

方证代谢组学策略驱动的中药质量标志物发现与应用

李秋晗, 孙 晖, 闫广利, 王喜军*

黑龙江中医药大学, 经方与现代中药融合创新全国重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘 要: 中药质量是保障临床疗效、维系产业发展的核心, 更是推动中医药传承创新与高质量发展的国家战略议题。刘昌孝院士从中医药体系特点出发, 创造性提出中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 理论, 系统界定中药质量评价的核心要素, 为中药质量服务临床与标准研究提供了全新视域。方证代谢组学遵循方证对应的中医药理论及临床实践, 整合系统生物学与中药血清药物化学的技术和方法, 一体化实现中医证候诊断与中药方剂效应精准评价, 在此基础上发现与临床疗效相关、体现方剂配伍、可追溯体内代谢和制备过程的中药药效物质基础, 解决证候生物学本质与中药方剂治疗内涵等关键科学问题, 成为 Q-Marker 发现的重要手段。中药 Q-Marker 提出 10 周年之际, 系统梳理方证代谢组学理论体系与研究范式, 总结其在发掘 Q-Marker 中的实践应用, 展望新技术体系等发展带来的优势并研判未来发展方向, 以期推动中药质量评价体系的科学化升级, 更好服务于人类卫生健康命运共同体。

关键词: 质量标志物; 方证代谢组学; 血清药物化学; 质量控制; 药效物质基础

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)20-7972-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.004

Discovery and application of quality marker driven by chinmedomics strategy

LI Qiuhuan, SUN Hui, YAN Guangli, WANG Xijun

State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classic Formula and Modern Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: The quality of traditional Chinese medicine (TCM) is fundamental to ensuring consistent clinical efficacy and sustaining the healthy development of the TCM industry, and it also represents a national strategic issue for the inheritance, innovation, and high-quality advancement of TCM. Academician Liu Changxiao, based on the intrinsic characteristics of the TCM system, has innovatively proposed the theory of TCM quality marker (Q-Marker), systematically defining the core elements of TCM quality evaluation and providing a new perspective for quality assessment oriented toward clinical efficacy and standardization research. Chinmedomics, grounded in the theory and clinical practice of formula-syndrome correspondence, integrates systems biology with TCM serum pharmacochimistry to enable the integrated precise evaluation of syndrome differentiation and therapeutic efficacy of TCM prescriptions. On this basis, it facilitates the identification of the pharmacodynamic material basis that are associated with clinical efficacy, reflect formula compatibility, and are traceable to *in vivo* metabolic processes and preparation procedures. This approach addresses key scientific issues related to the biological essence of syndromes and the therapeutic connotation of TCM formulas, thereby becoming an important methodological strategy in Q-Marker discovery. On the occasion of the 10th anniversary of the Q-Marker concept, this review systematically summarizes the theoretical framework and research paradigm of Chinmedomics, highlights its practical applications in Q-Marker identification, and prospects the advantages brought by new technology systems and discusses future development directions driven by emerging technologies. This work aims to promote the scientific upgrading of TCM quality evaluation systems and to better serve the global community of health for all.

Key words: quality marker (Q-Marker); chinmedomics; serum pharmacochimistry; quality control; pharmacodynamic material basis

收稿日期: 2026-06-29

基金项目: 国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目 (U23A20501); 国家自然科学基金青年项目 (82505016); 黑龙江省自然科学基金青年基金项目 (QC2025H022); 黑龙江省重点研发计划项目 (2022ZX02C04); 中国博士后科学基金第 18 批特别资助项目 (2025T180973); 黑龙江省博士后资助项目 (LBH-Z23272); 黑龙江中医药大学青年科技创新能力培养项目 (2024-KYYWF-1380, 2024XJJ-QNCX011); 黑龙江中医药大学大学生科技创新项目 (KY2024-05)

作者简介: 李秋晗, 博士, 讲师, 从事经典名方开发研究及方证代谢组学研究。E-mail: qiuhanli923@163.com

***通信作者:** 王喜军, 博士, 教授, 博士生导师。从事中药血清药物化学及方证代谢组学研究。E-mail: xijunw@sina.com

中医药历经数千年传承与发展,是中华文明独具特色的宝库。中药作为中医辨证施治、防病治病的核心物质载体,其质量的稳定与可控直接关系到临床疗效的发挥和中药产业的可持续发展。从古代依靠眼看、手摸、鼻闻、口尝等感官性状判别药材真伪优劣的经验鉴别模式,到现代基于化学分析技术的定量检测,中药质量控制手段虽不断演进,但仍难以充分反映中药多成分、复方协同起效的本质特征。中药质量标准化建设已上升为支撑中医药振兴发展的关键战略任务,国务院办公厅印发《关于提升中药质量促进中医药产业高质量发展的意见》,明确提出要强化中药质量监管,健全覆盖药材全链条、以临床疗效为导向的中药质量标准体系^[1]。而当前现行质量评价体系仍存在指标成分与功效脱节、指标成分专属性不强、药材与制剂检测标准割裂等诸多问题,难以满足以临床疗效为导向、全流程管控的建设要求^[2]。

