

分子拓扑指数表征中药质量的前沿性探索

刘文龙^{1,2}, 余 格^{1,2}, 文 雯^{1,2}, 赵 靖^{1,2}, 李原华^{1,2}, 梁慧慧^{1,2}, 刘志军¹, 贺福元^{1,2}, 张喜利^{1,2*}, 葛金文^{1*}

(1. 湖南中医药大学常德附属医院/药学院, 湖南 常德/长沙 415000/410208; 2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208)

摘要: **目的** 探索用分子拓扑指数来表征中药质量新思路与新方法。**方法** 在中医药基本理论指导下, 采用超分子化学理论、运用分子拓扑指数建立数学模型以整体表征中药质量。**结果** 提出了分子拓扑指数是连接化学成分与生物效应的桥梁, 其统计量能科学表征中药宏观质量的新观点, 并建立了测算的数学模型。**结论** 所提出的方法与建立的数学模型科学、可行, 助力于中药质量质量标志物的探寻, 实现质量动态性、传递性与溯源性。

关键词: 中药宏观质量; 超分子化学; 分子拓扑指数; 质量研究

中图分类号: R28 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)12-3548-04

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2021. 12. 057

中药包括中药材、中药饮片、中药提取物中间体及中成药等, 每一种形式中药的质量优劣均影响着中医药的临床疗效。近年来, 随着中医药事业的发展壮大, 有关中药质量的有关问题将面临更严峻的挑战。为了获得优质的中药以确保稳定的中医药疗效, 国家加强了对中药材规范化种植、中药饮片炮制加工、中药提取物规范化及中成药批准与生产等环节的监控与管理; 许多学术思想不断涌现, 有形态学宏观评控、化学成分微观评控、临床疗效终端评控, 种植加工过程评控、分析新方法评控, 以及超分子印迹模板等^[1-10], 卓有成效。然中药是特指在中医药基本理论指导下所使用的药物总称, 因此中药的质量研究思路理应在遵循中医药基本理论基础而上而另辟蹊径。

1 中药质量研究现状

就中药质量研究现状而言, 多采用以化学成分为主、生物效应为辅的研究模式, 这种模式为中药的质量做出了重要贡献, 两种模式各有所长短。许多学者认为, 中药所含化学成分无疑是中医药发挥临床疗效的微观物质基础, 能成为其质量研究的根本点与出发点。学者从不同角度进行了基于化学成分的中药质量研究, 如中药的 Quality-Marker 提出^[11], 采用多色谱分析^[12-14], 电子舌技术、基因技术研究其化学成分及中药质量等级^[15]; 中药成分的一测多评^[16]、深入浅出质量评控标准体系^[17]; 形态学关联 DNA 条形码及基因组学的新质量评控方法^[18], 建立了以乌奴龙胆和白花龙胆为代表的藏药质量标准^[19]; 采用先进

的分析检测技术如 UPLC-Q/TOF、近红外技术等进行微观物质基础研究^[20-21]; 此外, 中药的 Quality-Marker 质量观研究已全面铺开^[22]。上述观点均认为中药单个分子是最终的显效形式, 然中药所含成分种类繁多且含量很低, 按西药的药效学与药动学理论, 各单个中药成分的量达不到最低有效浓度, 因此, 本团队认为必然有另一种过渡态的显效形式, 很有可能是小分子聚集形成中药超分子体的“和谐体系”。

检验中药质量优劣的金标准是临床安全性与有效性, 以中药临床安全性与有效性为导向的中药质量研究不断出现。主要包括①采用效应成分指数 (Z_m)、效价当量 (E) 等整合的“7 级评控力金字塔”式生物效应评测研究^[23-24]; ②中药各成分效应叠加而毒性分散的显效理论研究^[25]、基于中医方证的代谢组学证候研究^[26]; ③基于中药成分特有性与有效性的生物鉴定方法、质量 Q-marker 研究^[27-28] 等。然而基于临床有效性的中药质量研究方法属于终端研究方法, 只能评价中药质量而不能管控其质量^[29], 另因未涉及中药起效的微观物质基础, 而达不到满意的效果。

