

• 综 述 •

基于多维整合策略的中药复方制剂质量评价研究

吕 昀¹, 程文倩¹, 牛可敬¹, 于卉娟^{1,2*}, 王跃飞^{1,2*}

1. 天津中医药大学中医药研究院, 现代中药创制全国重点实验室, 天津 301617

2. 现代中医药海河实验室, 天津 301617

摘 要: 中医药现代化是实现健康中国战略的重要支撑, 突破中医药系统性、复杂性等关键问题, 构建符合中医药特点的中药质量评价体系是迈向中药现代化的重要基础, 特别是中药复方制剂质量评价成为中药质量评价的主要挑战。通过对近年来中药复方制剂质量评价的主要研究方法, 特别是对整合质量评价的研究进展进行系统梳理, 并就未来中药复方制剂质量评价体系关键要素和特征进行了展望, 旨在更好地推动中药复方制剂的整合质量评价向科学化、多元化、可控化方向发展, 服务中药产业高质量发展和新质生产力形成。

关键词: 中药; 复方制剂; 质量评价; 整合策略; 质量标志物

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)22-7847-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.22.027

Research review on quality evaluation of traditional Chinese medicine compound preparations based on multidimensional integration strategy

LYU Yun¹, CHENG Wenqian¹, NIU Kejing¹, YU Huijuan^{1,2}, WANG Yuefei^{1,2}

1. Institute of Traditional Chinese Medicine, National Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Haihe Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: The modernization of traditional Chinese medicine (TCM) serves as a crucial pillar in advancing Healthy China Strategy. Addressing key issues of systematicity and complexity in TCM and establishing a quality evaluation system with its unique characteristics are foundational to its modernization. Notably, the quality assessment of TCM compound preparations poses a significant challenge in this field. This article reviews the main research methods in the quality evaluation of TCM compound preparations, with a particular focus on the progress in integrated quality assessment. It also looks into future trends in modern quality evaluations specific to TCM compound preparations, conducting to promotion of the integrated quality evaluation towards a scientific, diversified, and controllable level. It will facilitate the high-quality development of TCM industry and the formation of new productive forces.

Key words: traditional Chinese medicine; compound preparations; quality evaluation; integrated strategy; quality marker

中医药现代化是实现健康中国战略的重要支撑。历经几千年的中医药学依然生机勃勃, 是中华文明的重要载体, 是中华民族智慧的结晶。习近平总书记指出: 要遵循中医药发展规律, 传承精华,

守正创新, 加快推进中医药现代化、产业化, 推动中医药事业和产业高质量发展, 推动中医药走向世界, 充分发挥中医药防病治病的独特优势和作用^[1]。张伯礼院士也提到: 古老的中医药要焕发出

收稿日期: 2024-05-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82204769); 现代中医药海河实验室科技项目 (22HHZYSS00007)

作者简介: 吕 昀, 女, 博士研究生, 从事中药质量评价研究。E-mail: lvyunshine@126.com

*通信作者: 王跃飞, 教授, 博士生导师, 从事中药药效物质及质量控制研究。E-mail: wangyf0622@tjutcm.edu.cn

于卉娟, 副研究员, 从事中药药效物质及质量控制研究。E-mail: huijuanyu@tjutcm.edu.cn

青春就是要靠守正创新,守正就是传承精华,创新就是要运用其他学科先进的技术方法让古老的中医药达到当代先进的科技水平,更好地服务于中国人民,甚至世界人民,这就是中医药现代化的宗旨^[2]。自 2016 年,国务院陆续印发《中医药发展战略规划纲要(2016—2030 年)》《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》《中医药振兴发展重大工程实施方案》《“十四五”中医药发展规划》等,对未来中医药高质量发展做出战略部署和全局谋划^[3-4]。

中药质量评价是迈向中药现代化的重要基石。中药化学成分复杂,系统阐明中药的复杂组分体系,科学分析组分的组效关系,提升中药的质量可控性,是中药迈向现代化的必由之路,也是中医药走向世界必须攻克的难题。通过分析美国食品药品监督管理局批准的植物药新药绿茶提取物 Veregen 和巴豆属植物提取物 Fulyzaq 的案例发现,全面表征化学成分,明确临床疗效,揭示活性/毒性成分,建立相应生物活性/毒性成分质量控制方法等是中医药走向世界过程中的关键技术难题,有效解决上述问题将有助于实现中药在欧美市场的药品注册和上市^[5-6]。中药复方制剂质量评价是中药质量评价的主要挑战。中药复方制剂是中医临床用药的主要形式,能够体现中药复方用药特点和配伍用药的优势,但由于其所含化学成分复杂,说清楚、讲明白物质、功能机制是首要解决的关键问题,药效物质和作用机制不清,毒性物质及毒性机制不明;且制剂的质量受药材基原、产地、饮片炮制、制剂生产工艺等因素的影响,使现行质控水平易陷入“难关药效、量而不准、难控难评”的窘境,成为限制中药现代化、产业化、国际化的瓶颈^[7]。本文综合分析了中药复方制剂质量评价方法的发展与应用,为更好推动符合中药特色的整体质量评价体系建设提供有益的参考和借鉴。

1 中药复方制剂质量评价主要技术方法

新修订的《药品注册管理办法》提出基于中医药理论和中医临床实践的需求,强调以临床价值为导向,确定了中药注册分类,明确了关于中药复方制剂的定义。不同于化药制剂,中药复方制剂是基于中医药对生命、健康、疾病的认识,以既往古籍、现代文献记载及实际临床应用过程中的研究积累为基础,是一个复杂的化学及生物体系。20 世纪 90 年代初,中药质量还仅依靠经验进行外观形态鉴别及

