

· 综述 ·

一测多评法在中药质量评价中的应用研究进展

朱晶晶, 王智民*, 高慧敏, 刘晓谦, 闫利华, 冯伟红, 陈两绵, 张启伟
(中国中医科学院 中药研究所, 中药质量控制技术国家工程实验室, 北京 100700)

[摘要] 一测多评技术作为适宜于中药特点的多指标质量控制评价新模式和新方法, 已经越来越多地应用于中药的科研和生产实际中, 成为中药质量评价的重要定量评价手段。据统计, 目前一测多评技术在中药材及其饮片质量评价、多品种中药基源鉴定、炮制工艺及炮制品质量评价, 原料药提取物、中间体及制剂的质量评价等多个方面应用广泛, 显示出了方便、快捷、成本低廉、准确度高等优势和良好的应用前景。从论文发表数据统计看, 近年来, 一测多评相关研究论文逐年增长, 从2006年提出至今, 已发表论文近300篇, 其中有关药材一测多评报道的研究160余篇, 成方制剂近100篇, 其他40余篇。该文在分析总结文献的基础上, 综述了一测多评法在中药材、中药饮片、中成药质量评价中的最新应用进展, 展望了应用前景。

[关键词] 一测多评; 中药质量评价; 文献总结

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)16-0220-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016160220

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160628.1414.032.html>

[网络出版时间] 2016-06-28 14:14

Advances on Quality Evaluation of Chinese Materia Medica by QAMS

ZHU Jing-jing, WANG Zhi-min*, GAO Hui-min, LIU Xiao-qian, YAN Li-hua, FENG Wei-hong,
CHEN Liang-mian, ZHANG Qi-wei

(*Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, National Engineering Laboratory for Quality Control Technology of Chinese Herbal Medicines, Beijing 100700, China*)

[Abstract] QAMS is a simple and low-cost quality-control pattern for Chinese materia medica. It is an important method which is currently employed for evaluating the quality of the research and production of Chinese materia medica. Now it was used to evaluate the quality of crude herbal medicines, prepared herbal medicines, processed products, extract of raw material, medicine intermediates and Chinese patent medicines. It was proved to be a quick and good accuracy method. More than 300 papers were reported from 2006 to 2015. Among them, 160 papers were related with herbal medicines, and 100 papers were reported with Chinese patent medicines. On the basis of analysis and summary of the literatures, the paper reviews on the application development of QAMS.

[Key words] QAMS; quality-control; summary of literatures

中药包含中药材、饮片、提取物和成方制剂, 它们所含成分数目众多, 药效成分群也因其成分及其比例、组成药味等不同而差异极大, 在研究它们的有效性时, 单一成分或少数几个成分作为质量控制指

标, 均难以准确反映其质量, 要控制中药产品质量, 应选择多个有效成分或主要成分作为指标来进行全面质量控制, 特别是对与功效相关的化学成分。尽管大量的中药多指标定量评价研究论文相继发表

[收稿日期] 20151228(020)

[基金项目] 2015年中医药行业科研专项(201507002)

[第一作者] 朱晶晶, 研究员, 从事中药化学研究, Tel:010-64014411, E-mail:zhjj15@163.com

[通讯作者] *王智民, 首席研究员, 从事中药化学研究, E-mail:zhmw123@163.com

在国内外学术期刊上,然而化学对照品的供不应求以及多成分检测的高昂测试成本,极大地限制了多成分质量评价模式在实际生产、科研和监管领域的应用与普及,成为该质量控制模式发展的重要瓶颈。

基于中药有效成分多为一类或几类同系物组成,同类成分间可能存在内在关系和规律性。2006 年,王智民课题组^[1]首次提出了一测多评法(Quantitative Analysis of Multi-components by Single-marker, QAMS),即利用中药有效成分内在的函数关系和比例关系,采用只测定一个成分(对照品廉价或易得),同时获得多个成分(对照品难以得到或难供应)同步测定的计算结果,采用适宜的方法和标准(如:成分含量总量),实现其质量评价,提升质量控制水平。

2007 年, QAMS 得到了首届《中医药行业科技专项》的立项支持,在完成了 18 个中药材 QAMS 研究基础上,王智民等^[2]首次系统地从方法的适应范围、方法学考察、方法的验证、标准的制定等多方面进行了深入研究和不断完善,并建立了《一测多评质量评价技术指南》。

QAMS 自 2006 年提出以来,2010 年版《中国药典》在黄连项下首次收载——黄连药材标准含量测定方法即 QAMS 典型实例^[3],代表该方法正式

应用于实际生产。QAMS 在克服对照品短缺和节省高昂测试费方面显示了突出优势和良好应用前景,使中药的多指标质量控制和评价模式应用于生产实际成为可能。

1 期刊文献中 QAMS 发表情况

近年来, QAMS 相关研究论文逐年增长,从 2006 年提出至今,已发表论文近 300 篇,其中涉及药材 160 余篇,成方制剂近 100 篇,其他 40 余篇。尤其是近 2 年,在复方中的应用报道显著增加。评价指标由同类成分逐渐扩展至不同类成分。见图 1。

