

• 综 述 •

中药材中化学成分时空特异性的研究进展

贾延莎¹, 张雪佳^{2*}, 谭宁华^{1*}

1. 中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198

2. 新疆医科大学中医学院, 新疆 乌鲁木齐 830017

摘 要: 中药材中有效成分的种类和含量(时空特异性)与中药的质量和疗效密切相关。通过分析有效成分在药材生长、炮制、贮藏过程中的动态变化规律(时间特异性), 来确定其采收期、炮制参数及贮藏条件。同一种中药材, 在不同产地、不同积累部位及同一部位的不同组织, 其有效成分的种类和含量也可能存在差异(空间特异性)。因此, 应用实例综述了中药材中化学成分时空特异性的研究进展, 以此来全面评价中药材, 确保其合理利用, 同时也为全方面多角度地研究中药提供策略, 促进中药高质量发展。

关键词: 中药材; 时间特异性; 空间特异性; 时空特异性; 有效成分

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)24-8580-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.24.025

Research progress on temporal-spatial characteristics of chemical components in traditional Chinese medicinal materials

JIA Yansha¹, ZHANG Xuejia², TAN Ninghua¹

1. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China

Abstract: The types and contents of active ingredients in traditional Chinese medicine (TCM) materials (temporal-spatial characteristics) are closely related to the quality and therapeutic effects. Analyzing the dynamic variations of active ingredients in TCM materials during the growth, processing, and storage (temporal characteristics) enables the determination of the optimal harvest period, processing parameters, and storage conditions. Variations in the types and contents of active ingredients (spatial characteristics) exist not only among different sources and parts of the same TCM materials, but also different tissues within the same part. This paper summarizes the research progresses on the temporal-spatial characteristics of chemical components in TCM materials by examples. This comprehensive evaluation of the quality of TCM materials ensures its rational utilization and provides a strategy for conducting comprehensive and multidimensional research on TCM, promoting the high-quality development of TCM.

Key words: traditional Chinese medicinal materials; temporal characteristics; spatial characteristics; temporal-spatial characteristics; active ingredients

时间特异性是指某个事件、现象或理论在不同时间点上具有不同的属性和影响, 它强调了时间因素对于事物发展和变化的重要性。空间特异性是指某个事件、现象或理论在不同空间上呈现不同的特

征、趋势或影响。近年来, 时空特异性的研究主要聚焦在基因层面, 其中时间特异性是在特定环境下, 某一特定基因的表达会随时间而变化, 而空间特异性则是在特定时期内, 不同的基因会按照一定

收稿日期: 2024-07-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(32070356); 国家自然科学基金资助项目(31900269)

作者简介: 贾延莎, 硕士研究生, 研究方向为中药资源。E-mail: jiayansha@126.com

*通信作者: 张雪佳, 副教授, 从事中药、民族药资源研究。E-mail: xuejiazhang@126.com

谭宁华, 教授, 博士生导师, 从事含环肽中药和止咳中药系统研究。E-mail: nhtan@cpu.edu.cn

的空间顺序出现在组织细胞中^[1]。以 miRNA 和甘氨酸 tRNA 合成酶的表达为例,有研究表明其具有时空特异性^[2-3]。时空特异性基因打靶是在特定的发育阶段和特定的组织细胞中对基因进行修饰^[4],因此成为研究基因层面的有效工具。

中药材的质量受多种因素的影响,时间和空间是 2 个重要的维度,二者共同影响中药材中有效成分的含量和分布。药材在不同的生长环境、生长阶段,其植株的生长发育情况、色泽、生物量及代谢成分的种类和含量都会随着时间和空间发生变化;药材在炮制和存储过程中的条件不同,其质量也不尽相同;药材的不同部位和不同组织,其化学成分的种类和含量也存在差异。然而,现有研究往往只关注单个因素,对时空特异性同时研究的较少。因此结合基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学技术多维度研究中药材,全面分析中药材在不同时间和空间下的基因表达和代谢物变化,将时空特异性结合起来综合研究,可为中药资源的发现和利用、中药的合理开发提供更多科学依据^[5],也为多方面研究中药提供方法和对策。时空特异性还可用于中药的药效、药理作用及化学成分、生源途径分析,发现中药的质量标志物,为中药的质量控制提供科学依据;还可以基于生物标志物对中药的药效进行预测与评价,探索个性化中药治疗,为精准医疗提供思路。基于此,本文将从中药材化学成分的时间特异性、空间特异性、时空特异性研究,及时空特异性研究的方法和技术进行综述,为中药相关研究与有效利用提供参考。

1 中药材化学成分的时间特异性研究

时间特异性表现在药材的生长过程中,次生代谢产物的种类和含量在时间上呈现动态变化规律;药材在炮制和贮藏过程中的某些指标(如含量、颜色和功效)也会随时间发生变化。因此,全面了解药材在生长、采收、加工和贮藏过程中化学成分的时间特异性,有助于有效合理地利用中药资源。

1.1 中药材不同采收期的时间特异性

唐代孙思邈在《千金翼方》指出:“夫药采取,不知时节,不以阴干暴,虽有药名,终无药实,故不依时采收,与朽木不殊,虚费人工,卒无裨益”。药材的采收期是指最适合药材采收的时间,此时,入药部位有效成分的含量应该达到较高水平^[6]。科学合理的采收期是确保药材有效成分充分发挥功效的关键,研究药材特征性成分随时间的动态变化