显微鉴别,随着对中药化学成分研究的深入,中药质量标准向着微观内在化学成分监测的方向发展。现已普遍认同在中药活性成分研究的基础上辨识质量关键成分,“找成分、测含量、控质量”模式,是现代中药质量评价与控制的主要模式,是保障其疗效的核心问题^[8]。用于中药复方制剂质量评价的新工具和手段呈现出方法多、思路广、迭代快的发展态势,涵盖多学科多领域。目前主要核心技术手段为化学分析评价、生物活性评价方法。

基于化学分析评价的指纹图谱研究策略,目前已被广泛用于多组分量化、过程质量控制、生物活性成分筛选及谱效关系等中成药质量评价研究中^[9],主要测定手段包括色谱(高效液相色谱、超高效液相色谱、液质联用、多波长融合指纹图谱、气相色谱、二维图谱、一测多评法、标准物质替代测定法等)、光谱(紫外光谱、近红外光谱、荧光光谱、拉曼光谱、激光诱导击穿光谱、太赫兹光谱等)和波谱技术(核磁共振谱)等,见表 1。未来中药复方制剂的化学指纹图谱研究需加强化学计量学的结合,实现精准化、数字化、模型化,进一步提升中药复方制剂的质量评价研究与应用水平^[27-29]。

鉴于中药质量波动性和化学组成固有的复杂性,仅靠化学评价方法无法满足现代中药质量评价的要求。因此,需要将化学成分分析与药物生物活性评价相结合。生物活性评价是在特定的实验条件下,定性或定量地评估供试药物对生物系统所产生的特定生物效应,具有总体评价和表征中药有效性、安全性的作用,可显著提升中药质量评控的针对性和专属性^[8]。中药生物效应检测的评价方法包括单一生物指标的生物活性测定(如生物效价测定、生物活性限值测定和生物毒价测定)、多个或一系列生物综合指标的效应成分指数、生物效应表达谱(如生物热活性指纹图谱、实时细胞分析、细胞膜色谱技术)等,见表 2。生物活性测定能够较好地反映中药的综合作用效应,广泛用于以优质性、安全性和一致性为导向的中药复方制剂的质量评价,并在向中药治疗优势疾病领域的效应成分筛选及控制方向发展。然而,生物活性测定仍面临许多挑战,如难以找到与待测样品一致或活性相似的对照品;很多复杂的中药功效尚缺少公认的评价模型;对于多适应证的复方制剂,需要建立相应的生物活性检测方法;无法完全模拟出药物在动物体内与器官相互作用的全过程等问题^[40]。

表 1 化学分析评价方法应用

Table 1 Application of chemical analysis evaluation method

	分析方法	评价对象	研究内容	文献
色谱	HPLC	复方小儿退热颗粒	指纹图谱，批间一致性，筛选质量差异标志物	10
	UPLC-UV	复方金钱草颗粒	定量指纹图谱，筛选质量差异标志物含量测定	11
	HPLC-QQQ/MS、UPLC-Q-TOF/MS	红花逍遥片	潜在质量标志物综合表征，成分定量	12
	HPLC-多波长	牛黄解毒丸	定性和定量检测	13
	GC-MS	疏风解毒胶囊	定性半定量分析，测定挥发油成分	14
	全二维色谱	银杏物提取物	检测多种化合物，成分表征	15
	多标多测法	金莲清热颗粒	多成分含量测定	16
	一测多评	血府逐瘀片	多成分含量测定	17
	标准物质替代法	牛黄清胃丸	对照制剂测定多成分含量，均匀性和稳定性评价	18
光谱	紫外光谱	复方甘草片	智能光谱分析，快速评估质量	19
	近红外光谱	注射用益气复脉（冻干）	生产全过程监测关键物料质量属性和工艺参数，批间一致性控制	20
	超分子荧光传感	祛风止痛胶囊	杯芳烃超分子传感器阵列评估批次质量一致性	21
	拉曼光谱	灯盏花素注射剂	辨析特征峰	22
	激光诱导击穿光谱	安宫牛黄丸	多种元素特征图谱库，辨识潜在元素标志物，生产过程控制	23
	太赫兹光谱	百令胶囊	研究药品稳定性	24
	波谱	双黄连注射液	初生代谢物定量分析	25
		丹参注射液	评价批次质量一致性	26

表 2 生物活性评价方法应用

Table 2 Application of biological activity evaluation method

分析方法	评价对象	研究内容	文献
生物效价	妇科千金片	抑菌作用	30
	红花注射液	水蛭凝血酶滴定法, 抗凝效价	31
生物活性限值	清开灵注射液	护肝药效测定	32
生物毒价测定	红花注射液	费氏弧菌毒性浓度-效应关系, 评价制剂质量	33
效应成分指数	黄连制剂	一致性综合品质评价	34
生物效应表达谱	茵栀黄注射液	热活性指纹图谱, 功效评价	35
实时细胞分析	祖师麻注射液类	过敏反应体外快速评价	36
活性细胞膜色谱	鱼金注射剂	致敏组分筛选研究	37-38
	通窍活血汤	神经保护效应成分辨析	39

2 中药复方制剂整合质量评价研究模式

中药复方制剂具有多成分、多靶点、多通路的特点,其疗效是非线性的整体作用的结果^[40]。在“成分-靶点-机制-疾病-功效-毒性-临床”各模块的研究中容易存在孤岛问题,缺乏整体型和系统性分析。近年来,一系列基于全生命周期管理、遵循中医药发展规律的中药注册用药学技术指导原则陆续出台,体现了质量源于设计、全过程质量控制、整体

质量评价及分阶段研究的理念^[4]，中药复方制剂质量研究遵循其具体要求。其中《中药新药质量研究技术指导原则（试行）》提出要传统质量控制方法与现代质量研究方法并重，根据药物自身特点，运用物理、化学或生物学等现代研究方法分析药品的质量特征，研究质量特征的表征方法、关键质量属性、质量评价方法和量质传递规律，有效地反映药品的质量。《中药新药质量标准研究技术指导原则（试

