

道地药材品质生态学研究进展*

黄林芳¹, 张翔¹, 陈士林^{2**}

(1. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 国家中医药管理局中药资源保护重点研究室 北京 100193; 2. 中国中医科学院中药研究所 北京 100700)

摘要:品质生态学是近年来道地药材研究的新兴学科。化学品质、性状品质、遗传品质与生态品质是药材道地性的重要评价指标。本文总结和归纳了近年来基于品质生态策略的道地药材研究。从道地药材集成创新研究技术体系的化学与性状品质特征, 条形码及本草基因组学技术的道地药材遗传品质特征, GIS技术为核心的道地药材生态适宜性及生态品质特征三个纬度阐述。并提出以本草基因组学为代表的“组学”技术、基因组辅助分子育种及新品种选育是未来的研究方向, 数字技术及人工智能技术是实现道地药材跨越式发展的重点。为道地药材研究提供新视角。该研究策略对诠释道地药材优良品质生物学成因, 评价道地性, 道地药材种质创新及资源可持续利用具有深远科学意义。

关键词:品质生态 道地药材 产地生态适宜性 遗传品质 品质特征

doi:10.11842/wst.2019.05.003 中图分类号:R-1 文献标识码:A

道地药材是在特定自然条件和生态环境区域内所产, 中医药界公认的“质优效佳”的中药材^[1]。其概念源于数千年的生产和中医临床实践, 是传统中医药的特色和精髓。作为评价优质中药材质量的独具特色、约定俗成的古代药物标准化术语, 道地药材具有丰富科学内涵。2017年, 我国首部《中华人民共和国中医药法》将道地中药材作为专业术语纳入。近年来我国学者在道地药材传承与创新方面开展了大量工作, 总结与梳理了环境态论、品种延续与产地变迁论、品质生态学、逆境效应及本草基因组学五种道地药材学术理论^[2-4]。其中, 品质生态学理论是传承基础上的道地药材学术思想创新。

“诸药所生, 皆有境界…”体现了药物功效与生长环境关联的古代朴素生境观和“天药人合一”的整体观^[5]。陈士林提出科学假说“生态型是道地药材形成的生物学本质”, 诠释我国中药材多道地、多产区、多生

态型现状^[6]。肖小河认为道地药材系统演进的基本规律是用进废退、优胜劣汰、择优而立、道地自成^[7]。黄林芳等对中药材品质变异进行探讨, 划分了地理生态型、气候生态型、群落生态型、化学生态型、品种生态型等品质生态型, 并提出中药品质生态学理论^[8]。

中药品质生态学是由中药品质学和生态学复合而成的综合性交叉应用学科。以中药品质为研究对象, 应用生态学原理与方法, 探索中药品质与生态系统中的相互联系及其作用机理, 并在实际中加以应用的一门新兴的应用学科^[4]。旨在从生态系统思维角度保障与提高中药材品质, 探索中药品质与生态系统中的相互联系及其作用机理。研究内容主要包括中药品质、中药品质形成的生物学成因、药用生物分布、产地与生态因子的关系、优质药材产地生态适宜性与区划等。笔者认为道地药材的实质是形成一种特殊的品质生态型和最优品质生态型。道地药材的遗传品质、生态品质、性状品质及化学品质是道地药材重要的品质特征。

收稿日期:2019-01-24

修回日期:2019-03-08

* 国家自然科学基金面上项目(81473315):地理格局及生态驱动揭示肉苁蓉品质生态型机理, 负责人:黄林芳;国家自然科学基金委重点项目(81274013):道地药材形成的生物学实质负责人:陈士林;中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-12M-3-015):创新中药发现与研究协同创新团队, 负责人:邹忠梅。

** 通讯作者:陈士林, 研究员, 博士生导师, 本刊编委, 主要研究方向:中药资源学。

本文对近年来基于品质生态策略的道地药材遗传品质特征、生态特征及品质特征的道地性研究进行归纳与梳理。为揭示道地药材优良品质形成科学内涵,科学评价道地药材,合理保护道地药材及道地药材的种质创新提供科学依据。

1 道地药材的化学与性状品质特征研究

1.1 道地药材化学品质特征研究

道地药材的内在化学品质通常指其化学特点,包括药效物质的含量、比例及其平衡状态、营养物质或有毒物质的含量等。化学品质直接影响道地药材的药用或营养价值。表1归纳了部分道地药材的品质生态特征。有学者应用UPLC-PDA-QTOF/MS方法检测茯苓三萜成分,结果表明不同产地的种类和含量有很大差别^[56],并提供产地追踪标志化合物。中国产西洋参生态型研究结果表明中国产西洋参可分为人参皂苷Rb¹-Re 山海关外型 and Rg²-Rd 山海关内型两大化学生态型^[59];同一纬度的吉林与加拿大产西洋参呈现更为相似¹H NMR 图谱^[57]。UPLC-QTOF/MS 分析表明内蒙古与新疆产肉苁蓉化学成分明显不同,2'-乙酰毛蕊花糖苷可作为区分两大产地肉苁蓉的指标成分^[11]。HS-SPME-GC/MS 方法分析当归挥发性成分,能鉴别道地产区与其他产区当归^[58]。贵州栽培吴茱萸药材品质较好,其挥发油含量较疏毛吴茱萸高近2倍。河南、山东产道地药材忍冬的绿原酸含量普遍高于江苏、广西非道地产区。杜志霞等应用¹HNMR 技术实现了药典收载大黄3品种及混伪品的快速鉴定,芳香类化合物主要信号峰可用于大黄的指纹鉴别分类^[59]。谭小燕等建立一种基于氢核磁共振-模式识别的川麦冬和杭麦冬鉴别方法,¹HNMR 测定样品的全成分信息,并转化成数据矩阵,采用模式识别法中的PCA、PLS-DA 以及HCA 进行识别分析^[60];此外,川麦冬和杭麦冬的正丁醇部位的HPLC-ELSD 及HPLC-UV 图谱有差异,绵阳产外形饱满,总皂苷含量低^[61]。张翔通过HPLC法测定主产区的锁阳儿茶素、没食子酸和原儿茶酸的含量,结果表明不同产地锁阳品质生态型多样性,且呈现东西地带性,其中青海含量最高,甘肃最低^[62]。刘玉萍,罗集鹏,等^[63]根据挥发油差异将藿香分为广藿香酮PO型和广藿香醇PA型两大化学型。广东广州地区与肇庆地区为PO型,广藿香酮pogostone 为主(>30%),广东湛江地区及海南地区为PA型,广藿香醇pathchouliol 为主(36-37%)。不同产地鱼腥草挥发油主要有效成

