

• 综 述 •

高品质道地药材的科学内涵

孟祥才¹, 邓代千¹, 杜虹韦², 关 瑜¹

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨 150036

摘 要: 中药材来源由野生转为栽培是导致药材质量降低主要原因, 阐明高品质道地药材及质量形成的科学内涵可为优质药材生产指明方向。动植物的基本代谢是相同的, 次生代谢产物的生态作用与药材活性成分药理作用的生物学本质是一致的, 在逆境胁迫状态下次生代谢产物具有较高的药理活性, 药材质量最佳。围绕种质、环境和生产加工 3 方面, 从生物进化和生理生态学角度, 指出同物种的遗传物质的差异也较大, 优质道地药材是以特化的种质为前提, 种质是决定药材质量的生物学基础; 环境是提高药材质量的基本条件, 逆境通过活性氧操控次生代谢, 增加次生代谢含量和高活性成分比例, 从而提高药材质量; 加工过程是利用植物细胞具有全能性和完整的次生代谢系统, 在干燥过程中对新鲜药材部位实施逆境胁迫, 短时间内提高次生代谢含量。高品质道地药材不仅主要成分含量较高, 而且高活性成分含量也较高, 从而保证了较高的疗效。

关键词: 道地药材; 生理生态; 种质; 环境; 质量

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)03-0939-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.028

Scientific connotation of high-quality genuine medicinal materials

MENG Xiang-Cai¹, DENG Dai-qian¹, DU Hong-wei², GUAN Yu¹

1. Heilongjiang University of Chinese medicine, Harbin 150040, China

2. Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China

Abstract: The quality of Chinese medicinal materials has been reduced due to the conversion of medicinal materials source from wild to cultivation, the elucidation of the scientific connotation of genuine medicinal materials with characteristic of high-quality and quality formation can point the way to the production of high-quality medicinal materials. Because the basic metabolism of plants and animals are the same, the ecological effects of secondary metabolites are consistent with the biological nature of the pharmacological effects of active ingredients, and the secondary metabolites under the condition of adversity stress must have higher pharmacological activities, with a result of the quality of medicinal materials being enhanced under the condition of adversity. This paper, focuses on three aspects such as germplasm, ecological environment, and primary processing, from the perspective of biological evolution and plant physiology & ecology, points out that the intraspecific genetic differences are also greater, high-quality medicinal materials are based on the specialized germplasm, which is the biological basis for determining the quality of medicinal materials. The ecological environment is the basic condition for improving the quality of medicinal materials, and the adversity manipulates secondary metabolism through reactive oxygen species to increase the contents of secondary metabolites and the proportion of high active ingredients, and the quality of medicinal materials being improved. The processing process is to take advantage of cellular pluripotency and whole secondary metabolism existing in cell, and the adversity stress is applied to the fresh herb parts during the drying process, and the secondary metabolism contents are increased in a short time. High-quality genuine medicinal materials not only have higher contents of major components, but also higher contents of highly active components, thus ensuring a higher therapeutic efficacy.

Key words: genuine medicinal materials; physiological ecology; germplasm; ecological environment; quality

道地药材是以产地为特征的优质药材代名词, 或人文的作用下, 以适宜的环境、优良的种质或成熟的生产和加工方法为前提, 在一定的生产区

收稿日期: 2022-09-09

基金项目: 2020 年国际自然科学基金区域联合项目 (U20A2040); 黑龙江中医药大学科研基金资助项目 (201809)

作者简介: 孟祥才 (1968—), 男, 教授, 主要从事药用植物生物学、栽培及质量评价研究。Tel: (0451)87266802 E-mail: Mengxiangcai000@163.com

域内所生产的能够长期地稳定地影响市场需求,并经临床或现代科学技术验证的优质常用中药材^[1],历史上道地药材产区的形成基本上是遵循“优胜劣汰、择优而立、道地自成”的规律而形成^[2],因此道地药材的质量是经过实践证明的优质药材。肖小河等^[2]将道地中药材的成因分为生境主导型、种质主导型、资源主导型、技术主导型、传媒主导型以及多因子关联决定型等 6 种模式,而建国后我国社会经历了翻天覆地的变化,野生资源破坏严重、栽培成为商品的主要来源、药材生产技术和加工体系不断完善、很多道地产区发生了变迁^[3],道地药材的概念也急需规范使用^[4]。

中药材来源于植物、动物和矿物,动物可通过移动寻找适宜的生长环境,因此环境对其代谢影响不大,不同环境或产地的动物药质量差异很小^[5]。植物不能移动,常常面临各种逆境胁迫,在长期进化中形成了适应逆境的特有机理,即次生代谢,而次生代谢产物也通常是中药的活性成分。建国前药材基本来源于野生,目前栽培药材已成为商品的主流,良好的栽培环境也导致很多种道地性明显的药材质量下降,“药要搞不好,医也好不了”,中药质量问题引起了社会的广泛关注。然而,目前环境如何影响药材质量、如何提高栽培中药材质量、如何评价道地药材质量等问题一直是中药资源关注的重点、难点和热点。植物药是药材的主体,其活性成分是植物在生长发育过程中,在逆境环境作用下合成积累的。因此,只有从植物生理生态领域才能够阐明药材质量科学的内涵,解决这些问题。

1 种质对药材质量影响的科学内涵

1.1 物种内遗传差异

现代生命科学的 3 大基石是细胞学说、进化论和遗传学,其中达尔文的《物种起源》明确了物种的形成和发展,用“变”的理论说明了世上形形色色的物种之间的关系、物种与环境的关系,对生命科学的发展指明了研究方向。根据达尔文进化论,物种不断发生变异,当变异积累到一定程度后,形成不同的变种,进一步积累则形成新的物种,因此种内也存在遗传差异,而且变异也是很大的。遗传与变异是生物界存在的普遍现象,它们之间既是对立又是统一的关系。遗传是定向的,是物种内共性特点,变异是不定向的,是物种个体之间形态、生理、生化以及行为、习性等各方面多维度的变异。无论哪一维度的变异,既有有益的,也有有害的,

