

[56]

原全利. 连花清瘟颗粒治疗疱疹性咽峡炎的临床疗效观察 [C] // 中华医学会临床药学会 2014 年全国学术会议论文汇编. 成都: 中华医学会, 2014: 165.

[57]

盛 雄, 沈玲燕, 徐艳丽. 连花清瘟颗粒治疗手足口病 186 例观察 [J]. 浙江中医杂志, 2013, 48 (10): 778.

[58]

何 炜, 郑 彬, 李向禹, 等. 连花清瘟颗粒治疗 EV71 手足口病疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23 (2): 152; 161.

[59]

莫庆仪, 梁桂明, 黄晓雯. 连花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗儿童手足口病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34 (8): 2402-2406.

[60]

施丽霞, 陈 深, 周 瑾, 等. 连花清瘟制剂 69 例不良反应报告分析 [J]. 海峡药学, 2020, 32 (12): 263-265.

[61]

彭丽丽, 李 岚, 沈 璐, 等. 175 例连花清瘟胶囊致药品不良反应/事件的文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12 (12): 753-755; 759.

[62]

白 玉, 谭 红. 连花清瘟胶囊致胃肠道不良反应 1 例 [J]. 中国执业药师, 2014, 11 (1): 47-48.

[63]

郝秀荣. 连花清瘟胶囊致过敏性荨麻疹 1 例 [J]. 社区医学杂志, 2010, 8 (4): 57.

[64]

李洪斌, 熊胜元, 李洪刚. 反相高效液相色谱法测定连花清瘟胶囊中盐酸麻黄碱含量 [J]. 中国药业, 2010, 19 (11): 11-12.

[65]

许光辉, 李晓燕, 张永锋, 等. 连花清瘟胶囊质量标准研究 [J]. 中国药业, 2013, 22 (18): 60-62.

[66]

陈 蕾, 曾晓红. 高效液相色谱法测定连花清瘟胶囊中苦杏仁苷的含量 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18 (57): 185-186; 190.

[67]

苏爱国, 胡 阳, 张芳芳, 等. 连花清瘟胶囊多成分含量测定及其指纹图谱分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47 (9): 125-127.

化学计量学方法在中药质量标志物中的应用

久 欣, 张慧文, 刘 宏, 刘妍妍, 王焕芸*
(内蒙古医科大学药学院, 内蒙古 呼和浩特 010110)

摘要: 中药质量控制和质量标准的建立是制约中医药现代化和国际化发展的关键因素。化学计量学在中药分析中的运用为复杂的中药系统提供了一个有别于传统中药研究的新思路, 而质量标志物概念的提出则为规范中药质量研究和标准建立奠定了基础。本文就化学计量学方法在中药质量标志物研究中的应用展开综述, 对化学计量学在中药相关因素 (产地、品种、炮制和制备工艺) 中差异性质量标志物的辨识, 化学计量学综合系统生物学 (代谢组学、网络药理学等) 以及新兴学术思想 (谱毒相关、中医方证代谢组学) 筛选质量标志物的方面进行了简单的梳理总结, 以期对中药质量标志物的进一步研究和质量控制方面的创新提供理论基础。

关键词: 中药; 质量控制; 质量标志物; 化学计量学

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528 (2021) 12-3416-06

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2021. 12. 029

中药复方是应用于疾病治疗的复杂体系, 而目前的检测方法较难反映其疗效与成分间的确切关系。基于这一问题, 刘昌孝院士于 2016 年提出了中药质量标志物 (Q-marker) 这一概念^[1], 旨在完善质量控制标准, 促进中医药产业健康发展, 健全国家中药质量标准体系。该概念的提出得到相关科研工作者的广泛关注, 中药质量标志物的研究方法, 研究模式也因此而得到极大丰富。针对如何分析处理所获取的数据信息这个问题, 人们采用了化学计量学方法。

化学计量学是应用数学或统计方法将化学系统的测量

值与系统状态相关联的科学^[2]。其最大特点是在化学研究中引入多变量分析方法, 这与中医辨证论治的思路和君臣佐使的用药思想具有相通之处^[3]。因此, 化学计量学被逐步引入到中药研究当中, 而在中药质量控制方面应用较广泛的是化学计量学的模式识别方法。本文对化学计量学常用的模式识别方法在中药质量标志物中的应用展开综述, 以期对中药质量标志物的研究提供新思路。

