

# 中药质量控制的数字化研究进展

朱国雪, 吴纯伟, 梁生旺, 王淑美\*

(广东药学院 中药学院, 广东高校中药质量工程技术研究中心,  
国家中医药管理局中药数字化质量评价技术重点实验室, 广州 510006)

**[摘要]** 中药是中医防病治病的基础,其真伪优劣会直接影响到临床用药的安全性及有效性。然而中药是一个复杂的体系,具有多层次、多靶点的作用特点,因此标准化是中药现代化的前提,而传统的鉴别方式主要是依据传统的性状鉴别,其检测结果难以保证结果的客观性和准确性,数字化成了中药发展的必然方向,而现代发展的数字化研究只能对药材质量控制的性状方面有很好的研究,却不能对中药的药效进行有效控制,本文通过对中药的数字化研究成果进行总结,以期对中药数字化的应用与发展提供参考,建议未来中药数字化应向性状和含量测定结合的方向发展。

**[关键词]** 中药; 复杂体系; 标准化; 数字化; 颜色

**[中图分类号]** R282.5;R931.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)11-0225-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016110225

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160415.1003.008.html>

**[网络出版时间]** 2016-04-15 10:03

## Advance Research of Digitalization in Quality Control of Chinese Medicine

ZHU Guo-xue, WU Chun-wei, LIANG Sheng-wang, WANG Shu-mei\*

(Key Laboratory of Digitization in Quality Assessment Technology of Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine (TCM), Research Center of Quality Engineering of TCM in Guangdong Colleges, School of TCM, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** Chinese medicine is the foundation of traditional Chinese medicine (TCM) to prevent and cure diseases, its authenticity will directly affect the safety and effectiveness of clinical medication. Standardization is the premise of the modernization of Chinese medicine, because it is a complex system, which has characteristics of multi-level and multi-target. And traditional method to identify Chinese medicine is mainly on the basis of character identification which is difficult to guarantee the objectivity and accuracy, and the standardized digitization in Chinese medicine has become the inevitable direction along with the development of it. And the modern development of digital research can only be a good study on the quality control of medicinal materials, but it can't control the efficacy of Chinese medicine. Standardized digitization of Chinese medicine in recent years were summarized in order to make a contribution to the development of digitization in Chinese medicine. At the same time, the author suggests that the future development of digitization in Chinese medicine should be combined with the character and determination.

**[Key words]** Chinese medicine; complex system; standardization; digitization; color

中药质量控制是中药现代化发展的重要基础和 关键,同时也是中药研究与生产中的热点和难

**[收稿日期]** 20150716(013)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81274060,81274059,81473413)

**[第一作者]** 朱国雪,在读硕士,从事中药质量控制及药效物质基础研究,Tel:18814099571,E-mail:zhuguoxue0122@163.com

**[通讯作者]** \*王淑美,博士,教授,从事中药质量控制及药效物质基础研究,Tel:020-39352177,E-mail:shmwang@sina.com

点<sup>[1-2]</sup>,而早期的中药质量评价主要是依据传统的性状鉴别(形态、气、味、色泽等),即通过对外在性状的辨识揭示内在质量的优劣,传统中药经验鉴别虽然操作简便,但往往容易受到人的生理、心理、经验、环境等主客观因素的影响,且人的感觉器官容易疲劳、适应和习惯,检测结果容易受到人的感官和检测环境的影响,其客观性和准确性难以保证。

随着科学技术的进步和相关学科的发展,质量控制模式主要为根据性状鉴别、指标性成分的含量测定和指纹图谱定性鉴别。传统的性状鉴别比较简单且不用对药材进行前处理,主要依据的是经验,其主观因素强,缺少客观化的标准<sup>[3]</sup>;而中药的数字化是经过提取外观特征参数的方法,建立品质与视觉信息之间耦合的关系,将不能直观表达的药材信息数字化,使得之前的模糊信息标准化,更有利于中药的质量控制<sup>[4]</sup>。本文对数字化在中药的颜色、气味等性状鉴别和指纹图谱方面的应用进行总结,为中药数字化的应用提供参考。

