

从“经验质控”到“精准质控”：中药质量标志物发现与质量标准构建研究

王海波¹, 孙艳涛¹, 陈晓霞¹, 王巍¹, 管洪亮¹, 李太平¹, 王萍², 张铁军^{3*}, 许海玉^{1*}

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 大连 116600

2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

3. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300301

摘要: 基于中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 理论, 结合整合药理学理论, 研究丰富 Q-Marker 发现与评价研究范式, 指明关联成分质量属性和生物效应质量属性的 Q-Marker 是中药关键质量属性 (critical quality attributes, CQA) 的标志物。明确中药 Q-Marker 的辨识路径、分析方法及质量标准制定原则, 为基于 Q-Marker 理论的全过程质量评价体系构建与中药质量控制监管提供研究支持。

关键词: 质量标志物; 整合药理学; 成分质量属性; 生物效应质量属性; 质量标准

中图分类号: R282 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)20-7961-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.003

From “experience-based quality control” to “precision quality control”: Research on discovery of quality markers and construction of quality standards for traditional Chinese medicine

WANG Haibo¹, SUN Yantao¹, CHEN Xiaoxia¹, WANG Wei¹, GUAN Hongliang¹, LI Taiping¹, WANG Ping², ZHANG Tiejun³, XU Haiyu¹

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China

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

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Markers for Traditional Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: Based on the theory of traditional Chinese medicine quality markers (Q-Markers) and the framework of integrative pharmacology, this study enriches the research paradigm for the discovery and evaluation of Q-Markers, and proposes that Q-Markers linking component quality attributes and biological effect quality attributes serve as markers of the critical quality attributes (CQAs) of traditional Chinese medicine. It clarifies the identification pathway, analytical methods, and principles for quality standard establishment of traditional Chinese medicine Q-Markers, providing research support for the construction of a whole-process quality evaluation system based on Q-Marker theory and the supervision of traditional Chinese medicine quality control.

Key words: quality marker; integrative pharmacology; component quality attributes; biological effect quality attributes; quality standard

中药质量是保证中药材、制剂与临床安全有效的基础, 中药质量科学评价是中药现代化与国际化进程的关键核心。现行经验质控、指标质控与多成分整体质控混合的中药质量控制模式, 面临着药效质量信息关联不足、量效关系评价脱节、质量属性

指标未能覆盖原料到终产品全流程等多重挑战。

刘昌孝院士^[1]2016 年提出的中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 概念, 对引领中药质量研究方向, 促进中药现代化发展具有重要意义^[2-3]。Q-Marker 理论为连通中药的化学成分、生物活性、

收稿日期: 2026-08-05

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2023YFC2308200); 国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目 (U25A20167); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项 (ZXKT25041)

作者简介: 王海波, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药效物质分析评价。E-mail: whb_email@126.com

***通信作者:** 许海玉, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药整合药理学。E-mail: hy_xu627@163.com

张铁军, 研究员, 主要从事中药新药研发及中药大品种二次开发。E-mail: zhangtj@tjpr.com

临床功效提供了创新指引, 相关研究有力推动了中药质量研究从“找成分”向“找功能标志物”转型, 中药质量评价从“单一成分控制”向“功效关联的多维质量控制”范式转型^[4-6]。《中药质量标志物研究技术指南》团体标准的发布标志着该领域进入规范化研究阶段^[7]。

张铁军等^[8]结合中药的基本属性和临床作用特点, 从质量要素的传递与溯源、化学成分与“药性”及“药效”两方面的关联关系、基于植物亲缘学及生源途径的成分特有性分析等角度, 提出中药 Q-Marker 研究的思路、方法与研究路径, 建立完善中药质量研究的集成模式和研究路径, 推动 Q-Marker 研究创新发展。许海玉等^[9]概括 Q-Marker 研究的关键科学问题, 是力求以少量代表性成分定性、定量表征中药整体质量属性及其生物效应。建立既能与中药整体质量、又能与中药整体生物效应进行定性和定量关联的 Q-Marker, 并确证 Q-Marker 对整体生物效应的贡献度, 为 Q-Marker 研究提供新视角。

当前 Q-Marker 研究多以药材或终产品为分析对象, 以生物效应型候选 Q-Marker 发现为研究重点, 尚未全面覆盖 Q-Marker 核心属性原则^[10-12], 更难以回应关键质量属性 (critical quality attributes, CQA) 从何而来、变异节点在何处的问题。如何发现并确证 Q-Marker, 全面表征中药预期性能或质量一致性, 并形成以 Q-Marker 为抓手、以 CQA 为内核的全过程研究体系, 是中药质量研究创新发展的关键, 也对 Q-Marker 的发现范式和确证体系提出了更深内涵和更高标准要求。

本文以中药 Q-Marker 发现与评价技术路径为主线, 结合整合药理学倡导的“三三五”研究模式 (3 种药效物质形式、3 种作用途径、5 个研究步骤整合关联)^[13], 探讨从化学物质静态评估转向全过程溯源动态评价、CQA 导向的 Q-Marker 研究范式升级路径, 系统梳理中药全链条追踪、多模态融合表征的全过程质量状态评价、构建整合质量标准体系的策略方法与技术路径。

在中药特有自然属性理论层面上筛选辨识种质/基原标识型、栽培/生态响应型、采收/加工转化型、炮制/生产传递型 4 种类别的成分质量属性候选 Q-Marker。按照中药 3 种物质形式、3 类作用药理学特征, 明确生物效应质量属性候选 Q-Marker。中药作为自然物料, 个体质量差异波动大, 成分质量属性和生物效应质量属性都是关系中药安全性、有

效性和质量一致性的 CQA。同时表征成分质量属性和生物效应质量属性的 Q-Marker 就是候选 CQA 标志物 (CQA-Q-Marker)。再结合物料属性、生产过程及终产品状态的过程分析评估^[14], 经过分析方法适用性、经济性与分析程序验证, 确定 CQA-Q-Marker 及相应评价标准与控制策略。整体研究路径示意图 1。

1 关联整体成分质量属性的候选 Q-Marker 辨识

中药材成分质量属性的影响因素可归纳为一条从基原到成品的影响传递链: 遗传种质 (先天基础)-生态环境 (道地性)-栽培管理 (人为调控)-采收加工 (积累时间与初加工)-炮制 (物理化学转化)-生产加工 (转移转化)。每一环节的变异都会在最终化学成分谱上留下偏离印迹, 都可能造成成分质量属性的波动或偏移。研究范式需要转向动态过程溯源, 对 Q-Marker 分类重构, 并按其成长应用环节的关联属性重新分类。通过多成分测定、指纹图谱、关联分析、聚类分析等方法, 确定能够表征中药成分质量属性偏移的多个化学成分或组分。

