

基于生物效应的中药质量标志物研究进展

尤欣宇^{1,2}, 葛士宁^{3,4}, 杨 浚^{3,4}, 庄朋伟^{1,2,3,4*}, 张艳军^{1,2,3,4*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 中医国家临床医学研究中心, 天津 300193

3. 天津中医药大学 现代中药创制全国重点实验室, 天津 301617

4. 天津中医药大学 现代中医药海河实验室, 天津 301617

摘要: 中药质量控制长期以少数指标性成分的定性定量分析为主, 难以充分表征多成分共同作用所决定的整体质量属性, 也难以解释化学质量差异与临床有效性、安全性之间的关系。中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 理论将有效性纳入质量标志物的基本属性, 为建立物质基础、功能效应与临床价值相衔接的质量评价体系提供了理论框架。生物效应评价可为候选 Q-Marker 的功效相关性、效应贡献及质量区分能力提供功能证据。围绕 Q-Marker 的发现、验证与应用, 梳理不同层级的生物效应指标, 比较直接活性测定、生物效价/生物毒价测定、效应成分指数 (effect-constituent index, ECI)、生物效应表达谱和效应当量 (effect equivalent, EE) 等方法的特点、适用范围及局限, 并讨论评价标准化、多功效 Q-Marker 整合、临床相关性验证及效应量值转化等问题。总体来看, 生物效应评价并非替代化学检测, 而是增强候选 Q-Marker 功效代表性和质量区分能力的重要手段。未来应以特定功效和临床定位为导向, 完善候选 Q-Marker 从物质识别、效应验证到临床关联的证据链, 推动中药质量控制由成分合格判定向与功效和临床价值相衔接的质量保障转变。

关键词: 中药质量标志物; 生物效应; 生物效价; 效应成分指数; 生物效应表达谱; 效应当量

中图分类号: R282; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)20-7989-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.006

Research progress on bioeffect-based quality markers of traditional Chinese medicine

YOU Xinyu^{1,2}, GE Shining^{3,4}, YANG Jun^{3,4}, ZHUANG Pengwei^{1,2,3,4}, ZHANG Yanjun^{1,2,3,4}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

3. State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Creation, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

4. Haihe Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Quality control of traditional Chinese medicine (TCM) has long relied on the qualitative and quantitative analysis of a limited number of marker constituents, which is insufficient to fully characterize the overall quality arising from the combined actions of multiple constituents or to explain the relationship between chemical quality variation and clinical efficacy and safety. The quality marker (Q-Marker) theory incorporates efficacy as an essential attribute of quality markers and provides a theoretical framework for linking the material basis, functional effects and clinical value of TCM. Bioeffect evaluation can provide functional evidence for the efficacy relevance, effect contribution and quality-discriminative capacity of candidate Q-Markers. Focusing on the discovery, validation and application of Q-Marker, this review summarizes bioeffect indicators at different levels and compares the characteristics, applicability and limitations of direct activity assays, biopotency/biototoxicity assays, the effect-constituent index (ECI), bioeffect

收稿日期: 2026-07-10

基金项目: 天津市教委科研计划项目 (2024KJ038); 天津市教委科研计划项目 (2024KJ035); 天津中医药大学第一附属医院“拓新工程”基金科研项目 (院 ZZ2024009)

作者简介: 尤欣宇, 博士, 助理研究员, 从事中医药防治中枢神经系统损伤并发症的药效物质与作用机制研究。E-mail: youxinyuxy@163.com

*通信作者: 庄朋伟, 教授, 研究生导师, 从事中药药理研究。E-mail: zhuangpengwei@163.com

张艳军, 教授, 研究生导师, 从事中药药理及安全性研究。E-mail: zyjsunye@163.com

profiling and effect equivalent (EE). Key issues, including standardization of bioeffect evaluation, integration of Q-Marker for multiple therapeutic effects, validation of clinical relevance and translation of bioeffect measurements into quantitative quality indicators, are also discussed. Overall, bioeffect evaluation is not intended to replace chemical analysis, but rather to strengthen the efficacy representativeness and quality-discriminative capacity of candidate Q-Marker. Future studies should be guided by specific therapeutic effects and intended clinical applications, with an emphasis on strengthening the evidence chain linking material identification, effect validation and clinical relevance of candidate Q-Markers, thereby promoting the transition of TCM quality control from constituent-based compliance testing toward quality assurance aligned with therapeutic effects and clinical value.

Keywords: traditional Chinese medicine quality marker; bioeffect; biopotency; effect-constituent index; bioeffect profile; effect equivalent

中药质量是保障临床疗效和用药安全的基础。中药具有多成分共存、含量跨度大及生产过程易变等特点,其物质组成受种质、生态环境、采收加工、炮制和制剂工艺等多环节影响。以少数指标性成分含量为核心的质量控制模式虽具有操作简便、结果稳定等优势,但难以全面解释不同样品之间的功能质量差异,也难以直接回答质量标准与临床疗效是否一致的问题^[1-2]。

2016 年提出的中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 理论,以有效性、特有性、可测性、传递与溯源性及配伍相关性为基本原则,将质量评价对象由“易测成分”进一步指向能够表征中药安全性和有效性的标志性物质^[3]。2020 年发布的《中药生物效应检测研究技术指导原则 (试行)》进一步推动生物效应检测由研究探索向技术规范和监管科学应用发展^[4]。在此背景下,生物效应不再只是药理研究的结果指标,而是成为判断候选物质是否具有功效代表性和质量区分能力的重要证据。

现有研究已形成直接活性测定、生物效应/生物毒价测定、效应成分指数 (effect-constituent index, ECI)、生物效应表达谱及效应当量 (effect equivalent, EE) 等多种路径,但不同方法的概念层级、适用场景和证据功能尚缺乏系统梳理^[5-6]。本文以中药 Q-Marker 研究为主线,首先界定生物效应的理论定位和指标体系,继而比较主要评价方法及其在中药 Q-Marker 的发现、验证、定量和应用中的作用,最后讨论标准化、多功效整合和临床转化等问题,以期建立以临床价值为导向的中药质量评价体系提供参考。