行》阐述了中药质量评价研究应重点关注方向和具体要求：注重源头质量控制、量质传递；质量标准应能反映制剂质量，与药品安全性、有效性相关联；质量标准的“整体观”评价和控制，有必要探索开发有针对性的质量评价方法，替代或补充常规物理化学方法的局限性，特别是能关联临床疗效和安全性的质量评价指标，以表征中药整体质量。国家鼓励在质量研究过程中采用新技术、新方法进行探索性研究，与现行质量检测方法相互补充，提高中药质量可控性^[42]。

在政策牵引和行业高质量发展需求的联合驱动

下，中医药迈向现代化和国际化必须要守正创新。将化学分析评价和生物活性评价的研究方法与谱效关系评价、中药质量标志物（quality marker, Q-Marker）整合质量评价、临床疗效评价、全过程质量控制评价等中药整体质量评价有机结合，并充分利用中医药配伍理论、化学计量学、网络药理学、代谢组学等学科的研究成果，开展基于“质量-药效-临床-生产”对应“物-效-用-控”四位一体的具有整合观的综合研究模式，从而推动中药复方制剂整合质量评价循序渐进，进入科学化、严谨化、可控化的良性发展格局。中药复方制剂整合质量评价总体框架见图 1。

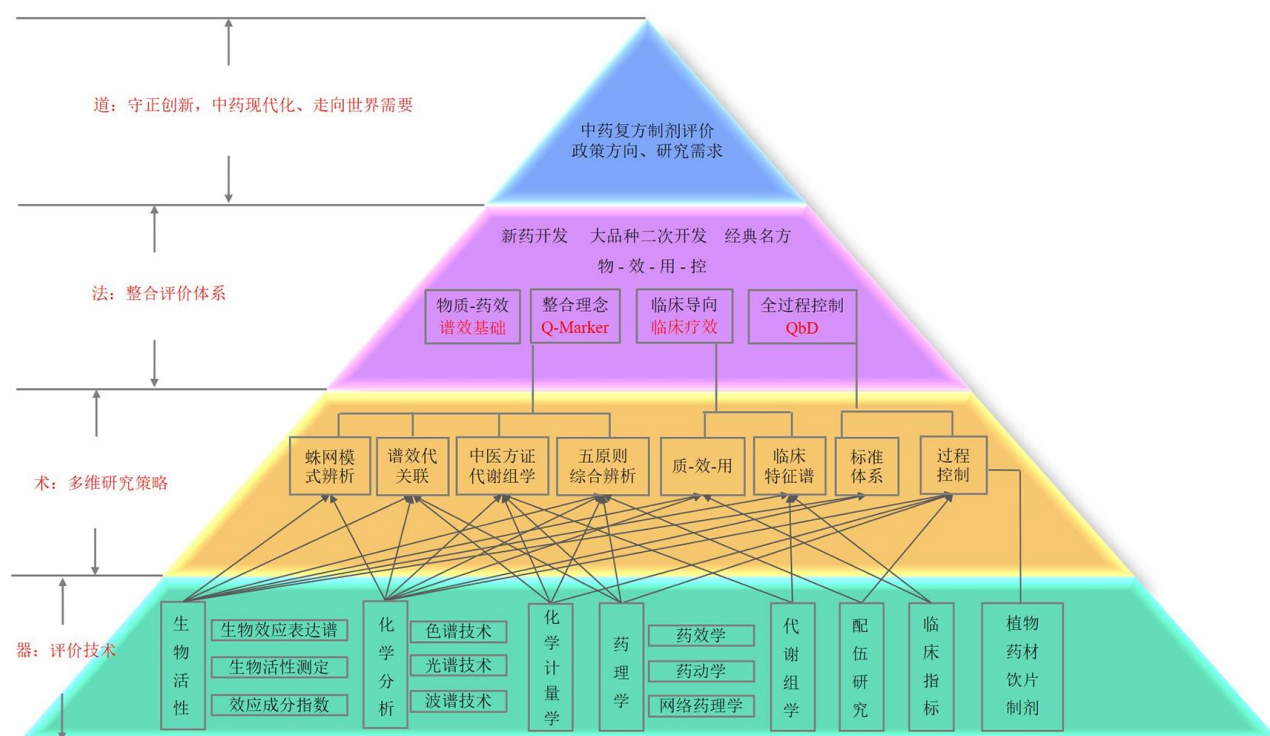


图 1 中药复方制剂整合质量评价总体框架

Fig. 1 Overall framework of integrated quality evaluation for TCM compound preparations

2.1 物质-药效为基础的谱效关系评价

中药有效性是中药质量评价的核心，单一地通过化学分析检测指标成分的含量，并不足以全面反映中药的整体药效^[43]。李戎等^[44]提出的“中药谱效学”学说，是以中医药理论和中药指纹图谱为基础，以效应体学为主要内容，运用生物信息学方法，以“物质”与“药效”一致性为研究目的中药复方制剂的综合质量评价体系。利用化学计量学进行谱效关系评价包括：（1）推测成分与药效变量关联度的分析方法，包括灰色关联度分析、双变量相关分析、人工神经网络等；（2）阐释化学成分对药效贡献率的分析

方法，包括多元线性回归分析和偏最小二乘回归分析等；（3）重组数据结构寻找主要活性成分的分析方法，包括主成分分析、典型相关分析等^[45]。

张丽丽等^[46]采用 UPLC 法建立了复方丹参滴丸的多酚酸指纹图谱，运用偏最小二乘法和 Pearson 双变量相关分析揭示了抗血小板聚集的药效活性是由多种成分协同作用的结果，其中丹酚酸 D、原儿茶醛等成分对其药效贡献显著。Liu 等^[47]将等效成分群迭代反馈筛选策略用于复方丹参滴丸，鉴定出 18 个含量明确的化学成分，评价了该成分群在心绞痛细胞模型及大鼠心肌梗死模型中的药效活性。孟宪