为破解行业痛点,刘昌孝院士^[3]于 2016 年前瞻性提出“中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker)”新概念与核心理论,明确 Q-Marker 需同时满足质量传递与溯源,成分的特有性、有效性、可测性以及复方配伍环境 5 大基本原则^[4-6]。Q-Marker 概念的提出为解决中药质量控制领域长期存在的瓶颈问题提供了新视域。一方面, Q-Marker 强调质量控制须以有效性为核心,要求所筛选得到的 Q-Marker 必须与中药的临床功效直接关联,从根本上解决了传统指标成分与药效脱节的问题^[7-8];另一方面, Q-Marker 注重全过程质量控制,强调质量标志物的传递性与溯源性,要求追踪成分从原药材到临床制剂整个过程的动态变化,能够实现对中药全产业链的质量控制^[9-10]。此外, Q-Marker 兼容中医药理论的特点,要求在筛选复方 Q-Marker 时充分考虑中医配伍理论和方剂的“君、臣、佐、使”关系,更符合中药复方的作用特点^[11]。历经 10 年发展, Q-Marker 理论已在国内外中医药研究领域得到广泛认同,学界相继建立基于“性-效-物”的三元论^[12]、总量统计矩理论^[13]、网络药理学^[14]、整合药理学^[15]、组学判别-灰色关联-生物活性理论^[16]等多元筛选策略,持续完善 Q-Marker 发掘方法体系,推动中药质控从“经验判断”向“科学评价”的跨越。

值得注意的是,方证代谢组学研究策略因其立足中医“方证对应”理论,以证候为切入点,以方剂为研究对象,直接关联方剂疗效与证候代谢变

化,在发现功效关联 Q-Marker 方面展现出独特的理论视角和强大的整合能力,成为 Q-Marker 发现领域的重要研究手段。本文以 Q-Marker 提出 10 周年为契机,围绕方证代谢组学驱动中药 Q-Marker 发现这一主题,系统回顾理论创立与方法成熟的发展历程,全面总结近年来基于该方法在中药材、经典方剂、中成药大品种及含毒中药中的 Q-Marker 研究进展,并对未来方证代谢组学在理论深化、技术迭代、智能化发展等方面的战略方向进行前瞻性展望,以期为 Q-Marker 的辨识提供更为强大的方法学支撑,更好服务于中药现代化。

1 方证代谢组学方法是发现中药 Q-Marker 的有效策略

方证代谢组学理论及方法由黑龙江中医药大学王喜军教授于 2011 年率先提出并系统发展^[17],遵循“辨证施治、方证对应”的中医药理论及临床实践,将系统生物学与中药血清药物化学方法进行深度整合,构建了一套从证候本质到方剂疗效、从体内成分到作用机制的完整研究体系。其核心理念在于:借助代谢组学技术全景解析中医证候/病的生物学本质,确定证/病的生物标记物;以证/病的生物标记物为桥接复制与证/病关联的动物模型,建立客观、可量化的中药药效生物学评价体系;在有效性的前提下,利用中药血清药物化学方法识别口服方剂后中药体内显效成分及其动态规律,并结合内源性证/病的生物标记物的轨迹变化规律,建立体内外源性中药成分与内源性标记物两组变量关联度分析方法,提取与内源性标记物高度关联的外源性中药成分作为潜在中药药效物质基础,并进行生物学验证,从而发现并确定与临床疗效相关、体现方剂配伍、来源于组成药物的中药药效物质基础^[18-20]。在此基础上,根据 Q-Marker “五原则”,筛选确定与临床功效密切相关的中药 Q-Marker^[21-22]。方证代谢组学研究范式实现从宏观证候表征到深入解析微观代谢变化再到整体药效物质基础阐释的一体化机制研究,为解析中药复方“黑箱”内部复杂机制提供方法学支撑。方证代谢组学发现中药 Q-Marker 的策略见图 1。

作为原创交叉学科研究体系,方证代谢组学策略获得国内外学界广泛认可。其专属英文术语 chinmedomics 于 2012 年正式刊发于 OMICS 期刊, Nature 将其报道为一种能够沟通现代医学与传统中医学的“生物学语言”,同年,该方法获得中国中西