更多的是中性的。然而这些变异的利与弊也是相对而言的。以抗旱性为例,假如某一物种的个体能够大量合成次生代谢产物黄酮类成分,产生了有利于抵御干旱的可遗传变异,如果该个体在干旱地区,那么该个体就能很好生存,不耐旱的个体被自然所淘汰,经过自然选择抗旱的个体数量越来越多,这一有益基因必然会得以保留;如果该个体在多雨的湿润地区,这一变异对其生存则毫无意义,甚至次生代谢产物的大量合成也会消耗了大量的能量和营养物质,反而影响其生存竞争,最终也会通过自然选择反而被淘汰。变异的“弃”与“留”完全取决于所处的自然环境,根据不同的环境,“优胜劣汰,适者生存”,因此不同环境或地域同一物种在遗传上也会有较大差异,保留的变异也是环境决定的。我国古代本草对道地药材有精辟的论述,唐代的《新修本草》:“离其本土,其质同而效异”,孙思邈所著的《千金翼方》也特别强调“用药必依土地”,均强调了产地对药材质量的影响,然而古代药材基本来源于野生,环境与种质是自然条件下形成的一对固有组合,并非孤立存在,因此对于野生药材来说,产地对质量的影响并非仅仅是环境,其中种质也是其中的主要因素。通过分子生物学技术研究发现,采用 ITS2 条形码探讨不同产地桔梗的遗传多样性,试验所用全部样本的 K2P 遗传距离为 0~0.930,桔梗种内遗传变异程度巨大,且与其地理位置显著相关^[6]。采用 ISSR 分子标记技术对广东省 8 个居群的对 149 个巴戟天样本进行遗传多样性分析,多态性比率为 92.50%^[7]等,例子很多,不同产地或居群同一物种的遗传上的差异也会导致生物学特性不同。

1.2 种内遗传差异对药材质量的影响

物种内的遗传差异自然也包括决定活性成分的遗传物质,对药材质量也会具有显著性的影响。赤芍和白芍均来源于芍药 *Paeonia lactiflora* Pall 的根,虽然加工方法是导致药材质量差异的主要原因,但白芍应是芍药的一个品种,种质也是决定白芍与赤芍功效差异的决定性因素^[6];不同产地种源的青蒿种质在相同环境种植后,来自华南地区种源青蒿中青蒿素的质量分数为 3.3~3.8 mg/g,青蒿乙素质量分数为 0.09~0.38 mg/g,而来自黑龙江种源的含量分别为 0.10、1.09 mg/g,2 类成分含量相差显著^[7]。RAPD 分析显示当归的地理分布距离越小,遗传差异越小;反之,越大^[8]。采用 RAPD 分析 6 个地区 11 个连翘地方栽培品系的亲缘关系,DNA

分子多样性差异与化学指标成分含量具有相关性,说明连翘的种质对化学指标成分的形成和积累有显著的影响^[9]。选择 20 个随机引物对 47 株苍术分析,来源于 2 个亚居群的 11 个苍术道地药材聚为一类,而非道地苍术个体各自聚为一类,苍术遗传分化和地理变异越明显,药材道地性越明显^[10]。这些例子说明不同产地种源就是不同的生态型,种内遗传物质的差异也必然影响着药材的质量。

1.3 种质对药材质量影响的科学内涵

没有良好的合成药效成分的生物基因及良好的表达系统,不可能产生大量的药效成分,因此优质道地药材是以特化的种质为前提,特化的种质是决定药材质量的生物学基础。目前对种质与药材质量的关系缺少足够的认识,首先表现在:①药材质量仅仅以物种的水平明确药材基原,在栽培生产中往往忽略能够体现优质药材的生态型、品种。②道地药材的核心是药材,是优质的药材而不是基原植物。种内存在一定的差异,种间差异更大,因此只有某一特定物种,甚至特定的类型(生态型、品种等)才可能生产出最优质药材,而其他基原植物所产出的药材不能成为道地药材,如滇龙胆、胀果甘草等。《中国药典》1953 年版规定甘草药材来源于甘草属各种植物,目前《中国药典》2020 年版仅为 3 种甘草,然而这 3 种活性成分含量差异也很大,大样本分析显示乌拉尔甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的黄酮类成分比光果甘草 *G. glabra* L. 含量高 24.76%~289.25%,比胀果甘草 *G. inflata* Bat. 含量高 450.00% 以上,而三萜类成分(甘草酸)光果甘草含量最高,是胀果甘草含量的 2 倍^[11]。因此,多基原药材并不意味着各基原药材药效一致,多基原是解决资源紧缺、便于就地取材的历史的产物,不利于优质药材的生产,也不符合未来药材发展趋势,有些物种生产出的药材不能成为道地药材^[3]。

2 环境对药材质量影响的科学内涵

2.1 环境提高药材质量的理论基础

环境是植物赖以生存所必需的自然条件和自然资源的总称,包括光照、温度、水份、土壤、生物等自然因素的总和,不同产地、不同栽培措施或技术、不同地势等都会使植物处于不同环境中,不利的境遇则是逆境。植物面临的逆境是经常性的,每日不同时间点都会出现或面临不同程度的逆境。

2.1.1 逆境对植物伤害的本质是活性氧 环境影响药材质量是已经公认的事实,而且已经明确逆境

条件下通常药材质量较优。逆境会影响植物的正常代谢,对植物产生伤害,毋庸置疑,而评价植物在逆境条件下的生理变化金指标是超氧化歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、过氧化物酶(peroxidase, POD)等抗氧化酶活性的变化,对植物伤害的评价的金指标是丙二醛(malondialdehyde, MDA)。抗氧化酶的生理作用就是消除活性氧,MDA 就是活性氧对伤害生物膜的产物,它们都与活性氧有关系,甚至是唇齿相依的关系,而活性氧是根源。因此,逆境伤害的基本物质就是活性氧。

