

· 专论 ·

基于整合药理学的中药质量标志物发现与应用

许海玉¹, 侯文彬², 李珂³, 申业⁴, 唐仕欢¹, 郭非非¹, 张晶晶¹, 吴宏伟¹, 王萍¹,
苏瑾¹, 周荣荣⁵, 李亚卓², 王岚¹, 王磊³, 贡磊磊¹, 杨洪军^{1*}, 刘昌孝^{2*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;

2. 天津药物研究院 新药评价研究中心, 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室, 天津 300193;

3. 齐鲁工业大学 (山东省科学院) 自动化研究所, 山东省科学院 超宽带与太赫兹技术
培育性重点实验室, 济南 250014;

4. 中国中医科学院 中药资源中心, 北京 100700; 5. 山西中医药大学 基础医学院, 山西 晋中 030600)

[摘要] 中药质量标志物是中药质量控制的新概念、新模式, 将引领中药质量发展新方向。其中, 如何表征中药整体质量属性及其生物学效应, 是质量标志物研究的关键科学问题。针对此关键科学问题, 本文提出基于整合药理学的中药质量标志物发现与确证的研究思路, 即通过“化学指纹-代谢指纹-网络靶标-生物效应-中医功效”多维关联系统筛选候选中药质量标志物, 在此基础上, 基于“肠吸收-活性评价-数据挖掘”体系建立中药质量标志物与生物活性之间精确定量模型并明确其贡献度。以元胡止痛片和心速宁胶囊为案例, 介绍基于整合药理学的中药质量标志物的研究进展。

[关键词] 整合药理学; 中药质量标志物; 体外药理学; 精确定量关联; 成分敲除技术; 生物效应; 元胡止痛片

[中图分类号] R22; R24; R28; R9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)06-0001-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190546

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181112.0859.001.html>

[网络出版时间] 2018-11-13 13:55

Discovery and Application of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine Based on Integrative Pharmacology

XU Hai-yu¹, HOU Wen-bin², LI Ke³, SHEN Ye⁴, TANG Shi-huan¹, GUO Fei-fei¹,
ZHANG Jing-jing¹, WU Hong-wei¹, WANG Ping¹, SU Jin¹, ZHOU Rong-rong⁵, LI Ya-zhuo²,
WANG Lan¹, WANG Lei³, GONG Lei-lei¹, YANG Hong-jun^{1*}, LIU Chang-xiao^{2*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Research Center for New Drug Evaluation, National Key Laboratory of Drug Release Technology and
Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;

3. Key Laboratory of Ultrawideband & Tera-Hertz of Shandong Academy of Sciences, Institute of
Automation, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan 250014, China;

4. National Resource Center for Chinese Materia Medica, Chinese Academy of Chinese
Medical Sciences, Beijing 100700, China;

5. School of Basic Medical Sciences, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030600, China)

[收稿日期] 20181008(010)

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81830111); 国家自然科学基金面上项目(81473414); 国家重点研发计划项目(2017YFC1702104)

[第一作者] 许海玉, 博士, 研究员, 硕士生导师, 从事中药整合药理学研究, E-mail: hy_xu627@163.com

[通信作者] * 杨洪军, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药新药设计的方法与技术研究, E-mail: hongjun0420@vip.sina.com;

* 刘昌孝, 中国工程院院士, 博士生导师, 从事药代动力学和中药质量标志物研究, E-mail: liuchangxiao@163.com

[Abstract] Quality marker (Q-marker) is a new concept and pattern for quality control of traditional Chinese medicine (TCM), which will lead the development direction for quality control of TCM. Among them, how to characterize the overall quality attribute of TCM and its biological effect, is a critical scientific problem in the study of Q-marker. In this paper, integrated pharmacology is utilized to screen out and confirm the Q-marker from the complex system of TCM, so as to solve the critical scientific problem. System biology *in vivo* is firstly applied to establish the correlation of chemical fingerprints of TCM, their metabolic fingerprints, network targets, biological effects and efficacy of TCM, which is used to preliminary screen out Q-marker of TCM. Following that, a pharmacological method *in vitro*, including intestinal absorption *in vitro* coupled with bioactivity assessment, is employed to simultaneously determine the absorbed doses of TCM and evaluate their biological activity. Furthermore, data mining is utilized to establish the exact quantitative mathematic model between Q-marker of TCM and bioactivity. Meanwhile, two representative examples, including Yuanhu Zhitong tablets, Xinsuning capsules, are introduced to identify Q-marker of TCM and establish their quality standards related with bioactivity, which will be beneficial to improve the level of quality control of TCM and ensure the effectiveness and safety of clinical applications.

