

# 谱效关系与一测多评相结合全面提升中药材质量控制标准

李婷婷<sup>1</sup>, 王新芳<sup>1</sup>, 马玲<sup>1</sup>, 舒志恒<sup>1</sup>, 付雪艳<sup>1,2\*</sup>

(1. 宁夏医科大学, 银川 750004;

2. 宁夏回药现代化工程技术研究中心, 银川 750004)

**[摘要]** 中药材质量控制 在中药临床应用和实践中起着重要的作用,但目前通过对单一或某几个成分的含量控制,不足以反映药材的内在质量,因此提升中药材质量控制标准对中药材品质评价、栽培种植及深加工产品研究均具有深远的意义。本文在现有的中药材质量控制研究方法基础上,提出“谱效关系+一测多评”的研究思路,即将谱效关系与一测多评相结合,首先利用谱效关系寻找到与药材主要疗效相关的化学成分,然后通过液相色谱/电喷雾多级质谱联用技术/柱色谱等确定这些化学成分的结构,最后利用一测多评的方法对所寻找到的化学成分进行全面评价,以全面提升中药材的质量控制标准,达到“深入研究,浅出标准”的目的,为中药材质量控制研究提供研究方法和新思路,从而推动中药材国际化。

**[关键词]** 中药材; 质量控制标准; 指纹图谱; 谱效关系; 一测多评

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0225-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190225

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140819.0914.001.html>

**[网络出版时间]** 2014-08-19 9:14

## Improved Overall Quality Control Standards of Chinese Herbs Medicine Through Combining the Spectrum Effect Relationships with the Multi-components Quantities by One Marker

LI Ting-ting<sup>1</sup>, WANG Xin-fang<sup>1</sup>, MA Ling<sup>1</sup>, SHU Zhi-heng<sup>1</sup>, FU Xue-Yan<sup>1,2\*</sup>

(1. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China;

2. Ningxia Engineering and Technology Research Center for Modern of Hui, Yinchuan 750004, China)

**[Abstract]** The quality control of Chinese herbs plays important roles in clinical application and practice. At present, it is insufficient to indicate the quality control of Chinese herbs by determination of single-component or a few components. Therefore, improving the standard of quality control of Chinese herbs is of great significance to evaluation, planting and deep processing of Chinese herbs. Based on the current approach of quality control of Chinese herbal medicine, we put forward the research idea that combines the spectrum effect relationships with the multi-components quantities by one marker to improve overall quality control standard of Chinese herbal medicine. First of all, we must elucidate the chemical composition that is related to curative effects through spectrum. Second, their structures were determined by HPLC, LC-ESI-MSn, and column chromatograph. Finally, the quality of medicinal materials was appraised through the multi-components quantities by one marker. It has been used to provide a research method of quality control of medicinal materials and promote internationalization of Chinese herbal medicine.

**[收稿日期]** 20140317(013)

**[基金项目]** “十一五”国家科技支撑计划项目(2011BAI05B05;2011BAI05B01)

**[第一作者]** 李婷婷, 硕士, 从事中药药效物质基础研究, E-mail:42990636@qq.com

**[通讯作者]** \* 付雪艳, 副教授, 博士, 从事中(回)药物质基础及品质评价, E-mail:fuxueyan1215@163.com

[ **Key words** ] Chinese herbs medicine; quality control standards; fingerprint; spectrum effect relationships; multi – components quantities by one marker

中药材来源广泛(植物、动物以及矿物),种类繁多。传统中药材讲究道地性,即道地药材,是指在一定自然条件、生态环境的地域内所产的药材,因生产较为集中,栽培技术、采收加工也都有一定的讲究,以致较同种药材在其他地区所产者品质佳、疗效好。近年来由于药材种植业和农业的发展,人们可以通过一定的手段控制《中国药典》规定检测指标性成分的含量,以达到国家标准,导致以劣充优的状况在购销过程中时有发生。现有评价中药材质量的方法有指纹图谱、谱效关系、一测多评等,他们在评价药材质量时都存在一定的缺陷。因此,本文提出“谱效关系+一测多评”的研究思路进行药材质量控制标准研究,达到“深入研究,浅出标准”的目的,为药材质量控制标准的全面提升提供有效的研究手段。

### 1 中药材质量控制现状及其存在的问题

随着科技的发展,市场上流通的药材多数为种植的,由于对道地药材的开发和利用不充分,大宗药材的种植缺乏统一的规程,生产管理粗放,产量低、质量差的现象较为普遍,把好中药材质量关是中药迈出国门走向世界的重中之重。国务院 2009 年关于扶持和促进中医药事业发展的若干意见中提出中药质量标准是国内外医药界研究的热点之一。中药材质量控制标准应依据中药质量特征来建立,吴国泰<sup>[1]</sup>认为中药系统质量的特征在于以下三点:①中药基原的多样性和差异性导致中药质量的多样性和差异性;②中药质量在形成过程中是中药化学物质群或有效成分群的重组和构建过程,质量载体和质量标志物具有动态性和隐蔽性;③中药质量需要体现中药的功效。所以,中药质量的安全性、有效性和稳定性评价需要反映化学和生物学的相互作用体系、相互作用过程和作用规律。