1.1 种质/基原标识型候选 Q-Marker

遗传与种质因素 (品种、品系、生态型) 决定了药材次生代谢产物的基本组成谱。种质/基原 Q-Marker 的核心价值在于区分物种真伪与种质优劣, 其差异限度也为质量偏移风险质控提供了参考。杜倩倩等^[15]采用指纹图谱结合化学模式识别方法, 从质量传递与溯源, 植物亲缘性及化学成分的特有性、有效性及可测性等方面对白芍进行分析, 筛选出芍药苷、氧化芍药苷等 8 种成分可作为区别不同种质白芍的 Q-Marker。田芳等^[16]采用 HPLC 特征图谱结合化学计量分析, 发现 2 种基原蒲黄的差异性化学成分, 为蒲黄质量控制提供依据。

1.2 生态/栽培响应型候选 Q-Marker

道地产区的土壤类型、水质、光照、温湿度、微生物群落等生态因子, 通过影响植物次生代谢的“逆境胁迫”强度, 塑造药材的内在质量属性和外观性状, 造就了独特的道地品质特点。人工种植中的施肥种类与用量、灌溉、病虫害防治方式、生长年限等因素, 同样直接影响药材的代谢平衡与活性成分积累。相关候选 Q-Marker 的含量波动能够反映生态环境 (道地产区、土壤微生物、气候因子) 和栽培种植过程驱动因素的影响, 是“道地性”品质的化学标志。徐佳等^[17]通过含量比较、指纹图谱构建和多元统计分析, 发现环境因子通过影响基因表

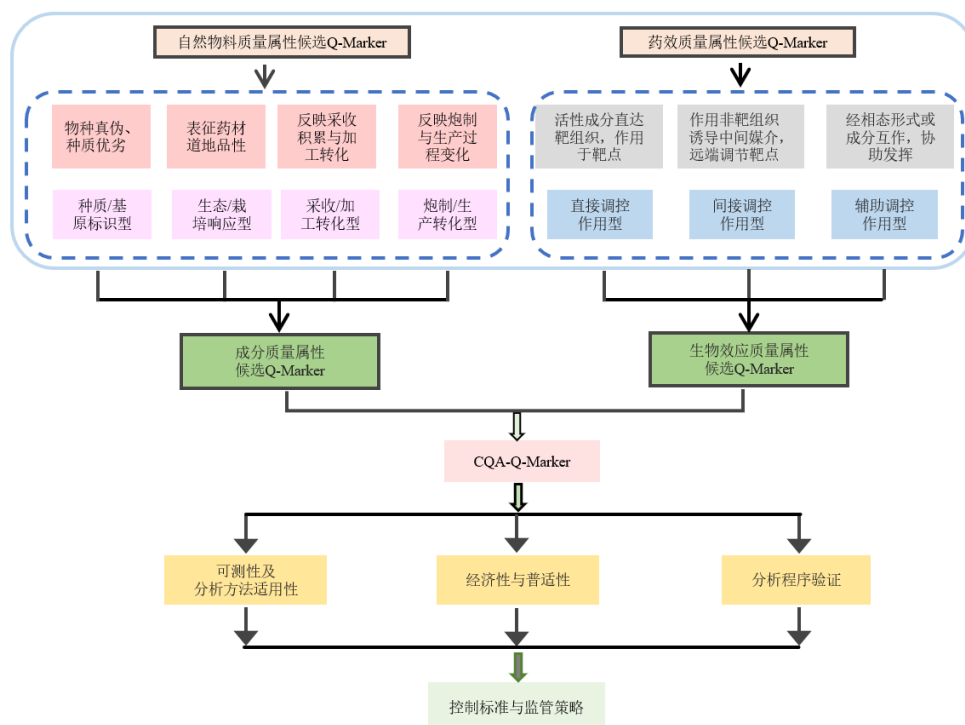


图 1 中药 CQA-Q-Marker 发现与质量控制研究路线图

Fig. 1 Research roadmap for discovery and quality control of TCM CQA-Q-Marker

达而影响有效成分的积累，并确定区分不同产区三七药材质量的候选 Q-Marker。

1.3 采收/加工转化型候选 Q-Marker

采收期决定于药材的发育阶段和代谢物积累峰值，需根据“时间-成分积累”动态过程确定最佳质量采收时间窗。产地加工方式（干燥温度、发汗、硫熏等）可能决定成分的分解、转化方向与程度，直接造成药材化学质量偏移。薛佳等^[18]采用 UHPLC-QTRAP-MS-MS 技术，研究发现淫羊藿的 50 种活性成分积累规律存在差异性，药材活性成分综合质量可通过特征黄酮类成分含量来表征。连翘的“青翘”与“老翘”因采收期不同，化学成分存在显著差异，连翘苷、连翘酯苷 A、芦丁和连翘酯素 4 个成分被确定为差异性评价的候选 Q-Marker^[19]。

1.4 炮制/生产转化型候选 Q-Marker

部分原型成分在加工过程中发生转化，加工工艺影响成分转化率进而影响药材最终质量情况。采用 QTOF 与 QQQ MS/MS 方法分析，发现附子炮制后乌头碱、新乌头碱等毒性双酯型生物碱含量显著降低，而单酯型或醇胺型生物碱相应增加^[20]。采用 LC-TOF/MS 方法分析，发现女贞子蒸制过程中女贞苷 G13、女贞次苷成分发生降解与转化^[21]。

2 生物效应质量属性候选 Q-Marker 辨识

整合药理学、间接药理学等理论^[22]阐明，中药成分通过直接调控作用、间接调控作用和辅助调控作用发挥效应。直接调控作用是指活性成分或其代谢产物到达靶组织后，直接作用于相关分子靶点并调节病理过程。间接调控作用是指药物成分作用于非靶组织，通过诱导产生中间媒介物质进一步调节远端靶组织。辅助调控作用则是指某些成分本身不直接发挥主要药效，而是通过成分间药物代谢相互作用，或借助中药相态物质等特殊物质形式，改变其他活性成分的吸收、代谢、转运及体内暴露，从而协助其发挥药效。

按照 Q-Marker 的有效性和复方配伍原则，构建能够反映中药各种形式生物效应质量的辨识与评价体系，使质量控制从含量合格走向功能达标。原型、代谢物和未吸收 3 类物质形式的间接或辅助调控作用 Q-Marker 研究是其中的难点问题。鉴于当前研究缺乏时空维度信息、跨器官协同调控机制尚不清晰等问题，可通过构建虚拟计算生命系统，为中药方剂疗效机制的科学阐释提供创新发展支撑^[23]。针对中药效应途径形式、物质基础及作用特点，分主次、分层级构建 3 种生物效应属性 Q-Marker 的测定评价方案。中药 Q-Marker 多维度评价研究体系示意图 2。