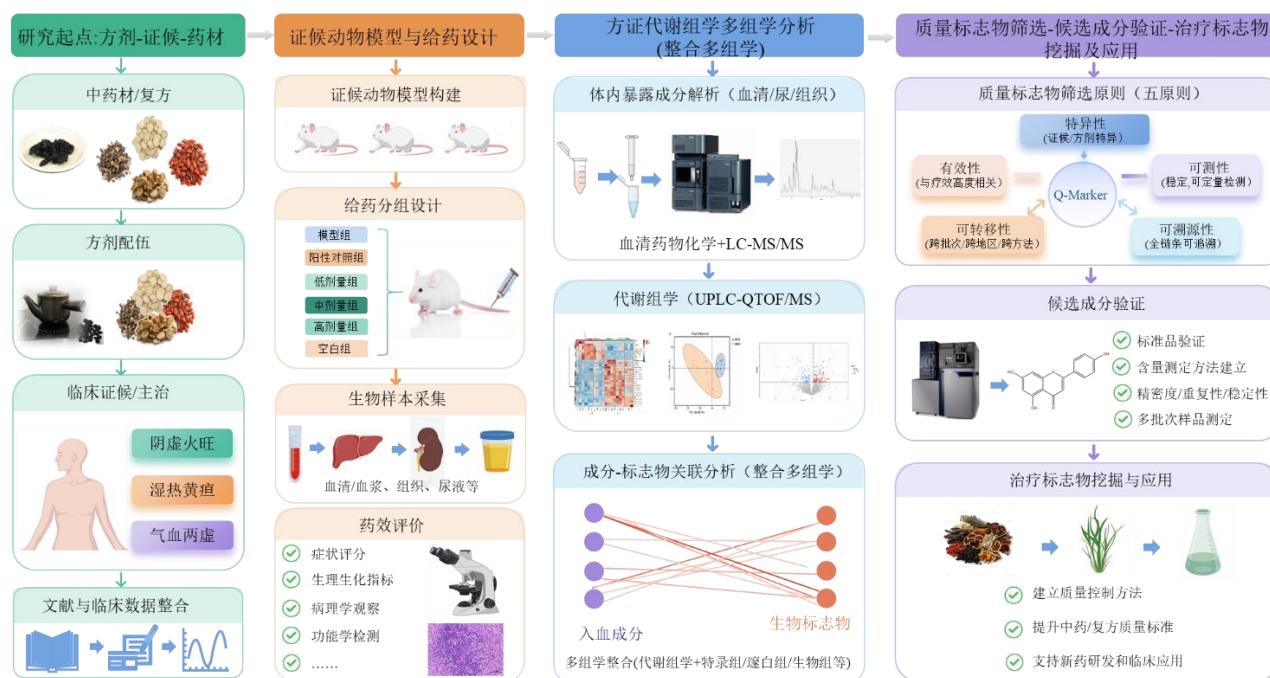


图 1 方证代谢组学策略发现中药 Q-Marker 的流程示意图

Fig. 1 Schematic flowchart for discovery of Q-Markers of traditional Chinese medicine based on chinmedomics strategy

医结合学会科学技术奖一等奖。依托该理论持续深耕，相关学科平台与科研成果相继取得标志性突破：2023 年，方证代谢组学学科获批国家中医药管理高水平交叉创新类重点学科，同年以方证代谢组学为核心技术支撑的“经方与现代中药融合创新全国重点实验室”获批建设；2024 年“方证代谢组学策略”被纳入国家中医药监管科学的新方法；2025 年，“基于方证代谢组学的中药质量标志物发现研究”荣获黑龙江省科学技术奖自然科学类特等奖，充分印证该策略在中药质控、药效物质及作用机制解析等领域的理论创新价值与产业应用潜力。

2 方证代谢组学驱动中药 Q-Marker 发现的实践探索

2.1 促进单味药材功效相关 Q-Marker 的精准发现

中药具有“一药多效”特征，同一药材在不同配伍与证候背景下体内表达成分不同，从而呈现差异化药理作用。而目前大多数研究常以单一指标表征药材真实药效特征，不能反映证候的共病状态及药材的整体药效，由此发现的 Q-Marker 难以表征药材的内在质量，严重制约质量标准对临床疗效的把控能力^[23]。方证代谢组学针对同一药材多重药效，分别构建对应证候模型，筛选出分属不同功效的专属标志物，从根源解决多效药材共用单一质控指标缺陷，保障筛选得到的 Q-Marker 具备临床有

效性，有效规避仅依靠体外化学成分预测带来的药效偏差问题。

2.1.1 关黄柏 Q-Marker 发掘研究 关黄柏为芸香科植物黄檗 *Phellodendron amurense* Rupr. 的干燥树皮，兼具清热燥湿、滋阴降火双重核心功效。现行药典仅限定小檗碱、巴马汀 2 项定量指标，上述生物碱同时作为黄连、黄柏等多味药材质控成分，指标专属性薄弱，且无法区分关黄柏两类主治对应的特征药效物质。王喜军教授采用方证代谢组学策略，系统开展关黄柏 Q-Marker 的挖掘研究，共选取 13 个含黄柏的经典方剂，以关黄柏为配伍药味，涵盖清热燥湿功效的代表类方——梔子柏皮汤^[24]、黄连解毒汤、二妙散^[25]、三妙丸^[26]、四妙丸，以及滋阴除蒸功效的代表类方——滋肾丸、疗本滋肾丸、大补阴丸和知柏地黄丸^[27]等。分别构建肾阴虚火旺及湿热相关证候模型，借助代谢组学技术系统表征不同病证特征内源性生物标志物，同步解析方剂配伍环境下关黄柏体内显效成分，通过关联分析筛选不同功效下关黄柏药材的 Q-Marker。研究共鉴定出 30 余种关黄柏血中移行成分，其中发挥清热燥湿功效的特征性 Q-Marker 为小檗碱、黄柏内酯、药根碱、巴马汀、木兰花碱等成分，发挥滋阴降火功效的特征性 Q-Marker 为黄柏碱、白鲜碱、 γ -崖椒碱、铁屎米酮等。其中共有成分小檗碱、巴马汀、木兰

花碱可作为关黄柏药材及含其方剂的共性 Q-Marker。该策略同时兼顾药材固有化学成分与方剂配伍干预下的体内作用特征,弥补《中国药典》2025 年版指标功效关联性不足的短板。

