

doi:10.11937/bfyy.20231386

顾旭鹏,杨林林,董诚明,张迪. 中药材品质形成机制及调控研究进展[J]. 北方园艺, 2024(06):129-137.

# 中药材品质形成机制及调控研究进展

顾旭鹏<sup>1,2</sup>, 杨林林<sup>1,2</sup>, 董诚明<sup>1,2</sup>, 张迪<sup>1,2</sup>

(1. 河南中医药大学 药学院, 河南 郑州 450046; 2. 河南省道地药材生态种植工程技术研究中心, 河南 郑州 450046)

**摘要:** 保证中药材质量安全、有效、稳定、可控是中药材产业健康发展的首要前提。近年来中药材需求量日趋增加, 由于中药材品质受生态环境(外因)与遗传背景(内因)的综合影响, 因此探究中药材品质形成机制对推动中药材质量稳定、可控具有重要的现实意义。该研究通过梳理近年来有关中药材品质形成及环境调控的文献, 阐述中药材“道地性”成因、中药材品质形成机制及环境调控研究进展, 初步探讨了中药材品质形成相关假说, 借此诠释道地药材品质形成的科学内涵, 以期为中药材规范化、生态化种植关键技术提升提供参考依据。

**关键词:** 中药材; 道地性; 形成机制; 生态环境

中图分类号: R 282.2 文献标识码: A 文章编号: 1001-0009(2024)06-0129-09

中医药是中华文化的瑰宝, 在几千年的历史长河中为人类生命健康做出了巨大的贡献。中药材作为中医诊疗、保健的基础, 其质量即是中医的生命线。张伯礼院士强调: “品质就是中药材的生命, 品质一旦出问题, 中药材产业的生命就没有了保障”<sup>[1]</sup>。随着人们生活质量的提升, 以及对中医药的认识不断加深, 人们对中药材要求更加趋向于“天然化”, 在《全国道地药材生产基地建设规划(2018—2025年)》中, 明确中药材生产由重规模求数量的发展模式, 转变为重质量求效益的发展方向<sup>[2]</sup>, 这无疑对中药材品质提出了更高的要求。

道地药材作为中医长期临床应用中公认的优质中药材, 在长期医疗实践过程中, “道地药材”成为优质中药材的代名词, 成为评价中药材品质的综合性标准<sup>[3]</sup>。过去中药材主要取自于野生资源, 但随着现代发展需求的增加、野生资源的锐

减、物种保护等, 中药材种植已成为中医药产业可持续发展的主要供给<sup>[4]</sup>。黄璐琦等<sup>[5]</sup>指出道地药材是基因型与环境共同作用的结果。基因与环境饰变共同决定了道地药材区别于其他产地同类药材的品质、疗效<sup>[6]</sup>。何冬梅等<sup>[7]</sup>指出中药微生态系统协助甚至诱导宿主建立抗性、调整性状和药材产量、积累次生代谢产物, 形成药材鲜明的“地域性”差异。而杨利民<sup>[8]</sup>建议深入开展中药材质量形成与控制的生态学基础研究, 最终实现人工栽培药材的质量控制, 选育优良品种, 提高栽培药材的质量和产量。因此从遗传基因特异性以及生态环境对中药材品质的影响揭示中药材品质形成机制, 可以为中药材规范化种植、质量稳定以及合理临床应用提供科学依据, 这也是提高中医药产品品质和质量的重要科学问题之一<sup>[9]</sup>。

## 1 浅析中药材“道地性”成因

近年来诸多学者对道地药材的形成开展了全面的研究, 肖小河等<sup>[10]</sup>依据遗传变异、环境饰变和人文作用对道地药材形成贡献占比不同, 将道地药材形成模式分为生境主导型、种质主导型、技术主导型、传媒主导型以及多因子关联决定型。并提出道地药材形成的生态机制是群居变异与环

第一作者简介: 顾旭鹏(1998-), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药资源与鉴定。E-mail: 2321665159@qq.com.

责任作者: 杨林林(1992-), 男, 博士, 讲师, 现主要从事药用植物栽培生理与生态学等研究工作。E-mail: yangll-hatcm@hactcm.edu.cn.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82104329)。

收稿日期: 2023-04-22

境适应,生物学实质是生态宗、生态型、地方宗、地理宗等<sup>[11]</sup>。王永炎等<sup>[12]</sup>总结出古代对道地药材中环境的认识是一个由浅入深、由大环境到小环境的过程,依次为道地朴素观、道地“小环境观”、道地“整体观”。黄林芳等<sup>[13]</sup>认为中药材生态变异与生态型的分化和形成是中药材品质优劣和疗效差异的实质,并将中药材生态型划分为气候生态型、地理生态型、群落生态型、化学生态型、品种生态型。杨利民等<sup>[9]</sup>指出以次生代谢产物为主体的药效成分的形成积累规律及其生态学、生理学和分子生物学机制,是实现药材质量控制的重要基础,也是目前药材质量控制技术研究的瓶颈。何东梅等<sup>[7]</sup>认为中药微生境对道地药材的优良种质形成、产量提高、次生代谢产物积累等产生了重要影响和贡献。袁媛等<sup>[14]</sup>通过对黄芩开展道地性形成试验,进一步验证了中药材品质形成“逆境出品质,顺境出产量”的逆境效应,为逆境效应在道地药材品质形成机制研究提供借鉴。