1 化学计量学中常用的几种模式识别方法

模式识别是化学计量学的重要组成部分, 同时也是筛选中药质量标志物的关键方法。模式识别技术具有对高维

收稿日期: 2020-10-23

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金资助项目 (2019MS08157); 内蒙古医科大学青年领航创新创业团队联盟 (QNLC-2020065); 内蒙古医科大学大学生科技创新 “ 英才培育 ” 项目 (YCPY20200137)

作者简介: 久 欣 (1993—), 女, 硕士生, 从事药物分析学研究。Tel: 15771377549, E-mail: jiuxin312@ qq. com

* **通信作者:** 王焕芸 (1966—), 女, 教授, 从事中蒙药药效物质基础研究。Tel: (0471) 6653116, E-mail: whuanyun999@ 163. com

数据进行降维处理，提高指纹图谱辨识度和准确分类鉴别药材的功能和特点^[4]。常用的模式识别技术可分为传统模式识别与新兴模式识别，传统模式识别方法包括主成分分析、聚类分析、偏最小二乘法和灰色关联分析等，而支持

向量机和人工神经网络是 20 年来高速发展的人工智能技术，属于新兴模式识别。表 1 列举了常用的几种模式识别方法的基本用法、优缺点以及在中药质量标志物研究中的应用。

表 1 化学计量学中模式识别方法的基本用法及在中药质量标志物研究中的应用

模式识别		基本用法	优点	缺点	分析对象	分析成分	分析方法	软件	文献
传统模式识别	主成分分析	对多变量数据进行降维处理	尽可能地保留了较多原始数据信息	需收集较多的数据信息;分析 3 个变量以上数据的主成分需用专门的软件	双黄连制剂	环烯醚萜苷类、有机酸类、木脂素类和黄酮类 22 种成分	UPLC-Q-TOF-MS HPLC-DAD	DPS 16.0 数理统计软件	[5]
	聚类分析	以“物以类聚”为原则对分析对象进行分类	可直观地表明药材间的亲缘关系	需要足够多的样品量,因此需事先选择合适的样品	半夏白术天麻汤	5 个标志性质谱峰	HPLC	Spss 20.0	[6]
	灰色关联分析	以序列曲线形状的相似度来判断其关联性	计算量小;可分析小样本;方法简便	易受分辨系数影响;不能完全正确的分析中药谱效关系	小一点红	3 种多酚类成分	HPLC-DAD UPLC-MS/MS	Matlab	[7]
	偏最小二乘法	可用于对中药成分的图谱进行解析	计算量小,预测精度高;易于定性解释	不能分析因变量与自变量间准确的定量关系	蟾酥	28 种蟾蜍甾烯类成分	LC-HMRS HPLC-UV	SIMCA-P	[8]
新兴模式识别	人工神经网络	常用于中药图谱和电信号分析	适于处理非线性数据;具有高容错性、智能化特点	对取样有较高要求,要有广度和均匀性	金银花	4 种 NF-κB 抑制剂	UPLC/Q-TOF NIRS	Matlab 2013b	[9]
	支持向量机	是泛化能力较强的优质分类器	泛化能力及分类预测能力强;可分析小样本、非线性问题	在中药研究领域的应用中存在结构不完善,结果不精确的问题	人工牛黄	5 种胆汁酸类成分	HPLC-ELSD	Matlab	[10]

2 化学计量学方法在中药质量标志物研究中的应用

中药质量因受品种、产地和加工采收等中药固有因素以及炮制和配伍应用等中医习惯用法方面的影响，使中药质量控制成为制约中医现代化、国际化和中医药产业发展的关键因素和技术瓶颈^[1]。

