

中药材内在品质和外在性状结合的研究 现状及对策*

樊霞霞¹, 孙 涛^{1,2}, 何蓓蓓¹, 钟燕梅¹, 吴纯洁², 温川飙^{1,3}, 赵姝婷^{1,3**}

(1. 成都中医药大学智能医学学院 成都 610075; 2. 成都中医药大学中药材标准化教育部重点实验室/西南特色中药资源国家重点实验室 成都 611137; 3. 四川省中医药数字化工程技术研究中心 成都 610075)

摘 要:系统研究中药材质量评价方法,是完善中药材质量评价体系的内在需求,有利于中医临床用药及中药产业的健康发展。中药材内在品质评价方法从化学指纹图谱发展到中药质量标质物,从以化学成分为主要研究指标,发展为以化学成分与生物活性效价、化学成分与药效成分相结合的评价模式,历经了一元到多元的评价演变;中药材外在性状评价方法从“辨状论质”到智能感官的应用,历经从主观到客观的演变,弥补了客观数据缺失的评价不足。中药材“内外结合”评价的发展趋势符合中药整合质量观的创新发展思路。本文梳理了中药材内在品质与外在性状研究的发展沿革,系统阐述了“内外结合”评价的研究现状与发展趋势,从信息化角度提出了一些问题及初步对策,以期推进建立一套符合中医理论的,具有标准化、信息化特色的中药材质量评价体系。

关键词:中药材质量评价 “辨状论质” 指纹图谱 生物活性 药效物质 数据归一化

doi: 10.11842/wst.20220809002 中图分类号: R284.1 文献标识码: A

中医临床安全、有效用药的前提是质量优良的中药材,而中药材质量则通过中药材内在品质及外观性状综合判断,因此中药材品质与性状评价尤为重要。

梳理中药材质量评价发展过程,总体经历了“辨状论质”、中药整合质量观、质量标志物等创新思路和实践。传统中药材质量评价是以“形、色、气、味”等性状指标来进行外观及功效的判别,判断中药真伪及品质优劣,积累了大量本草研究经验及著作。1994年,谢宗万^[1]在高度凝练与总结先辈经验后提出“辨状论质”^[2],但此时,“状”与“质”的系统分析仍不足。2010年,肖小河课题组提出中药整合质量观,确立中药质量控制模式多元化及中药质-量一体化的核心思想,指出中药材质量标准研究的困局是“模式单一,量

而不准,难关药效,难控难评”^[3]。2016年,刘昌孝^[4]提出中药质量标志物(Q-marker),实现对中药材进行定性鉴别和定量测定,并且按中医配伍组成的方剂“君”药的组方原则,兼顾“臣-佐-使”药的代表性物质,符合中医药理论的现代质量评价方法。纵观中药材质量评价两段发展历程,中药材性状组织形态与主要药效成分和/或生物活性效价的关联研究,可能是中药材内在品质和外在性状结合研究的重要方向。

本文梳理了中药材内在品质与外在性状研究的发展沿革,阐述了“内外结合”的研究现状与发展趋势,从信息化角度提出部分存在的问题及初步对策,以期推进建立一套符合中医理论,具有标准化、信息化特色的中药材质量评价体系。

收稿日期:2022-08-09

修回日期:2023-01-19

* 四川省中医药管理局面上项目(2021MS500):基于深度学习的多任务学习和多模态数据融合技术构建川芎饮片辨状论质模型研究,负责人:赵姝婷;四川省科技厅四川省自然科学基金(2022NSFSC1593):基于深度学习技术构建“外在性状-内在成分”多源异构数据融合的川产道地药材——川芎饮片质量评价方法研究,负责人:赵姝婷;四川中医药文化协同发展研究中心一般项目(2021XT22):健康中国背景下川产道地中药材追溯普及及电子读本(插画版)研究,负责人:赵姝婷。

** 通讯作者:赵姝婷,实验师,主要研究方向:中医药信息化。

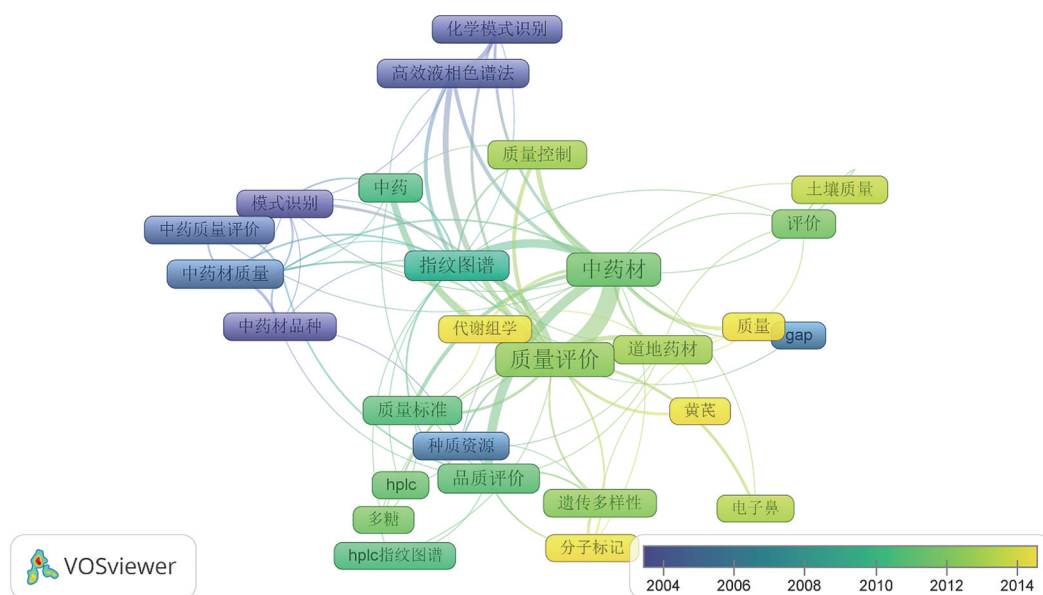


图1 中药材质量评价研究的关键词时间视图

注:各节点间的连线粗细代表相应关键词之间连线的紧密程度(即共现关系);节点颜色不同表示不同年份,冷色(蓝色)代表较早的年份,暖色(黄色)表示最近的年份。

1 中药材质量评价的含义及现状

2022年全国两会期间,黄璐琦院士提出制定《国家中药材质量规范》的必要性,指出“中药材是中医药防病治病的物质基础,是中成药、中药饮片等中药工业的重要原料。中药材质量直接关系着人民身体健康和生命安危”^[5]。中药材的质量评价主要围绕生药/饮片质量、药材炮制与加工、药材调配与制剂工艺技术应用等多个方面。