1 基于生物效应的中药 Q-Marker 研究基础

1.1 生物效应的内涵与边界

中药生物效应是指中药及其物质组分作用于生物系统后产生的、能够被观察或测量的功能性响应。其内涵既包括药性层面对机体功能状态的调

节,也包括功效层面对特定病理过程的干预。张铁军等^[7]提出的“性-效-物”三元论,将药性、功效和物质基础置于相互关联的框架中,为从功能属性认识中药质量提供了理论依据。

中药生物效应具有整体性、多维性和相对动态性。同一中药可对应多个功效,不同功效可能由不同成分组合承担;同一功效中的多个成分又可能存在互补、替代或体内转化关系^[8]。因此,生物效应既不能被简化为单一化学成分的活性,也不能被单一分子终点完全代表。对于复方和物质基础尚不明确的中药,生物效应更应体现多成分共同作用所形成的综合功能特征。

在中药 Q-Marker 研究中,需要进一步明确 3 个边界。其一,生物效应不等同于临床疗效。细胞、离体组织或动物模型所显示的效应是临床功效的实验性表征,其外推仍受到体内暴露、代谢转化、机体稳态和证候背景等因素影响。其二,生物效应指标通常不是 Q-Marker 本身。Q-Marker 主要指可被识别、测量和追溯的标志性物质,而效应指标是判断候选物质是否具有功能代表性的评价工具。其三,生物效应评价不能替代化学检测。化学分析回答“含有什么、含量多少”,生物效应评价回答“是否具有预期功能、效应强度如何”,二者共同构成 Q-Marker 质量评价的物质证据和功能证据。

1.2 “化学成分-生物效应-临床疗效”证据链

中药 Q-Marker 研究的核心并非从已知化学成分中选择若干含量较高或便于检测的指标,而是辨识能够稳定表征中药功能质量的关键物质。化学成分、生物效应和临床功效分别对应中药质量的物质基础、功能表达和临床价值,三者共同构成基于生物效应确定中药 Q-Marker 的基本证据链。

化学成分是中药发挥作用的物质载体,但成分存在并不等同于具有质量代表性。只有当候选成分及其组合的变化能够引起与目标功效相符的功能

响应时,其有效性、相关性才获得实质支撑。生物效应由此将候选物质的化学信息转化为可验证的功能证据。

临床疗效则规定了生物效应解释的方向。中药可能产生多种生物学响应,但并非所有响应都与其核心功效或主要安全风险相关。功效结局路径(pathway of outcome and pharmacology, POP)从临床功效结局出发,逐级追溯功效关键事件、分子起始事件和相关物质基础,为宏观功效、可测效应与候选 Q-Marker 之间的衔接提供了逻辑框架^[9]。

因此,“化学成分-生物效应-临床疗效”并非简单的一一对应,而是在特定功效和临床定位约束下形成的关联网络。候选 Q-Marker 应同时具备明确的化学属性和传递规律、稳定可重复的效应贡献,以及与核心功效或安全风险相一致的临床解释。后续评价方法分别承担上述关联的建立、量化和验证。

1.3 生物效应指标的遴选原则

生物效应指标是连接候选 Q-Marker 与功能质量的关键节点,其选择既要与功效相关,也要能够服务于质量评价。首先,指标应围绕中药的传统功效、现代临床用途或主要安全风险设置。对于具有多种功效的品种,应根据主要适应证或重点控制的质量风险明确评价方向,避免以一般药理活性替代核心功效。

其次,所选指标应能够反映样品间真实的质量差异。基原、产地、采收加工、炮制、制备工艺、储存及批次变化均可能影响中药的生物效应,评价指标应能够对这些变化作出稳定响应。若某一指标虽具有明确药理意义,却无法区分不同质量状态,其在中药 Q-Marker 验证和质量一致性评价中的价值有限。同时,指标还应便于定量和重复测定。理想情况下,应形成稳定的剂量-效应关系或明确的效应参数,并具有良好的重复性和实验室间重现性。采用细胞、菌株或动物模型时,还需统一生物材料来源、参照物、对照设置和操作流程,尽可能降低模型本身波动对评价结果的干扰。

最后,应根据研究目的在整体表征与实际应用之间取得平衡。机制研究可采用灵敏的分子或细胞终点,而用于整体质量评价时,则可适当采用组合指标或多维表型。拟用于常规质量控制的方法还需考虑检测周期、成本、伦理要求及实验室检测条件。对于具有潜在毒性的中药,应同步纳入安全性指标,避免仅依据药效结果判断整体质量。图 1 概括

了以临床定位为起点,经指标遴选、效应评价和中药 Q-Marker 应用逐步推进的研究框架。

2 面向 Q-Marker 研究的生物效应指标体系

根据与临床功效的距离和所反映的功能层次,生物效应指标可概括为临床结局及替代性指标、药效与毒理指标、药性相关指标以及功效与活性表型 4 类。4 类指标并非相互排斥,而是在中药 Q-Marker 研究中承担不同证据功能:临床结局规定最终价值方向,药效和毒理指标支持实验验证,药性指标体现中药传统属性,多维表型则用于补充单一终点难以覆盖的整体效应。