规律,综合评价各项指标,为确定药材的最佳采收期,保证中药的疗效和质量提供依据。

研究药材在生长过程中的时间特异性,即活性成分随时间的动态变化规律,可以验证药材的传统采收期是否合理。许云章等^[7]对西洋参根中 9 种人参皂苷和 2 种拟人参皂苷进行时间特异性研究,发现西洋参的最佳采收年限是 3 年,最佳采收月份是 9 月,这与《中国药典》2020 年版规定西洋参在秋季采收一致^[8]。胡煜雯等^[9]和马阳等^[10]对太子参中环肽和核苷类成分的含量动态变化进行研究,发现 7 月份太子参环肽 B 和核苷类成分含量较高,同样与《中国药典》2020 年版规定夏季是太子参的传统采收期一致^[8]。笔者前期对不同生长时期紫参中 12 种醌类成分的含量动态变化进行研究,发现 12 种醌类成分的含量在 9 月中旬到 12 月期间持续增长,且一直处于较高水平,从而验证紫参传统采收期在秋冬季的合理性^[11]。

时间特异性还体现在药材的颜色、形态和气味变化上^[12-14]。栀子果实颜色从绿色到霜降期逐渐变为红色,此时有效成分西红花苷的含量处于较高水平,故确定霜降期是栀子的最佳采摘期^[15],这与《中国药典》2020 年版规定栀子 9~11 月采收一致^[8]。余亦婷等^[16]采用超快速气相电子鼻对不同时期的黄芪药材进行气味分析,结果显示秋季的黄芪药材气味评分最高,这与《中国药典》2020 年版规定黄芪在秋季采挖一致^[8]。这些特征可作为快速确定药材采收期的标准之一。

1.2 中药材不同炮制条件的时间特异性

《本草蒙筌》指出:“凡药制造,贵在适中,不及则功效难求,太过则气味反失”,强调了正确的炮制参数对于中药疗效充分发挥作用的重要性。研究药材在炮制过程中有效成分随时间的动态变化规律,有利于确定药材在炮制过程中的关键工艺参数,从而生产出质量合格、疗效可靠的饮片。

研究药材在炮制过程中化学成分的时间特异性,为阐明炮制的作用机制奠定理论基础。《中国药典》2020 年版所载,商陆的炮制方法为“醋炙”^[8],一些地区采用了蒸制法进行炮制,杜洪志等^[17]研究发现,随着蒸制时间的延长,其毒性成分商陆皂苷甲的含量逐渐降低,总多糖和水溶性浸出物含量逐渐升高,并在蒸制 12 h 后趋于稳定,该研究揭示了商陆蒸制过程中减毒增效的机制,确定了商陆的最佳蒸制时间。目前,《中国药典》2020 年版和地

方规范尚未设定黑顺片的炮制工艺参数^[8], 宫静雯等^[18]研究发现黑顺片在炮制过程中, 其有毒性的双酯型生物碱含量降低, 而毒性较小的单酯型生物碱含量升高, 此研究揭示了黑顺片炮制减毒增效的机制。

药材的颜色在炮制过程中也会发生变化。《中国药典》2020 年版描述炮姜的性状为“表面棕褐色或棕黑色, 断面中心棕黄色”^[8]。李星等^[19]对不同炮制程度的炮姜进行研究, 发现其颜色在炮制过程中逐渐加深, 其内在成分的含量也随之变化, 最终确定 7.5 min 为最佳炮制终点。

1.3 中药材不同贮藏条件的时间特异性

研究药材在贮藏过程中化学成分的时间特异性为确定药材的最佳贮藏时间, 减少不必要的损耗和浪费, 提高药材的资源利用率提供依据。《本草经集注》载: “凡狼毒、枳实、橘皮、半夏、麻黄、吴茱萸皆须陈久者良, 其余须精新也。”说明药材中的有效成分会随贮藏时间的变化而发生改变, 具有时间特异性。刘嘉林^[20]在研究山茱萸中马钱苷含量受贮藏时间影响中发现, 山茱萸中的马钱苷含量在 1 年内基本保持稳定, 可以将山茱萸的贮藏期定为 1 年。有研究发现随着天麻贮藏时间延长, 其有效成分天麻素和对羟基苯甲醇的含量逐渐降低^[21]; 而陈皮随着贮藏时间的延长^[22], 其挥发油中的 β -月桂烯与 2-甲基-苯甲酸甲酯的含量逐渐升高。

2 中药材化学成分的空间特异性研究

药材的空间特异性体现在不同产地的药材、同一药材的不同部位及同一部位的不同组织, 其化学成分空间分布存在差异。研究药材的空间特异性对于确定中药的药用部分、质量评价、产区划分、解析次生代谢产物的生物合成途径具有重要意义。

2.1 中药材不同产地的空间特异性

《新修本草》载: “离其土, 则质同而效异。”充分表明产地与中药材质量的相关性, 进而衍生出道地产区的概念。自然因素, 如气候、光照、土壤、海拔等, 均会导致药材之间的差异^[23]。因此, 研究药材在不同产地的空间特异性, 可为中药的道地性提供参考。有研究发现, 道地产地河南牛膝的总多糖含量显著高于内蒙古和河北地区^[24]; 内蒙古作为甘草的道地产区, 其所含的甘草苷和甘草酸的含量也显著高于非道地产区^[25]。Zhu 等^[26]发现山地林产栽培人参的质量与地形、气候和土壤因素密切相关, 温暖、相对潮湿和阴凉的环境有利于人参皂苷