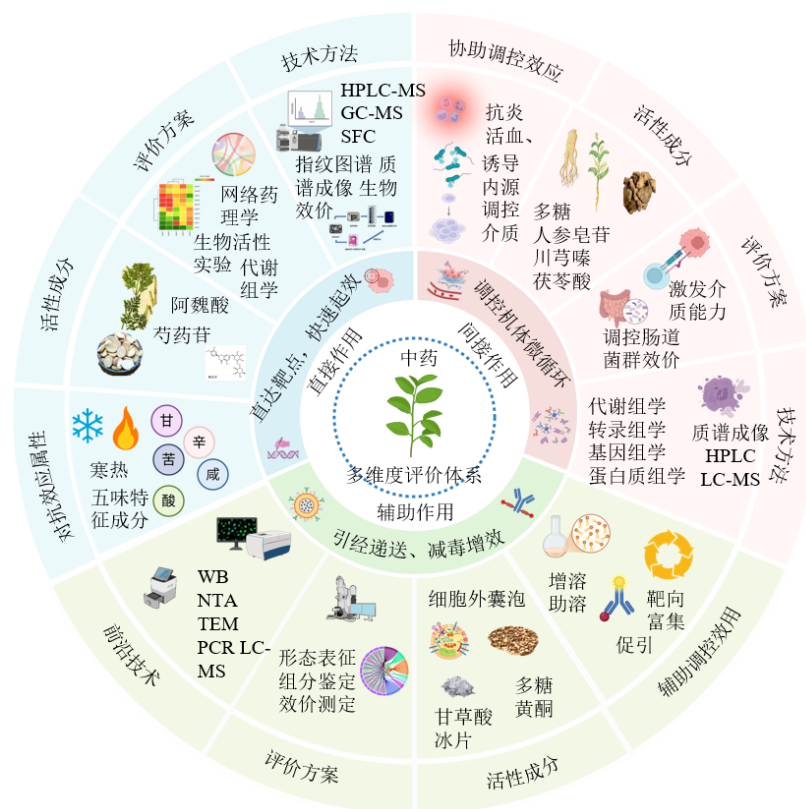


图 2 生物效应质量属性候选 Q-Marker 多维度评价示意图

Fig. 2 Schematic diagram of multi-dimensional evaluation of candidate Q-Marker for biological effect quality attributes

2.1 直接调控作用属性候选 Q-Marker 辨识

直接调控作用 Q-Marker 研究多采用物质成分群+靶点机制协同发现的研究模式。其 Q-Marker 的辨识策略,以直接有效性为根本,围绕“入血成分”“靶组织分布”“靶点直接结合”3个关键环节,根据“药效-靶点-成分”的明确因果关系展开研究。以原型或代谢物达靶起效的成分即为直接调控作用效应候选 Q-Marker。直接调控作用的候选 Q-Marker 辨识模式见图 3。

孟晓伟等^[24]构建“物质成分-功效作用-临床证候”关联的 Q-Marker 研究评价体系,筛选出与葛根、粉葛两种药材核心功效关联的候选 Q-Marker—葛根素、大豆苷元、多糖,为生物效应质量评价提供参考。Wu 等^[25]采用 UPLC-ESI-Q-TOF-MS 结合血清药物化学解析南柴胡抗抑郁作用,发现柴胡皂苷元 G 等活性代谢产物对应的柴胡皂苷 SSd 等原型成分可以作为其 Q-Marker。

2.2 间接调控作用候选 Q-Marker 辨识

淫羊藿苷能够上调下丘脑促性腺激素释放激素的分泌,进而促进垂体促性腺激素分泌,最终增强性腺合成睾酮或雌激素的能力^[26]。黄芪多糖促进肠

道菌群产生吲哚乳酸,入血后改善脂肪细胞衰老^[27]。人参、枸杞、灵芝、茯苓等中药多糖类组分通过肠道菌群介导转化,促进短链脂肪酸的生成,进而激活宿主不同信号通路,改善脂肪细胞衰老、实现免疫调节和代谢改善作用^[28-34]。小檗碱促进肠道菌群产生更多的丁酸,吸收入血后发挥降低血脂和血糖的作用^[35]。细胞外囊泡作为细胞间通信的纳米级载体,成为揭示中药间接调控机制的新维度因子。

间接调控作用 Q-Marker 辨识应遵循“药物成分-非靶中间组织-媒介物质-远端病灶”的调控路线,以中间媒介物质为关键线索,采用功能效用导向、中间媒介溯源、组学联动确证的研究策略。研究辨识模式见图 4。从媒介物质的产量出发,监测给药后引起相应介质水平动态变化的关联成分,判定为候选 Q-Marker。

2.3 辅助调控作用候选 Q-Marker 辨识

辅助调控作用途径主要分为 2 类。一类是经由中药相态物质形式,主要指由非共价相互作用形成的超分子聚集体,以及中药来源细胞外囊泡样颗粒、自组装纳米颗粒等具有特定物理形态的物质^[36],实现原药物成分溶解、载药、释放与吸收转运过程的特殊