生等^[48]结合等基线多波长覆盖融合技术,建立谱效色卡可视化质量评价方法,并将其应用到气滞胃痛颗粒的质量控制中。朱岩等^[49]提出了“谱效整合指纹图谱”研究模式,旨在通过构建离线或在线的活性检测方法,实现中药化学成分指纹峰与活性信息的有效整合。Chang 等^[50]基于超高压液相色谱-二级管阵列检测器-四级杆-飞行时间质谱建立了金芪降糖片的指纹图谱,并对各指纹峰清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基活性,抑制 α -糖苷酶、 α -淀粉酶、醛糖还原酶和脂肪酶的活性进行研究。杨冰等^[51]提出了基于“组分结构”特征的中药制剂质量评价策略,在药效物质基础研究的基础上,借助网络药理学和分子对接等技术,通过有限个代表性成分表征中药制剂的整体效应,以各代表性成分间的量效关系及其量比关系为参数进行综合分析。

2.2 基于多维度信息整合的 Q-Marker 综合辨析

为提升中药及其产品的质量标准,针对中药质量评价关联性弱、专属性差、系统性差、重复性研究等共性问题,刘昌孝等^[52]于 2016 年提出了 Q-Marker 的概念,即存在于中药材和中药产品中固有的或加工制备过程中形成的与中药的功能属性密切相关的化学物质。近年来,围绕“中药 Q-Marker”核心概念,集成多学科、多技术、多方法的交叉融合,创新开展了许多探索性研究,逐步形成了“点-线-面”结合的研究方法和路径:如“蛛网”模式多指标评价新方法、“谱-效-代”关联 Q-Marker 研究路径、中医方证代谢组学 Q-Marker 研究路径及基于五原则的 Q-Marker 研究路径等。基于多维度信息整合的 Q-Marker 综合辨析见图 2。

2.2.1 基于“蛛网”模式的 Q-Marker 综合辨析 “蛛网”模式

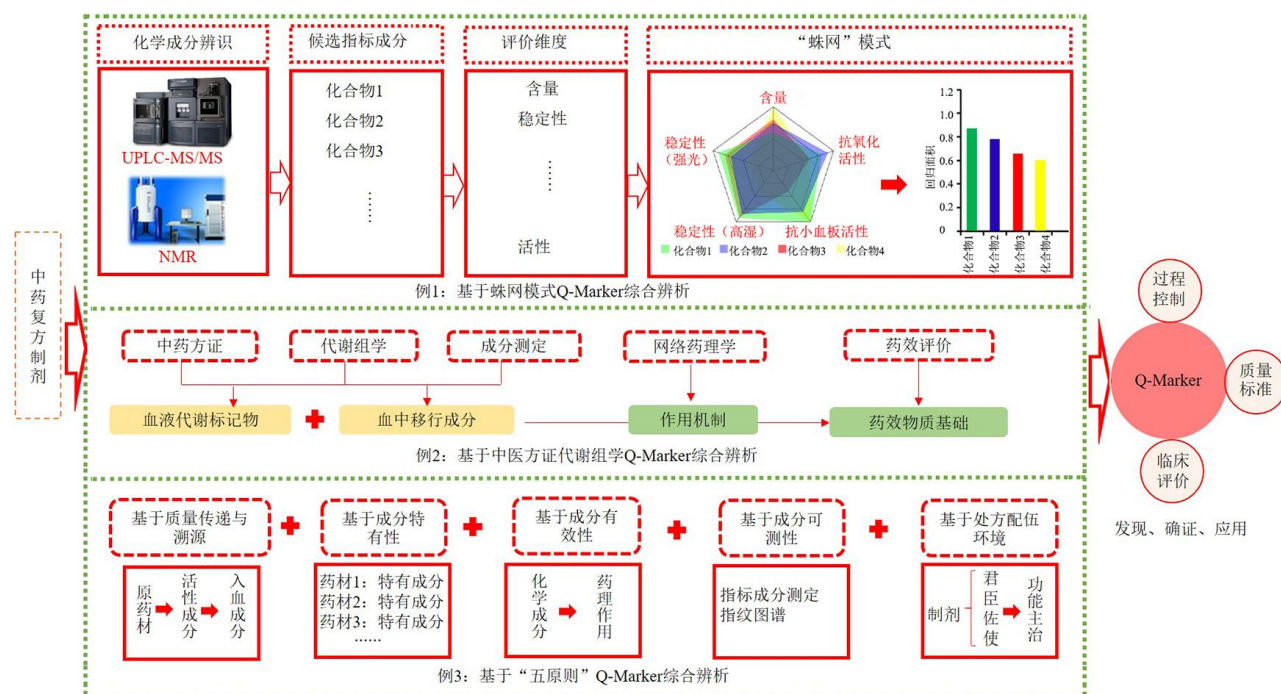


图2 基于多维度信息整合的 Q-Marker 综合辨析

Fig. 2 Comprehensive analysis of Q-Marker based on multi-dimensional information integration

网”模式作为一种多指标综合评价的可视化分析模型,通过对多成分、多指标、多个影响因素的综合分析,可有效解决中药安全性、有效性、质量可控性、稳定性研究中多指标综合评价问题,直观展现研究对象的整体状况或变化趋势,发掘关键的量变特征^[53]。杨静等^[54]基于“蛛网”模式辨析 Q-Marker 的研究方法,系统开展了中药复方制剂化学物质研究和候选指标成分综合评价。以丹红注射液为例,

