Rev*, 2015, 9(17): 24-28.
- [120] Wang C, Chen L, Cai Z, *et al.* Metabolite profiling and transcriptome analysis explains difference in accumulation of bioactive constituents in licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) under salt stress [J]. *Front Plant Sci*, 2021, 12: 727882.

[责任编辑 崔艳丽]