关键词出现频次代表相关研究成果数及研究内容的集中性,可反映文献的研究领域和研究方向,VOSviewer软件是可以直观地呈现关键词聚类的可视化知识图谱。为便于回溯大量基于内在品质及外在性状评价相关文献,观察中药材质量评价的发展时间趋势,从中国知网(CNKI)检索数据进行聚类分析,检索时间跨度:建库至2021年8月29日,设定检索式为“主题词=中药材质量评价”(精确)进行检索,共检索235条文献。经人工排除重复文献和报纸、新闻、专利及不相关文献,结果纳入符合文献228篇。使用VOSviewer软件进行可视化分析,共得到中药材质量评价的关键词662个,设置频数参数为4,显示30个高频关键词分布,见图1。经分析,建库以来中药材质量评价关键词频次依次为:质量评价(80)、中药材(75)、指纹图谱(23)、品质评价(23)、高效液相色谱法(21)、

化学成分(18)、中药(15)、地道药材(15)、模式识别(12)、质量控制(12)等。结果提示,中药材质量评价相关方法学以指纹图谱为主要研究范畴,从节点及颜色可以看出,研究方向起初以化学成分、模式识别为主,近年来质量标准、代谢组学、分子标记物、电子鼻、遗传多样性等成为研究热点。

2 中药材内在品质评价的研究进展

中药材内在品质的研究,从过去单纯重视化学成分的指纹图谱,逐渐发展为更重视中药活性与效价的评价方法。《中国药典》中规定的中药指纹图谱方法,具有整体、宏观和模糊分析等特点,也是国际通用的中药材质量评价标准^[6],通过追踪某些化学成分的变化来监控不同批次之间质量的稳定性,可从种质、种植、炮制加工、贮存、流通等各环节把控中药材质量^[7]。但仅靠化学成分测定不足以体现中药发挥效用的质量评价要求,近年来,以基因组学、蛋白质组学、代谢组学为主要研究方法、以中药的生物效应为主要研究方向的生物指纹图谱、质量标志物(Q-marker)等成为已研究热点。

2.1 化学指纹图谱

中药材内在化学组成与中药材内在品质密切相关,因此通过测量特征性的化学成分来区分、判断中

药材内在品质,主要有光谱法、色谱法等。

光谱法是利用中药材独特的光谱特征来进行特征分析的光谱技术。常用的光谱法包括红外光谱(Infrared spectrum, IR)、近红外光谱(Near-infrared spectrum, NIR)、紫外光谱(Ultraviolet spectrum, UV)、荧光光谱(Fluorescence spectrum, AFS)、太赫兹时域光谱及X射线衍射光谱^[8]、核磁共振、拉曼光谱等,多用于进行中药材有效成分的快速分析,应用于中药材种类、产地及真伪的鉴定等,具有速度快、无损耗、应用广的优点^[9]。

色谱法是通过研究对中药化学成分进行分离分析的核心技术,最早采用的色谱方法是薄层色谱(Thin-layer chromatography, TLC)^[10],目前高效液相色谱(High performance liquid chromatography, HPLC)是中药鉴定的主要技术,其他还包括气相色谱(Chromatography of gases, GC)、高速逆流色谱(High-speed counter-current chromatography, HLCCC)、色谱电泳(Chromatographic electrophoresis, CE)^[11]、质谱

(Mass spectrum, MS)、超临界流体萃取技术(Supercritical fluid extraction technology, SFC)等。其中高效液相色谱因其分析速度快、仪器自动化、能效高成为研究指纹图谱应用最广泛的方法之一^[12]。

其他还包括电化学指纹图谱,但根据检测原理,仅用于部分含萜类中药,包括当归、黄芩、川乌、大黄等,其化学成分能发生电化学反应的中药^[13]。

化学指纹图谱常建立多谱图体系综合鉴定,两种或两种以上进行联用^[14]。根据动物药^[15-21]、植物药^[9,22-34]、矿物药^[35-39]的不同药材特征,选择优势检测方式,以3种不同类型的典型中药材举例说明,如表1。从表中可以看出,HPLC的应用范围最为广泛,包括动物、植物与矿物药,光谱法与色谱法也均涉及,也多采用联合应用的模式,XRD技术主要应用于矿物药,并且应用了多种化学计量学。应用场景为易混中药真伪、来源及炮制鉴别,质量控制,品质评价、等级划分,标准化建立,药物开采等。