从化学成分、质量标志物、质控方法 3 个层次,阐述了中药注射液 Q-Marker 辨析策略,构建“指标成分测定-活性评价相结合的双标准质量控制研究”,实现对丹红注射液的整体质量控制。Zhang 等^[55]以含量、稳定性和活性的 6 个变量为基础构建了全新的整合“蛛网”模式,全面揭示了血府逐瘀胶囊的 Q-Marker。

2.2.2 基于代谢组学技术关联的 Q-Marker 综合辨

析 代谢组学作为中药复方药效物质基础和作用机制研究的新桥梁,能够通过定性定量分析系统客观的评价机体内小分子代谢物的变化,应用该技术可进行专属性 Q-Marker 的筛选。刘肖雁等^[56]建立基于“谱-效-代”关联的 Q-Marker 研究策略,以参枝苓口服液研究为例:通过谱效关系、网络药理学映射及入血成分鉴定等方法确立了多种药效活性成分,综合分析初步确定 Q-Marker 为蔗糖甘草苷、芍药内酯苷和壬二酸,是一种快速分析及发现中药复方 Q-Marker 的有效方法。

鉴于中药复方给药形式的特殊性及其方证对应疗效的专属性特点, Wang 等^[57]提出基于中医方证代谢组学的有效性及其药效物质基础的整合策略,利用中药血清药物化学与代谢组学技术,建立方剂体内显效化学成分与病症生物标记物联系,从而辨识 Q-Marker 的有效方法,并利用中医方证代谢组学方法对茵陈蒿汤、六味地黄丸、男仕胶囊、生脉散、肾气丸、开心散等中药复方制剂进行 Q-Marker 研究^[58]。刘绍博等^[59]以知柏地黄丸为研究对象,以中医方证代谢组学为核心策略,联合高通量超高效液相色谱串联质谱技术,寻找肾阴虚证的血液代谢标记物。

2.2.3 基于“五原则”的 Q-Marker 综合辨析 基于“有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍”的五原则,张铁军等^[60]以疏风解毒胶囊为研究范例,从中药 Q-Marker 的完整性视角提供系统的研究思路和方法:(1)制剂中的原型成分是质量控制的主要指标,其上溯药材源头,下延体内最终效应物质,通过对疏风解毒胶囊药材、制剂及血中移行成分的系统辨析明确了质量属性的传递过程;(2)疏风解毒胶囊由 8 味药组成,其中君臣佐使对应的虎杖、连翘、马鞭草、甘草 4 味药是入血成分的主要来源,对其成分的特有性和生源途径进行了分析研究;(3)通过谱效关系、网络药理学、基因组学、仿生技术和功能性受体结合研究了成分、药性和功效之间的相关性;(4)采用了整体动物药效模型、网络药理学、G 蛋白偶联受体结合实验开展了基于复方配伍环境的 Q-Marker 研究;(5)“特有、有效、传递与溯源”是 Q-Marker 确定的基本要求,“成分可测性”是应用的必备条件,因此建立了疏风解毒胶囊高效液相色谱多指标成分含量测定及指纹图谱质控分析方法。

基于五原则的思路框架,不断有研究者完善和丰富研究方法,蔡楠等^[61]基于“五原则”预测分析

羟基红花黄色素 A、丹酚酸 B、芍药苷、洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H 可作为血必净注射液的 Q-Marker,为后续临床及质量控制研究提供参考依据;Li 等^[62]通过整合化学和生物合成分析、药物代谢和网络药理学,鉴定元胡止痛滴丸活性成分,阐明分子机制;Q-Marker 选择了 3 种成分作为最小组合,既能评价质量,又能表明其生物活性强度,可代表一种适用范围广、成本低、快速、简便的中药质量控制方法;黄宇霞等^[63]依据 Q-Marker “五原则”,经整合特征图谱及血清药物化学研究结果,结合网络药理学及文献分析最终确定了 9 个成分为芪明颗粒关键 Q-Marker,为阐明药效物质提供了依据。

2.3 临床需求导向的质量评价

立足于“源于临床-证于试验-归于临床”研究策略,一些研究者建立临床需求导向的质量评价方法,更好地体现临床相关的安全性和有效性。肖小河^[64]提出了以临床需求为导向,以关联功效的生物评价为核心,通过建立多级模式构建质-效-用一体化的评价体系。鄢丹^[65]提出中药“临床生物特征谱学”概念,以治疗 2 型糖尿病临床疗效确切的消渴方为例,从临床切入发掘多组学的特征信息,融入人工智能发现关联临床疗效的整合标志物;以此为联通临床与基础的纽带和指征,阐释主要药效物质和关键作用靶点;回归临床样本验证,建立基于包括疗效应答指标(关联临床)、主要药效物质(化学评价)、关键作用靶点(生物评价)三要素在内的中药复方质量评价方法学^[66]。

2.4 全过程质量控制评价

无论是找物质、测指标还是做评价,必须要与实际生产应用相结合。“质量源于设计”,中药复方制剂药用物质及关键质量属性需从不同生产环节之间量质传递中进行充分研究,构建全过程质量控制。结合当前产业发展需求,从质量标准体系建设、中药大品种二次开发以及经典名方研发 3 方面为阐述全过程质量控制评价的意义。

2.4.1 提升质量标准体系是质量评价的工作基准 赵鸿鹏等^[67]提出从质量要素完整性表达及全程质量控制角度,通过对化学物质组及质控指标的确定、多指标含量测定、指纹图谱等手段和方法,确定质量控制的核心指标,建立从药材到成品的全过程质量控制体系,对中药复方制剂质量标准进行全面提升。何盼等^[68]通过阐明药材功效-成分-品质特征,提出在功能分类评价下发现“定效 Q-Marker”的药材商

品规格等级标准研究策略。Chen 等^[69]针对质量标准研究缺乏顶层设计和系统设计,提出了全新的“iVarious”质量标准体系,为中药制剂质量标准规范制定和优化质量评价方法提供了新的思路和技术示范。

