

中药质量标志物(Q-Marker)研究模式回顾

封云倩, 罗国勇*

贵州中医药大学, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年4月20日; 录用日期: 2022年5月20日; 发布日期: 2022年5月27日

摘要

中药质量决定了中药的安全性和有效性, 而质量控制研究是整个中药行业从发展瓶颈中释放出来的关键所在, 但因中药药效及成分的复杂性, 导致了其在研究方法、思路方面均存在局限, 在“传承精华, 守正创新”的时代背景下, 中药质量控制模式的创新与发展对整个中药行业的发展起到了极其重要的作用。笔者对质量控制的新概念 - 质量标志物(Q-marker)的研究模式进行回顾并做了简单的梳理总结, 以期对中药质量标志物的进一步研究和质量控制提供理论依据, 有力推动中药质量控制水平的提高。

关键词

质量标志物, 研究模式, 中药质量, 中医药理论

A Review on Q-Marker Research Mode of Traditional Chinese Medicine

Yunqian Feng, Guoyong Luo*

Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Apr. 20th, 2022; accepted: May 20th, 2022; published: May 27th, 2022

Abstract

The study on the quality of traditional Chinese medicine (TCM) is the key point to release the whole TCM industry from its development bottleneck, as the quality of TCM determines its safety and efficacy. However, there are limitations in its research methods and ideas due to the complexity of the efficacy and composition of TCM. In the era background of inheriting the essence along with sticking to the right path and making innovation, the innovation and development of TCM quality control mode play an extremely important role to the development of the whole TCM industry. Aiming to

*通讯作者。

provide theoretical basis for the further study of TCM Q-marker and quality control, the research mode of Q-marker was reviewed and summarized briefly in this paper, which would promote the improvement of TCM quality control level.

Keywords

Quality Marker, Research Mode, Quality of Traditional Chinese Medicine, Theory of Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

作为我国独特和具有原创优势的医药资源, 中药通过多成分、多靶点、多层次的独特作用机制, 在疾病的防治中发挥着重要作用。中药质量是中药临床安全有效的基础, 与生物效应对应的物质基础息息相关, 中药药效物质基础研究是中药现代化研究的关键, 是中药安全有效和质量控制的前提[1]。然而, 当前中药质量控制与评价模式主要基于单一或少数几个指标性成分。该种质控模式与中药多成分、多靶点、多层次的作用机制不匹配, 难以全面反映中药本身的质量、指标性成分的专属性较差, 与中药的有效性关联度不强[2] [3]; 其次, 与中药“药性”等基本属性脱节, 无法完整体现中药的理论、临床特点与真实价值、忽视了中药质量的全过程控制[4] [5] [6]。质量控制已经成为遏制中药现代化和国际化进程的瓶颈, 亟需建设一个符合中药特点的整体质量控制体系[7]。

2. 中药 Q-Marker 的提出

2016年, 刘昌孝院士在结合中药化学成分结构类型的复杂性、中药化学生物合成途径及中药自身属性、中医药配伍理论等基础上, 提出了质量控制的新概念即质量标志物(Q-marker), 即存在于中药材及中药产品中所固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质, 作为反映中药安全性和有效性的标示性化学物质进行质量控制[8]。2019年, 张铁军等[9]对 Q-marker 的定义和科学内涵进行解析, 并从其“有效性”、“特有性”、“可测性”、“传递与溯源性”及“配伍关系”5个方面阐述了 Q-marker 的核心理论和研究方法, 旨在增加中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度, 并建立中药全程质量控制及质量溯源体系。基于 Q-marker 的质量控制理论, 兼具整合和开放的特点, 将中药的质量评价和质量控制体系推到了一个新的起点, 对促进中医药现代化和国际化发展具有重要意义。此概念一经提出, 就受到了广泛关注, Q-marker 的研究方法和研究模式也因此得到极大的丰富, 在2016~2020期间, 与之相关的文献就高达350余篇[10]。本文就近6年中药 Q-marker 的研究模式、思路和方法展开综述, 旨在为中药 Q-marker 的研究提供参考。

2.1. 基于“五原则”的 Q-Marker 研究模式

为进一步提升质量标志物的研究水平、规范其研究模式, 有学者进一步解析了中药质量标志物的定义和科学内涵, 并提出了基于“五原则”的复方中药 Q-marker 的研究策略和思路, 即“有效性”、“特有性”、“可测性”、“传递与溯源性”及“配伍关系”[9]。在“五原则”指导下的复方中药质量控制和质量评价体系, 更能反映质量评价体系与有效性和安全性之间的关联, 并体现质控指标的专属性、差