2 中药质量研究超分子化学理论的介入

超分子化学 (Supra-molecular Chemistry) 源于配位化学, 而中药多成分体系的形成过程就是自然界生物超分子的聚集过程。其中药有效成分群便是这一超分子体系的印迹模板聚集体。糖类、氨基酸、核苷酸可作为功能单体形成超分子体, 也可以作为客体“印迹模板”^[30-33] 小分子;

收稿日期: 2020-02-25
基金项目: 国家自然科学基金 (81874344); 中国博士后科学基金 (2018M640755); 湖南省自然科学基金 (2021JJ30514); 湖南省一流学科开放基金 (2018YX11); 湖南省中医药管理局项目 (2021073, 2021204); 湖南省教育厅项目 (19A382, 19C1435)
作者简介: 刘文龙 (1977—), 男, 博士, 教授, 从事中药质量与药剂学研究。Tel: 13974821547, E-mail: dragon5240@126.com
* 通信作者: 张喜利 (1977—), 女, 硕士, 副教授, 从事中药成药性研究。Tel: 18229764227, E-mail: xiaoli610@126.com
葛金文 (1964—), 男, 博士, 教授, 从事中西药结合研究。E-mail: cmgjw@tom.com

苷类（醌类、黄酮类、香豆精类、木脂素类、皂苷类）、萜类、生物碱等成分常作为客体“印迹模板”小分子。因此对中药的前处理、炮制加工、提取分离均是作用于中药超分子聚集体。在这些过程中分分合合，最终在临床使用时又聚集成超分子而显效。透过中药饮片炮制与制剂制备、评价过程所遇到的饮片质量不稳、中药制剂质量不稳等问题，无一不与中药超分子化学相关，故应展开中药超分子与中药质量的相关研究。本团队介入中药超分子化学研究已经 6 年，提出了中药是一个巨复超分子体等理论，已发表论文 15 篇。

分子的结构决定着该分子的性质，中药分子亦是如此，故分子拓扑结构与其质量和生物活性息息相关。分子连接性指数（molecular connectivity index, MCI）是其实是一种表达分子化学结构的指数，因为其拓朴结构充分考虑与原子数目、种类及周围环境等因素，使得该指数与分子的多种理化性质及生物活性可以定量地联系起来。使用程序软件^[33]计算得到这类拓扑参数系列。且大量实验表明其与中药的有效性密切相关，而且有关拓扑指数与药物的生物活性相关性研究报道屡见不鲜，这都为中药的分子连接性指数与中药质量之间关系的研究开展奠定了基础^[34-41]。

3 基于分子拓扑指数表征中药质量的初探与数学模型的建立

现阶段，本团队前期预实验建立了全国不同产地 11 批次鱼腥草挥发油的 GC/MS 数据库，并对其进行了相关分析，结果显示，11 批鱼腥草挥发油的指纹图谱的峰数、峰

面积波动均较大，分别为 32.22%、21.88%，但总量平均一阶分子连接性指数的 RSD 变化很小（2.573%），在众多变量中发现了不变量。据此提出科学假说，分子拓扑指数是连接中药化学成分与生物效应的桥梁，其相关拓扑指数统计量科学表征中药宏观质量。

分子的结构决定着分子的性质，中药分子亦是如此。首先应用 Chem Draw Ultra9.0 软件构建每一批次鱼腥草总挥发油在气质色谱下相应的物质的分子结构，采用 Chew3D Ulter9.0 中 MOPAC 软件进行化合物分子结构的优化，采用 AM1 方法得到相应结构，在 MATLAB 软件下使用其 3D 分子结构，最后计算得到这类拓扑指数系列^[41]。