植物不能移动,不可避免面临高温、干旱等各种胁迫,干扰正常的生理代谢。植物光合作用是通过吸收光能、电子传递、光合磷酸化、碳同化等过程把 CO₂ 和 H₂O 合成富能有机物,同时释放 O₂ 的过程。在代谢过程中积累的 O₂ 很容易被还原成化学性质极其活泼的超氧负离子(即 Mehler 反应)^[12],然后进一步转化为 H₂O₂ 等其他种类的活性氧。植物细胞的细胞膜、线粒体、叶绿体、过氧化酶体等均可产生活性氧,NADPH 氧化酶和黄素脱氢酶等是产生活性氧的主要酶类。而作为生命活动的最基本物质的蛋白质结构复杂,通过不稳定的离子键、共价键和金属键维持,很容易受到活性氧的破坏而降低活性,从而影响正常的生命活动。活性氧的作用具有双重性,低浓度活性氧能在细胞信号传导途径中作为第二信使,调节激素水平或应答环境胁迫等多种反应,是有益的,但逆境条件下活性氧含量急剧升高,以致引发的大量积累^[13],超氧负离子可增加 3 倍,H₂O₂ 增加 20 倍^[14],高浓度的活性氧可引起膜脂过氧化、破坏蛋白质、损伤核酸,活性氧“利”与“害”的双重作用完全取决于其产生和消除之间的精妙平衡。

2.1.2 次生代谢产物是逆境条件下消除活性氧的主要物质 植物不能通过移动寻找适宜的环境进行生存,所以经常面临各种严重的高温、干旱等环境胁迫。植物对逆境条件具有很强的适应能力,这种能力是通过漫长历史过程中进化出的活性氧消除机制实现的。植物细胞消除活性氧的途径有多种,其中抗氧化酶和次生代谢途径是最主要的。

生物在长期的进化历程中进化出了 SOD、CAT 和 POD 等特有酶类成分消除活性氧,这些酶虽然也是蛋白质,但是相对稳定,特别是 POD。POD 是一种糖蛋白,由于含有大量的糖类维持结构的稳定,因此具有较强的抗活性氧能力,只有在逆境来

临时才大量合成和提高活性,因此也被称为“逆境酶”^[15]。但是,大量研究显示在严重胁迫条件下,产生的活性氧较多,各种抗氧化酶活性均下降,因此植物仅仅依靠抗氧化酶难以适应严重的逆境条件。植物能够在恶劣环境条件下生存的一个重要原因就是进化出了动物所不具备的次生代谢系统,通过次生代谢产物消除过多的活性氧。次生代谢产物的生态学意义就是通过生物竞争(化感)、防御动物和微生物的侵害、稳定细胞内环境、保护细胞结构等多种途径适应环境^[16]。调控次生代谢、提高药材质量的根源就是活性氧,活性氧可从源头上调节次生代谢,是环境因子影响药材质量的媒介物质^[17]。

植物的次生代谢产物主要分为苯丙烷类及其衍生物(黄酮类等)、萜类(皂苷类等)、生物碱类等 3 个主要类型,它们可通过多种方式在适应环境方面发挥重要的作用,其中消除细胞内活性氧是其中主要途径。苯丙烷类及其衍生物的主要活性基团为分子环上的-OH、-OCH₃、-O-R、异戊烯氧基等取代基,能够清除自由基和吸收紫外线^[18]。黄酮类化合物是典型的苯丙烷类及其衍生物,其 A 与 B 环上-OH 的数量直接影响分子的活性,-OH 可与自由基反应生成较稳定的半醌式自由基,终止自由基链式反应。虽然-OCH₃、-O-R、异戊烯氧基等直接消除活性氧自由基的能力较弱,但是它们在逆境酶 POD 的作用下仍可发挥强大的消除作用。皂苷具有双亲性,既含有亲水性的头部(糖类成分),又含有疏水性的尾部(三萜类成分等)。三萜类物质能够容易整合到磷脂双分子层中,调节维持细胞膜的流动性和整体性^[19]。亲水部分的葡萄糖醛酸或葡萄糖,电子密度较高,H₂O₂等活性氧具有较高的电子密度,电子间排斥使活性氧难以接近生物膜或酶,可削弱脂质过氧化^[20]。生物碱是一类含氮的碱性复杂的杂环状结构,能够抑制、阻断或毒杀植食动物、病毒、细菌或真菌等病原微生物。某些植物的生物碱合成代谢可对外界非生物胁迫产生响应,抑制膜脂质过氧化作用,具有膜稳定性作用,增加对逆境的适应能力,其可能途径是通过做 POD 底物消除活性氧来实现的。

2.2 次生代谢成分含量受环境诱导

植物通过光合作用把 CO₂ 和 H₂O 合成有机物,很多中间产物键能较小,很不稳定,其生物合成也需要 NADPH₂,消耗大量的能量,并且次生代谢产物的生物合成也需要大量物质,而因此次生代谢产

物的生物合成必然影响植物的生长。根据达尔文进化论,在正常条件下大量合成次生代谢产物必然不利于植物生存竞争,而植物在长期进化过程中形成了一种特有的策略,避免了能量和物质的无谓消耗,即只有在需要时才通过诱导而大量合成,逆境产生活性氧→活性氧诱导出抗氧化物质(抗氧化酶和次生代谢产物等)→抗氧化物质消除活性氧。