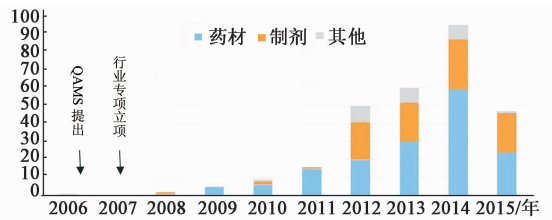


图 1 涉及 QAMS 的研究论文发表情况

Fig.1 Statistics of research papers published of QAMS

2 QAMS 在中药质量评价中的应用

2.1 中药材质量评价 自本课题组提出该方法以来,先后开展了木通、黄连、人参、秦皮、吴茱萸、三七等多种药材的 QAMS 定量评价研究,建立了 QAMS 质量评价技术指南。在前期总结的基础上^[4-5],本文统计了从 2013 年以来,药材一测多评情况,见表 1~5。

表 1 含黄酮类、酚酸类药材的 QAMS 研究(2013—2015 年)

Table 1 QAMS reports of herbal medicines contained flavonoids, phenolic acids (from 2013 to 2015)

单味中药	类型	测定成分群	内参物
丹参	酚酸类	丹参素钠、紫草酸、迷迭香酸、丹酚酸 B	丹参素钠
银杏叶	黄酮类	芦丁、槲皮苷、木犀草素、山柰酚、芹菜素和异鼠李素	槲皮素
金银花	酚酸、黄酮类	新绿原酸,山茱萸绿原酸,山茱萸隐绿原酸,山茱萸芦丁,山茱萸木犀草苷,山茱萸异绿原酸 B,山茱萸异绿原酸 A,山茱萸异绿原酸 C	绿原酸
茵陈	酚酸类	绿原酸、香草酸、咖啡酸和阿魏酸	绿原酸
锁阳	酚酸类	儿茶素、没食子酸、原儿茶酸	分别为内参物
薄荷	黄酮类	橙皮苷、香叶木苷、香蜂草苷、蒙花苷	橙皮苷
陈皮	黄酮类	橙皮苷、川陈皮素、桔皮素	橙皮苷
金银花	酚酸类	新绿原酸,4,5-二咖啡酸酰奎尼酸,3,4-二咖啡酸酰奎尼酸,3,5-二咖啡酸酰奎尼酸	绿原酸和咖啡酸
山银花	酚酸类	绿原酸,新绿原酸、隐绿原酸,3,4-O-双咖啡酰奎宁酸,3,5-O-双咖啡酰奎宁酸和 4,5-O-双咖啡酰奎宁酸	绿原酸
射干	黄酮类	射干苷、野鸢尾苷、鸢尾黄素、野鸢尾黄素、次野鸢尾黄素、白射干素	射干苷
枳实	黄酮类	橙皮苷、异柚皮苷、柚皮苷和新橙皮苷	橙皮苷
鱼腥草	酚酸、黄酮类	新绿原酸、绿原酸、芦丁、金丝桃苷、异槲皮苷及槲皮苷	绿原酸
淡豆豉	黄酮类	大豆苷元、大豆苷、染料木苷及染料木素	大豆苷元
款冬花	酚酸类	新绿原酸,绿原酸,隐绿原酸,咖啡酸,芦丁,金丝桃苷,异绿原酸 B,异绿原酸 A,异绿原酸 C,款冬酮	绿原酸

续表 1

单味中药	类型	测定成分群	内参物
紫菀	黄酮类	槲皮素、橙皮苷、山柰酚、木犀草素和芹菜素	槲皮素
黔淫羊藿	黄酮类	朝藿定 A, 朝藿定 B, 朝藿定 C, 淫羊藿苷, 宝藿苷 I	淫羊藿苷
槐角	异黄酮类	槐角苷、槐属双苷、染料木苷和染料木素	槐角苷
金刚藤	黄酮类	落新妇苷、新异落新妇苷、槲皮素-3-O- α -L-鼠李糖苷、黄杞苷	落新妇苷
菝葜	黄酮类	落新妇苷、新异落新妇苷、槲皮素-3-O- α -L-鼠李糖苷、黄杞苷	落新妇苷
黄蜀葵花	黄酮类	芦丁、异槲皮苷、棉皮素-8-O-葡萄糖醛酸苷、杨梅素、槲皮苷、槲皮素	金丝桃苷
洋甘菊	黄酮类	木犀草苷, 芹苷元-7-葡萄糖苷, 7-甲氧基香豆素, 木犀草素	芹菜素
窝儿七	黄酮类	槲皮素、鬼臼毒素、山柰素	槲皮素
鸡骨草叶	黄酮类	芹菜素-6, 8-C-二葡萄糖苷、芹菜素-6-C-阿拉伯糖-8-C-葡萄糖苷和芹菜素-6-C-葡萄糖-8-C-阿拉伯糖苷	芹菜素-6, 8-C-二葡萄糖苷
青钱柳	黄酮类	异槲皮苷、槲皮素-3-O- α -L-鼠李糖苷和阿福豆苷	阿福豆苷
铁包金	黄酮类	花旗松素、香橙素、圣草酚和槲皮素与儿茶素	儿茶素

表 2 含萜类药材的 QAMS 研究(2013—2015 年)

Table 2 QAMS reports of herbal medicines contained terpenes(from 2013 to 2015)