现仅介绍分子连接性指数的算法，其他三种略。分子连接性指数^{*m*} χ_i 是以所有不同形式相连的子图求和而得，表示式为⁸ $\chi_i = \sum_{j=1}^{nm} \prod_{i=1}^{m+1} (\delta_i)_i^{-1/2}$ ，式中 n_m 是阶（边）为 m 的 i 类型子图的数目， j 是子图序号， δ 表示构成键原子的点价， i 表示分子中依次排列的各原子。分子连接性指数计算项目可分为零阶项¹ χ 、一阶项¹ χ 、二阶项¹ χ 、以及高阶项⁸ χ ，计算公式^[21]分别为⁰ $\chi = \sum_{i=1}^n (\delta_i)^{-1/2}$ 、¹ $\chi = \sum_{i=1}^n (\delta_i \delta_j)^{-1/2}$ 、² $\chi = \sum_{i=1}^n (\delta_i \delta_j \delta_k)^{-1/2}$ 、^{*m*} $\chi = \sum_{i=1}^n (\delta_i \delta_j \delta_k \cdots \delta_{i+m})^{-1/2}$

现 2，2，3-三甲基丁醇为例展示其隐氢图及子图（图 1），根据此图计算 MCI。

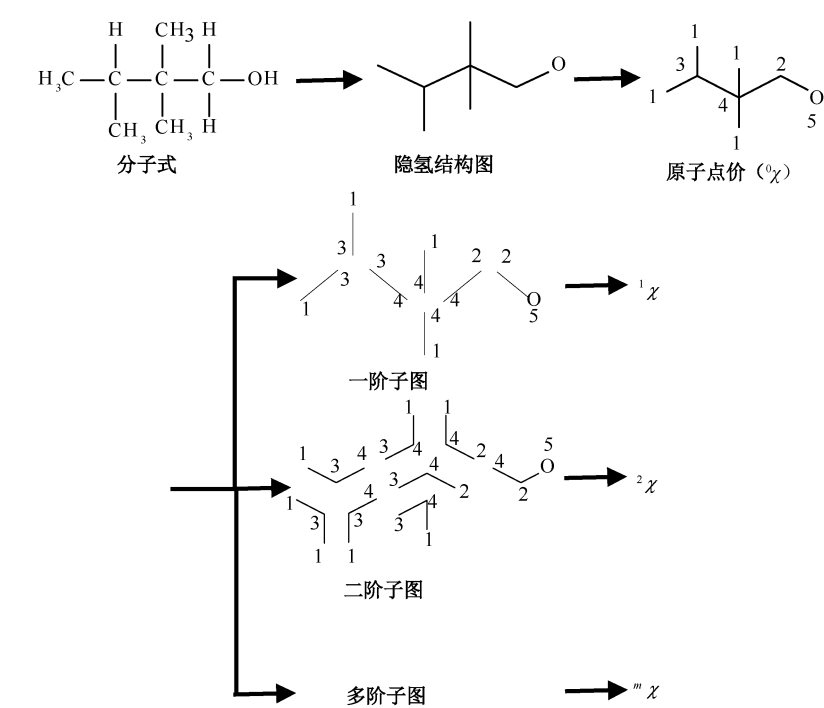


图 1 隐氢图及子图

根据上述公式采用程序软件，可求算多批次鱼腥草在 GC-MS 分析中响应的所有成分的 MCI 值，即每一张指纹图

谱下检测出多少个成分结构就能计算出多少个 MCI 值，同理可获得其他 3 类拓扑参数，据此可获得一个海量数据库。

研究多产地多批次鱼腥草抑菌效应强度与这 0~8 阶分子连接性指数及其统计量（参数）相关联，作主成分分析和回归分析。

先对每一类拓扑指数系列（如 MCI）与抑菌强度进行主成分分析（principal analysis），方法为 $E =$

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & \cdots & a_{2n} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & \cdots & a_{3n} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & \cdots & a_{4n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ a_{n1} & a_{n2} & a_{n3} & \cdots & a_{nn} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^{m_1} \chi_i^0 \times A_i \\ \sum_{i=1}^{m_2} \chi_i^1 \times A_i \\ \sum_{i=1}^{m_3} \chi_i^2 \times A_i \cdots \\ \sum_{i=1}^{m_n} \chi_i^{n-1} \times A_i \end{pmatrix}。$$

然后统计这些

相关拓扑指数总量 MCI，公式为 $X_T = \sum_{i=1}^n MCI_i \times A_i$ ，总量

$$\text{平均 MCI 为 } U_T = \frac{\sum_{i=1}^n MCI_i \times A_i}{\sum_{i=1}^n A_i}。$$