2.3 环境对药材质量影响的科学内涵

环境是指令,环境通过活性氧操控次生代谢变化,是决定高品质道地药材的决定性因素。目前环境对药材质量影响存在以下几个误区:(1)道地产区的药材均为优质药材。以篇名“不同产地”为检索词,在 CNKI 分类目录“中药学”项下可检索到 4400 余篇不同产地药材质量的文章,其中对于同种药材的研究也很多,但得出的结论差异很大,甚至相互矛盾,其主要原因是同一产地的环境差异也是很大的。对于道地药材也是如此。道地产区生态环境不稳定、不均一,因此道地产区的药材质量未必均佳。(2)农药使用降低药材的质量。农药主要为杀菌剂、杀虫剂和生长调节剂,杀菌剂和杀虫剂往往对植物本身具有较好的安全性,因此通常不会对代谢产生较大的影响,即便有影响也是短期的,也不会严重影响药材质量。生长调节剂等的确能够调节代谢,除氯吡脲、赤霉素等个别促进生长的调节剂外,目前也几乎未有农药影响药材药效或活性成分含量的报道,其并非影响药效的原因。但对中药使用的安全性有待探讨。(3)化肥是导致药材质量下降的主要原因。氮、磷、钾等大量元素影响植物代谢,微量元素也影响酶的活性,也会对药材质量产生一定影响,但这种影响不大,甚至有些具有促进作用,并非使用化学农药就降低药材质量。

3 采收、加工对药材质量影响的科学内涵

中药多数来源于鲜活的生命体,含水量较高,不利于保存,干燥是药材便于临床使用的前提条件。药材在加工过程中常发生水解、氧化、生物转化、挥发散失或者其它原因导致化学成分散失、转化等^[21]。从理论上讲,通过加工提高药材质量的途径有 2 个:一是防止活性成分分解,二是加工过程中提高药材的活性成分含量。因此,中药材采收加工环节也是影响道地药材质量的因素,绝不仅仅是为了药材长久保存的一个环节。

3.1 采收加工提高药材质量的理论基础

3.1.1 植物细胞完整的次生代谢系统 动物能够移

动,通过神经系统调节支配生物体适应各种环境,这也导致不同器官细胞高度特化,通过特化的细胞行使专一的功能而提高某种机能的效率,而植物细胞往往具有全能性,细胞构成的组织基本含有全部次生代谢系统,在离体的情况下仍能够进行正常的生命活动。如采用扦插和组织培养繁殖新个体、通过培养悬浮细胞获取药材中各种活性成分等等,而这种手段在动物(特别是高等动物)中难以实现。

3.1.2 次生代谢产物对环境变化的敏感 植物次生代谢产物的生态作用主要是增强适应能力,植物在漫长的历史中进化出了只有在逆境条件下才生产大量次生代谢产物是植物竞争的最佳策略,因此,短暂的生物胁迫也会产生大量的活性氧,次生代谢也会迅速发生很大改变。细胞学研究证据表明,高温处理金丝桃细胞 10 min 内就可诱发中金丝桃素的生物合成^[22];高温处理白桦细胞 2 d 就能使三萜成分提高 35%以上^[23]。药材研究证据表明,黄芩药材中的黄芩苷和黄芩素含量具有日周期变化^[24];黄芩鲜根在干燥过程中含量不断增加,黄芩苷的含量增加 107.8%^[25];采用 H_2O_2 处理黄芩鲜根 2 d,活性最高的黄芩素含量提高了 100%^[26]。丹参的水溶性活性成分丹酚酸 B 在新鲜药材中含量甚微,在干燥过程中大量形成^[27],所以次生代谢产物通常是受环境所诱导,随环境的变化而变化。另外,药材在堆放过程也会涉及次生代谢物的化学转化过程。因此,在短期内干预可以提高药材质量。

3.2 加工过程可显著提高药材质量

中药的药效成分较为复杂,有的通过加工促进活性成分大量合成,有的通过加工防止原有成分分解。

通过活性氧对黄芩鲜根调控 3~4 d,虽然黄芩苷和汉黄芩苷变化不大,但黄芩素的含量从 0.28% 升高到 1.96%,汉黄芩素的含量从 0.14% 升高到 1.24%,分别达到 7 倍以上^[28-29]。通过高温逆境提高活性氧含量,7 d 内防风药材主要活性成份升麻苷、升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇苷的含量分别提高了 57.2%、75.0% 和 85.0%,接近野生防风^[30]。采用 $Na_2S_2O_4$ (超氧负离子的载体)、 H_2O_2 和高温处理甘草鲜根,芹糖基甘草苷、芹糖基异甘草苷、甘草素、异甘草素的含量增加 50% 以上,特别是甘草素、异甘草素等活性很强的苷元含量提高 500% 以上^[33]。并且证明药材质量明显提高^[31-32]。上述研究结果提高药材活性成分含量的幅度之大鲜有报道,质量基本达到或接近野生药材,也证明采用活性氧

可在短期内提高药材质量,药材质量并非只在整个生长发育周期内形成的。

传统应用的大多数鲜药含挥发油、蛋白、多肽等物质,这些物质对热不稳定^[33],这类药材通过冷冻或低温干燥可保持较高的活性成分。鲜活的生命体也含有大量的活性酶,在酶的作用下有些活性成分也会发生水解,杀青可显著提高忍冬花蕾 7 个主要活性成分总量^[34]。杀青后阴干条件下下麻花苳中的龙胆苦苷及 5 种成分总含量显著高于自然晒干、自然阴干^[35]。

3.3 采收、加工对药材质量影响的科学内涵

植物细胞具有全能性,通常具有完整的次生代谢系统,通过加工环节对药材部位实施逆境胁迫可显著提高药材质量,即加工提高药材质量也是通过逆境效应实现的。目前环境对药材质量影响存在以下几个误区:(1)传统的观点认为中药材的质量是植物在长期的生长发育过程中逐渐形成的,此论断对于某些药材有一定合理性,但经查阅文献,对于绝大多数药材来说生长年限与药材质量并未呈现明显的正相关,因此生长年限对药材质量的影响并非十分明显。植物的不同生长发育阶段细胞的氧化平衡状态有所不同,衰老的细胞一般也更易产生活性氧,的确会影响药材质量,但绝不是决定因素。(2)产地加工的目的是通过干燥保存药材。以往加工对药材质量的影响的研究内容基本局限于不同温度、晒干、阴干等对药材质量的影响,而忽略了干燥过程中次生代谢产物合成作用,加工对药材质量的促进作用未能得到发挥。