[Key words] integrated pharmacology; quality markers of traditional Chinese medicine; *in vitro* pharmacology; exact quantitative association; component knockout technology; biological effect; Yuanhu Zhitong tablets

中药质量标志物 2016 年由刘昌孝院士提出,具有特有性、有效性、可测性、与中医药理论相关性等基本特征,是中药质量控制新概念、新模式,对引领中药质量发展新方向,促进中药现代化和国际化发展具有重要意义。中药质量标志物更加强调与中医药理论(药性理论、配伍理论)的关联性,通过专属性实现有效区分中药质量属性(基原、产地、采集期等鉴定),更加强调与临床疗效或安全性相关联,通过可测性实现分析方法经济适用和操作简便,实现从田间到临床全过程的产品追踪溯源^[1-2]。中药质量标志物概念提出短短 2 年时间,在国内发表学术论文已达 60 余篇以上,相继在黑龙江哈尔滨、安徽池州、天津等地召开了中药质量标志物研讨会,已成为中药质量研究的热点之一。如何发现并确证中药质量标志物,是一个尚未有效解决且需要深入研究的难点问题。中医药学者已经积极开展了相关的探索研究^[3-4],本文主要侧重介绍基于整合药理学开展中药质量标志物的研究思路及其探索应用。

1 质量标志物研究概述

1.1 质量标志物的关键科学问题 中药是一个复杂化学体系,中药的化学物质实体与生命体分子网络的交互作用具有模糊性、难以定量等特点。化学质量评价是当前中药质量控制的主要模式,指标性成分选择相继出现了特征成分、有效成分、活性成分等概念。中药质量标志物的关键科学问题,就是力求以少量代表性成分定性、定量表征中药整体质量

属性及其生物效应,见图 1。换而言之,既能建立中药质量标志物(特征性成分种类、特征性成分含量以及特征性成分比例)与中药整体质量属性(真伪、产地、年限、用药部位等)之间的定性和定量关联,又能建立中药质量标志物与中药整体生物效应之间的定性和定量关联,并确证质量标志物对整体生物效应的贡献度。由此可见,中药质量标志物不仅是一个科学概念,更蕴含深刻的哲学道理,将在中药质量发展历程中具有重要意义。

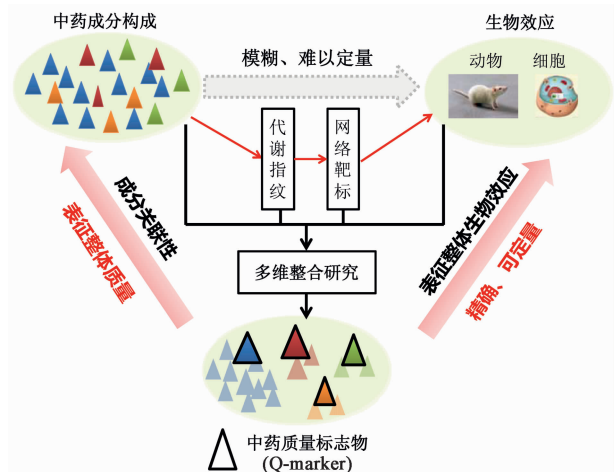


图 1 中药质量标志物的关键科学问题

Fig. 1 Key scientific problems for Q-marker of TCM

1.2 质量标志物发现原则和基本要求 依据中药质量标志物的基本原则和基本要求,“五原则”是中药质量标志物发现与确认的基本路径^[5]。在中医

药理论关联性研究方面,例如从药性理论(五味)角度进行元胡止痛片的质量标志物发现研究^[6],以及从中药配伍理论对痹祺胶囊进行药动力学研究,结果表明配伍对主要活性成分或者毒性成分的药代动力学行为均有改变,从而发现中药质量标志物^[7]。在有效性研究方面,中药功效的现代生物学效应表达方式是中药研究的核心内容,而中药的药效物质基础及作用机制研究是揭示中药功效表达方式的重要路径,“物质-功效”关联是核心,尤其是基于中药“成分-靶标-通路-效应”多维网络系统发现中药质量标志物^[4,8-10],值得广泛关注。

在成分特有性方面,强调不同药材之间以及同种药材不同生境之间的专属性,指特有的成分种类、特征性的成分含量及比例,可以用作中药品质的化学标记,特别是道地药材,药效成分含量高和特征成分比例是其最重要的特征^[11-12]。在中药化学物质组基础上,进行成分的种类及其构成分析,从结构和含量进行“成分-成分”关联性分析,是成分特有性发现的有效方法,也是回答中药质量标志物的科学问题(为什么中药质量标志物能够表征中药整体质量属性及其生物学效应?)的有效方法。但是,当前基于“成分-成分”关联性开展中药质量标志物研究的文献尚未见报道。生源合成途径是“成分-成分”关联性的内在因素,基于 DNA 分子标记和代谢标识物相结合的双分子标记法^[13-14],是中药质量标志物发现及其生物学属性表达的重要研究内容。