陶弘景《本草经集注》中“诸药所生,皆有境界”论述了“道地”的重要性。适宜的生长环境、讲究的加工方法、地道的种植技术、优越的种质资源是道地药材区别于其他产区同种药材最大的特征。道地药材是自然与人文结合的典范<sup>[15]</sup>。何霖等<sup>[16]</sup>通过从人文、历史的角度,发现历史文化对甘肃道地药材的形成与发展有着至关重要的作用。游元元等<sup>[17]</sup>从史地人文视角审视了民族医药、药都、文学作品,剖析了道地药材所包含的史地人文蕴意。道地药材的形成同样离不开遗传因素,不同产地药材遗传多样性较高、同一产地的药材同样具有遗传多样性就是具体的表现,各个产地历经时代变迁,优良种质被世代驯化、留存,在各产地形成独特的、相适应的中药材品种。黄璐琦等<sup>[18]</sup>提出道地药材生物内涵是同种异地,即不同群体单元的同一种材,如果某一群体表现出质优效佳,则为道地药材,该地点也就称为“道地产地”。“道”在生物学上即为某一物种的特定居群,这里的“特定”是由水、土、气、光、热等环境生态因子所决定的,各种生态因子带来的环境刺激对药用植物代谢过程中酶、基因得以调控,使道地药材表现出质优效佳的品质特征。

中药材的“道地性”是业界对中药材品质的最高评价。古人云:“天时不如地利,地利不如人

和”,中药材“道地性”沿革与发展,首先要提到的便是历史人文因素的影响,纵观古今,跌宕起伏的中医药发展史,是中华民族兴衰浮沉的缩影;其次是中药材生长环境,道地产区有着中药材得天独厚的生长条件,水、土、气、光、热等造就了道地产区的道地药材的优越品质与品相;最后便是道地药材的种质资源,优良种质的世代驯化、留存,使得中药材的“道地性”尤为明显。因此优越的自然环境、世代驯化的优良种质辅以历史人文的传承,造就了中药材“道地性”。

## 2 中药材品质形成机制研究

黄璐琦等<sup>[15]</sup>指出中药材品质形成是遗传机制与环境机制共同作用的结果。杨利民等<sup>[9]</sup>亦认为如此,中药材质量作为药用植物的表现型,是由遗传特性(基因型)与生态特性(环境条件)共同作用的结果,即表现型=基因型+环境条件。药用植物经过长期环境条件的作用,种质驯化(连续变异)形成特有的基因型。丰富的环境条件与特有的基因型共同决定药用植物合成次生代谢产物种类与数量。

### 2.1 中药材质量形成的外在水因素

自然界复杂的水、土、气、光、热等生态因子在长期尺度下直接影响着物种的形成。从生物学角度来看,道地药材是物种受特定生境的影响,在长期生态适应过程中形成的<sup>[19]</sup>。生态环境差异是导致药材质量差异的重要因素,药用植物种植在合适的气候条件下才能获得高品质的药材。药用植物的药效成分通常是次生代谢产物,虽然次生代谢产物并非植物生命活动所必需,但次生代谢产物在植物提高自身保护和生存竞争能力、协调与环境关系中扮演重要角色。环境变化是引起植物次生代谢产物合成的重要信号,可以调控植物次生代谢的合成和积累,次生代谢的种类和数量因环境变化而改变,因此其产生和变化与环境有着更强的相关性和对应性。自然界复杂的光照、温度、水分、土壤等生态因子在长期尺度上影响着物种的形成,即药用植物的品质有无,而在短期尺度上可以调节药用植物个体中次生代谢产物的含量,即药用植物的品质优劣。

从长期尺度来看,我国多样的自然环境,形成

了独特的中药材生态型多样性,如杭白芷与川白芷、浙麦冬与川麦冬、华重楼与滇重楼、广泽泻与川泽泻等。黄林芳等<sup>[20]</sup>研究表明,新疆、内蒙古2个产地的2种生态型肉苁蓉(*Cistanche deserticola* Y. C. Ma)表现出不同的生态主导因子,其所在地理位置的生态环境与其分化出的不同生态型密切相关。黄林芳等<sup>[21]</sup>也在对西洋参(*Panax quinquefolius* L.)的研究中发现,关内、关外2个地区环境差异明显,即关内地区温度高于关外地区,且关外地区土壤肥力优于关内地区,这也造就了2种生态型西洋参,并表现出关内地区(山东、北京)西洋参样品中人参皂苷含量低于关外(东北)地区。人参(*Panax ginseng* C. A. Mey.)为分布在东北亚地区有限山林地带的狭域种,在长期森林条件下系统发育,经历2次全基因组重复事件<sup>[22]</sup>,演化出多个脂肪酸脱氢酶(fatty acid desaturases)提高其抗寒性使之可以在北半球越冬,演化过程中还保留了叶绿素 a/b 结合蛋白基因(chlorophyll a/b binding protein genes)使之可以在弱光下进行光合作用,因而形成了喜阴凉而温度变化缓和的生活习性,并且在演化过程中首次产生达玛烷型人参皂苷,则赋予了其名优药材的物质基础<sup>[23]</sup>。铁皮石斛(*Dendrobium officinale* Kimura & Migo)为兰科石斛属附生或岩生植物,具有很强的耐寒、耐热能力,生活在亚热带和温带地区,在铁皮石斛的演化过程中,参与环境胁迫的相关基因家族如 *Subtilisin-like protease genes*(参与调节气孔密度和分布)、*Serine/threonine-protein phosphatase 7 genes*(参与植物耐热性调节)在铁皮石斛基因组中得到扩展<sup>[24]</sup>,此外基因组中更多的热休克蛋白 Hsp70 成员亦提高了其对环境胁迫的适应能力<sup>[25]</sup>,多糖合成酶基因家族的多样性及其在铁皮石斛组织中的高表达不仅提高了其在逆境条件下的渗透调节能力,亦提供了其以多糖为主药效成分的物质基础。大花红景天(*Rhodiola crenulata* (Hook. f. & Thomson) H. Ohba)为药材红景天的基原植物,主要生长在中国西藏、云南和四川等高海拔地区,极端环境下胁迫抗性基因及次生代谢合成途径的演化使之具有很强的适应能力<sup>[26]</sup>,形成了以红景天苷为主要活性成分的重要药材。除此之外菊科黄花蒿(*Artemisia annua* Linn.)(药材名为青蒿)<sup>[27]</sup>、唇