单味中药	类型	测定成分群	内参物
人参叶	皂苷类	人参皂苷 Re, Rg ₁ , Rb ₂ , Rd	人参皂苷 Re
白芍	环烯醚萜类	芍药苷、芍药苷内酯	芍药苷
穿心莲	二萜类	穿心莲内酯、异穿心莲内酯、脱氧穿心莲内酯、脱水穿心莲内酯、穿心莲宁	穿心莲内酯
枇杷叶	三萜类	蔷薇酸、委陵菜酸、马斯里酸、科罗索酸、齐墩果酸和熊果酸	熊果酸
木瓜	三萜类	齐墩果酸、熊果酸	齐墩果酸
知母	三萜皂苷类	知母皂苷 B I, 知母皂苷 B, 知母皂苷 A III, 知母皂苷 B II 和知母皂苷 C	物知母皂苷 B I
甘草	皂苷类	甘草酸、甘草苷、甘草素、异甘草素、甘草次酸、甘草查尔酮 A	甘草酸
黄芪	皂苷类和黄酮类	黄芪甲苷与总多糖、毛蕊异黄酮与总黄酮、芒柄花素与粗脂肪	黄芪甲苷
远志	三萜蔗糖酯	远志糖酯 sibiricose A ₅ , sibiricose A ₆ , tenuifoliside B, tenuifoliside A, tenuifoliside C	DISS
洋金花叶	甾体内酯类	daturataturin A, baimantuoluside B, daturametelin I	daturataturin A
木香	倍半萜类	木香烯内酯和去氢木香内酯	木香烯内酯
当药	环烯醚萜类	獐牙菜苦苷、龙胆苦苷、当药苷	龙胆苦苷
牡丹皮	环烯醚萜类	丹皮酚、芍药苷、氧化芍药苷、苯甲酰芍药苷	丹皮酚
杜仲	环烯醚萜类	京尼平苷酸、京尼平苷、松脂素二葡萄糖苷	绿原酸
栀子	环烯醚萜类	京尼平苷酸, 京尼平-1- β -D 龙胆二糖苷, 绿原酸, 栀子苷, 西红花苷-I, 西红花苷-II	栀子苷
玄参	环烯醚萜类	哈巴苷、哈巴俄苷	哈巴苷
白花蛇舌草	环烯醚萜、黄酮类	车叶草酸, quercetin-3-O-[2-O-(6-O-E-feruloyl)- β -D-glucopyranosyl]- β -D-glucopyranoside, kaempferol-3-O-[2-O-(6-O-E-feruloyl)- β -D-glucopyranosyl]- β -D-galactopyranoside, (E)-6-O-香豆酰鸡屎藤次苷甲酯, (E)-6-O-阿魏酰鸡屎藤次苷甲酯, (Z)-6-O-香豆酰鸡屎藤次苷甲酯	(E)-6-O-香豆酰鸡屎藤次苷甲酯

2.1.1 用于同源中药质量评价及基源鉴定 中药来源复杂,不同基原、不同品种、正品、伪品、混淆品、不同规格药材,其成分和功效有同有异,质量参差不齐,市场销售和临床使用混乱。

QAMS 本质上是通过建立结构相近的一类或几类化合物各成分间的校正因子,在只测定 1 个成分时,实现其余多个成分含量的计算。依据植物化学分类学理论,亲缘关系相近的药用植物或同一植物

表 3 含生物碱类药材的 QAMS 研究(2013—2015 年)

Table 3 QAMS reports of herbal medicines contained alkaloids(from 2013 to 2015)

单味中药	类型	测定成分群	内参物
黄柏	生物碱类	木兰花碱、黄柏碱、药根碱、巴马汀和小檗碱	小檗碱
长柱十大功劳	生物碱类	盐酸小檗碱、盐酸药根碱、盐酸巴马汀	盐酸小檗碱
黄连须	生物碱类	药根碱、非洲防己碱、表小檗碱、黄连碱、巴马汀、小檗碱	小檗碱
三颗针	生物碱类	小檗碱、巴马汀、尖刺碱、小檗胺	小檗碱
乌头	生物碱类	乌头碱、次乌头碱、新乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱	乌头碱
附子	生物碱类	松果灵、附子灵、尼奥灵、苯甲酰新乌头碱、苯甲酰乌头碱、新乌头碱和次乌碱	苯甲酰乌头碱
苦参	生物碱类	氧化苦参碱、槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱	氧化苦参碱
元胡	生物碱	四氢巴马亭、 <i>d</i> -紫堇碱、四氢小檗碱、去氢紫堇碱	四氢巴马亭
湖北贝母	生物碱类	湖贝甲素、贝母素乙和贝母素甲	贝母素乙
板蓝根	核苷、生物碱类	核苷(腺苷、胞苷、尿苷、鸟苷)及(<i>R,S</i>)-告依春	腺苷
马兜铃	硝基非类	马兜铃酸 A, 马兜铃酸 C, 马兜铃酸 D, 马兜铃酸 B	马兜铃酸 A

表 4 含木脂素类药材的 QAMS 研究(2013—2015 年)

Table 4 QAMS reports of herbal medicines contained lignanoids(from 2013 to 2015)

