

• 综 述 •

本草基因组学在中药材质量均一性评价与控制中的应用

肖水明¹, 初 旻¹, 廖保生², 蔡思远¹, 廖雪娇¹, 曹雪飞¹, 刘 双^{3*}, 徐 江^{1*}

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510120

3. 山西农业大学山西功能食品研究院, 山西 太原 030031

摘 要: 中药质量均一、稳定是确保临床用药安全有效的核心要素, 受中药材原料质量、生产设备与工艺稳定性和质量标准控制体系等因素影响。中药材及饮片作为中药制剂生产的起始原料, 处于产业链前端, 其质量评价与控制对中药质量提升具有引领作用。通过总结中药材及饮片质量波动的评价控制方法和遗传成因, 探讨基于药用植物分子遗传学和本草基因组学的 DNA 条形码内变异等遗传多态性方法以评价和控制中药材及饮片质量均一性的可行性, 包括增强基原品种鉴定的正确性及控制批内/批间化学质量波动等策略, 从品种选育、栽培、加工、投料等前期环节进行质量均一性控制, 参与保障中药材及饮片质量稳定, 促进中药质量均一、稳定, 推动中医药大健康产业可持续发展。

关键词: 质量评价与控制; 均一性; 本草基因组学; 遗传多态性; 条形码内变异

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)09-3291-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.09.026

Application of herbgenomics in evaluation and control of quality uniformity of Chinese medicinal materials

XIAO Shuiming¹, CHU Yang¹, LIAO Baosheng², CAI Siyuan¹, LIAO Xuejiao¹, CAO Xuefei¹, LIU Shuang³, XU Jiang¹

1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. The Second Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

3. Shanxi Institute of Functional Foods, Shanxi Agricultural University, Taiyuan 030031, China

Abstract: The quality uniformity and stability of traditional Chinese medicine (TCM), which affected by numerous factors including the diverse sources of Chinese medicinal materials (CMMs), stability in pharmaceutical equipment and processes, and the imperfections of quality standards, are the foundation to ensure the safety and efficacy of their clinical applications. As the starting raw materials, CMMs are the forefront of production chain, its quality evaluation and control play a key role in improving the quality of TCM. By summarizing the evaluation and control methods and genetic causes of quality fluctuations of CMMs and decoction pieces, the feasibility of genetic polymorphism methods such as DNA barcode inner-variants based on medicinal plant molecular genetics and herbgenomics to evaluate and control the quality uniformity of CMMs and decoction pieces. The strategies are proposed to enhance the accuracy of germplasm origin identification and control the chemical quality fluctuations within and between batches, focusing on quality uniformity control on TCM germplasm, cultivation, processing, material input, and production inspection, with view to promoting the uniformity and stability of CMMs and decoction pieces and driving the sustainable development of TCM health industry.

Key words: quality evaluation and control; uniformity; herbgenomics; genetic diversity; DNA barcode inner-variants

收稿日期: 2025-01-10

基金项目: 国家重点研发计划 (2023YFC3504000); 山西省科技创新人才团队专项资助项目 (202204051001030)

作者简介: 肖水明, 副研究员, 从事中药质量控制研究。E-mail: smxiao@icmm.ac.cn

*通信作者: 刘 双, 副研究员, 从事功能食品开发与应用研究。E-mail: shuangliu@sxau.edu.cn

徐 江, 研究员, 硕士生导师, 从事本草基因组学研究。E-mail: jxu@icmm.ac.cn

中药制剂强调“安全、有效、均一、稳定”，将质量波动控制在一定范围内是保证临床用药安全、有效的物质基础，也是中药均一化研究的目标。然而，中药生产过程中面临多重质量制约因素：首先，中药材基原复杂，药用部位采收时节与道地性差异等导致原料质量波动；其次，制药设备自动化程度参差与工艺参数控制离散性直接影响生产过程稳定性；再次，现行质量标准中指标成分与生物活性关联性不足，指纹图谱等现代质控技术应用尚待完善。这些关键环节的质量波动最终导致制剂批次间理化性质与药效学特征的差异性，构成了中药现代化进程中亟待突破的技术瓶颈^[1]。中药材及饮片作为中药制剂生产的起始原料，其质量均一性的评价与控制一直是中药现代化的重要基础和关键。本文论述中药材及饮片质量均一性评价技术应用现状和遗传成因的基础上，探讨以 DNA 条形码内变异等遗传多态性和功能基因组学方法为评价指标、辅助品种选育、栽培、加工等环节的中药材质量均一性控制的可行性，为促进中药材及饮片的质量均一提供新的思路和方法，保障中药质量。

1 中药材、饮片及中药制剂质量均一性评价与控制

由于原材料、工艺设备和质量标准等方面的特殊性，中药质量不均一现象普遍存在，如外观性状（包括大小、颜色等）、有效成分含量和溶出度差异等^[2-3]。黄炳泉等^[4]综合运用中红外光谱技术与偏最小二乘判别法评价龙胆泻肝丸的质量均一性，结果表明不同厂家的样品质量差异较大，离散程度较高，推测可能与中药材原料来源不同有关。罗云等^[5]以没食子酸等含量为指标发现不同厂家六味地黄浓缩丸溶出度存在显著差异。苏江敏等^[2]比较了市售 33 批养阴清肺制剂，发现来自同一厂家不同批次的膏剂 [芍药苷和甘草酸含量相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD) 分别为 47.2% 和 40.3%]、合剂 (毛蕊花糖苷和丹皮酚质量分数 RSD 分别 35.1% 和 83.0%) 及颗粒剂 (哈巴俄苷质量分数 RSD 为 44.7%) 各含量差异均较大，质量均一性问题突出。在传统中药煮散用药方式基础上，对中药饮片均匀化处理制成的精准煮散饮片可显著提高原饮片有效成分溶出量和质量均一性。3 批次市售夏枯草饮片迷迭香酸质量分数 RSD 高达 28.17%，等比例混合粉碎过筛制成精准煮散饮片后 RSD 值显著下降为 3.88%^[6-8]；类似地，朝藿定 C 和淫羊藿苷质量分数 RSD 分别为 52.49% 和 26.07% 的 7 批次

淫羊藿饮片经精准煮散均一化后得以优化，分别大幅降至 6.13% 和 2.63%^[9]。

尽管在具体指标选择上还存在争议和困难，依据外在性状特征和内在化学成分进行中药材品质均一性评价与控制已得到广泛应用。在传统实践中，人们主要通过比较中药材外观性状特征，包括形态、色泽、断面、质地和气味等，并结合其在临床实际应用中的疗效，依据二者之间的相关性，采用“辨状论质”的方法来对中药材质量进行评价^[10]。近年来，随着现代检测技术的创新发展，特别是微性状显微鉴定技术及仿生嗅觉、味觉、视觉等多模态识别系统的应用，中药材质量评价体系在性状特征分析的客观化水平和检测精度方面实现了显著提升^[11-13]。基于中药作用整体性、有效成分复杂性和模糊性特点，研究者分别构建中药化学成分指纹图谱，综合代谢组学与化学计量学等方法，丰富和夯实了以药效成分为中药材质量评价指标的方法学体系。谢培山团队^[14-15]以色谱指纹图谱分析方法对中药材及其制剂进行多方面的宏观分析以“综合”评价中药质量；罗国安等^[16-17]将多维多信息特征图谱用于中药分析鉴定中以解决中药注射剂药效和质量相关性问题；屠鹏飞等^[1,18]建立中药材和饮片生产过程质量控制要点及质量标准体系以保障中药质量一致、生物等效和用药安全；梁鑫淼等^[19]以分离和表征技术为主的中药质量控制关键技术等为重点发展方向，将中药特色融入过程控制和质量控制标准制定中；肖伟院士^[20]提出“基于功效成分群的中成药全过程质量控制体系”，以期突破传统单一指标成分局限性，通过多维度、全流程的技术整合来显著提升中成药质量可控性与临床疗效稳定性。刘昌孝院士^[21]提出中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的新概念、新理论。Q-Marker 核心内容基于“五要素”，即特有性、可测性、有效性、传递性和中医药理论关联性，建立质量和风险控制的“药材-饮片-成药”全过程质量追溯系统，为建立全新的质量管理体系提供科学依据。

近年来，从规范管理、产地、栽培、采收、炮制加工、均一化投料^[22]、制剂工艺，储存等多环节控制中药质量均一性，实施覆盖从药材种植 [中药材生产质量管理规范 (Good Agricultural Practice, GAP)]、生产 [药品生产质量管理规范 (Good Manufacturing Practice, GMP)]、流通 [药品经营质量管理规范 (Good Supply Practice, GSP)] 到研究