异性特征, 使质量研究回归中医药理论, 再现中药质量属性的全貌, 有利于全程质量控制体系的建立, 提高中药产业质量控制水平[11]。

曹建华等[12]基于“五原则”并参考相关文献对脑震宁颗粒进行系统分析筛选出其 Q-marker, 再结合脑震宁颗粒的临床疗效、现代药理研究及潜在的作用信号通路, 分析得出包括藁本内酯、梓醇、川芎内酯在内的 12 个成分脑震宁颗粒的质控核心指标, 为其质量控制研究提供依据; 弥补了以丹酚酸 B、橙皮苷、阿魏酸等较为单一的质量控制指标而无法全面体现中药复方质量的不足之处[13][14], 既可以保证制剂的稳定可控、安全有效, 又能使质量控制回归中医药理论, 使中药与化学药品的质量控制区分开。

“五原则”的研究模式下, 通常存在各指标交互作用不明确的情况, 导致筛选的 Q-marker 不准确。为此, 有学者[15]提出了“五原则”结合蛛网模式的研究新思路, 可基于相关成分的回归面积来综合评价并筛选 Q-marker。如张亚通过该方法确定 4-甲氧基水杨醛、络石苷、羟基红花黄色素 A 等 7 个成分作为舒筋活血胶囊主要 Q-marker。该模式有助于进一步中药质量评价模式的提升、制药工艺的优化、中药复方开发[16]。

2.2. 基于“性-效-物”三元论的 Q-Marker 研究模式

中药药性是对中药作用的基本性质和特征的高度概括, 是中医临床用药的依据, 是中药本身的物质属性[17]。建立了“性-效-物”三元论中药药效物质基础与作用机制研究模式, 更能体现中医药理论和特色, 同时也阐释了中药质量控制的特点, 更好的体现药性为启, 功效相乘[18]。

张铁军[19]等基于“性-效-物”三元理论, 分别从味觉、嗅觉和功能几个方面属性表达的角度对元胡止痛滴丸的药味(性)物质基础进行筛选, 在阐明其药效物质的基础上, 从动物模型、离体器官等不同层次以及网络药理学、代谢组学等多个方法和角度确定元胡止痛滴丸的 Q-marker。其中延胡索乙素、原阿片碱、欧前胡素作为“效”与“物”的代表成分, 也作为反映元胡止痛滴丸“性(味)”的代表, 相比于 2020 版《中国药典》中所规定的含量测定指标欧前胡素和延胡索乙素, 该研究制定的 Q-marker 在赋予上述两个指标新的意义的同时还丰富了元胡止痛滴丸的质量控制体系, 这对制定具有中医药特色的质量控制体系具有指导意义, 将此理论提升到一个新的层次。部分中药常出现“有其效而无其气”的情况, 例如大血藤根据其功效应具有“辛”味, 但在 2020 版《中国药典》中仅标注了“苦”味[20], 从而出现“性-效”不符的情况, 故此模式仅适合于“性-效”表现一致的中药 Q-marker 的研究。

2.3. 基于“中医代谢方证组学”的 Q-Marker 研究模式

中医方证代谢组学是整合了中药血清药物化学与代谢组学技术, 在方-证对应并显效的前提下, 发现与临床疗效相关、体现方剂配伍、来源于组成药物药效物质基础的研究策略[21]。将该策略与中药 Q-marker 相结合, 是解决其“五原则”中有效性、可溯源性以及体现复方配伍属性的重要手段, 促进中药向化学成分明确化、作用机制清晰化的方向发展, 有助于揭开中药作用的物质基础和作用机制这个复杂的“黑箱体系”, 为中药 Q-marker 的研究开辟了新的局面, 推动了中医药的现代化、国际化研究。

当前, 用于知柏地黄丸质量控制的指标仅包括马钱苷和丹皮酚两个成分, 并不能完全、准确地反映知柏地黄丸这一经典方剂的质量。刘绍博等[22]在发现关黄柏和知母是知柏地黄丸发挥疗效的重要组成部分后, 利用上述模式结合 Q-marker 的相关原则, 选定棉子糖(熟地黄-君药)、药根碱(黄柏-臣药)、丹皮酚(牡丹皮-佐药)等 6 个成分为知柏地黄丸潜在的 Q-marker, 根据结果, 可较为全面的反映知柏地黄丸的质量且体现了中医用药时的“君臣佐使”配伍原则。