在成分可测性方面,强调中药质量标志物有合适的分析方法,同时也强调中药质量标志物分析方法和质量标准要求操作简单、经济实用^[15]。换言之,“深入研究、浅出标准”是中药质量标准研究与制定的基本思路,这样才能满足中药产品的市场监督需求。在成分传递性方面,是基于中药质量标志物实现从田间到临床建立全过程质量追踪溯源体系,进行炮制、提取、纯化、制剂等过程中质量标志物的传递规律研究,针对中药产品不同生产工艺,如水泛丸、经典名方开发等,均采用水提工艺,质量标志物应尽可能选择水溶性成分;另外,有的中成药采用醇提工艺、石油醚或者乙酸乙酯提取,质量标志物则尽可能选择脂溶性成分。

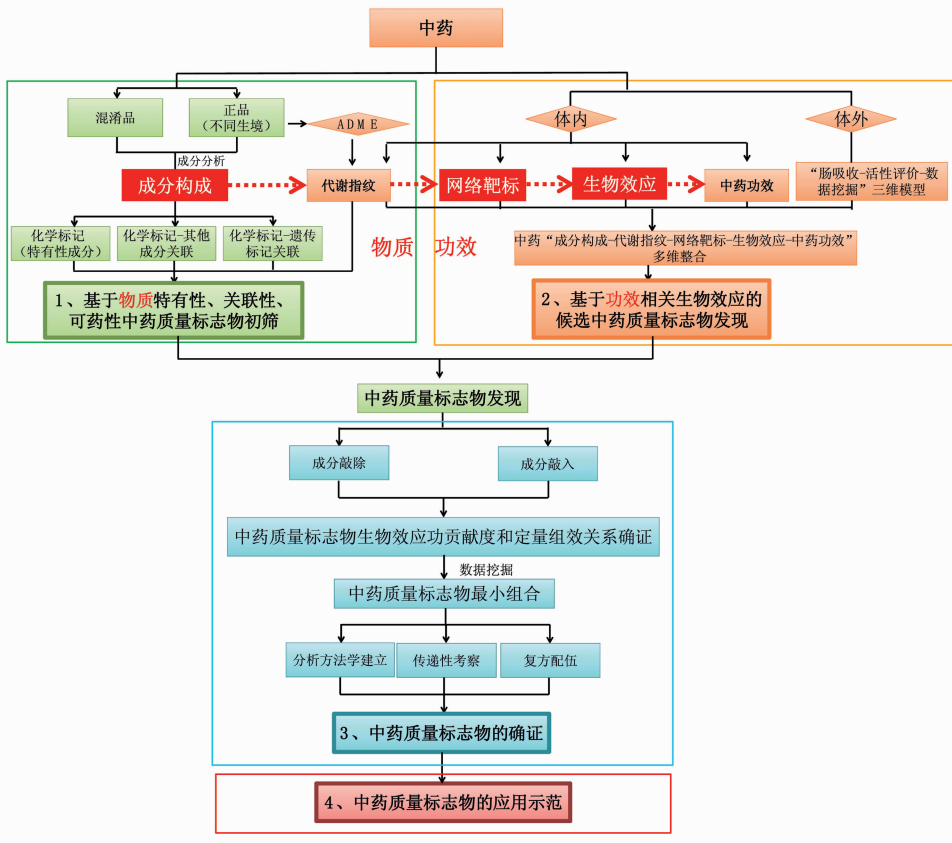
2 基于整合药理学的中药质量标志物的研究思路

“物质-功能”关联是中药质量标志物研究的核心内容,“物质-功能”关联也就是指中药的化学物质实体与机体生命活动之间交互作用。整合药理学(integrated pharmacology, IP)是研究多成分药物与

机体相互作用及其整合规律和作用原理的一门学科,融合了中药学、化学、药代动力学、药理学、计算科学等多学科知识,强调“整体与局部”“体内与体外”“体内过程与活性评价”等多层次、多环节的整合研究,中药物质实体与机体交互作用规律是整合药理学研究的关键科学问题之一^[16-18]。本文着重介绍基于整合药理学进行中药质量标志物研究的策略和主要内容,见图 2。