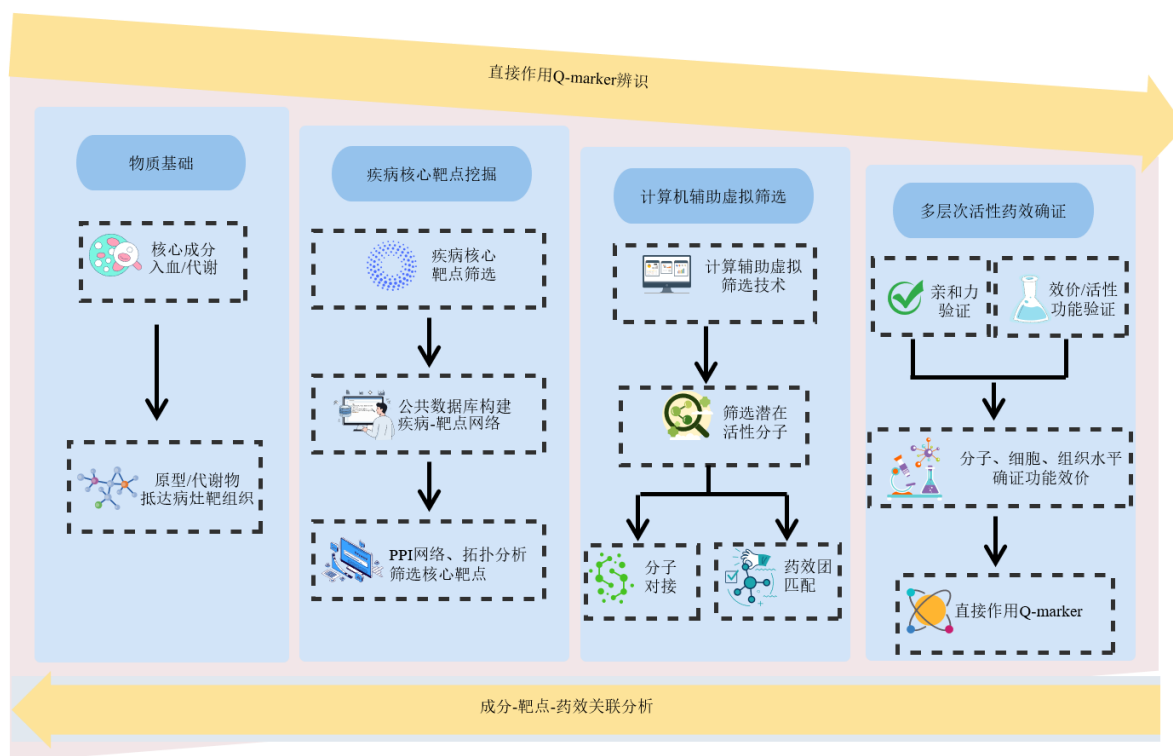


图 3 直接调控作用的候选 Q-Marker 辨识模式

Fig.3 Candidate Q-Marker identification pattern for direct regulatory effects

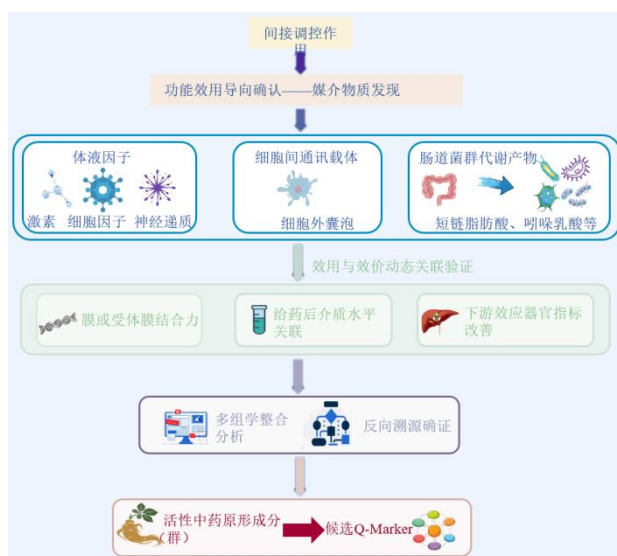


图 4 间接调控作用的候选 Q-Marker 辨识模式

Fig. 4 Candidate Q-Marker identification model based on indirect regulatory effects

变化。甘草酸通过自组装机理形成胶束或凝胶结构发挥增助溶作用；与附子乌头碱类毒性成分形成复合物，延缓吸收而减毒^[37-38]。生姜中 6-姜辣素通过保护黏膜和抑制氧化应激，减轻半夏刺激性毒性^[39]。桔梗皂苷 D 通过增加肺癌细胞对化疗药

物的摄取，并影响细胞缝隙连接通讯功能，发挥对阿霉素的导引上行作用^[40]。龙脑高度脂溶性，瞬间提高血脑屏障通透性，引药入脑^[41]。柴胡在部分方剂中作为引经药，柴胡皂苷 a 利用其肝肠循环特征，将药力引入肝胆经^[42]。另一类是通过改变药代动力学过程实现，包括影响代谢酶改变成分在体内的代谢过程、改变屏障通透性、抑制外排转运体、诱导吸收转运体。

辅助调控作用 Q-Marker 的辨识发现研究，有助于丰富相应 Q-Marker 科学内涵^[43]。以关键活性物质成分相态、分布变化与代谢作用效用为核心评价点，建立辅助调控作用发现表征与评价体系，量化协同作用功效。对于相态物质，关键是定义其物理状态（粒径、电位、形态）和功能效价（组装效率、转运能力等）；对于成分-成分相互作用，定义其协同或拮抗代谢的作用强度关系。辅助调控作用候选 Q-Marker 辨识模式见图 5。

3 Q-Marker 评价体系构建

构建 Q-Marker 评价体系，首先是通过筛选确定能够同时表征成分质量与生物效应质量 2 种属性的关键 Q-Marker。Q-Marker 分类涵盖单体化学成分、大分子、成分群和超分子相态物质等多维物质形式，

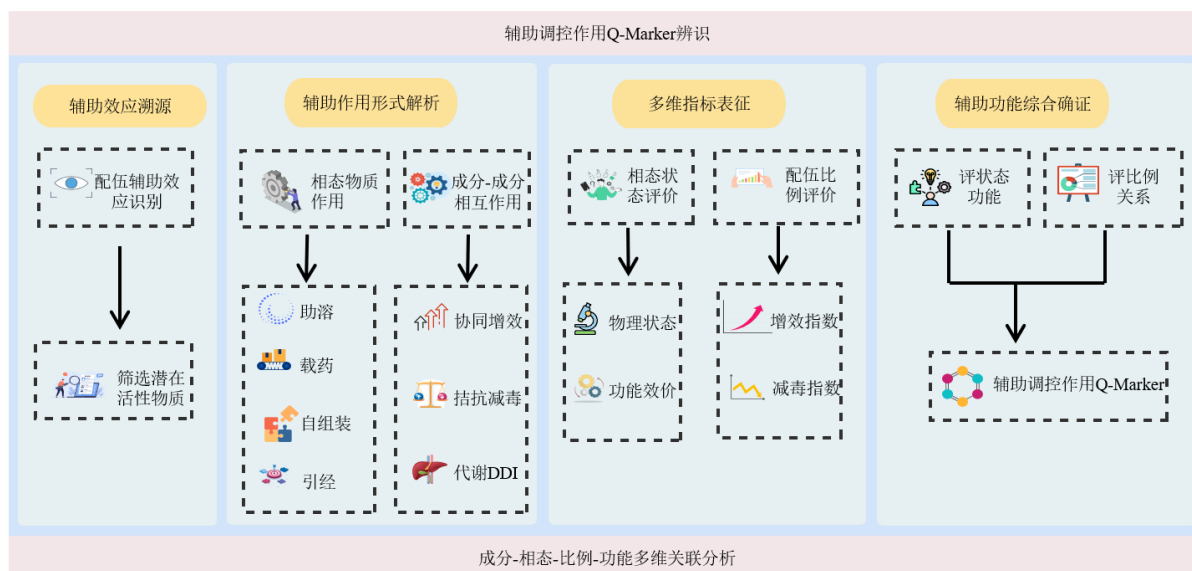


图 5 辅助调控作用的候选 Q-Marker 辨识模式

Fig. 5 Candidate Q-Marker identification model based on auxiliary regulatory effects