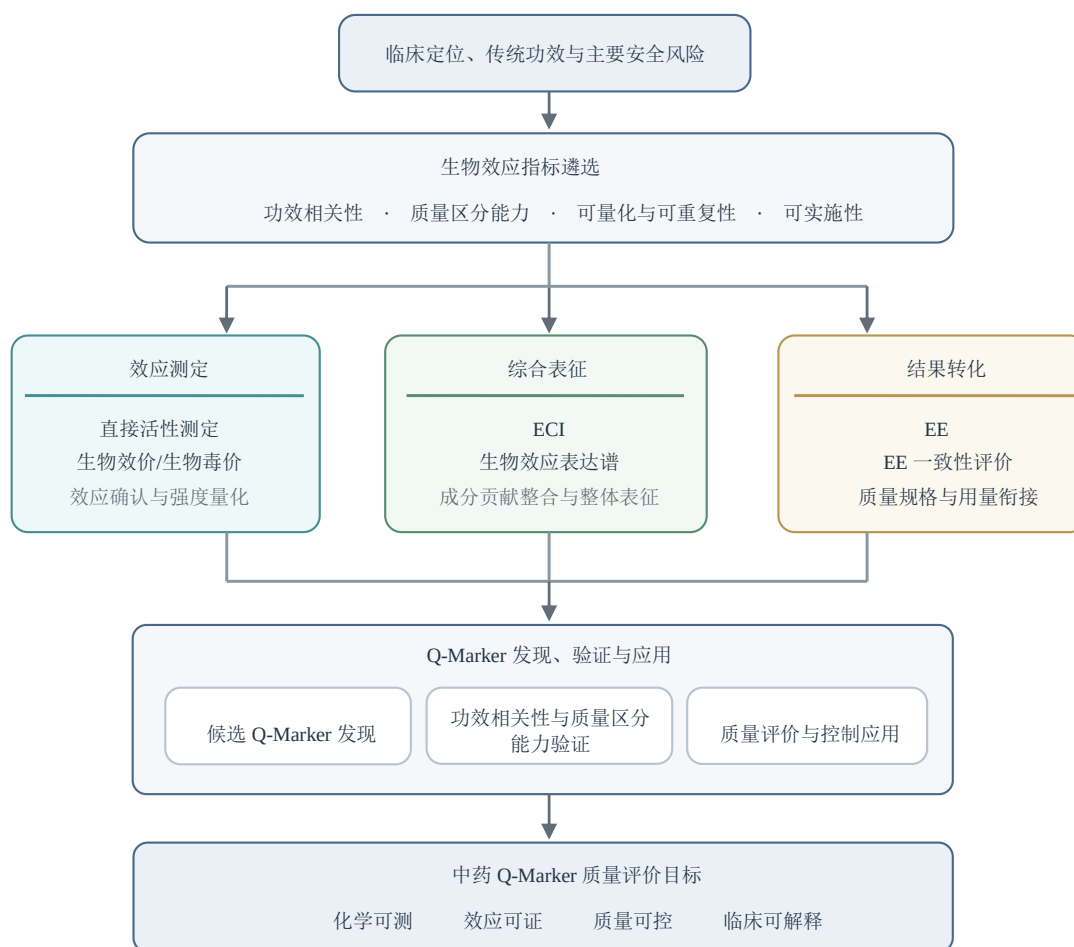
2.1 临床结局及替代性效应指标

临床结局包括症状和体征改善、量表评分、实验室检验、影像学变化以及疾病事件等,是判断患者获益的最终依据。相关研究可根据具体疾病和方药特点选择相应结局,例如以神经传导速度评价当归四逆汤治疗糖尿病周围神经病变的效果;以中医证候积分和黏膜愈合情况评价白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的疗效^[10-11]。

然而,临床结局受患者基线状态、合并用药、证候差异和观察周期等多种因素影响,难以直接转化为日常质量控制项目。因此,中药 Q-Marker 研究通常需要从临床结局中提炼与功效密切相关、能够在实验室稳定测量的替代性效应指标,并应保持与临床获益的方向一致,最终通过药效或临床研究验证其解释力。

2.2 药效与毒理指标

药效与毒理指标可在整体动物、离体组织、细胞或分子水平测定,是临床结局的实验室表征。药效指标主要用于验证候选物质与目标功效的关联,并比较不同样品的功能差异。常见药效指标包括抗炎相关细胞因子、镇痛行为学指标、凝血功能参数及与特定作用相关的靶蛋白或代谢物。以注射用丹参多酚酸^[12]为例,研究筛选血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 作为反映其脑微血管内皮细胞保护活性的质量生物标志物,为候选 Q-Marker 的功能验证提供了效应依据。网络预测和分子对接可用于缩小候选范围,但仍需实验效应证据确认。例如,丹蒾片^[13]研究结合体内过程、网络构建和细胞活性评价筛选心肌保护相关候选 Q-Marker;金银花^[14]研究则围绕抗菌、抗病毒和抗炎作用网络辨识清热解毒相关成分。此外,效应指标进一步由单一药效



以临床定位、传统功效和主要安全风险为起点,经生物效应指标遴选,结合效应测定、综合表征及结果转化等互补路径建立功能证据,支持候选 Q-Marker 发现、验证与质量控制应用。

Starting from the clinical positioning, traditional therapeutic effects, and major safety risks of traditional Chinese medicine, functional evidence is established through the selection of bioeffect indicators and complementary approaches involving effect measurement, integrated characterization, and translation of evaluation results, thereby supporting the discovery and validation of candidate Q-Marker and their application in quality control.

图 1 基于生物效应的中药 Q-Marker 发现、验证与应用框架

Fig. 1 Framework for discovery, validation, and application of TCM quality markers based on bioeffect evaluation

终点向效-毒协同评价拓展。郑长辉等^[15]在 32 批柴胡饮片及特殊制备样品中同步评价抗炎活性和细胞毒性,发现部分化学指标合格样品仍存在效应与风险差异,提示联合药效与毒理指标可补充化学检测的质量区分能力。

毒理指标则用于表征急性毒性、长期毒性及过敏、溶血、刺激等特殊毒性,是中药 Q-Marker 安全性研究的重要组成部分。对于效毒并存的中药,需同时考察有效成分和毒性成分及其共享通路。吴茱萸^[16]研究显示,部分成分可能同时参与镇痛和肝毒性相关过程,提示安全性标志物的确定应结合效应与风险进行整体判断。

2.3 药性相关指标

药性是中药区别于一般化学药物的重要属性。

四气、五味、归经和升降浮沉等传统表述概括了中药对机体状态的整体影响,但其客观化和量化一直是质量评价中的难点。电子鼻、电子舌、分子对接及受体结合等技术为“气”“味”等药性属性的现代化表征提供了可能^[7]。