形科黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)<sup>[28]</sup>、豆科甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)<sup>[29]</sup>、爵床科穿心莲(*Andrographis paniculate* (Burm. f.) Nees)<sup>[30]</sup>等数十种传统中药材的基原植物的基因组得到解析,较为系统、全面地揭示了药用植物适应环境下的基因组演化及其药用活性成分的形成。

而在短期尺度上外部环境因素如何影响药用植物个体中次生代谢产物合成的问题上,国内外学者从影响药材质量形成的主导生态因子筛选和主导生态因子调控药材质量形成机制这两大方面做出了一些卓有成效的工作。对于主导生态因子的探讨,黄林芳等<sup>[20]</sup>发现影响新疆北疆产区肉苁蓉质量的主导生态因子是年均降雨量及年均相对湿度,而影响内蒙古阿拉善高原肉苁蓉的主导生态因子则是年均温及年均日照时数。LI等<sup>[31]</sup>对12个主产区青蒿药材的化学成分变化进行生态适宜性评价,秦岭-淮河线以南生长的青蒿药材中青蒿素含量明显较高,其中湿度和光照是影响优质青蒿药材的关键生态因子。谢彩香等<sup>[32]</sup>对来自道地产区(吉林、辽宁、黑龙江)的五年生人参中人参皂苷与生态因子进行分析,发现温度在人参皂苷合成过程中起决定作用,一定范围内低温可有效促进人参皂苷合成。YUAN等<sup>[33]</sup>通过19个产地黄芩主要活性成分与生态因子分析,发现夏季高温早春少雨是影响黄芩活性成分积累的关键因子,进一步比较非道地产区生态因子,推断水分可能是影响道地黄芩形成的主导因子。大量研究表明,不同药材的道地品质形成受到不同的生态因子的影响,其中起主导作用的生态因子可能只有一种也可能是多种生态因子共同主导。基于药材质量形成的主导因子,一些学者开展了主导生态因子对药材质量形成的调控试验,CHENG等<sup>[34]</sup>发现黄芩对干旱胁迫响应与胁迫程度和胁迫作用时间有关,黄芩苷适度干旱胁迫下积累明显,重度干旱对黄芩苷积累不利<sup>[35]</sup>。谭勇等<sup>[36]</sup>研究不同水分条件下菘蓝(*Isatis indigotica* Fort.)的有效成分积累,发现水分过多或者水分过少均不利于菘蓝积累靛玉红,而中度胁迫利于靛玉红增加。黎开强等<sup>[37]</sup>通过4种温度梯度(15、20、25、30℃)对川贝母(*Fritillaria cirrhosa* D. Don)开展调控试验,川贝母鳞茎中总生物碱含

量随温度降低而增加。

综上所述,不同生态因子对在药材质量形成过程中既有时间尺度效应,又存在程度尺度效应,即生态因子对药材质量形成的影响既存在时间长短的差异,又存在生态因子变化程度不同下药材质量的不同。然而生态因子调控药材质量研究的试验细节需要改善,多数研究比较粗糙,部分调控手段不易实施,如何减少不可控因素的影响、调控节点的选择、调控程度的大小、调控时间的长短等还需要更加科学的论证。并且,目前来看生态因子调控药材质量研究的试验多关注于对药用植物生长及次生代谢积累的影响<sup>[38]</sup>,药用植物在生态因子调控下次生代谢合成的相关分子过程研究较少,主要是由于药用植物次生代谢形成过程涉及多个相关途径、多个基因、多个作用位点,相关次生代谢合成途径多数还不清晰<sup>[39]</sup>,这些是进一步阐明影响药效成分合成的关键酶基因转录变化对生态因子的响应过程、最终实现中药材质量控制的关键,相关研究的滞后无疑减缓了实现中药材质量分子生态调控的步伐<sup>[9]</sup>。

## 2.2 中药材品质形成的内在因素

中药材质量形成的内在因素即遗传因素,对中药材产量和质量的形成的影响主要是异种异质和同种异质2个方面。异种异质指近缘属种在药效成分的组成及其含量上存在相似性,但基因型差异下的又具有差异。如五加科植物人参、三七(*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen)、西洋参,均以人参皂苷为主要活性成分,包括人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rb2、人参皂苷 Rc 等,但在西洋参中独有拟人参皂苷 F11、三七中独有三七皂苷 R1,它们特有的化学组成则构成其具有不同药理活性的物质基础,又如伞形科柴胡属植物柴胡,除药典收录的北柴胡(*Bupleurum chinense* DC.)和狭叶柴胡(*Bupleurum scorzonerifolium* Willd.)之外,还有竹叶柴胡、窄竹叶柴胡、大叶柴胡、韭叶柴胡等20余种<sup>[40]</sup>,现代研究表明,柴胡中柴胡皂苷和挥发油类成分是柴胡的主要药效成分<sup>[41]</sup>,但柴胡皂苷类成分和挥发油成分在不同种类柴胡中差异很大,不同种类柴胡在用药过程中则表现出各异的临床疗效。同种异质指同一物种在长期地理隔离下形成的生态型差异,其植物个体在形态、生理、生化