4 基于活性成分的道地药材优质性的科学内涵

4.1 药材活性成分种类的复杂性

中药材来源于动物、植物和矿物,对于动植物来说成分种类繁多。甘草分布我国北方干旱草原,道地性明显,目前已从甘草中分离得到 60 余种五环三萜类化合物及 100 多种黄酮类化合物^[36],能够检测到的次生代谢种类多达 151 种^[37]。通过超高效液相色谱分析,在菘蓝 *Isatis indigotica* Fort. 中共鉴定出 447 种代谢物^[38],西洋参 *Panax quinquefolium* L. 根部鉴定出 128 种代谢物^[39],黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 鉴定出 132 种代谢物,这些化学成分基本都具有生理活性,采用其中某一种活性成分难以评价药材质量。

4.1.1 不同类别活性成分的复杂性 不同类别活性成分的活性差异很大,而很多药材含有的种类又较多,如甘草和黄芪既含大量的三萜皂苷类成分又含大量的黄酮类成分,而且黄芪多糖类成分也有较高的活性。对 20 批甘草药材研究显示,甘草中甘

草酸与的甘草昔比值为 1.7~30.3^[40]，对 28 批丹参分析显示水溶性成分丹酚酸与脂溶性成分丹参酮ⅠA 含量的比值为 3.8~43.5^[41]，表明不同批次药材的不同种类成分含量比例差异很大。黄酮类与皂苷类等不同类别活性成分的药理作用存在较大差异，因此采用不同类别的活性成分的总含量难以客观评价药材质量，某类活性成分的提高也难以发挥药材的整体疗效。

4.1.2 同类活性成分的复杂性 就同一类活性成分而言，即使它们的生理活性是相同或相似的，但药效存在很大差异。次生代谢产物的酚羟基的数量和位置决定了黄酮类化合物的生物学效应。事实证明，黄酮类成分中 B 环上羟基的数量直接影响活性，当双键引入 C 环时，羟基的数量也明显增加^[42]；在 A 环中的 C-5 和 C-7 位置的羟基以及 B 环上的 C-3'、C-4' 和 C-5' 位点都能明显增加活性^[43]；C-6 羟基也可以增加黄酮的活性。黄酮苷具有亲水性糖类，很难通过磷脂双层自由地渗透到生物膜和生物膜中，因此生物活性大大降低^[44-45]，动植物的生物膜是相同的，这意味着黄酮苷的作用微乎其微。其次是化学成分在人体内的稳定性。除直接作用与肠道和外用的中药外，中药的成分必须吸收入血后才能发挥作用^[46]，因此在人体稳定性较差的成分难以发挥作用。升麻苷和 5-O-甲基维斯阿米醇苷是防风药材中含量最高的两种色原酮类成分，但是口服正常剂量防风后，血中无 5-O-甲基维斯阿米醇苷和 5-O-甲基维斯阿米醇^[47]，口服与静脉注射 5-O-甲基维斯阿米醇苷药效也甚微，原因是该成分在肠道和血中极不稳定，很快分解^[48-49]，而不同批次防风药材中升麻苷与 5-O-甲基维斯阿米醇苷的比值为 0.5~2.0^[50]，而苷类对应的苷元比例相差更大，因此，同一类别不同种类的次生代谢产物的药效、生物利用度、稳定性也会存在很大差异，也难以采用总量评价质量，某一活性成分的提高也难以发挥药材的整体疗效。

-OCH₃ 也是主要活性基团，在连接含有 π 键的时候，会形成 $p-\pi$ 共轭，使之成为供电子基团。虽然在常规状态下它的活性较弱，但在 POD 酶的作用下，仍具有很好的活性。POD 是一种诱导酶，在逆境和代谢异常情况下活性显著提高，从而可大大提高相应活性成分的抗氧化作用。

4.1.3 药效辅助成分 多糖类成分具有抗氧化、增强人体机体免疫力、抗肿瘤等活性，然而近些年研究发现，天麻多糖可显著提高血中天麻素含量^[51]；防风色原酮单体给药后，血中成分主要成分升麻素

在 8 h 内全部消除，而加入多糖后，血中成分可保留 24 h 以上，并且入血量增加了 64%，可见多糖具有显著的协同增效作用^[52]。多糖典型药理作用之一是抗氧化作用就是通过消除活性氧实现的，具有活性的多糖基本为酸性多糖，而活性多糖中葡萄糖醛酸的生物合成需要活性氧，形成活性的硫酸基团的硫酸化酶基因在逆境条件下表达增强。因此，多糖成分含量也受逆境所调控。