2.1 中药材不同产地质量标志物研究 中医用药讲究药材的道地性，天然药物的质量差异与生态环境因素密不可分。一些适于大面积种植的药用植物，由于不同产地的土壤、光照、温度和水分等自然条件的不同，药用价值和功效甚至是植物形态都不尽相同。资文等^[11]采用 HPLC 法建立了不同产地杜仲的指纹图谱，采用平均图谱作为共有模式，经相似度评价系统对全谱进行分析，通过偏最小二乘-线性判别（PLS-LDA）建模分析发现张家界与其它产地杜仲药材化学成分存在差异。采用竞争自适应重加权采样法（CARS）筛选出张家界杜仲药材标志性质谱峰，经 CARS 选出的 4 个标志性成分可作为张家界产杜仲区别于其它产地杜仲的特异性质量标志物。赵幻希等^[12]以 5 个主产区 3~5 年生人参样本作为研究对象，利用高效液相色谱-质谱联用（HPLC-MS）技术结合正交偏最小二乘-判别分析（OPLS-DA）识别了 41 种人参皂苷，建立了 5 个产地的人参模型并筛选出 18 种可区分不同产地的差异性皂苷类标志

物。Mais 等^[13]基于 UPLC-Q/TOF-MS 的非靶向代谢组学综合化学计量学方法，主成分分析（PCA）和 OPLS-DA 对中国 4 个省和西非加纳 3 个地区的 40 批生姜进行鉴别，6 种差异代谢产物被鉴定为用来区分来源的标志性化合物。

2.2 中药质量标志物在中药品种鉴定中的应用 中药品种具有多样性和复杂性的特点，中药市场上真伪混淆，以次充好的现象屡见不鲜。中药材基原鉴定、品种辨识便成为控制中药的质量、制订中药标准和新药研发等过程中的必然环节^[14]。Zhou 等^[15]以不同品种的贝母药材为研究对象，采用超高液相色谱与四极杆飞行时间质谱（UPLC-Q/TOF-MS）结合 PCA 和人工神经网络算法（ANN）的综合方法预测和鉴定了 28 种化学标志物中的活性成分，并筛选出 5 种化合物作为潜在质量标志物。经 ANN 预测到 5 种 M₂R 拮抗剂，松贝和青贝富含其中 3 种拮抗剂，这些活性成分是松贝和青贝产生镇咳、抗哮喘药理作用的原因，而这些化合物在其它贝母品种中的含量较低，导致抗哮喘活性较弱，这表明松贝和青贝具有最佳的抗哮喘作用。浙贝富含五种 NF-κB 抑制剂，这些成分都具有抗炎的药理作用。五味子因产地、基原和功效的不同而分为南五味子与北五味子，二者常混用^[16]。李伟等^[17]运用 UPLC-Q/TOF-MS 对两种五味子的化学成分进行快速识别，经研究发现南北五味

子的许多化学成分相同，但一些相同化合物的量不同，北五味子中五味子醇甲和五味子醇乙的量明显高于南五味子。采用 OPLS-DA 判别模式，发现并鉴别出 15 个差异性标志物。该研究为两种五味子的快速鉴别和质量控制提供了依据。

2.3 中药质量标志物在中药炮制前后质量差异研究中的应用 在中医药理论指导下，按照一定方法，将中药加工处理以达到减毒增效的目的。经炮制后的中药材，其药效活性成分和含量会发生较大改变^[18]。因此，炮制前后质量标志物的筛选对临床用药的安全性和疗效发挥至关重要的作用。Yang 等^[19]基于质量标志物的概念建立了超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱（UPLC-QQQ-MS/MS）综合化学计量学的方法，以阐明炮制前后款冬药材的质量差异。采用主成分分析（PCA），三维分析和层次聚类分析（HCA），对 13 种质量标志物进行了综合评估。最后经箱型图分析，结果发现除绿原酸外，炮制后的款冬药材中 13 个质量标志物的含量明显高于炮制前。此外，多位学者采用化学计量学结合其它分析技术的方法研究了五味子、莪术以及大黄的原药材和其炮制品之间的质量差异^[20-22]。