2.1 基于物质的特有性、关联性和可药性的中药质量标志物初筛 首先系统收集不同生境的中药及其混淆品的样品,采用超高效液相色谱-高分辨质谱联用技术(UPLC-Q/E)等分析方法对中药中水溶性成分、脂溶性成分和挥发性成分等进行定性和定量分析,通过数据挖掘方法获得与中药整体质量属性(真伪、产地、栽培方式、年限等)相关的特征性成分,包括特有的成分种类、特征性的成分含量及比例。在此基础上,进行“成分-成分”关联分析,包括化合物结构和含量的相关性,现有研究表明化学相似性是化学信息学领域中非常重要的概念,也是中药领域中十分重要的概念,结构相似性化合物更可能表现出相似的理化性质、药理作用和药代属性^[19-21]。笔者在元胡止痛方及其单味药材的药代动力学研究中发现,主药延胡索中生物碱类成分和辅药白芷香豆素类成分分别表现了相似变化的血药浓度-时间曲线,具有相似性的药代动力学变化特征^[22]。生物合成途径是揭示“成分-成分”关联性的生物学本质,建立“化学标记-遗传标记”相关性,实现基于双分子标记法进行中药鉴定。同时,中药在体内发挥药效的物质基础,往往要经过体内药物代谢处置过程,即通过胃肠道的消化、吸收、体内代谢和排泄等过程,到达靶器官或靶细胞发挥作用^[23-25],所以可药性分析,包括血清药物化学、组织药物化学以及多成分药代动力学的研究工作,有利于明确中药在体内显效形式(原型或者代谢产物),实现中药质量标志物的初筛。

2.2 基于中药药性相关生物效应的候选质量标志物发现研究 中药药性理论是中药理论的核心,是中医学对中药作用性质和特征的高度概括,如何架起传统中医药学与现代科学之间的桥梁,是中药现代化研究的主要内容。整合药理学“整体与局部”“体内与体外”“体内过程与活性评价”等多层次、多环节的整合研究,是系统解析中药与机体之间相互作用的有效方法,也是建立传统中医药学与现代科学之间关联的有效方法,是中药现代研究新模式。



ADME. 毒物药动力学(机体对外源化学物的吸收、分布、代谢及排泄过程)

图 2 基于整合药理学进行中药质量标志物研究的策略和主要内容

Fig. 2 Strategy and main content of study on Q-marker of TCM based on integrated pharmacology

本文提出基于“化学指纹-代谢指纹-网络靶标”和“肠吸收-活性评价-数据挖掘”的整合药理学研究体系,在中医药原创理论的启发性,尤其是中药药性理论,开展质量标志物发现与确证研究,见图 3。

2.2.1 基于“化学指纹-代谢指纹-网络靶标”的中药质量标志物与生物活性之间定性关联 基于中药整体论和系统观的特点,选用中医药证候动物模型,通过“化学指纹-代谢指纹-网络靶标”的整合药理学研究体系,系统揭示中药复杂化学体系与机体分子生物网络之间的相互作用关系,尤其是揭示中药“性味归经”“升降浮沉”“功效与毒性”等相关的现代分子机制,使中药“物质-功效”关联由模糊、不确定变得清晰、明确,进而从整体观系统筛选候选质量标志物。具体而言,针对中药进行系统成分分离、分析,包括化学指纹图谱和多成分含量测定,定性、定量描述中药化学基础,并开展生源合成途径关联性分析,获得与药材属性(真伪、产地、采集期等)相关的特有性成分;通过对血浆或者组织进行原型成分及代谢产物定性鉴别及定量分析,获得血药浓度-时间曲线和药物组织分布情况,明确其在体内的药代

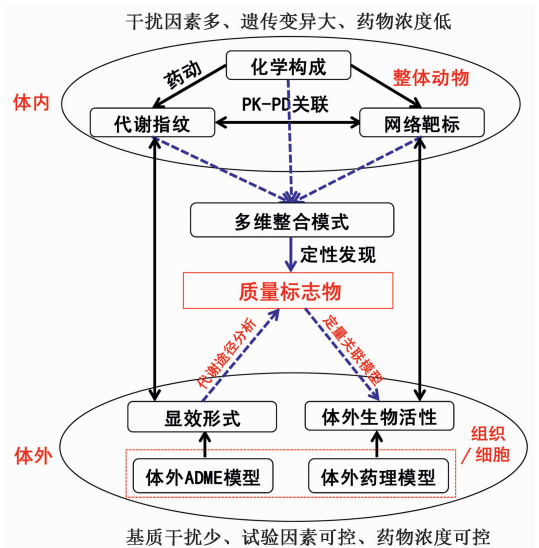


图 3 “化学指纹-代谢指纹-网络靶标”和“肠吸收-活性评价-数据挖掘”的中药质量标志物发现研究

Fig. 3 Identification of Q-markers of TCM based on “chemical fingerprint-metabolic fingerprint-network targets” and “intestinal absorption-activity evaluation-data mining”