## 1 性状鉴别

药材的外观性状主要是从形、色、气、味等方面来衡量药材的品质,药物性状会影响有效成分的溶出,而色、气、味与药材所含成分种类及其含量直接相关,因此可作为药材的评价指标<sup>[5]</sup>。

**1.1 气、味的数字化** 气、味是中药重要的性状特征,且不同的中药往往气味也不同,而且中药的气味与所含化学成分相关,能直接反映药物的内在本质<sup>[6]</sup>,依据气味和味道对中药进行区分具有悠久的历史。但往往只有感官上的描述,难以客观评价。而近年来出现的电子鼻和电子舌是一种能够快速准确分析气、味的技术<sup>[7-8]</sup>,现已经广泛应用于中药气、味的分析工作中<sup>[9-13]</sup>。

**1.1.1 电子鼻和电子舌简介** 电子鼻又称气味扫描仪,是通过模拟人类嗅觉系统、以特定的传感器和模式识别系统快速对气体或挥发性成分做定性或定量检测<sup>[14-15]</sup>。其最早出现是 1982 年 Persuad 和 Dodd 对戊基乙酸酯、乙醇、乙醚、戊酸、柠檬油、异茉莉酮等有机气体的鉴别分析。电子鼻是由气体传感器阵列、信号处理单元、计算机模式识别 3 个部分组成<sup>[16]</sup>,核心部件为传感器阵列、运算放大器等电子线路、电子计算机<sup>[17]</sup>。电子舌技术也称人工味觉识别技术,是一种模拟哺乳动物的味觉感受机制,分析、识别单一和复杂液体“味道”的新型多传感器检测系统,由味觉传感器阵列、信号采集器和模拟识别系统 3 个部分组成<sup>[18]</sup>。理想的电子舌能够分析识

别液体中的酸、甜、苦、辣、咸等 5 种味道<sup>[19-21]</sup>。

**1.1.2 实验步骤及原理** 电子鼻实验过程是通过进样器吸取后分离样品,气体样品通过传感器阵列,其所含成分引起传感器的某些物理或化学变化,这些变化经过运算放大器等电子线路转变为电信号,之后经过计算机的数据采集与处理,使用相应的算法提取数据中的特征,对气味进行定性或定量分析,使气味得以辨别<sup>[22]</sup>。电子舌和电子鼻原理有相似之处,但电子舌使用过程中需要将样品前处理成液体,是模拟人体味觉感受机制来设计的,其传感器的敏感膜是由类似于生物系统的材料做成,当薄膜把味觉物质吸收后,数据便通过敏感膜上电位的变化而获得<sup>[23]</sup>。

电子鼻与电子舌虽然实验过程不同,但二者的基本原理相同,最重要的部件都是传感器阵列和计算机电子识别技术,传感器及识别的原理为如果有  $N$  个不同特性的传感器组成传感器阵列,传感器对样品中某一成分的响应值为  $r$ ,该阵列就能检测并识别  $N'$  种单一气体,但如果 1 种混合气体是由  $M$  种成分组成,则其中各组分的浓度可通过求解矩阵  $[Y]_{N \times 1} = [A]_{N \times M} [X]_{M \times 1}$  的值获得,式中  $[Y]_{N \times 1}$  是  $N$  种不同传感器的响应值,  $[X]_{M \times 1}$  为  $M$  种成分的浓度,  $[A]_{N \times M}$  是传感器对混合成分响应的系数矩阵<sup>[22]</sup>。