药性相关指标用于说明候选 Q-Marker 是否能够代表中药的传统属性,但其证据链通常较长,需避免由感官特征或统计相关直接推导功效结论。白蕊研究通过延迟发光特征及寒性中药与药理作用的关联,预测儿茶素、表儿茶素、槲皮素、齐墩果酸、没食子酸等为药性相关候选 Q-Marker,体现了由药性表型向物质基础追溯的研究思路^[17-18]。该类指标更适合作为传统属性的补充证据,并应与现代药效和质量区分结果相互印证。

2.4 功效与活性表型指标

单一或少量终点难以完整反映中药的多靶点调节特点。功效表型组学以传统功效、证候改善及相关疾病结局为导向,侧重从整体层面刻画中药干预后的多维表型变化;活性表型组学则围绕特定功效,系统表征其所对应的现代药理活性模块^[19-20]。二者侧重点虽有不同,但均强调以特定功效为主线整合相互关联的生物效应信息。例如,“清热解毒”可涉及抗菌、抗病毒、解热和抗炎等多个效应维度。

越来越多的中药 Q-Marker 研究体现出多维效应表型整合的思路。Liu 等^[21]围绕芪参益气滴丸抗心肌缺血作用,综合体内暴露、动物药效、代谢变化和细胞保护效应筛选候选 Q-Marker。Xia 等^[22]以炙甘草“补脾和胃”功效为线索,结合脾虚模型、入血成分和代谢组学信息,辨识与物质及能量代谢调节相关的候选 Q-Marker。上述研究体现了由整体效应向相关物质基础逐步追溯的思路。

多维表型的价值不是罗列指标数量,而是围绕特定功效、适应证或疾病阶段,对不同效应信息进行组织与整合。POP 路径可将宏观功效分解为可测量的关键事件,并追溯至分子起始事件和相关化学成分^[9];基于疾病阶段的整体质量评价思路则提示,同一中药在不同病程或应用情境下,可能需要针对不同的效应指标,构建相应的 Q-Marker 组合^[23]。因此,多维表型评价应进一步突出指标之间的功能联系及其对核心功效的共同阐释力。

3 基于生物效应的中药 Q-Marker 检定与评价方法

新时代中药大质量观认为,感官性状、化学成分和生物效应分别从不同维度表征中药质量,三者相互补充,共同构成由“合格性判定”向“优劣性评价”递进的质量证据体系^[1]。质控力金字塔进一步表明,不同评价指标与临床安全性、有效性的关联程度不同,其质量评价证据力也存在层级差异。常规鉴别和成分测定主要用于保障中药的真实性与基本质量,生物效应评价则通过引入功效和安全性相关的功能证据,增强候选 Q-Marker 对质量差异及临床价值的解释能力。因此,基于生物效应的检定与评价是对中药 Q-Marker 质量评控力的补充和提升。

围绕功能证据的建立、量化和转化,现有研究形成了直接活性测定、生物效价/生物毒价测定、ECI、生物效应表达谱及 EE 等代表性路径^[24]。其中,直接活性测定和生物效价/毒价用于确认或标定

样品的效应强度,ECI 和生物效应表达谱分别侧重多成分贡献整合与整体功能表征,EE 则进一步探索效应量值与质量规格及用量信息的衔接,上述方法还可与药效-成分关联、体内暴露分析、系统生物学及化学计量学等策略结合,形成由功能确认,到贡献解析,再到质量应用的多层级证据体系^[25-28]。

3.1 直接活性测定

直接活性测定是将供试品作用于特定生物体系,通过响应强度或活性限值评价其功能质量的方法,关键在于建立稳定、可重复的剂量-效应关系^[29-30]。根据所用模型,可分为整体动物试验和体外试验。整体动物模型能够反映吸收、代谢及系统调节过程,但周期较长、成本和伦理负担较高;体外试验以离体组织、细胞、酶或生物大分子为对象,具有条件可控、重复性好和通量较高等特点。

该方法适用于目标功效明确且能够建立稳定效应模型的中药。已有研究采用血栓形成、血小板聚集、凝血、耐缺氧及相关细胞活性等指标,对丹参注射液、参芎葡萄糖注射液、丹红注射液、血栓通胶囊和舒血宁注射液进行功能质量及批间一致性评价^[31-35]。近年来,直接活性测定进一步向特定疾病机制和关键靶点延伸。Zhou 等^[36]围绕红花治疗原发性痛经的作用特点,建立以前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2) 抑制活性为核心的质量生物评价方法,其结果与动物模型中的前列腺素水平及镇痛效应具有较好一致性,表明疾病相关靶点可提高生物评价与特定功效之间的关联性。

直接活性测定可用于验证供试品或候选 Q-Marker 是否具有预期功能,并识别不同样品间的效应差异。然而,整体效应结果通常难以解析各成分的相对贡献,单一模型也可能仅反映复杂功效的局部环节。因此,该方法主要适合作为功能验证和质量区分的基础手段,并应与化学分析及成分贡献评价相结合。

3.2 生物效价与生物毒价测定

生物效价测定通过比较供试品与参照品在同一生物模型中的响应,计算相对生物效价;生物毒价则以毒性响应为基础,对样品的相对毒性强度进行量化。该类方法适用于化学物质基础不完全明确、常规理化检测难以反映整体活性或需要比较炮制减毒和批间效应一致性的中药^[2,30,37]。

动物类中药和药效物质复杂的品种是生物效

价评价的主要应用对象。例如,哈蟆油可采用细胞衰老模型评价抗衰老效价^[38];麻黄的发汗效价与麻黄碱、伪麻黄碱总量相关性不显著,提示整体功效不能由少数成分含量完全解释^[39];山楂和六神曲则分别根据传统消食特点选择蛋白酶或脂肪酶活力进行效价评价^[40]。在安全性评价方面,附子可采用心脏毒性终点建立相对毒价,以量化不同炮制品的减毒程度^[41];雷公藤和何首乌的肝细胞毒性评价则将质量控制与临床肝损伤风险相联系^[42-43]。