2.1.2 西洋参 Q-Marker 的发现 西洋参是补气养阴、清热生津功效的滋补佳品,广泛应用于中成药及膳食补充剂中。《中国药典》2025 年版仅以人参皂苷 Rg₁、Re 和 Rb₁ 作为西洋参的质控指标,难以全面反映其整体药效,忽视了中药质量属性与临床功效之间的内在关联。Xiong 等^[28]以复方皂矾丸为研究载体,采用方证代谢组学策略,在气血两虚证小鼠模型中系统发现了西洋参与疗效高度关联的 Q-Marker。研究通过代谢组学分析筛选 41 个证候相关生物标志物;采用血清药物化学方法鉴定出 14 个入血原型成分,其中人参皂苷 Rd、人参皂苷 Rb₁ 等 6 个成分归属于西洋参。进一步关联分析证实拟人参皂苷 F11 和人参皂苷 Rd 在多个剂量组中均与疗效生物标志物轨迹变化高度相关。依据 Q-Marker “五原则”,最终将二者确定为西洋参核心潜在质量标志物。方证代谢组学可基于不同证候实现药材功效特异性 Q-Marker 的精准发现,为建立功效导向型质量标准提供方法学依据。

2.2 挖掘经典方剂全方协同作用的多组分 Q-Marker 群

经典方剂遵循“君、臣、佐、使”配伍思想,其药效本质为多成分协同调控多通路网络的系统效应。但现行质量评价模式多以单味药材指标成分或少数代表性成分进行控制,难以反映其整体作用特征,无法实现从药材到制剂的全过程质量溯源。如何建立能够代表复方整体疗效特征的多组分 Q-Marker 体系,是经典方剂现代质量评价的重要科学问题。采用方证代谢组学理论方法能系统阐释复方制剂的作用机制;识别代表复方整体疗效的体现方剂配伍的多组分 Q-Marker 群,同时兼顾标志物在药材、饮片、中间体、基准样品全链条中的稳定传递及其与临床疗效的相关性,有效契合 Q-Marker “质量传递与溯源”及“可测性”原则。

以经典方剂保阴煎治疗阴虚血热型病证为例,保阴煎源于明代张景岳的《景岳全书》,由生地黄、熟地黄、白芍、黄柏、黄芩、续断、山药、甘草组成,是治疗妇科阴虚血热型病证的经典方剂,既往研究尚未建立针对该方剂整体功效特点的质量控制方法,难以明确其发挥止血作用的物质基础及关

键质量属性。Li 等^[29]运用方证代谢组学理论和方法建立早孕不完全药物流产所致的异常子宫出血大鼠模型,通过子宫出血量、凝血功能指标等指标证实其具有良好的止血作用;通过代谢组学分析发现保阴煎能逆转 16 个与异常子宫出血相关的潜在生物标记物。通过中药血清药物化学技术鉴定出 59 个入血成分,其中 13 个与潜在生物标记物高度关联;进一步依据 Q-Marker “五原则”筛选验证,最终确定芍药苷、小檗碱等 9 个成分为保阴煎治疗异常子宫出血的 Q-Marker,以此建立与保阴煎功效相关的质量控制方法,实现从原料药材到制剂成品的全程质量追踪^[30]。

当归建中汤最早记载于唐代《千金翼方》,由当归、桂枝、白芍、炙甘草、生姜、大枣组成,临床用于原发性痛经疗效显著。然而,由于复方成分复杂,传统质量控制难以体现“君、臣、佐、使”药味之间协同作用关系,也无法明确真正参与治疗痛经效应的关键物质基础。Wang 等^[31]采用方证代谢组学策略共鉴定出 24 个体内显效成分。并发现 15 个与原发性痛经相关的血液生物标志物被当归建中汤显著回调。主要涉及花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢等通路。通过标志物代谢物与入血成分相关性模型 (plotting of correlation between marker metabolites and serum constituents, PCMS) 关联分析发现阿魏酸、枣碱、肉桂酸、原儿茶酸-3-葡萄糖苷、壬二酸 5 个成分为当归建中汤治疗原发性痛经的潜在药效物质基础,依据 Q-Marker “五原则”最终确定阿魏酸 (来源于当归)、枣碱 (来源于大枣) 和肉桂酸 (来源于桂枝) 3 个成分为当归建中汤治疗原发性痛经的 Q-Marker,以此为指标建立质量控制方法^[32]。

本团队采用该研究模式已完成温心方^[33]、茵陈蒿汤^[34]等 10 余首经典方剂的作用机制系统解析与多组分 Q-Marker 群挖掘,以及 21 个经方有效性的科学解析,充分验证方证代谢组学策略能够发现体现方剂配伍、在方证对应条件下表达临床疗效的多组分 Q-Marker 群,为构建契合中医整体观、紧扣临床疗效的经典方剂现代化质量标准提供可行与普适的技术路径。

2.3 完善有毒中药及复方安全质量评价体系

中药安全性备受国际社会关注,然而化学药物临床前安全性评价模式不能客观评价中药毒性,采用中医方证代谢组学方法构建关联临床病证、体现

中药炮制和配伍特点的中药安全性评价新模式，有助于诠释中药毒性的相对性及中药传统方证/病证对应配伍应用的科学性，建立兼顾疗效与风险的一体化质量控制体系。

Ren 等^[35-36]以含草乌的云南白药为研究载体，通过设置生草乌、制草乌、全方、去草方多给药组别开展对比代谢分析，共筛选出 44 个潜在毒性生物标志物，影响 14 条代谢通路产生潜在毒性。通过分析各组潜在毒性生物标志物的含量变化，进一步锁定 γ -谷氨酰、亮氨酸等 5 个可被全方配伍显著回调的核心特征代谢物，从代谢层面阐明复方配伍有效减毒的科学内涵。