2.4.2 中药大品种二次开发为质量评价提供了契机 中药大品种二次开发是中成药提质增效的重要抓手,推进中成药产品再创新,以现代科学解读中医药“密码”,打造全生命周期过程管理与中药产业化智能制造新模式将成为未来中药质量评价工作的重要支撑。熊诗慧等^[70]提出将 Q-Marker 辨识技术应用于中药制剂关键工艺生产的全过程:通过全过程单元的整体评价,辨识关键工艺参数集群,借鉴数据化表征方式,构建设计空间,实现整体控制策略的提升及持续改进。李德坤等^[71]从物质基础、药效、网络药理、药动学及药性等方面对注射用益气复脉(冻干)Q-Marker 进行预测分析,以此为核心建立涵盖原料药材质量控制、基于近红外光谱分析技术的生产过程在线监测及构建包括多指标成分定量与指纹图谱的全面质量评价体系。苏小琴等^[72]以注射用丹参多酚酸为例,在原料药材等控制上采用含量测定及指纹图谱评价,将近红外光谱技术应用于提取及制剂关键工序点,建立以 Q-Marker 为核心的离线与在线过程控制模型及化学成分与抗氧化活性相结合的质控方法,实现全过程质量管理。

2.4.3 经典名方特色全程质量控制体系丰富了质量评价的内涵 经典名方作为中医药宝库中的精华,也是中药复方制剂的重要代表之一。自 2018 年公布《古代经典名方目录(第一批)》到 2022 年《古代经典名方目录(第二批儿科部分)》的颁布,经典名方研究成为热门之一。根据其特点,开发研究应该尊重中医药理论体系,以物质基准为核心, Q-Marker 为基本思路,从源头上把关,系统辨识中药形成过程中各环节化学物质组及其传递规律的变化,充分考虑药材来源、饮片炮制、生产工艺、制剂工艺及使用各个环节影响质量的因素并进行有效控制以保证复方质量的均一和稳定,建立经典名方全程质量控制及质量溯源体系^[67]。张范轩等^[73]基于“五原则”对经典名方玉女煎进行 Q-Marker 辨析:根据成分传递与溯源性筛选从药材传递到方剂的成分、特有性筛选方剂专属性成分、可测性评测指标成分的可测性,将成分重要性按配伍规律排序,对其药效成分进行分析,明确有效性评价指标。

3 结语与展望

中药及其复方制剂质量评价研究在中医药传承和创新发展中发挥举足轻重的作用,通过关键技术的应用,迈向了更高水平的发展,但还需要克服诸多挑战,(1)复方制剂品种质量标准体系存在不完善之处,很多活性成分及药效机制没有被充分揭示,缺乏有效的指标评价;(2)多组分固有属性给质量控制带来巨大挑战,产业链复杂,工艺改进及多环节监控优化空间广阔;(3)创新性评价技术多停留在实验室规模,与实际应用及产业化服务之间存在一定差距;(4)对复方制剂成分间相互作用的评估能力仍显薄弱;(5)目前临床疗效与活性成分相关性的研究还比较匮乏。建立现代化中药复方制剂质量评价体系是一项复杂的系统研究工程,需要践行整体性、精准性及系统性理念,通过多学科知识交互,多技术与方法共支撑的研究模式形成质量评价研究架构蓝图。现代化的中药复方制剂整合质量评价应具备以下主要特征和发展趋势。

3.1 基于主线特征的研究基础

一是沿着“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”的发展路线不断创新和发展。二是遵循药品全生命周期理念,从中药研发全过程出发,对原辅料及包装材料、提取浓缩工艺、制剂成型、中试规模生产、毒理实验用样品制备、临床试验用药品制备、商业化生产工艺验证、稳定性研究、上市后药品再研究等阶段建立结合研发规律和产品特点的整体质量控制策略。三是聚焦中药复方的质量属性完整表达,强化与科学监管的关联,深入开展“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^[74]。

3.2 推动新技术引领价值实现

加强整体性质量表征研究,多途径、多方法控制中药复方制剂质量,结合现代技术的“辨状论质”、定性定量相结合的质-量双标法、谱效关系法、基于网络药理学及代谢组学的 Q-Marker 法、多指标成分定量分析与生物效价相结合等新模式,多维度控制中药质量。重视新技术方法可落地性,判断检测方法是否符合中药质量控制要求,是否可以与实际生产应用相结合,特别是与中药智能制造的有机结合,促使中药产业提质增效、绿色发展。如仲怿等^[75]以去壁灵芝孢子粉生产过程为例,联合使用贝叶斯网络、卷积神经网络、帕累托多目标优化算法等先进

计算工具,进行基于精益理念的工业数据深度挖掘,从而指导制药工艺持续改进,为复杂中药体系的工业数据分析提供了信息化和智能化应用的实用方法,具有较高工业应用价值。因此,未来还应加强与系统生物学、大数据、人工智能等多学科前沿技术交互,深入揭示中医药关键问题的科学内涵,对中医药理论进行现代化诠释。

3.3 回归以始为终的研究理念

遵循中医药自身特点与发展规律,增强以临床为导向的安全性、有效性评价研究,既有顶层系统化规划,又可以针对性解决实际需求,实现“顶天立地”的质量评价系统。厘清疾病发展规律,分阶段研究中药功效机制,探讨符合临床实际和中医药特点的中药质量整体评价体系。