[药物临床试验质量管理规范 (Good Clinical Practice, GCP)/良好实验室规范 (Good Laboratory Practice, GLP)] 的“5P”管理策略。上述措施构建了从田间生产到临床使用的全过程质量保障体系,也取得了相当的成效,然而却始终未能彻底解决中药材质量均一问题。以中药材生产初期的关键环节产地加工和仓储管理为例。在我国,多数道地药材产地初加工是由药农结合当地习俗和习惯,形成独特的加工方法并分散进行的,存在加工方式不同、集约化程度低、甚至加工不规范的问题,造成了各地药材质量良莠不齐^[23]。天麻道地产区四川、陕西等地成品中的天麻素含量差异明显,部分采用蒸后干燥、直接烘干、明矾水煮后干燥等加工方法;类似地,白芍道地产区煮后去皮和去皮后煮 2 种方法

加工出的药材外观和有效成分的含量也存在显著不同^[24]。产地加工各环节标准化的缺乏,传统加工技术落后,及后续存储过程中变质等现象,流通过程中品种混杂、以次充优、甚至以假乱真,都严重影响中药材质量。刘文龙^[25]在 GAP 种植基地采集同一品种同一批次鱼腥草,在控制外部一切可控因素情况下,鱼腥草挥发油指纹图谱仍存在明显的差异,总量统计矩法计算其一定总量下曲线的总相应面积,即总量零阶矩 RSD 高达 341.56%。忽视遗传多态性引起的中药材质量波动这一根本原因,仅依靠控制各环节外部因素是无法完全解决中药质量均一性问题的。因此,有必要通过分子生物学手段,基于药用植物分子遗传学和本草基因组学从微观角度对中药材质量均一性实现源头控制 (图 1)。



图 1 中药质量均一化全流程控制

Fig. 1 Quality uniformity whole process control of traditional Chinese medicine

2 种内变异是影响中药材品质均一性的根本原因

经长期自然选择和人工培育,特定生态地理环境中的中药材基原动(植)物逐渐在形态结构、生理生化和细胞遗传上产生稳定差异,最终形成多个生态型或品种类型。中药材品质差异体现在生物变异的多个层次上:源自不同物种的多基原药材在种间的形态、性状和化学成分等方面存在差异;单基原药材则更多地取决于种内变异。在分类学上可划分为亚种、变种、地理亚种、生态型、居群等不同种内分类阶元的种内变异普遍存在且可遗传。次生代谢产物合成相关基因的差异表达等因素参与形

成种内变异类群化学成分种类、绝对量和相对量的不同。因此,中药材质量参差不齐有遗传上的客观必然性,种内变异是影响中药材品质(包括品种与质量)均一性的根本原因^[26-27]。

2.1 多基原和种间杂交

2.1.1 多基原 中药多基原现象极为常见,其形成既受地域资源禀赋、临床用药经验和历史文化遗产等因素驱动,又历经不同发展阶段的历史演变,最终形成虽基原各异却成分趋同、功效相近的独特发展模式。中药材多基原性在很大程度上起到扩大药源、保护野生资源和满足临床需求的作用,负面影

响却妨碍了多基原中药材质量的均一、稳定和可控发展^[28]。乌拉尔甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、光果甘草 *G. glabra* L.或胀果甘草 *G. inflata* Batal.均为甘草的基原植物^[29]，三者间甚至同一种源内的植株间化学成分可能存在较大差异^[30-32]。甘草中的 18 α -甘草酸和 β -甘草酸含量均呈现如下趋势：光果甘草最高，胀果甘草最低，而乌拉尔甘草居中^[33]。Kondo 等^[34]检测了 117 份甘草的甘草甜素等 6 种成分，发现光果甘草的整体构成与胀果甘草相似；甘草香豆素（乌拉尔甘草），光甘草定（光果甘草）和甘草查耳酮 A（胀果甘草）为 3 种基原的特征性成分。刘育辰^[35]采用指纹图谱鉴别 3 种甘草基原时发现芹糖甘草苷与甘草苷质量分数（mg/g）比值小于 2.0 时，通常可鉴定为乌拉尔甘草（准确率 97.2%）。Song 等^[36]测定 95 批甘草样本的 151 种次生代谢产物含量后发现了明显的化学成分组成和含量的偏好：乌拉尔甘草、光果甘草和胀果甘草各含有 12、9 和 6 种物种特异性成分；三者显著较高含量成分分别为 3-芳基-5-甲氧基香豆素/黄酮醇、8-环化异戊二烯基异黄酮和 2'-H 查耳酮。

2.1.2 种间杂交 异种生物体通过杂交产生杂种子代的种间杂交方式，后代不仅表达亲本各自的基因，还可能因为不同程度的基因表达差异而呈现不同的表型特征。以甘草为例，甘草属植物的种间杂交隔离机制不完善，因此杂交亲和力强并导致杂交后代的种子活力强，幼苗存活率高^[37]。由于种间杂交及不同强度和方向的回交作用，甘草属的亲本及其杂交后代在杂交区域出现杂交渐渗现象，进一步产生了种内变异并形成种间过渡类型^[38]。陈雯清等^[39]鉴定来自新疆和甘肃 9 个甘草属杂交区物种的亲本种组成及杂交类型，发现所有杂交类型均表现出不同的种间镶嵌式形态特征并分布在不同地区，如新疆阿拉尔、吐鲁番为胀果甘草与光果甘草的种间杂交区；鄯善则为 3 种甘草的混合杂交区。Kitanaka 等^[40]比较了人参属植物及第 1 代杂交品种（Pgq）（人参×西洋参）的生长及人参皂苷含量情况，杂交品种的鲜质量和干质量分别为亲本的 1.36 和 1.7 倍；Pgq 根中主要人参皂苷 Rb₁、Rd 和 Re 含量分别为人参的 2.3、1.9 和 5.6 倍。宋娟等^[41]测定了“福星 1 号”人参和“中农洋参 1 号”西洋参的杂交 F1 代和双亲本的氨基酸含量和组成，发现 F1 代各类氨基酸和总氨基酸含量均高于亲本，但各类氨基酸的比例与亲本差异不明显。砂仁种质同样存

在难以鉴别的杂交种、品种混杂严重的问题^[42]，逐渐出现种性繁杂和品质下降等混杂现象；种质之间遗传差异不明确导致选育种杂交时无法确定种质亲缘关系，杂种优势在选育种中得不到应用。

种间杂交基因的杂合性增加，纯合性减少，也给药用动物带来了一系列与近亲交配不同的表型效应。对鹿茸产量的过度追求进一步加剧了梅花鹿与马鹿杂交现象，纯种数量急速下降^[43]。刘雪莹等^[44]发现梅花鹿和马鹿鹿茸中 5 种核苷类含量差异显著，基于核苷类含量的聚类分析可区分鉴别鹿茸药材的不同产地。金顺丹等^[45]发现母梅花鹿与公东北马鹿杂交 F1 代的生化成分含量与双亲相近；母东北马鹿与公天山马鹿杂交 F1 代鹿茸的粗蛋白质、必需氨基酸、水溶性物质及微量元素含量显著高于母本。何源等^[46]测定了梅花鹿、马鹿和驯鹿鹿茸多糖含量，红外谱图和抗氧化活性，发现梅花鹿鹿茸多糖含量最高，抗氧化活性最强；3 种鹿茸多糖结构典型表现为马鹿、驯鹿鹿茸多糖特征吸收峰在 1 634 cm⁻¹处，梅花鹿在 1 618 cm⁻¹处有较强吸收峰。

2.2 生态型和居群多态性

不同自然生态环境或人工培育条件下同种生物个体群的趋异适应分化形成在生态、形态和生理特性上不同的生态型。生态型的差异更多体现在化学性状上，即植物次级代谢产物的差异，故又称化学型。生态型在薄荷、广藿香^[47-49]、冬凌草和樟等药用植物中广泛存在，是常见的种内变异之一。根据不同生态环境下的薄荷化学成分的显著差异可将其分成不同的生态型^[50-52]。通过考察不同生态型种质薄荷引种天津后的生长状况和有效成分含量，安娜娜等^[52]发现河北安国、江苏盐城薄荷产量高，且有效成分总黄酮质量分数高达 168.21 和 165.68 mg/g，不同生态型有机酸含量差异也较大。对“酮型”（广藿香酮含量较高，如石牌广藿香和肇庆广藿香）和“醇型”（以较高百秋里醇含量为特征，包括海南广藿香和湛江广藿香）广藿香^[53]的转录组测序分析发现差异表达基因主要富集在次生代谢和植物-病原体互作等通路，可能参与广藿香酮生物合成的关键酶聚酮合酶在“酮型”广藿香中高表达^[48]。