**1.1.3 电子鼻与电子舌的应用** 电子鼻和电子舌具有操作简单、速度快、灵敏度高、可直接在线检测、检测结果客观等优点,已发展成为中药饮片、炮制、食品、饮料等领域中实现原材料检测、过程检测、成品控制的一项重要技术。实验证明这 2 种技术不仅可以对人的 5 种基本味感(酸、甜、苦、辣、咸)进行辨别<sup>[24]</sup>,还可用于对炮制过程中味的变化来区分中药饮片及其不同炮制品,实现将“味”作为新工艺参数对中药饮片炮制进行客观描述,有利于提高炮制加工的准确性<sup>[25]</sup>。甚至还可利用这 2 种技术对药材特征的客观化表达来进行中药不同产区、不同基源的鉴别研究<sup>[25]</sup>。电子鼻和电子舌还有另外一个很重要的应用是中药的鉴别及品质评价<sup>[26]</sup>,这项应用的现代化改变了以往中药质量控制过程复杂、费用高昂的现状。

电子鼻和电子舌虽然都是从气味方面区分和检测物质,但二者是从不同角度进行分析,有时二者的结合可大大提高识别能力,类似于人类的味觉和嗅觉总是一起使用<sup>[27-28]</sup>。盛良<sup>[29]</sup>结合电子鼻和电子舌对治疗消化性溃疡病的 5 种中药和 7 种西药进行

检测,发现这些药物有相似的主成分分析(PCA)和指纹图谱,推测治疗消化性溃疡病的中、西药物可能具有共同的物质基础。

**1.2 颜色的数字化** 颜色信息对物体的辨识具有重要意义,人类的数据神经对色彩反映最快,而且中药颜色一直是传统性状评价中的关键因素,颜色的差异会直接反映药材内在物质成分的含量高低,继而影响药材的质量。然而,由于中药的颜色评价具有很大的主观性,中药性状鉴别中很难将“色”予以量化、标准化<sup>[30]</sup>。

**1.2.1 颜色数字化原理** 中药中颜色的数字化技术主要是基于孟德尔的三维颜色空间的 CIELAB 理论,用名度( $L^*$ )和色晶来精确描述物体的颜色,然后通过光学模拟方法记录红、绿、蓝三原色对人体的刺激而产生的三刺激值(构成颜色的立体三维均匀色空间),再经数学转换推导出表色系统来定义颜色,其中的任意 2 点之间的几何距离就是所谓的色差<sup>[31]</sup>。

CIELAB 理论中以  $L^*$ 、 $a^*$ 、 $b^*$  进行颜色量化,其中  $L^*$  代表明亮度, $L^*$  的数值越大,白色越重; $a^*$  代表红绿方向,  $+a^*$  代表红色的变化,  $-a^*$  代表绿色的变化; $b^*$  代表黄蓝方向,  $+b^*$  代表黄色的变化,  $-b^*$  代表蓝色的变化。以校正的白板值为标准值来计算供试品与标准值的色差,计算方法为  $\Delta E^*_{a^*b^*} = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$ ,  $\Delta a^*$  和  $\Delta b^*$  是供试品与标准值的色品指数之差。

**1.2.2 中药颜色数字化的应用** 殷放宙等<sup>[32]</sup>和陈志刚等<sup>[33]</sup>已用以上理论证实了测色试验准确性和稳定性,从而证实了其方法的可行性。已有学者证实中药饮片的颜色与其指标性成分的含量呈显著正相关<sup>[34]</sup>。贺帆等<sup>[35]</sup>也用 CIE 色度系统对烘烤过程中烟叶颜色变化与主要成分的关系,结果再次证实了以上研究的结论。关于颜色的数字化不仅已经应用到了中药饮片中,如邹慧琴等<sup>[36]</sup>已利用色度学原理和分光测色计法建立了甘草断面及表皮颜色指标数字化的方法,还用于炮制火候与饮片颜色之间的关系<sup>[32]</sup>,甚至在保健酒和水的硬度分析中也有应用<sup>[37]</sup>。

## 2 指纹图谱的数字化

数字化指纹图谱是利用数学原理或方法对指纹图谱本质特征进行定义、表达、重组、模拟等处理的过程,将检测方法和仪器检测的信号数据转化为容易鉴别且能揭示中药复杂信息特征的数字化信息<sup>[38]</sup>。虽然中药指纹图谱具有特征性和稳定