4.2 活性成分含量及比例不稳定性

植物在逆境胁迫时，ROS 升高。采用 PEG-6000 创造干旱条件，干旱促进了防风根部次生代谢物的生物合成和转化，次级代谢途径上游的亥茅酚、3'-O-i-丁酰亥茅酚、3-O-乙酰亥茅酚、东莨菪素、异欧前胡素、珊瑚菜素、石防风素、异紫花前胡内酯、补骨脂素、5-hydroxy-8-methoxypsoralen、甲氧基-7-(3,3-二甲基烯丙氧基)香豆素、阿魏酸等化合物和其它苷类含量增加，相应的升麻素、5-O-甲基维斯阿米醇等苷元含量增加^[53]。苯丙氨酸解氨酶 (PAL) 是黄酮类成分生物合成的关键酶和限速酶，ROS 可以增加苯丙氨酸解氨酶的活性，通过模拟干旱和增加活性氧可增加活性氧含量，C-5 和 C-7 2 个羟基化的白杨素被加入羟基或甲氧基，转化为活性较强的黄芩素、去甲汉黄芩素、5,7-二羟基-6,8,2',3'-四甲氧基黄酮，黄芩苷和汉黄芩苷等也发生水解，转化为黄芩素和汉黄芩素，这些活性成分含有较多的-OH，活性很强；当 ROS 含量降低，多余的黄芩素或汉黄芩素在黄芩素 7-O-葡萄糖醛酸转移酶的作用下被转化为活性较低的黄芩苷和汉黄芩苷，而且由于两种苷类成分存在亲水性葡萄糖醛酸，不能自由透过细胞膜，使黄酮类成分仅局限于细胞中的某一区域，难以发挥作用，导致抗氧化能力下降；一旦活性氧含量增加，又可迅速转化为苷元，增强活性。此外，随着活性氧含量的降低，黄酮类化合物的生物合成也有所下降。这些黄酮类化合物的生物合成和它们之间相互转化，调整活性，犹如复杂的缓冲溶液精准和快速地调节细胞的抗氧化能力，保持活性氧的平衡。这些植物药的活性成分通常为植物次生代谢途径的中间和上游产物，活性较强，这也很好地解释了中药成分复杂性的生物学本质^[54-55]。

中药材活性成分比例的差异也影响疗效和临床使用，如人参和西洋参、龙胆与秦艽、枳实与枳壳、苍术与白术等，它们的成分种类基本相同，主要是各成分间比例差异较大，以致导致临床应用也不同。在现实中，不同产地、不同批次的药材的多

种成分往往是此高彼低，某些成分提高也不能充分发挥某种药材的应有疗效。如果该药材各种活性成分均较高，疗效也必然会很高，然而，优质的道地药材正是体现这一特征。

4.3 道地药材优质性的本质特征

4.3.1 次生代谢产物的生态作用与活性成分药理作用机制通常是一致的 根据达尔文理论，物种的形成是从原始生命开始，经历了从单细胞到多细胞、从低等到高等、从简单到复杂、从水生到陆生的进化过程。动物和植物具有共同的祖先，组成生命的细胞均有磷脂双分子层构成的细胞膜、细胞质、细胞核、线粒体、内质网、遗传物质均为 DNA，生命活动过程也是相同的，生命活动都离不开酶、生命活动均需复制-转录-翻译等过程，新陈代谢的过程相同、适应环境的抗氧化酶的种类也都相同，等等，因此动物和植物基本的生命活动的本质是相同的。既然如此，次生代谢产物的生态作用机理也应是药材活性成分发挥药效作用机理，逆境条件下植物具有较高的适应能力，该条件下化学成分也能展现最佳的药效，即逆境条件下药材的成分状况一般能够很好地反应道地药材的成分特征。

4.3.2 高品质道地药材化学成分特征 中药材成分是复杂的，难以一种成分或几种活性成分评价其质量，但药效的产生又必须以化学成分为基础，根据优质药材质量形成的生态特点和次生代谢产物的生态学作用，高品质药材的活性成分应该具有以下特征。

首先，苷元类活性成分含量较高。细胞内充满生物膜组成的内质网、线粒体等，黄酮苷具有亲水性糖

类，很难通过磷脂双层的生物膜，因此生物活性大大降低，而游离的黄酮类成分活性则很强。黄芩素缺少亲水性的葡萄糖醛酸，可穿透生物膜，在细胞的各个部位发挥作用，其生物可利用约为黄芩苷的 7 倍（计算而得）^[44]，必然具有较高的药理活性。

其次，含多活性基团的活性成分含量增加。活性成分的药效是通过活泼的化学基团实现的，化学性质活泼物质才具有较高的活性。药材活性成分中最为常见的主要活性基团为-OH，O 含有孤对电子 p ，使 H-O 之间的电子云向 O 方向转移，结果 C-O 键更牢固，O-H 键更容易断裂，展现较高的活性。黄芩素 C-7 位置比相对应的黄芩苷多含 1 个-OH，抗菌活性则是黄芩苷的 2~5 倍，抑制白细胞介素- 1β (IL- 1β) 转换酶是黄芩苷 1~3 倍^[45]。汉黄芩苷较黄芩苷多 1 个-OH，因此它的活性应较高，而道地产区中恰恰表现出汉黄芩苷含量相对较高^[56]。次生代谢合成途径上游成分一般含有较多的活性基团，活性较高，根据化学反应动力学原理，这些物质也不会有较高的含量，但其具有较高的活性，对发挥药效仍具有重要作用。高品质道地药材不仅高含量的活性成分不降低，而且高活性的成分含量也较高^[57]。

大量研究显示道地药材高效的物质基础不是某一化学成分，而是独特的组分构成。“组分结构理论”认为道地药材的物质基础是各组分之间、组分内具有稳定的配伍配比关系^[60]，这可能就是高品质道地药材的高含量活性成分与高活性成分之间的配比关系。