2.4 中药复方在不同制备工艺中的质量标志物研究 依据药性和病证的不同，将中药复方按不同的制备工艺制成不同剂型，既有利于发挥最佳的疗效又便于临床应用。夏桑菊颗粒主要包括有糖与无糖 2 种剂型，有糖型夏桑菊颗粒的制备是先将野菊花以乙醇浸渍的方式提取，其余处方组分以水提取，最后加入野菊花浸渍液和适量蔗糖；而无糖型的制备是直接以水煮的方式提取处方组分。野菊花经乙醇单独提取有利于黄酮类物质的析出。夏伯候等^[23]为研究 2 种剂型是否存在质量差异，采用 HPLC 结合化学模式识别方法（PCA，PLS-DA）建立指纹图谱并筛选出 6 种差异标志物，通过与文献中夏桑菊颗粒的质控指标性成分按相同色谱条件进行比对，发现 3 种已知成分，分别为异迷迭香酸苷、木犀草苷和蒙花苷。该研究证明了黄酮类物质的析出是造成 2 种剂型质量差异的主要原因。同时，为夏桑菊颗粒多指标的质量控制提供了参考。

3 化学计量学结合系统生物学筛选中药质量标志物

系统生物学是采用系统分析方法，将研究对象看作一个整体，通过基因组学、蛋白质组学和代谢组学等高通量组学平台获取数据信息，结合生物信息学及化学计量学方法对数据进行分析处理，揭示中药药效物质，为创新中药质量控制和评价模式奠定科学基础^[24]。

3.1 代谢组学 代谢组学与化学计量学结合，从体内代谢物的整体视角出发，来表征差异标志物。赵楠等^[22]采用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱（UHPLC-Q-TOF）结合多元统计分析获取了炮制前后大黄的色谱质谱信息并对特征峰进行分析比对。在非靶向代谢组学中，采用 PCA 和 PLS-DA 筛选出炮制前后 10 个变化显著的化学标志物，为鞣质、结合蒽醌类物质，且经炮制后含量均有所降低；靶向代谢组学研究中发现炮制大黄中 5 种游离蒽醌的含量均

下降。该研究表明炮制可显著影响大黄中多种组分含量，代谢组学可用于中药材炮制前后质量标志物的筛选。Tang 等^[25]基于质量标志物的概念，采集陕西省不同农场所产的麝香药材，以研究不同生态环境（经度、纬度、海拔）和生理因素（年龄、体重）影响下麝香的质量差异。采用气相色谱-质谱（GC-MS）和液相色谱-质谱（LC-MS）进行初级、次级代谢物检测，鉴别差异代谢物并作为潜在的质量标志物。建立 PCA 和 PLS 相关性预测模型，通过使用代谢组学结合化学计量学的方法，筛选出 6 种用于麝香质量控制的 Q-markers，见图 1。该研究为“生态和生理因素→Q-marker→代谢产物”之间的相关性提供了新见解。Ding 等^[26]以粗制、炭化蒲黄为研究对象，采用 UHPLC-Q-TOF/MS 结合代谢组学方法筛选潜在的差异标志物，最后经化学计量学方法 PLS-DA 验证、鉴定出 5 种用以区分粗制和炭化蒲黄的质量标志物。

3.2 网络药理学 网络药理学是以系统生物学为基础，通过网络方法分析药物与疾病之间“多组分，多靶点，多通路”协同作用的分支学科^[27]。刘妍如等^[28]采用偏最小二乘法（PLS）结合网络药理学，构建“化合物-通路-疾病”网络，确定了 9 种与脑心通胶囊的治疗作用密切相关的化学成分作为质量标志物。经靶点网络构建和拓扑学分析推测，这些 Q-markers 作用于 5 个关键蛋白靶点和 8 条信号通路。该研究为建立脑心通整体质控方法提供了一种新策略。苏联麟等^[20]以生、醋五味子为研究对象，采用 UPLC-Q/TOF-MS 方法结合多元统计分析筛选炮制前后五味子的差异成分，通过网络药理学构建“成分-靶点-通路”网络关系，最终预测出 2 种最有代表性的生、醋五味子潜在质量标志物。