动力学特征,尤其是基于结构相似性的药代动力学建模技术,创新了中药复杂体系药代动力学预测方

法^[22],为经济、快速识别中药方剂的代谢指纹打开了一个新的窗口,从而明确中药体内显效成分并揭示其体内暴露轨迹;在此基础上,进行基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等系统生物学研究,然后通过靶标预测、网络构建与分析等生物信息分析,构建“化学指纹-代谢指纹-作用靶标-通路-生物效应-中药功效”多维关联网络,从而明确与中药有效性或者安全性相关联的成分。尤其是在中药中含量较高的特征性成分,明确其在体内主要的显效成分(原型或者代谢产物),并且确证其对整体药效发挥贡献度较大的成分,从而定性筛选中药质量标志物。

2.2.2 基于“肠吸收-活性评价-数据挖掘”的中药质量标志物与生物活性之间定量关联 中药质量标志物与生物效应之间精确定量关联,是当前中药研究面临的难点问题之一,其中有 2 个关键技术对突破该难点问题至关重要:①需要建立符合中药特点的体外药理评价方法,为此,笔者前期建立了“肠吸收-活性评价”的体外药理评价方法^[26],该方法能排除未被吸收成分对药理活性的干扰,在此基础上,进一步提出建立更加复合的“ADME 体外模型-生物活性”整合模型,这些研究方法已被应用到元胡止痛方、益心舒胶囊等 10 余个方剂的“量-效”关系、“时-效”关系以及分子机制研究^[27-29],具有操作简便、灵敏度高和稳定性好等优点;②需要建立满足复杂、高维性特点的数学建模创新方法,中药质量标志物研究的试验数据往往具有成分复杂性、生物效应多重性、“成分-效应”关联非线性等特点,常规数学建模方法(方差分析、线性相关法、多元线性回归等)难以进行有效的构建,满足中药特点的人工神经网络^[30],最小角回归(LARS)^[31]和灰色关联分析^[32]等算法,能够克服对小样本过拟合的缺陷、多重性关联、非线性等问题,满足中药复杂体系与生物活性之间关联性研究^[33]。

2.3 基于成分敲入/敲除的中药质量标志物的确证研究 中药是一个复杂体系,即使单味中药,中药质量标志物也是与其他成分相互协同或者拮抗共同发挥治疗作用,开展中药质量标志物与功效之间关联性研究,不能仅直接对该化合物进行药理活性评价。最近在基因敲除/敲入研究模式的影响下,成分敲除技术被逐渐引入到中药药效物质基础的研究中,这对于中药质量标志物的确证非常重要^[34-35]。成分敲除技术包括色谱敲除法和抗体敲除法,将中药质量标志物从中药复杂体系中敲除,比较中药质量标

志物敲除前后中药药效的变化,从而揭示该成分的作用,同时还可以探讨中药质量标志物在中药整体生物效应中的贡献度。

3 基于整合药理学的中药质量标志物的探索研究

3.1 基于“化学分析-体内代谢-网络靶标”定性筛选元胡止痛片的质量标志物 研究元胡止痛片时,在化学指纹方面,通过 UPLC/Q-TOF-MS 分析来自 6 个不同厂家的 15 批元胡止痛片,通过质谱数据和对照品对主要色谱峰进行鉴定,通过快速分离液相串联四级杆质谱(RRLC-QQQ)对元胡止痛片中 17 个化学成分进行定量分析,定性、定量地描述了元胡止痛片的化学物质基础^[36-37],在此基础上开展生物合成途径分析,获得特征性成分;在代谢指纹方面,通过 RRLC-ESI-Q-TOF-MS 进行血清药物化学和脑脊液药物化学研究,发现 21 个成分能被吸收入血并有 17 个成分能透过血脑屏障入脑,并通过 RRLC-ESI-Q-TOF-MS, UPLC-QqQ-MS 和 UPLC-Q/E 进行药代动力学研究,其中 8 个成分具有完整的血药浓度-时间曲线,具有合适的药代动力学特征^[22,38-39];在网络药理学方面,构建了“成分-靶标-疾病”复杂网络,发现延胡索中生物碱类能作用于阿片类受体、多巴胺类受体和 Ca^{2+} 通道受体等,进而发挥主要止痛作用,并首次发现元胡止痛方的抗抑郁活性。白芷中香豆素类成分具有抗炎和解痉等药理作用,同时也能提高君药延胡索中生物碱类成分的生物利用度,从而增强止痛效果^[40]。在此基础上,开展“化学指纹-代谢指纹-网络靶标”整合研究,获得了在元胡止痛片中质量分数高($\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$),具有完整的血药浓度-时间曲线和较好的药代动力学特征,以及能够结合关键靶标且发挥重要药理作用的 7 个成分(延胡索乙素和 α -别隐品碱、原阿片碱、紫堇碱、欧前胡素、异欧前胡素、白当归素),这些成分可作为元胡止痛片的候选质量标志物^[41]。