经过分析技术方案、分析方法适用性与分析程序验证,确定 CQA-Q-Marker 相应评价标准与控制策略。再评估由起始物料质量差异、生产加工过程影响因素共同形成的 CQA-Q-Marker 偏移的控制评价体系。

3.1 Q-Marker 评价技术方法

3.1.1 小分子 Q-Marker 评价技术

(1) 高效液相色谱及联用技术的多成分评价方法: 高效液相色谱结合指纹图谱、多波长测定、一测多评、化学计量学等技术方案,可构建多成分评价测定的技术体系,实现中药材、复方和制剂质量评价^[44-49]。林伟雄等^[50]采用 UPLC 法结合一测多评、化学计量学评价 15 批五味子标准汤剂的 8 种成分含量,为制剂质量评价提供依据。刘凯昕等^[51]利用双波长 HPLC 技术建立金银花口服液中 12 种 Q-Marker 的定量方法。

王璨等^[52]采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)方法建立同时测定血浆中热毒宁注射液 13 个潜在 Q-Marker 含量的方法,并用于大鼠体内血药浓度测定及药动学研究,以证明其体外-体内传递过程的可测性。吴彩胜等^[53]构建了草药-体内化合物-靶点-通路综合分析网络,整合多种技术,验证确定了 15 种潜在 Q-Marker 的定量 HPLC-MS/MS 分析方法,为 Q-Marker 筛选评价提供了可行的研究策略。

(2) 气相色谱及联用技术的多成分评价方法: 采用气相色谱及其联用技术(GC-MS),结合指纹图

谱、化学计量学等技术方法可以对挥发性 Q-Marker 成分构建评价体系。杨怡琴^[54]采用气相色谱-质谱联用法、超高效液相色谱法研究薄荷挥发油提取过程中挥发油、芳香水及水提液的化学成分含量变化。吴丽等^[55]利用衍生化 GC-MS 法测定油酸、亚油酸及硬脂酸的含量,实现了动物药 Q-Marker 测定。

(3) 小分子成分群的评价研究: 结构相似的一类小分子成分,如总黄酮、总蒽醌、总皂苷、总生物碱等,可能具有相似的药效作用,在质量评价中可以成分总量来作为评价指标,采用分光光度法测定成分总量,或采用色谱方法分类测定各成分含量再加和评价。杨悦等^[56]通过相关性分析筛选出甘草总黄酮可作为美白活性的潜在 Q-Marker,采用比色法测定总黄酮含量。张磊等^[57]基于近红外光谱技术的生产过程分析技术体系,在生产过程中对益气复脉(冻干)Q-Marker 实施监控,为药品生产全过程的质量评价提供技术支撑。彭璐等^[58]建立菊花近红外光谱定量分析模型,实现 3 种 Q-Marker 在线快速测定。

3.1.2 大分子 Q-Marker 评价技术方法 多糖、蛋白、脂质等大分子 Q-Marker 评价,除了采用分光光度法、色谱、质谱技术对其进行定性、定量分析外,还需要对整体化学轮廓进行综合评价判定。如糖类成分群,可采用紫外-可见分光光度法测定总多糖含量,采用尺寸排阻液相色谱测定表征相对分子质量分布。测定分析技术方法上,可利用色谱、光谱、

指纹图谱技术获取丰富的组分构成信息,并通过主要成分群组的构成类型和相对比例研究,结合系统聚类分析、主成分分析等统计方法确定关键指标,实现中药质量稳定性和一致性的综合评价。刘梦云等^[59]采用 HPLC-ELSD 法测定了盐巴戟天中 6 种寡糖 Q-Marker 成分的指纹图谱和限定的总寡糖含量比值。

3.1.3 中药相态物质 Q-Marker 评价技术方法 中药相态 Q-Marker 评价需要明确这些成分的纳米尺度物理结构、形貌性质和相态行为,拓展到微纳结构表征的研究范式。借鉴引入胶束状态、相变流变学指标、热力学参数、促渗速率指标进行评价^[36];采用动态光散射仪(dynamic light scattering, DLS)、纳米颗粒追踪分析(nanoparticle tracking analysis, NTA)评价粒径范围与粒径分布均匀度,纳米流式细胞术、纳米颗粒追踪分析浓度/产量;透射电子显微镜(transmission electron microscopy, TEM)评价形态与完整性。采用多尺度物性分析技术,建立相态物质的物理指纹。淫羊藿多糖等组分形成的纳米超分子相态评价,是采用 DLS 测定组分形成的胶体粒径及 Zeta 电位,电子显微镜观察微观形态特征,丁达尔效应评价成分形成的胶体性质^[60]。

3.2 质量标准体系构建原则

中药质量控制体系建设,需要引导 Q-Marker 研究从研究发现转向可执行的控制策略,从分析可测转换为方法适用性确认,从候选指标转换为接受标准或趋势边界。并遵循可测性、经济性的质量标准构建原则,具备在实际生产场景应用操作性。应明确 Q-Marker 评价与质量标准制定的关系,完成从研究发现到可执行标准的转化;构建 Q-Marker 质控体系与药品监管的关系,为科学监管提供充分、可靠的依据。

3.2.1 可测性原则 根据 Q-Marker 成分性质及辨识确认的研究过程,建立满足方法专属性、重复性、稳定性、精密度与适用性要求的评价方法。

3.2.2 经济性原则 基于 Q-Marker 建立质量标准时, Q-Marker 应追求“最少组合”原则;分析方法应具备操作简单、价格低廉、经济实用、具有普适性等特征。采用经济、简便的方案,降低生产与监管成本。

3.2.3 有效性关联原则 Q-Marker 的选择还必须与产品质量风险控制、临床疗效及价值判断、制剂

性能或稳定性研究紧密关联。候选成分还需要在传递过程中保持适当浓度。一个成分即便在药材中具有强活性,若在制剂过程中大量降解,其作为 Q-Marker 的可能性也要大打折扣。

4 从“经验质控”到“精准质控”的质量标准升级路径

中药质量评价标准升级路径,本质是将质量标准从控制药材长什么样、含什么,升级为定义评价药材能做什么、效力多强,并保持安全、有效、质量一致性。规划从“经验质控”(1.0 时代)到“化学含量检测”(2.0 时代),再到“功能效价快检可控”(3.0 时代),最终迈向“自动智造”(4.0 时代)的四级标准升级路径。建立能够真实评价中药有效、安全、质量均一的新型质量标准体系。