的积累, 而温度较低、降水较多、光线较弱、海拔较高等条件有利于氨基酸的积累。杨柳等^[27]对不同海拔前胡中的白花前胡甲素和白花前胡乙素的含量进行分析, 发现高海拔地区前胡的白花前胡甲素和白花前胡乙素含量普遍高于低海拔地区; Pan 等^[28]对不同海拔细辛中的代谢物进行研究, 发现高海拔地区细辛叶片和根部积累了更多的有机碳、铜、镁等矿质元素, 且在高海拔地区, 细辛叶片中的氮代谢增强, 而根部的碳代谢增强, 此研究为揭示细辛在不同海拔高度下的生长和代谢调控机制奠定了理论基础。

2.2 中药材不同部位的空间特异性

同一药材的不同部位可能具有相似的功效, 但也可能具有不同甚至相反的功效, 研究药材不同部位化学成分的空间特异性有助于全面了解中药的疗效, 为中药的合理利用和中医的辨证论治提供理论基础。如菰蓝的根和叶分别入药为板蓝根和大青叶, 二者均性味苦寒, 具有清热解毒、凉血的功效; 枸杞子和地骨皮分别为宁夏枸杞的成熟果实与根皮, 枸杞子具有滋补肝肾、益精明目的作用, 而地骨皮则具有凉血除蒸、清肺降火的作用。麻黄与麻黄根虽源于同一种植物, 但它们的性味归经和功效却截然不同, 《本草纲目》述: “麻黄发汗之气, 驶不能御, 而根节止汗。”麻黄味辛、性温, 归肺、膀胱经, 麻黄根味甘、性平, 归心、肺经。二者均可用于治疗汗证, 但麻黄具有发汗解表的功效, 而麻黄根则具有敛汗的作用^[29]。研究证明, 麻黄主要含有麻黄碱和伪麻黄碱, 而麻黄根虽然也含有生物碱, 但主要为大环精胺类生物碱, 2 种入药部位在血压调节、诱导出汗方面呈现相反作用^[30]。

研究药材不同部位中代谢物成分类型及含量异同, 为非药用部位的开发、提高药材的利用率提供参考。张小龙等^[31]对山栀子不同部位中有效成分进行研究, 发现叶中的总环烯醚萜和总酚含量最高, 而花中的总黄酮含量最高, 叶比果实的抗氧化活性要强, 此研究表明, 非主要药用部位可作为药用的潜在原料。在野葛的根、茎、叶中代谢物的种类和含量的研究中发现^[32], 黄酮和萜类化合物在根部积累, 而生物碱、类黄酮苷、木脂素和香豆素在茎叶中积累, 说明野葛的非主要药用部位可能同样具有潜在药用价值, 应根据不同部位的成分和药效合理扩大药用部位, 提高其资源综合利用价值。

2.3 中药材不同组织的空间特异性

以往研究药材的成分分布都以不同部位为主,随着质谱成像技术(mass spectrometry imaging, MSI)的发展,药材化学成分的空间分布已经实现组织甚至细胞群级别的可视化,MSI 技术可在分子水平上了解化合物在组织中的分布特征,现已成为揭示代谢物空间分布信息的主流技术。Xia 等^[33]运用 MSI 技术对丹参和大叶鼠尾草中二萜类成分的组织分布情况进行研究,发现丹参酮主要集中在丹参根的周皮中,而在大叶鼠尾草中几乎无法检测到。

研究不同组织的空间特异性还为揭示次生代谢产物的生物合成机制奠定基础。Li 等^[34]发现黄酮类及其二聚体主要分布于银杏叶表皮,而银杏酸和腰果酚仅存在于银杏叶的分泌腔中,黄酮类化合物在上表皮中的含量显著高于下表皮,此研究揭示了黄酮类化合物在银杏不同组织中的特异性分布,并通过原位表征揭示了银杏原始成分,为银杏次生代谢产物的生物合成、运输和积累提供重要信息。

研究代谢物在不同组织的空间特异性,也为了解中药材在炮制加工过程中化学成分的变化提供新思路。Sun 等^[35]使用 MSI 技术对三七鲜品及蒸煮后的不同组织部位(韧皮部、木质部、髓部)进行成像分析,发现止血的有效成分田七氨酸在蒸煮后的含量显著降低,这验证了生三七的止血效果较好。

3 中药材化学成分の時空特异性研究

应用组学和 MSI 新技术,通过时空特异性能更好地揭示时间、空间与药材化学成分之间的紧密联系,有助于揭示药材中某些活性成分在不同组织和发育阶段的时空动态变化规律,为研究次生代谢产物的生物合成和调控机制提供参考。Xia 等^[36]将非靶向代谢组学技术与 MSI 技术相结合,对灵芝在不同生长阶段及不同组织中的化学和空间信息进行了研究。代谢组学共鉴定出 142 种代谢物,MSI 技术揭示了灵芝酸在灵芝中的空间分布信息。Zhan 等^[37]采用 MSI 技术对红豆杉叶片中次生代谢产物的组织特异性进行了研究,并构建了红豆杉叶片代谢单细胞图谱,发现合成紫杉醇的基因主要在叶肉细胞中表达,而合成酚酸和黄酮类化合物的基因在叶表皮细胞中表达量高,揭示了红豆杉叶片中次级代谢产物的时空表达模式。Liu 等^[38]利用代谢组学和 MSI 技术构建了黑色和黄褐色苦荞瘦果 3 个