上的区别,是造就不同生态型的同种药材品质优劣的实质。如黄芪(*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge)在长期栽培中根部发生变异,表现出鸡爪型(鸡爪芪)、直根型(直根芪)、二叉型(二叉芪)和鞭杆型(鞭杆芪)4种生态型特征,4种黄芪品质有所不同,黄酮类成分及黄芪甲苷含量高低顺序为鞭杆芪>直根芪>二叉芪>鸡爪芪<sup>[42]</sup>;紫苏(*Perilla frutescens* (L.) Britt.)在我国分布广泛,多地均有种植,经过长期生产实践,不同紫苏种质表现出株高、叶颜色和形态、果实颜色和质量的多样性,李卫萍等<sup>[43]</sup>将全国50份不同栽培紫苏种质根据形态特征分为了6种类型,6种类型紫苏形态特性明显,品质上也有一定差异;又如菊科植物菊花(*Chrysanthemum morifolium* Ramat.),在《中国药典》(2020版)中按产地和加工方法不同,分为“亳菊”“滁菊”“贡菊”“杭菊”“怀菊”,各产地菊花颜色、大小等外观性状不尽相同,品质又有一定差异,这均是长期栽培生产导致的种内变异。

无论是同种异质还是种内变异,究其根本都是遗传因素在药材品质形成中发挥的作用,长期的生产实践,优良种质世代留存,经过长期的驯化,在各个产地、产区形成了所特有的优良种质。

## 3 中药材质量形成的调控研究

药用植物次生代谢产物是植物长期进化中适应环境的产物,也是评价中药材质量优劣的指标,其合成与积累受诸多外源因子的影响。生态因子对药材品质形成的影响是一种复杂的综合效应<sup>[14]</sup>,环境饰变,比如水、土、气、光、热等环境因子的变化,都会影响药用植物基因的表达,进而影响生理生化、植物激素水平、形态结构、渗透调节等环节,涉及到植物光合、呼吸、代谢、水分等过程,从而表现出次生代谢产物形成和积累的变化,因此开展生态调控研究对明晰中药材品质形成机制有重要意义<sup>[44]</sup>。开展药用植物次生代谢合成途径的解析及其调控研究,从分子水平实现人为干预,阐释生态因子对药材质量形成的分子机制,有方向地改变药用植物次生代谢流向,提高药效成分含量,已成为药材规范化生产与优质高产基础理论研究的重要内容。

近年来诸多学者开展调控研究, CHENG 等<sup>[34]</sup>通过对黄芩干旱胁迫研究发现黄芩苷生物合成所需的关键酶首先在转录水平上响应干旱胁迫, 然后通过调控保护酶、渗透调节物质、关键酶的活性, 最终影响黄芩苷的生物合成和积累。张春荣等<sup>[45]</sup>通过甘草的干旱胁迫研究发现, 适当的干旱胁迫抑制细胞壁中  $\beta$ -木糖苷酶、天冬酰胺酰内肽酶、GDP-L-岩藻糖合酶等酶的基因表达, 可能抑制根细胞的初生壁降解与程序性细胞死亡, 促进萜类、黄酮类化合物生物合成的关键酶基因的表达, 从而促进有效成分的合成与积累。渠萌<sup>[46]</sup>通过甘草的适度干旱胁迫研究, 成功克隆出异黄酮合成途径中关键酶甘草异黄酮 2'-羟化酶基因, 并发现适度的干旱胁迫引起黄酮类合成途径的关键基因上调, 使得甘草黄酮类化合物的累积; 延长干旱胁迫的时间, 能够促进甘草黄酮类基因表达上调, 加速黄酮类化合物的累积, 从而改善甘草药材的品质并且抵抗干旱胁迫对于植物本身的损害。张文婷<sup>[47]</sup>通过对淡黄花百合 (*Lilium sulphureum* Baker ex Hook. f.) 的热胁迫处理, 发现淡黄花百合在感受到热激后, 会发生由  $Ca^{2+}/CaM$  主导的信号转导, 此过程涉及多种 ROS 和植物激素信号, 并有大量激酶参与, 还有大量转录因子发生差异表达, 包括 HSF、MYB、ERF/AP2、bZIP、Trihelix、MADS-box、bHLH、WRKY 和 NAC 家族转录因子等, 参与调控和响应热刺激。江海燕等<sup>[48]</sup>研究发现植物在经历一段高温胁迫后, 会产生热记忆功能, 以此增强植物的耐热性, 并同时发现逐步诱导高温胁迫的转录本数量最多, 热胁迫诱导有很大的适应性优势, 能更好的增强植物获得耐热性和提高植物的热记忆能力。HE 等<sup>[49]</sup>综述了冷胁迫如何调控植物黄酮类化合物和萜类化合物的积累, 说明冷胁迫下植物会通过提高黄酮和萜类生物合成途径中关键酶的基因表达和酶的活性, 并诱导 DNA 去甲基化从而促进该类物质的合成、积累, 其次还会促进茉莉酸、水杨酸、脱落酸等植物内源性激素的生物合成基因表达, 使其含量显著提高, 并且该类激素又能够正向调控类黄酮和萜类生物合成途径中相关重要基因的表达, 另外冷刺激还会影响比如 bHLH 和 MYB 族因子等重要转录因子的表达水平和活性。袁媛等<sup>[14]</sup>、黄璐琦等<sup>[15]</sup>开展了黄芩