生物效价/毒价的优势在于能够将复杂样品的整体功能转化为可比较的量值,但其可靠性高度依赖参照品、模型稳定性和统计学设计。单一效价通常难以全面反映一药多效特点,必要时需设置多个功能模块并进行综合评价^[44]。

3.3 ECI

ECI 以多种活性成分含量为基础,根据各成分对目标生物效应的作用强度赋予权重,并经归一化和加权整合形成综合指数^[45]。与单纯比较成分含量不同,ECI 兼顾成分水平与效应贡献,可用于量化不同候选 Q-Marker 对整体功效的相对贡献。

黄连^[45]和大黄^[46]研究分别依据相关成分的抗菌活性和致泻效应建立 ECI,初步验证了该方法在多成分功效评价中的可行性。苍术^[47]研究通过谱-效关系筛选与抗溃疡性结肠炎作用相关的成分,并依据效应强度赋权,所得 ECI 与 30 批样品的实测药效具有相关性;三七^[48]研究则针对抗氧化、抗凝血和抗炎等不同效应分别建立 ECI,表明同一中药可根据具体功效和临床定位形成差异化的效应成分组合。

ECI 的应用已进一步扩展至药材质量标准优化、制剂批间一致性及炮制前后质量差异评价。Li 等^[49]建立滇重楼功效导向的 ECI 评价方法,使质量评价兼顾成分含量及其效应贡献;贾金浩等^[50]将金银花配方颗粒的抗炎生物效价与 9 种活性成分的效应权重相结合,构建 ECI 用于不同标准和批次样品的功能质量比较方法;另有研究采用 ECI 评价知母炮制前后的物质-效应变化,发现芒果苷含量升高且环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制活性显著增强,识别出与抗炎效应关系最密切的关键 Q-Marker^[51]。因此,ECI 适用于批量样品比较和候选 Q-Marker 组合评价,但其权重受目标功效、效应模型和实验条件影响,线性加权也可能难以充分反映成分间的协同、拮抗及体内转化,需结合体内暴露

证据、成分组合效应及独立验证,对权重设置进行校正^[50,52-54]。

3.4 生物效应表达谱

生物效应表达谱以活细胞、微生物、离体组织或整体动物作为生物感受器,连续或多维记录药物作用后的响应信号,形成具有指纹特征的功能图谱。与单一终点法相比,其突出特点是动态性、整体性和模式识别能力,适合用于复杂制剂的质量一致性评价和异常风险识别。

细胞响应谱通常利用实时细胞分析系统记录细胞黏附、形态改变、增殖和死亡等过程。在注射用双黄连(冻干)^[55]的评价中,细胞响应谱对异常样品的检出能力高于单独采用化学指纹或常规制剂检查,3 种方法联用可进一步提高检出率。微生物响应谱则可利用发光细菌代谢信号评价综合毒性。相关研究已将其用于高风险中药注射剂,并观察到部分中药存在低浓度促进、高浓度抑制的 Hormesis 型非典型剂量-反应关系^[56-57]。

在上述基础上,临床生物特征谱学可视为生物效应表达谱面向临床合理用药问题的拓展。其基本思路是以临床使用中的质量波动、安全风险或配伍问题为导向,记录药物组合在生物体系中的动态响应,并比较不同批次、质量状态或配伍条件下的谱图差异,以辅助评价中药质量稳定性和联合用药相容性^[58-59]。因此,该评价方法虽基于“临床”,其研究问题和应用情境来源于临床,但其与临床结局之间的关联尚需进一步验证。

3.5 EE 与 EE 一致性

EE 是指产生特定强度生物效应所对应的样品量或有效物质量,EE 一致性则强调不同样品在有效物质总量或整体效应上的等效性^[60]。与前述效应测定和综合表征方法不同,EE 的重点不在于建立新的生物模型,而是利用生物效价或 ECI 等结果,将质量差异转化为规格、调剂和临床用量可理解的量值。

以黄连^[61]为模式药建立的效应成分当量,可表征饮片规格、称量和煎煮波动对效应总量的影响,为规格优选和调剂一致性提供量化工具。在中药配方颗粒领域,EE 可将饮片汤剂或标准汤剂作为参照,在统一效应模型下比较配方颗粒的效应强度,据此校准饮片-配方颗粒转换比,为不同标准、厂家及批次产品的替代性评价和临床用量衔接提供功能依据^[60,62]。EE 使“以效评质、按质定量”具有可

操作的表达形式，也使饮片规格评价、调剂一致性
及配方颗粒用量衔接具有潜在价值，但其应用依赖
具有临床相关性的目标效应、稳定的生物效价或
ECI 模型，由实验效应推导的转换比例还需经过体
内验证。

表 1 对上述 5 类方法在中药 Q-Marker 证据链
中的作用、适用对象、优势、局限进行了比较。方
法选择应服从研究问题，当物质基础尚不明确、需
要评价整体功能时，可优先选用生物效价或效应表
达谱；主要活性成分和效应关系较清晰时，可采用

ECI 增强化学指标的功​​效解释力；具有明显毒性风
险的品种应增加生物毒价测定；需要讨论饮片规
格、配方颗粒转换或临床用量时，可在稳定效价基
础上进一步构建 EE。

4 挑战与展望

4.1 中药 Q-Marker 生物效应证据的标准化

生物效应检测涉及细胞、菌株、组织或动物等
生物材料，其状态变化会直接影响测定结果。模型
敏感性过高可能放大非质量因素造成的波动，模型
敏感性不足又可能无法区分样品差异。当前亟需围

表 1 基于生物效应的中药 Q-Marker 评价方法比较
Table 1 Comparison of bioeffect-based evaluation methods for Q-Marker of traditional Chinese medicine