发育阶段的时空代谢谱,揭示了黄酮类成分在瘦果发育过程中的时空特异性分布情况,此研究为解析类黄酮成分对苦荞瘦果胚发育的代谢调控机制奠定基础。

4 研究时空特异性的技术和手段

4.1 代谢组学

代谢组学技术是在蛋白质组学和基因组学基础上发展起来的一种新兴科学技术^[39],可以全面分析药材在不同生长环境、生长阶段、贮藏条件和组织器官中的代谢物变化,揭示次生代谢产物的分布特征及其累积规律。代谢组学在研究时空特异性中,特别是时间特异性起着重要作用,如超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱法是代谢组学中最常用的检测方法。Jin 等^[40]使用超高效液相色谱-串联质谱技术共鉴定到西洋参在不同生长阶段的 109 种化合物。陈鸿平等^[41]利用气质联用技术研究不同火候对麸炒白术挥发性成分的影响,发现白术在炒黄状态时会产生较多的新成分,这一研究验证了麸炒白术炒黄的合理性。Zhao 等^[42]运用非靶向代谢组学技术研究白茶在贮藏过程中化学成分的变化,发现随着贮藏时间的延长,茶多酚发生氧化,糖基黄酮醇转化为黄酮醇,此研究为确定中药材的贮藏时间提供了科学依据。李秋晗等^[43]运用超高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱结合多元统计学方法,发现不同产地白芍的特异性成分不同,并从中筛选出 16 个特殊性成分用于白芍产地的鉴别。

4.2 转录组学

转录组学是在特定的时间和空间内,细胞中所有被转录出来的 RNA 的总和,其反映了细胞中基因表达的类别、水平和模式,具有时间特异性、组织特异性和空间特异性等特点^[44]。药材由于受到生长环境、生长时期、器官和细胞状态等因素的影响^[45],其基因表达存在一定的差异,使用转录组测序技术,对这些差异表达基因的种类和数量进行定性和定量分析,来确定基因在不同状态下的表达水平,为揭示基因表达规律、探索次生代谢产物的生物合成机制、构建基因调控网络等提供新思路。刘璐^[46]利用高通量测序技术对不同组织部位和生长年限的越南人参进行分析,从中筛选出差异表达基因,并对其代谢通路进行富集分析,此研究为越南人参药效物质基础的研究提供了理论支持。还有研究通过转录组学和代谢组学技术筛选出银杏基生

垂乳与根和茎之间的差异基因和代谢物^[47]，最后得出银杏基生垂乳是银杏应对压力的一种反应策略，这项研究为探索银杏的环境适应性机制提供了参考。

4.3 MSI

植物通过转运系统将次生代谢产物储存在特定器官或组织中，使其具有空间特异性。然而目前的分析定位方法，如荧光染色、免疫定位和同位素标记^[48-50]存在样品前处理复杂、容易引起样品原始状态改变及缺乏普适性等缺点。MSI 技术是一种新型的成像方法，利用高分辨率质谱成像系统，根据

被分析物的质荷比，可以得到被分析物的空间分布信息^[51]。Wang 等^[52]利用 MSI 技术对人参、西洋参和三七中的皂苷进行了快速定位，发现皂苷在不同根部组织中的分布不同。有研究者采用 MSI 技术检测到了甘草根茎中的黄酮和皂苷类成分，不同组织的代谢物分布存在明显差异^[53]。MSI 技术已被用于桑叶^[54]、黄芩^[55]、大黄^[56]等多种中药材的研究中，包括中药材的不同药用部位，正受到广泛关注，并成为植物组织定位的领先技术。

以上 3 种时空特异性研究的常用技术和手段的比较分析见表 1。

表 1 时空特异性研究技术的优缺点和适用对象

Table 1 Advantages, disadvantages, and applicable subjects of technologies of temporal-spatial characteristics investigation

技术	特色/优点	限制/缺点	适用对象	文献
代谢组学	直接反映生物体的生理和病理状态，具有高通量、易于检测、分析简单、全面性和通用性高等优点	样品处理复杂、分析方法选择和优化困难、数据库限制、未知代谢物鉴定困难及在定量分析等存在局限性	主要是生物体内的代谢物，尤其是相对分子质量在 1 000 以下的小分子物质，如糖、有机酸、脂质、氨基酸、芳香烃等	40-43
转录组学	通过高通量测序技术，可全面快速地获得特定细胞或组织在某一状态下几乎所有转录本的序列信息和表达量	数据量大、分析复杂，实验设计和样品制备要求高，成本较高	特定细胞或组织在某一发育阶段或功能状态下转录出来的所有 RNA 总和，广泛用于生物学、医学和药物研发等领域	46-47
MSI	无需标记，直接提供分子的空间分布和结构信息，具有高灵敏度、高特异性、单次分析快速等优点	空间分辨率有限，检测灵敏度不足，对操作人员的专业素养要求高	主要是生物组织、细胞及其他生物样本中的小分子代谢物、蛋白质、肽类、脂质、药物及其代谢物等	52-56