分含量也呈现变异。李晓宁等^[64]研究表明湘产鱼腥草挥发油中含量较高的成分为 β -蒎烯(26.47%)、 α -蒎烯(12.93%)、月桂烯(12.53%),郝小燕等^[65]发现黔产野生鱼腥草中癸酰乙醛的含量高达11.23%、甲基正壬酮含量也较高(5.53%)。黔产人工栽培鱼腥草的研究结果表明甲基正壬酮含量高达50.18%^[66]。人工栽培鱼腥草挥发油以4-松油醇和癸酸的含量较高, α -蒎烯、 β -蒎烯的含量较低^[67](表1)。

1.2 道地药材性状品质特征研究

道地药材的外观品相,即性状品质,包括药材颜色、大小、质地、形状、味道等,是评价和鉴定的中药材品质的重要依据。老药工在长期鉴别工作中积累了大量经验鉴别术语,如三七的主要性状特征“铜皮、铁骨、狮子头”。学者对道地药材的形、色、味等品质进行了研究。杨庆珍等开展基于化学成分与外观性状特征的黄芪生态型研究,结果表明黄芪的质量与生态型紧密相关,黄芪的黄酮类成分及黄芪甲苷量高低顺序为鞭杆芪>直根芪>二叉芪>鸡爪芪;PCA 分析结果表明4种生态型黄芪可很好地区分;聚类分析结果显示直根芪与鞭杆芪聚为一支,质量相近、较好;而二叉芪与鸡爪芪聚为一支表明两者质量相近、较差^[68]。张翔等开展了10种贝母类药材品质生态学研究,以地理生态分布、性状及生物碱、核苷类化学成分等品质特征,结合生物计量学方法,对《中国药典》2015 收载贝母类药材进行分析。建议湖北贝母,浙贝母可以归为浙贝系,伊贝母,平贝母,川贝母等可以归为川贝系,对同类多基原品种中药的“分与合”及贝母资源合理开发利用提供依据^[69]。任伟光基于劳尔比色卡考察了当归颜色与道地性,发现阿魏酸、洋川芎内酯A、藁本内脂L 和丁烯基苯酞成正相关,而正丁基苯酞与颜色不呈相关^[70]。王增绘考察了当归品质与商品规格的相关性,结果表明商品等级均重量、阿魏酸和苯酞类成分含量呈显著负相关;平均重量与活性成分无相关^[71]。学者还应用快速无损的电化学检测技术进行道地药材的品质与产地辨识,如基于电子鼻的仿生技术及非线性化学指纹图谱技术。郑司浩等成功应用特有“气味指纹图谱”和“气味标记”实现岷归、云归、窑归的产地溯源^[72],魏文龙应用该技术实现蒙古黄芪山西、甘肃、内蒙古产地溯源^[73]。李金花等开展了非线性化学指纹图谱技术的不同产地西洋参的鉴别,为快速精准鉴别提供新方法^[74]。

Di Lei 等应用生物地理学方法评价道地性药材,发现道地药材更多的使用根与根茎,关药大部分使用

表1 道地药材品质生态特征

道地药材名称	遗传特征	生态特征	品质特征	文献
肉苁蓉	psbA-trnH 序列位点存在差异,新疆产肉苁蓉在 191 位点为 G,内蒙古产则为 A	新疆产区年均降水量及年均相对湿度影响最大,内蒙古产区年均温及年均日照时数影响最大	2'-乙酰毛蕊花糖苷可作为区分两大产地肉苁蓉的指标成分。新疆北疆含量很高,而内蒙古产几乎无或微量	[11]
锁阳	ITS 序列 5' 端起第 295 位、第 455 位、第 571 位和第 572 位,新疆塔城地区存在 4 个稳定 SNP 位点	高原山地带状地理格局,准葛尔盆地、塔里木盆地、柴达木盆地及阿拉善高原。横跨温带沙漠气候、高原山地气候和温带草原气候	不同主产地锁阳中儿茶素、没食子酸和原儿茶酸的化学品质呈现东西地带性。青海含量最高,甘肃最低	[15][62]
青蒿	ITS 序列,以秦岭-淮河为界,南方以武陵山区为中心呈现更丰富的单倍型及遗传多样性	湿度与光照是影响优质黄花蒿的关键生态因子	以秦岭-淮河为界,以南黄花蒿含较高青蒿素,以北含量极微或无,武陵山区呈现更高含量青蒿素	[16][43][50]
广藿香	matK 序列广东广州地区与肇庆地区的 PO 型与湛江地区、海南地区的 PA 型,存在 47 个变异位点,18SrRNA 序列存在 17 个变异位点	PO 型气候属亚热带季风气候,PA 型属热带海洋季风气候	挥发油差异分为两大化学型:广藿香酮型和广藿香醇型。广东广州地区与肇庆地区为 PO 型,广藿香酮 pogostone 为主(>30%),广东湛江地区及海南地区为 PA 型,广藿香醇 pathchouliol 为主(36-37%)	[14][63]
黄芪	psbA-trnH 序列可以用于山西、内蒙古、甘肃主产地黄芪的鉴定	年均相对湿度、年日照时数是影响黄芪甲苷及黄酮类成分和黄芪多糖的关键生态因子;Fe, B, 等无机元素能鉴定道地与非道地产区	黄芪甲苷与黄酮类等 8 种成分含量:山西 > 内蒙古 > 甘肃;黄芪甲苷与黄酮类成分含量高:鞭杆型 > 直根型 > 分叉型 > 鸡爪型;挥发性成分能鉴别不同产区,每个产区有特有“气味标记”	[12][47][67][73]
当归	ITS 序列位点第 586、589 位存在差异。岷县产为 C, T, 漳县为 T 和 G	降水和温度是影响阿魏酸累积的关键生态因子,适当升高种植海拔、增加降水量和湿度有利于阿魏酸累积。甘肃土壤重金属 Cd、Pb 含量显著低于云南、四川、湖北	挥发性成分能鉴别道地与其他产区,每个产区有特殊“气味标记”;阿魏酸、洋川芎内酯 A 等含量甘肃与云南较高,且相近,湖北和四川含量较低,且相近;阿魏酸、洋川芎内酯 A 和丁烯基苯醌成正相关	[17][48][71][58][72]
麦冬	psbA-trnH 序列在第 49 位点处存在有稳定的变异位点,川麦冬为碱基 A,浙麦冬为碱基 G	浙江在年均日照强度、年均降水量等因子高于四川,而四川最冷季平均温度高于浙江	¹ HNMR 和 HPLC-ELSD 及 HPLC-UV 图谱能有效地鉴别川麦冬和杭麦冬,绵阳产外形饱满,总皂苷含量低。	[13][60][61]