表1 动物(人工)、植物(贵系)、矿物(毒系)药材的化学指纹图谱应用举例

	中药名称	技术名称缩写	研究指标成分	用途	化学计量学	参考文献
植物药 (贵细药材)	西洋参	HPLC	皂苷成分等	质量控制/品质评价/ 等级标准	CA/相似度评价	[26-27]
		NIRS	人参皂苷、水分等	来源鉴别	OPLS-DA/PCA	[9]
		AFS	特征光谱曲线	无损鉴别/毒物含量	PLS-DA、siPLS-DA/回 归方程算法	[28-29]
	冬虫夏草	HPLC	核苷类成分	真伪鉴别/质量控制/ 标准化	CA/PCA/相似度评价	[22,25,30]
		CE/UV	核苷类成分等	真伪鉴别/质量控制	CA/回归方程算法	[23-24]
		TLC、LC-MS/TLCS/ HPLC、LC-MS	核苷类成分等	真伪鉴别/标准化	回归方程算法	[30-32]
动物药 (人工替代)	牛黄及代用品	FTIR	以样品450-4000 cm ⁻¹ 的透 射率指标	来源鉴别	CA/PCA	[18]
		HPLC-ELSD/ LC-MS	胆汁酸类成分(8个)	来源鉴别/质量控制	CA/PCA/相似度评价	[19]
		TLC	不同种类胆酸	来源鉴别	灰度曲线图/PCA	[21]
	麝香及代用品	GE	麝香酮	质量控制/品质评价	相似度评价	[20]
		HPLC	麝香酮	真伪鉴别/品质控制	相似度评价	[16]
		LC-MS/MS	8种胰蛋白酶肽	来源鉴别/品质评价	定量分析	[15]
矿物药 (毒系)	朱砂	XRD技术	粉末物相(硫化汞)	质量控制/炮制鉴别	CA/相似度评价	[37-38]
		HPLC-AFS	砷	毒物(砷)含量	/	[35]
	雄黄	MC-ICP-MS	微量元素	矿物开采	/	[36]
		XRD	微量元素	来源鉴别	/	[39]

注: HPLC: 高效液相色谱法; NIRS: 近红外光谱; AFS: 荧光光谱; CE: 色谱电泳; UV: 紫外光谱; TLC: 薄层色谱; LC-MS: 液相色谱-质谱联用技术; FTIR: 傅里叶变换红外光谱法; HPLC-ELSD: 高效液相色谱-蒸发光散射检测方法; GE: 气相色谱法; MS: 质谱; XRD: 粉末X射线衍射; HPLC-AFS: 液相色谱-原子荧光联用法; MC-ICP-MS: 多接收电感耦合等离子体质谱; CA: 聚类分析; OPLS-DA: 正交偏最小二乘判别分析; PLS-DA: 偏最小二乘判别分析; PCA: 主成分分析; siPLS-DA: 联合区间偏最小二乘判别。

2.2 生物指纹图谱

中药材生物指纹图谱与以往研究中药材化学成分定性、定量的方式不同,是从分子水平研究中药材遗传信息及调控网络等,结合生物学构建独特的中药材指纹图谱,研究技术主要有蛋白质组学、代谢组学、基因组学等。

蛋白质组学在1997年被James^[40]首次提出,通过测定活性成分表征对药物进行鉴别或进行药物机理研究^[41],可应用于动物药活性成分^[42]、人工培植名贵中药材的效用评价^[43]、中药毒理作用机制或生态毒理学^[44]等。

代谢组学是借助现代生物分析技术检测内源性代谢物的种类、数量及规律,如通过控制特征性脂质代谢协助对动物类中药材的鉴别及炮制^[45]。代谢组学还基于中药体内代谢途径或网络质控模式^[46-48],用于中药药效评价和药效物质基础研究。另外,还可进行中药材毒性研究^[49]。

陈士林等^[50]于2016年提出本草基因组学的概念,本草基因组学是利用组学技术,研究中药基原物种的生物遗传信息及其调控网络等,不仅包括蛋白质组学、代谢组学,还有草药结构基因组学、功能基因组学、转录组学、表观基因组学和宏基因组学等,其DNA条形码鉴定体系等生物技术,已用于冬虫夏草等多种药材^[51],综合应用基因组学技术进行药效成分的定量及定性分析、培育新品种、高效及无毒生产繁殖方法、真伪鉴定等^[52]。

2.3 质量标志物

中药材内在品质评价研究发展至今,通过单纯的化学基准已经不能反映中药“多组分、多靶标”的特征,以化学标记为基础的研究手段,仅能保证化学标记的一致性,刘昌孝^[53]提出的中药质量标志物(Q-marker),是基于多个国际药典及当前化学及生物指纹图谱、网络药理学等多种检测手段综合运用基础上总结而成,如研究中药潜在质量标志物^[54]、鉴别及质量等级评价^[55]、确定汤剂各味中药Q-marker^[56]等。Q-marker提高了中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度,也有助于“药材-饮片-成药”全过程质量追溯系统^[57]。

综上,中药材内在品质评价经历了从定量、定性分析建立化学指纹图谱,发展到从基因组水平建立生物指纹图谱,再到更符合中医药理论特色、多种方式联用、注重中药药效成分与生物活性研究的Q-

marker,预示中药材主要药效成分和生物活性效价的关联研究或将成为主要研究方向。

3 中药材外在性状的质量评价的研究进展

不同中药材具有不同的“形、色、气、味”,也成为影响其药效的特性,传统的中药材质量评价,以看、摸、闻、尝的感官方法为主,自古以来积累了大量的本草学著作,如魏晋时期《吴普本草》首次按中药材自然属性进行分类,唐代官修《新修本草》首次进行图文鉴定法等等,均是“辨状论质”的经验总结,在生物遗传、环境、人文等因素综合影响下,形成了道地药材^[58]的评价体系。随着现代技术的不断发展,智能感官及大数据技术成为中药材质量评价客观化的创新技术。

3.1 “辨状论质”与道地药材

道地药材是优质药材的代名词,道地性的研究实质上是中药材质量的研究^[59],依据中药材本身的大小、粗细、质地、色彩、重量等性状特征来判断。如唐《新修本草》云“黄连,蜀道者,粗大节平,味极浓,疗渴最佳;江东者节如连珠,疗痢大善”,概括了不同产地鉴别要点;又如川牛膝从色、味等5个方面可快速鉴别真伪^[60]。尽管传统的道地药材积累了大量优质中药材的质量评价经验,但仍缺少一套系统的评价体系,谢宗万先生首次提出的“辨状论质”,将过去的传统经验进行高度凝练与总结,将中药材的质量与外在性状联系起来,实现了学术层面的升华。“辨状论质”运用了人复杂的感官系统,如三七有“乳包、钉头、铜皮铁骨、菊花心”的外形特征,黄柏色黄者佳,甘草味甜者佳,砂仁气味浓者佳等,通过特征性的“形、色、气、味”等综合判断中药材质量。另外,金世元教授提出切制方法与成品片形影响中药的质量与药效,如有的药材浸泡过度导致有效成分丢失,并不易干燥,变色、变味、甚至变质。通过观察炮制后的饮片类型、形状,可协助鉴别及评价中药材质量^[44]。