4.4 其他技术

尽管代谢组学、转录组学和 MSI 是研究时空特异性的主流技术，但也有一些其他技术方法如全球定位系统（global positioning system, GPS）和数据融合技术等。彭锐等^[23]使用 GPS 研究金钱草质量与空间分布的关系，来确定最适宜金钱草种植的区域。由于中药材成分的复杂性，单一的分析技术无法准确获取药材样本的全部信息。数据融合技术是一种新兴分析技术，被广泛应用到中药分析领域，也同样可用于时空特异性研究中。它是将多种信息综合为一个整体^[57]，结合化学计量学分析技术，以达到全面检测中药整体质量的要求。Pei 等^[58]采用 2 种光谱技术和数据融合策略，对 196 份云南野生滇重楼进行地理溯源研究，证明了数据融合技术在识别中药来源方面的可靠性，可用于时空特异性研究。Li 等^[59]采用数据融合策略结合多元分类算法，对云南省 5 个地区的三七进行了产地鉴定，结果表明数据融合技术可作为中药地理识别的可靠工具。

5 结语与展望

时空特异性在研究中药材化学成分中具有一定的创新性，转录组学和代谢组学等多维组学技术和 MSI 技术的整合应用，为中药材的时空研究提供了新的维度和深度。然而，这些技术也存在一些局限性，（1）由于植物从细胞到器官的结构复杂性，给时空组学技术在药材研究中的应用带来了挑战，大量的组学数据反映了生物的复杂性，代谢组学从化学成分层面解析代谢物的复杂关系，而代谢物数据库尚不够完备，多未实现共享；（2）MSI 的空间可视化技术已经取得了显著进展，但在实现单细胞分辨率和大视野方面仍需要进一步技术的开发；（3）药材时空特征涉及代谢物、蛋白、基因等不同层面的信息，通过各组学技术的分析，需要进行组学间数据的密切关联，才能更好地阐明其科学内涵。

中药材的时空特异性仍需要在多组学和 MSI 数据的基础上，进行数据的深度挖掘和精准分析，使中药的研究更有深度和广度。Yang 等^[60]整合基因

组、转录组和代谢组数据，首次揭示了三叶木通果实中黄酮在不同发育阶段和组织中的时空表达模式，阐明多组学的次生代谢产物时空调控机制，明确了果皮和果肉中的黄酮积累差异，揭示了黄酮生物合成中碳环修饰和糖基化等复杂时空动态变化过程，为其调控机制的研究奠定了基础。多组学结合的时空特异性为中药的次生代谢产物生物合成和调控机制的研究，加快其资源优选、指导种植等方面提供了多方位的科学数据。植物的生长发育调

控、品种选育等研究以粮食等经济作物为主，但中药材品种繁多，栽培历史、引种驯化的历史较短，种植方面的研究基础薄弱。因此，建立中药材的时空特异性研究仍需要不断的摸索和尝试，为中药现代化研究奠定更多基础。

对于中药的系统性研究无论采取什么样的技术和手段都需要从多方位进行考虑。以人参为例，作为研究最多的中药材之一，从其资源到临床前研究应用都贯穿了时空特异性（图 1），药材的质量和