性<sup>[39]</sup>,可根据其来鉴别待测样品的真伪或产地,但是中药指纹图谱基本属性是整体性和模糊性<sup>[40-41]</sup>。而近年来发展起来的数字化指纹图谱不仅实现了图谱的数据化、提高了样品间的可比性,还科学地处理了指纹图谱的整体性和模糊性<sup>[42]</sup>,甚至还提供了更方便的计算方法<sup>[43]</sup>。

**2.1 数字化指纹图谱原理** 数字化指纹图谱又称相对保留值指纹谱,其原理是在所有参与鉴定的样品色谱图中选择其共有的色谱峰做为参比标准,计算所选取的所有色谱峰的相对保留时间,将色谱峰保留时间转化为漂移较小、相对稳定的相对保留值,作为每个色谱峰的定位依据,加上各自的峰面积等参数,构成色谱指纹图谱,然后以数字化色谱指纹谱为标准,对所有样品进行研究。其中相对保留值的计算方法为  $\alpha = t_{Ri}/t_{Rs}$ ,其中  $t_{Ri}$  是各组分的出峰时间,  $t_{Rs}$  是内参照物(出峰时间较居中、各制剂中均存在的组分)的出峰时间。将原始指纹图谱转化为数字化指纹图谱后,直接以数字化指纹图谱相对保留值及其相对应的面积归一化值作比较,消除了许多实验过程中系统误差,例如流速和进样量的差异、流动相的微小变化等带来的误差。使色谱峰的定位更加准确。

**2.2 指纹图谱数字化的应用** 近年来,随着科学技术的发展,指纹图谱的数字化研究越来越深入。如孙国祥等<sup>[44]</sup>采用双定性双定量相似度法对不同批次丹参质量进行宏观定性和定量评价,实现了对丹参药材的数字化信息质量控制。邹纯才等<sup>[42]</sup>利用特征峰的相对保留时间对大黄药材实现了数字化指纹图谱的研究。而孟庆华等<sup>[43]</sup>则在利用相对保留时间的基础上,对药材指纹图谱的相似度进行了研究,并对指纹图谱的数字化进行了优化。在紫外光谱中孟庆华等<sup>[45]</sup>对香丹注射液用相对保留时间的方法对其紫外指纹图谱进行了数字化处理,且对紫外相似度新算法与夹角余弦法、相关系数法对紫外图谱差异的区分度进行对比,结果显示利用保留时间的数字化处理方法灵敏度最高。孙国祥等<sup>[46-47]</sup>分别对银杏叶的红外指纹图谱和苦参毛细管电泳指纹图谱进行了数字化处理。

## 3 结语和展望

本课题在购买炮制药材时,发现同一种药材不同批次之间颜色和性状差别较大,这些差别对药材的后续研究影响较大,因此需要对药材质量进行评价。目前在中药质量评价领域多采用指标性成分含量为指标,传统评价又多以模糊化、主观化的性状评

价为衡量标准,缺乏一套科学、客观且符合中医药理论思想的药材质量评价标准。本文通过对近年来数字化方法在中药材中的应用及其原理进行总结,旨在为保障中药材的优质有效和中药产业的可持续发展提供参考。

通过近几十年的发展,中药数字化对中药的质量控制和真伪鉴别发挥了很大作用,但依然不免会出现一些问题:①气味的检测有局限性,有些药材的挥发性气味太小,无法用仪器来检测出来;②无法对所有成分进行全面控制,且有一些药物成分难以用常规的色谱或光谱方法进行检识;③虽然这些数字化方法对保证产品质量和稳定性有很大的促进作用,但很难反映中药的安全性和有效性。近年来出现了很多用电子舌和电子鼻对中药材的炮制程度进行控制的方法,笔者认为此种方法可以从性状上进行较好的控制,但并不能对其药效或者指标性成分进行监控,鉴于此,笔者建议可制备中药饮片的标准炮制品且制定炮制品标准,制备炮制品时以标准品为对照,并结合电子舌或者电子鼻技术来鉴别药材炮制的程度。

#### [参考文献]

[1] 甘师俊,李振吉,邹健强. 中药现代化发展战略[M]. 北京:科学技术文献出版社,1998:22.