目前,我国现行中药质量控制的基础模式是参照国外植物药的质量控制方法,依靠对药物进行生药学研究、指标性化学成分或有效成分做定性或定量分析,其中以化学定性鉴别与指标成分检测为主要内容,但个别指标性成分或活性成分的生物活性不能全面反映中药的独特疗效。中药指纹图谱可以在一定程度上反映药材内在质量的均一性、稳定性、差异性以及个体间群体的相似性,国外也普遍认可以用指纹图谱来评价中药材的质量<sup>[2-3]</sup>,但指纹图谱在评价药材质量好时体现出药材本身化学成分不清、化学成分与其药理作用的相关性不明确或缺憾,因此中药指纹图谱只能作为过渡性的质量控制方法。

此外,多种成分共同测定以同步控制中药材质量的方法也是近年来中药材质量控制的主要研究方法。王智民等<sup>[4]</sup>提出了“一测多评”法,即利用中药有效成分内在的函数关系和比例关系,测定一个成分,建立该组分与其他组分之间的相对校正因子,无需提供鉴别和定位用的对照品,通过校正因子计算其他组分的量来实现多个成分的同步测定。

2010 年版《中国药典》一部中已收录了运用“一测多评”法测定黄连中小檗碱、巴马汀、黄连碱、表小檗碱、药根碱等 5 个成分的含量<sup>[5]</sup>。蔡海霞等<sup>[6]</sup>在黄芪药材多指标控制研究中应用黄芪药材中 1 个易获得的对照品(芒柄花素),通过建立该成分与其余待测成分(毛蕊异黄酮苷、芒柄花苷、毛蕊异黄酮)间的相对校正因子,计算出其余成分的含量,实现多指标质量控制。林芳等<sup>[7]</sup>建立杜仲多指标 HPLC 指纹图谱,并以绿原酸为内标,应用一测多评法对药材中松脂醇二葡萄糖苷、绿原酸、京尼平苷酸的含量同时进行测定。到目前为止,“一测多评”已应用于许多中药材质量评价及中药复方制剂的多指标成分的测定研究中,涉及黄酮、皂苷、生物碱、萜类等成分<sup>[8]</sup>。由于有效成分对照品存在种类有限、难以获得、价格高等方面的问题,“一测多评”法可以作为多指标含量测定方法的一种补充,用于中药的质量控制和评价。但是该理论中化学成分与疗效的相关性不明确,导致其所评价的化学成分不一定是药材的药效物质基础,因此,“一测多评”法还需进一步完善。

谱效关系是目前能将化学成分与疗效相结合评价药材质量的方法,2002 年由李戎提出<sup>[9]</sup>,它是指建立在中药指纹图谱的研究基础上,最大限度地获取有用的化学信息,将标示物质群特征峰的指纹图谱与药效结果联系起来,为确立中药药效物质基础、制定反映产品在质量的控制标准而进行的研究。近年来谱效关系在阐述中药及复方药效物质基础<sup>[10]</sup>、中药及中药制剂质量控制<sup>[11-12]</sup>、中药炮制机制研究<sup>[13]</sup>、中药药代动力学<sup>[14]</sup>等领域中有一定的研究和应用。唐光曦等在黄连体外改善胰岛素抗体活性与 HPLC 指纹图谱相关性研究中采用灰色关联分析确定黄连指纹图谱各共有峰与改善胰岛素抵抗活性相关性,有利于黄连改善胰岛素抵抗活性成分的筛选<sup>[15]</sup>。王薇等采用灰色关联分析法研究黄芩各成分与解热抗病毒药效的相关性,初步预测了黄芩解热、抗病毒功效的药效物质基础<sup>[16]</sup>。丁洪涛采用 GC-MS 建立了姜黄挥发油的指纹图谱,并通过 MTT 法检测了姜黄挥发油体外抗肿瘤活性,最终采用偏最小二乘法和双变量相关分析法研究了姜黄挥发油的谱效相关性<sup>[17]</sup>。但谱效关系仅预测与药效相关的物质的相关性大小,缺少各单体成分本身的疗效验证。同一药物因对应病症不同、疗效不同所体现出各成分指纹图谱与疗效的相关性排序也有所差异。所以,单一的谱效关系研究也无法确定药材可控的指标性成分。因此,本文提出新的中药材质量控制研究方法,即谱效关系与一测多评相结合,研究上层层递进,相辅相成,最终达到“深入研究,浅出标准”的目的。

