

有效成分生源途径解析与调控技术在中药材生产实践中具有广阔应用前景*

张磊¹,陈军峰²,肖莹²,谭何新¹,李卿²,陈万生^{2**}

(1. 第二军医大学药学院药用植物学教研室 上海 200433;

2. 第二军医大学长征医院药学部 上海 200003)

摘要:中药材资源与质量是整个中医药产业链可持续发展的基础与保障。在决定中药材质量的诸多因素中,有效成分是其具有确切临床疗效的物质基础,药效物质的有无多寡是药材质量的核心要素。药效物质的积累水平与原植物的遗传背景密切相关,因此可通过阐明有效成分生源途径,揭示药材品质物质内涵形成机制,调控有效成分生物合成,实现药材品质保障与提升。基于药效物质的中药材品质调控技术体系包括整合分析高通量检测手段所获得的系统生物学多组学数据,解析有效成分生源合成的遗传机制,从中挖掘和鉴定具有品质识别功用的分子标记,将生源途径调控技术应用于中药材优异种质创制、种植过程精准管理和采收分选质量识别的全程控制,实现有效成分高效合成和/或稳定积累,提升药材品质。

关键词: 中药材品质 有效成分 生源途径 遗传机制 分子标记 质量控制

doi:10.11842/wst.2017.10.006 中图分类号:R282 文献标识码:A

中药材资源是整个中医药产业链可持续发展的基础。市场需求的持续增加,势必需要不断拓展药材资源以保障临床用药的可及性。当前许多大宗药材已经实现了GAP种植模式。质量是中药产业的生命线。“野生”到“家种(养)”的演变会导致药材性状发生改变,不能有效保障药材的优质稳定。药材质量低下或者不稳定常常导致临床治疗难以持续有效,所谓“方灵药不灵”,严重危及中医药全产业链的健康发展。“中医将毁于中药”等说法频繁见于各种报道,使中药质量成为行业关注的焦点,同时也对中药的质量建设提出更高的要求。《中药材保护和发展规划(2015-2020)》将中药质量保障与提升纳入中药现代化发展纲要之中,

使之成为国家战略。虽然中药科技工作者对药材质量研究做了大量的工作,我国中药材质量控制水平也有了长足的进步,但研究工作尚存在碎片化,缺少系统的思路和方法,仍未建立适合中药材特点的质量研究、评价和控制的科学模式等诸多问题。

引起中药材质量下降和变异的因素有很多,涉及到中药材生产的各个环节,不仅包含野生抚育、野生引种和立地条件等,还包括种质种苗、田间管理、采收加工和贮藏运输等。中药有效成分是其具有确切临床疗效的物质基础,有效成分的差异是引起中药品质变异的关键因素。药效物质的有无(真伪)多寡(优劣)是药材质量的核心要素,直接决定了其临床使用效果。药效物质的含量是评价中药品质的主要内容和制定质量标准的基本依据,其积累水平与原植物的遗传背景密

收稿日期:2017-10-13

修回日期:2017-10-18

* 国家自然科学基金委国家杰出青年科学基金项目(81325024):中药药效物质,负责人:陈万生;国家自然科学基金面上项目(31670292):茉莉酸响应的AP2/ERF转录因子对苧蓝木脂素生物合成的调控作用及其分子机制研究,负责人:张磊;国家自然科学基金面上项目(81673529):青蒿MYB家族转录因子在青蒿素合成及腺毛发育中的调控机制研究,负责人:谭何新;国家自然科学基金面上项目(81673550):丹参根系形态、结构特征与有效成分积累的关联性及其形成机制研究,负责人:陈军峰;国家自然科学基金面上项目(31770329):丹酚酸B生物合成关键催化酶丹参漆酶的发现与功能研究,负责人:李卿。

** 通讯作者:陈万生,本刊编委,教授,博士生导师,主要研究方向:中药药效物质和品质调控研究。

切相关。鉴于对生源途径认识的局限,无法对影响有效成分在植物体内生物合成、积累的关键遗传物质进行识别,当前药材基地主要依据药用植物的农艺性状来制定人工种植技术体系,栽培品的种质选用与遗传育种处于农艺性状层面,基本没有关注药效物质的动态积累过程,无法与药材的功效关联,不可避免会产生品质退化问题。即使是GAP种植基地,药材不合格率也可能高达40%以上。