3.2 基于“化学分析-体内代谢-网络靶标”定性筛选心速宁胶囊的质量标志物 研究心速宁胶囊时,首先采用 UHPLC-LTQ-Orbitrap 高分辨液质联用技术快速、高通量地识别了心速宁胶囊中 72 个化学成分;接下来,通过 Caco-2 和药代动力学预测模块进行表观吸收系数(P_{app})和口服生物利用度(OB)预测,41 个化合物被认为具有较好的成药性特征,这些化合物的 P_{app} 均 $> 7 \times 10^6 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$, OB 均 $> 40\%$;最后,通过对“作用靶标-疾病靶标-蛋白质相互作用(PPI)”进行网络分析得到心速宁胶囊治疗心律失常的关键核心网络,在此基础上,获得中药“关键成

分-核心靶标-关键通路-主要生物效应”的多维异质网络。从化学成分分析、药代动力学预测和网络药理学 3 个方面初筛得到心速宁胶囊的 11 个候选质量标志物(小檗碱、巴马亭、东莨菪亭、甘草素、柚皮素、芒柄花黄素、川皮苷、桔皮素、去甲基川陈皮素、苦参新醇 E 和苦参黄素)^[42]。

3.3 基于“肠吸收-活性评价-数据挖掘”建立中药质量标志物与生物活性之间的精确定量关联 “肠外翻-活性评价”联用模型是具有中药特色的体外药理学评价方法,具有灵敏度高、稳定性好、能排除未被吸收成分对活性的干扰等优点,适合于中药复杂体系作用解析。在前期,笔者利用“肠外翻-血管活性”联用模型对元胡止痛片进行系统评价,考察肠细胞活性以及不同肠段、不同吸收时间对主要成分的吸收特性影响,结果表明肠细胞在 3 h 内有较好的活性,且随着吸收时间的延长,主要成分吸收量增加,在血管舒张活性方面明显呈现剂量依赖关系,与成分的浓度呈正相关,且组内之间偏差较少($\leq 30\%$),存在明显的量-效关系和时-效关系^[26-27]。利用该模型对 5 个厂家共 12 批元胡止痛片进行化学成分分析和血管扩张活性评价,一方面,化学成分分析结果表明,同一厂家的产品能聚为同一类,不同厂家的产品往往聚在不同类,所以成分分析能区分不同厂家的产品,评价产品质量稳定性等;另一方面,活性评价结果表明,化学成分相似度高的产品,血管活性比较接近,化学成分相差比较大的产品,活性也相差很大,说明活性评价结果可为产品质量鉴别以及产品等级划分等提供依据。在对元胡止痛片的成分与活性之间进行关联研究时,选择合适的复杂系统建模方法至关重要。首先,通过灰色关联分析建立了元胡止痛片中 34 个吸收成分峰面积与血管舒张活性之间的关联性,该模型建立时平均偏差 9.81%,对未知样品预测时的平均偏差 4.16%,说明该模型具有较好的准确度^[32]。同时,采用灰色关联分析和支持向量机进一步建立 17 个定量成分与血管舒张活性之间的关联性,计算平均偏差 5.03%,所有的偏差均 $< 10\%$,说明该建模方法具有非常好的拟合度^[41]。

通过前面研究,初步确定了元胡止痛片的 7 个质量标志物,依据“深入研究、浅出标准”的原则,必须选择质量标志物最小组合,才能满足质量控制成本低、方法学具有实用性的现实需求。为此,选择了元胡止痛片的 3 个质量标志物作为最小组合,其中延胡索乙素和紫堇碱含量高且特定存在君药延胡索