### 2 “谱效关系+一测多评”的研究思路

针对目前中药材质量控制研究存在的问题,本文提出了以下的研究思路:①应用灰色关联分析、图谱比对等方法研究中药材各主要功效的谱效关系,找出与各疗效有相关性的

化学成分,综合确定药材药效物质基础。②通过液相色谱/电喷雾多级质谱联用技术(LC/ESI-MSn),硅胶、ODS反相、凝胶等柱色谱,分离谱效关系中与疗效相关的化学成分,并鉴定其结构。③将分离鉴定的各单体化合物进行活性研究,验证各成分的药效,从而判断该成分是否可作为指标性成

分。④建立上述所确定的指标性成分“一测多评”的研究方法。最终我们从整体出发,以一个内参对照品控制多个与疗效相关的化学成分,从而全面提升中药材质量控制标准,做到“深入研究,浅出标准”,为中药材质量控制研究提供研究方法和新思路。如图1所示。

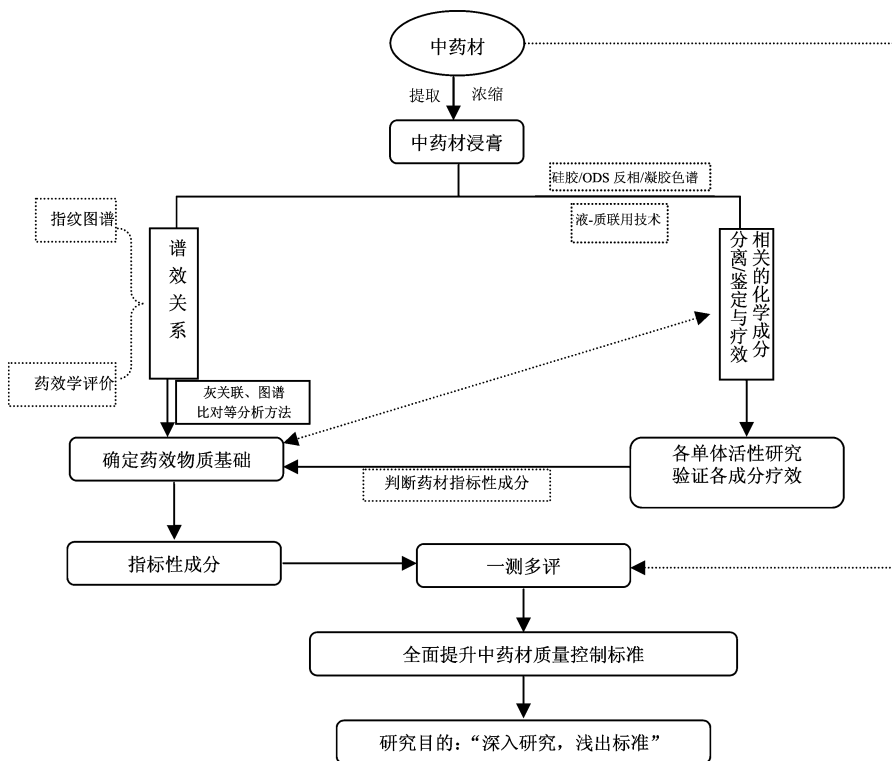


图1 “谱效关系+一测多评”的研究思路

### 3 完善中药材质量控制标准的展望与前景

中药作为中华民族药物的瑰宝,以其独特的疗效越来越受到关注,但是由于它来源多样、成分复杂、研究手段受限等因素,难以制定出全面评价药材质量的质量控制标准。本课题组以“谱效关系+一测多评”的研究思路运用到黄芪药材的质量控制标准全面提升的研究中,首先建立黄芪药材指纹图谱结合抗炎、耐缺氧药效学实验研究黄芪药材的谱效关系,最终得到15种成分可能是其药效物质基础;其次,通过液质联用和分离分析技术确定这15种成分的结构并对其活性筛选,验证15种单体的药效;最后,以“一测多评”法对各药效指标加以控制,达到全面控制黄芪药材质量标准的目的。这一方法得到实例的印证,本文是有机地将指纹图谱研究、“一测多评”法、结构鉴定法以及谱效关系研究等一系列中药材质量控制办法结合在一起,针对药材质量控制存在的关键问题,结合实验室中药材质量控制工作的积累,取长补短,探索性地提出了“谱效关系+一测多评”的研究方法来控制中药材质量,达到“深入研究,浅出标准”的研究目的,从药材“与疗效相关的成分”角度出发提出控制药材质量的新思路,以期全面合理地评价药材质量,从而推动中药材国际化。

#### [参考文献]

[1] 吴国泰,焦洋,高云娟,等. 中药系统质量观概论[J].