道地性形成“逆境效应”的试验验证一系列工作, 通过道地黄芩品质形成的环境限制因子分析<sup>[33]</sup>、“逆境效应”揭示<sup>[50-52]</sup>、基于逆境效应的激素调控<sup>[53-55]</sup>等最终构建了以“GA-MYB-PAL/CHS-黄酮类活性成分”为核心的道地黄芩品质形成的基因调控网络。以往研究提出青蒿素代谢工程六大研究策略: 过表达关键酶基因<sup>[56]</sup>、反义抑制竞争基因表达<sup>[57]</sup>、转录因子调控<sup>[58]</sup>、环境因子调控<sup>[59]</sup>、增加分泌型腺毛<sup>[60]</sup>、转运蛋白<sup>[61]</sup>, 实现了更多前体物质的代谢流向青蒿素。

中药材所处的生态环境具有完整性、多样性、动态性的特点, 中药材品质形成是一个长期、动态的过程。因此, 随着在道地药材遗传多样性、次生代谢途径相关基因挖掘及调控等方面深入开展, 为药用植物的生态因子调控提供了必要的基础支撑, 然而目前药用植物分子生态调控工作相对缺乏, 单个生态因子对药用植物次生代谢转录的调控作用又表现出复杂性和间接性, 多个生态因子的复杂作用就更难阐明, 导致药材质量形成的分子生态机制的解析不够深入和系统, 还缺少相关理论假说的形成, 限制了中药材生产过程中质量调控技术的创新, 同时这也是目前相关研究的热点、难点和重要任务。

#### 4 中药材品质形成相关假说的探索与实践

在以往的中药材品质形成机制研究总结中, 诸多学者提出了中药材品质形成的许多假说, 如生长/分化平衡假说、碳素/营养平衡假说、最佳防御假说、资源获得假说, 前二者认为植物合成次生代谢产物是依据外界环境变化的被动过程, 后者认为植物合成次生代谢产物是依据其合成“成本”而做出的主动选择<sup>[44]</sup>。近年来又有诸多学者开展了新的探索与实践, 程林<sup>[35]</sup>通过开展干旱胁迫下黄芩品质形成机制研究, 发现轻、中度干旱胁迫下黄芩中黄芩苷显著积累, 重度干旱胁迫抑制了黄芩苷的合成, 巧合的是, 短期轻、中度干旱胁迫下, 黄芩中光合生理、抗性生理的变化与黄芩苷的积累是一致的, 同时, 黄芩苷合成关键酶 (PAL、C4H、4CL 和 CHS) 在短期轻中度干旱胁迫下与黄芩苷的积累也是趋同的, 另外通过分析黄芩苷合成途径中 8 个关键酶基因响应干旱胁迫的时序图谱, 发现短期干旱胁迫能够促进关键酶

的表达,并进一步促进黄芩苷的生物合成。张涛<sup>[62]</sup>通过开展人参及其皂苷生物合成对低温的生理生态响应机制研究,发现短时低温处理下,人参皂苷合成与抗性生理出现趋同适应性,人参皂苷含量与保护酶、渗透调节物质均呈增加趋势;另外,短时低温处理下,人参皂苷合成关键酶基因的表达表现出不同程度的响应,多个关键酶基因协同作用共同调控人参皂苷的合成。光是影响植物生长发育的重要生态因子之一,不仅是植物光合作用的能量来源,而且也是参与调节植物生长发育的信号因子,光质、光强、光周期、光照角度等的变化直接影响植物生长发育、形态建成和代谢等过程。杨林林<sup>[63]</sup>和 YANG 等<sup>[64-65]</sup>开展了北柴胡中柴胡皂苷合成积累对水分调控响应的分子生态机制研究,从水分调控对北柴胡皂苷类和黄酮类成分积累影响的角度发现“干旱-复水-再干旱”模式更利于柴胡皂苷的积累,多变的土壤水分是刺激柴胡皂苷合成的重要信号,重复干旱过程中,复水后再度干旱时,复水(RW)、再干旱(RD<sub>1</sub>和 RD<sub>2</sub>)3个阶段对柴胡皂苷和黄酮类成分的影响最为显著,短期外界环境的改变可能是刺激次生代谢合成;从北柴胡对水分调控的生理生态响应角度指出北柴胡各生理应激指标相互促进和制约,对逆境做出协同反应,维持植物体内平衡,适应逆境生理变化表现出整体性;从水分调控柴胡皂苷合成的分子机制角度探讨了轻度干旱(4~8 d)对相关基因表达上调表现出明显的促进,揭示干旱调控对北柴胡次生代谢相关基因表达调控存在程度尺度和时间尺度,即轻、中度的逆境调控在短时间内可有效调控次生代谢相关基因表达,利于次生代谢产物的合成。