2.4. 基于“层次分析-熵权法”(AHP-EWM)的 Q-Marker 研究模式

中药 Q-marker 已成为推动中医药现代化、国际化的研究热点之一, 但少有量化整合技术与方法, 影

响因素的选择与权重设置更是没有统一的标准[23]。因此, 冯利梅等[24]构建了一个中药 Q-marker 量化评价体系 - 层次分析 - 熵权法。对包括有效性、可测性和特有性在内的一级指标采用层次分析法进行权重分析, 随后运用熵权法对一级指标项下的有文献及实验数据支撑的二级指标进行分析, 计算指标层各因素的权重后加权计算各成分的综合得分, 为中药 Q-marker 的量化评价与分级辨识提供新思路和方法。该模式既体现了主观的逻辑判断和分析, 又发挥了客观的计算和推演并且具有较大的灵活性, 增加了对 Q-marker 的量化辨识设计, 对影响因素选择和权重设置进行了统一规划从而对候选 Q-marker 的重要性进行排序, 可起到综合评价的效果。气血和胶囊中含有当归、赤芍等多味中药, 当前其质量控制指标仅包括芍药苷、阿魏酸等[25] [26], 这对于组方药味过多以及具有多重功效的中成药来说无法很好的起到质量控制的目的且很难表征其全部功效。黄煜曦等[27]以气血和胶囊的不同功效为切入点, 采用 AHP-EWM 的研究思路并结合复方配伍关系逐级评分筛选, 最终确定了藁本内酯、洋川芎内酯 A、延胡索乙素等 15 种成分可以作为气血和胶囊的 Q-marker, 通过构建一个基于有效性来进行可测性与特有性研究, 结合复方配伍的关系逐级评分筛选的体系, 最终辨识出气血和胶囊的 Q-marker, 筛选得到的 Q-marker 能起到表征整体功效、体现中医药理论的作用, 为气血和胶囊质量标准提升提供证据支撑, 为多功效的中药复方的 Q-marker 研究提供了参考。

在此模式上衍生的基于层次分析-熵权法整合网络药理学、指纹图谱的研究模式也随之出现[28] [29], 足以说明以 AHP-EWM 为代表的 Q-marker 研究模式可以推广运用于其他中药与复方的 Q-marker 研究中。

2.5. 基于其他模式的 Q-Marker 研究模式

对中药进行药代、药效动力学研究有助于阐明多种主要活性成分在生物体内的吸收、分布、代谢和排泄特征, 对于揭示中药药效物质基础具有重要意义[30]。于是, Fugeng Zhang 等[31]便将药效动力学及药代学运用于研究芪蒯强心胶囊的 Q-marker, 这是首次将配伍、含量、有效性、药代学以及系统药理学等方面进行结合, 选出黄芪甲苷 IV、毛蕊异黄酮苷、芥子碱和人参皂苷 Rg1 四个成分作为芪蒯强心胶囊治疗慢性心律失常的 Q-marker;

此外, 还有在建立化学成分组学检测及相关模型活性追踪的基础上, 提出的“组学判别 - 灰色关联 - 生物活性”研究模式[32]; 基于“药材基原 - 物质基础 - 质量标志物 - 质控方法”层级[33]; “效 - 毒”相关[34]; 总量统计矩理论[35]等研究模式均可以用于 Q-marker 的研究和探索。

3. 结语

随着科学和技术的进步, 加上政府及相关部门的大力支持, 一系列监管机制不断改进及完善, 推动了中医药事业的蓬勃发展。中药质量研究工作现已取得了长足的进步, 但由于其自身的复杂性, 仅依靠当前的质量评价和质量控制体系难以反应中医药的特点, 并且较难得到国际组织和学术界的广泛认可。中药质量标志物的出现打破了当前的僵局, 将中药的质量评价和质量控制体系推到了一个新的起点, 对中药质量研究和全过程质量控制具有指导意义[36]。中药质量标志物对中药复杂体系和多重药效有了客观的认识, 并且建立了“点 - 线 - 面 - 体”多元质量控制体系, 从有效性、安全性等方面建立了多维、多元质量控制体系, 全面评价和控制中药整体质量; 从特有性、传递与溯源性等方面建立具有中医药特色的质量控制体系[37]。但同时发现运用不同的研究模式可能会得到不同的结果, 这表明中药的 Q-marker 并不是几个固定的成分, 当研究的侧重点存在差异时, 所得出的结果也会随之出现差异。所以在对中药 Q-marker 进行研究时, 除了在 Q-marker 基本特征的这一大背景下进行讨论之外, 还应将各种模式有效的结合在一起, 取长补短, 分清主次, 循序渐进的展开研究, 发挥各研究模式的优势之后再进行研究。如此, 方能推动中医药事业继续向前发展, 才能传承好中药这一中国古代科学的瑰宝、运用好这一打开中