方法	核心输出	作用	适用对象	优势	局限
直接活性测定	剂量-效应关系、 活性限值	功能验证和样品区分	目标功效明确、可建立稳定 模型的药材和制剂	结果直观，可直接反 映目标效应	成分贡献解析弱；动物 模型周期长、变异和 伦理成本较高
生物效价/生物 毒价	相对效价或毒价	整体效应标定、批 间一致性和效毒 评价	物质基础不清、动物药、毒 性中药及复杂复方	可量化并与参照品比 较，适合整体质量 评价	依赖参照品和稳定模 型，实验室内重现性 要求高
ECI	多成分效应加权重 值	量化候选 Q-Marker 相对贡献	主要活性成分及效应关系相 对明确的中药	连接化学含量与生物 效应，便于常规批 量检测	权重依赖目标功效，可 能忽略非线性协同、 拮抗和体内转化
生物效应表达谱	多维动态功能指纹	整体一致性、异常 识别和效应表型 发现	复杂复方、中药注射剂及风 险监测	整体性、动态性和灵 敏度较高	成分归属和机制解释较 弱，依赖平台及算法
EE	等效效应量及质 量-用量换算值	规格和临床转化	饮片、配方颗粒及临床用量 研究	能够把效应评价结果 转化为质量、规格 和用量信息	非独立测定技术，依赖 可靠效价或 ECI，且 需临床验证

绕参照物质、标准样品、细胞或菌株来源、关键试
剂、操作流程、剂量设计、统计模型及结果判定建
立系统规范^[4,30,37]。

此外，方法学验证也不应照搬单纯化学分析的
评价框架。除精密度、重复性和稳定性外，还应重
点考察模型适用性、量效关系成立条件、生物材料
批间差异以及实验室重现性。只有将生物变异控制
在可接受范围内，生物效应证据才可能进入稳定的
中药 Q-Marker 质量标准。

4.2 多功效中药 Q-Marker 的遴选与整合

一味中药常具有多个功效，不同临床用途对应
的主要效应和物质基础可能并不相同。以单一指标
评价所有功效容易造成质量信息偏倚，而简单增加
指标数量又可能导致权重冲突和结论解释困难。有
研究针对三七不同功效分别建立了 ECI，提示中药

Q-Marker 组合应与具体功效和适应证相匹配^[48]。

近期，中药相态、多维 Q-Marker 评价和 ECI 等
研究也提示，未来评价对象应从单一游离成分扩展
到体内可达成分、活性聚集群及功能成分组合，可
依据主要临床用途设置核心效应模块，分别确定候
选 Q-Marker 及权重，并关注指标间的相关性、冗余
性和冲突性^[1,37,47,63]。此类组合与分层策略仍需独立
验证其质量区分能力和功效解释性。

4.3 从实验效应到临床功效的验证

体外效应与临床功效之间存在体内暴露、代谢
转化、组织分布、机体稳态及证候差异等多个中间
环节。部分体外活性较强的成分可能因暴露不足而
难以作出体内贡献，某些原型成分则可能通过代谢
物发挥作用。因此，候选 Q-Marker 的有效性验证需
要适当结合体内暴露成分、药效动力学和临床相关

生物标志物,避免由体外活性直接推导临床价值。

近年来,人源细胞、人源类器官/器官芯片等人源相关模型逐渐被引入中医药研究^[64-65],可在一定程度上模拟人体组织结构、细胞异质性及细胞间相互作用,为药效与毒性评价、活性成分筛选和机制验证提供更具人体相关性的技术路径。人源化动物模型有望缩小常规动物与人体在免疫反应、药物代谢及疾病表型等方面的种属差异,但其在中药生物效应和 Q-Marker 评价中的适用范围、评价终点及标准化条件仍需明确^[66]。

与此同时,人用经验、电子健康记录和其他真实世界数据可从临床层面补充实验研究证据,用于考察候选 Q-Marker、生物效应指标与临床疗效或安全性结局之间的关联^[67-68]。未来应加强人源相关模型、体内暴露与药效证据、临床生物标志物及真实世界结局的相互印证。

4.4 数据驱动评价与效应量值转化

随着化学指纹、生物效价、效应表达谱和临床数据的积累,中药 Q-Marker 研究正由单一指标评价向多源数据融合发展。机器学习和深度学习能够对色谱、光谱、图像、多组学及生物效应等异构数据进行特征提取和关联建模,辅助候选 Q-Marker 筛选、质量分级和异常批次识别^[69-70]。因当下相关模型仍以样品、数据、生物效应验证为基础,故其作用应定位于发现和预测,而不能以统计相关替代功能验证。

数据驱动评价的进一步目标,是将质量差异转化为具有功能和临床解释力的效应量值。对于饮片、配方颗粒及不同规格制剂,化学成分相似或标示量一致并不必然意味着生物效应一致或临床治疗等效^[71-72]。未来可在 EE、生物效价和体内暴露研究基础上,结合量-效-毒及真实世界数据,探索“质量差异-效应强度-用量调整”之间的联系。

5 结语

基于生物效应的中药 Q-Marker 研究,核心并非在传统化学质量控制之外简单增加生物检测项目,而是判断可识别、可测量和可追溯的候选物质能否稳定代表中药的核心功效或主要安全风险。化学分析提供物质组成和含量证据,生物效应评价用于验证功能相关性、量化效应贡献并识别质量差异,临床证据则限定其功能解释的实际价值。直接活性测定、生物效价/毒价、ECI、生物效应表达谱和 EE 分别从效应确认、整体标定、贡献整合、功