阐明有效成分生源途径,实现“品质关联”(品质与功效密切相关)的种质资源保存、选用乃至遗传育种、品质调控,建立中药材生产全过程质量保证体系,是提高药材质量,确保中药安全有效的基础和关键。但目前尚无成熟的技术体系,严重制约了该领域的发展。我们团队长期从事中药有效成分的生源途径解析及代谢调控研究,开展“基于药效物质形成机制的中药品质调控”。我们认为,药材生产必须关注药效物质基础的动态积累,对于药效物质基础明确、质量标准完善的中药材,应吸收“质量源于设计”的现代质量理念,深入探索药效物质生源途径调控机制,构建技术体系,发掘关键质量控制因子,并将之应用于优异种质种苗筛选、种植过程精准调控、优质药材采收分拣等生产实践,确保药材性状的均一稳定和临床疗效的持续有效。

1 高通量检测手段和系统生物学策略为阐明中药材有效成分生源途径提供了有效手段和背景资料

药材品质特征是其生长发育过程中有效成分相关的初生、次生代谢水平和不同形态建成与发育结果的综合体现。活性成分在组织中的合成分布与其形态、组织结构特征共同作用形成中药材的品质特征。依据传统“辨状论质”的药材质量判别方法,丹参的粗细、长短、皮色、断面等形态特征目前依然作为其药材规格分级的重要依据。此外,叶型、株型、花色等性状也与其品质显著相关^[1-4]。可见多种性状都可作为优质丹参的形态指标。初步研究显示,不同丹参活性成分在根部各组织部位中具有不同的累积特征。这种组织特异性源于其生物合成途径中的催化酶在转录水平上的组织特异性。另一方面,形态特征与组织结构的多样性也源于丹参的遗传多样性,形成于丹参植株生长发育过程中不同因素引起的复杂调控机制。以上两种因素相结合,最终形成了丹参种质特征的多样性,引起其品质差异问题。只有探明丹参活性成分的合成特征以及生长发育、形态建成的机制,在此基础上探索二者对丹

参品质特征形成的关联作用,才能从根本上阐明丹参品质形成的科学内涵。农作物领域的成功范例对药用植物的研究极具参考价值。以调控黄瓜^[5]、番茄^[6]风味的关键代谢产物为切入点,通过基因组解析找寻影响蔬菜品质的遗传因素。

高通量实验技术以其高效准确的检测平台、标准化的分析策略、信息涵盖全面等优点极大推进了中药材有效成分的研究。高效的代谢组分析方法能够准确、精细的体现活性成分合成与累积特征,从而可以更清晰的监测主要活性成分的合成和累积特征。陈士林、漆小泉课题组首次完成了丹参基因组测序,获得了大小558 MB的丹参基因组,预测包含30 478个蛋白编码基因^[7]。全基因组序列的获得,可以快速获得包括合成途径催化酶、转录因子等所有可能参与丹参药效物质生物合成的完整基因信息。在基因组注释的基础上,基于二代、三代高通量核酸测序平台,已有诸多研究利用不同测序平台从不同角度对丹参进行了转录组测序,并整合代谢组信息,建立“转录-代谢”变化关联性,系统解析活性成分生物合成的特征及调控机制,从而对调控丹参药效物质生物合成的关键调控因子进行有效识别。

随着高通量测序技术和植物功能基因组学快速发展,传统的作物表型检测手段已成为植物研究主要限制因素。应对这一问题,植物表型组学应运而生。利用光电成像、自动化控制、计算机、机械制造等工程技术同时对植物性状进行精确采集以及数字转化,采用高通量分析策略找寻普遍规律或特异表型,进而结合基因组、转录组分析揭示表型特征的遗传背景。表型组策略已广泛应用于水稻^[8]、大麦^[9]等重要农作物的农艺性状研究^[8]。然而目前在中药材及其基原植物中还没有一套相应的技术体系针对其形态特征开展表型组研究。如前所述丹参品质相关研究中,虽然已经把丹参的多种根部形态与其药材品质进行了关联研究,然而主要都体现在优质品系的特征描述,缺少基于大样本量的统计分析模式,无法涉及品质相关的普遍规律的挖掘,更难触及遗传机制。随着相关研究成果的积累越来越丰富,以丹参为模板建立药用植物表型组学研究体系的条件已经具备。