总结高品质道地药材科学内涵，见图 1。高品

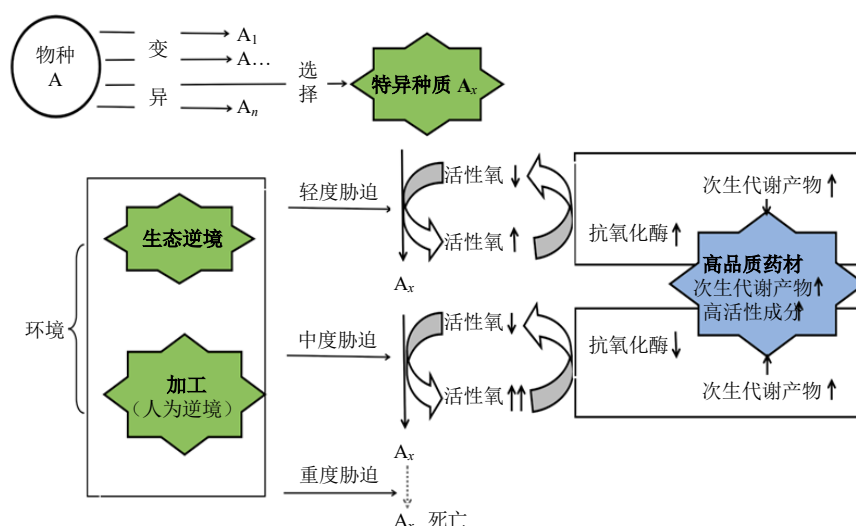


图 1 高品质道地药材科学内涵

Fig. 1 Scientific connotation of high-quality genuine medicinal materials

质道地药材是通过特化的种质为优质药材生产提供物质基础；逆境通过活性氧调节次生代谢来增强植物的适应能力，从而也提高了药材的质量，逆境是提高药材质量的基本条件；加工过程是通过人为干扰，使新鲜药材处于逆境胁迫条件之下提高药材质量。次生代谢产物的生态作用与活性成分药理作用机制是一致的，优质道地药材不仅主要成分含量较高，而且高活性成分含量也较高，从而保证了较高的疗效。根据高品质药材形成机制，在栽培条件下通过从上游人为调控次生代谢可实现多成分共同升高，是提高栽培药材质量的一个重要途径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孟祥才, 陈士林, 王喜军. 论道地药材及栽培产地变迁 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13): 1687-1692.
- [2] 肖小河, 夏文娟, 陈善塘. 中国道地药材研究概论 [J]. 中国中药杂志, 1995, 20(6): 323-326.
- [3] 孟祥才, 于鹏程, 何录文, 等. 从社会发展角度探讨中药资源的历史、现在与未来 [J]. 中草药, 2022, 53(16): 5235-5244.
- [4] 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.
- [5] 孟祥才, 孙晖, 王振月. 从生物学角度探讨动物药的特点 [J]. 中药材, 2014, 37(1): 172-176.
- [6] 姚杰, 王文娟, 郭盛磊, 等. 白芍与赤芍种质问题探讨 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(11): 1933-1937.
- [7] 程睿昉, 贺文瑞, 沈晓凤, 等. 不同种源黄花蒿室内水培条件下青蒿素和青蒿乙素含量差异分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20): 145-151.
- [8] 高文远, 秦恩强, 肖小河, 等. 当归药材道地性的 RAPD 分析 [J]. 中草药, 2001, 32(10): 926-929.
- [9] 顾华, 盖玲, 周铜水, 等. 中药材连翘道地性的分子生物学探讨 [J]. 复旦学报: 自然科学版, 2002, 41(6): 664-668.
- [10] 郭兰萍, 黄璐琦, 蒋有绪, 等. 苍术遗传结构的 RAPD 分析 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(3): 178-181.
- [11] 樊建, 沈莹, 邓代千, 等. 3 种基原甘草主要化学成分的差异及应用探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5): 113-118.
- [12] 赵福庚. 植物逆境生理生态学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 263.
- [13] 简令成, 王红. 逆境植物细胞生物学 [M]. 北京: 科学出版社, 2009: 239.
- [14] Bartoli C G, Gómez F, Martínez D E, et al. Mitochondria are the main target for oxidative damage in leaves of wheat (*Triticum aestivum* L.) [J]. *J Exp Bot*, 2004, 55(403): 1663-1669.
- [15] 田国忠, 李怀方, 裘维蕃. 植物过氧化物酶研究进展 [J]. 武汉植物学研究, 2001, 19(4): 332-344.
- [16] 孟祥才, 黄璐琦, 张小波, 等. 中药资源学 [M]. 北京: 中国中医药科学技术出版社, 2017: 236.
- [17] 孟祥才, 王喜军. 活性氧促进道地药材质量形成的假说及其探讨 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 799-804.
- [18] 邹凤莲, 寿森炎, 叶纨芝, 等. 类黄酮化合物在植物胁迫反应中作用的研究进展 [J]. 细胞生物学杂志, 2004, 26(1): 39-44.
- [19] 乔进京, 孙润广, 王夫雨, 等. 乌苏酸/DPPE 单分子层相互作用的 Langmuir 膜技术与原子力显微镜研究 [J]. 电子显微学报, 2013, 32(2): 133-138.
- [20] Keum Y S, Park K K, Lee J M, et al. Antioxidant and anti-tumor promoting activities of the methanol extract of heat-processed ginseng [J]. *Cancer Lett*, 2000, 150(1): 41-48.
- [21] 王梦溪, 吴启南, 乐巍, 等. 中药鲜药的应用与现代研究 [J]. 中草药, 2015, 46(20): 3125-3130.
- [22] 徐茂军, 董菊芳, 张新波. NO 和 H₂O₂ 在介导热激诱发金丝桃细胞合成金丝桃素中的信号互作 [J]. 中国科学: C 辑: 生命科学, 2008, 38(7): 643-653.
- [23] 赵微, 尹静, 詹亚光, 等. 温度胁迫对白桦悬浮细胞中三萜积累及防御酶活性的影响 [J]. 中国生物工程杂志, 2013, 33(2): 34-40.
- [24] 张永刚, 韩梅, 姜雪, 等. 环境因子对黄芩光合生理和黄酮成分影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(10): 1761-1766.
- [25] 张榕, 李焱, 周铜水. 晒干过程中黄芩药材黄酮类成分动态变化 [J]. 复旦学报: 自然科学版, 2010, 49(5): 575-581.
- [26] Song Q, Cao W L, Jiang H, et al. H₂O₂ improves quality of *Radix scutellariae* through anti-oxidant effect [J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(45): 84-90.
- [27] 周铜水. 丹参的主要活性成分丹酚酸 B 是采后干燥胁迫诱导的产物 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(3): 211-218.
- [28] Meng X C, Song Q, Gao H R, et al. Exogenous intervention with sodium hydrosulfite enhances the quality of *Radix Scutellariae* by modulating antioxidases and secondary metabolites [J]. *Phcog Mag*, 2019, 15(60): 107.
- [29] Fu X Y, Guo H M, Cong W, et al. Herbal medicine *Radix Scutellariae* quality improved by exposure of the fresh root to high temperature [J]. *Orient Pharm Exp Med*, 2017, 17(4): 309-313.
- [30] Jiang H, Yang J M, Jia G Z, et al. Physical and ecological impacts of chromones of fresh root of *Saposhnikovia divaricata* exposure to high temperature [J]. *Russ J Plant Physiol*, 2018, 65(5): 680-687.
- [31] 高慧如, 王佳慧, 关瑜, 等. 高温对甘草黄酮类成分的影响 [J]. 中药材, 2019, 42(3): 524-529.