3.3 结合应用 郝敏等^[21]通过 UPLC-Q/TOF-MS 结合 PCA、OPLS-DA 建模分析，筛选出生醋莪术饮片差异标志物，见图 2。通过建立多种病症动物及细胞模型进行药效学研究，经网络药理学分析生、醋莪术饮片物质基础与活血化瘀作用的内在联系，并采用代谢组学、信号通路等方法阐明了莪术醋制增效作用机制，综合药动学研究及物质基础相关性分析，最终确定了 5 个化学成分作为质量标志物。Chen 等^[29]以苦参为研究对象，建立了将代谢组学与网络药理学相结合的新型综合策略。通过靶向代谢组学研究了苦参中黄酮类化合物，采用 UHPLC / QE-MS 结合多变量统计分析（OPLS-DA）方法筛选、定量潜在的标志性成分，运用网络药理学构建“组分-靶标-通路”网络并预测其药理活性。最终确定了 6 个具有抗肿瘤活性的黄酮类化合物作为苦参的质量标志物。Li 等^[30]以元胡止痛片为研究对象，采用整合药理学和网络药理学方法鉴定其活性成分并阐明分子机制，运用数据挖掘方法包括灰色关联分析（GRA）和最小二乘支持向量机（LS-SVM）回归技术，建立成分与疗效、剂量功效间的相关关系，最终确定了 7 个成分作为元胡止痛片的质量标志物，并从中筛选出 3 种既可以用来鉴别真伪又可以用来指示生物活性强度的最小组