通过建立适合的高通量植物表型组、基因组、转录组和代谢组分析平台,整合分析多重组学大数据,可以精确表征药用植物活性成分在不同生长发育阶段、不同组织的生物合成变化规律,构建形态特征、基因表达

与活性成分含量的相关性网络,快速筛选可以预测有效成分高含量的中药材品质关联分子标记(差异表达基因);继而通过功能基因组研究对预测基因进行功能验证,探讨其与中药材生长发育、生长环境、营养成分等立地品质和栽培品质的关联,依据基因功能特征指示影响中药材品质的关键因素,检验其作为药材品质相关分子标记的效用,为实现从种质优选到栽培采收的全程管理与干预提供可靠的参考依据。

2 解析有效成分生源合成的遗传机制,开展中药材优异种质资源创新

“中药材品质遗传主导论”认为遗传因素通过决定“代谢特质”与“形态特征”而对药材品质形成发挥主导作用^[10]。遗传因素是中药材的“种质品质”形成的基础,是其品质所有范畴的决定因素。探明中药材品质相关特征形成的遗传背景,是解密复杂的中药材品质问题的前提,而找寻影响品质性状的关键基因,则是解析遗传背景这一复杂命题的“钥匙”。当前,丹参品质形成相关的研究主要集中在其活性成分的生物合成及调控机制。大量的研究详尽刻画了两类活性成分(脂溶性丹参酮类与水溶性酚酸类)在丹参细胞中的合成过程及累积。丹参酮生物合成途径起始于萜类化合物的通用途径即生成IPP的MVA途径和生成DMAPP的MEP途径,两个C5化合物经GPPS催化结合生成GPP,继而经FPPS、GGPPS、CPS、KS生成次丹参酮二烯(Miltiradiene)^[11]。位于丹参酮特异的合成支路的柯巴基焦磷酸合成酶(SmKSL)、贝壳杉烯合酶(SmCPS)、CYP76AH1(miltiradiene oxidase)、CYP76AH3及CYP76AK1等催化酶功能相继明确。在此基础上如何发生环氧化,进一步生成丹参酮II A等活性成分还待进一步探索。

课题组通过¹³C同位素示踪探索丹参酚酸类成分的生物合成途径,发现丹参迷迭香酸的生物合成途径与报道的彩叶草、紫草等唇形科植物中迷迭香酸的生物合成途径存在差异,虽然均从苯丙氨酸和酪氨酸起始,但在丹参中酪氨酸支路的4-羟基苯乳酸先经过3位羟基化才与苯丙氨酸的4-香豆酰辅酶A结合,在迷迭香酸合成酶(RAS)作用下生成2-氧-(4-香豆酰)-3-(4-羟基苯)-乳酸,继而经CYP98A14催化生成迷迭香酸^[12]。同时推测丹参酚酸B由两个分别于2位、8位发生电子重排的迷迭香酸分子结合而成,漆酶(Laccase)家族基因可能参与了这一重要催化过程。

课题组将CRISPR/Cas9系统改造成可用于丹参基因组编辑的工具,建立了丹参的基因敲除系统,根据功能预测观察基因敲除突变株的形态、生理、有效成分含量等表型特征,验证目标基因对丹参种质形成的影响。通过对信号分子甲基茉莉酸(MeJA)干预后丹参毛状根中迷迭香酸生物合成途径基因表达及代谢流动态变化情况进行整合分析,构建“基因-化合物”关联谱,获得了调控丹参酚酸类成分合成的关键酶基因^[13]。这些工作在探索研究丹参代谢、发育等方面科学问题的同时,还极大丰富了基因序列及表达谱数据库等丹参遗传背景资料,必将会全方位促进丹参次生代谢、遗传进化、生长发育、品质鉴定方面的研究深度。