3.2 “辨状论质”与人工智能感官

中药智能感官应用,补充了“辨状论质”的客观评价方法,成为创新的评价技术,其应用如表2所示。人工智能和现代分析手段等相关技术,实现了模拟人体感官^[61],智能感官研究包括“电子五官”:电子鼻也称气味指纹分析仪,具有数据客观、不易疲劳、易量化的优点,应用于中药炮制品质量的鉴别^[62-63],有效成分含量测定^[64],不同年份、产区的中药品质评价^[65]等;电子眼

应用的关键要素可用“光线-成像-模型建立后数据库对比”等来概括,具有分析快、样品无损害、无化学污染等优点,用于药材真伪鉴别等^[66];电子舌相较于人类口尝得到的数据更精确和敏感,还可避免毒性、刺激性药材对人体健康产生威胁,可快速辨别药材真伪等^[67];电子皮肤在药品质量控制方面也有相关研究,利用阻流力传感器对湿法制粒进行常规检测和控制生产过程^[68];电子耳多用在仿生耳等医疗邻域,目前运用于西药化合物的亲脂性检测等^[69],虽较少涉及中药材的相关研究,但压电声学传感器或许可用于联合其他智能感官,组成多源智能感官检测系统。这些实践都为中药材外在性状鉴别的标准化与信息客观化提供依据,从实践经验可以看出,未来研究在朝多源智能感官发展,建立完善中药智能感官专家识别系统可能是未来中药材质量评价信息化、客观化、系统化、标准化的发展需求。

表2列举了不同中药智能感官的应用特点、研究价值,从表中可以看出:(1)电子鼻研究较为广泛,涉及了中药炮制、不同产区、不同药材种类的中药材鉴别、质量评价与标准化的探索。电子鼻检测的优势中药为含有特异挥发性成分的中药,或使用酒等有特殊气味材料进行炮制的中药鉴别,而电子眼则更适合应用于真伪品外观易混,用肉眼较难准确分辨的中药。(2)因中药材具有“形、色、气、味”的特性,同一药材可用不同智能感官鉴别,得到不同的表征数据,且多源智能感官的研究更贴近传统的质量评价思路,客观化的数据将更全面准确,也更有利于标准化的建立。

4 中药材“内外结合”评价法的多场景运用

既往中药材质量评价的内外结合多以外观性状与化学物质基础研究相结合,但中药材发挥药效,实际是化学物质组群在生物体内产生作用的结果,研究

与中药材药效相关的质量标志物的确定,才能反映中药材整体质量,中药整合质量观也顺应了发展趋势。因此,基于药效、生物活性的评价方法成为研究热点,同时结合现代信息技术与道地药材传统经验评价方法,为中药材“内外结合”的质量评价、标准化建设以及临床安全用药等提供了参考。

4.1 基于外观性状-化学成分-药效的质量评价

中药具有“多成分、多靶点”的特点,因此,以“分子-靶标”理论为基础的中药药效物质研究有了诸多成果,在某种程度上减少了中药材化学成分与有效成分的错位评价,因此目前“内外结合”的研究,更注重外观性状与成分、药效间的联系,为临床安全用药、质量等级划分、质量标准化的建立等提供科学依据。如基于外观性状-内在质量-药效评价的研究模式,建立车前子质量标志物,并以此作为核心的质控标准与等级品质评价体系^[70];基于外观性状、化学成分、药效与药性方面,对比不同产区苍术质量与道地性相关性^[71];观察栀子果实大小与化学成分含量、药效的相关性,协助选择优良药材资源^[72];将“辨状论质”与药效学方法相结合,并证实二者参数呈正相关,为中药材内外相参的质量评价方法提供了参考^[73]。

4.2 基于外观性状-生物活性的质量评价

中药临床功效物质基础仍是当今中医药研究的难点和热点,而生物活性测定是反映功效的方法之一。生物活性测定是结合中药主治功能或毒副作用,以实验药理学为基础,生物统计学为工具,运用特定的实验设计方法,通过比较对照品和供试品对生物体或离体器官与组织的特定生物效应,直观地反映出中药材品质。如通过测定血小板聚集率来判断大黄、当归等活血化瘀的生物效价^[74-76]。将中药材外观性状与生物活性相结合,已有诸多实践经验,为“内外结合”的质量评价提供了新思路。如通过外观性状、产地、

表2 中药智能感官应用特点及研究价值举例

智能感官	技术核心	应用中药举例	研究价值	参考文献
电子鼻	气体传感器阵列、信号处理、模式识别	麦冬、马钱子	炮制鉴别	[62-63]
		黄芪、砂仁	产区区分	[65,82]
		白术	性状鉴别	[64]
电子眼	智能视觉传感器、光线-成像-模型建立	川贝母	真伪/规格鉴别	[66]
		山茱萸	炮制工艺	[85]
电子舌	味觉传感器阵列、信号处理、模式识别	川贝母	真伪鉴别	[66]
电子耳	压电声学传感器	无	缺少中药研究数据	[69]
电子皮肤	阻流力传感器(感受压力和温度)	湿法制颗粒	常规中药生产及过程监测	[68]