中国现代中药,2013,15(6):441.

[2] Bauer R. Quality criteria and phytopharmaceutical: Can acceptable drug standards be achieved[J]. Drug Infor J, 1998, 32:101.

[3] Lazarow yeh N. Use of fingerprinting and marker compounds for identification and standardization of botanical drugs strategies for applying pharmaceutical HPLC analysis to herbal products[J]. Drug Infor J, 1998, 32:497.

[4] 王智民,高慧敏,付雪涛,等. “一测多评”法中药质量评价模式方法学研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(23):1925.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:285.

[6] 蔡海霞,陈君,李萍. 一测多评法测定黄芪中4种异黄酮的含量[J]. 中国中药杂志,2010,35(20):2712.

[7] 林芳,王云红,万丽,等. 一测多评法结合指纹图谱对杜仲质量控制的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(13):78.

[8] 沈小钟,刘瑶,杨燕军,等. 一测多评法研究进展[J]. 中国药业,2013,22(13):1.

# 骨髓间充质干细胞诱导分化成骨细胞的研究现状

师彬<sup>1,2</sup>, 杨武斌<sup>3\*</sup>, 王平<sup>3</sup>

(1. 山东省医学科学院附属医院, 济南 250003; 2. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102;  
3. 山东省中医药研究院, 济南 250014)

**[摘要]** 归纳总结骨髓间充质干细胞的诱导方法和现代应用情况, 为骨髓间充质干细胞诱导分化成骨细胞的深入研究提供参考。通过查阅、整理有关骨髓间充质干细胞的文献资料, 从骨髓间充质干细胞的生物特性与制备、诱导成骨细胞的方法、在组织工程骨中的应用、所面临的问题以及未来的研究方向等方面进行总结和分析。结果显示骨髓间充质干细胞具有多向分化潜能, 体外可诱导分化为成骨细胞, 采用组织工程学技术可在体外构建骨组织工程支架。基于骨髓间充质干细胞的特性, 使其在创伤修复、细胞替代治疗、支持造血、基因治疗等方面的应用前景也相当广阔。有必要开展骨髓间充质干细胞成骨诱导分化机制的研究, 为其诱导分化成骨细胞提供指导意义和借鉴价值。

**[关键词]** 骨髓间充质干细胞; 成骨细胞; 诱导分化

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0228-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190228

## Research Progress in Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Osteoblasts

SHI Bin<sup>1,2</sup>, YANG Wu-bin<sup>3\*</sup>, WANG Ping<sup>3</sup>

(1. *Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250003, China;*  
2. *Wangjing Hospital of CACMS, Beijing 100102, China;*  
3. *Shandong Academy of Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China*)

**[收稿日期]** 20130810(008)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81273776); 山东省科技攻关计划项目(2010GCSF10278); 2012年度山东省自主创新重大计划项目(2012ZHZX1C0405); 山东中医药科技发展计划项目(2011-154); 山东省科技发展专项(2012G0021846)

**[第一作者]** 师彬, 博士, 主任医师, 从事骨科疾病研究, E-mail: sdyky-shibin@163.com

**[通讯作者]** \* 杨武斌, 硕士, 从事药理学研究, Tel: 13255696773, E-mail: yangwubinhome@163.com

[9] LI R, YAN Z Y, LI W J, et al. The establishment of chromatographic pharmacodynamics [J]. *Edu Chin Med*, 2002, 21(2):62.

[10] 苏薇薇. 沙田柚指纹图谱特征与其药效学关系的研究 [D]. 广州: 第一军医大学, 2005:4.

[11] 卢红梅, 梁逸曾, 钱频等. 鱼腥草注射液质量控制中的谱效学初步探讨 [J]. *药学报*, 2005, 40(12):1147.

[12] 赵军宁, 鄢良春, 宋军, 等. 基于“功效-毒性-物质”的新型中药质量控制模式的思路与方法 [C]. 天津: 2010年中国药学会大会暨第十届中国药师周, 2010:11.

[13] 孙毅. 坤川楝子炮制工艺及质量标准研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2004:1.

[14] 贺福元. 中药(复方)药动学研究现状及研究方法探讨 [J]. *中草药*, 2005, 36(10):1582.

[15] 唐光曦, 黄彦珺, 张艺, 等. 黄连体外改善胰岛素抵抗活性与 HPLC 指纹图谱的相关性研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2009, 11(6):828.

[16] 王微. 黄芩指纹图谱及谱效关系研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2009:71.

[17] 丁洪涛. 姜黄挥发油组效关系研究 [D]. 天津: 天津大学, 2012:48.

[责任编辑 顾雪竹]