基于对活性成分合成途径的深刻认知,丹参次生代谢工程育种取得成功。通过调控合成基因^[14]和转录因子的表达^[15]、激活内源茉莉酸信号转导通路^[16]和外源非生干预^[17]等策略,提高了酚酸B、迷迭香酸和丹参酮的含量并获得遗传稳定的优良株系。以上工作聚焦于药用植物“代谢特质”的问题,融合“模式生物”研究方法,建立了在非模式药用植物中快速确定关键功能基因,多角度表征药用植物品质和全面阐明转录调控机制的研究体系,为开展高效精准遗传育种提供了扎实的理论基础及丰富的种质资源。

3 挖掘具有品质识别功用的分子标记,形成中药材科学栽培新技术

药用植物栽培本身受环境的影响较大,表现为严格的地域性、明显的季节性、技术的多变性等特点。栽培过程中影响药材品质的影响因素复杂多变。课题组在明确中药材品质内涵的基础上,以决定其品质的关键基因为调控靶点,为药材种植量身定制分子标记与生长干预措施,保证栽培管理过程的精确化与科学化,保障药材质量稳定可控。通过开展丹参田间种植试验,在大样本研究基础上,对目标基因分别进行组织特异性表达、发育阶段特异性表达等时空表达特征研究,评估其作为品质相关分子标记物的可能性和可信度。本课题组已发掘和验证获得了一批有效的具有品质识别功能的中药材品质关联分子标记(Q-Marker)(表1),得以高效鉴别生药基原,指示环境控制,应用于中药材生产全过程干预。在“育苗”阶段,基于表达水平开展分子辅助育种,挑选品质相关基因高表达种质,淘汰先天不足者;在“移栽——种植——施肥——采收”等各环节,基于基因表达特征调整相应栽培条件诱导

表1 高效分子标记用于识别、预测有效成分
累积及植株发育水平

用途	标记名称	相关论文
指示丹参酚酸类成分 积累水平	HPPD、RAS、 CYP98A14、MYC2	[12] [14] [15]
指示蒽蓝木脂素类成 分积累水平	C3H、PLR、4CL3、ERF049	[18] [19] [20] [21]
指示蒽蓝发育水平	CPK1、SDD1	[22] [23]
指示黄花蒿腺毛发育 及青蒿素积累水平	TRA1	[24]

基因高表达,实现药材生产全过程监控与干预,促进植株优良性状的形成,实现药材生产的“按需调控”。基于此形成的中药材种苗选育、品质预判、科学栽培的新技术,具有特异性高、调控效果显著、易于施行等优点,基本实现了药材种植的精准控制。板蓝根种植相关技术广泛应用于黑龙江大庆等全国各地多个板蓝根种植产区,丹参栽培管理关键技术长期应用于上海绿谷制药有限公司山东丹参种植基地。该成果的推广在极大程度上解决了中药材有效成分过低或含量不稳定,药

材差异品质大,产量不稳定等关键问题,切实提高了药材品质优良率,保障了优质药材供应,提高了药农及药材种植企业的经济收入,产生了良好的社会效益。

4 建立基于传统中药“辨状论质”科学内涵的药材分级标准

自古以来,药材的规格和分级标准主要依据在生产实践中积累的对药材特征、药效的认知,依据经验积累而制定。所谓“辨状论质”,即从药材的尺寸、形状、色泽、表面特征、切面等方面来判断药材的真假、优劣。目前依旧是药材市场中是划分药材商品质量等级规格的基本依据。形态特征与化学成分相关性是药材“辨状论质”科学内涵的具体体现^[25,26]。我们以丹参品质特征研究为范例,整合包括高通量作物表型组学、代谢组学、基因组学等多层次研究手段,解析传统“辨状论质”理论的规律,发掘其科学内涵,并依据其对药材生产、品质分级提出建议(图1)。

“植物表型组学”是近年提出的研究植物形态特征的概念,特别是对研究农作物品质特征具有极高的应用性。丹参的根系为应用部位,针对这一特征,我们开发出一套适应于丹参的根系特异研究平台。首先,基于高通量的图形采集和数字分析系统,采集可以表征