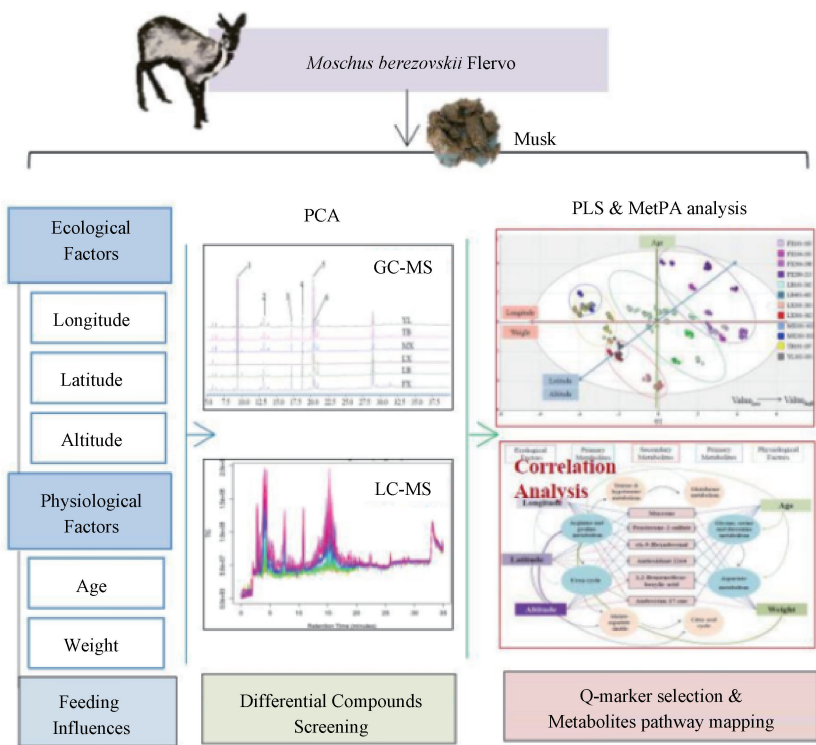


图 1 生态和生理因素对麝香药材质量的影响以及质量标志物筛选策略

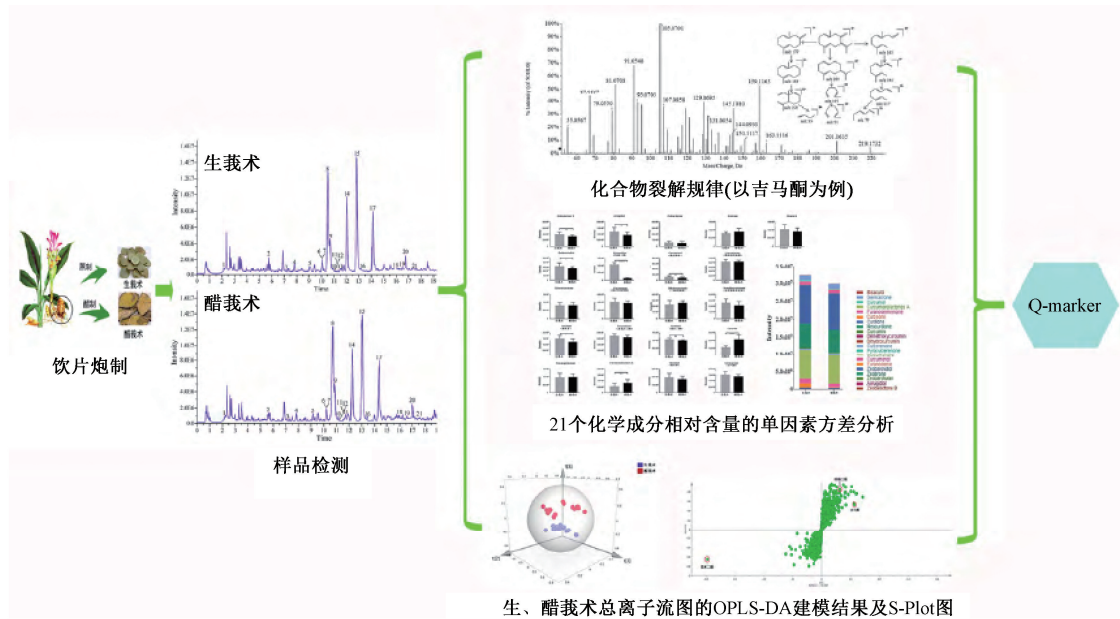


图 2 生、醋莪术饮片 UPLC-Q/TOF-MS 差异成分分析

合标志性化合物。

4 化学计量学与其他新兴学术思想的结合应用

科研人员基于质量标志物的概念，结合现代分析技术及化学计量学方法，提出了多种质量标志物研究的特色学术思想和研究策略，各学科交叉融合发展为中药质量控制研究带来新的生机。

4.1 基于“效-毒”相关的 Q-marker 辨识 孙蓉等^[31]提出中药 Q-marker 应从功效和毒性两个方面同时着手，建立基

于“效-毒”关联评价的质量标志物为核心的质量评价体系。王亮等^[32]基于吴茱萸传统用法的科学解析，建立了中药毒性质量标志物的辨识技术。采用指纹图谱结合 PLS-DA 和聚类分析以反映不同吴茱萸化学成分的区别，采用质谱分析以及体外肝毒性评价技术，通过灰色关联分析法进行“谱-毒”相关分析，发现大极性成分可作为吴茱萸肝毒性质控的 Q-marker，该研究从现代科学的角度证明了其水煎液“久煎”“汤洗”的目的旨在降低肝毒性。

4.2 中医方证代谢组学 中医方证代谢组学是研究中药方剂有效性及药效物质基础的综合策略,通过建立方剂体内显效成分与病证生物标志物的相关性,明确方剂临床疗效的物质基础,是筛选中药质量标志物的有效方法^[33]。Liu 等^[34]为分析、预测 AS1350 的有效成分和潜在靶点,建立了皮质酮诱导的肾阳虚综合征大鼠模型,通过 UPLC-MS 结合模式识别方法 (PCA 和 OPLS-DA) 来分析血清样品,以鉴别与治疗效果相关的生物标志物,运用中医方证代谢组学方法证明了 AS1350 对治疗肾阳虚综合征的有效性,采用 PCMS 软件计算体内各成分与标志物代谢产物变化之间的

相关系数,并确定了 AS1350 的质量标志物。Sun 等^[35]为阐明茵陈蒿汤对湿热黄疸综合征的治疗作用及确定茵陈蒿汤的质量标志物,成功建立了湿热黄疸综合征小鼠模型,采用 UPLC-MS 结合模式识别方法 (PCA、OPLS-DA) 对血清和尿液样品进行分析,多变量数据分析和网络药理学技术用于鉴定与治疗效果相关的有效成分,在尿液生物标志物和吸收入血成分的相关性分析中采用了中医方证代谢组学技术,最终确定了 9 种与茵陈蒿汤疗效相关的化合物作为质量标志物,见图 3。