乌头汤是治疗类风湿关节炎的经典复方制剂，方中含川乌等毒性药材。Li 等^[37]基于方证代谢组学策略系统表征病证紊乱代谢轮廓并鉴别乌头汤体内显效成分，关联分析筛选得到兼具抗炎、镇痛作用的多组分 Q-Marker 群，同步区分乌头类有效活性成分与毒性生物碱，确定乌头碱、L-麻黄碱、L-甲基麻黄碱、槲皮素、芍药苷、芍药苷酮、黄芪甲素、黄芪甲苷 II、甘草次酸、甘草酸、甘草酰肼和异甘草素是乌头汤的 Q-Marker。该标志物群既能反映麻黄、芍药、黄芪配伍增效机制，又可兼顾毒性成分全程限量管控。

2.4 支撑上市中成药系统性再评价与质量标准提升

上市中成药经过长期临床应用验证，具有较好的治疗基础，但部分品种仍存在质量标准与临床功效关联不足的问题。对于已上市中成药，方证代谢组学不仅能揭示其药效物质基础、明确临床有效性的科学内涵，还可用于发现现行标准中的潜在不足并予以系统性修正。鸡骨草胶囊临床常用于干预湿热黄疸，原有标准仅包含性状、水分基础检查，无含量测定项，质控力度不足。He 等^[38]采用方证代谢组学技术，在湿热黄疸证大鼠模型药效显著的前提下，从血清中鉴定出 43 个入血原型成分和 33 个代谢产物，经与生物标记物关联分析后明确其中 31 个为药效物质基础；基于 Q-Marker “五原则” 筛选得到葫芦巴碱、相思子碱、栀子苷等 27 个候选标志物，构建 UPLC-MS/MS 多成分同步定量检测方法，并完成 14 批市售样品的多组分含量分析，有效弥补了鸡骨草胶囊原有质量标准缺少 Q-Marker 及其含量测定方法的不足。目前，本团队已将该技术体系应用于六味地黄丸^[39]、芪蛭胶囊^[40]、荆防颗粒、痹痛宁胶囊^[41]等多款上市中成药再评价，为同类中

成药的标准升级与全生命周期质量管控提供可复制的研究范式。

综上，方证代谢组学策略以临床有效性为导向，能够发现真正表征药材核心功效或毒性特征的 Q-Marker。在推动单味药材功效物质解析、经典方剂作用基础阐释、上市中成药质量再评价及含毒中药安全性评价等方面均展现出良好的方法学延展性与应用潜力，为中药质量标志物的科学发现与质量标准的系统提升提供了重要技术支撑。

3 方证代谢组学研究范式的拓展与技术体系演进

随着 Q-Marker 理论体系的发展，围绕成分有效性、质量传递与溯源等核心要求，研究者建立了性-效-物关联、总量统计矩、谱效关系、网络药理学及整合药理学等多种筛选策略。不同方法各具优势，但受中药多成分、多靶点及整体协同作用特点的影响，单一策略仍存在一定局限性。谱效关系分析^[42]通过建立化学指纹特征与药效指标之间的关联，从整体化学成分特征中筛选与药效相关的特征峰或成分，在 Q-Marker 发现及质量评价中具有较好的整体性，但主要基于化学表征与药效指标的统计关联，在有效物质发现方面存在一定局限。网络药理学^[43]则侧重从“成分-靶点-通路-效应”网络层面预测和解析中药作用机制，但较多依赖数据库信息及靶点预测，缺乏实证数据，尤其是对于成分暴露与实际疗效的关联仍需进一步验证。相比之下，方证代谢组学将证候生物学表征、方剂有效性精准评价与中药血清药物化学相结合，从临床有效性出发筛选体内真实发挥作用的药效物质基础，重点解决“成分是否进入体内”“成分是否与疗效相关”以及“成分是否符合方剂配伍环境”等关键问题。由此可见，不同 Q-Marker 筛选策略并非相互替代，而是在“药效物质发现-作用机制阐释-质量标准建立”等不同层面形成优势互补，共同推动中药质量评价由成分表征向功效关联和机制解释深化。

尽管方证代谢组学策略在中药 Q-Marker 发现方面已取得了显著进展，但目前该领域仍然存在一些局限性需要进一步优化。首先，部分动物模型在证候表征上与临床实际之间存在一定偏差，如何建立更加稳定、客观再现中医证候内涵的动物模型体系，有待进一步探索与完善。其次，受限于当前代谢组学检测技术的灵敏度与覆盖范围，一些低丰度代谢物及微量活性成分可能未被充分捕捉，从而在一定程度上影响生物标志物筛选的全面性。最后，

随着数据规模的不断扩大,现有数据分析方法在高维复杂数据挖掘与深层信息解析方面仍存在提升空间。针对这些局限性,未来方证代谢组学需要从理论体系和技术方法 2 个层面深化创新发展,以不断提升方证代谢组学在中药 Q-Marker 发现中的应用价值。