单味中药	类型	测定成分群	内参物
五味子	木脂素类	五味子醇甲、五味子酯甲、五味子甲素、五味子乙素	五味子醇甲
川芎、当归	苯酞内酯类	阿魏酸, 洋川芎内酯 I, 洋川芎内酯 A, 藁本内酯	阿魏酸
八角莲 和桃儿七	木脂素类	4 种鬼臼毒素	鬼臼毒素
川芎、当归	苯酞内酯类	川芎内酯 A 和藁本内酯	丁苯酞
牛蒡子	木脂素类	绿原酸, 异绿原酸 B, 异绿原酸 A, 异绿原酸 C, 牛蒡苷, 牛蒡苷元	牛蒡苷
芹菜籽	苯酞内酯类	芹菜甲素、芹菜乙素和新蛇床内酯	芹菜甲素
波棱瓜子	木脂素类	herpetolide A, herpetotriol	herpetolide A
辛夷	木脂素类	松脂素二甲醚、木兰脂素、里立脂素 B 二甲醚和表木兰脂素 A	木兰脂素

表 5 含其他类成分药材的 QAMS 研究(2013—2015 年)

Table 5 QAMS reports of herbal medicines contained other compounds(from 2013 to 2015)

单味中药	类型	测定成分群	内参物
补骨脂	香豆素类	补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂甲素(补骨脂二氢黄酮)、补骨脂乙素(异补骨脂查耳酮)	补骨脂素
大黄地上部位	蒽醌类	芦荟大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、大黄素	大黄素
大黄	蒽醌类	芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚	大黄素
虎杖	苯乙醇苷、蒽醌类	虎杖苷、白藜芦醇、大黄素、大黄素甲醚	虎杖苷
广东紫珠	苯乙醇苷类	连翘酯苷 B, 金石蚕苷, 毛蕊花糖苷	金石蚕苷

不同药用部位,体内化学成分也类似,因此所建立的校正因子理论上在亲缘植物间可以互用。由此,就大大提高了 QAMS 的实际应用价值。事实证明, QAMS 已经在这方面广泛应用,今后可以探索建立通用的质量评价标准,以发挥更大的作用。

以黄连生物碱为例,小檗碱、药根碱、巴马汀等生物碱在黄连属植物中分布广泛,通过建立小檗碱与其余几个常见黄连生物碱之间的校正因子,可以应用于多种药材质量评价。自 QAMS 首次应用于

黄连药材质量评价研究^[6]以后,该法目前已广泛应用于黄连、云连、雅连、黄连须、十大功劳、三颗针^[7]、黄柏^[8]、关黄柏^[9]等多种药材的定量评价中。通过建立人参中人参皂苷 Rb₁ 与其余 8 个人参皂苷之间的校正因子,可以同时应用于人参、三七等药材中多个人参皂苷类成分的定量评价^[10]。以蒽醌为例,大黄酚、大黄素及其苷类化合物在蓼科植物中广泛分布,通过建立几种常见蒽醌间的相对校正因子,可应用于大黄、虎杖、酒大黄等的质量控制^[11-13]。

2.1.2 用于采收加工、提取工艺优化等环节 在中药材采收加工和药用部位研究等方面, QAMS 技术的多成分同时测定, 极大地提高了检测效率和评价的科学性, 降低了评价成本。凭借该优势, 近年来 QAMS 技术在以上各方面得到广泛应用。

采用该技术进行鱼腥草的全草、根、茎、叶、花等部位的多成分定量比较, 可简便、快速、灵敏、科学地为鱼腥草进行质量评价^[14]; 用于长柱十大功劳生物碱含量动态分析, 确定长柱十大功劳的最佳采收期^[15]。

以关黄柏中小檗碱巴马汀和药根碱的含量之和为综合评价指标, 通过正交试验设计, 优选关黄柏生物碱超声提取工艺, 该法提高了工艺优选效率, 降低了成本, 同时避免了以单一指标作为评价标准的不科学性^[16]。

2.1.3 用于中药量-效关系评价 李婷婷等提出将一测多评用于谱效关系研究中, 也就是将谱效关系与 QAMS 相结合, 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 LC-ESI-MS⁺ 等确定这些化学成分的结构, 最后利用 QAMS 法对所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^[17]。韦芳芳等, 通过优化单胺类递质及其相关物质的测定方法, 运用高效液相-荧光检测器建立“一测多评”法测定不同脑区去甲肾上腺素 (NE), 肾上腺素 (E), 酪氨酸 (Tyr), 多巴胺 (DA), 3,4-二羟苯乙酸 (DOPAC), 色氨酸 (Trp), 3-甲氧基-4-羟基苯乙醇 (MHPG), 5-羟色胺 (5-HT), 5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA), 高香草酸 (HVA) 共 10 种递质的方法, 并对该方法进行了方法学考察, 运用“一测多评”法测定

小鼠全脑及其海马、纹状体、皮质各脑区的 10 种递质含量, 研究钩藤催眠作用机制^[18]。

2.1.4 用于不稳定成分定量评价 川芎和当归在中成药中广泛应用, 其代表性成分为洋川芎内酯 A 和藁本内酯, 但这两种成分稳定性差, 不宜作为法定的含量测定用对照品。杨艳等^[19]以丁苯酞为内参物, 建立 QAMS 法测定都梁滴丸、白带丸、血府逐瘀胶囊中洋川芎内酯 A 和藁本内酯, 并与外标法测定结果进行比较, 确认该方法简便、适用、可行, 可以解决洋川芎内酯 A 和藁本内酯对照品不稳定的难题, 可用于中成药川芎和当归的质量控制。

2.2 饮片及炮制品质量评价

2.2.1 用于中药饮片和炮制品质量标准 孙建彬等通过 QAMS 技术实现黄连及其炮制品质量标准提升, 刘晖等^[20]用该法测定黄连配方颗粒中 4 个成分的含量; 黄群莲等^[21]对黄柏配方颗粒与黄柏饮片适用性研究。证实 QAMS 法用于黄柏配方颗粒和黄柏饮片、黄柏不同规格和不同炮制品的内在质量^[22], 具有简单、重复性好的特点。