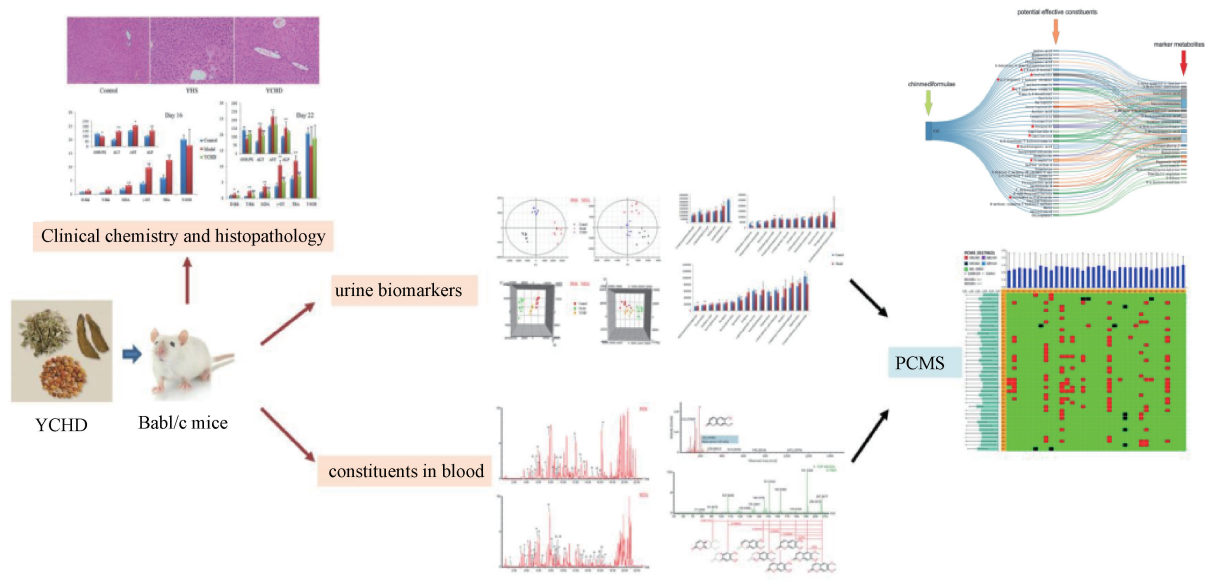


图 3 茵陈蒿汤质量标志物的筛选

5 结语

中药本身就是一个极其复杂的“黑色”或“灰色”多组分分析体系,再加上产地来源,基原品种,加工炮制等一系列因素的影响,使得中药质量评估及质控标准建立的难度进一步加大。许多学者将化学计量学方法用于中药 Q-marker 的筛选,以便对相关因素影响下的中药产品进行特异性分析以及质量差异的辨识。由于中药质量控制方面的研究得到了越来越多科研工作者的广泛关注,一些先进技术与新颖的学术思想的引入和提出丰富了科学研究手段与研究模式。这些技术方法和学术思想与化学计量学综合运用于 Q-marker 的发现,为中药质量控制研究带来了新的生机。

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] Gemperline P. Practical guide to chemometrics [M]. Boca Raton: CRC Press, 2006.

[3] 梁逸曾,龚 范,俞汝勤. 化学计量学用于中医药研究 [J]. 化学进展, 1999, 11(2): 208.

[4] Richard G B. Pattern recognition in chemometrics [J]. *Chemometr Intell Lab*, 2015, 149(Part B): 90-96.

[5] 王琼珺,谢伟容,郜艳妮,等. 基于 Q-Marker 成分定性与定量的双黄连制剂质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18): 36-46.

[6] 徐 男,孙 蓉,朱晓明,等. 基于多元统计方法和成分差异分析辨识半夏白术天麻汤的质量标志物 (Q-marker) [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4595-4602.

[7] Jiang Z M, Zhao C, Gong X J, et al. Quantification and efficient discovery of quality control markers for *emilia prenanthoidea* DC. by fingerprint-efficacy relationship modelling [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 156: 36-44.

[8] He R R, Ma H Y, Zhou J, et al. High resolution mass profile of bufadienolides and peptides combing with anti-tumor cell screening and multivariate analysis for the quality evaluation of *Bufonis Venenum*[J]. *Molecules*, 2019, 24(10): 1943.

[9] Ding G Y, Wang Y S, Liu A N, et al. From chemical markers to quality markers: an integrated approach of UPLC/Q-TOF, NIRS, and chemometrics for the quality assessment of *honeysuckle buds* [J]. *RSC Advances*, 2017, 7 (36): 22034-22044.

[10] 石 岩,孙冬梅,熊 婧,等. 人工牛黄多组分测定及其

质量差异标志物的研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(4): 659-664.