生长在特定空间和时间的同一个物种个体群形成居群，居群中出现的某个性状的不同属性，且其中数量较少的性状属性比例高于随机突变的预期，据此可反映其居群多态性。赵青红等^[54]发现道地药材苍术的挥发油主要是苍术酮和苍术素，同时

也含有较多茅术醇和 β -桉叶醇；非道地药材苍术主要为茅术醇和 β -桉叶醇；随机扩增多态性 (random amplified polymorphic DNA, RAPD) 结果表明来源于多个居群的苍术个体按居群或亚居群聚类。郭兰萍等^[55]在比较、分析 7 个居群 47 株南苍术样品后发现茅苍术与非道地南苍术的挥发油组分明显不同：茅苍术总挥发油含量较低，但归一化后相对含量 $>1\%$ 的组分数目显著高于南苍术，苍术酮+苍术素的含量较高，而茅术醇+ β -桉叶醇含量则相反。刘丹^[56]比较了湖北省不同居群茅苍术化学指纹图谱相似度并分析共有峰峰面积量化后的聚类结果，证实了不同居群茅苍术化学组成差异较大。

2.3 个体水平变异

2.3.1 基因重复 植物进化过程中多倍化事件产生大量重复基因，其功能的分化是形成药用植物活性成分变异的基础。基因重复包括单个基因重复为主的小规模基因重复，及部分及整个基因组重复 (多倍体化) 导致的大规模基因重复。基因重复事件产生的冗余基因拷贝形成了功能上的冗余，缓冲了自然选择压力，因此碱基替换速率显著提升并通过独立的遗传变异积累形成结构和功能特化，最终获得适应环境变迁的新型分子功能或精细化的表达调控模式^[57]。环境胁迫相关联的重复基因，包括作为植保素的次生代谢产物相关重复基因，更倾向于发生基因表达分化，促进植物形成特异性防御机制，成为活性成分变异的遗传基础^[58-59]。芍药是药用植物基因功能分化导致活性成分部位差异的典型例子。赤芍和白芍基原植物均为芍药，市售赤芍为芍药干燥根，而白芍一般为去皮干燥根。Yuan 等^[60]应用转录组测序技术获得芍药苷等生物合成途径关键酶的基因家族成员序列，对同源基因功能多样性进行预测发现 1-脱氧-D-木酮糖-5-磷酸合成酶基因在不同组织特异性表达，提示其功能分化可能导致化学成分的差异。芍药苷及芳香族氨基酸衍生物生物合成相关基因 *PLaroDEs*、*PLMVK*、*PLPMK* 和 *PLMVDI* 在根皮的转录水平显著较高，也与根皮中该类成分高含量相吻合，该发现支持了依据根皮的有无作为赤芍和白芍的分类标准。

基因功能的分化还决定了活性成分的物种变异^[61]。金银花与山银花基原植物中的绿原酸和木犀草素生物合成途径关键酶同源基因的结构变异及其在花蕾和叶组织表达模式，与其成分组成/含量的物种差异相吻合与对应，为进一步理解金银花类药

材不同部位活性成分变异及应用提供依据^[62-63]。

2.3.2 高杂合度 个体基因组存在大量来自不同的祖先的等位基因，形成高杂合度基因组。高杂合度基因组含有频繁的等位基因变异，与多倍化事件、远缘杂交、自交不亲和及无性繁殖等因素有关，被认为是一种自然遗传多样性的表现，增强了基因组的适应性和可塑性，但也给基因鉴定、表达谱分析和生物信息学分析等带来了挑战。木薯转录组测序结果表明高度杂合区的杂合等位基因存在显著的组织差异表达模式，并富集在生长素响应和淀粉合成等途径，基因组的高度杂合导致自交 F1 代出现广泛的性状分离^[64]。Liao 等^[65]比较了青蒿素含量不同的 2 个黄花蒿品系共 4 套单倍型染色体基因组，探究基因组组成与青蒿素含量的潜在关系。黄花蒿在 58.2 百万年前发生过全基因组三倍化事件，基因组杂合度 $>2\%$ ，重复度 $>70\%$ 。与黄花蒿高杂合度相符的大量序列变异：单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 共 11 381 548 个，InDel (插入, insertion; 缺失, deletion) 共 1 926 392 个，结构变异 (structural variation, SV) 共 162 257 个。其中 SV 影响的碱基数目较多，参与形成了黄花蒿基因组高杂合度。基因组分析表明，青蒿素含量与紫穗槐二烯合成酶基因拷贝数存在正相关性。

3 基于遗传多态性和功能基因组学的中药材质量评价

陈士林院士^[66-67]提出的本草基因组学是从基因组水平研究中药及其对人体作用的一门前沿学科。本草基因组学系统应用功能基因组学、表型组学、转录组学、代谢组学、蛋白质组和宏基因组等现代组学技术研究药用植物遗传信息及其分子调控网络，系统解析中药活性成分的生物合成途径及防治人类疾病的分子机制，为中药现代化研究提供了新的研究范式和理论框架。基于本草基因组学的理论体系和实验技术，其对包括道地药材形成机制、基因组辅助育种和中药质量评价和控制等在内的 7 大应用方向也具有重要指导意义。中药材 DNA 条形码分子鉴定指导原则已被纳入《中国药典》2020 年版，质体基因组等超级条形码被用于近缘物种或栽培品种的鉴定。同样地，药用植物分子遗传学以药用植物为研究对象，聚焦其遗传和变异规律，从分子水平上系统研究药用植物有效成分、产量、抗性等重要性状的遗传基础和调控网络，揭示药用植物生长发育的遗传调控规律及其环境应答

的分子机制,为药用植物种质创新和分子育种提供理论支撑^[68]。药用植物分子遗传学研究体系的构建,进一步拓展了分子标记在药用植物种质资源鉴定;重要农艺性状、产量、有效成分相关基因定位辅助育种等的应用。

携带遗传信息并可检测的 DNA 序列开发成的分子标记具有信息量大、遗传稳定性高、化学稳定性强、操作简单快速、易于自动化等优点,成为当前中药材鉴定最常用的方法之一,如随机扩增多态性 DNA (random amplified polymorphic DNA, RAPD)、简单重复序列 (simple sequence repeat, SSR)、基因芯片、SNP、DNA 条形码等^[69-70]。随着分子技术在中药领域的深入应用, RAPD 等分子标记方法在中药基因多态性方面的研究已广泛开展,但更多集中于中药物种鉴定、遗传多样性评估和分子育种等,极少将其直接与中药材质量均一性相关联。

3.1 限制性片段长度多态性 (restriction fragment length polymorphism, RFLP) 等 DNA 指纹图谱技术

RFLP 等 DNA 指纹图谱技术是较早开发的分子标记技术,广泛用于药用植物鉴定和遗传多样性检测等研究^[71-72]。PCR-RFLP 方法可快速、准确地鉴别出药材等检材中的马鹿鹿角成分,并与梅花鹿鹿角和混伪品区分开^[73]。郭宝林等^[74]基于 RAPD 结果的聚类分析发掘表征厚朴正品种及优良品种的特异性条带,构建了 3 个地理宗及其正品 RAPD 指纹图谱库。RAPD 还用于牛蒡子^[75]、诃子^[76]和苍术等物种及产地鉴定。扩增片段长度多态性 (amplified fragment length polymorphism, AFLP) 更适用于遗传结构和地理分布关系、物种起源和系统发育关系分析^[77]。李满桥等^[78]构建了可作为后续育种材料的高皂苷含量三七群体,应用 17 对多态性 SSR 标记对第一代群体进行遗传多样性评价。SNP 基因位点检测在中药材道地性评价与形成机制研究中可关联植物的表型性状相关基因与环境因素^[79]。ISSR 因开发成本低、实验程序简单而大量应用于药用植物遗传多样性的研究。崔丽丽等^[80]利用 ISSR 分子标记技术鉴定天麻杂交种及其亲本的遗传纯度,从 20 条有效引物中筛选出的 5 条特异性引物可快速有效地辨别杂交种。对采自中国 3 个省份共 8 个产地黄精药材的 ISSR 分析发现 15 条 ISSR 引物扩增 81 条带,多态性比率达 82.72%;可将黄精样品分为 2 个大居群,且相同品种黄精药材聚类在一起,揭示了

黄精的种源地理分布特征^[81]。

结合恒温扩增等技术, DNA 指纹图谱技术也被开发应用于现场快速鉴定。Zheng 等^[82]结合基于滤纸的 DNA 提取和重组酶聚合酶扩增-侧流层析试纸条检测,快速鉴别出剧毒植物钩吻和药用植物金银花,该方法适用于钩吻的现场快速鉴定,易操作执行且无需专业设备,也为其他物种的快速现场鉴定提供了新方案。