化学成分等划分姜黄规格,并在此基础上筛选了生物活性指标^[77];通过对比外观性状、显微鉴定及生物效价,为山药药材规格的划分提供依据^[78];在传统道地药材的基础上,探索黄连“遗传因素-生态环境-有效成分-生物效应”之间的相关性^[79];研究了附子生物活性与外观性状、化学成分、微量元素、遗传基因的相关性,并增加了附子道地性生物活性评价方法,提出基于“基因-性状-成分-环境-生物效应”多指标相结合的道地性整体评价体系^[80]。

4.3 基于信息化的“内外结合”质量评价

基于信息化的综合评价,包括利用化学和生物指纹图谱、人工智能感官、外观性状、理化鉴定、药效评价、遗传物质等的综合应用,可用于有效成分定性、定量分析^[81]、区分不同产地^[82]、分析内在成分与外观的联系,探索“以形论治”^[83-84]、进行炮制过程的质量控制与评价^[85]、探索中药材质量评价标准^[86]等。随着中药与信息化的结合,数据分析方法在中药材质量研究中也被广泛使用,如模糊信息分析法、人工神经网络法、灰色关联聚类法、模式识别法、主成分分析法等。中医药信息技术使中药材质量评价过程更加智能化、多元化。

为直观呈现中药材质量评价的综合应用模式,以15种植物药为例,列举了“内外结合”的质量评价法具体应用。

从表3可以看出,所列植物药的质量评价方法均离不开围绕化学成分的质量评价,但近年的研究更注

重“辨状论质”与药效成分、生物活性效价相结合的研究;“内外结合”的质量评价法均注重区分产地和基于传统感官的外观性状鉴别,且道地性研究也持续是研究热点,结合了多种学术理论与不同的数据分析方法,但智能感官的应用较少采用“形、色、气、味”综合的评价方法,与药效、生物活性效价结合较少,在加工炮制及产地区分应用较多。

5 结论与展望

通过对中药材质量评价方法的探讨发现,中药材内在品质的评价越来越关注其有效药效成分及生物活性效价而非定性、定量的化学成分研究,由此发展出的本草基因组学、Q-marker等先进学术理论与评价方法,集合了多学科理论与研究手段,符合中药材“多组分、多靶点”的作用特征,与中医的整体观念相统一,从实际临床效用出发,明确了未来发展的研究范式;传统的“辨状论质”仍具有强大的生命力,人工智能感官技术的发展补充了客观采集辨识数据的评价方法,是信息技术与中药学的交叉融合应用,而道地药材作为优质中药材,始终是内在品质与外在性状评价的热点研究对象。中药材质量的综合评价,内在品质与外在性状各有其优势与必要性,二者结合的评价方法,是当前研究热点,或许也是未来的发展趋势。但在中药材“内外结合”信息化的发展中,笔者团队认为仍有3点值得关注。

表3 植物药“内外结合”质量评价法应用

中药 名称	外观性状评价					内在品质评价					应用场景	参考文献
	产地	外观性状	显微鉴定	智能感官	道地性研究	化学成分	生物活性	药效评价	遗传物质	数据分析		
车前子	√	√	√			√		√		√	质量标准/等级评价	[70]
苍术	√	√			√	√		√			质量标准	[71]
栀子		√			√	√		√		√	种源选择	[72]
厚朴	√	√			√	√	√	√		√	质量标准/等级评价	[73]
当归	√	√				√	√			√	质量标准	[74]
大黄	√	√				√	√			√	质量标准	[76]
姜黄	√	√			√	√	√			√	质量标准	[77]
山药	√	√	√			√	√			√	质量标准/等级评价	[78]
黄连	√	√			√	√		√	√	√	质量标准/等级评价	[79]
附子	√	√			√	√	√	√	√	√	质量标准/道地性评价	[80]
砂仁	√	√		1种		√				√	产地区分	[82]
枸橼		√		1种		√				√	指导采收	[83]
肉苁蓉	√	√		3种		√				√	产地区分/加工炮制	[84]
山茱萸	√	√		2种		√				√	加工炮制	[85]
天麻	√	√		1种		√				√	产地区分/加工炮制	[86]

首先,智能感官设备与技术的不足。在设备层面,智能感官设备以传感器为基础,并不能通用于所有的中药材,且传感器易耗损、成本较高,受成本控制较难产生规模化应用价值,且传感器阵列产生的数据与实际人类口尝得出的结论或许有一定评价差异,仍需做关联性研究;在技术层面,“辨状论质”需关注中药材的“形、色、气、味”,联合应用智能感官技术、获取综合客观量化参数,有利于实现与对中药材外观性状的整体评价。因此,未来发展或许需要加强新型传感器的研发,优化智能感官检测系统及评价模型,增加传统人工感官与智能感官分析的相关性研究,以及多种智能感官联合应用。

其次,中药材“内外结合”的评价方法尚未立足评价效益,即评价的有效性与经济效益结合。已有很多研究表明有效药效成分与传统外观性状呈正相关,利用该研究结果可以判断,部分药材或许靠传统人工鉴别便可确定药物品质与等级,而部分药材真伪难鉴,或对人体健康有危险的毒性药材,传统鉴别并不占优势。因此,不同类型、不同批次的中药材,选择哪种优势检测手段可以低成本、高效、规模化的应用,是中药材质量评价研究的实际应用价值之一。因此,建立统一、权威、可共享的中药材质量研究数据库,或许有助于提高中药材“内外结合”的评价效益。该数据库或可围绕种育、产地、种植、炮制、流通、贮存、使用等环节,整合现有的中药材质量评价数据信息,将传统与

现代的“辨状论质”评价数据与内在品质评价数据进行数据归一化。对科研机构而言,通过监管部门审核,可及时更新与完善数据库信息;对种植户而言,能科学地指导产地选择、种育、种植的实施;对生产企业而言,能合理依照标准进行加工炮制、贮存、流通;对检测机构而言,可以研究优势评价方法,进行最高效、准确的检测。