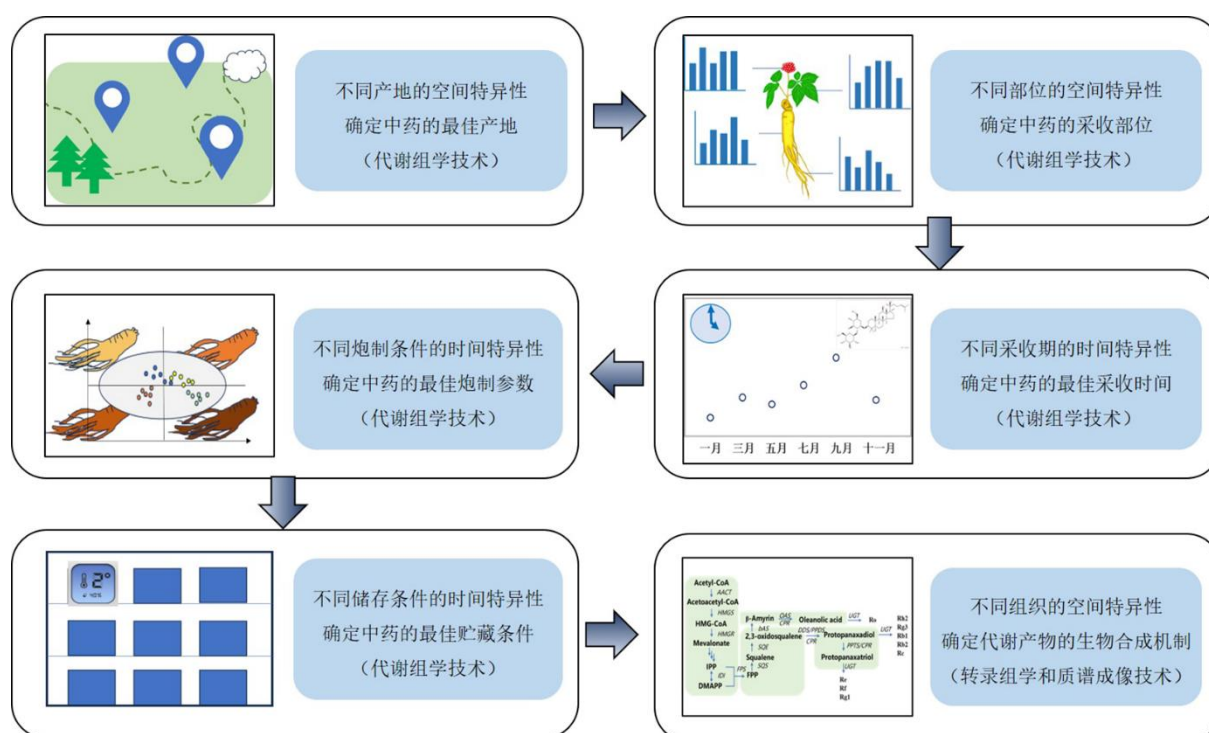


图 1 时空特异性在中药材化学成分中的研究策略

Fig. 1 Research strategy of temporal-spatial characteristics in chemical components of traditional Chinese medicinal materials

性状与空间地理环境密切相关，因而应用代谢组学技术通过研究其空间地理特性来确定药材的优质产区^[61]；药材的次生代谢产物在生长过程中会在不同部位进行合成、积累和转移，应用代谢组学了解次生代谢产物在药材不同部位的空间分布特征，有利于确定药材的最佳采收部位^[62]，也为非药用部位资源的合理利用提供思路；当药材的最佳产地和采收部位确定后，应用代谢组学需要对药材中所含的有效成分进行时间特异性研究，以便在最佳采收期间进行采收，确保药材得到充分利用^[63]；药材采收后因为有毒或疗效不佳往往不能直接入药，需要炮制来达到减毒增效的效果，应用代谢组学研究药材在炮制过程中的时间特异性，以确定最佳

的炮制参数^[64]；药材在采收或炮制后的贮藏过程中，其有效成分的变化也具有时间特异性，应用代谢组学需要确定药材贮藏的最佳条件，避免药材资源的浪费^[65]。为更深入了解中药中次生代谢产物的合成、运输和积累过程，使用 MSI 技术对药材中的次生代谢产物进行组织定位，揭示药材不同部位和组织空间分布特征，利用转录组学技术寻找不同部位和组织中的差异代谢物和差异表达基因，从基因的角度探索次生代谢产物的生物合成机制^[66]，为实现中药资源的可持续利用提供理论支持。

因此，研究中药材中化学成分的时空特异性是为更全面、多角度地研究中药提供一个新策略，以确保中药的质量和疗效，促进中药的高质量发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘颖, 刘春生. 甘草 β -AS 基因时空表达模式研究 [J]. 中药材, 2012, 35(4): 528-531.
- [2] 李洁, 秦性良, 邵宁生. MicroRNA 及其靶基因的时空特异性与动态变化 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2013, 40(7): 617-626.
- [3] 姜南, 王一妹, 马兴红. 甘氨酸 tRNA 合成酶在小鼠围产期子宫及蜕膜化过程的时空特异性表达 [J]. 中国畜牧杂志, 2021, 57(5): 136-140.
- [4] 李涛, 卢圣栋. 时空特异性基因打靶的应用及有关进展 [J]. 中国生物工程杂志, 2002, 22(2): 56-60.
- [5] 曾慧婷, 张媛媛, 陈超, 等. 不同生长期粉葛不同部位中黄酮类成分动态积累分析与评价 [J]. 江西中医药, 2022, 53(2): 65-68.
- [6] 李聪, 黄诗雨, 陈丽华, 等. 药材部位、产地及采收期对中药挥发油成分的差异性分析 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5395-5404.
- [7] 许云章, 任烨, 王静霞, 等. 不同生长年限、不同采收月份加拿大原产西洋参根中 9 种人参皂苷和 2 种拟人参皂苷含量动态变化研究 [J]. 中药材, 2014, 37(10): 1743-1748.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 16-338.
- [9] 胡煜雯, 高静贤, 巢建国, 等. 不同生长期太子参药效成分 HPLC 分析 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(3): 280-282.
- [10] 马阳, 侯娅, 邹立思, 等. 闽产太子参核苷类成分积累动态的 QTRAP LC-MS/MS 分析 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(19): 2325-2330.
- [11] 贾延莎, 张雪佳, 谭宁华. 紫参不同生长时期醌类成分的动态含量变化 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35 (10): 2439-2444.
- [12] 吴沂芸, 陈翠平, 任超翔, 等. 红花黄酮类成分累积量与功能基因表达水平的关联分析 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 83-87.
- [13] 康传志, 周涛, 江维克, 等. 根类药材商品规格等级标准研究模式探讨 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 769-775.
- [14] 杨晓芸. 金银花颜色气味与化学成分的相关性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [15] 裴建国, 刘婧, 付小梅, 等. 不同采收期栀子颜色与其 3 类有效成分相关性研究 [J]. 中药材, 2017, 40(10): 2280-2285.
- [16] 余亦婷, 赵乙萌, 袁曦, 等. Heracles Neo 超快速气相电子鼻对不同产地、生长年限及采收期黄芪药材品质评价研究 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1328-1337.
- [17] 杜洪志, 王先菊, 王小波, 等. 不同蒸制方法对商陆中内在质控指标的动态影响 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 118-121.
- [18] 宫静雯, 季德, 徐瑞杰, 等. 基于 AHP-熵权法优选黑顺片炮制工艺及生物碱类成分动态变化研究 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7686-7695.
- [19] 李星, 敖明月, 强梦琴, 等. 炮姜饮片炮制过程中颜色变化与其成分含量的相关性分析 [J]. 中药材, 2022, 45(5): 1087-1094.
- [20] 刘嘉林. 储存时间对山茱萸药材中马钱苷含量的影响 [J]. 科技风, 2012(10): 235.
- [21] 陆春云, 聂鲜钰, 林立, 等. 不同贮藏时间对天麻药用成分含量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(2): 315-317.
- [22] 胡继藤, 赵志敏, 唐铁鑫, 等. 不同贮藏年份新会陈皮中挥发性成分含量变化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(9): 62-65.
- [23] 彭锐, 陆林, 孙年喜, 等. 金钱草性状空间变异规律分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(6): 2187-2191.
- [24] 丁玉卿, 朱利利, 王顺翔, 等. 基于 UV-vis/HPLC-CAD 法的不同地区牛膝糖含量测定及其道地性分析 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12): 19-24.
- [25] 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.
- [26] Zhu L L, Xu L, Huang Y, *et al.* Correlations between ecological factors and the chemical compositions of mountainous forest cultivated ginseng [J]. *J Food Compos Anal*, 2022, 114: 104867.
- [27] 杨柳, 康显杰, 杜伟锋, 等. 产地海拔等对前胡中白花前胡甲、乙含量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 14-18.
- [28] Pan L B, Yang N, Sui Y S, *et al.* Altitudinal variation on metabolites, elements, and antioxidant activities of medicinal plant *Asarum* [J]. *Metabolites*, 2023, 13(12): 1193.
- [29] Wang L S, Zhao D Q, Liu Y H. GC-MS analysis of the supercritical CO₂ fluid extraction of *Ephedra sinica* roots and its antisudorific activity [J]. *Chem Nat Compd*, 2009, 45(3): 434-436.
- [30] 李慧, 杨会, 宋珂, 等. 浅谈麻黄与麻黄根的异同 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(9): 1165-1168.
- [31] 张小龙, 吴斌霞, 朱钊宇, 等. 山栀子不同部位活性成分含量及抗氧化活性 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(12): 10-17.
- [32] Teng H M, Fang M F, Cai X, *et al.* Localization and