用抑菌活性 E 对多批次的鱼腥草总挥发油的总量 $MCI(X_T)$ 做线性回归分析，得到其回归方程，并作验证性实验。据此可知总量 $MCI(X_T)$ 可定量描述鱼腥草总挥发油的宏观质量；同时统计分析总量平均 $MCI(U_T)$ 是否在多批次的鱼腥草总挥发油中保持稳定，据此可判定总量平均 $MCI(U_T)$ 可定性表征鱼腥草总挥发油的宏观质量。

同理，透过这个庞大的数据库，可获得 0~8 阶分子连接性指数及统计量的数值，并探索拓扑参数系列及统计量中稳定变量和不变量与鱼腥草总挥发油宏观质量的内在规律。故用 $\sum \chi \cdot A$ 定量；用 $\frac{\sum \chi \cdot A}{\sum A}$ 定量表征鱼腥草的宏观

质量。

4 结语

本文基于前期理论研究与小试结果的基础上，提出超分子化学理论与中药质量研究相结合新观点，并建立了测算的数学模型。这将为中药宏观质量研究提供了新思路与新方法，为构建中药质量评价控制新方法奠基基础。同时也将实现中药质量评控指标性成分的动态性、传递性与溯源性，助力中药质量标志物等相关研究。

参考文献：

[1] 伍振峰, 林瑞华, 王学成, 等. 基于中药制药工程质量观的质量控制模式研究[J/OL]. 中国中药杂志; 1-9[2021-09-23].<https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20210915.601>.

[2] 潘坚扬, 赵 芳, 李文竹, 等. 定量核磁共振技术及其在中药注射剂质量控制中的应用展望[J/OL]. 中国中药杂志; 1-7 [2021-09-23]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20210906.302>.

[3] 黄 哲, 赵祥瑞, 林学怡, 等. 基于药品全生命周期的中药监管模型的构建研究[J]. 中草药, 2021, 52(17): 5465-5474.

[4] 徐佳新, 许 浚, 曹 勇, 等. 中药白芍现代研究进展及其质量标志物的预测分析[J/OL]. 中国中药杂志; 1-12 [2021-09-23].<https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20210818.201>.

[5] 周 悦, 马丽霞, 陈 军, 等. 中药复方口服制剂肠吸收评价方法研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2126-2130.

[6] 张 佳, 杨怀瑾, 马丽霞, 等. 中药品质传递过程评价技术与方法研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(15): 4711-4721.

[7] 李海英, 贺琪琚, 邓凯文, 等. 基于超分子“气析”理论构建中药质量标志物的印迹性新评价体系[J]. 中草药, 2021, 52(16): 4771-4778.

[8] 路立峰, 闫方杰, 胡高升. 中药煮散应用优势、质量控制、质量评价的研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(7): 1830-1833.

[9] 董林林, 段永刚, 汪 波, 等. 品质中药的管理体系及发展策略[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4307-4313.

[10] 白 钢, 田 璐, 丛龙飞, 等. 基于质量标志物（Q-Marker）“量效转换”的药材质量快速整合评价研究[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2527-2533.

[11] 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.

[12] Li P, Zeng S L, Duan L, *et al.* Comparison of *Aurantii Fructus* Immaturus and *Aurantii Fructus* based on multiple chromatographic analysis and chemometrics methods [J]. *J Chromatogr A*, 2016, 1469: 96-107.

[13] Yang M, Zhou Z, Guo D A. A strategy for fast screening and identification of sulfur derivatives in medicinal *Pueraria* species based on the fine isotopic pattern filtering method using ultra-high-resolution mass spectrometry[J]. *Anal Chim Acta*, 2015, 894: 44-53.

[14] Yu L S, Lin S Y, Sha M, *et al.* Simultaneous determination of effective components in Gualou Guizhi granules using microemulsion electrokinetic chromatography coupled with large volume sample stacking[J]. *Anal Methods-UK*, 2015, 7(22): 9489-9494.