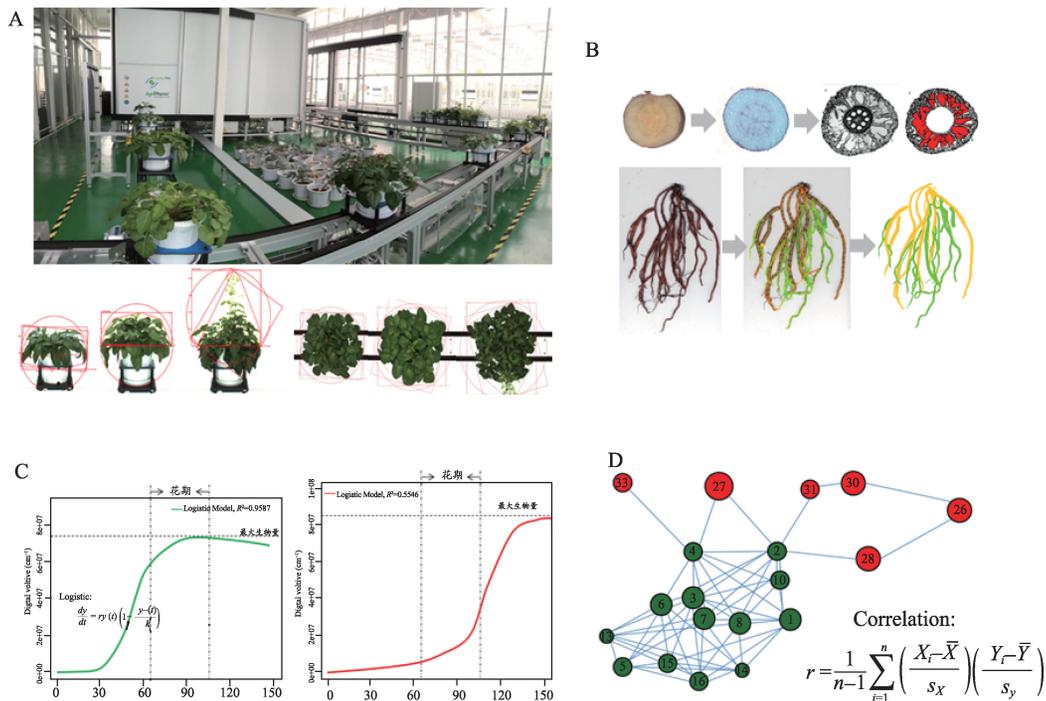


图1 丹参表型组学研究体系。A. 高通量丹参表型检测平台; B. 丹参根系组织组成、根系结构解析; C. 丹参地上、地下部分生长规律数学模型; D. 丹参品质特征关联性模型。

丹参根系尺寸、体积、表面积、根系结构、颜色、根系组织分布等形态特征的150个参数;通过构建多种数学模型,表征这些形态特征的变化规律,筛选关键性状。其次,利用高通量代谢组学分析平台,快速检测丹参中包括主效物质的约200个化合物。整合形态特征和化学特征研究,我们得以从两个角度开展丹参品质内涵的研究,一是对不同品质特征的丹参开展大样本量的研究;二是对丹参开展整个生长周期的动态观测。通过整合不同层面、不同角度的数据,构建“有效成分—形态特征”关联模型。通过以上一系列研究,深刻解析“辨状论质”科学内涵。进而筛选合适的具有丹参品质指示作用的特征变量,实现“辨状论质”的去伪存真。

除了追求产量以保障供应,出于不同的临床需求,下游厂家对人工种植基地所产药材品质特性也提出了更具体的要求。在深入认知品质特征内涵的基础上,我们认为药材的品质分级标准也应该从单一化的标准,逐渐根据生产要求实现灵活的药材标准“精细化”。以丹参为例,以丹参酮为主要活性成分的成药企业会要求药材中丹参酮的含量更高;以酚酸类成分为制剂主要成分的药企希望酚酸类化合物含量更高;而饮片厂则对药材性状、品相的要求更高。通过寻找真实体现药材“状”与“质”的内在关联,可以突破经验总结的局限性,找到高品质药材优良性状形成的关键控制点,实现品质精准调控和药材快速拣选,对于中药资源的高效利用和成本控制非常重要。