在以往的研究中,不难发现给予中药材一定的生态因子干扰,能够促进中药材相关防御基因、次生代谢产物合成关键酶基因、生物激素合成关键酶基因的表达,保护酶活性、渗透调节物质含量等随之变化,表现出次生代谢产物积累速度、积累量的变化。中药材在短期逆境胁迫下,从光合生理、抗性生理、激素、关键酶表达、基因等各个层面均表现出次生代谢可能是中药材适应逆境胁迫的补偿机制,这也均指向一种现象,药用植物在其药材品质形成过程中,短时逆境可以促进植物次生代谢产物的合成,但是长时间的胁迫限制了植物

次生代谢产物的合成。杨利民教授团队提出药用植物次生代谢形成的中度生态干扰假说,生态环境中各因子的综合作用在中药材品质形成中起着至关重要的作用,即中等程度的生态因子干扰频率能促使中药材中次生代谢维持在较高的水平,如果生态因子的干扰频率过低,则中药材中次生代谢的合成不强烈;如果生态因子的干扰频率过高,则中药材难以适应不能生存。适当的生态环境在一定程度时间跨度、空间范围下调节药用植物中次生代谢的合成、积累与转化,即药材质量的形成是在复合生态因子交织的时间、空间多节点调控网络下完成的。诚然,目前未有得到业界认可的理论或假说形成,药用植物次生代谢形成机制的不同假说均存在缺陷,仍需要大量相关研究以丰富其理论基础。

## 5 讨论

中药材品质形成可以说是“天、药、人合一的作品”,提高中药材产量、提升中药材品质、保障中药材疗效、实现中药材稳定可控是中药材生产发展的恒久目标。中药材品质形成是遗传变异、生态环境、人文因素交互作用的结果。遗传变异很大程度上丰富了中药材的种质资源,为中药材种质选育、道地药材品质形成奠定了生物学基础。生态环境是中药材品质形成的重要影响因素,高质量、绿色、可持续发展中药材行业发展的必然要求,生态种植将逐步成为中药材产业可持续发展的重要方向<sup>[4]</sup>。中药材种植要紧紧密结合中药材特点,郭兰萍等<sup>[66-67]</sup>提出的中药生态农业发展模式,“逆境栽培”和“不向农田抢地、不与草虫为敌、不惧山高林暗、不负山水常绿”的发展理念是中药材产业发展的标杆。史地人文对中药材品质形成的影响也不容忽视,道地产区的道地药材,独特的生产、采收、加工方式都是长期生产实践中的经验总结,经历了不断的改进与传承;另一方面,地理标志是彰显产品质量、声誉的象征,是自然与人文共同作用的结果<sup>[15]</sup>,四大怀药、十大云药、浙八味、川药、关药、秦药等都可以算是地理标志,也都明晰道地药材与地理标志的内在关系。

中药材品质形成是亟需攻克的一大课题,但目前药效成分合成积累调控机制还相当薄弱、道地性形成机制不清、生态调控研究系统性不足、分

子生态调控的细节不够完善等均制约了种质资源创新和栽培技术创新,另外还没有得到业界完全认可的理论或假说形成,这均需要大量相关研究以充实、完善其理论基础。中药材品质形成过程中次生代谢产物的合成与积累的分子生态机制是实现中药材质量控制的基础,也是目前中药材质量调控的关键所在。水、土、气、光、热等各个生态因子在植物生长发育的不同阶段发挥着不同的作用,各个生态因子之间相互联系、相互促进、相互制约,开展生态环境调控研究,从外界环境即胁迫角度出发,从单一生态因子调控到多生态因子交互调控,逐步探究生态因子对中药材品质形成的分子生态机制,明确中药材次生代谢产物合成积累的生理生态学机制,阐明分子调控机理,是提高药材质量,实现中药材质量稳定、可控的重要基础。

该研究从基原、环境、生态调控3个方面,对中药材品质形成进行了综述,总结了中药材“道地性”成因及中药材品质形成机制、调控研究进展,并探讨了中药材品质形成相关假说的探索与实践,以期中药材品质选育、资源保护、资源可持续利用、规范化种植、道地产区建设等提供参考依据。