[2] 肖培根,肖小河. 21世纪与中药现代化[J]. 中国中药杂志,2000,25(2):67-70.

[3] 谢培山. 基于传统的中药现代化与质量评价---继承与创新[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2006,8(3):8-13.

[4] 黎江华,吴纯洁,孙灵根,等. 基于机器视觉技术实现中药性状“形色”客观化表达的展望[J]. 中成药,2011,23(10):1781-1784.

[5] 李文敏,吴纯洁,艾莉,等. 基于电子鼻、电子舌技术实现中药性状气味客观化表达的展望[J]. 中成药,2009,31(2):282-284.

[6] 许舜军,杨柳,谢培山,等. 中药气味鉴别的研究现状与展望[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(2):228-231.

[7] Tian S Y, Deng S P, Chen Z X. Multifrequency largeamplitude pulse voltammetry: A novel electrochemical method for electronic tongue[J]. Sens Actuators B Chem,2007,123(2):1049-1056.

[8] 郭霞,田森林,宁平,等. 电子鼻测定植物挥发性有机物方法研究[J]. 分析科学学报,2012,28(4):497-501.

[9] 彭华胜,程铭恩,张玲,等. 基于电子鼻技术的野生白术与栽培白术气味比较[J]. 中药材,2010,33(4):

503-506

[10] Li S, Li X R, Wang G L. Rapid discrimination of Chinese red ginseng and Korean ginseng using an electronic nose coupled with chemometrics[J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, doi:10.1016/j.jpba.2012.06.009.

[11] 万军,周霞,黄永亮,等. 天麻配方颗粒制备中气味相关性研究[J]. 中草药,2013,44(7):825-828.

[12] 吴飞,杜瑞超,洪燕龙,等. 电子舌在鉴别中药枳实药材产地来源中的应用[J]. 中国药学杂志,2012,47(10):808-812.

[13] Kataoka M, Tokuyama E, Miyanaga Y, et al. The taste sensory evaluation of medicinal plants and Chinese medicines[J]. Int J Pharm,2008,351(1/2):36-44.

[14] 王俊,崔绍庆,陈新伟,等. 电子鼻传感技术与应用研究进展[J]. 农业机械学报,2013,44(11):160-168.

[15] 黎量,杨诗龙,胥敏,等. 基于电子鼻、电子舌技术的山楂气、味鉴别[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(5):99-102.

[16] 刘辉,牛智有. 电子鼻技术及其应用研究进展[J]. 中国测试,2009,35(3):6-10.

[17] Song G Q, Lin J M, Qu F, et al. Study of tea digitized chromatographic fingerprint spectra using micellar electrokinetic chromatography[J]. Chinese J Chem, 2003,21(10):1325-1329.

[18] 孙月娥,陈芬. 电子鼻与电子舌在果蔬质量评价中的应用[J]. 食品工业,2011(4):87-89.

[19] Dias L A, Peter A M, Veloso A C A, et al. An electronic tongue taste evaluation: identification of goat milk adulteration with bovine milk[J]. Sensor Actuat B-Chem,2009,136(1):209-217.

[20] Deisingh A K, Stone D C, Thompson M. Applications of electronic noses and tongues in food analysis[J]. Int J Food Sci Tech,2004,39(6):587-604.

[21] Matsuguchi M, Kadowaki Y, Tanaka M. A QCM-based NO<sub>2</sub> gas detector using morpholine-furcoatings[J]. Sensors Actuat B-Chem,2005,108(1/2):572-575.

[22] 吴君章,赵盛翹,邹小勇,等. 电子鼻在烟草行业中的研究与应用进展[J]. 分析测试学报,2014,33(7):847-853.

[23] 胡洁,李蓉,王平. 人工味觉系统—电子舌的研究[J]. 传感技术学报,2001,6(2):169-179.