5 总结与展望

在人工种植面临种质退化,质量低下,中药产业已

经遭遇原材料供应瓶颈的背景下,面向重要中药材品质保障与提升的国家需求,课题组秉承“通过阐明有效成分生源途径,揭示药材品质物质内涵形成机制,调控有效成分生物合成,进而实现药材品质保障与提升”的研究理念,聚焦高活性中药资源开发所面临的“生物合成途径不明”和“代谢调控效率低”两个关键科学问题,结合中药材自身特点,基于系统生物学思想,建立了解析药材品质特征的整体研究策略。首先利用植物高通量表型组学方法,对植株药用部位形态特征进行全面表征,解析分布规律;通过代谢组学研究,展现有效成分合成和累积的组织特异性;继而采用系统生物学思路,整合分析多种高通量检测平台所产生的组学数据,构建“有效成分—形态特征”关联模型,解析控制中药材有效物质合成的遗传网络,挖掘生物合成关键基因和调控因子,阐明代谢通路调控机制,筛选合适的具有品质预测能力的特征变量,为开展基于分子标记的遗传育种和生产全过程精准干预提供候选基因及靶点;在此基础上将生源途径调控技术应用于中药材种质种苗筛选、种植过程精准管理、采收加工质量识别,建立了从选种到田间种植全程选择、质控的优质药材生产模式,为通过遗传改造促进有效成分高效合成和/或稳定积累提供了成功范例,丰富了“中药品质是生产出来的”现代中药品质观。相关研究成果可以为产区提供优质种源,帮助建设稳定、高产、优质的规范化人工种植基地,为制剂生产提供质量稳定的药材,解决市场供求矛盾;更为做大做强成药产品提供了坚实的上游支撑,必将提升相关产业的科技含量和国际竞争力,具有重要的基础理论研究价值和商业化应用前景。

参考文献

- 张兴国, 王义明, 罗国安, 等. 丹参品种资源特性的研究. *中草药*. 2002, 33(8): 742-747.
- 唐晓清, 王康才, 陈暄, 等. 丹参不同栽培类型的生物量与水溶性、脂溶性成分积累的相关性研究. *中草药*. 2006, 37(5): 753-758.
- 田伟, 温春秀, 彭卫欣, 等. 不同丹参种质资源引种及比较研究. *吉林农业大学学报*. 2005, 27(3): 284-288.
- 杭亮, 王俊儒, 杨东风, 等. 紫花丹参和白花丹参不同部位有效成分的分布特征. *西北农林科技大学学报(自然科学版)*. 2008, 36(12): 217-222.
- Shang Y, Ma Y, Zhou Y, *et al.* Biosynthesis, regulation, and domestication of bitterness in cucumber. *Science*. 2014, 346(6213): 1084-1088.
- Tieman D, Zhu G, Resende M J, *et al.* A chemical genetic roadmap to improved tomato flavor. *Science*. 2017, 355(6323): 391-394.
- Xu H, Song J, Luo H, *et al.* Analysis of the genome sequence of the medicinal plant *Salvia miltiorrhiza*. *Mol Plant*. 2016, 9(6): 949-952.
- Yang W, Guo Z, Huang C, *et al.* Combining high-throughput phenotyping and genome-wide association studies to reveal natural genetic variation in rice. *Nat Commun*. 2014, 5: 5087.
- Chen D, Neumann K, Friedel S, *et al.* Dissecting the phenotypic components of crop plant growth and drought responses based on high-throughput image analysis. *Plant Cell*. 2014, 26(12): 4636-4655.
- 万德光. 中药品质研究——理论、方法与实践. 2008: 288.
- Gao W, Sun H X, Xiao H, *et al.* Combining metabolomics and transcriptomics to characterize tanshinone biosynthesis in *Salvia miltiorrhiza*. *BMC Genomics*. 2014, 15: 73.
- Di P, Zhang L, Chen J, *et al.* 13C tracer reveals phenolic acids biosynthesis in hairy root cultures of *Salvia miltiorrhiza*. *ACS Chem Biol*.