2.2.2 用于炮制加工、工艺优化 QAMS 多成分定量评价技术用于中药饮片炮制工艺研究, 筛选并优化玄参炮制过程中加水量、浸润时间、干燥温度等最佳润透工艺; 与原有的单一成分检测方法相比, QAMS 检测法, 提高了实验的科学性和工作效率^[23]。

2.3 成方制剂质量评价 QAMS 技术可用中药制剂质量评价研究, 以及药材、中间体及其制剂的生产过程控制研究。2013 年—2015 年 6 月, 关于 QAMS 技术在中药复方中的应用报道显著增加, 研究论文近 100 篇, 部分代表性的研究论文统计见表 6, 7。

表 6 中药复方制剂中同类成分的 QAMS 应用 (2013 年—2015 年 6 月)

Table 6 QAMS reports of Chinese herbal formulas with similar chemical structures markers (from 2013 to 2015/June)

成方制剂	成分类型	测定成分	内参物
大败毒胶囊	蒽醌类	大黄酸、大黄酚和大黄素甲醚	大黄素
复方血栓通胶囊	皂苷类	人参皂苷 R _{g1} , 三七皂苷 R ₁ , 人参皂苷 Re, 人参皂苷 Rb ₁	人参皂苷 R _{g1}
红珠胶囊	黄酮类	柚皮苷、新北美圣草苷、樱桃苷、野漆树苷、melitidin、柚皮素	柚皮苷
复方黄白胶囊	大黄蒽醌类	大黄酸、大黄素、大黄素甲醚、大黄酚	大黄酚
双青咽喉片	有机酸类	柠檬酸, 没食子酸, 新绿原酸, 绿原酸, 隐绿原酸, 异绿原酸 B, 异绿原酸 A, 异绿原酸 C, 甘草酸单铵及蒿酮	没食子酸
玳玳黄酮自微乳 乳化软胶囊	黄酮类	新橙皮苷和柚皮苷	柚皮苷
玳玳果黄酮滴丸	双氢黄酮类	柚皮苷、新橙皮苷、橙皮内酯水合物及枳属苷	柚皮苷

续表 6

成方制剂	成分类型	测定成分	内参物
健脾丸	黄酮类	芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷	橙皮苷
复方土荆皮酊	二萜类	土荆皮乙酸- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷、土荆皮丙酸和土荆皮乙酸	土荆皮乙酸
复方丹参片	酚酸类	丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B	丹参素钠
清开灵注射液	绿原酸类	3-咖啡酰奎宁酸、5-咖啡酰奎宁酸、4-咖啡酰奎宁酸、咖啡酸、3,4-二咖啡酰奎宁酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸、4,5-二咖啡酰奎宁酸	绿原酸
复方丹参片	皂苷类	三七皂苷 R ₁ , 人参皂苷 R _{g1} , 人参皂苷 Re, 人参皂苷 Rb ₁	4 种皂苷中任一种
腰痹通胶囊	皂苷类	人参皂苷 R _{g1} , 三七皂苷 R ₁ , 人参皂苷 Re, 人参皂苷 Rb ₁ , 人参皂苷 Rd	人参皂苷 R _{g1}
木香顺气丸	萜类	木香烯内酯、去氢木香内酯	木香烯内酯
舒肝健脾丸	黄酮类	橙皮苷、柚皮苷、柑属苷 B	橙皮苷
六味地黄制剂	萜类	莫诺苷、马钱苷、芍药苷、丹皮酚	丹皮酚
补心软脉颗粒	环烯醚萜等	红景天苷、马钱苷和虎杖苷	红景天苷
一清胶囊/颗粒	蒽醌类	芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚	大黄素
金鸡制剂	生物碱类	药根碱和小檗碱	巴马汀
金鸡胶囊	生物碱类	巴马汀与药根碱、小檗碱	巴马汀
清清颗粒	黄酮类	黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素	黄芩苷
倍力舒合剂	三萜酸类	山楂酸、科罗素酸、齐墩果酸、熊果酸	熊果酸
一清片	生物碱类	小檗碱、黄连碱、巴马汀和小檗碱	小檗碱
山绿茶降压胶囊	有机酸和黄酮类	绿原酸, 芦丁, 异绿原酸 A, 异绿原酸 C	绿原酸
都梁滴丸、白带丸、血府逐瘀胶囊	内酯类	洋川芎内酯 A 和藜本内酯	丁苯酞
参麦注射液	人参皂苷类	人参皂苷 R _{g1} , Re, Rf, Rb ₁ , Rc, Rb ₂ , Rd	人参皂苷 R _{g1}
肿节风注射液	有机酸类	新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、异嗪皮啶、迷迭香酸	异嗪皮啶
热痹消颗粒	生物碱类	小檗碱、黄柏碱、药根碱、巴马汀	小檗碱
透骨香	黄酮类	儿茶素、白珠树苷、滇白珠苷 A	儿茶素
香砂六君丸	木香内酯类	木香烯内酯、去氢木香内酯	木香烯内酯
复方五仁醇胶囊	木脂素类	五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲、五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素	五味子醇甲
清泻丸	蒽醌类	大黄酚、大黄酸、大黄素和大黄素甲醚	大黄素
银杏健脑片	总黄酮醇苷	山柰素、异鼠李素与槲皮素	槲皮素
千金子水煎液	二萜醇酯类	千金子素 L ₁ , 千金子素 L ₂ , 千金子素 L ₃	
银黄制剂	黄酮类	汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、黄芩苷	黄芩苷
紫龙金片	丹参酮类	丹参酮 II _A , 二氢丹参酮 I, 隐丹参酮和丹参酮 I	丹参酮 II _A
银翘解毒系列制剂	酚酸类	新绿原酸, 绿原酸, 隐绿原酸, 咖啡酸, 异绿原酸 B, 异绿原酸 A, 异绿原酸 C	绿原酸
胃苏颗粒	双氢黄酮类	芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷	柚皮苷