总而言之,坚持中医药的基本原则,遵循其发展规律,深入质量源头研究,创新质量控制方法是中药质量控制研究的关键问题。相信在科技的进步与产业需求的推动下,中药质量评价研究将在传承中发展,在发展中创新,更好地服务于临床,向中医药现代化、国际化迈进,实现中医药事业可持续发展,促进新质生产力形成。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张洪雷. 习近平关于中医药发展重要论述的时代价值 [J]. 南京中医药大学学报: 社会科学版, 2020, 21(2): 93-98.
- [2] 张伯礼. 中医药如何守正创新, 走向世界 [N]. 学习时报, 2022, 10(26): A6.
- [3] 薛晓娟, 郑文科, 黄明, 等. 中医药领域工程科技发展中的问题与思考 [J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(02): 137-140.
- [4] 吕玲, 杨丰文, 黄明, 等. 改革创新, 全面推进中医药振兴发展: 《“十四五”中医药发展规划》解读 [J]. 天津中医药, 2022, 39(6): 681-683.
- [5] 孙昱, 徐敢, 文海若. FDA 口服植物药具体产品指南对中药质量相似性/一致性评价的启发思考 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1851-1857.
- [6] 孙昱, 徐敢, 马双成. 中药质量整体评价研究思路探讨 [J]. 药学学报, 2021, 56(7): 前插 1-前插 2.
- [7] 孙婷婷, 马晓慧, 李欣欣, 等. 中药生物效价研究现状及开发思路探讨 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1906-1911.
- [8] 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.
- [9] 项丽玲, 苗明三. 中药质量生物学评价的思考 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(6): 1437-1439.
- [10] 李毅, 刘林, 李钟, 等. 基于化学计量学的复方小儿退热颗粒质量一致性研究 [J]. 中药材, 2021, 44(5): 1168-1173.
- [11] 陆绍铭, 徐鑫, 薛倩倩, 等. 基于超高效液相色谱-紫外检测量指纹图谱结合化学模式识别的复方金钱草颗粒质量评价 [J]. 色谱, 2022, 40(12): 1102-1110.
- [12] Mi R, Li X F, Zhang Z, et al. Chemical profiling of Honghua Xiaoyao Tablet and simultaneous determination of its quality markers by liquid chromatography-tandem mass spectrometry combined with chemometrics methods [J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(23): 4263-4280.
- [13] Zhang J, Sun G X. Assessment of quality consistency in traditional Chinese medicine using multi-wavelength fusion profiling by integrated quantitative fingerprint method: Niu Huang Jie Du pill as an example [J]. *J Sep Sci*, 2019, 42(2): 509-521.
- [14] 尹金芳, 周琴, 苏万宝, 等. 改进的微型化 QuEChERS-GC/GC-MS 法测定疏风解毒胶囊中 4 个挥发单萜含量 [J]. 药物分析杂志, 2023, 43(8): 1343-1351.
- [15] Guo R Z, Liu X G, Gao W, et al. A strategy for screening antioxidants in *Ginkgo biloba* extract by comprehensive two-dimensional ultra high performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1422: 147-154.
- [16] 和敏, 毛嫻, 李琳, 等. 基于多种内参物的一测多评法测定金莲清热颗粒中 6 种成分含量 [J]. 中国药房, 2023, 34(17): 2069-2073.
- [17] 马梦鸽, 杨莎, 唐志书, 等. 基于 HPLC 指纹图谱与一测多评法联用的血府逐瘀片质量控制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(22): 6856-6863.
- [18] 聂黎行, 查祎凡, 何风艳, 等. 牛黄清胃丸对照制剂的建立 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(10): 1738-1750.
- [19] Gong D D, Chen J Y, Li X, et al. A smart spectral analysis strategy-based UV and FT-IR spectroscopy fingerprint: Application to quality evaluation of compound liquorice tablets [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 202: 114172.
- [20] 张磊, 苏小琴, 陈昊喆, 等. 基于质量标志物的注射用益气复脉 (冻干) 质量评价与监测技术研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(8): 1778-1786.
- [21] Tian J H, Lin Y L, Li J J, et al. Supramolecular fluorescence sensing for quality evaluation of traditional Chinese medicine [J]. *Arab J Chem*, 2023, 16(8): 104974.
- [22] 周殿凤. 拉曼光谱在中药注射剂鉴定中的应用初探 [J]. 光学仪器, 2008, 30(6): 42-44.
- [23] 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.
- [24] 江保锋, 左剑, 张存林. 太赫兹时域光谱技术在中成药