中药质量标准升级转型过程,首先是实现评价对象从单一指标成分转变到多形式 Q-Marker 群(单体成分、大分子、成分群、相态物质)。评价维度从化学成分数量信息转变到化学质量信息+生物效应质量评价。保留并提升经验质控指标。化学成分鉴别评价部分,在不增加甚至降低成本的前提下,将质控指标从某些成分扩展到关键成分群组,提高质量控制的信息量。引入商业化试剂盒或关联数学分析模型,增加功能效价快检。评价模式从终端检验转变到全过程溯源(药材→饮片→提取物→制剂→体内暴露),最终过渡到全过程智造控制,实时监测 CQA 的变化过程。最终利用人工智能辅助构建多准则决策框架体系,渐次制定组合分析、智能决策的中药质量评价技术方案。基于 Q-Marker 研究评价体系的中药质量标准升级路线见图 6。

5 总结与展望

系统生物学与化学生物学赋能推动了 Q-Marker 研究^[61]。Q-Marker 理论从药材质量控制角度反向推动中药药效物质基础及其系统作用机制研究。根据中药组分多成分、多途径、多靶点、多组合的作用模式,构建能够同时覆盖君药直接调控作用、臣药间接调控和佐使药辅助调控作用的 Q-Marker 质控体系。推动中药质量评价研究向功效质量关联转型^[62]。这不仅是提升中药质量控制科学化水平的必然要求,更是实现中医药现代化和国际化的关键一步。

随着中药药效物质形式拓展至大分子聚合物和超分子相态物质,中药质量标准构建也升级为多

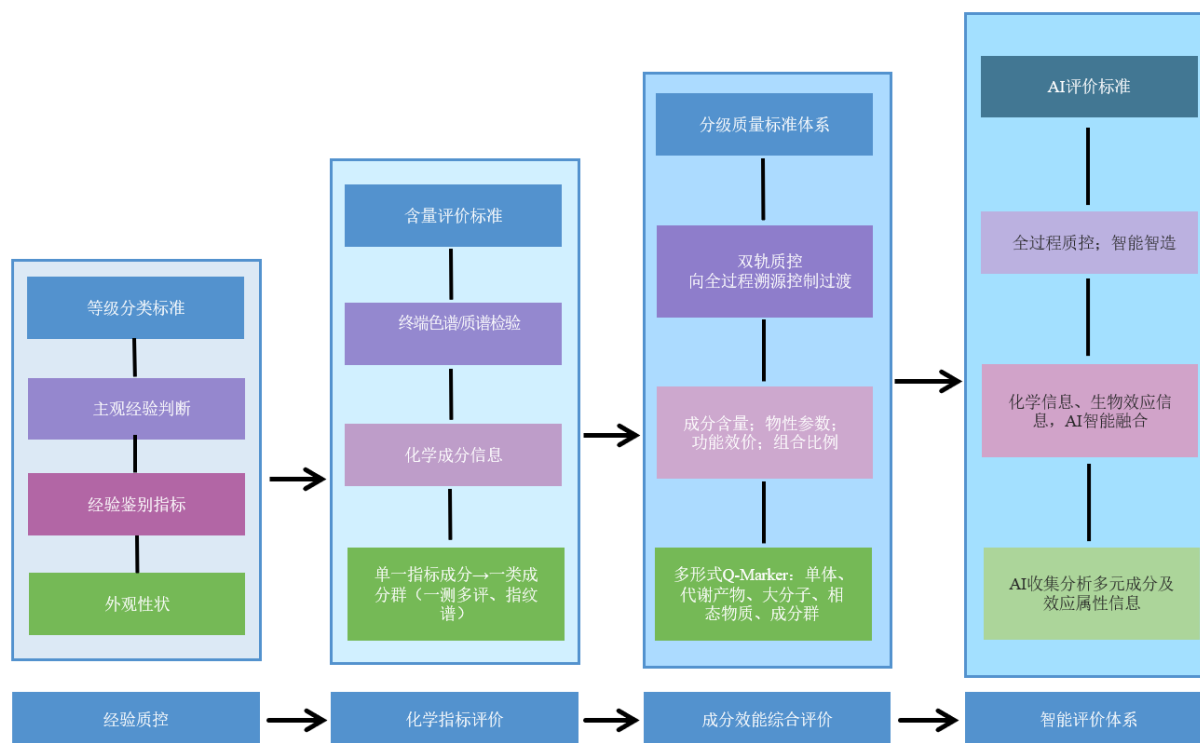


图 6 基于 Q-Marker 理论的质量标准升级路径

Fig. 6 Upgrading route map for TCM quality standards based on Q-Marker theory

元物质形式的系统功能评价范式。要适应不同物质特征的多元表征形式，物性表征技术、功能效价评价技术、时空分布技术等与色谱、质谱技术共同构成一个多层次、多维度的方法矩阵：色谱解决化学成分问题，物性技术解决物理形态问题，效价技术解决功能作用强弱问题。

5.1 现有研究的局限性

从 3 种作用效应视角审视 Q-Marker 辨识的研究进展，可以明确直接调控作用型候选 Q-Marker 的研究路径已经走通，间接调控作用型候选 Q-Marker 的技术范式正在形成，辅助调控作用型候选 Q-Marker 的方法论框架尚待构建。当前对成分-成分关联性和成分组合-时空变化-生物效应关联等研究还不够深入，很多 Q-Marker 研究只证明了有效性关联，却未明确精准的量效关系。特别是间接调控作用的量效曲线难以准确建立，原型成分含量与最终药效之间可能呈 S 型曲线或窗式效应，远较直接调控作用的线性量效关系复杂。基于 Q-Marker 理论实现全产业链产品质控应用还需要更多学者共同攻关。复方中多类 Q-Marker 同时存在（如单体成分+多糖+相态物质），或同一成分可作为不同效应属性 Q-Marker，对整体疗效的贡献权重界定不

清，这些都对未来 Q-Marker 研究模式提出了更高要求。

现有研究还存在着多种技术手段与方法瓶颈，间接调控作用需要繁琐的体内验证，细胞外囊泡、自组装纳米颗粒等相态物质物理稳定性差、表征标准缺失、功能效价与物性参数的关联不明确、缺乏相关对照品与标准物质等。

5.2 中药多维质量评价发展方向

建立中药多维质量评价体系的核心问题，是建立一个既能反映中药整体性与复杂性，又具备可操作性和临床关联度的 Q-Marker 质量评价体系。需要实现化学评价向功能评价延伸、体外研究向体内过程深化、总成分向局部时空动态分布拓展 3 个研究方向的突破。建立物性-化学-效价三维质量标准框架，对每类物质形式设定对应的质控指标和测定方法，并采用分层实施策略（必检/型式检验/功能检验），平衡科学性与可操作性。增设用于表征辅助调控作用功能的评价维度，量化辅助调控作用效价，使 Q-Marker 筛选评价能够覆盖各类成分完整贡献。

5.2.1 基于 PK-PD 关联的 Q-Marker 体内过程动态监测 Q-Marker 的质量不仅取决于其在药材或制剂中的含量（化学质控），更取决于其进入体内后能