地下部分,广药更多使用全草,与其特有生态地理格局相关。百合科、伞形科和毛茛科是道地药材使用频率前三的科。道地药材与药典收载药材具有显著差异,道地药材与中国药典收载药用植物与尼泊尔、南非开普区域和新西兰收载植物药具有显著差异,中国与尼泊尔更近,揭示可能与地域毗邻、地区文化交流相关。中国药典与中国植物志相比,收载特有种分别为 15%、49%;中国药典与道地药材收载入侵种分别为 3% 和 1%。道地药材使用更少的本土药用植物和更多的外来物种,从而体现了国际包容性,此外,道地药材更多使用温热药性药材,更少使用有毒药材,体现其安全性^[75]。

2 条形码及本草基因组学技术的道地药材遗传品质特征研究

2.1 条形码技术的道地药材遗传品质研究

DNA 条形码技术通过比较一段标准化短基因片段实现物种快速、准确识别与鉴定,是近年来生物分类

和鉴定的研究热点^[9]。陈士林等推动了 DNA 条形码在中药分子鉴定的应用,提出 ITS2 序列的药用植物鉴定通用条形码序列,并建立以 ITS2 为核心、psbA-trnH 为补充的植物药 DNA 鉴定体系^[10]。已完成 200 多种道地药材及千余种混伪品的 DNA 条形码鉴定,出版了《中药材 DNA 条形码分子鉴定》,药材 DNA 条形码鉴定指导原则纳入《中国药典》。在道地性的种下等级鉴定的分子条形码标记主要有核糖体 DNA (nrDNA) 的 18S rRNA 基因和内转录间隔区(ITS)非编码区序列、叶绿体 DNA(cpDNA)的 psbA-trnH 非编码区序列和 matK 序列。psbA-trnH 非编码区序列为叶绿体基因 9 个间隔区之一,编译速度较快,能很好地鉴别种内差异。表 2 归纳了基于条形码技术的道地药材的鉴定。黄林芳等^[11]发现肉苁蓉不同产地 psbA-trnH 序列位点存在差异,新疆产肉苁蓉在 191 位点为 G,内蒙古产则为 A。李琳等^[12]发现 psbA-trnH 序列能有效鉴别山西、内蒙古与甘肃不同产区蒙古黄芪。刘霞等^[13]发现不同产地麦冬

表2 条形码技术的道地药材鉴定

药材名	植物拉丁名	序列		文献
		核基因序列	叶绿体基因序列	
肉苁蓉	<i>Cistanche deserticola</i>	—	psbA-trnH 序列位点存在差异,新疆产肉苁蓉在 191 位点为 G,内蒙古产则为 A	[11]
锁阳	<i>Cynomorium songaricum</i>	ITS 序列 5' 端起第 295 位、第 455 位、第 571 位和第 572 位,新疆塔城地区存在 4 个稳定 SNP 位点	—	[15]
青蒿	<i>Artemisia annua</i>	ITS 序列,以秦岭-淮河为界,南方以武陵山区为中心呈现更丰富的单倍型及遗传多样性	—	[22]
广藿香	<i>Pogostemon cablin</i>	18SrRNA 序列在广东广州地区与肇庆地区的 PO 型与湛江地区、海南地区的 PA 型,存在 17 个变异位点	matK 序列在广东广州地区与肇庆地区的 PO 型与湛江地区、海南地区的 PA 型,存在 47 个变异位点	[14]
黄芪	<i>Astragalus membranaceus</i> (Fisch.) <i>Bunge var. mongholicus</i>	—	psbA-trnH 序列可以用于山西、内蒙古、甘肃主产地黄芪的鉴定	[12]
当归	<i>Angelica sinensis</i>	ITS 序列位点第 586、589 位存在差异,甘肃岷县产为 C,T,漳县为 T 和 G	—	[17]
麦冬	<i>Ophiopogon japonicus</i>	—	psbA-trnH 序列在第 49 位点处存在有稳定的变异位点,川麦冬为碱基 A,浙麦冬为碱基 G	[13]
川党参	<i>Codonopsis tangshen</i>	ITS2 区第 517bp 和 528bp 位板桥党参野生品出现两个遗传变异位点 N	—	[18]
铁皮石斛	<i>Dendrobium officinale</i>	rDNA ITS 区在 F 型与 H 型居群的碱基序列有 2 个单核苷酸多态(SNP)位点差异	—	[19]
太子参	<i>Pseudostellaria heterophylla</i>	ITS 序列在道地(江苏)与非道地产区(山东等)特征差异显著,变异,碱基变异数目为 1-17 个	—	[20]
砂仁	<i>Amomum villosum</i>	ITS1 序列能在广东、广西、云南不同产阳春砂中测出 5 个碱基变异位点	—	[21]

psbA-trnH 序列 102bp 有稳定的变异位点,川麦冬为碱基 A,浙麦冬为碱基 G,表明了不同道地产区浙麦冬和川麦冬的生态型差异。matK 基因位于叶绿体 trnK 基因长约 1550 bp 内含子中,编码一种参与 RNA 转录体中 II 型内含子剪切的成熟酶,是叶绿体基因组的蛋白编码区中进化最快的基因之一。罗集鹏等^[14]应用 PCR 直接测序技术发现道地药材南药广藿香广东石牌、高药、湛江等不同道地产地的 matK 基因序列存在 47 个变异位点。