- dynamic change of saponin in vegetative organs of *Polygala tenuifolia* [J]. *J Integr Plant Biol*, 2009, 51(6): 529-536.
- [33] Xia J, Lou G G, Zhang L, *et al*. Unveiling the spatial distribution and molecular mechanisms of terpenoid biosynthesis in *Salvia miltiorrhiza* and *S. grandifolia* using multi-omics and DESI-MSI [J]. *Hortic Res*, 2023, 10(7): uhad109.
- [34] Li B, Neumann E K, Ge J Y, *et al*. Interrogation of spatial metabolome of *Ginkgo biloba* with high-resolution matrix-assisted laser desorption/ionization and laser desorption/ionization mass spectrometry imaging [J]. *Plant Cell Environ*, 2018, 41(11): 2693-2703.
- [35] Sun C L, Ma S S, Li L L, *et al*. Visualizing the distributions and spatiotemporal changes of metabolites in *Panax notoginseng* by MALDI mass spectrometry imaging [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(6): 726-733.
- [36] Xia J, He X Y, Yang W, *et al*. Unveiling the distribution of chemical constituents at different body parts and maturity stages of *Ganoderma lingzhi* by combining metabolomics with desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging (DESI) [J]. *Food Chem*, 2024, 436: 137737.
- [37] Zhan X R, Qiu T, Zhang H S, *et al*. Mass spectrometry imaging and single-cell transcriptional profiling reveal the tissue-specific regulation of bioactive ingredient biosynthesis in *Taxus* leaves [J]. *Plant Commun*, 2023, 4(5): 100630.
- [38] Liu T X, Wang P, Chen Y L, *et al*. LC-MS and MALDI-MSI-based metabolomic approaches provide insights into the spatial-temporal metabolite profiles of Tartary buckwheat achene development [J]. *Food Chem*, 2024, 449: 139183.
- [39] 王梦迪, 雍旭红, 印敏, 等. 代谢组学技术在植物次生代谢调控研究中的应用 [J]. *植物科学学报*, 2023, 41(2): 269-278.
- [40] Jin Y P, Hao Y, Zhang H, *et al*. Dynamic changes of ginsenosides in *Panax quinquefolium* fruit at different development stages measured using UHPLC-Orbitrap MS [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2022, 36(10): e9270.
- [41] 陈鸿平, 潘欢欢, 张鑫, 等. GC-MS 结合 AMDIS 和保留指数研究不同炮制火候麸炒白术挥发性成分动态变化规律 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(14): 2646-2651.
- [42] Zhao F, Chen M J, Jin S, *et al*. Macro-composition quantification combined with metabolomics analysis uncovered key dynamic chemical changes of aging white tea [J]. *Food Chem*, 2022, 366: 130593.
- [43] 李秋晗, 张喜武, 闫广利, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MSE 结合多元统计方法的不同产地白芍药材质量评价 [J]. *中草药*, 2023, 54(7): 2243-2253.
- [44] 王涛, 赵娜, 龙爽, 等. 皮肤创伤愈合的转录组学研究进展 [J]. *中华损伤与修复杂志: 电子版*, 2019, 14(2): 136-140.
- [45] Chambers D C, Carew A M, Lukowski S W, *et al*. Transcriptomics and single-cell RNA-sequencing [J]. *Respirology*, 2019, 24(1): 29-36.
- [46] 刘璐. 多组学分析越南人参皂苷类成分的代谢差异及生物合成 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.
- [47] Men X Y, Sun L M, Li Y, *et al*. Multi-omics analysis reveals the ontogenesis of basal Chichi in *Ginkgo biloba* L. [J]. *Genomics*, 2021, 113(4): 2317-2326.
- [48] Basak A K, Mirzaei M, Strzałka K, *et al*. Texture feature extraction from microscope images enables a robust estimation of ER body phenotype in *Arabidopsis* [J]. *Plant Methods*, 2021, 17(1): 109.
- [49] Pujol G, Baskin T I, Casamayor A, *et al*. The *Arabidopsis thaliana* PPX/PP4 phosphatases: Molecular cloning and structural organization of the genes and immunolocalization of the proteins to plastids [J]. *Plant Mol Biol*, 2000, 44(4): 499-511.
- [50] Karikura M, Tanizawa H, Hirata T, *et al*. Studies on absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. VIII. Isotope labeling of ginsenoside Rb₂ [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(9): 2458-2460.
- [51] 冯鲍盛, 白玉, 刘虎威. 常压敞开式质谱成像技术及其应用 [J]. *大学化学*, 2013, 28(4): 1-8.
- [52] Wang S J, Bai H R, Cai Z W, *et al*. MALDI imaging for the localization of saponins in root tissues and rapid differentiation of three *Panax* herbs [J]. *Electrophoresis*, 2016, 37(13): 1956-1966.
- [53] 熊田田, 罗世英, 裴照卿, 等. 基于质谱成像可视化表征甘草饮片主要化学成分组织分布 [J]. *亚太传统医药*, 2023, 19(5): 54-58.
- [54] 刘晓宁, 裴兴丽, 龚灿, 等. 基于离子液体的基质辅助激光解吸电离质谱成像分析桑叶表面和叶脉切片中的小分子成分 [J]. *分析化学*, 2018, 46(12): 1923-1930.
- [55] Feng B S, Zhang J L, Chang C L, *et al*. Ambient mass spectrometry imaging: Plasma assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging and its applications [J]. *Anal Chem*, 2014, 86(9): 4164-4169.
- [56] Nizioł J, Sekuła J, Ruman T. Visualizing spatial distribution of small molecules in the rhubarb stalk (*Rheum rhubarbarum*) by surface-transfer mass spectrometry imaging [J]. *Phytochemistry*, 2017, 139: 72-80.