2.3.1 用于药材-中间体-制剂质量评价 以人参为例,通过建立人参皂苷类成分间的校正因子,开展人参叶药材、提取物及制剂中皂苷类成分的定量评价,实现药材、中间体、制剂的质量控制^[24];开展了人参茎叶总皂苷、人参皂苷三醇组、血塞通注射液

多种皂苷类成分的 QAMS 定量评价^[25]。通过建立人参皂苷类成分间的校正因子, QAMS 已经应用于复方血栓通胶囊^[26]、参麦注射液^[27]、复方丹参片^[28]、腰痹通胶囊等制剂中人参皂苷类成分的定量评价^[29]。

表 7 中药复方制剂中不同类成分的 QAMS 应用 (2013—2015 年 6 月)

Table 7 QAMS reports of Chinese herbal formulas with unsimilar chemical structures markers (from 2013 to 2015/June)

成方制剂	成分类型	测定成分	内参物
热毒宁注射液	有机酸、环烯醚萜类	绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸间、异绿原酸 A、异绿原酸 B、异绿原酸 C、栀子苷、断氧化马钱子苷	绿原酸、异绿原酸 A 和栀子苷
咽炎片	酚酸类、黄酮类	肉桂酸、丹皮酚、黄芩苷、没食子酸	丹皮酚
鼻咽喉解毒胶囊	生物碱、黄酮类	盐酸小檗碱、巴马汀、黄连碱、表小檗碱、黄芩苷	盐酸小檗碱
蔓藤颗粒	生物碱、酚酸类	血根碱、白屈菜红碱、没食子酸与穿心莲内酯	血根碱
山绿茶降压胶囊	有机酸和黄酮类	绿原酸、芦丁、异绿原酸 A、异绿原酸 C	绿原酸
参麦注射液	人参皂苷类	人参皂苷 R _{g1} , Re, Rf, Rb ₁ , Rc, Rb ₂ , Rd	人参皂苷 R _{g1}
杜麻颗粒	香豆素、黄酮类	香豆酸、绿原酸、金丝桃苷、异槲皮素、香豆素	绿原酸
参芍养心颗粒	有机酸、黄酮类	阿魏酸、橙皮苷、丹酚酸 B、甘草酸铵、五味子醇甲	葛根素
清热解毒口服液	黄酮、环烯醚萜类	黄芩苷、绿原酸、连翘苷、栀子苷	黄芩苷
栀子金花丸	生物碱、黄酮、蒽醌类	小檗碱、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄酸、大黄酚、大黄素	大黄素
儿茶丸	有机酸、环烯醚萜类	没食子酸、儿茶素、龙胆苦苷、木香炔内酯、去氢木香内酯、胡椒碱	胡椒碱
狮马活络油	萜类和有机酸类	薄荷脑、水杨酸甲酯	薄荷脑
玄参饮片	有机酸和环烯醚萜类	哈巴苷、肉桂酸、哈巴俄苷	肉桂酸

以黄连为例,通过建立黄连生物碱之间的校正因子,提升了黄连药材及其制剂的质量标准。该方法也已广泛应用于香连制剂、栀子金花丸、一清片、热痹消颗粒、金鸡胶囊等一系列主含黄连生物碱类成分的制剂质量评价中^[30-34]

以黄芩为例,继 QAMS 法应用于黄芩药材定量评价后,该技术可用于黄芩提取工艺的优化;用于黄芩系列制剂的质量评价包括银黄制剂、栀子金花丸、清清颗粒、三黄片、定咽炎片、一清片等^[35-38]。

以丹参为例,继 QAMS 法应用于丹参药材中丹参酚酸类和丹参酮类定量评价后^[39-40],QAMS 已应用于复方丹参片中 4 种丹参酮类^[41]、皂苷类^[42]、紫龙金片中丹参酮类^[43]、复方血栓通胶囊 8 个成分^[44]、丹参注射液中 7 个水溶性成分^[45]、香丹注射液中 4 个成分^[46]、丹参滴注射液^[47]等多种制剂的质量评价研究。

以大黄为例,继 QAMS 法应用于大黄药材中蒽醌类成分定量评价后,已应用于牛磺解毒片^[48]、清泻丸^[49]、新清宁片^[50]、复方黄白胶囊^[51]、一清颗粒^[52]、大败毒胶囊等多种含大黄的复方制剂中^[53]。