ITS 区既具有核苷酸序列的高度变异性,又有长度上的保守性,能提供丰富的遗传信息。在研究属内种间和较近属间关系时都表现出较高的趋异率和信息位点百分率,对揭示异域或间断分布居群间的关系具有重要作用,因此是道地药材产地溯源的有效手段。黄林芳等^[15]对新疆、内蒙古、甘肃等不同主产地锁阳的 ITS 序列进行了测定,并进行单核苷酸多态性(SNP)分析。发现锁阳 ITS 序列 5' 端起第 295 位、第 455 位、第 571 位和第 572 位存在 4 个稳定的 SNP 特征位点。利用 SNP 位点设计了鉴别道地锁阳的特异性 PCR 引物

可精准鉴定出新疆塔城产锁阳。李琳等^[16]发现黄花蒿 ITS 序列,以秦岭-淮河为界,南方以武陵山区为中心呈现更丰富的单倍型及遗传多样性。楚惠媛等^[17]对甘肃产岷县与漳县产当归进行 ITS 序列分析显示,岷县产 ITS 序列第 586 位为 C,589 位为 T,而漳县则为 T 和 G,认为该 2 个碱基可能成为“岷归”的碱基鉴别位点。罗洪斌等^[18]通过 PCR 直接测序分析 nrDNA-ITS 区序列建立了野生与栽培种板桥党参的分子方法,发现野生种在 ITS2 区第 517bp 和 528bp 位出现两个遗传变异位点 N。丁小余等^[19]运用 PCR 直接测序法研究了铁皮石斛主产区广西,贵州,云南 F 型(枫斗型)和 H 型非枫斗型)居群 rDNA ITS(ITS1, 5. 8SrDNA ITS2)碱基序列的差异。发现 F 型居群与 H 型居群植株的 rDNA ITS 区碱基序列有 2 个单核苷酸多态(SNP)位点差异。余永邦等^[20]对采自道地与非道地共计 14 个产区的太子参进行 ITS 基因的 PCR 扩增和测序。序列分析表明道地与非道地产区序列特征差异显著,同的变异,碱基变异数目(包括 58S 编码区)为 1-17 个,且一地区野生与栽培居群呈现差异,说明海拔、土壤等环境因子对基因分化

有影响。周联等^[21]用ITS全序列鉴别广东、云南等不同道地产区阳春砂。结果表明ITS-1序列能对阳春砂的道地性作出鉴别,序列碱基差异最大5个,ITS-2差异小。刘玉萍等^[22]应用PCR直接测序技术发现对广东石牌、高药、湛江等不同道地产地的广藿香的18S rRNA基因存在7个变异位点。结合有关挥发油化学组成数据,为广藿香的物种鉴定和道地性评价提供了分子依据(表1)。

2.2 本草基因组学技术的道地药材遗传品质研究

2010年,陈士林等提出对重大经济价值和典型次生代谢途径的大宗道地药材进行的全基因组测序和后基因组学研究“本草基因组学计划”^[23]。本草基因组学是从基因组水平研究道地药材及其对人体作用的一门前沿学科,利用组学技术研究道地药材基原物种的遗传信息和调控网络,阐明中药防治人类疾病的分子机制^[24]。包括从基因组水平研究道地药材的结构基因组和功能基因组、转录组和蛋白质组、代谢组、表观基因组、宏基因组、生物信息学等。2015年《Science》增刊详述“本草基因组解读传统药物的生物学机制”,提出本草基因组学为道地药材研究、药用模式生物、基因组辅助育种、DNA鉴定、基因数据库构建等提供理论基础和技术支撑,是从分子水平上解析道地药材的前提和基础,对道地药材研究产生巨大影响。国内外已经开展道地药材西洋参、丹参、甘草、青蒿的大规模转录组研究^[25,26,27,28],完成了人参、丹参、灵芝等多种道地药材cDNA文库构建,发现大量SSRs等遗传标记位点及生态环境响应转录因子,谢冬梅等^[29]对安徽产道地药材“凤丹”开展了基于高通量测序的根皮的转录组分析,结果表明传统道地产区安徽省铜陵市凤凰山与非道地产区亳州产差异表达基因显著。完成川贝母、玉兰、厚朴、五味子等多种药用植物的叶绿体全基因组测序,李秋实等首次提出利用单分子测序技术的环状一致测序策略快速准确获得高准确度叶绿体基因组的方法。完成了赤芝、紫芝、丹参及铁皮石斛等基因组测序^[30,31,32,33],人参、苦荞麦、穿心莲、紫苏等基因组图谱绘制。徐江等应用光学图谱和新一代测序技术完成染色体水平灵芝基因组精细图谱,发现灵芝三萜合成上游途径中所有的酶基因及数百个下游途径中修饰酶的候选基因。研究显示灵芝基因组大小约43.3Mb,由13条染色体组成,编码16,113个预测基因,全基因组解析推动灵芝成为道地药材活性成分生物合成研究的首个药用模式真菌,该成果是道地药材成因研究的突破性

进展,为解析中药道地性的遗传机制奠定基础。丹参基因组的发表推动首个药用模式植物研究体系的确立。表观组学是后基因组时代探索功能基因表达模式变异的手段之一,袁媛等^[34]阐述了表观遗传在道地性形成的中药作用,认为表观遗传突变速率高于基因突变,环境是道地药材形成的主要动力,表观遗传学在道地性研究具有重要潜力。

陈晓辰等^[35]阐述了宏基因组学在道地药材研究的应用,认为宏基因组学是一种整体性的研究策略,根际微环境在道地药材形成及药用植物次生代谢产物形成作用重大。董琳琳等^[36]应用宏基因组学方法解析三七重茬微生物学成因,研究表明三七种植后的土壤真菌多样性下降;尖孢镰刀菌是导致三七幼苗死亡的根腐病病原体。孙海峰等^[37]应用核糖体内转录间隔序列法(Automated ribosomal intergenic spacer analysis, ARISA)建立道地药材山西浑源黄芪的根际微生物菌群指纹图谱,研究发现道地产区与非道地产区的黑龙江、甘肃陇西黄芪根际微生物菌群结构差异显著。为研究道地黄芪品质形成提供科学依据。王程成等^[38]提出了道地药材品质形成机制的组学研究策略,认为道地药材的品质形成涉及基因遗传到最终产物代谢表型,组学技术适用于揭秘道地药材复杂的品质形成机制。本草基因组学为道地药材的深入研究提供技术和数据支持。