华文明宝库的钥匙。

项目基金

贵州省科技计划项目(黔科合基础[2019] 1036)。

参考文献

- [1] 张王宁, 李爱平, 李科, 等. 中药药效物质基础研究方法的进展[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(10): 761-764.
- [2] 郝敏, 陆兔林, 毛春琴, 等. 基于中药质量标志物的饮片质量控制研究[J]. 中草药, 2017, 48(9): 1699-1708.
- [3] 荆文光, 程显隆, 李明华, 等. 中药质量指标确立的基本原则[J]. 中国食品药品监管, 2021(9): 24-31.
- [4] 王欣, 谢鸣. 中药质量控制面临的问题及其研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003(1): 60-61.
- [5] 赵鸿鹏, 许浚, 张洪兵, 等. 基于质量传递与溯源的中药质量标志物(Q-Marker)的发现策略及应用[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2557-2565.
- [6] 李培, 马秀璟. 建立中药新药质量控制体系的实践与思考[J]. 中国食品药品监管, 2021(9): 16-23.
- [7] 刘思焱, 蔡毅, 于江泳, 等. 论中药质量控制的传承与创新[J]. 中国食品药品监管, 2021(9): 4-9.
- [8] 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.
- [9] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法[J]. 药学学报, 2019, 54(2): 186-196.
- [10] 朱素梅, 覃仕娜, 覃淼, 等. 基于 CiteSpace 的 2016-2021 年国内外中药质量标志物研究文献的计量学分析[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2575-2588.
- [11] 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.
- [12] 曹建华, 刘艳之, 刘海霞, 等. 基于“五原则”的脑震宁颗粒质量标志物(Q-marker)的辨识分析[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4654-4662.
- [13] 李军, 李献玉. HPLC 法测定脑震宁颗粒中阿魏酸和橙皮苷的含量[J]. 解放军药学报, 2009, 25(3): 264-265.
- [14] 李献玉, 郝少君, 王希东, 等. 高效液相色谱法同时测定脑震宁颗粒中丹酚酸 B 和橙皮苷的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(17): 1508-1510.
- [15] 张亚, 唐建飞, 田清华, 等. 基于“五原则”结合蛛网模型辨析舒筋活血胶囊中的质量标志物[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2440-2448. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20210525.304>
- [16] 王丹妮, 丁佳敏, 柴欣, 等. “蛛网”模式在中药研究中的应用[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4582-4588.
- [17] 周祯祥, 唐德才. 临床中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 9.
- [18] 张冰, 吕锦涛, 张晓朦, 等. “性-效-毒”中药临床效益-风险评价之根基[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 15-19.
- [19] 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.
- [20] 国家药典委员会. 中国药典[S]. 北京: 中国医药出版社, 2020: 20.
- [21] 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.
- [22] 刘绍博, 孙晖, 卢盛文, 等. 基于中医方证代谢组学策略研究知柏地黄丸质量标志物[J]. 中医学报, 2021, 49(10): 14-22.
- [23] 唐于平, 尚尔鑫, 陈艳琰, 等. 中药质量标志物分级辨识与传递变化规律研究思路与方法[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 3116-3122.
- [24] 冯利梅, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 基于层次分析-熵权法的中药质量标志物量化辨识方法研究——以芍药甘草汤为例[J]. 药学学报, 2021, 56(1): 296-305.
- [25] 马秀建. RP-HPLC 法测定气血和胶囊中阿魏酸的含量[J]. 中国药师, 2009, 12(3): 342-343.
- [26] 王红娟, 李彦科, 程雯, 等. HPLC 法测定气血和胶囊中芍药苷的含量[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(16): 15-16+19.

- [27] 黄昱曦, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 基于层次分析 - 熵权法的气血和胶囊质量标志物研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2710-2717.
- [28] 黄露, 徐顶巧, 乐世俊, 等. 基于层次分析 - 熵权法和网络药理学的野马追质量标志物研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5545-5554.
- [29] 徐顶巧, 黄露, 乐世俊, 等. 基于层次分析 - 熵权法和指纹图谱的杠板归质量标志物研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(7): 1776-1789. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cicmm.20220117.201>
- [30] 曹璐靖, 詹淑玉, 姬翔宇, 等. 近五年中药提取物多成分药代动力学研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(13): 3270-3287.
- [31] Zhang, F., Zhang, Y., Li, X., *et al.* (2018) Research on Q-Markers of Qiliqiangxin Capsule for Chronic Heart Failure Treatment Based on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Association. *Phytomedicine*, **44**, 220-230. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.003>
- [32] 史永平. 基于“组学判别 - 灰色关联 - 生物活性”策略研究中药梔子的质量标志物[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [33] 江振作, 王跃飞. 基于“药材基原 - 物质基础 - 质量标志物 - 质控方法”层级递进的中药质量标准模式研究[J]. 中草药, 2016, 47(23): 4127-4133.
- [34] 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.
- [35] 肖佳妹, 杨岩, 周晋, 等. 基于总量统计矩理论的中药质量标志物研究策略[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4589-4594.
- [36] 阳长明, 杨平, 刘乐环, 等. 中药质量标志物(Q-Marker)研究进展及对中药质量研究的思考[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2519-2526.
- [37] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的 5 年回顾[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.