[11] 资文, 刘韶, 彭应枝. 基于指纹图谱和化学计量学技术筛选张家界产杜仲的标志性成分[J]. 中药材, 2015, 38(9): 1831-1834.

[12] 赵幻希, 王秋颖, 孙秀丽, 等. HPLC-MS 结合多元统计分析区分人参产地及筛选皂苷类标志物[J]. 高等学校化学学报, 2019, 40(2): 246-253.

[13] Mais E, Alolga R N, Wang S L, *et al.* A comparative UPLC-Q/TOF-MS-based metabolomics approach for distinguishing *Zingiber officinale* Roscoe of two geographical origins[J]. *Food Chem*, 2018, 240: 239-244.

[14] 李西林, 陈科力, 李薇, 等. 试析中药鉴定中的基原鉴定问题[J]. 中药材, 2009, 32(12): 1929-1932.

[15] Zhou M G, Ma X Y, Ding G Y, *et al.* Comparison and evaluation of antimuscarinic and anti-inflammatory effects of five *Bulbus fritillariae* species based on UPLC-Q/TOF integrated dual-luciferase reporter assay, PCA and ANN analysis[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1041-1042: 60-69.

[16] 杨钰潇, 张明晓, 白羽琦, 等. 南北五味子古今功效的考证[J]. 中国现代中药, 2020, 22(5): 800-804.

[17] 李伟, 刘亚丽, 宋永贵, 等. UPLC-Q-TOF-MSE 结合 OPLS-DA 模式快速鉴定南、北五味子化学成分与识别差异标志物[J]. 中草药, 2015, 46(15): 2212-2218.

[18] 周瑞, 郜玉钢, 臧埔, 等. 炮制对中药活性成分及功效的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 209-212.

[19] Yang L, Jiang H, Hou A J, *et al.* Simultaneous determination of thirteen Q-markers in raw and processed *Tussilago farfara* L. by UPLC-QQQ-MS/MS coupled with chemometrics[J]. *Molecules*, 2019, 24(3): 98.

[20] 苏联麟, 李昱, 徐祯, 等. 基于多元统计分析和网络药理学的五味子醋制前后质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4643-4653.

[21] 郝敏, 童黄锦, 张季, 等. 中药饮片质量标志物(Q-marker)研究: 莪术饮片质量评价研究及质量标准探讨[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4673-4682.

[22] 赵楠, 张晓哲, 胡昌江, 等. 运用代谢组学技术研究发现炮制引起大黄多成分变化[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(9): 1607-1613.

[23] 夏伯候, 严东, 曹艺, 等. 不同剂型夏桑菊颗粒 HPLC 指纹图谱及其模式识别分析[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(3): 416-420.

[24] 李发美, 熊志立, 鹿秀梅, 等. 中药质量控制和评价模式的发展及系统生物学对其的作用[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2009, 11(1): 120-126.

[25] Tang Z S, Liu Y R, Lv Y, *et al.* Quality markers of animal medicinal materials; correlative analysis of musk reveals distinct metabolic changes induced by multiple factors[J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 258-269.

[26] Ding M Y, Jiang Y, Yu X A, *et al.* Screening of combinatorial quality markers for natural products by metabolomics coupled with chemometrics. a case study on *pollen typhae*[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 691.

[27] Hopkins A L. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.

[28] 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.

[29] Chen L, Huang X B, Wang H, *et al.* Integrated metabolomics and network pharmacology strategy for ascertaining the quality marker of flavonoids for *Sophora flavescens*[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 186: 113297.

[30] Li K, Li J F, 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.

[31] 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.

[32] 王亮, 窦立雯, 郭威, 等. 基于中药传统用法的毒性 Q-Marker 发现: 以吴茱萸为例[J]. 中草药, 2017, 48(6): 1159-1166.

[33] 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.

[34] Liu Q, Zhang A H, Wang L, *et al.* High-throughput chinmedomics-based prediction of effective components and targets from herbal medicine AS1350[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 38437.

[35] Sun H, Zhang A H, Yang L, *et al.* High-throughput chinmedomics strategy for discovering the quality-markers and potential targets for Yinchenhao decoction[J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 328-338.