最后,中药材品种数量繁多,要保障中药材的质量,需要在中药全生命周期进行质量把控,但现代化中药产业以分工合作为主要形式,从产地、种育开始到流通终端,不同机构的生产方式都会对中药材质量产生影响(如种植阶段的重金属、农药残留等安全性评价内容与中药材综合质量评价密切相关),原则上均需进行质量检测并及时给与修正。因此,可在每个环节赋予中药材质量溯源码,通过客观化采集、存储与标准关键质量的相关信息,最大限度减少药材质量的差异性,减轻、减少多环节、多批次的检测负担,直到中药材流通终端环节(如医院药房、连锁药店、中医诊所),使用者可实现中药材的“有质可循,有量可查”,中药材质量评价与控制协同促进,也减轻了中药材的监管负担。

综上,丰富和完善中药材的内外结合的质量评价方法,有助于推进建立一套符合中医理论的、具有标准化、信息化特色的中药材质量评价体系,促进我国中医药向现代化及国际化发展。

参考文献

- 1 谢宗万. 中药品种传统经验鉴别“辨状论质”论. 时珍国药研究, 1994, 3:19-21.
- 2 李佳园, 魏晓嘉, 万国慧, 等. “辨状论质”的历史沿革与现代研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6):189-196.
- 3 肖小河, 金城, 鄢丹等. 中药大质量观及实践. 中草药. 2010, 41(04): 505-508.
- 4 刘昌孝. 发展中药质量标志物(Q-marker)理论方法和策略, 研究提升中药科学技术水平. 药学报, 2019, 54(2):185-186.
- 5 黄璐琦. 中药材质量需要规范. 中医杂志, 2022, 63(8):744.
- 6 徐妍, 杨华蕊, 杨永寿, 等. 中药指纹图谱研究现状及展望. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76):91-94.
- 7 李强, 杜思邈, 张忠亮, 等. 中药指纹图谱技术进展及未来发展方向展望. 中草药, 2013, 44(22):3095-3104.
- 8 杨红玲, 吴鸣建, 沈国鹏. 射干的X射线衍射Fourier指纹图谱鉴定. 时珍国医国药, 2010, 21(1):181-182.
- 9 唐艳, 王维皓, 刘江弟, 等. 基于近红外技术的西洋参质量评价及产地鉴别. 中药材, 2018, 41(3):540-545.
- 10 蒋轶伦, 李伟, 庄峙厦, 等. 薄层色谱指纹图谱在丹参药材质量评价中的应用研究. 厦门大学学报(自然科学版), 2005, 44(6):801-805.
- 11 李立文, 吕圭源. 高效毛细管电泳技术与现代中药. 时珍国医国药, 2005, 16(9):922-923.
- 12 缪艳燕, 徐帮会, 徐剑, 等. 金银花的HPLC指纹图谱建立及其抗炎作用谱-效关系研究. 中国药房, 2020, 31(20):2497-2502.
- 13 刘东方, 赵丽娜, 李银峰, 等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用. 中草药, 2016, 47(22):4085-4094.
- 14 陈道阳, 孙平川, 黄健玲, 等. 不同产地甘木通药材多谱图鉴定及质量控制. 中国药房, 2012, 23(7):629-632.
- 15 Liu W J, Yu J, Li W, et al. Simultaneous determination of eight tryptic peptides in musk using high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2021, 1171:122624.
- 16 赵雪飞. HPLC法应用于麝香鉴别的研究. 哈尔滨: 东北林业大学