- 2013, 8(7): 1537–1548.
- 13 Xiao Y, Di P, Chen J, *et al.* Characterization and expression profiling of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase gene (Smhppd) from *Salvia miltiorrhiza* hairy root cultures. *Mol Biol Rep.* 2009, 36(7): 2019–2029.
 - 14 Xiao Y, Zhang L, Gao S, *et al.* The c4h, tat, hppr and hppd genes prompted engineering of rosmarinic acid biosynthetic pathway in *Salvia miltiorrhiza* hairy root cultures. *PLoS One.* 2011, 6(12): e29713.
 - 15 Zhou Y, Sun W, Chen J, *et al.* SmMYC2a and SmMYC2b played similar but irreplaceable roles in regulating the biosynthesis of tanshinones and phenolic acids in *Salvia miltiorrhiza*. *Sci Rep.* 2016, 6: 22852.
 - 16 Gu X C, Chen J F, Xiao Y, *et al.* Overexpression of allene oxide cyclase promoted tanshinone/phenolic acid production in *Salvia miltiorrhiza*. *Plant Cell Rep.* 2012, 31(12): 2247–2259.
 - 17 Xiao Y, Gao S, Di P, *et al.* Methyl jasmonate dramatically enhances the accumulation of phenolic acids in *Salvia miltiorrhiza* hairy root cultures. *Physiol Plant.* 2009, 137(1): 1–9.
 - 18 Chen R, Li Q, Tan H, *et al.* Gene-to-metabolite network for biosynthesis of lignans in MeJA-elicited *Isatis indigotica* hairy root cultures. *Front Plant Sci.* 2015, 6: 952.
 - 19 Ma R, Xiao Y, Lv Z, *et al.* AP2/ERF transcription factor, li049, positively regulates lignan biosynthesis in *Isatis indigotica* through activating salicylic acid signaling and lignan/lignin pathway genes. *Front Plant Sci.* 2017, 8: 1361.
 - 20 Xiao Y, Ji Q, Gao S, *et al.* Combined transcriptome and metabolite profiling reveals that liPLR1 plays an important role in lariciresinol accumulation in *Isatis indigotica*. *J Exp Bot.* 2015, 66(20): 6259–6271.
 - 21 Zhang L, Chen J, Zhou X, *et al.* Dynamic metabolic and transcriptomic profiling of methyl jasmonate-treated hairy roots reveals synthetic characters and regulators of lignan biosynthesis in *Isatis indigotica* Fort. *Plant Biotechnol J.* 2016, 14(12): 2217–2227.
 - 22 Pan X, Xiao Y, Wang Z. Tetraploids *Isatis indigotica* are more responsive and adaptable to stresses than the diploid progenitor based on changes in expression patterns of a cold inducible liCPK1. *Biologia.* 2008, 63: 535.
 - 23 Xiao Y, Yu X, Chen J, *et al.* liSDD1, a gene responsive to autopolyploidy and environmental factors in *Isatis indigotica*. *Mol Biol Rep.* 2010, 37(2): 987–994.
 - 24 Tan H, Xiao L, Gao S, *et al.* TRICHOME AND ARTEMISININ REGULATOR 1 is required for trichome development and artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua*. *Mol Plant.* 2015, 8(9): 1396–1411.
 - 25 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.
 - 26 秦雪梅, 孔增科, 张丽增, 等. 中药材“辨状论质”解读及商品规格标准研究思路. *中草药.* 2012, 43(11): 2093–2098.

The Study and Regulation of Active Ingredients Has Broad Application Prospect in the Production of Chinese Herbal Medicine

Zhang Lei¹, Chen Junfeng², Xiao Ying², Tan Hexin¹, Li Qing², Chen Wansheng²

(1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

Abstract: The resources and quality of Chinese herbal medicine is the foundation and guarantee for the sustainable development of the whole industry chain of traditional Chinese medicine. The effective component, having clinical curative effect, is the material base of Chinese herbal medicine, and is the core for the quality of medicinal material factors (quality). The accumulation of efficacy material is closely related to the genetic background of the original plant. By clarifying active ingredients biosynthesis, revealing medicinal material quality formation mechanism, regulating the content of effective components, the quality of medicine could be guarantee and ascend. The quality control technology based on active ingredients of Traditional Chinese medicine quality includes integrated analysis of high-throughput sequencing and systems biology data, revealing synthetic genetic mechanisms of active ingredients, excavating molecular markers of the quality, creating excellent germplasm, forming cultivation techniques, establishing classification standard of medicinal materials, and finally realizes the full industrial chain control of Chinese herbal medicine production. Taken all of these together could ensure the quality of medicinal materials.

Keywords: Traditional Chinese medicine quality, Active ingredients, Biosynthesis pathway, Genetic mechanisms, Molecular markers, Quality control

(责任编辑:张静, 责任译审:王晶)