## 参考文献

- [1] 贾贝田,刘海朝,王怡杨,等.提升中药材品质 紧抓中医临床循证:张伯礼院士谈中医药高质量发展的关键[J].中国中西医结合杂志,2023,43(1):21-23.
- [2] 万修福,王升,康传志,等.“十四五”期间中药材产业趋势与发展建议[J].中国中药杂志,2022,47(5):1144-1152.
- [3] 孟祥才,沈莹,杜虹韦.道地药材概念及其使用规范的探讨[J].中草药,2019,50(24):6135-6141.
- [4] 杨利民.中药材生态种植理论与技术前沿[J].吉林农业大学学报,2020,42(4):355-363.
- [5] 黄璐琦,陈美兰,肖培根.中药材道地性研究的现代生物学基础及模式假说[J].中国中药杂志,2004,29(6):494-496,610.
- [6] 赵露颖,施梦瑶,张巧艳,等.道地药材品质特征及形成机制研究进展[J].中草药,2022,53(21):6931-6947.
- [7] 何冬梅,王海,陈金龙,等.中药微生态与中药道地性[J].中国中药杂志,2020,45(2):290-302.
- [8] 杨利民.中药资源生态学及其科学问题[J].吉林农业大学学报,2008,30(4):506-510,537.
- [9] 杨利民,张永刚,林红梅,等.中药材质量形成理论与控制技术研究进展[J].吉林农业大学学报,2012,34(2):119-124,129.
- [10] 肖小河,夏文娟,陈善禧.中国道地药材研究概论[J].中国中药杂志,1995,20(6):323-326.
- [11] 肖小河.中药材品质变异的生态生物学探讨[J].中草药,1989,20(8):42-46.
- [12] 王永炎,张文生.中药材道地性研究状况与趋势[J].湖北民族学院学报(医学版),2006,23(4):1-4.
- [13] 黄林芳,付娟,陈士林.中药材生态变异的学术探讨[J].中草药,2012,43(7):1249-1258.
- [14] 袁媛,周骏辉,黄璐琦.黄芩道地性形成“逆境效应”的实验验证与展望[J].中国中药杂志,2016,41(1):139-143.
- [15] 黄璐琦,郭兰萍,华国栋,等.道地药材的属性及研究对策[J].中国中医药信息杂志,2007,14(2):44-46.
- [16] 何霖,李福兵,杨晓东.地理、人文与甘肃道地药材[J].中药与临床,2010,1(3):46-50.
- [17] 游元元,李羿,钟世红,等.史地人文视角下的道地药材[J].南京中医药大学学报(社会科学版),2014,15(1):17-20.
- [18] 黄璐琦,张瑞贤.“道地药材”的生物学探讨[J].中国药理学杂志,1997,32(9):563-566.
- [19] 曾凡琳,温美佳,王欢,等.道地药材气候生态位研究[J].时珍国医国药,2016,27(5):1227-1230.
- [20] 黄林芳,郑司浩,武拉斌,等.基于化学成分及分子特征中药材肉苁蓉生态型研究[J].中国科学:生命科学,2014,44(3):318-328.
- [21] 黄林芳,索风梅,宋经元,等.中国产西洋参品质变异及生态型划分[J].药学报,2013,48(4):580-589.
- [22] KIM N H, JAYAKODI M, LEE S C, et al. Genome and evolution of the shade-requiring medicinal herb *Panax ginseng* [J]. Plant Biotechnology Journal, 2018, 16(11):1904-1917.
- [23] XU J, CHU Y, LIAO B, et al. *Panax ginseng* genome examination for ginsenoside biosynthesis [J]. GigaScience, 2017, 6(11):1-15.
- [24] YAN L, WANG X, LIU H, et al. The genome of *Dendrobium officinale* illuminates the biology of the important traditional Chinese orchid herb [J]. Molecular Plant, 2015, 8(6):922-934.
- [25] 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 [J]. Scientific Reports, 2016, 1(6):19029.
- [26] FU Y, LI L, HAO S, et al. Draft genome sequence of the Tibetan medicinal herb *Rhodiola crenulata* [J]. GigaScience, 2017, 6(6):1-5.
- [27] SHEN Q, ZHANG L, LIAO Z, et al. The genome of *Artemisia annua* provides insight into the evolution of Asteraceae family and artemisinin biosynthesis [J]. Molecular Plant, 2018, 11(6):776-788.
- [28] ZHAO Q, YANG J, CUI M Y, et al. The reference genome sequence of *Scutellaria baicalensis* provides insights into the evolution of wogonin biosynthesis [J]. Molecular Plant, 2019, 12(7):935-950.
- [29] MOCHIDA K, SAKURAI T, SEKI H, et al. Draft genome assembly and annotation of *Glycyrrhiza uralensis*, a medicinal