3.2 DNA 序列

3.2.1 DNA 条形码序列 DNA 条形码技术因鉴定能力强、快捷高效,在方法通用性和可数字化方面具有优势^[83],广泛用于中药物种鉴定、种质资源保护、质量控制及中成药生物组分鉴定等^[84-85]。砂仁基原植物从外观上难以鉴别,潘华新等^[86]测得各基原的 ITS1 序列长度均为 248 bp,绿壳砂、海南砂分别有 7 和 12 个碱基与阳春砂不同,可有效鉴别阳春砂及其近缘物种。为解决引物通用性不高、扩增效率低、近缘种间差异小、进化机制复杂等导致的鉴定困难;及 DNA 降解严重等非标准材料和复方中成药等多物种混合材料,超级条形码和宏条形码技术应运而生^[69]。基于叶绿体全基因组的超级条形码在砂仁 3 种基原植物鉴定及系统发育分析^[87]和 41 种石斛样品鉴别等研究中均获得成功^[88]。宏条形码技术在龙胆泻肝丸^[89]、九味羌活丸^[90]等中成药的物种组成和市售混合中药材种子鉴定等研究中发挥积极作用^[91]。此外,丹参^[92]、花椒^[93]等道地药材品质鉴定、活性成分生物合成途径功能基因挖掘以及分子标记开发^[94]等研究也开始广泛采用转录组测序技术。

3.2.2 条形码内变异 组内不等交换和频繁的基因转换促使多拷贝的 ITS/ITS2 在核糖体 DNA 串联重复甚至整个基因组内趋同进化,序列间的差异逐渐减小并最终进化为 1 个或几个完全相同的拷贝类型^[95]。但在部分植物类群中,也存在不同的拷贝类型位于同一植物基因组中的情况,导致同一物种不同样品随机扩增获得不同拷贝类型的序列,即不同拷贝混合在同一 PCR 产物中^[96-98]。石林春^[99]在涵盖被子、裸子和蕨类植物等主要类群的 178 种药用植物共计 247 份样品范围内检验 ITS2 多拷贝特性对 DNA 条形码鉴定效率的影响。结果发现每个基因组平均 35 种 ITS2 变异类型,丰度最高的 3 种主导变异类型占总拷贝数 91%,且种间变异显著大于其种内变异和基因组内变异;约 97% 的 ITS2 变异

类型依然可以准确鉴定到相应的物种,即 ITS2 在基因组内的多拷贝特性并不显著影响其物种鉴定效率,但如果物种鉴定时能精确下探到所有 ITS2 变异类型,可提高对密切相关物种的分辨能力。Liu 等^[100]发现部分甘草种子群体和个体样品在物种变异位点存在嵌套峰现象,推测可能为 2 个方面原因:(1) 种子群体样品中混有不同物种的样品,造成部分样品在 ITS2、ITS、*psbA-trnH* 条形码的 SNP 位点中显示出不同的碱基特征;(2) 由于个体内多拷贝条形码存在内变异现象,单粒甘草种子样品中的嵌套峰成为条形码内变异现象的具体化。但也有观点认为部分主导变异类型的拷贝突变成假基因产生稀有变异^[101]。方法学层面,基因组原位杂交技术和荧光原位杂交技术可辅助揭示基因组内 ITS2 拷贝数目、基因组定位等信息^[102]。

3.3 功能基因组学

除了上述以 DNA 条形码等分子标记鉴定药用植物物种;潜在关联、表征其次级代谢产物变异外,活性成分的形成和积累与其体内功能基因及调控网络密切相关,即活性成分的异同是由其生物合成、调控等功能基因的变异决定。随着高通量测序技术的发展和成本的降低,大量的药用植物通过结构基因组、转录组等研究对功能基因序列进行了注释,而更大的挑战在于阐明基因序列的遗传信息与其所执行的生物学功能。应运而生的功能基因组学结合多重平行方法,包括转录组学、蛋白质组学、代谢组学等,在基因组或系统水平上全面研究分析基因功能,以期建立起基因组和表型组之间的联系^[103]。基因功能分化不仅决定活性成分的部位差异^[60],也导致物种间的不同。以忍冬科植物忍冬为基原的金银花以其抗炎镇痛活性在临床中广泛应用,但也存在化学成分质量不稳定及药效波动的问题。Yuan 等^[104]以金银花化学成分为切入点,构建正品忍冬与其常见混伪品山银花的基因表达谱与代谢通路的关联网络,系统解析了酚酸类、黄酮类、萜类及脂肪酸类活性成分合成相关酶系的分子差异。特别针对酚酸生物合成通路,通过直系同源与旁系同源基因的进化分析,筛选获得用于评价金银花化学质量的关键酶^[62],揭示了功能基因分化对活性成分合成的影响机制及 2 品种间活性成分谱系的显著差异,阐明了药用活性成分代谢通路及相关酶基因表达调控的耦联机制。该研究范式为构建药用植物质量标准化评价体系提供了方法论参考。

3.4 基于遗传多态性的中药材质量及其均一性控制

3.4.1 物种鉴定等质控 DNA 分子标记技术体系日臻完善,也逐步扩大在中药材质量评价应用领域范围。RAPD 等基因指纹图谱技术在中药正品及混伪品、不同产地同种药材鉴定;DNA 测序技术在鉴定近缘及易混淆生药品种、道地药材等中药优质化与标准化方面等的质量评价有广泛的应用^[105],如基于分子-性状-显微-地理-基原的疑难药材鉴定系统^[106-108];DNA 条形码-产地-形态联用的药材溯源方法^[108]等中药材鉴别和质量研究^[109]。

基于药用植物有效成分与 DNA 序列的中药化学型与基因型相关性分析也逐步开展。系统分析表明,采自不同栽培区域的广藿香 *matK* 基因序列呈现相应的分化特征,并与挥发油化学型变异显著相关。基于该基因序列多态性建立的分子标记体系,可精准表征不同种质资源的遗传特性差异,为制定基于遗传背景分析的规范化种植技术规程提供科学依据^[110]。张英^[111]构建不同产地广藿香的 GC-MS 化学指纹图谱库和 DNA 指纹图谱库基础上多角度阐明广藿香化学和分子特征的异同点,证实了广藿香的化学型、基因型和地理型三者间显著的相关性。石菖蒲 5S rRNA 间隔区基因也存在与产地、挥发油化学变异类型相关的序列分化特征^[112]。姜丹^[113]对 28 个野生居群的黄芩代谢轮廓及化学成分差异性进行分析,发现化学成分地理变化与叶绿体单倍型的遗传分化,及基于 SSR 分子标记的核基因遗传差异均存在一定的相关。

3.4.2 基于 Hardy-Weinberg 群体平衡定律(哈温平衡)的最小 1 次投料量 刘晓轩等^[84]和王海琴等^[114]整合了 DNA 分子标记与理化分析方法,系统构建、开发新的中药材质量综合评价体系。研究通过多组学数据融合揭示了鱼腥草遗传多态性特征:(1) DNA 遗传层面,ISSR 和 RAPD 分子标记平均遗传相似系数分别为 0.678 6 和 0.694 7,表征显著的种内变异;蛋白质组学分析显示蛋白电泳条带总量统计矩(零阶矩、一阶矩和二阶矩)RSD 分别为 40.92%、6.01%和 18.57%,反映翻译后修饰多样性;化学成分挥发油指纹图谱的总量零阶矩、一阶矩和二阶矩 RSD 分别高达 341.56%、51.43%和 65.71%,凸显次生代谢产物化学型差异,DNA、蛋白质和化学成分 3 个层面揭示中药材鱼腥草原植物体遗传多态性现象。(2) 基于具有多态性的中药植株个体在一定条件下遵循哈温平衡的假定,将鱼腥草 DNA 分

子标记结果、挥发油气相色谱指纹图谱所携带的信息量换算为信息熵值,运用统计学原理构建能映射哈温平衡的“最小 1 次投料量”数学模型。(3)运用该数学模型开展对鱼腥草的实验研究,测算出哈温平衡值:RAPD 扩增条带信息熵 RSD 为 10.43%,平衡群体值为 287 株(折合最小 1 次投料量 3.736 kg);ISSR 分析因多态性位点密度更高(信息熵 RSD 为 14.75%),哈温平衡值达 863 株(折合最小 1 次投料量为 11.22 kg),显著优于 RAPD 结果;而根据挥发油气相指纹图谱的结果,则远远大于前二者,印证遗传背景对化学稳定性的基础调控作用。本研究构建了一套以“最小 1 次投料量”作为最小投料单元的中药材质量稳定性控制理论体系,旨在为中药材质量稳定性控制提供新思路与方法。相较于 RAPD、AFLP 等分子标记技术,相同数量的 ISSR 引物能够提供更为丰富的遗传信息,揭示不同鱼腥草植株间更多的多态性特征,因此刘文龙^[25]认为 ISSR 指纹图谱标记捕获的遗传变异覆盖率可能高于 RAPD、ISSR 分析所得的平衡群体值与 RAPD 相比较可能会更加接近理论的真实哈温平衡值。如果将鱼腥草基因组 DNA 进行全基因组序列测序,用更全面、更精细的多态性参数提高遗传变异覆盖率,依据哈温平衡测算出来的平衡群体值会更趋近于真实值。