3 GIS技术为核心的道地药材生态适宜及生态品质特征

3.1 道地药材生态品质特征研究

特定生态环境是影响道地药材品质的重要因素。影响道地药材品质的关键生态因子对揭示优质性

与特有性具有重要价值。学者对西洋参、人参进行品质特征、生态特征及相关研究,发现温度是影响人参皂苷富集的关键生态因子,适度低温有利人参皂苷富集^[39,40]。日照时数、海拔、年降水量是影响羌活醇、异欧前胡素累积的主要因素^[41]。偏最小二乘回归法(PLS)分析表明土壤类型与铁皮石斛多糖富集正相关,年降水量与金钗石斛中石斛碱含量正相关,温度与鼓槌石斛中毛兰素含量相关^[38]。湿度、光照、年降水量与黄花蒿中青蒿素含量显著相关^[16,43]。黄芩中黄芩苷等多数化学组分与纬度成负相关,与温度成正相关^[44]。气压、相对湿度和温度与掌叶大黄活性成分含量呈正相关^[45]。典型相关分析表明,秦艽中龙胆苦苷含量与温度、气压显著正相关,马钱苷酸与年降水量呈显著正

相关。温度、气压和降水量是影响秦艽品质的关键气候因子^[46]。年均相对湿度、年日照时数是影响黄芪中黄芪甲苷及黄酮类成分和黄芪多糖的关键生态因子^[12], Fe、B等无机元素能鉴定黄芪道地产区与非道地产区^[47]。降水和温度是影响当归中阿魏酸累积的关键生态因子,适当升高种植海拔、增加降水量和湿度有利阿魏酸累积^[48]。

3.2 GIS核心技术的生态适宜性与区划研究

地理信息系统(GIS)是指在计算机软硬件及网络支持下,应用计算机学、数学、拓扑学、系统工程学、地理学等学科中的理论和方法,按照空间位置对各种基础地理信息进行输入、存储、更新、查询、分析、应用、显示和制图的技术系统。GIS具有强大的空间分析功能和数据管理能力,已被广泛应用精准农业、土地利用和国土资源动态监测中。中国医学科学院药用植物研究所与中国测绘科学研究院、中国药材集团公司合作研发了“中药材产地适宜性分析地理信息系统”(TCM GIS),引入GIS,并将地理信息学、气象学、土壤学、生态学、中药资源学等多学科的理论和方法有机结合,应用于中药材产地生态适宜性分析和数值区划。但研究平台中的气候数据库的时间截止2000年,难以全面反映当前生态环境;有些物种选择的道地产区和主产区样点数量有限,且一些较早采集的标本缺乏经纬度、很难验证其采样点的准确性,导致所提取的生态因子数据代表性不强,易出现不准确;数据运算采用中值法,不能充分体现药用植物的生长发育特点和生物学特性。因此,中国中医科学院中药研究所在Worldclim、CliMond、HWSO等国际数据库基础上,开发了“药用植物全球产地生态适宜性区划信息系统”(global geographic information system for medicinal plant, GMPGIS),利用该系统的整合数据库进行药用植物采样点的分析提取,针对药用植物生长发育特点获得适宜其生长的各主要气候因子阈值及土壤类型,并据此计算分析得到适宜药用植物生长的范围,最终以可视化地图的方式呈现。并出版了《中国药材产地生态适宜性区划》专著^[49]。

采用GMPGIS平台完成了黄花蒿、人参、三七等重要道地药材的全球产地生态适宜性分析与区划,以道地产区、野生分布区及当前主产区的生态因子为依据,通过生态相似性分析获得黄花蒿、人参、三七等在全球范围内的最大生态相似度区域。结果表明优质黄花蒿在中国全球(77%)适宜分布,中国最大,美国与巴西有

少量分布^[50]。人参全球最佳生态适宜产区和潜在种植区主要包括美国、加拿大、中国、俄罗斯、日本等国家,人参在中国的生态适宜产区主要包括东北三省、陕西等省区^[51]。杜志霞等开展了低纬度人参属濒危植物竹节参、珠子参、姜状三七与屏边三七的全球生态适宜性研究。竹节参及珠子参全球潜在适宜性分布最大的国家是中国、美国。姜状三七及屏边三七的全球潜在适宜性分布最大的国家是中国、巴西^[52]。三七最适宜产区所占区域超过全球最适栽培区面积的70%是中国;美国、巴西等国家亦有少量最适栽培区域,在中国最适栽培区主要为云南、广西等省区,该研究结果与近年三七主产区及种植新区发展相吻合,并从品质生态学角度归纳阐述了产地、光、热、水、土壤等因素对三七品质的影响^[53]。张翔等开展了莽草酸原料八角属15种药用植物的全球生态适宜性分析。结果表明莽草酸主要来源植物八角茴香的主要潜在适应性分布区是中国,越南和巴西有少数分布。红茴香、大八角、野八角等5种八角属植物生态阈值范围广。15种药用八角属植物在中国的潜在分布区面积位居榜首。美国位居第二。为药用八角属植物的合理开发和利用提供参考,对推动莽草酸的生产 and 保障达菲的需求起到重要作用^[54]。吴杰开展了紫杉醇原料药红豆杉属12种植物全球生态适应性分析,结果表明红豆杉、南方红豆杉、欧洲红豆杉的生态阈值范围广,东北红豆杉主要分布北半球,密叶红豆杉为小生境物种,在全球仅零星分布^[55],为指导全球范围内生产基地合理布局、引种繁育等提供依据。

4 结语与展望

综上,道地药材品质生态策略的核心学术概念经历了科学假说提出、验证并提升到理论体系,得到学界重视,在肉苁蓉、西洋参、黄花蒿等几十种重要道地药材研究中得到应用。图1展现了基于品质生态策略的中药材道地性研究思路。创建从液相色谱、光谱等多种联用的分析化学技术到生物地理、

系统进化技术,从短序列的条形码基因到全基因组、叶绿体全基因组等组学技术,从中国地区的TCM GIS到全球GMPGIS产地生态适宜性技术等,形成了一套集成创新技术体系,建立了化学-遗传-生态多维特征结合的道地药材评价新方法(图1)。厘定了常用道地药材的遗传、生态及化学品质特征,为优质道地药材标准制定奠定基础(表1);获得了大批道地药材