- [32] 杨景明, 姜华, 何录文, 等. 外源性连二亚硫酸钠调控防风药材质量的应用研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(6): 1351-1354.
- [33] 陈斌, 贾晓斌. 鲜药物质基础的研究进展与研究策略 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 592-597.
- [34] 李旭东, 吴宇, 彭芳, 等. 基于多指标综合加权法的细毡毛忍冬花蕾加工工艺研究 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3496-3504.
- [35] 李晶晶, 杨路存, 熊丰, 等. 6 种干燥方法对麻花苘品质的影响 [J]. 中成药, 2022, 44(1): 148-153.
- [36] 陶晔, 刘晓清, 屈振刚. 甘草化学成分研究进展 [J]. 河北农业科学, 2009, 13(3): 77-79.
- [37] Song W, Qiao X, Chen K, *et al.* Biosynthesis-based quantitative analysis of 151 secondary metabolites of licorice to differentiate medicinal *Glycyrrhiza* species and their hybrids [J]. *Anal Chem*, 2017, 89(5): 3146-3153.
- [38] Shi Y H, Xie Z Y, Wang R, *et al.* Quantitative and chemical fingerprint analysis for the quality evaluation of *Isatis indigotica* based on ultra-performance liquid chromatography with photodiode array detector combined with chemometric methods [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7): 9035-9050.
- [39] Lin H Q, Zhu H L, Tan J, *et al.* Comprehensive investigation on metabolites of wild-simulated American ginseng root based on ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(20): 5801-5819.
- [40] 费文静, 钱勇. 超高效液相色谱法测定不同产地甘草中甘草苷和甘草酸的含量 [J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(2): 339-343.
- [41] 秦学玲, 张赟华, 康绍建, 等. UPLC 法同时测定丹参片中 11 个水溶性和脂溶性成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(4): 652-661.
- [42] Hyun J, Woo Y, Hwang D S, *et al.* Relationships between structures of hydroxyflavones and their antioxidative effects [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(18): 5510-5513.
- [43] 梁然, 陈长慧, 艾希成, 等. 黄芩素与黄芩苷抗氧化活性差异的结构原因 [J]. 波谱学杂志, 2010, 27(1): 132-140.
- [44] 刘太明, 蒋学华. 黄芩苷和黄芩素大鼠在体胃、肠的吸收动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(12): 999-1001.
- [45] Feng Z Q, Zhou J, Shang X Y, *et al.* Comparative research on stability of baicalin and baicalein administrated in monomer and total flavonoid fraction form of *Radix scutellariae* in biological fluids *in vitro* [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 1177-1184.
- [46] 王喜军. 中药及中药复方的血清药物化学研究 [J]. 世界科学技术, 2002, 4(2): 1-4.
- [47] 姜华, 杨景明, 曹玲, 等. 高温胁迫对防风药材药代动力学和药效的影响(英文) [J]. 中国药学: 英文版, 2018, 27(2): 109-115.
- [48] 姜华, 胡立立, 王紫玮, 等. 静脉给药防风色原酮单体药理活性对比研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(7): 1575-1577.
- [49] Yang J M, Jiang H, Dai H L, *et al.* Feeble antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory activities were found with regular dose 4'-O- β -D-glucosyl-5-O-methylvisaminol, one of the conventional marker compounds for quality evaluation of *Radix saposhnikoviae* [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(49): 168-174.
- [50] 马丽杰, 杨滨, 冯学锋, 等. 野生与栽培防风中升麻苷和 5-O-甲基维斯阿米醇苷的含量测定及指纹图谱分析 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(13): 1731-1734.
- [51] 吴向东, 王兴, 杨娟, 等. 天麻多糖对天麻素吸收的影响 [J]. 成都医学院学报, 2012, 7(4): 551-553.
- [52] Yang J M, Jiang H, Dai H L, *et al.* Polysaccharide enhances *Radix Saposhnikoviae* efficacy through inhibiting chromones decomposition in intestinal tract [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32698.
- [53] Cao S S, Shi L, Shen Y, *et al.* Ecological roles of secondary metabolites of *Saposhnikovia divaricata* in adaptation to drought stress [J]. *Peer J*, 2022, 10: e14336.
- [54] 杜虹韦, 李孟, 姜志红, 等. 干旱胁迫下黄芩代谢变化揭示药材活性成分复杂性的生物学本质 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 148-156.
- [55] Shen Y, Cong W, Zhang A H, *et al.* Complexity of active medicinal ingredients in *Radix Scutellariae* with sodium hydrosulfite exposure [J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0238927.
- [56] 杨立新, 刘岱, 冯学锋, 等. 高效液相色谱法测定不同产地黄芩中黄酮化合物的含量 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(3): 166-170.
- [57] 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.
- [58] 张明华, 封亮, 胡绍英, 等. 药材道地性的物质基础本质: 组分结构的独特性 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 136-140.

[责任编辑 时圣明]