3.4.3 条形码内变异 由于多基原、多杂合、多倍体、多产区、不同居群遗传分化等导致种质不稳定、药材基原物种间杂合不清和药材质量不稳定,影响临床用药的疗效。因此,建立一种快速准确鉴定种质和药材饮片基原物种纯合度的方法是当前中药材资源研究的核心问题之一。Liu 等^[100]建立了基于 DNA 条形码内变异的甘草纯合度高通量测序分子鉴定方法,准确鉴定甘草不同物种纯合度;并联合使用分子生物学鉴定及 UPLC 对市面上不同批次甘草样品进行纯合度测定和化学成分含量测定,探究不同纯合度的甘草各化学成分的特点及相关性。该方案从分子生物和化学分析 2 个层面全面评价了甘草种质和药材饮片质量,为鉴定含有复杂混合物的中成药和方剂提供了新的视角和方法,也为解决甘草种质中基原物种鉴定和基于内变异评估甘草样品纯合度提供新思路。通过甘草种质和药材饮片纯合度的评估及化学成分差异性探究,为甘草优质均一种质筛选和定向育种提供了科学依据,对促进甘草质量评价体系标准化,保证临床精准用药,提高

中药疗效,具有重要的意义。

在此理论指导下,肖厚红等^[115]基于高通量测序,结合 Sanger 测序,对麻黄 3 个基原种(草麻黄、中麻黄和木贼麻黄)的 ITS2 和 psbA-trnH 序列进行分析。相较于木贼麻黄,草麻黄和中麻黄在 9~20 bp 区间存在特异性 12 个碱基缺失(CAGGAAATCCAA)的情况;ITS2 序列系统发育分析鉴定出 7 个木贼麻黄特异性 SNP 位点,其中 221 变异位点呈现显著嵌套峰信号,新发现 22 位点嵌套峰可增加为木贼麻黄新的鉴别点。评估麻黄 3 个基原物种的杂合度时发现木贼麻黄和其他 2 种麻黄的主导单倍型不同,并且种内单倍型具有显著的差异,其中采自北京的草麻黄样品非主导基因型的百分比和频次都最低,即杂合性最低。

黄花蒿分布于全球各地,种群性状的多样性阻碍了青蒿素的稳定生产,迫切需要有效的方法来鉴别植株和评估种群遗传均一性。Ding 等^[116]以 LQ-9 株系的 rDNA 为参考,鉴定并组装 rRNA 基因,发现与其他菊科植物不同,45S 和 5S 链接型 rDNA 仅在蒿属植物中发现。在青蒿种群中发现了丰富的 rDNA 拷贝数和序列多态性,具有中等程度序列多态性和相对较短序列的 ITS2 单体型组成在株系之间存在明显差异。该研究详细表征了 rDNA 的序列特征,表明基于高通量测序的 ITS2 单倍型分析是黄花蒿品系鉴定和种群遗传均一性评估的理想工具。

人参的基因组稳定性及遗传均一性评估一直是研究中的难题。课题组对来自不同国家和地区的人参样本进行了稳定性和均一性分析,并对该方法进行了分子育种评价。研究发现,不同人参品系之间的 rDNA 序列存在显著的多态性,且这些序列的拷贝数与基因组大小密切相关,证实了基于高通量测序的 SNP 芯片和 rDNA 区域的拷贝数变异是人参种群遗传均一性评估的理想工具^[117]。上述各遗传多态性分子标记方法的优缺点、适用范围及应用的典型中药材或中药品种总结见表 1。

因此,笔者提出了一种从遗传学角度进行质量控制的具有可操作性的方法。该研究首先对适宜的遗传分子标记进行了筛选,从全基因组、叶绿体基因组及 ITS2 条形码片段 3 个维度评估人参的遗传变异,结果表明全基因组水平上的比较才能观察到显著的遗传变异。基于成本及效率的考虑,选取能够一定程度上代表全基因组比较情况的 ISSR 分子标记评估多个批次的人参饮片、园参和林下参的遗

表 1 遗传多态性分子标记方法优缺点、适用范围及应用中药材/中药品种
Table 1 Genetic polymorphism molecular marker methods: advantages and disadvantages, scope of application, and applicable Chinese medicinal materials / Chinese medicine varieties

方法	优点	缺点	适用范围	应用
RFLP	简单、易于操作，终点判断准确，稳定性及重复性好，是最早用于多态性分析的方法	多态位点信息量小；起始 DNA 量大，操作复杂；有效区分多态性的酶切位点有限且有随机性	区分有限多态性，更适用于多态性初步筛选	北柴胡 ^[71] 、马鹿、梅花鹿 ^[73]
RAPD	事先不需要知道被测样品的基因序列，操作简便快速、条带丰富、容易分型等，成本低	多态性位点随机，分辨率有限；重复性差，容易受实验条件影响	适合初步遗传多样性分析和物种快速鉴定，在多种生物分型鉴定中被采用	云芝 ^[72] 、厚朴 ^[74] 、牛蒡子 ^[75] 、诃子 ^[76]
AFLP	多态性高，分辨力强，能检测到较多的位点	步骤复杂，需要特定的仪器，引物开发和优化成本较高	适用于需要较高分辨率的遗传分析，如品种鉴定或复杂基因组的研究	枸杞 ^[77] 、白及、丹参、吴茱萸
SSR	数量丰富，多态性高，信息量大；重复性好，分辨率高；共显性标记	需要预先开发物种特异性引物，成本高；跨物种通用性差；实验周期较长	适用于需要较高精度分析的场所，如遗传图谱构建、种群遗传结构分析等	云芝 ^[72] 、三七 ^[78] 、天师栗
ISSR	克服了 RAPD 标记稳定性和重复性差等缺点，操作简单、重复性好、多态性丰富；与 SSR 相比，能检测出更多的多态性且引物可在多种作物中通用，利用率高	多为显性标记，不适于研究交配系统、计算杂合度和父系分析等问题；稳定性和可重复性受多种因素影响，需优化实验条件和使用同一 PCR 反应体系	广泛用于品种鉴定、多样性分析、指纹图谱的构建等研究中，尤其在分子遗传学基础贫乏的物种研究中显示出极大的优势	天麻 ^[80] 、黄精 ^[81] 、夏枯草
SNP	多态信息量大、密度更高、遗传稳定、易于检测和统计分析等	依赖于专门的仪器如高分辨率质谱、基原测序仪等，对大多数实验室而言太昂贵	第 3 代遗传标记，广泛用于基因作图、群体遗传学、疾病相关性分析及药物研究等领域	黄花蒿 ^[65] 、甘草 ^[100] 、麻黄 ^[115] 、人参 ^[117]
DNA 条形码	使用统一的标准基因片段，便于跨实验室数据共享和全球数据库比对；高分辨率；不依赖样本形态特征；可结合二代测序技术，批量处理大量样本，效率高	部分类群需多基因组合；某些物种种内遗传变异大，或近缘种间序列差异小，导致鉴定模糊；依赖测序设备和生物信息学分析；短片段，无法反映全基因组信息	适用于物种鉴定与分类；环境生物多样性等生态学、研究；法医学、检验检疫、工业与食品安全等应用场景	绿壳砂、海南砂、阳春砂 ^[86-87] 、石斛 ^[88] 、龙胆泻肝丸 ^[89] 、九味羌活丸 ^[90]
基因芯片	高通量，可同时检测成千上万的基因位点。自动化程度高，适合大规模分析；高灵敏度与特异性，能够检测低丰度的目标序列	需预知道目标序列，对未知或复杂变异可能效果不好；灵活性低；开发和定制芯片前期费用高；无法检测新的结构变异或复杂突变	常用于大规模群体研究，如 GWAS 和临床疾病相关突变筛查；在农业上用于育种，选择优良性状的分子标记	贝母、杜仲、石斛

传多样性；另一方面，采用 UPLC 表征人参样本的化学特征。遗传与化学的评价结果被转化为信息熵，用于计算哈温平衡值，并且在遗传和化学二者的平衡群体值之间观察到了显著的正相关性，证明了从遗传角度控制中药质量一致性的可行性^[118]（图 2）。