- 硕士学位论文, 2017.
- 17 张萍, 肖宣, 张南平, 等. 人工麝香高效液相色谱特征图谱分析. 中国医学科学院学报, 2014, 36(6):587-590.
 - 18 胡晓茹, 倪景华, 孙磊, 等. 牛黄及代用品的红外指纹图谱鉴别研究. 中国现代中药, 2022, 24(3):438-442.
 - 19 胡晓茹, 孙磊, 傅欣彤, 等. 牛黄及代用品中胆汁酸类成分指纹图谱及含量测定研究. 药物分析杂志, 2018, 38(4):648-656.
 - 20 唐洪梅, 黄樱华, 李得堂, 等. 气相色谱法测定人工麝香中麝香酮的含量. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(9):4-5.
 - 21 姚令文, 石岩, 孙冬梅, 等. 人工牛黄薄层指纹图谱多元图像分析及化学计量学研究. 中国中药杂志, 2017, 42(11):2117-2122.
 - 22 高晓霞, 周伟平, 谢明容, 等. 西藏冬虫夏草水提液 HPLC 指纹图谱研究及核苷类成分测定. 广东药学院学报, 2014, 30(1):44-51.
 - 23 阮婧华. 冬虫夏草、人工蛹虫草内在质量研究. 沈阳: 沈阳药科大学硕士学位论文, 2002.
 - 24 张华. 无性型冬虫夏草腺苷高产菌株及指纹图谱的研究. 上海: 上海师范大学硕士学位论文, 2004.
 - 25 李皓翔. 冬虫夏草核苷类成分质量评价方法研究. 广州: 广州中医药大学硕士学位论文, 2021.
 - 26 张洋, 蔡广知, 刘小康, 等. 西洋参药材的等级标准及质量评价研究. 中国药房, 2022, 33(1):51-57.
 - 27 杨洋, 赵大庆, 李佳奇, 等. 基于指纹图谱结合化学计量法对不同干燥方式下西洋参皂苷类成分的分析. 中华中医药学刊, 2021, 39(10):21-25.
 - 28 陈家伟, 胡翠英, 马骥. 光谱成像结合偏最小二乘判别法快速鉴别西洋参. 中国医院药学杂志, 2017, 37(9):847-850.
 - 29 马双欣, 高宇, 张银玲, 等. 原子荧光光谱法同时测定野山参、移山参、红参、生晒参及西洋参中的汞和砷的含量. 人参研究, 2021, 33(6):10-12.
 - 30 武彦舒, 周丹蕾, 鄢丹, 等. 天然虫草与虫草菌丝体的 HPLC 指纹图谱研究. 中国中药杂志, 2008, 33(19):2212-2214.
 - 31 栾兰, 王钢力, 郁建平, 等. 冬虫夏草菌丝体化学成分的研究. 中草药, 2007, 38(6):825-826.
 - 32 栾兰, 王钢力, 林瑞超. 冬虫夏草与虫草发酵菌丝体的 HPLC 指纹图谱比较研究. 中成药, 2010, 32(6):893-897.
 - 33 米莉莉, 张素文, 孙家进, 等. 冬虫夏草及人工虫草核苷类成分的 TLCs 研究. 中成药, 2003, 25(5):402-405.
 - 34 栾兰. 冬虫夏草菌丝体化学成分研究. 贵阳: 贵州大学硕士学位论文, 2007.
 - 35 刘敏敏, 司徒咏文, 陈俏. 雄黄及制剂中砷含量测定与形态分析. 药物分析杂志, 2019, 39(12):2199-2205.
 - 36 卓鱼周, 刘晓琴, 李锦伟, 等. MC-ICP-MS 法测定贵州省矿物药雄黄中的微量元素含量. 药物分析杂志, 2021, 41(11):2000-2006.
 - 37 曹帅, 夏晶, 李丽敏, 等. 朱砂炮制前后 X 射线衍射分析研究. 时珍国医国药, 2016, 27(5):1110-1112.
 - 38 杨丹, 刘圣金, 燕珂, 等. 朱砂药材及饮片 X 射线衍射 Fourier 指纹图谱研究. 中药材, 2018, 41(12):2767-2773.
 - 39 韩墨, 盛振华, 钟晓明. 矿石类中药雄黄和雌黄 XRD 指纹图谱分析. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(2):271-273.
 - 40 James P. Protein identification in the post-genome era: The rapid rise of proteomics. *Q Rev Biophys*, 1997, 30(4):279-331.
 - 41 Suo T C, Wang H X, Li Z. Application of proteomics in research on traditional Chinese medicine. *Expert Rev Proteomics*, 2016, 13(9):873-881.
 - 42 Tang X M, Guo J L, Chen L, et al. Application for proteomics analysis technology in studying animal-derived traditional Chinese medicine: A review. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 191:113609.
 - 43 Zhang X, Liu Q, Zhou W, et al. A comparative proteomic characterization and nutritional assessment of naturally- and artificially-cultivated *Cordyceps sinensis*. *J Proteomics*, 2018, 181:24-35.
 - 44 Faugere J, Gouveia D, Aycirix S, et al. High-multiplexed monitoring of protein biomarkers in the sentinel *Gammarus fossarum* by targeted scout-MRM assay, a new vision for ecotoxicoproteomics. *J Proteomics*, 2020, 226:103901.
 - 45 巩晓宇, 严俊珍, 张丽, 等. 基于液质联用和代谢组学方法分析 11 种动物类中药脂质成分. 中南民族大学学报(自然科学版), 2021, 40(4):375-380.
 - 46 刘文龙, 赵靖, 李原华, 等. 中药宏观质量的评价与控制理论体系的建立与应用研究. 中草药, 2021, 52(3):613-620.
 - 47 张恺, 丁丽琴, 邱峰, 等. 基于代谢组学的解表、清热、泻下类单味中药研究进展. 中草药, 2021, 52(2):585-593.
 - 48 杨岩涛, 李森, 刘金玲, 等. 中药质量标志物与“网通虹势”代谢规律. 中国中药杂志, 2017, 42(12):2420-2424.
 - 49 隗鑫瞳, 王杰, 陈威, 等. 代谢组学在中药炮制领域中的应用概述. 中国中药杂志, 2022, 47(3):593-602.
 - 50 陈士林, 宋经元. 本草基因组学. 中国中药杂志, 2016, 41(21):3881-3889.
 - 51 陈士林, 庞晓慧, 姚辉, 等. 中药 DNA 条形码鉴定体系及研究方向. 世界科学技术-中医药现代化, 2011, 13(5):747-754.
 - 52 Zheng S G, Hu Y D, Zhao R X, et al. Genome-wide researches and applications on *Dendrobium. Planta*, 2018, 248(4):769-784.
 - 53 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的 5 年回顾. 中草药, 2021, 52(9):2511-2518.
 - 54 Li Z T, Zhang F X, Fan C L, et al. Discovery of potential Q-marker of traditional Chinese medicine based on plant metabolomics and network pharmacology: Periplocae Cortex as an example. *Phytomedicine*, 2021, 85:153535.
 - 55 张淑娟, 张育贵, 李东辉, 等. 基于网络药理学及指纹图谱的黄芪质量标志物预测. 中国中药杂志, 2021, 46(11):2691-2698.
 - 56 Zhao Q Q, Gao X, Yan G L, et al. Chinmedomics facilitated quality-marker discovery of Sijunzi Decoction to treat spleen qi deficiency syndrome. *Front Med*, 2020, 14(3):335-356.
 - 57 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. 中草药, 2016, 47(9):1443-1457.
 - 58 陈欢, 谭舒罗, 罗小泉, 等. 中药道地药材的研究进展. 时珍国医国药, 2018, 29(9):2228-2230.
 - 59 余德顺, 杨军, 田弋夫, 等. 中药道地性相关因素研究进展与生物地球化学. 时珍国医国药, 2010, 21(2):472-474.