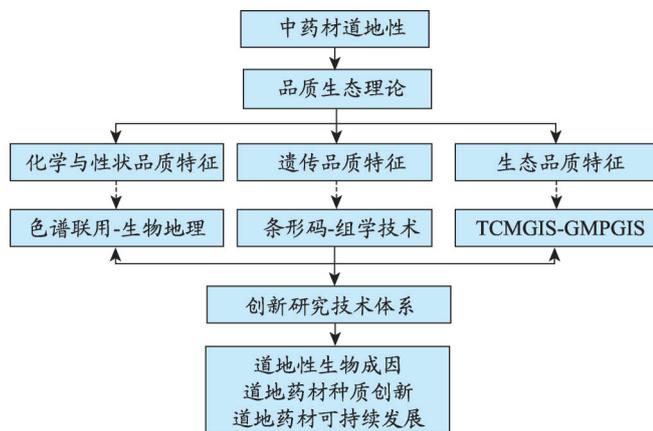


图1 品质生态策略的中药材道地性研究

的转录组、蛋白质组、代谢组、表观基因组、宏基因组的本草基因组学数据,为深入解析药材道地性提供大数据和技术支持。构建了道地药材面向全球的产地生态适宜性研究及区划分布图,为道地药材走向世界提供基础数据。建立了针对道地产区鉴别的电子鼻、非线性化学指纹图谱等电化学方法,为数字道地药材溯源与认证提供科学依据。

然而,药材的道地性研究仍存在一些局限。如道地药材生态品质特征,虽探讨了影响品质的关键生态因子,但缺乏基于实验和生产的进一步验证,生态环境因子对品质影响的相关性,都尚停留在相关关系,而无直接因果关系的实验验证。DNA条形码技术目前只能对肉苁蓉、锁阳、麦冬等少数特殊物种进行种下水平的精准鉴定,在道地产地溯源方面需辅助其他技术。尚需开展基于叶绿体全基因组的meta条形码的深入发掘。产地生态适应性研究仅针对气候、环境等生物学因素,并未考虑社会及经济因素。转录组、基因组等本草基因组学数据多停留在数据分析及描述等资源储备阶段,尚需深入功能验证、挖掘,及多维技术纵横联

合的智能化等开发应用阶段。

未来,道地药材的安全、有效、稳定、可控、可追溯依然是研究的重点,使其特殊的遗传品质、生态特点、化学品质和性状品质可知、可控、可靠与可用。新技术在道地药材品质评控的应用将进一步深化。如系统生物学思路的基因组、转录组、蛋白组、代谢组、宏基因组、表观遗传基因组等“组学”技术在道地药材的应用。本草基因组学研究在道地药材优质遗传信息的揭示与机制阐述,重要活性产物的生物合成途径解析及功能基因的发掘具有显著优势,而基因组辅助分子鉴定、分子育种及新品种选育是防止道地产区品种种质退化、质量下降的有效措施及未来研究方向。基于代谢组的全基因组关联分析(mGWAS)探究代谢物生物合成途径中潜在遗传基础,发现关键酶基英,为挖掘“道地基因(群)”提供基础。此外,数字技术及人工智能在道地药材标准化及质控的应用。1998年,美国前副总统戈尔提出了“数字地球”,促进了信息数字化发展。“数字中医药”通过现代信息技术,采集各种中医药数据,建立数据仓库并进行数据挖掘,通过海量数据建立了中医药信息平台。道地药材标准基础数据库的构建及机器深度学习技术的成熟为人工智能应用提供了条件。如基于电化学及仿生技术的人工智能感官技术,能模拟人体真实感官的功能,在药学领域方兴未艾,电子鼻、电子舌、电子眼及电子皮肤等技术,在道地药材外观品相与内在品质鉴定、成分定性定量分析、质量控制及炮制工艺评价、产地溯源等方面具有独特优势和巨大潜能,同时人工智能感官多技术之间及与多维“组学”等现代生物技术的联合应用,能整合形成一套道地药材质控人工智能系统,为道地药材研究提供新方法与新思路。

参考文献

- 胡世林, 池群, 赵中振. 中国道地药材. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 1989.
- 黄林芳, 张翔, 杜志霞. 道地药材传承与创新研究理论新探. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 194-202.
- 黄林芳, 王雅平. 道地药材研究理论探讨. 中国现代中药, 2015, 17(8): 770-775.
- 黄林芳, 陈士林. 中药品质生态学: 一个新兴交叉学科. 实验方剂学杂志, 2017, 23(1): 1-11.
- 陶弘景. 本草经集注. 北京: 学苑出版社, 2008.
- 陈士林. 道地药材与生态型的相关性. 中草药, 1988, 19(8): 40-41.
- 肖小河, 夏文娟, 陈善墉. 中国道地药材研究概论. 中国中药杂志, 1995, 20(6): 323-326.
- 黄林芳, 付娟, 陈士林. 中药材生态变异的学术探讨. 中草药, 2012, 7: 1249-1258.
- Hebert P D N, Cywinska A, Ball S L, et al. Biological identifications through DNA barcodes. Proc R Soc Biol Sci Ser B, 2003, 270(1512):