能表征和量值转化等层面提供证据,这几种评价方法的价值在于可根据具体研究问题形成互补的方法组合,而非相互替代。

当前制约该领域发展的主要问题已不只是评价方法数量不足,而是候选 Q-Marker 在化学识别与功能验证之间、体内贡献与临床解释之间尚缺乏稳定衔接。未来应以特定功效、适应证和安全风险为起点,建立标准化且具有质量区分能力的生物效应指标,合理遴选多功效中药 Q-Marker 组合,并结合体内暴露、人源相关模型、临床生物标志物和真实世界数据验证其临床相关性。数据驱动方法可用于整合多源证据和辅助发现量-效关系,但不能替代生物效应验证;效应量值向规格和用量信息的转化,也应限定于具体品种、功效和剂型,并经体内及临床验证。只有形成“化学可测、效应可证、质量可控、临床可解释”的连续证据链,Q-Marker 才能真正服务于中药功能质量的保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 肖小河,李寒冰,赵旭,等.新形势下的中药大质量观及实践[J].中草药,2025(1): 1-8.
- [2] 张萌,封亮,贾晓斌.基于生物活性与效应基准的中药质量评价技术发展现状与展望[J].世界中医药,2020,15(15): 2234-2239.
- [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] 李慧,朱家谷,杨平,等.《中药生物效应检测研究技术指导原则(试行)》解读[J].中国食品药品监管,2021(9): 88-93.
- [5] 白钢,张铁军,刘昌孝.基于监管科学的中药质量评价方法的整合研究思路和发展方向[J].中草药,2022,53(20): 6313-6318.
- [6] Wu X, Zhang H B, Fan S S, *et al.* Quality markers based on biological activity: A new strategy for the quality control of traditional Chinese medicine [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 103-108.
- [7] 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.
- [8] 施繁莉,吕慧侠,张振海.中药药效物质基础的相对动态性研究进展[J].药学进展,2021,45(11): 855-861.
- [9] 王幸,许妍妍,杨坤坤,等.基于结局路径“top-down”策略的中药功效与物质基础研究思路[J].天津中医药大学学报,2019,38(2): 109-113.
- [10] 杨丹,司富春.经典名方白头翁汤的药理作用、临床应

- 用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(10): 146-151.
- [11] 王明慧, 马飞, 田崇娅, 等. 当归四逆汤化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 991-1001.
- [12] 李珍, 申茜, 金博文, 等. 基于脑微血管内皮细胞保护的注射用丹参多酚酸质量生物标志物研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(4): 720-729.
- [13] Wang Q, Chen G T, Chen X T, *et al.* Development of a three-step-based novel strategy integrating DMPK with network pharmacology and bioactivity evaluation for the discovery of Q-markers of traditional Chinese medicine prescriptions: Danlou tablet as an example [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154511.
- [14] 霍晓乾. 基于生物网络的金银花清热解毒功效标志物的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [15] 郑长辉, 马丽娜, 何婷, 等. 基于“性状-化学-生物”序贯检测的柴胡饮片质量评控 [J]. 中国药物警戒, 2025, 22(2): 197-205.
- [16] 孙蓉, 李晓宇, 王亮, 等. 基于“效-毒”相关的 Q-marker 合理辨识与科学控制 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(8): 1224-1231.
- [17] 曾海霞, 牛情园, 张祥, 等. 白藜化学成分、药理作用、药性研究进展以及质量标志物(Q-Marker)预测 [J]. 中药药理与临床, 1-16.
- [18] 张培, 王梅, 王耘, 等. 中药四性与药理作用相关性研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(10): 94-96.
- [19] 李寒冰, 吴宿慧, 牛明, 等. 中药品质生物评价的历史与发展 [J]. 中草药, 2017, 48(14): 2809-2816.
- [20] 周祯祥. 试论中药功效组学 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(6): 747-751.
- [21] Liu L W, Tang M, Zhang Z B, *et al.* A stepwise integrated strategy to explore quality markers of Qishen Yiqi dripping pills against myocardial ischemia [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156182.
- [22] Xia W X, Wang Y S, Yue J H, *et al.* Insights into Q-markers of honey-fried licorice in treating spleen deficiency based on substance and energy metabolism regulation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 127: 155498.
- [23] 孙昱, 徐敢, 马双成. 中药质量整体评价研究思路探讨 [J]. 药学学报, 2021, 56(7): 1749-1756.
- [24] 肖小河, 金城, 鄢丹, 等. 中药大质量观及实践 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 505-508.
- [25] 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.
- [26] 霍梦琪, 彭莎, 任越, 等. 基于系统中药学的中药功效标志物发现与应用 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(14): 3245-3250.
- [27] Li D T, Lv B, Wang D, *et al.* Network pharmacology and bioactive equivalence assessment integrated strategy driven Q-markers discovery for da-Cheng-qi decoction to attenuate intestinal obstruction [J]. *Phytomedicine*, 2020, 72: 153236.
- [28] 刘肖雁, 姜文文, 蒋海强, 等. 基于“谱-效-代”关联的参枝苓口服液质量标志物的初步研究 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4603-4612.
- [29] 游云, 廖福龙, 黄璐琦. 基于生物活性测定开展中药质量控制的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(3): 452-456.
- [30] 于思思, 温苗, 赵剑, 等. 生物活性测定法在中药质量控制应用中的研究进展 [J]. 药学前沿, 2024, 27(9): 170-180.
- [31] 刘倩, 陈晨, 张媛, 等. 丹参注射液生物活性限度测定方法适用性研究 [J]. 中国药事, 2013, 27(9): 938-941.
- [32] 郑林, 董莉, 董永喜, 等. 基于耐缺氧能力的参芎葡萄糖注射液生物活性测定方法的建立 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(11): 989-991.
- [33] 张宇航, 杨静, 吴宿慧, 等. 基于抗凝血活性的丹红注射液生物效价测定方法的建立 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2348-2355.
- [34] 韩冰, 毛鑫, 韩淑娴, 等. 基于抑制血小板聚集活性检测的血栓通胶囊质量控制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(23): 4597-4602.
- [35] 王碧松. 生物活性测定法用于活血化瘀类中药注射剂质量控制的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [36] Zhou Y F, Wu Q H, Ren C X, *et al.* Construction and application of a precise evaluation method for the quality of traditional Chinese medicine based on “target-combined quality evaluation” using safflower as an example [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1554895.
- [37] 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.
- [38] 孙云龙. 基于抗衰老生物效价检测的哈蟆油质量评价方法的构建及应用研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [39] 曹喆, 毛福英, 刘秀, 等. 基于发汗生物效价的麻黄质量评价研究 [J]. 中国药房, 2016, 27(13): 1759-1763.
- [40] 胡云瑶, 谭鹏, 杨婷, 等. 4 种消食中药的质量生物活性测定方法研究: 消化酶种类选择与活力效价测定 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2106-2113.
- [41] 赵志浩. 基于生物效价检测的附子毒效物质辨识与质量控制 [D]. 承德: 承德医学院, 2017.
- [42] 赵庆国, 王艳辉, 马致洁, 等. 基于肝细胞毒价检测的雷公藤质量评价方法研究 [J]. 中草药, 2015, 46(3): 378-383.
- [43] 宋婧, 马致洁, 王伽伯, 等. 何首乌及其主要成分对正