4 结语

中药材的生物遗传多样性呈现出多种表达形式，主要包括中药材遗传基因的多态性、蛋白质及

酶的多样性，以及其所含化学成分的差异性等。从不同角度对中药材的生物遗传多样性进行观测，均能得出不同程度的多样性结论。RAPD 与 ISSR 等分子标记技术，主要针对遗传基因 DNA 的多态性进行分析，但这些技术所表达的多样性信息相对有限。这是因为一定数量的引物无法覆盖整个基因组，扩增产物的多态性仅能反映基因组相应区域的 DNA 多态性，以此为基础测算得出的平衡群体值可

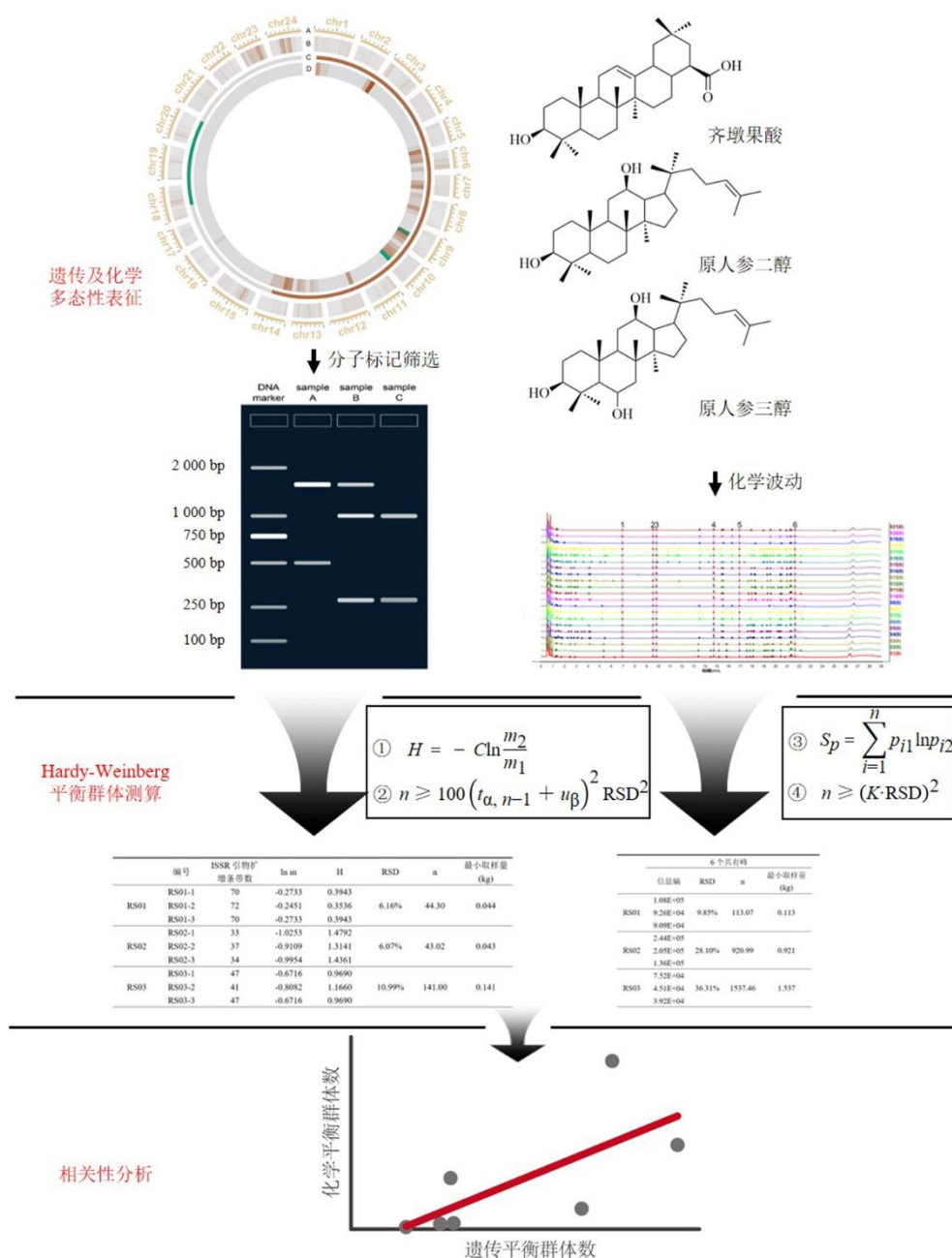


图2 人参遗传多样性与化学波动相关关系建立的研究路线

Fig. 2 Research approach to establishing correlation between genetic diversity and chemical variability in ginseng

能无法体现全基因组水平的多态性，与真实的哈温平衡值可能存在一定程度的偏离^[25,119]。鉴于此，选择或开发能够体现差异的DNA分子标记技术显得尤为必要。同时，应将几种相关的DNA分子标记技术联合应用，乃至更高遗传变异覆盖率的多态性指标，并将其与其他中药质量控制方法（如化学方法、药效学方法等）相结合，以实现优势互补。基于药用植物分子遗传学和本草基因组学理论，本文探讨并提出了一种评价与控制药材及饮片质量的方法，该方法包括DNA条形码内变异等遗传多态性方法，其目的在于增强基原物种鉴定的准确性，控制批内/批间的化学质量波动等。通过从品种选育和栽培源头对中药材质量均一性进行控制，以保障中药材及饮片质量的稳定，进而促进中药制剂质量的均一性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 屠鹏飞, 姜勇, 何轶, 等. 中药材和饮片质量控制与质