- 313–21.
- 10 陈士林. 中国药典中药材DNA条形码标准序列. 北京: 科学出版社, 2015.
 - 11 黄林芳, 郑司浩, 陈士林, 等. 基于化学成分及分子特征中药材肉苁蓉生态型研究. 中国科学: 生命科学, 2014, 44(3): 318–328.
 - 12 Li L, Zheng S H, Josef B A, *et al.* Chemical and genetic diversity of *Astragalus mongholicus* grown in different eco-climatic regions. *Plos One*, 2017, 12(9): e0184791.
 - 13 刘霞, 林韵涵, 谢彩香, 等. 道地药材川麦冬和浙麦冬的生态遗传分化. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 27–33.
 - 14 罗集鹏, 曹晖, 刘玉萍. 广藜香与土藜香的DNA序列分析及其分子鉴别. 药学学报, 2002, 37(9): 739–742.
 - 15 黄林芳, 李琳, 陈士林. 鉴定不同产地道地药材锁阳的方法及其试剂盒. CN201710124288, 2017–06–13.
 - 16 Li L, Josef B A, Liu B, *et al.* Three-Dimensional Evaluation on Ecotypic Diversity of Traditional Chinese Medicine: A Case Study of *Artemisia annua* L. *Front Plant Sci*, 2017, 8: 1225.
 - 17 楚惠媛, 金建文, 李海龙, 等. 甘肃不同产地当归ITS序列分析. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(8): 43–44.
 - 18 罗洪斌, 张健, 胡泽华, 等. 野生和栽培板桥党参的分子鉴别. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3272–3273.
 - 19 丁小余, 王峥涛, 徐璐珊, 等. F型、H型居群的铁皮石斛rDNAITS序列差异及SNP现象的研究. 中国中药杂志, 2002, 27(2): 85–89.
 - 20 余永邦, 秦民坚, 梁之桃, 等. 不同产区太子参的rDNA ITS区序列的比较. 植物资源与环境学报, 2003, 12(4): 1–5.
 - 21 周联, 王培训, 黄丰, 等. 阳春砂的ITS序列分析. 中草药, 2002, 33(1): 72–75.
 - 22 刘玉萍, 罗集鹏, 冯毅凡, 等. 广藜香的基因序列与挥发油化学型的相关性分析. 药学学报, 2002, 37(4): 304–308.
 - 23 陈士林, 宋经元, 等. 本草基因组学. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 3881–3889.
 - 24 陈士林, 孙永珍, 徐江, 等. 本草基因组计划研究策略. 药学学报, 2010, 45(7): 807–812.
 - 25 Sun C, Li Y, Wu Q, *et al.* De novo sequencing and analysis of the American ginseng root transcriptome using a GS FLX Titanium platform to discover putative genes involved in ginsenoside biosynthesis. *BMC Genomics*, 2010, 11(1): 262.
 - 26 Li Y, Sun C, Luo HM, *et al.* Transcriptome characterization for *Salvia miltiorrhiza* using 454 GS FLX. *Acta Pharm Sin*, 2010, 45(4): 524–529.
 - 27 Li Y, Luo H M, Sun C, *et al.* EST analysis reveals putative genes involved in glycyrrhizin biosynthesis. *BMC Genomics*, 2010, 11(1): 268.
 - 28 Graham I A, Besser K, Blumer S, *et al.* The genetic map of *Artemisia annua* L. identifies loci affecting yield of the antimalarial drug artemisinin. *Science*, 2010, 327(5963): 328–331.
 - 29 谢冬梅, 俞年军, 黄璐琦, 等. 基于高通量测序的药用植物“凤丹”根皮的转录组分析. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 2954–2961.
 - 30 Chen S, Xu J, Liu C, *et al.* Genome sequence of the model medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*. *Nature Commun*, 2012, 3(2): 913.
 - 31 Zhu Y, Xu J, Sun C, *et al.* Chromosome-level genome map provides insights into diverse defense mechanisms in the medicinal fungus *Ganoderma sinense*. *Sci Rep*, 2015, 5: 1–14.
 - 32 Xu H B, Song J Y, Luo H M, *et al.* Analysis of the genome sequence of the medicinal plant *Salvia miltiorrhiza*. *Mol Plant*, 2016, 9(6): 949–952.
 - 33 Zhang G Q, Xu Q, Bian C, *et al.* The *Dendrobium catenatum* Lindl. genome sequence provides insights into polysaccharide synthase, floral development and adaptive evolution. *Sci Rep*, 2016, 6: 19029.
 - 34 袁媛, 魏渊, 于军, 等. 表观遗传与药材道地性研究探讨. 中国中药杂志, 2015, 40(13): 2679–2683.
 - 35 陈晓辰, 宋经元, 董林林, 等. 宏基因组学与道地药材研究. 中草药, 2012(12): 2315–2320.
 - 36 Dong L, Jiang X, Feng G, *et al.* Soil bacterial and fungal community dynamics in relation to *Panax notoginseng* death rate in a continuous cropping system. *Sci Rep*, 2016, 6: 31802.
 - 37 孙海峰, 康宝玲, 高彦云, 等. 基于ARISA指纹图谱技术的浑源黄芪根际微生物菌群特征剖析. 中草药, 2016, 47(12): 2157–2162.
 - 38 王程成, 赵慧, 严颖, 等. 道地药材品质形成机制的组学研究思路. 中国中药杂志, 2018, 43(11): 2407–2412.
 - 39 黄林芳, 索风梅, 陈士林, 等. 中国产西洋参品质变异及生态型划分. 药学学报, 2013, 48(4): 580–589.
 - 40 谢彩香, 黄林芳, 陈士林, 等. 人参皂苷与生态因子的相关性. 生态学报, 2011, 24: 7551–7563.
 - 41 黄林芳, 李文涛, 王珍, 等. 濒危高原植物羌活化学成分与生态因子的相关性. 生态学报, 2013, 33(24): 7667–7678.
 - 42 李文涛, 黄林芳, 杜静, 等. 基于PLS分析石斛品质与生态因子的相关性. 应用生态学报, 2013, 24(10): 2787–2792.
 - 43 Huang L F, Xie C X, Duan B Z, *et al.* Mapping the potential distribution of high artemisinin-yielding *Artemisia annua* L. (Qinghao) in China with a Geographic Information System. *Chin Med*, 2010, 5(1): 18.
 - 44 郭兰萍, 王升, 张霁, 等. 生态因子对黄芩次生代谢产物及无机元素的影响及黄芩道地性分析. 中国科学: 生命科学, 2014, 44(1): 66–74.
 - 45 魏文龙, 曾锐, 黄林芳, 掌叶大黄品质与气候因子相关性分析. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(9): 1849–1854.
 - 46 李金花, 曾锐, 李文涛, 等. 秦艽品质与气候因子相关性分析. 世界中医药, 2016(5): 801–806.
 - 47 Li L, Sihao Zheng S H, Qingzhen Yang Q Z, Chen S L, Huang L F. Distinguishing *Astragalus mongholicus* and its planting soil samples from different regions by ICP–AES. *Molecules*, 2016, 21(4), 482;
 - 48 王惠珍, 晋玲, 张恩和. 海拔对当归中阿魏酸量的影响及关键因子分析. 中草药, 2013, 44(2): 219–223.
 - 49 陈士林, 等. 中国药材产地生态适宜性数值区划(第二版). 北京: 科学出版社, 2017.
 - 50 陈士林, 向丽, 李琳, 等. 青蒿素原料生产与资源再生全球战略研究. 科学通报, 2017(18): 1982–1996.
 - 51 沈亮, 吴杰, 李西文, 等. 人参全球产地生态适宜性分析及农田栽培选地规范. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3314–3322.
 - 52 Du Z X, Wu J, Meng X X, *et al.* Predicting the Global Potential Distribution of Four Endangered *Panax* Species in Middle- and Low-Latitude Regions of China by the Geographic Information System for Global Medicinal Plants (GMPGIS). *Molecules*, 2017, 22(10): 1630.