否在靶器官达到有效暴露水平并产生预期的药效动力学效应。基于 PK-PD 关联的 Q-Marker 体内过程动态监测,能够实现从静态含量到动态效能的评价跨越。将化学物质多模态谱(谱)、多维度生物功能效价(效)、体内过程与传递全过程溯源(代)三个维度有机整合,构建覆盖中药物质-功能-过程全链条的“谱-效-代”三位一体的质量评价体系。

5.2.2 人工智能辅助的 Q-Marker 评价平台构建随着系统生物学、纳米材料、大数据、人工智能等前沿学科的推动,人工智能与多组学技术深度融合,驱动 Q-Marker 的发现进入了智能化发现新阶段^[63],涵盖规则模型、机器学习、深度学习及多组学数据整合策略。人工智能技术联合多组学技术,从基因组、转录组、蛋白质组和代谢组多层次构建中药的全局作用网络,预测并揭示关键的间接调控靶点,实现基于体外化学成分信息关联分析评估体内内源性物质群动态响应过程。利用可识别的科学关联网络,实现 Q-Marker 的高通量发现评价。

人工智能技术还能够驱动构建体内代谢指纹与药效作用的定量关联网络,优化间接和辅助调控作用型候选 Q-Marker 的预测精度。推动建立“体外模拟-计算预测-体内验证”三位一体的 Q-Marker 发现与确证技术链,将大幅缩短研究周期并降低成本,为系统预测中药成分的体内物质群提供更高效、创新的研究方法^[64]。

6 结语

基于 CQA 理论视域下的中药多维 Q-Marker 质量评价范式,其核心要义可概括为成分质量和生物效应质量关联的 CQA 为根本导向,化学质量与功能双轨辨识方法为技术支撑,方法适用性和程序验证为准则,多层次 Q-Marker 为物质基础,全过程传递溯源为质控网络,分层分级的可操作标准为表达形式。这一范式实现了中药质量标准从有没有、有多少到全面评价安全性、有效性和一致性的范式跃迁,为中药精准质控和全过程监管提供了方法论。

通过上述各方向系统性攻关研究,中药 Q-Marker 研究有望完成从成分含量达标到功效稳定可控的范式跃迁。丰富发展以 Q-Marker 为核心的多维评价体系,能够为中药质量评价与创新发展提供理论支撑与创新路径,为中药现代化和国际化提供坚实的科学基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, et al. A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.
- [3] Zhang T J, Bai G, Liu C X. Innovation theory, technical methods and industrial application of quality marker of traditional Chinese medicine, [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(1): 84-86.
- [4] 程友斌,吴悦晗笑,王颖,等. 基于 UPLC-MS/MS 和网络药理学分析经典名方广枣三味汤治疗冠心病的药效物质和质量标志物(Q-Marker) [J]. 药物评价研究, 2026, 49(2): 497-511.
- [5] 徐园园,王明慧,魏永利,等. 中药质量标志物(Q-Marker)的科学计量分析 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1297-1308.
- [6] 段成思,刘志勇,史兰云,等. 中药质量标志物多维度评价体系的构建与应用: 化学、生物及整合分析视角 [J]. 中草药, 2025, 56(22): 8395-8402.
- [7] 中华中医药学会《中药质量标志物研究技术指南》编写组. 中药质量标志物研究技术指南 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2249-2252.
- [8] 张铁军,王杰,陈常青,等. 基于中药属性和作用特点的中药质量标志物研究与质量评价路径 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1051-1060.
- [9] 许海玉,侯文彬,李珂,等. 基于整合药理学的中药质量标志物发现与应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 1-8.
- [10] 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.
- [11] 于子轩,梁绿圆,李梦丹,等. 旋覆花化学成分、药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析 [J/OL]. 辽宁中医药大学学报, (2026-09-28)[2026-10-12]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1543.R.20260421.1651.004>.
- [12] 火统鹏,王辰玥,李泽昱,等. 基于药材-饮片-标准汤剂-流浸膏剂-血清样本质量传递过程的白芷质量标志物研究 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3089-3098.
- [13] 许海玉,杨洪军. 整合药理学: 中药现代研究新模式 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 357-362.
- [14] 钱忠直,于江泳. 质量属性导向的中药质量控制范式变革 [J]. 中草药, 2026, 57(17): 6661-6668.
- [15] 杜倩倩,张铁军,谢冬梅,等. 基于指纹图谱结合化学模式识别法对不同种质白芍质量评价 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3292-3301.
- [16] 田芳,张英,吴孟华,等. HPLC 特征图谱结合多模式