- 量标准体系的构建 [J]. 中国食品药品监管, 2022(10): 34-45.
- [2] 苏江敏, 劳永真, 陈莎, 等. 市售 7 种养阴清肺制剂质量均一性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(18): 164-170.
- [3] 任桂林, 韩丽, 姜红, 等. 以中药粒子设计技术改善小金丸混合均匀性 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(2): 191-194.
- [4] 黄炳泉, 周云峰, 吴喆, 等. 龙胆泻肝丸 (水丸) 质量评价 [J]. 药品评价, 2022, 19(5): 283-286.
- [5] 罗云, 郝伟伟, 张婧, 等. 基于多指标成分同时检测的六味地黄浓缩丸溶出度测定 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 240-246.
- [6] 毕武, 孙辉, 任强. 当归精准煮散饮片质量均一性分析 [J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(19): 25-29.
- [7] 曹丽萍, 林晓燕, 李曙光, 等. 夏枯草精准煮散饮片与普通饮片煎煮质量评价 [J]. 天津药学, 2022, 34(4): 24-27.
- [8] 余甘树, 李娟. 基于多成分含量测定的制何首乌煮散饮片与原饮片煎煮质量比较研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(7): 1873-1879.
- [9] 薛原, 吴梅, 王优杰, 等. 均化在淫羊藿饮片质量均一性控制中的应用 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(35): 19-22.
- [10] 闻崇炜, 黄佳滢, 朱锐灵, 等. 中药材资源质量评价方法的研究进展 [J]. 生物资源, 2020, 42(6): 670-677.
- [11] 张航, Chayanis S, 吴婉莹, 等. 商品中药材蒲黄的真伪优劣鉴别研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(3): 81-87.
- [12] 马景余, 孙涛, 王彦荣, 等. 基于电子舌和电子眼信息融合的贝母品种快速辨识方法 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(18): 9-18.
- [13] 陈维玲, 陈倩茹, 孟江, 等. 基于机器视觉系统佛手炮制前后的判别及颜色-成分相关性分析 [J]. 广东药科大学学报, 2024, 40(1): 22-29.
- [14] 谢培山. 刍议中药指纹图谱的现状、发展和问题 [J]. 中药材, 2007, 30(3): 257-259.
- [15] 邵莉, 谢培山. 雷公藤色谱指纹图谱方法学研究及质量评价 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(3): 289-293.
- [16] 罗国安, 王义明, 曹进, 等. 中药指纹图谱理论和实际应用 [J]. 临床药物治疗杂志, 2006, 4(6): 6-8.
- [17] 罗国安, 梁琼麟, 王义明, 等. 中药材和饮片的高效液相色谱指纹图谱鉴别 [J]. 世界科学技术, 2004, 6(5): 11-16.
- [18] 屠鹏飞, 史社坡, 姜勇. 中药物质基础研究思路与方法 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 209-215.
- [19] 梁鑫淼, 丰加涛, 金郁, 等. 中药质量控制技术发展展望 [J]. 色谱, 2008, 26(2): 130-135.
- [20] 肖伟, 张新庄, 曹亮, 等. 基于功效成分群的中成药全过程质量控制体系探索 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(9): 743-747.
- [21] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [22] 刘佳萌, 刘岩, 彭佳慧, 等. 中成药均一化投料工艺研究——以芍药甘草汤为例 [J]. 中草药, 2025, 56(5): 1534-1548.
- [23] 王景媛, 翟思程, 王昌利, 等. 黄精产地加工与炮制一体化可行性探讨 [J]. 现代中医药, 2017, 37(5): 105-108.
- [24] 余亦婷, 张倩, 皮文霞, 等. 集约、标准化加工, 信息、智能化储运: 中药材产地初加工及储运管理现状与趋势分析 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 635-640.
- [25] 刘文龙. 中药材鱼腥草株间的遗传多样性及其质量稳定性控制研究 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2014.
- [26] 肖小河. 中药材品质变异的生态生物学探讨 [J]. 中草药, 1989, 20(8): 42-46.
- [27] 黄林芳, 付娟, 陈士林. 中药材生态变异的学术探讨 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1249-1258.
- [28] 孙雪倩, 杨彬, 李遇伯. 多基原中药质量评价研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4214-4224.
- [29] Jiang Y X, Dai Y Y, Pan Y F, *et al.* Total flavonoids from *Radix Glycyrrhiza* exert anti-inflammatory and antitumorigenic effects by inactivating iNOS signaling pathways [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 6714282.
- [30] 曲雪洁, 王晨, 刘长利. 近十年甘草栽培研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(1): 5-14.
- [31] Shang Z P, Liu C R, Qiao X, *et al.* Chemical analysis of the Chinese herbal medicine licorice (Gan-Cao): An update review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 299: 115686.
- [32] Zhang Q Y, Ye M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice) [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 1954-1969.
- [33] 杨瑞, 李文东, 袁伯川, 等. 3 种不同基原甘草中 18 α -甘草酸与 18 β -甘草酸的含量分析 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(6): 1065-1071.
- [34] Kondo K, Mao S B, Nakamura R, *et al.* Constituent properties of licorices derived from *Glycyrrhiza uralensis*, *G. glabra*, or *G. inflata* identified by genetic information [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(7): 1271-1277.
- [35] 刘育辰. 甘草质量评价多指标检测方法的建立及其在不同来源甘草药材鉴别上的应用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [36] 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.
- [37] 谢良碧, 陆嘉惠, 李晓岚, 等. 三种甘草属植物的种间杂交亲和性及杂交种子活力 [J]. 植物分类与资源学报, 2014, 36(3): 342-348.
- [38] Kondo K, Mao S B, Yamaji H, *et al.* Species identification of licorice using nrDNA and cpDNA genetic markers [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(8): 1497-1502.
- [39] 陈雯清, 陆嘉惠, 王倩倩, 等. 甘草属杂交区物种形态特征的数值分类学研究 [J]. 草业学报, 2020, 29(6): 14-26.
- [40] Kitanaka S, Kunishi M, Taira T, *et al.* Ginsenoside production, tissue culture and induction of regeneration of interspecific hybrid ginseng: *Panax ginseng* × *P. quinquefolium* [J]. *Nat Med*, 1997, 51(1): 1-3.
- [41] 宋娟, 雷秀娟, 尹红新, 等. 人参×西洋参 F₁ 代及亲本种子愈伤组织氨基酸含量的比较 [J]. 北方园艺, 2016(16): 149-151.
- [42] Gong L, Ding X X, Guan W, *et al.* Comparative chloroplast genome analyses of *Amomum*: Insights into evolutionary history and species identification [J]. *BMC Plant Biol*, 2022, 22(1): 520.
- [43] 李鸿昌, 韩志涛, 陈光明. 家养梅花鹿种源保护势在必行 [J]. 吉林畜牧兽医, 2020, 41(12): 86.
- [44] 刘雪莹, 刘雨霏, 陈吴媛, 等. 梅花鹿鹿茸和马鹿鹿茸中 5 种核苷类成分的含量比较 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(11): 1675-1679.
- [45] 金顺丹, 陈玉山, 郑兴涛, 等. F₁ 代鹿与其亲本梅花鹿、东北马鹿肉的化学成分比较 [J]. 特产研究, 1990, 12(4): 40-42.
- [46] 何源, 王露露, 张晶. 3 种鹿源鹿茸多糖含量、红外谱图、抗氧化活性比较 [J]. 中成药, 2022, 44(3): 1028-1031.
- [47] 欧晓华, 罗可可, 邓文静, 等. 广藿香化学型分型及形成时期研究 [J]. 中成药, 2022, 44(4): 1209-1213.
- [48] 陈柏霖, 刘键锤, 巫锴丽, 等. 基于转录组测序对两种化学型广藿香进行差异分析 [J/OL]. 分子植物育种, [2024-03-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1068.S.20240319.1632.013.html>.
- [49] 吴卓娜, 吴卫刚, 张彤, 等. 不同产地广藿香化学成分及药理作用研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(6): 1227-1231.
- [50] 杨倩. 薄荷挥发油的化学型分析及抑菌、抗炎活性研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2017.
- [51] 杨翠云, 安馨, 万晶琼, 等. 不同化学型薄荷挥发油抗菌和抗氧化活性研究 [J]. 食品科技, 2021, 46(1): 185-192.
- [52] 安娜娜, 姜琳, 李希凡, 等. 10 个产地不同生态型种质薄荷引种于天津地区的培育研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(6): 764-769.
- [53] 罗集鹏, 刘玉萍, 冯毅凡, 等. 广藿香的两个化学型及产地与采收期对其挥发油成分的影响 [J]. 药学学报, 2003, 38(4): 307-310.
- [54] 赵青红, 郭兰萍, 黄璐琦, 等. 苍术挥发油成分变异及其与遗传变异的关系 [J]. 资源科学, 2008, 30(5): 765-769.
- [55] 郭兰萍, 刘俊英, 吉力, 等. 茅苍术道地药材的挥发油组成特征分析 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(11): 814-819.
- [56] 刘丹. 湖北省不同居群茅苍术的表观性状和遗传多态性分析 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2018.
- [57] Freeling M, Thomas B C. Gene-balanced duplications, like tetraploidy, provide predictable drive to increase morphological complexity [J]. *Genome Res*, 2006, 16(7): 805-814.
- [58] Li W H, Yang J, Gu X. Expression divergence between duplicate genes [J]. *Trends Genet*, 2005, 21(11): 602-607.
- [59] Hanada K, Zou C, Lehti-Shiu M D, *et al.* Importance of lineage-specific expansion of plant tandem duplicates in the adaptive response to environmental stimuli [J]. *Plant Physiol*, 2008, 148(2): 993-1003.
- [60] Yuan Y, Yu J, Jiang C, *et al.* Functional diversity of genes for the biosynthesis of paeoniflorin and its derivatives in *Paeonia* [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9): 18502-18519.
- [61] 袁媛, 于军, 黄璐琦, 等. 基于同源基因功能分化的药用植物活性成分变异机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1023-1026.
- [62] Yuan Y, Yu S L, Yu J, *et al.* Predicting the function of 4-coumarate: CoA ligase (LJ4CL1) in *Lonicera japonica* [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(2): 2386-2399.
- [63] Yuan Y, Wang Z Y, Jiang C, *et al.* Exploiting genes and functional diversity of chlorogenic acid and luteolin biosyntheses in *Lonicera japonica* and their substitutes [J]. *Gene*, 2014, 534(2): 408-416.
- [64] Xu X D, Zhao R P, Xiao L, *et al.* Telomere-to-telomere assembly of cassava genome reveals the evolution of cassava and divergence of allelic expression [J]. *Hortic Res*, 2023, 10(11): uhad200.
- [65] Liao B S, Shen X F, Xiang L, *et al.* Allele-aware chromosome-level genome assembly of *Artemisia annua* reveals the correlation between ADS expansion and artemisinin yield [J]. *Mol Plant*, 2022, 15(8): 1310-1328.
- [66] 陈士林, 宋经元. 本草基因组学 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 3881-3889.
- [67] Hu H Y, Shen X F, Liao B S, *et al.* Herbgenomics: A