- 53 孟祥霄, 黄林芳, 董林林, 等. 三七全球产地生态适宜性及品质生态学. *药学学报*, 2016, 51(9): 1483-1493.
- 54 Zhang X, Meng X X, Wu J, *et al.* Global ecological regionalization of 15 *Illicium* species: nature sources of shikimic acid, *Chin Med*, 2018, 13(1): 31.
- 55 吴杰, 汤欢, 黄林芳, 等. 红豆杉属植物全球生态适宜性分析研究. *药学学报*, 2017, 52(7): 1186-1195.
- 56 Xia B, Zhou Y, Tan H S, *et al.* Advanced ultra-performance liquid chromatography-photodiodearray-quadrupole time-of-flight mass spectrometric methods for simultaneous screening and quantification of triterpenoids in *Poria cocos*. *Food Chem*, 2014, 152(2): 237-244.
- 57 Gu C M, Wang Z H, Wu L B, *et al.* Quality Assessment and Ecotype Distinction for *Panax quinquefolius* L. from China and Canada by ¹H NMR and Chemometrics. *J Appl Pharm Sci*. 2017, 7(5): 18-23.
- 58 Tan H S, Hu D D, Song J Z, *et al.* Distinguishing *Radix Angelica sinensis* from different regions by HS-SFME / GC-MS. *Food Chem*. 2015, 186: 200-206.
- 59 Du Z X, Gu C M, Ren W G, *et al.* Rapid and efficient quality control of radix: method of ¹H NMR and PCA. *Pak J Bot*, 2018, 50(1): 97-102.
- 60 谭小燕, 罗乔奇, 马郑红, 等. 不同产地麦冬 ¹H-NMR 模式识别研究. *中草药*, 2009, 40(5): 792-797.
- 61 林以宁, 志田保夫, 袁博, 等. 不同产地麦冬的指纹图谱比较研究. *中国药科大学学报*, 2005, 36(6): 61-65.
- 62 Zhang X, Gu X M, Ahmad B, *et al.* Optimization of extract method for *cynomorium songaricum* rupr. by response surface methodology. *J Anal Methods Chem*, 2017(7): 1-7.
- 63 刘玉萍, 罗集鹏, 冯毅凡, 等. 广藿香的基因序列与挥发油化学型的相关性分析. *药学学报*, 2002(4): 304-308.
- 64 李晓宁. 湖南产鱼腥草挥发油 GC/MS 数据的分析. *计算机与应用化学*, 2002, 19(3): 234-238.
- 65 郝小燕, 李零, 丁智慈, 等. 黔产野生鱼腥草挥发油成分分析. *云南植物研究*, 1995, 15(3): 350-352.
- 66 刘香, 王莉. 人工栽培和黔产野生鱼腥草挥发油成分的研究. *贵阳医学院学报*, 1997, 22(4): 361-362.
- 67 李晓蒙, 徐位良. 穗产人工栽培鱼腥草挥发油主要有效成分研究. *广东药学院学报*, 2004, 20(1): 7-8.
- 68 杨庆珍, 刘德旺, 王冬梅, 等. 黄芪生态型与品质的相关性研究. *中草药*, 2014, 45(16): 2395-2399.
- 69 张翔, 李文涛, 段宝忠, 等. 基于品质特征的贝母类药材品种分类研究. *中草药*, 2018(9): 2140-2146.
- 70 任伟光, 李文涛, 黄林芳. 当归颜色与其道地性分析. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(10): 890-894.
- 71 Wang Z H, Wang D M, Huang L F. Analysis of the correlation between commodity grade and quality of *Angelica sinensis* by Determination of Active Compounds Using Ultrapformance Liquid Chromatography Coupled with Chemometrics. *Evidence-Based Compl Alt Med*, 2014(1): 143286.
- 72 Zheng S H, Ren W G, Huang L F. Geoherbism evaluation of *Radix Angelica sinensis* based on electronic nose. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 105: 101-106.
- 73 Wei L H, Li J H, Huang L F. Discrimination of Producing Areas of *Astragalus membranaceus* Using Electronic Nose and UHPLC-PDA Combined with Chemometrics. *Czech J. Food Sci*. 2017, 35(1): 40-47.
- 74 李金花, 陈春楠, 谷彩梅, 等. 基于非线性化学指纹图谱技术鉴别西洋参和人参及西洋参产地. *药学学报*, 2017, 52(7): 1150-1156.
- 75 Lei D, Wu J, Leon C *et al.* Medicinal plants of Chinese Pharmacopoeia and Daodi: Insights from phylogeny and biogeography, *Chinese Herbal Medicines*, 2018, 10(3): 269-278.

Research Progress in Quality Ecology of Genuine Regional Drugs

Huang Linfang¹, Zhang Xiang¹, Chen Shilin²

(1. Key Research Laboratory of Traditional Chinese Medicine Resources Protection, State Administration of Traditional Chinese Medicine; Institute of Medicinal Plants, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Quality ecology is a new discipline in the research of genuine regional drugs in recent years. Chemical quality, character quality, genetic quality and ecological quality are important evaluation indicators for the authenticity of medicinal materials. Research of genuine regional drugs based on quality ecological strategy in recent years is summarized and generalized in this paper, and is described from 3 aspects: chemical and character quality characteristics of genuine regional drugs integrated innovation research technology system, genetic quality characteristics of genuine regional drugs based on the barcode and herbal genomics technology, as well as ecological suitability and ecological

quality characteristics of genuine regional drugs based on the GIS technology. The paper also proposes that future research directions which are “omics” technologies represented by herbal genomics, genome-assisted molecular breeding and breeding of new varieties; the key points which can realize the great-leap-forward development of genuine regional drugs are digital technology and artificial intelligence technology. So as to provide a new perspective for the research of genuine regional drugs. This research strategy has profound scientific significance for interpreting the biological causes of good quality of genuine regional drugs, evaluating the authenticity, germplasm innovation of genuine regional drugs and sustainable use of resources.

Keywords: Quality ecology, genuine regional drugs, ecological suitability of origin, genetic quality, quality characteristics

(责任编辑:刘 宁,责任译审:王 昭)