- 60 施崇精, 程中琴, 刘小妹, 等. 基于性状特征结合泡沫试验快速鉴别川牛膝及其伪品、掺伪品. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 173-179.
- 61 刘瑞新, 陈鹏举, 李学林, 等. 人工智能感官: 药学领域的新技术. 药物分析杂志, 2017, 37(4):559-567.
- 62 卢一, 解达帅, 吴纯洁. 基于 Heracles II 超快速气相电子鼻的硫熏麦冬快速鉴别研究. 中药材, 2017, 40(5):1070-1073.
- 63 解达帅, 刘玉杰, 杨诗龙, 等. 基于“内外结合”分析马钱子的炮制火候. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8):1-5.
- 64 梅桂林, 陈娜, 姚洁, 等. 基于电子鼻技术的白术气味与内酯类成分的相关性研究. 皖西学院学报, 2020, 36(5):81-85.
- 65 余亦婷, 赵乙萌, 袁曦, 等. Heracles Neo 超快速气相电子鼻对不同产地、生长年限及采收期黄芩药材品质评价研究. 中草药, 2022, 53(5):1328-1337.
- 66 刘瑞新, 郝小佳, 张慧杰, 等. 基于电子眼技术的中药川贝母真伪及规格的快速辨识研究. 中国中药杂志, 2020, 45(14):3441-3451.
- 67 张慧杰, 张璐, 冯文豪, 等. 电子舌用于川贝母真伪及商品规格快速辨识研究. 中成药, 2021, 43(6):1531-1537.
- 68 Narang A S, Sheverev V, Freeman T, *et al.* Process analytical technology for high shear wet granulation: Wet mass consistency reported by In-line drag flow force sensor is consistent with powder rheology measured by At-line FT4 powder rheometer®. *J Pharm Sci*, 2016, 105(1):182-187.
- 69 Li X, Cooper M A. Measurement of drug lipophilicity and pK_a using acoustics. *Anal Chem*, 2012, 84(6):2609-2613.
- 70 丁若雯. 车前子药材及其饮片的质量标准与品质评价研究. 南昌: 江西中医药大学硕士学位论文, 2020.
- 71 刘春莲, 瞿领航, 涂济源, 等. 基于中药道地性优势对苍术现行质量标准的思考. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3):212-219.
- 72 吴先昊, 邓绍勇, 王小青, 等. 梔子果实性状、化学成分与其消炎利胆作用的关系研究. 中草药, 2021, 52(23):7229-7235.
- 73 荆文光, 程显隆, 刘安, 等. 基于“辨状论质”综合评价指数的厚朴饮片等级划分和优质优效研究. 中草药, 2021, 52(8):2285-2293.
- 74 陈二林, 李喜香, 伍珊娜, 等. 基于活血生物效价的当归质量评价研究. 中药材, 2019, 42(4):818-821.
- 75 游云, 廖福龙, 黄璐琦. 基于生物活性测定开展中药质量控制的研究进展. 中国中药杂志, 2018, 43(3):452-456.
- 76 张海珠, 谭鹏, 刘振杰, 等. 基于活血生物效价和化学指纹图谱的大黄品质评价研究. 药学报, 2017, 52(3):436-442.
- 77 周丽娟. 基于生产区划、商品规格及生物活性评价的姜黄道地性研究. 成都: 成都中医药大学博士学位论文, 2016.
- 78 杨文华. 基于显微定量及生物效价的山药药材规格研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2017.
- 79 范刚, 唐策, 张静, 等. 体现中医药特色的道地药材黄连品质评价体系研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(6):1274-1280.
- 80 梅超南. 基于疗效的川产道地药材附子品质评价方法研究. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2015.
- 81 赵重博, 吴纯洁. 中药饮片品质评价与炮制过程质量监控新技术. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(3):529-531.
- 82 刘梦楚, 邹晓红, 蓝伦礼, 等. 基于电子鼻及顶空-气质联用技术结合化学计量学区分不同产地的砂仁. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6):35-42.
- 83 刘振东, 兰金旭, 陈随清. HPLC 结合电子眼技术分析不同采收期的枸橼药材质量. 中国中药杂志, 2021, 46(20):5253-5259.
- 84 李捷. 基于化学轮廓分析和“辨状论质”对肉苁蓉产地加工与炮制工艺的研究. 天津: 天津中医药大学硕士学位论文, 2021.
- 85 段金芳, 肖洋, 刘影, 等. 一测多评法与电子眼和电子舌技术相结合优化山茱萸蒸制时间. 中草药, 2017, 48(6):1108-1116.
- 86 秦梦圆. 陕西汉中天麻质量评价与加工工艺研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2021.

Research Status and Countermeasures on the Intrinsic Quality and Extrinsic Traits of Traditional Chinese Medicinal Materials

Fan Xiaxia¹, Sun Tao^{1,2}, He Beibei¹, Zhong Yanmei¹, Wu Chunjie², Wen Chuanbiao^{1,3}, Zhao Shuting^{1,3}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, College of Intelligent Medicine, Chengdu 610075, China; 2. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Standardization, Ministry of Education, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine/State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Resources with Southwest Characteristics, Chengdu 611137, China; 3. Sichuan Digital Engineering Technology Research Center of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Abstract: Systematic research on the quality evaluation methods of Chinese medicinal materials is an intrinsic requirement, which is beneficial to the clinical application of traditional Chinese medicine and the sound development of traditional Chinese medicinal industry. The intrinsic quality evaluation methods of Chinese medicinal materials have

developed from chemical fingerprint to quality marker of Chinese medicinal materials, and it represents that the evaluation mode has developed from chemical component as research index to the combination of chemical component and pharmacodynamic components, chemical component and biological activity. The extrinsic character evaluation method of Chinese medicinal materials from "Quality Evaluation Through Morphological Identification" to the application of intelligent sensory technology make up for the accumulation of objective data. The trend of quality evaluation of the intrinsic quality and extrinsic traits of Chinese herbal medicines conform to the innovation strategy called integrated quality control of TCMs. This paper reviews the development and evolution of the research on the intrinsic quality and extrinsic traits of Chinese herbal medicines, systematically expounds the research status and development trend of "intrinsic and extrinsic combination", and facilitate the establishment of quality evaluation system of Chinese herbal medicines with standardization and informatization characteristics in accordance with the theory of traditional Chinese medicine.

Keywords: Quality evaluation of Chinese medicinal materials, Quality evaluation through morphological identification, Fingerprint, Bioactivity, Effective substance, Data normalization

(责任编辑: 李青)