中,延胡索乙素是体内主要活性成分之一并且是历版《中国药典》选择的指标性成分,紫堇碱同样是体内主要活性成分且与生物活性(血管扩张)之间显著相关;欧前胡素含量高且是主要活性成分之一,来源于佐使药白芷。采用支持向量机构建 3 个质量标志物与血管扩张活性之间的关联性,平均偏差 1.15%,所有偏差均 $< 3.0\%$ ^[41]。在此基础上,联合 13 家企业制定了元胡止痛片优质产品质量标准(标准号 T/CACM 009-2016),并在中华中医药学会发布,这是中成药第 1 个优质产品质量标准,具有示范意义。这些成分皆为脂溶性成分,与元胡止痛片的醇提工艺相一致,体现了该制剂质量标志物选择的可测性和传递性。

4 讨论与展望

中药质量标志物将是中药质量控制新模式,将引领中药质量的发展方向。依据中药质量标志物的概念和基本条件,中药质量标志物明显区别于之前的指标性成分或活性成分等概念,通过生物活性和中医药理论相关联,以最低成本(最小组合)实现中药产品的质量控制和全链条的质量追踪溯源。整合药理学是中药质量标志物发现与确证的有效策略和方法,可从宏观和微观 2 个层次揭示中药及方剂与机体之间的相互作用,首先通过整合药理学研究,构建“化学指纹-代谢指纹-网络靶标-生物效应-中医功效”多维关联,定性筛选候选中药质量标志物;然后,通过体外药理学评价,当前主要采用“肠吸收-活性评价”联用模型构建中药多成分与活性之间定量关联,采用数学挖掘方法构建中药质量标志物最小组合与生物活性之间精确定量模型并明确其贡献度,在此基础上,采用成分敲出/敲入技术,确证中药质量标志物与生物活性定量模型及其贡献度。由此可见,这是从定性到定量,再深入确证的研究过程,从而实现通过质量标志物定性、定量表征中药整体质量属性及其生物效应,有效回答了质量标志物的关键科学问题。但当前对“成分-成分”关联性和“成分组合-效应”关联性等方面的研究还不够深入,基于质量标志物应用到全产业链的中药产品质量控制还没有成功的案例,这些还需要更多的中医药学者共同攻关,以促进中药质量标志物这个新概念的发展与应用。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] LIU C X, CHEGN Y Y, GUO D A, et al. A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. Chin Herb Med, 2017, 9(1):3-13.
- [3] 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.
- [4] 刘妍如, 唐志书, 宋忠兴, 等. 多元统计及“成分-靶点-疾病”在线关联分析脑心通胶囊中质量标志物 [J]. 中草药, 2018, 49(12):2775-2785.
- [5] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1):1-13.
- [6] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物(Q-Marker)的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13):2199-2211.
- [7] 刘昌孝. 中药药物代谢动力学研究思路与实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2013.
- [8] 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.
- [9] LIAO M L, SHANG H H, LI Y Z, et al. An integrated approach to uncover quality marker underlying the effects of *Alisma orientale* on lipid metabolism, using chemical analysis and network pharmacology [J]. Phytomedicine, 2018, 45:93-104.
- [10] XIANG W, SUO T C, YU H, et al. A new strategy for choosing " Q-markers " via network pharmacology, application to the quality control of a Chinese medical preparation [J]. J Food Drug Anal, 2018, 26(2):858-868.
- [11] 黄璐琦, 郭兰萍, 胡娟, 等. 道地药材形成的分子机制及其遗传基础 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(20):2303-2308.
- [12] 郭兰萍, 刘俊英, 吉力, 等. 茅苍术道地药材挥发油组成特征分析 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(11):814-819.
- [13] 黄璐琦, 张瑞贤. “道地药材”的生物学探讨 [J]. 中国药理学杂志, 1997, 32(9):563-566.
- [14] 黄璐琦, 钱丹, 邓超. 双分子标记法的构建及在中药研究中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(2):165-168.
- [15] 吴婉莹, 果德安. 中药整体质量控制标准体系构建的思路与方法 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3):351-356.
- [16] 许海玉, 杨洪军. 整合药理学: 中药现代研究新模式 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3):357-362.
- [17] 杨洪军, 许海玉. 整合药理学——元胡止痛方的探索 [M]. 北京: 科学出版社, 2015.
- [18] 王萍, 唐仕欢, 苏瑾, 等. 基于整合药理学的中药现代研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7):1297-1302.
- [19] Boström J, Hogner A, Schmitt S. Do structurally similar ligands bind in a similar fashion? [J]. J Med Chem, 2006, 49(23):6716-6725.
- [20] CHENG T, WANG Y, Bryant S H. Investigating the correlations among the chemical structures, bioactivity profiles and molecular targets of small molecules [J]. Bioinformatics, 2010, 26(22):2881-2888.
- [21] Schufenhauer A, Floersheim P, Acklin P, et al. Similarity metrics for ligands reflecting the similarity of the target proteins [J]. J Chem Inf Comput Sci, 2003, 43(2):391-405.
- [22] 吴雪松, 许浚, 张喜民, 等. 元胡止痛方的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(7):1081-1095.
- [23] 刘昌孝. 我国药物代谢动力学研究的发展及其对创新药物研发的重要作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(5):686-687.
- [24] LI Y, WANG Y, TAI W, et al. Challenges and solutions of pharmacokinetics for efficacy and safety of traditional Chinese medicine [J]. Curr Drug Metab, 2015, 16(9):765-776.
- [25] WANG X Y, LI W, MA X H, et al. Simultaneous determination of caffeic acid and its major pharmacologically active metabolites in rat plasma by LC-MS/MS and its application in pharmacokinetic study [J]. Biomed Chromatogr, 2015, 29(4):552-559.
- [26] ZHANG Y C, XU H Y, CHEN X M, et al. Study on the application of intestinal absorption *in vitro* coupled with bioactivity assessment in Yuanhu Zhitong preparation [J]. J Med Plants Res, 2012, 6(10):1941-1947.
- [27] 黄斌, 陈晓萌, 张迎春, 等. 元胡止痛方肠吸收液对大鼠离体胸主动脉环张力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5):117-120.
- [28] ZHANG F B, HUANG B, ZHAO Y, et al. BNC protects H9c2 cardiomyoblasts from H₂O₂-induced oxidative injury through ERK1/2 signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, doi: 10.1155/2013/802784.
- [29] ZHANG J J, GENG Y, GUO F F, et al. Screening and identification of critical transcription factors involved in the protection of cardiomyocytes against hydrogen peroxide-induced damage by Yixin-shu [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):13867.