2.3.2 探索同品种不同剂型的通用标准 王俊俊等^[54]通过建立 8 个不同银翘解毒系列制剂的 QAMS 法,可同时定量评价银翘解毒胶囊、银翘解毒

片、银翘解毒颗粒、银翘解毒合剂、银翘解毒软胶囊、银翘解毒丸(浓缩丸)、银翘解毒丸(浓缩蜜丸)、银翘解毒丸(大蜜丸)中的含量,成功将该法应用于药味多、基质成分复杂、剂型间工艺和辅料不同的银翘解毒系列制剂质量评价研究,为该系列制剂的标准通用和统一奠定了基础。

3 结语

QAMS 最突出的贡献就是克服了多指标质量控制面临的对照品短缺和高昂检测成本问题,仅需测定 1 个价廉易得的有效成分,即可实现多成分的同步测定。自方法提出以来,经过行业内科技界、产业界和监督机构等学者的共同努力,针对该评价模式建立过程中涉及的关键问题进行深入研究和细致的探索,逐步拓展了 QAMS 的应用范围和适用领域。基于目前的研究成果,笔者可以得出结论 QAMS 应用范围定位于中药复杂体系中同类成分(结构母核相似仅取代基不同)之间的评价是可行的^[2],尽管许多科学研究者把 QAMS 的应用拓展了更宽的范围,笔者认为在不同结构母核的化学成分类别之间,使用 QAMS 法仍需进一步的深入研究。相信在我国中药研究者的共同努力下,QAMS 作为适宜于中药特点的多指标质量控制评价新模式和新方法,会越来越多地应用于中药的科研和生产实际中,必将

成为未来中药质量评价的重要发展方向。

[参考文献]

- [1] 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):1925-1928.
- [2] 王智民,钱忠直,张启伟,等.一测多评法建立的技术指南[J].中国中药杂志,2011,36(6):656-658.
- [3] 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,2015:303.
- [4] 高慧敏,宋宗华,王智民,等.适合中药特点的质量评价模式—QAMS 研究概述[J].中国中药杂志,2012,37(4):405-416.
- [5] 陆兔林,石上梅,蔡宝昌,等.基于一测多评的中药多成分定量研究进展[J].中草药,2012,43(12):2525-2529.
- [6] 匡艳辉,朱晶晶,王智民,等.一测多评法测定黄连中小檗碱、巴马汀、黄连碱、表小檗碱、药根碱含量[J].中国药学杂志,2009,44(5):390-394.
- [7] 田妮娜,封士兰,周丽.一测多评法测定三颗针中 4 种生物碱类成分的含量[J].实验与实习卫生职业教育,2015,33(15):113-115.
- [8] 吴珊珊,胡昌江,吕非非,等.一测多评法测定黄柏中 5 种生物碱[J].中成药,2014,36(1):130-134.
- [9] 尹萌,孟月兰,闾珊毓.关黄柏中生物碱类成分的“一测多评”[J].中草药,2011,42(6):1093-1096.
- [10] 朱晶晶,王智民,匡艳辉,等.一测多评法同步测定人参和三七药材中多种人参皂苷的含量[J].药学学报,2008,43(12):1211-1216.
- [11] 冯伟红,杨菲,王智民,等.不同色谱条件对 QAMS 相对校正因子及相对保留值影响的实验研究[J].中国中药杂志,2012,37(21):3264-3267.
- [12] 张德培,罗源生,贺凡珍.酒大黄中 5 种蒽醌类成分一测多评方法的建立[J].中药材,2012,35(4):588-590.
- [13] 范玲,严冬,李爽,等.一测多评法测定虎杖中虎杖苷、白藜芦醇、大黄素及大黄素甲醚的含量[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(7):103-107.
- [14] 何兵,刘艳,李春红,等.一测多评法同时测定鱼腥草不同部位中 6 种活性成分的量[J].中草药,2013,43(15):2160-2164.
- [15] 高微,何开家,刘布鸣,等.长柱十大功劳生物碱一测多评测定法及动态变化分析[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(12):80-83.
- [16] 宋俊英,赵平鸽,蒋亚奇.一测多评法优选关黄柏生物碱的超声提取工艺[J].中华中医药学刊,2013,31(9):2054-2056.
- [17] 李婷婷,王新芳,马玲,等.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[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(19):225-227.
- [18] 杨艳,易进海,刘云华,等.一测多评法测定中成药中洋川芎内酯 A 和藁本内酯[J].中成药,2015,37(5):1000-1004.
- [19] 韦芳芳,曾长青.两类钩藤生物碱在催眠及其神经细胞保护中作用研究[D].广州:广东药学院,2014.
- [20] 刘晖晖,张辉,莫结丽,等.一测多评法测定黄连配方颗粒中 4 个成分的含量[J].中国药业药物鉴定,2012,21(10):39-40.
- [21] 黄群莲,罗颖,李芹,等.“一测多评”含量测定法对黄柏配方颗粒与黄柏饮片适用性研究[J].中国医院药学杂志,2015,35(16):1470-1474.
- [22] 吴珊珊,胡昌江,吕非非,等.一测多评法测定黄柏中 5 种生物碱[J].中成药,2014,36(1):130-134.
- [23] 张传辉,陈小川,傅亚,等.建立并利用一测多评法优化玄参饮片润透工艺的研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2015,17(1):254-259.
- [24] 张美玲,蔡广知,宋媛,等.基于一测多评法的人参叶药材提取物及制剂中皂苷测定方法研究[J].药物分析杂志,2015,35(6):997-1001.
- [25] 李冀,项峥,窦德强.一测多评法测定几种人参产品中人参皂苷的含量[J].人参研究,2012(4):2-7.
- [26] 梁洁萍,陈思,谢称石,等.复方血栓通胶囊中 4 个有效成分的一测多评定量方法研究[J].中山大学学报:自然科学版,2013,52(5):123-129.
- [27] 赵雯,龚千锋,许妍,等.一测多评法在参麦注射液 7 个成分检测中的应用[J].江西中医药大学学报,2015,27(2):100-105.
- [28] 刘潇潇,杨立伟,欧国灯,等.一测多评法在复方丹参片皂苷类成分检测中的应用研究[J].中国新药杂志,2014,23(21):2561-2567.
- [29] 代百东,孙莉琼,李艳静,等.“一测多评”法测定腰痹通胶囊中 5 种皂苷类成分的含量[J].世界科学技术—中医药现代化,2014,16(10):2227-2232.
- [30] 孔晶晶,朱晶晶,王智民,等.一测多评技术在中成药香连制剂质量评价中的应用[J].中国中药杂志,2011,36(11):1445-1448.
- [31] 赵倩,冯伟红,张启伟,等.“一测多评”法用于栀子金花丸多成分含量测定的可行性研究[J].中国中药杂志,2014,39(10):1826-1833.
- [32] 谭静玲,丁晓萍,聂晶,等.一清片多成分、多指标质量控制研究[J].中国医院药学杂志,2015,35(11):976-981.
- [33] 陈晓斌,周琴妹,刘顺,等.一测多评技术在热痹消颗粒质量评价中的应用[J].中国中医药信息杂志,2013,20(1):60-63.
- [34] 杨艳模,缪建荣,林海.一测多评法测定金鸡胶囊中巴马汀、小檗碱和药根碱的含量[J].中国药师,