3.1 理论体系持续深化:由方证代谢组学延伸创建方证药理学新学科体系

方证代谢组学的创立实现了从“体外化学成分分析”到“体内显效成分与证候生物标志物关联”的方法学跨越,使中药药效物质基础的发现回归临床有效性的评价轨道,从根源上解决了传统质控指标脱离临床功效的突出问题。然而,方证代谢组学方法对于“活性分子直接作用靶标”“分子调控通路”“量效动态规律”等更深层次的药理学问题尚未充分回答,这也是现阶段绝大多数 Q-Marker 研究普遍存在的“标志物明确、作用机制模糊、成分与靶点脱节”等共性瓶颈。基于此,本团队后续将以方证代谢组学为核心基底,进一步深化理论体系,向上下游双向延伸,构建方证药理学(chinmedology)学科体系^[44]。该学科体系以中医“方证相应”理论为哲学根基,以方证代谢组学的方法学成果为技术起点,向上游整合药动学-药效动力学(pharmacokinetics-pharmacodynamics, PK-PD)关联分析以建立“体内暴露-效应表达”的动态量化关系,向下游引入热蛋白组学、分子热位移等现代靶点发现技术精准锁定直接作用靶点^[45-46],并通过基因编辑技术与细胞实验完成靶点验证,最终形成一条“证候生物标志物发现→方剂体内显效成分鉴定→PK-PD 暴露-效应关联→靶蛋白发现与验证→方证药理机制阐释”的完整研究链条。方证药理学体系的形成可进一步弥补当前 Q-Marker 研究中有效成分与作用靶点之间证据链不足的瓶颈,以方证代谢组学发现的药效物质为切入点,将其与体内暴露、药效效应及直接作用靶点逐级关联,推动 Q-Marker 研究由“成分与疗效相关”向“成分与靶点、机制相联”的纵向深化。方证代谢组学重在“发现有效物质”,方证药理学则进一步“阐释作用机制”,二者形成由有效物质发现到作用机制解析的上下游递进关系,使中药质量控制不仅知其然(药效物质基础),更知其所以然(成分作用于谁、如何发挥作用),为中药 Q-Marker 发现及中药质量标准的科学化、精准化提供更深层次的理论支撑。

3.2 技术多维创新:多前沿技术融合升级方证代谢组学分析体系

3.2.1 引入大数据与人工智能应用 近年来人工智能技术发展迅速,已经在生物医药领域展现出巨大的应用潜力。中医证候本身具有多维度、动态性及个体差异显著等特点,单一表型或单一指标难以实现对其系统性刻画,从而导致部分动物模型在证候表征上与临床实际存在一定偏差。可通过引入人工智能与大数据分析技术,将传统“四诊”(如舌象、脉象、行为学及体征变化等)信息进行数字化采集与结构化整合,并结合多组学检测获得的客观生物学指标^[47],构建多模态融合的证候识别体系。

将人工智能技术与方证代谢组学融合能够极大提升数据处理能力。人工智能中随机森林、深度学习等机器学习算法能够更高效地从高维复杂的代谢组数据中筛选出与证候和疗效相关的关键差异代谢物,克服传统多元统计方法在处理高维数据时的局限性,提高差异代谢物筛选的准确性^[48]。人工智能技术能够帮助实现代谢物的自动化注释,提高代谢物结构鉴定的效率和准确性,解决目前代谢组学研究中注释效率低的瓶颈问题。目前已经有研究将人工智能技术应用于中药 Q-Marker 筛选,例如, Ma 等^[49]将多维色谱指纹图谱与机器学习结合,成功筛选得到复方阿胶浆的关键 Q-Marker,证明了人工智能在 Q-Marker 筛选中的有效性。未来人工智能技术将进一步深度融入方证代谢组学的各个环节,推动方证代谢组学分析体系的升级。

3.2.2 空间组学定位与多组学整合 空间组学是近年来发展起来的新兴技术,能够在组织乃至细胞层级可视化代谢物、转录、蛋白分子的空间分布特征,精准捕捉病灶与靶器官特异性分子扰动规律,为厘清复方靶向调控机制提供全新维度支撑^[50]。将空间组学技术融入方证代谢组学体系能够获得病理状态下靶组织多层次分子空间图谱以及方剂干预后空间分布的变化,精准阐释方剂的作用机制,筛选出真正能够到达靶组织发挥作用的活性成分。Yin 等^[51]以肾华片干预免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 肾病模型为研究载体,空间转录组与空间代谢组联用开展整合解析直观揭示肾皮质肾小球、肾小管微区存在显著分子异质性,锁定芒柄花素、毛蕊异黄酮、莪术酮为肾脏原位起效核心活性成分,阐明复方通过调控鸟氨酸氨基转移酶(ornithine aminotransferase, Oat)、顺乌头

酸酶 1 (aconitase 1, Aco1)、延胡索酸水合酶 (fumarate hydratase, Fh) 重塑精氨酸与三羧酸循环、重塑肾小管-巨噬细胞免疫交互的区域特异性保护机制。目前空间组学技术已经逐渐成熟,未来将在方证代谢组学研究中发挥越来越重要的作用。

当前方证代谢组学主要聚焦于代谢组学,但生命活动的本质是多层次、多分子的协同调控。因此,将代谢组学与蛋白质组学、转录组学、微生物组学等进行深度融合,构建多组学分析体系从不同层面解析证候的本质和方剂的作用机制,更全面地筛选与疗效相关的 Q-Marker。例如,结合转录组学和蛋白质组学数据能够更好地明确差异代谢物对应的关键靶点和通路,帮助确认药物成分的作用机制。Ma 等^[52]整合转录组、蛋白质组与代谢组解析芪胶升白胶囊治疗白细胞减少症的分子机制,通过多组学交叉关联锁定 5-脂氧合酶 (arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5)、FOS (c-Fos)、JUN (c-Jun) 等核心靶点及白三烯调控通路,溯源差异代谢物对应的功能蛋白。多前沿技术的融合将推动方证代谢组学分析体系不断升级,能够更全面、更精准地发现中药 Q-Marker,推动中药质量科学评价体系的发展。