- 常人 L02 肝细胞损伤作用的研究 [J]. 北京中医药, 2016, 35(7): 694-697.
- [44] Bai G, Zhang T J, Hou Y Y, *et al.* From quality markers to data mining and intelligence assessment: A smart quality-evaluation strategy for traditional Chinese medicine based on quality markers [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 109-116.
- [45] 熊吟, 肖小河, 鄢丹, 等. 综合量化集成的中药品质评控策略: 中药效应成分指数 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 1-7.
- [46] 谭鹏, 王伽伯, 张定堃, 等. 效应成分指数在中药大黄质量评价中的应用研究 [J]. 药学报, 2019, 54(12): 2141-2148.
- [47] 马盼盼, 冯佳鑫, 张洪宝, 等. 基于谱效关系联合效应成分指数评价不同产地的苍术质量 [J]. 中药新药与临床药理, 2026, 37(3): 543-551.
- [48] 车小艳. 三七“效应成分指数”的建立及在指导其个体化质量评控中的应用研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2023.
- [49] Li Y, Wang L, Yang W Q, *et al.* Promotion of a quality standard for *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* based on the efficacy-oriented effect-constituent index [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 238: 115843.
- [50] 贾金浩, 陈小菲, 李寒冰, 等. 基于抗炎效应成分指数的金银花配方颗粒质量评价研究 [J]. 中草药, 2024, 55(8): 2630-2640.
- [51] Li D M, Yuan R, Bai X, *et al.* Effect-constituent index-based quality assessment of *Anemarrhenae Rhizoma* before and after processing [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2026, 28(9): 1326-1347.
- [52] 张海珠, 谭鹏, 刘振杰, 等. 基于活血生物效价和化学指纹图谱的大黄品质评价研究 [J]. 药学报, 2017, 52(3): 436-442.
- [53] 张定堃, 王伽伯, 杨明, 等. 中药品质整合评控实践: 附子品质综合指数 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(13): 2582-2588.
- [54] 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.
- [55] 马丽娜. 基于细胞响应谱的中药注射剂质量评控方法研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [56] 华桦, 田韦韦, 鄢良春, 等. 基于 Microtox(微毒)技术的中药微小生物活性发现与评价新方法研究 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(5): 2-7.
- [57] 鄢良春, 华桦, 田韦韦, 等. 基于模式生物费氏弧菌 Hormesis 效应的中药非典型剂量-反应关系与量化表征 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 2-8.
- [58] 鄢丹. 临床生物特征谱学: 中药质量评价的思考与实践 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3): 409-414.
- [59] 冯雪, 鄢丹, 闫琰, 等. 基于等温滴定量热技术表征的中药注射剂临床联合用药相容性评价 [J]. 药学报, 2011, 46(3): 322-328.
- [60] 张海珠, 肖小河, 王伽伯, 等. 中药质量评控的第一要义: 效应当量一致性 [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1571-1575.
- [61] 董芹, 王伽伯, 张定堃, 等. 基于效应成分当量的黄连饮片调剂一致性研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(20): 3981-3986.
- [62] 付红, 陈小菲, 吴瑞, 等. 中药配方颗粒国家标准在临床应用中的现状、问题及对策 [J]. 中医学报, 2025, 40(1): 210-215.
- [63] 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.
- [64] Yang J Y, Jiang Y, Li M X, *et al.* Organoid, organ-on-a-chip and traditional Chinese medicine [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 22.
- [65] 张宇曦, 王韬, 梁娟. 中医证候动物模型在自身免疫病中应用的探讨 [J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(1): 1-10.
- [66] Lyu Y N, Yang Y G, Hu Z. Recent advances in the construction of humanized animal models and applications in translational medicine [J]. *Animal Model Exp Med*, 2026, 9(5): 914-931.
- [67] Zheng Q G, Yan Y H, Xu L, *et al.* rweChemScreener: High-dimension mediation analysis detects potential effective chemical ingredients of traditional Chinese medicine from real-world clinical data [J]. *Phytomedicine*, 2025, 147: 157225.
- [68] Xia M G, Xue Y, Zhu L W, *et al.* Advancing human-use experience for real-world evidence for the registration of traditional Chinese medicine products in China [J]. *BMC Complementary Med Ther*, 2025, 25(1): 174.
- [69] Wang Z Y, Chang H J, Zhao Q, *et al.* Mass spectrometry imaging for unearthing and validating quality markers in traditional Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(1): 31-40.
- [70] Wang X R, Li G T, Ding H Q, *et al.* Prediction of lycii cortex quality marker based on network pharmacology and chemometrics methods [J]. *Int J Anal Chem*, 2024, 2024(1): 1790697.
- [71] Zuo Q, Yan F, Cui D X, *et al.* Research methods for “dose-effect-toxicity” relationship of Chinese medicine herbs [J]. *Chin J Integr Med*, 2025, 31(8): 760-767.
- [72] Xie B, Qu X, Shi H J, *et al.* Equivalence in the modernization of Chinese medicine: A multi-dimensional analysis of active components, processing methods, and clinical outcomes in formula granules [J]. *Drug Discov Ther*, 2026, 20(1): 12-25.

[责任编辑 王文倩]