- [57] Doeswijk T G, Smilde A K, Hageman J A, *et al.* On the increase of predictive performance with high-level data fusion [J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 705(1/2): 41-47.
- [58] Pei Y F, Zuo Z T, Zhang Q Z, *et al.* Data fusion of Fourier transform mid-infrared (MIR) and near-infrared (NIR) spectroscopies to identify geographical origin of wild *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Molecules*, 2019, 24(14): 2559.
- [59] Li Y, Zhang J Y, Wang Y Z. FT-MIR and NIR spectral data fusion: A synergetic strategy for the geographical traceability of *Panax notoginseng* [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2018, 410(1): 91-103.
- [60] Yang H, Zhong S F, Chen C, *et al.* Expression profiling and putative biosynthetic network of flavonoids by global analysis with simplified omics data elucidating the large potential of *Akebia trifoliata* as an herbal industrial plant [J]. *Ind Crops Prod*, 2024, 212: 118360.
- [61] Zhang H, Abid S, Ahn J C, *et al.* Characteristics of *Panax ginseng* cultivars in Korea and China [J]. *Molecules*, 2020, 25(11): 2635.
- [62] Chen W, Balan P, Popovich D G. Comparison of ginsenoside components of various tissues of New Zealand forest-grown Asian ginseng (*Panax ginseng*) and American ginseng (*Panax quinquefolium* L.) [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 372.
- [63] Kim D, Kim M, Raña G S, *et al.* Seasonal variation and possible biosynthetic pathway of ginsenosides in Korean ginseng *Panax ginseng* Meyer [J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1824.
- [64] Yoon D, Shin W C, Lee Y S, *et al.* A comparative study on processed *Panax ginseng* products using HR-MAS NMR-based metabolomics [J]. *Molecules*, 2020, 25(6): 1390.
- [65] Li C Y, Lau D T, Dong T T, *et al.* Dual-index evaluation of character changes in *Panax ginseng* C. A. Mey stored in different conditions [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(26): 6568-6573.
- [66] Xue L, He Z L, Bi X C, *et al.* Transcriptomic profiling reveals MEP pathway contributing to ginsenoside biosynthesis in *Panax ginseng* [J]. *BMC Genomics*, 2019, 20(1): 383.

[责任编辑 赵慧亮]