- stepping stone for research into herbal medicine [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(7): 913-920.
- [68] 陈士林, 吴问广, 王彩霞, 等. 药用植物分子遗传学研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(12): 2421-2432.
- [69] 徐燕玲, 王振宇, 杨淑达, 等. 进化生态学在药用植物种质资源评价中的应用与展望 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1221-1233.
- [70] Ahmad Dar A, Mahajan R, Sharma S. Molecular markers for characterization and conservation of plant genetic resources [J]. *Indian J Agri Sci*, 2019, 89(11): 1755-1763.
- [71] 赖晶, 倪琳, 蔺瑞丽, 等. 基于 ITS 序列 PCR-RFLP 鉴别北柴胡混伪品藏柴胡 [J]. 现代中医药, 2023, 43(5): 105-112.
- [72] 王辰雨, 陈小红, 陈薇, 等. 基于 RAPD 和 ISSR 标记的云芝种质资源遗传多样性分析及 SCAR 标记建立 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(7): 1742-1746.
- [73] 周海琴, 海丰, 胡剑虹, 等. 基于聚合酶链式反应-限制性内切酶长度多态性方法鉴别鹿角 (马鹿) 药材及其配方颗粒 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(6): 1517-1525.
- [74] 郭宝林, 吴勐, 斯金平, 等. 厚朴 DNA 分子标记的研究: 正品的 RAPD 研究 [J]. 药学学报, 2001, 36(5): 386-389.
- [75] 徐朝晖, 涂为, 杨松松, 等. RAPD 法结合 TLC 鉴别中药牛蒡子及其混淆品 [J]. 中草药, 2000, 31(6): 455-458.
- [76] 黄丰, 王培训, 周联, 等. 诃子及其混淆品 RAPD 分析 [J]. 中草药, 2000, 31(9): 697-700.
- [77] 张芳, 陆瑞华, 傅焕哲, 等. 基于 AFLP 分子标记的我国不同生态栽培产区枸杞资源遗传多样性分析 [J]. 中草药, 2023, 54(18): 6074-6083.
- [78] 李满桥, 王前, 李葵秀, 等. 基于 SSR 标记与农艺性状对三七集团选择群体的评价 [J]. 植物遗传资源学报, 2024, 25(10): 1673-1684.
- [79] 范广轩, 王洪亮, 邢秀梅. SNP 标记的研究进展及其应用 [J/OL]. 特产研究, [2023-11-29]. <https://doi.org/10.16720/j.cnki.tcyj.2023.209>.
- [80] 崔丽丽, 冯志伟, 郭鸿莹, 等. 应用 ISSR 分子标记鉴定天麻杂交后代研究 [J/OL]. 特产研究, [2024-10-23]. <https://doi.org/10.16720/j.cnki.tcyj.2024.188>.
- [81] 杨森, 左可伟, 张晓娟, 等. 基于 SCoT 和 ISSR 分子标记的不同产地黄精遗传分析 [J/OL]. 分子植物育种, [2024-09-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1068.s.20240929.1629.004.html>.
- [82] Zheng X S, An W L, Yao H, *et al*. Rapid authentication of the poisonous plant *Gelsemium elegans* by combining filter-paper-based DNA extraction and RPA-LFD detection [J]. *Engineering*, 2021, 7(1): 14-16.
- [83] 崔俊丽, 侯林. DNA 条形码技术在中药领域的应用研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2024, 38(1): 89-94.
- [84] 刘晓轩, 陈思雅, 蔡煜涵, 等. 基于文献计量学的中药 DNA 条形码研究态势分析 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5201-5211.
- [85] 蔡金龙, 谢世清, 张广辉, 等. 药用植物 DNA 条形码鉴定研究进展 [J]. 植物科学学报, 2017, 35(3): 452-464.
- [86] 潘华新, 黄丰, 王培训, 等. 阳春砂与绿壳砂、海南砂的 ITS-1 测序鉴别 [J]. 中药材, 2001, 24(7): 481-483.
- [87] Cui Y X, Chen X L, Nie L P, *et al*. Comparison and phylogenetic analysis of chloroplast genomes of three medicinal and edible *Amomum* species [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 4040.
- [88] 钟志敏. 石斛 DNA 条形码鉴定及系统分类研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [89] Xin T Y, Su C, Lin Y L, *et al*. Precise species detection of traditional Chinese patent medicine by shotgun metagenomic sequencing [J]. *Phytomedicine*, 2018, 47: 40-47.
- [90] Xin T Y, Xu Z C, Jia J, *et al*. Biomonitoring for traditional herbal medicinal products using DNA metabarcoding and single molecule, real-time sequencing [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(3): 488-497.
- [91] 赵晴, 谢红波, 赵红玲, 等. 中药材种子 DNA 条形码鉴定研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(14): 3471-3476.
- [92] 李晓艳, 周敬雯, 严铸云, 等. 基于转录组测序揭示适度干旱胁迫对丹参基因表达的调控 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1600-1608.
- [93] 华桦, 严志祥, 田韦韦, 等. 川产道地药材花椒转录组及品质相关性探讨 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4): 732-738.
- [94] Grabherr M G, Haas B J, Yassour M, *et al*. Full-length transcriptome assembly from RNA-Seq data without a reference genome [J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(7): 644-652.
- [95] Nei M, Rooney A P. Concerted and birth-and-death evolution of multigene families [J]. *Annu Rev Genet*, 2005, 39: 121-152.
- [96] Alvarez I, Wendel J F. Ribosomal ITS sequences and plant phylogenetic inference [J]. *Mol Phylogenet Evol*, 2003, 29(3): 417-434.
- [97] Dubcovsky J, Dvorák J. Ribosomal RNA multigene loci: Nomads of the Triticeae genomes [J]. *Genetics*, 1995, 140(4): 1367-1377.
- [98] Sims J, Sestini G, Elgert C, *et al*. Sequencing of the *Arabidopsis* NOR2 reveals its distinct organization and

- tissue-specific rRNA ribosomal variants [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 387.
- [99] 石林春. 中药材原植物 DNA 条形码鉴定中 ITS2 序列特性与编码方法研究 [D]. 北京: 清华大学医学部, 2012.
- [100] Liu Q W, Guo S, Zheng X S, *et al.* Licorice germplasm resources identification using DNA barcodes inner-variants [J]. *Plants*, 2021, 10(10): 2036.
- [101] Pedersen C, Linde-Laursen I. Chromosomal locations of four minor rDNA loci and a marker microsatellite sequence in barley [J]. *Chromosome Res*, 1994, 2(1): 65-71.
- [102] Thornhill D J, Lajeunesse T C, Santos S R. Measuring rDNA diversity in eukaryotic microbial systems: How intragenomic variation, *Pseudogenes*, and PCR artifacts confound biodiversity estimates [J]. *Mol Ecol*, 2007, 16(24): 5326-5340.
- [103] 张闻婷, 焦萌, 王继华. 药用植物基因组学研究进展 [J]. *广东农业科学*, 2021, 48(12): 138-150.
- [104] Yuan Y, Song L P, Li M H, *et al.* Genetic variation and metabolic pathway intricacy govern the active compound content and quality of the Chinese medicinal plant *Lonicera japonica* thunb [J]. *BMC Genomics*, 2012, 13: 195.
- [105] 曹晖, 张英. DNA 分子标记技术在中药品质与标准化方面的研究概况 [J]. *世界科学技术*, 2003, 5(1): 39-47.
- [106] 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.
- [107] Li P, Huang Y, Zhu H Y, *et al.* Authentication, chemical profiles analysis, and quality evaluation of corn silk via DNA barcoding and UPLC-LTQ/Orbitrap MS chemical profiling [J]. *Food Res Int*, 2023, 167: 112667.
- [108] 顾选. 基于 DNA 条形码-产地-形态分析的药材鉴定方法及巴西草药品种整理研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [109] Ngai H L, Yang X, Chu A J, *et al.* Multi-methodological approach for the quality assessment of *Senecionis Scandentis Herba* (Qianliguang) in the herbal market [J]. *PLoS One*, 2022, 17(4): e0267143.
- [110] 刘玉萍, 罗集鹏, 冯毅凡, 等. 广藿香的基因序列与挥发油化学型的相关性分析 [J]. *药学报*, 2002, 37(4): 304-308.
- [111] 张英. 广东道地药材广藿香的 GC-MS 化学指纹图谱和 DNA 指纹图谱研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [112] Sugimoto N, Kiuchi F, Mikage M, *et al.* DNA profiling of *Acorus calamus* chemotypes differing in essential oil composition [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22(5): 481-485.
- [113] 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.
- [114] 王海琴, 刘文龙, 贺福元, 等. 基于鱼腥草 ISSR 扩增条带信息熵的一次投料量研究 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(3): 288-292.
- [115] 肖厚红, 刘倩文, 郭帅, 等. 基于高通量测序分析麻黄基原混杂 [J]. *环球中医药*, 2022, 15(12): 2257-2265.
- [116] Ding X X, Chen J T, Dai C Y, *et al.* Developing population identification tool based on polymorphism of rDNA for traditional Chinese medicine: *Artemisia annua* L [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154882.
- [117] Cho W, Jang W, Shim H, *et al.* High-resolution genetic map and SNP chip for molecular breeding in *Panax ginseng*, a tetraploid medicinal plant [J]. *Hortic Res*, 2024, 11(12): uhae257.
- [118] Cai S Y, Liao X J, Xi Y D, *et al.* Screening and application of DNA markers for novel quality consistency evaluation in *Panax ginseng* [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(6): 2701.
- [119] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英, 等. 中药控缓释制剂研制若干基础理论问题的研究 [J]. *中成药*, 2008, 30(5): 738-744.

[责任编辑 赵慧亮]