- 识别及熵权 TOPSIS 法的不同基原蒲黄药材质量评价 [J]. 中草药, 2025, 56(4): 1377-1384.
- [17] 徐佳, 张照宇, 张泽修, 等. 多维指标和生态因子关联分析揭示不同产区三七药材质量的关键驱动因子 [J]. 药学报, 2025, 60(7): 2352-2366.
- [18] 薛佳, 陈海杰, 周永逸, 等. 基于 UHPLC-QTRAP-MS/MS 的淫羊藿中多元活性成分动态累积的分析与评价 [J]. 分析测试学报, 2023, 42(8): 907-919.
- [19] 薛柯, 苏亚菲, 韩紫岩, 等. 基于谱-效关联分析筛选青翘和老翘抗炎活性差异的质量标志物 [J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(11): 966-976.
- [20] 甘佳攀, 徐鑫, 邹佳芬, 等. 基于 QTOF 与 QQQ MS/MS 的樟帮附子(临江片)炮制前后差异性成分分析 [J]. 分析测试学报, 2026, 45(4): 680-690.
- [21] 张学兰, 宋梦晗, 姜秋, 等. 女贞子炮制前后环烯醚萜苷类成分转化机制研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(12): 2602-2604.
- [22] 王伽伯, 肖小河. 中药的间接调控作用与间接作用型中药的创新发展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5443-5449.
- [23] 许海玉, 李森, 滕丹, 等. 中医药数字人: 中药整合药理学 2.0 的创新引擎 [J]. 中国中药杂志, 2026, 51(16): 4517-4536.
- [24] 孟晓伟, 杨真真, 吴文婷, 等. 葛根、粉葛不同功效的药效物质基础、作用机制及随效质量标志物分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(18): 269-281.
- [25] Wu S, Li H M, Bing Y F, *et al.* *Bupleurum scorzonnerifolium*: Systematic research through pharmacodynamics and serum pharmacchemistry on screening antidepressant Q-Markers for quality control [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 225: 115202.
- [26] Sánchez-Gutiérrez M, Izquierdo-Vega A J, Madrigal-Santillán E O, *et al.* Icarin as a treatment proposal in mammalian reproduction [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(9): 1104.
- [27] 包义扬, 李明晓, 高鑫蕊, 等. 黄芪多糖通过吡啶乳酸改善自然衰老小鼠脂肪组织衰老 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(22): 5998-6007.
- [28] Luo H Y, Fang J, Zhang W H, *et al.* Dissecting the anti-obesity components of ginseng: How ginseng polysaccharides and ginsenosides target gut microbiota to suppress high-fat diet-induced obesity [J]. *J Adv Res*, 2025, 75: 811-828.
- [29] Guo C L, Guo D D, Fang L, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide modulates gut microbiota and immune cell function to inhibit inflammation and tumorigenesis in colon [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 267: 118231.
- [30] Sun C X, Su J, Wang J R, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide increases thermogenesis and energy metabolism through modulation of the gut microbiota to confer resistance to cold temperatures [J]. *FASEB J*, 2024, 38(17): e70010.
- [31] 李小欢. 基于网络药理学和代谢组学的黄芪和人参质量评价及人参多糖研究 [D]. 天津: 天津大学, 2022.
- [32] 冯翠萍, 荣伟雅, 魏欣, 等. 灵芝多糖的结构特征与免疫调节机制研究进展 [J]. 山西农业科学, 2026, 54(2): 1-10.
- [33] 张越, 孙明杰, 段雨婷, 等. 茯苓多糖对脾虚大鼠免疫功能 and 肠道菌群调节作用的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(10): 5474-5480.
- [34] Chang C J, Lin C S, Lu C C, *et al.* *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7489.
- [35] Wang Y, Shou J W, Li X Y, *et al.* Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism [J]. *Metabolism*, 2017, 70: 72-84.
- [36] 徐少华, 许晚霞, 刘月涛, 等. 中药相态与药效: “一物多效” 中药质量标志物研究策略 [J]. 药学报, 2026, 61(4): 1072-1084.
- [37] 侯晓桐. 甘草酸的量效应对黄酮类成分增溶促吸收特性的影响研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2025.
- [38] 毛莹莹, 栗焕焕, 任晓亮. 附子-甘草药对配伍研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2021(1): 119-127.
- [39] 金羊平. 生姜中姜辣素类成分对半夏、掌叶半夏毒性的解毒机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [40] 许严伟, 耿胜男, 王越华, 等. 桔梗皂苷 D 对阿霉素治疗小鼠肺癌的导引机制 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(6): 1480-1489.
- [41] 程红艳, 陶稳稳, 陶文康, 等. 冰片“引药上行”作用及剂型研究进展 [J]. 药学研究, 2024, 43(6): 586-593.
- [42] 周添慧. 柴胡高极性部位通过 TGR5/GLP-1 通路改善代谢相关脂肪性肝病大鼠糖代谢紊乱机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2025.
- [43] Li J M, Zhang Y L, Jin T, *et al.* Advanced pharmaceutical nanotechnologies applied for Chinese herbal medicines [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(31): e00167.
- [44] 涂杨丽, 戴祥洁, 肖胜佳, 等. 基于指纹图谱、网络药理学及含量测定的血必净注射液质量标志物预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(18): 4885-4897.
- [45] Fu J J, Li X Y, Wang Y K, *et al.* Fingerprint analysis and quality marker identification of Sanhuang Xiexin decoction based on integrated phytochemical and chemometric approaches [J]. *Biomed Chromatogr*, 2026, 40(6): e70477.
- [46] 张珺瑶, 汪诗沁, 栾仟仟, 等. 基于层次分析和灰色关联度的菊花水提物平肝降压质量标志物 (Q-Marker)

- 辨识及其含量测定 [J]. 药物评价研究, 2026, 49(6): 2032-2045.
- [47] 陈伟英, 陈秀萍, 邝晓岚, 等. 基于化学成分、指纹图谱和化学计量学筛选夏枯草的质量标志物及质量评价 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(11): 1751-1758.
- [48] 孙琳, 魏冰斌, 王瑛, 等. 基于质量标志物-热分析-电子感官技术联用的焦山楂炮制工艺优化及感官品质评价研究 [J]. 中草药, 2026, 57(3): 840-858.
- [49] 王常顺, 王晓蕾, 袁浩, 等. 基于 HPLC 指纹图谱、一测多评和化学计量学的白芷质量评价及硫熏标志物识别 [J]. 中国药品标准, 2026, 27(2): 132-145.
- [50] 林伟雄, 王寿富, 陈仕妍, 等. 多成分含量测定结合抗氧化活性的化学计量学分析筛选五味子标准汤剂质量标志物的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(3): 289-301.
- [51] 刘凯昕, 程传景, 田璐, 等. 基于抗炎作用的质量标志物的金银花口服液质量评价研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(11): 3469-3477.
- [52] 王璨, 王保和, 黄宇虹, 等. UPLC-MS/MS 同时测定大鼠血浆中热毒宁注射液 13 个潜在质量标志物及其药动学研究 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2653-2664.
- [53] Chen S M, Qi H, Zhu C Y, *et al.* Quality and composition control of complex TCM preparations through a novel “Herbs-in vivo Compounds-Targets-Pathways” network methodology: The case of Lianhuaqingwen capsules [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 213: 107650.
- [54] 杨怡琴. 基于质量标志物的薄荷挥发油提取方法评价及质量控制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2024.
- [55] 吴丽, 付传奎, 张子蒙, 等. 大黄虻虫丸动物药质量标志物的含量测定 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(11): 1720-1725.
- [56] 杨悦, 刘鸣畅, 杨艳歌, 等. 甘草提取物的生物功能评价及相关质量标志物预测 [J]. 沈阳农业大学学报, 2023, 54(1): 72-80.
- [57] 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.
- [58] 彭璐, 吴卫刚, 范荫荫, 等. 基于近红外光谱分析技术的菊花品种识别及 3 种质量标志物含量快速测定 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(4): 898-901.
- [59] 刘月恒, 戴国梁, 邵雪文, 等. 复方薤白胶囊质量标志物的可测溯源标准研究 [J]. 中国药房, 2026, 37(4): 444-449.
- [60] 黄斌, 杨艳君, 杨冰, 等. 淫羊藿多糖组分介导的自组装纳米粒对淫羊藿苷增溶促渗研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(23): 6505-6514.
- [61] 侯媛媛, 张曼, 姜民, 等. 系统生物学与化学生物学驱动中药关键质量属性研究 [J]. 中国药品标准, 2026, 27(1): 15-20.
- [62] 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.
- [63] 白钢, 侯媛媛, 丁国钰, 等. 基于中药质量标志物构建中药材品质的近红外智能评价体系 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 197-203.
- [64] 刘雪, 李遇伯, 刘雪珂, 等. 从体外到体内: 人工智能驱动的中药质量标志物发现与质量控制研究进展 [J]. 分析测试学报, 2026, 45(6): 1188-1195.

[责任编辑 王文倩]