[24] Apetrei C, Gutierrez F, Parra V, et al. Array of voltammetric sensors for the discrimination of bitter solutions[J]. Sensors Actuat B-Chem,2004,103(1/2):145-152.

[25] 黎量,杨诗龙,汪云伟,等. 电子舌分析山楂炮制过程中“味”的变化[J]. 中成药,2015,37(1):153-156.

[26] 汪云伟,杨诗龙,钟恋,等. 基于电子鼻技术区分益智

- 仁的不同炮制品[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19):12-14.
- [27] Rebecca N B, Herbert S, Tsung T, et al. Comparison of sensory and consumer results with electronic nose and tongue sensors for apple juices[J]. Food Qual Perfer, 2002, 13(6):409-422.
- [28] DiNatale C, Paolesse R, Macagnano A, et al. Electronic nose and electronic tongue in tegration for improved classification of Clinical and food samples[J]. Sensors Actuat B-Chem, 2000, 64(12):15-21.
- [29] 盛良. 用电子鼻、电子舌检测中西药物共同药效物质基础[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(18):2778-2780.
- [30] 熊吟, 肖潇, 闫永红, 等. 基于色度分析原理的金银花有效成分含量与颜色值相关性研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(3):667-670.
- [31] 黄春辉. 灰黄霉素色泽的色差法测定[J]. 中国医药工业杂志, 2001, 32(4):169-172.
- [32] 殷放宙, 吴晓燕, 李林, 等. 炮制火候对饮片颜色的影响[J]. 中草药, 2013, 44(16):2252-2256.
- [33] 陈志刚, 马子静, 甄健存. 色差法测定灯盏花素注射剂的颜色[J]. 中国药房, 2007, 18(18):1398-1399.
- [34] 任伟光, 李文涛, 黄林芳, 等. 当归颜色与其道地性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(10):890-894.
- [35] 贺帆, 王涛, 王梅, 等. 烘烤过程中烟叶颜色变化与主要化学成分的关系[J]. 中国烟草学报. 2014, 20(6):97-102.
- [36] 邹慧琴, 李硕, 林相龙, 等. 基于色度学理论的甘草颜色数字化方法学研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(12):2681-2685.
- [37] 卢岳, 陈平原. 中药数字化: 保健酒行业的“中国创造”[N]. 消费日报, 2015-04-08(A02).
- [38] 孙国祥, 王璐, 侯志飞. 注射用苦碟子 HPLC 数字化指纹图谱研究[J]. 中成药, 2008, 30(6):784-789.
- [39] 王中壮, 胡晋红. 现代中药学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2006:414-415.
- [40] 谢培山. 色谱指纹图谱分析是中草药质量控制的可行策略[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(3):141-234.
- [41] 谢培山. 指纹图谱分析-综合的、量化的中药质量评价手段[J]. 中国医药情报, 2002, 8(1):17-26.
- [42] 邹纯才, 方洪壮, 刘娟, 等. 数字化色谱指纹谱及其在中药研究中的应用[J]. 黑龙江中医药, 2005, 28(5):54-56.
- [43] 孟庆华, 刘永锁, 王健松, 等. 色谱指纹图谱相似度的新算法及其应用[J]. 中成药, 2003, 25(1):4-8.
- [44] 孙国祥, 孙金山, 赵新. 丹参水溶性成分 HPLC 数字化指纹图谱研究[J]. 中南药学, 2008, 6(3):355-360.
- [45] 孟庆华, 王微波, 胡育筑. 紫外光谱相似度及其在中药注射液质量控制中的应用[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(3):206-210.
- [46] 孙国祥, 李利锋, 孟令新, 等. 红外指纹图谱超信息特征数字化定量评价银杏叶片质量研究[J]. 中南药学, 2014, 12(2):152-157.
- [47] 杨宏涛, 孙国祥. 苦参的毛细管电泳数字化指纹图谱研究[J]. 中南药学, 2008, 6(1):96-101.

[责任编辑 刘德文]