- [30] 赵筱萍,范晓辉,余杰,等. 一类基于组效关系神经网络模型的中药药效预测方法[J]. 中国中药杂志, 2004,29(11):1082-1085.
- [31] 李振坤,陈建新,杨洪军,等. 基于 LARS 算法的川芎成分组合与血管活性关系分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(3):24-26.
- [32] XU H Y, LI K, CHEN Y J, et al. Study on the absorbed fingerprint-efficacy of Yuanhu Zhitong tablet based on chemical analysis, vasorelaxation evaluation and data mining[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e81135.
- [33] 许海玉,唐仕欢,陈建新,等. 基于代谢组学的中药“组效关系”研究思路与策略[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(1): 30-35.
- [34] 任建勋,范晓迪,刘建勋. 双参芎连颗粒对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化炎症反应的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24): 106-111.
- [35] 肖小河,鄢丹,袁海龙,等. 基于成分敲除/敲入的中药药效组分辨识与质量控制模式的商建[J]. 中草药, 2009, 40(9): 1345-1348.
- [36] XU H Y, ZHANG Y C, TAO Y, et al. Study of chemical fingerprint for Yuanhu Zhitong tablet by UPLC/Q-TOF-MS[J]. J Liq Chromatogr R T, 2013, 36(6): 807-820.
- [37] ZHANG Y C, XU H Y, CHEN X M, et al. Simultaneous quantification of 17 constituents from Yuanhu Zhitong tablet using rapid resolution liquid chromatography coupled with a triple quadrupole electro spray tandem mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 56(3): 497-504.
- [38] TAO Y, XU H, WANG S, et al. Identification of the absorbed constituents after oral administration of Yuanhu Zhitong prescription extract and its pharmacokinetic study by rapid resolution liquid chromatography/quadrupole time-of-flight [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2013, 935(2): 1-9.
- [39] WANG P, ZHANG T L, YU G H, et al. Poly-pharmacokinetic strategy-delineated metabolic fate of bioactive compounds in a traditional Chinese medicine formula, Yuanhu Zhitong tablets, using parallel reaction monitoring mode[J]. Phytomedicine, 2018, 53: 53-61.
- [40] XU H, TAO Y, LU P, et al. A computational drug-target network for yuanhu zhitong prescription [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, doi: 10.1155/2013/658531.
- [41] LI K, LI J, SU J, et al. Identification of quality markers of Yuanhu Zhitong tablets based on integrative pharmacology and data mining [J]. Phytomedicine, 2018, 44: 212-219.
- [42] GUO R, ZHANG X, SU J, et al. Identifying potential quality markers of Xin-Su-Ning capsules acting on arrhythmia by integrating UHPLC-LTQ-Orbitrap, ADME prediction and network target analysis [J]. Phytomedicine, 2018, 44: 117-128.

[责任编辑 刘德文]