[15] 刘大会, 徐 娜, 郭兰萍, 等. 三七药材质量特征和商品规格等级标准研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 776-785.

[16] 任永申, 熊 慧, 沈玉霞, 等. 一测多评法测定民族药铁包金提取物五种黄酮类成分[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(12): 1099-1103.

[17] 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.

[18] 陈士林, 刘 安, 李 琦, 等. 中药饮片标准汤剂研究策略[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1367-1375.

[19] 宗留留, 骆桂法, 吴立宏, 等. 藏药乌奴龙胆质量标准研

究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3878-3882.

[20] 白 钢, 丁国钰, 侯媛媛, 等. 引进近红外技术用于中药材品质的快速评价[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(19): 3501-3505.

[21] 张铁军, 朱月信, 刘岱琳, 等. 疏风解毒胶囊药效物质基础及作用机制研究[J]. 中草药, 2016, 47(12): 2019-2026.

[22] 熊 亮, 彭 成. 基于中药质量标志物(Q-Marker)的基本条件研究益母草和赶黄草的 Q-Marker[J]. 中草药, 2016, 47(13): 2212-2220.

[23] 肖小河, 张定堃, 王伽伯, 等. 中药品质综合量化评控体系——标准评控力金字塔[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(01): 7-12.

[24] Feng W W, Zhang Y, Tang J F, et al. Combination of chemical fingerprinting with bioassay, a preferable approach for quality control of safflower injection[J]. Anal Chim Acta, 2018, 1003: 56-63.

[25] 蔡少青, 王 璇, 尚明英, 等. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3435-3443.

[26] 刘 琦, 赵宏伟, 张爱华, 等. 基于中医方证代谢组学研究男仕胶囊治疗肾虚阳证的药效物质基础及作用机制[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2901-2914.

[27] 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.

[28] 姚艺新, 华 芳, 洪远林, 等. 川芎药材、饮片及其中成药抗血小板聚集活性的生物检定方法学研究[J]. 中草药, 2017, 48(11): 2249-2254.

[29] 程翼宇, 瞿海斌, 张伯礼. 中药工业 4.0: 从数字制药迈向智慧制药[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(1): 1-5.

[30] 徐家业. 超分子化学发展简介[J]. 有机化学, 1995, 15(2): 133-144.

[31] Conn M M, Rebek J. Self-assembling capsules[J]. Chem Rev, 1997, 97(5): 1647-1668.

[32] Ariga K, Kunitake T. Supramolecular chemistry-fundamentals and applications: advanced textbook[M]. Berlin: Springer, 2006: 1-5.

[33] Wu D Y, Li L, Zhu Y Y, et al. Preconcentration of nicotinamide using molecularly imprinted microspheres for solid-phase extraction with determination by high-performance liquid chromatography[J]. Anal Lett, 2017, 50(16): 2560-2578.

[34] 范诗琪, 李 森, 刘金玲, 等. 基于分子连接性指数探归肝经中药成分“印迹模板”的特征[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 390-395.

[35] 贺福元, 贺 红, 邓凯文, 等. 超分子“印迹模板”(药素)特征的中药药理学研究方法探索[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4313-4318.

[36] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534-1543.

[37] 贺福元, 贺 红, 周逸群, 等. 中药注射剂超分子“印迹模板”特征对其(类)致敏性影响的探讨[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2): 345-349.

[38] 邓凯文, 陶叶琴, 唐闻汉, 等. 循生物演化轨迹, 析经络超分子体属性[J]. 中国针灸, 2017, 37(3): 325-330.

[39] 杨岩涛, 陶叶琴, 唐闻汉, 等. 中药控缓释制剂多成分整体受控的超分子机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(24): 4675-4679.

[40] 周逸群, 陶叶琴, 邱 云, 等. 中药炮制的超分子化学机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3496-3500.

[41] 陶叶琴, 唐闻汉, 刘金玲, 等. 基于超分子“印迹模板”理论的甘草辅助溶特征研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(10): 1849-1854.