- 质量控制中的应用 [J]. 光谱学与光谱分析, 2020, 40(S1): 231-232.
- [25] Wang Z Y, Wang Z Y, Jiang M M, *et al.* Qualitative and quantitative evaluation of chemical constituents from Shuanghuanglian Injection using nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Anal Methods Chem*, 2022, 2022: 7763207.
- [26] 赵芳, 李文竹, 潘坚扬, 等. 基于 ¹H-NMR 指纹图谱分区相似度的丹参注射剂质量评价方法 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5312-5320.
- [27] 程翼宇, 钱忠直, 张伯礼. 创建以过程管控为核心的中药质量控制技术体系 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 1-5.
- [28] 林瑞华, 张雨恬, 王学成, 等. 基于互联网模式下的中医药个性化智慧诊疗服务模式研究 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 4223-4232.
- [29] 孙晓倩, 徐凌霞. 中药制药过程监测及工艺优化方法研究进展 [J]. 当代化工研究, 2022, (24): 167-169.
- [30] 谢晓华. 基于生物检定法的妇科千金片质量控制方法研究 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(11): 1936-1940.
- [31] 冯五文, 李瑞煜, 董芹, 等. 红花注射液生物活性测定方法的建立与质量评价 [J]. 中药与临床, 2016, 7(3): 39-41.
- [32] 阮浩澜, 陈琪, 黎旸, 等. 清开灵注射液护肝药效限值测定法的建立 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(27): 98-99.
- [33] 罗荔敏, 鄢良春, 卫天喜. 等. Microtox (微毒) 技术应用于红花注射液综合毒性检测 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(11): 1935-1941.
- [34] Zhang C Y, Li X X, Li P, *et al.* Consistency evaluation between dispensing granule and traditional decoction from *Coptidis Rhizoma* by using an integrated quality-based strategy [J]. *Phytochem Anal*, 2021, 32(2): 153-164.
- [35] 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.
- [36] 孙岩. 祖师麻注射液的质量评价研究 [D]. 北京: 北京工业大学, 2020.
- [37] Guo Y, Han S L, Cao J J, *et al.* Histamine H1 receptor cell membrane chromatography online high-performance liquid chromatography with mass spectrometry method reveals houttuyfonate as an activator of the histamine H1 receptor [J]. *J Sep Sci*, 2014, 37(21): 3188-3194.
- [38] 陈颖, 柏自松, 朱彦, 等. 细胞膜色谱技术及其在中药活性成分筛选和安全性评价中的应用 [J]. 天津中医药大学学报, 2015, 34(6): 373-378.
- [39] Wu S P, Wang N, He Q, *et al.* The establishment of the method of cell biochromatography and analysis of the active ingredients from TongQiaohuoxue Decoction acting on the neurocytes [J]. *Chem Pharm Bull*, 2018, 66(10): 983-991.
- [40] 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.
- [41] 陈霞, 关宏峰, 赵巍, 等. 《中药新药质量标准研究技术指导原则 (试行)》解读 [J]. 中国食品药品监管, 2021(9): 70-77.
- [42] 李培, 马秀璟. 建立中药新药质量控制体系的实践与思考 [J]. 中国食品药品监管, 2021(9): 16-23.
- [43] 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.
- [44] 李戎, 闫智勇, 李文军, 等. 创建中药谱效关系学 [J]. 中医教育, 2002(2): 62.
- [45] 高丽霞, 王建良, 闫治攀, 等. 中药谱效关系在中药复方制剂领域的研究应用进展 [J]. 基层中医药, 2022, 1(02): 72-81.
- [46] 张丽丽, 孙巍, 顾小盼, 等. 基于谱效关系探究复方丹参滴丸抗血小板聚集活性的酚酸类物质基础 [J]. 中南药学, 2021, 19(2): 216-221.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 朱岩, 戚进, 余伯阳. “谱效整合指纹图谱技术”在中药物质基础方面的研究进展及思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(8): 1702-1708.
- [50] Chang Y X, Ge A H, Donnapee S, *et al.* The multi-targets integrated fingerprinting for screening anti-diabetic compounds from a Chinese medicine Jinqi Jiangtang Tablet [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 210-222.
- [51] 杨冰, 封亮, 贾晓斌. 基于“组分结构”特征的中药制剂质量评价策略 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4003-4007.
- [52] 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.
- [53] 王丹妮, 丁佳敏, 柴欣, 等. “蛛网”模式在中药研究中的应用 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4582-4588.
- [54] 杨静, 江振作, 柴欣, 等. 中药注射液“Q-Markers”的辨析研究——丹红注射液研究实例 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(12): 2056-2061.
- [55] 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.
- [56] 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.

- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 刘绍博, 孙晖, 卢盛文, 等. 基于中医方证代谢组学策略研究知柏地黄丸质量标志物 [J]. 中医药学报, 2021, 49(10): 14-22.
- [60] 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.
- [61] 蔡楠, 曹宁宁, 赵利斌, 等. 基于“五原则”的血必净注射液质量标志物的预测分析 [J]. 天津中医药, 2021, 38(8): 1062-1070.
- [62] 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.
- [63] 黄宇霞, 匡微, 王宇, 等. 基于特征图谱, 血清药物化学及网络药理学研究芪明颗粒质量标志物 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(15): 1750-1758.
- [64] 肖小河. 中药质量整合评价体系: 7 级评控力金字塔 [A] // 第一届《药学报》药学前沿论坛暨 2015 年中国药学会中药与天然药物专业委员会会议论文摘要集 [C]. 天津: 中国药学会, 2015: 1.
- [65] 鄢丹. 临床生物特征谱学: 中药质量评价的思考与实践 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3): 409-414.
- [66] 龙江兰, 王爱婷, 杨智睿, 等. 关联临床疗效的中药复方质量评价思路探讨 [J]. 药学报, 2021, 56(12): 3414-3420.
- [67] 赵鸿鹏, 许浚, 张洪兵, 等. 基于质量传递与溯源的中药质量标志物 (Q-Marker) 的发现策略及应用 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2557-2565.
- [68] 何盼, 李震宇, 刘月涛, 等. 基于中药质量标志物的多效药材商品规格等级标准研究思考 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1868-1874.
- [69] Chen A Z, Sun L, Yuan H, *et al.* A holistic strategy for quality and safety control of traditional Chinese medicines by the “iVarious” standard system [J]. *J Pharm Anal*, 2017, 7(5): 271-279.
- [70] 熊诗慧, 邱婷, 王学成, 等. 基于质量标志物 (Q-Marker) 的中药制剂质量过程控制方法与策略 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2534-2540.
- [71] 李德坤, 苏小琴, 李智, 等. 注射用益气复脉 (冻干) 的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.
- [72] 苏小琴, 张磊, 李海燕, 等. 基于 Q-Marker 的中药注射剂质量控制研究思路: 以注射用丹参多酚酸为例 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4663-4672.
- [73] 张范轩, 许平翠, 林炳锋, 等. 基于“五原则”的经典名方玉女煎质量标志物辨析 [J]. 浙江中医杂志, 2023, 58(5): 378-379.
- [74] 白钢, 张铁军, 刘昌孝. 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 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6313-6318.
- [75] 仲恽, 范晓辉, 李振皓. 基于精益理念的中药制药工业数据挖掘及生产工艺持续改进策略研究: 以去壁灵芝孢子粉制药过程为例 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(3): 829-834.

[责任编辑 赵慧亮]