4 结语与展望

中药质量是保障临床疗效一致性与产业高质量发展的核心基础,也是推动中医药传承创新与现代化演进的重要支撑环节。中药 Q-Marker 概念的提出为构建以临床有效性为核心的中药质量评价体系提供了重要理论框架^[53]。方证代谢组学以“方证对应”为理论基础,将系统生物学与中药血清药物化学相结合,通过建立证候生物标志物导向的方剂有效性评价体系及体内显效成分识别方法,实现从“方剂有效状态”中解析其物质基础与作用特征,从而在中药 Q-Marker 发现中形成以临床证据为核心的研究路径,是发现中药 Q-Marker 的有效策略。该理论适配单味药材、经典方剂、毒性复方、上市中成药多类研究载体,可精准筛选关联临床功效的特征标志物,有效弥补传统体外评价模式的局限性,为中药质量标准体系优化提供了方法学支撑。

展望未来,依托方证药理学理论延伸,叠加人工智能驱动的多模态数据解析、空间原位分子成像、多层次多组学系统整合等前沿技术赋能,方证代谢组学有望从空间分布、细胞交互、通路调控等多维度提升 Q-Marker 筛选精准度与生物学机制阐释深度。方证代谢组学驱动解读中医药治疗疾病的

科学原理,对实现中医学与现代医学科学有效沟通,使现代医学科学家能够理解及接受中医理论的学术价值及临床经验具有实用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国务院办公厅. 关于提升中药质量 促进中医药产业高质量发展的意见 (国办发〔2025〕11 号) [J]. 中华人民共和国国务院公报, 2025(10): 17-20.
- [2] 潘丽, 王峥涛, 杨莉. 中药质量标准研究的关键科学问题与相关前沿分析技术应用展望 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(1): 14-20.
- [3] 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.
- [4] Yang W Z, Zhang Y B, Wu W Y, et al. Approaches to establish Q-markers for the quality standards of traditional Chinese medicines [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(4): 439-446.
- [5] Gu X, Li Z Y, Feng Y H, et al. A mathematical multiple-dimensional strategy for Q-markers identification based on “five principles”: Tianshu Capsule for migraine treatment as an example [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 1): 118848.
- [6] 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.
- [7] Zhang T J, Bai G, Han Y Q, et al. The method of quality marker research and quality evaluation of traditional Chinese medicine based on drug properties and effect characteristics [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 204-211.
- [8] Xiong Y, Hu Y P, Li F, et al. Promotion of quality standard of Chinese herbal medicine by the integrated and efficacy-oriented quality marker of effect-constituent index [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 26-35.
- [9] 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.
- [10] Lau C B, Yue G G, Lau K M, et al. Method establishment for upgrading chemical markers in pharmacopoeia to bioactive markers for biological standardization of traditional Chinese medicine [J]. *J Tradit Complement Med*, 2019, 9(3): 179-183.
- [11] 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.
- [12] 宋紫腾, 吴美琪, 韩彦琪, 等. 基于“性-效-物”的小儿