协会忠告

为保障和维护消费者的权益, 加强行业自律, 企业诚信建设。上海中药行业协会强化了“定制膏方”标识管理, 按照行业管理的要求, 经协会评估、检查合格的单位要求在加工的“定制膏方”成品外包装上加贴统一的防伪绿色标识(见图)及加工单位名称、地址、联系电话。



敬请广大消费者关注: 认明标识, 放心消费。

上海中藥行業協會公告

根据《上海市中药行业定制膏方加工管理规范》及实施细则, 在冬旺市场来临之际, 协会已对今年申报的 56 家定制膏方加工单位进行了静态验收及综合评估。现将符合管理规范相关要求的企业予以公示(见具体名单)。

为加强行业自律, 促进企业诚信, 维护消费者权益, 协会在本次定制膏方加工期间将对加工企业的制作过程进行核查, 并通过相关数据进行评估, 由此作为明年申报加工单位资格的主要依据。特此公告。

2021 年“定制膏方”加工单位企业名单(排名不分先后)

上海上药华宇药业有限公司	上海一德大药房连锁经营有限公司仁德药店	上海泰坤堂大药房有限公司
上海万仕诚国药制品有限公司	上海民心大药房	上海龙威医药有限公司
上海康桥中药饮片有限公司	上海通芬堂药店	上海敬辉堂药店
上海雷允上中药饮片厂有限公司	上海雷允上北区药品零售有限公司四川店	上海童春堂洪山参药店有限公司
上海华浦中药饮片有限公司	上海雷允安广中大药房有限公司	上海御承德方药店有限公司
上海青浦中药饮片有限公司	上海平安大药房有限公司	上海余天成连锁有限公司西林大药房
上海虹桥中药饮片有限公司	上海燎仁堂药业有限公司	上海元别大药房有限公司
上海同济堂药业有限公司	上海医药嘉定大药房连锁有限公司	上海药房连锁有限公司劲松参药店
上海德华国药制品有限公司	上海雷允上金鹤药店	上海药房连锁有限公司德庆堂国药号
上海华浦中药饮片有限公司	上海第一医药江丰大药房有限公司济生堂国药号	上海胡庆余堂国药药业有限公司
上海华济药业有限公司	城康大药房连锁(上海)有限公司安守店	上海泰固德堂药号有限公司
上海德安堂药业有限公司	上海雷允上顺康大药房有限公司	上海九和堂国药连锁有限公司
上海真仁堂药业有限公司分公司	上海雷允上万世堂药店	上海老仁堂大药房有限公司
上海中医大药业股份有限公司	上海敬仁堂大药房有限公司	上海三元堂大药房有限责任公司
上海雷允上药业西区有限公司	北京同仁堂上海药店有限责任公司	上海顺源福瑞堂药房有限公司
上海荣庆堂实业发展有限公司包头路店	上海宝岛大药房连锁有限公司兰溪店	上海本诚堂药房有限公司
上海好药师东微大药房有限公司	上海好药师官尚源宝鼎堂大药房有限公司	上海万联大药房有限公司
上海复美康君阁大药房江海店	上海宝岛元申堂大药房有限公司	上海德大堂药店有限公司
上海人和堂国药连锁经营有限公司	上海童涵春堂晨泰大药房	

承诺书

为切实维护广大消费者权益, 确保定制膏方加工质量, 打造上海“定制膏方”品牌信誉, 自律行为操守, 诚信服务社会。值此 2021 年冬旺膏方供应来临之际, 我们郑重向社会承诺:

传承古训 发扬“悬壶济世”服务精神, 传承“炮制虽繁必不敢省人工、品味虽贵必不敢减物力”的职业操守。

恪守处方 严格按照医生处方要求进行工艺流程操作, 制作中不擅自添加辅料和防腐剂。

投料精准 投用的中药饮片符合国家药典和上海中药饮片炮制规范的质量要求, 严格按照处方调剂配伍, 称量定重。

制作规范 严格按照行业《上海市中药行业定制膏方加工管理规范及实施细则》, 规范地进行加工。

诚信经营 加强行业自律, 倡导诚信服务, 自觉接受社会公众和新闻媒体监督, 保证定制膏方加工产品货真价实。

2021 年度“定制膏方”加工达标单位
2021 年 11 月