- 2014, 17 (9): 1470-1472.
- [35] 周淑芳, 刘晓妹, 于聪, 等. 银黄制剂的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 222-225.
- [36] 张梅, 柴彦, 任爱农, 等. “一测多评”法同时测定清颗粒中 10 种指标成分[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(3): 318-323.
- [37] 王钰莹, 冯伟红, 杨菲, 等. “一测多评”法测定三黄片中的大黄蒽醌类成分[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(2): 212-217.
- [38] 童立年, 陈翔. 一测多评法测定咽炎片中肉桂酸、丹皮酚、黄芩苷和没食子酸的含量[J]. 现代实用医学, 2013, 25(6): 697-699.
- [39] 李倩, 刘伟, 罗祖良, 等. 一测多评法测定丹参中丹参酮 II_A、隐丹参酮、丹参酮 I、二氢丹参酮 I 的含量[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(6): 824-828.
- [40] 杨菲, 王智民, 张启伟, 等. “一测多评”法测定丹参酚酸类成分的含量[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(17): 2372-2379.
- [41] 吴笛, 臧忠良, 王德勤, 等. 一测多评法测定复方丹参片中 4 种丹参酮类成分的含量[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(18): 1509-1513.
- [42] 耿燕娜, 张文鑫. 一测多评法同时测定复方丹参片中人参皂苷 R_{g1}, Re, Rb₁ 和三七皂苷 R₁ 含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(1): 69-72.
- [43] 邓俊杰. 一测多评法测定紫龙金片中丹参酮类成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(7): 1198-1204.
- [44] 于素云, 杨立华, 王源, 等. 一测多评法在复方血栓通胶囊 8 种成分检测中的应用[J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(2): 231-237.
- [45] 李安平, 杨锡, 丁永辉, 等. 一测多评 HPLC 法测定丹参注射液中 7 个水溶性成分含量[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(9): 1534-1540.
- [46] 张静娇, 刘俊有, 季雪. 一测多评法测定香丹注射液中丹参素钠、原儿茶醛、迷迭香酸、丹酚酸 B 含量[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(9): 50-53.
- [47] 范步高, 戴腾顺. 丹参滴注液一测多评法可行性研究[J]. 中国现代中药, 2014, 16(3): 237-240.
- [48] 陶君, 张瑞红, 王国振, 等. 牛黄解毒片中一测多评技术的应用探讨[J]. 河北中医药学报, 2012, 27(3): 38-40.
- [49] 叶刚, 杨锐. 一测多评法测定清泻丸中 4 种蒽醌类成分的含量[J]. 中药材, 2014, 37(7): 1276-1278.
- [50] 张锴镔, 冯伟红, 王智民, 等. 一测多评法与外标法测定新清宁片中大黄蒽醌类成分含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 61-65.
- [51] 孟繁颖, 方芳, 雷力力, 等. 一测多评法测定复方黄白胶囊中大黄蒽醌类成分的含量[J]. 中国执业药师杂志, 2013, 10(2): 26-29.
- [52] 孔卫东, 李婷婷, 濮永杰. 一测多评法测定一清颗粒中 5 种蒽醌类成分的含量[J]. 中国药房, 2014, 25(24): 2292-2295.
- [53] 韩海红, 陈翔. 一测多评法测定大败毒胶囊中的蒽醌类成分[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(23): 2039-2044.
- [54] 王俊俊, 张俐, 郭青, 等. 一测多评法测定 8 个银翘解毒系列制剂中的 7 种酚酸类成分的含量[J]. 药学学报, 2015, 50(4): 480-485.

[责任编辑 顾雪竹]