- 消积止咳口服液质量标志物研究 [J]. 中国现代中药, 2024, 26(2): 276-288.
- [13] 肖佳妹, 杨岩, 周晋, 等. 基于总量统计矩理论的中药质量标志物研究策略 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4589-4594.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 史永平. 基于“组学判别-灰色关联-生物活性”策略研究中药栀子质量标志物 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [17] Wang X J, Zhang A H, Sun H. Future perspectives of Chinese medical formulae: Chinmedomics as an effector [J]. *OMICS A J Integr Biol*, 2012, 16(7/8): 414-421.
- [18] 王喜军, 张爱华, 孙晖, 等. 基于中医方证代谢组学的中医证候精准诊断及方剂疗效精准评价 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(1): 30-34.
- [19] Wang M M, Yin F T, Kong L, *et al.* Chinmedomics: A potent tool for the evaluation of traditional Chinese medicine efficacy and identification of its active components [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 47.
- [20] Han Y, Sun H, Zhang A H, *et al.* Chinmedomics, a new strategy for evaluating the therapeutic efficacy of herbal medicines [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107680.
- [21] Ren J L, Zhang A H, Kong L, *et al.* Analytical strategies for the discovery and validation of quality-markers of traditional Chinese medicine [J]. *Phytomedicine*, 2020, 67: 153165.
- [22] 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.
- [23] 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]. 药学学报, 2026, 61(4): 1072-1084.
- [24] Wei W F, Sun H, Liu S B, *et al.* Targets and effective constituents of ZhiziBaipi decoction for treating damp-heat jaundice syndrome based on chinmedomics coupled with UPLC-MS/MS [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 857361.
- [25] Liu H D, Kong L, Cao D D, *et al.* Efficacy and mechanism of the Ermiao San series of formulas for rheumatoid arthritis based on chinmedomics strategy [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155903.
- [26] 孙野, 杨乐, 王文凯, 等. 基于方证代谢组学的三妙丸干预湿热下注型痛风病的药效物质基础研究 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2709-2724.
- [27] Liu S B, Lu S W, Sun H, *et al.* Deciphering the Q-markers of nourishing kidney-*yin* of *Cortex Phellodendri Amurensis* from Zhibai Dihuang Pill based on chinmedomics strategy [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153690.
- [28] Xiong H, Zhang A H, Zhao Q Q, *et al.* Discovery of quality-marker ingredients of *Panax quinquefolius* driven by high-throughput chinmedomics approach [J]. *Phytomedicine*, 2020, 74: 152928.
- [29] Li Q H, Ren J L, Yang L, *et al.* Parsing the Q-markers of Baoyin Jian to treat abnormal uterine bleeding by high-throughput chinmedomics strategy [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(5): 719.
- [30] 张曼, 李秋晗, 谢静, 等. 经典名方保阴煎 HPLC 指纹图谱的建立及多成分含量测定方法研究 [J]. 中医学报, 2022, 50(6): 45-52.
- [31] Wang Y, Yang L, Zhang X W, *et al.* Quality marker discovery of Danggui Jianzhong Decoction for treating primary dysmenorrhoea based on chinmedomics strategy [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154724.
- [32] 张瑞彤, 王莹, 熊辉, 等. 经典名方当归建中汤 HPLC 指纹图谱及含量测定方法研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(3): 61-66.
- [33] Wang Z W, Liu C, Zhang A H, *et al.* Discovery of Q-markers of Wenxin formula based on a chinmedomics strategy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115576.
- [34] Sun H, Zhang A H, Yang L, *et al.* High-throughput chinmedomics strategy for discovering the quality-markers and potential targets for Yinchenhao Decoction [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 328-338.
- [35] Ren J L, Dong H, Han Y, *et al.* Network pharmacology combined with metabolomics approach to investigate the protective role and detoxification mechanism of Yunnan Baiyao formulation [J]. *Phytomedicine*, 2020, 77: 153266.
- [36] Ren J L, Sun H, Dong H, *et al.* A UPLC-MS-based metabolomics approach to reveal the attenuation mechanism of Caowu compatibility with Yunnan Baiyao [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(16): 8926-8933.
- [37] Li T P, Wu F F, Zhang A H, *et al.* High-throughput chinmedomics strategy discovers the quality markers and mechanisms of Wutou Decoction therapeutic for rheumatoid arthritis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 854087.
- [38] He Y M, Wu F F, Tan Z E, *et al.* Quality markers' discovery and quality evaluation of Jigucuo capsule using UPLC-MS/MS method [J]. *Molecules*, 2023, 28(6): 2494.

- [39] 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.
- [40] Ren J L, Fang H, Yang L, *et al.* Fecal metabolomics analysis for deciphering the lipid-lowering effect of Qizhi capsule on high-fat feed induced hyperlipidemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 308: 116270.
- [41] 刘绍博, 姚龙宇, 查鑫, 等. 基于方证代谢组学联合靶向蛋白分析策略的痹痛宁胶囊质量标志物 (Q-Marker) 研究 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2662-2677.
- [42] 徐蓓蕾, 张东琦, 杨娜娜, 等. 基于指纹图谱与谱效关系的白头翁潜在抗氧化质量标志物 (Q-Marker) 分析 [J]. 中草药, 2025, 56(12): 4427-4435.
- [43] 王雯爽, 刘凯昕, 李云鹃, 等. 基于整合 UPLC/Q-TOF-MS 技术-网络药理学-蛋白质组学的坤心宁颗粒质量标志物 (Q-Marker) 研究 [J]. 中草药, 2025, 56(3): 843-854.
- [44] 刘鸿达, 孔玲, 孙晖, 等. 方证代谢组学理论及方法的形成和发展 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2629-2637.
- [45] Johansson C, Johansson M, Kasi P B, *et al.* Cell painting and thermal proteome profiling for inference of drug targets and mechanism of action [J]. *Mol Syst Biol*, 2026, 22(8): 1270-1291.
- [46] Savitski M M, Reinhard F B M, Franken H, *et al.* Tracking cancer drugs in living cells by thermal profiling of the proteome [J]. *Science*, 2014, 346(6205): 1255784.
- [47] 王舒怡, 杨杰, 田雨. 基于数据科学的中医临床信息采集关键技术研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(3): 10-18.
- [48] Chen J Y, Jiang X J, Zhu C Y, *et al.* Exploration of Q-marker of rhubarb based on intelligent data processing techniques and the AUC pooled method [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 865066.
- [49] Ma J M, Lv F, Ying L T, *et al.* Multidimensional chromatographic fingerprint fusion with machine learning: Entropy-based feature evaluation for TCM quality marker discovery [J]. *Talanta*, 2026, 303: 129500.
- [50] Hui T X, Zhou J, Yao M C, *et al.* Advances in spatial omics technologies [J]. *Small Meth*, 2025, 9(5): 2401171.
- [51] Yin F T, Li P, Liu C, *et al.* Spatially resolved multi-omics reveals the renal cortex-metabolic reprogramming of Shenhua Tablet for intervention on IgA nephropathy [J]. *Phytomedicine*, 2025, 141: 156742.
- [52] Ma C, Zhao J, Zheng G Y, *et al.* Qijiao Shengbai Capsule alleviated leukopenia by interfering leukotriene pathway: Integrated network study of multi-omics [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155424.
- [52] Zhang T, Bai G, Liu C. Innovation theory, technical methods and industrial application of quality marker of traditional Chinese medicine [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(1): 84-86.

[责任编辑 潘明佳]