- legume[J]. The Plant Journal, For Cell and Molecular Biology, 2017, 89(2):181-194.
- [30] SUN W, LENG L, YIN Q, et al. The genome of the medicinal plant *Andrographis paniculata* provides insight into the biosynthesis of the bioactive diterpenoid neoandrographolide[J]. The Plant Journal, For Cell and Molecular Biology, 2019, 97(5):841-857.
- [31] 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[J]. Frontiers in Plant Science, 2017(8):1225.
- [32] 谢彩香, 索风梅, 贾光林, 等. 人参皂苷与生态因子的相关性[J]. 生态学报, 2011, 31(24):7551-7563.
- [33] YUAN Y, HAO J D, YANG B, et al. Climate change affected the best producing area of Chinese herbal medicine *Scutellaria baicalensis* Georgi[J]. Journal of Traditional Chinese Medical Sciences, 2010(15):241-248.
- [34] CHENG L, HAN M, YANG L M, et al. Changes in the physiological characteristics and baicalin biosynthesis metabolism of *Scutellaria baicalensis* Georgi under drought stress[J]. Industrial Crops and Products, 2018, 122:473-482.
- [35] 程林. 干旱胁迫对黄芩生理生态变化及其黄芩苷生物合成的分子生态机制[D]. 长春:吉林农业大学, 2018.
- [36] 谭勇, 梁宗锁, 董娟娥, 等. 水分胁迫对菘蓝生长发育和有效成分积累的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(1):19-22.
- [37] 黎开强, 吴卫, 郑有良, 等. 温度对川贝母生理指标、鳞茎产量及总生物碱含量的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(16):1948-1951.
- [38] 周洁, 郭兰萍, 张霁, 等. 药用植物对干旱胁迫的响应及受控实验[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(15):1919-1924.
- [39] 马莹, 郭娟, 毛亚平, 等. 药用植物有效成分生物合成途径解析及其应用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5):2079-2083.
- [40] 黄涵笠, 王潇晗, 付航, 等. 柴胡属药用植物资源研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(14):2989-2996.
- [41] 霍梦逸, 刘新, 林於, 等. 柴胡挥发油中有效解热成分的研究[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(7):1202-1209.
- [42] 杨庆珍, 刘德旺, 王冬梅, 等. 黄芪生态型与品质的相关性研究[J]. 中草药, 2014, 45(16):2395-2399.
- [43] 李卫萍, 魏长玲, 张琛武, 等. 紫苏栽培种质的形态分类及化学型关系研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3):454-459.
- [44] 黄璐琦, 郭兰萍. 环境胁迫下次生代谢产物的积累及道地药材的形成[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(4):277-280.
- [45] 张春荣, 桑雪雨, 渠萌, 等. 基于转录组测序揭示适度干旱胁迫对甘草根基因表达的调控[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(24):4817-4823.
- [46] 渠萌. 适度干旱胁迫对甘草黄酮类化合物积累及相关基因表达的调控[D]. 广州:广东药学院, 2015.
- [47] 张文婷. 淡黄花百合响应热胁迫的分子机制和遗传转化研究[D]. 武汉:华中农业大学, 2020.
- [48] 江海燕, 杜菊花, 史俐莎, 等. 植物高温胁迫响应分子机制研究[J]. 分子植物育种, 2021, 19(3):1022-1030.
- [49] HE J, YAO L, PECORARO L, et al. Cold stress regulates accumulation of flavonoids and terpenoids in plants by phytohormone, transcription process, functional enzyme, and epigenetics[J]. Critical Reviews in Biotechnology, 2023, 43(5):680-697.
- [50] 陈顺钦, 袁媛, 罗毓健, 等. 光照对黄芩黄酮类活性成分积累及其相关基因表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(6):682-685.
- [51] 杨兆春, 袁媛, 陈敏, 等. PEG胁迫对黄芩黄酮类有效成分积累及相关基因表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(16):2157-2161.
- [52] YUAN Y, LIU Y, WU C, et al. Water deficit affected flavonoid accumulation by regulating hormone metabolism in *Scutellaria baicalensis* Georgi roots[J]. PLoS One, 2012, 7(10):e42946.
- [53] 秦双双, 陈顺钦, 黄璐琦, 等. 水分胁迫对黄芩内源激素与有效成分相关性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7):99-101.
- [54] YUAN Y, WU C, LIU Y, et al. The *Scutellaria baicalensis* R2R3-MYB transcription factors modulates flavonoid biosynthesis by regulating GA metabolism in transgenic tobacco plants[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e77275.
- [55] YUAN Y, QI L, YANG J, et al. A *Scutellaria baicalensis* R2R3-MYB gene, SbMYB8, regulates flavonoid biosynthesis and improves drought stress tolerance in transgenic tobacco[J]. Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC), 2015, 120(3):961-972.
- [56] LU X, SHEN Q, ZHANG L, et al. Promotion of artemisinin biosynthesis in transgenic *Artemisia annua* by overexpressing ADS, CYP71AV1 and CPR genes[J]. Industrial Crops and Products, 2013, 49:380-385.
- [57] LV Z, ZHANG F, PAN Q, et al. Branch pathway blocking in *Artemisia annua* is a useful method for obtaining high yield *Artemisinin*[J]. Plant and Cell Physiology, 2016, 57(3):588-602.
- [58] MA Y N, XU D B, LI L, et al. Jasmonate promotes artemisinin biosynthesis by activating the TCP14-ORA complex in *Artemisia annua*[J]. Science Advances, 2018, 4(11):s9357.
- [59] HAO X, ZHONG Y, NITZMANN H W, et al. Light-induced artemisinin biosynthesis is regulated by the bzip transcription factor AaHY5 in *Artemisia annua*[J]. Plant and Cell Physiology, 2019, 60(8):1747-1760.
- [60] YAN T, CHEN M, SHEN Q, et al. Homeodomain protein 1 is required for jasmonate-mediated glandular trichome initiation in *Artemisia annua*[J]. The New Phytologist, 2017, 213(3):1145-1155.
- [61] FU X, SHI P, HE Q, et al. AaPDR3, a PDR transporter 3, is involved in sesquiterpene  $\beta$ -caryophyllene transport in *Artemisia annua*[J]. Frontiers in Plant Science, 2017(8):723.
- [62] 张涛. 人参与其皂苷生物合成对低温的生理生态响应机制研究[D]. 长春:吉林农业大学, 2019.
- [63] 杨林林. 北柴胡中柴胡皂苷合成积累对水分调控响应的分

子生态机制研究[D]. 长春: 吉林农业大学, 2020.

[64] YANG L L, YANG L, YANG X, et al. Drought stress induces biosynthesis of flavonoids in leaves and saikosaponins in roots of *Bupleurum chinense* DC[J]. *Phytochemistry*, 2020, 177: 112434.

[65] YANG L L, YANG L, LAN Y M, et al. Exogenous abscisic acid reduces saikosaponin accumulation by inhibiting saikosaponin

synthesis pathway gene expression under drought stress in *Bupleurum chinense* DC[J]. *Industrial Crops and Products*, 2020, 154: 112686.

[66] 郭兰萍, 王铁霖, 杨婉珍, 等. 生态农业: 中药农业的必由之路[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(2): 231-238.

[67] 郭兰萍, 周良云, 莫歌, 等. 中药生态农业: 中药材 GAP 的未来[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(17): 3360-3366.

## Research Progress on Quality Formation Mechanism and Regulation of Chinese Herbal Materials

GU Xupeng<sup>1,2</sup>, YANG Linlin<sup>1,2</sup>, DONG Chengming<sup>1,2</sup>, ZHANG Di<sup>1,2</sup>

(1. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046; 2. Henan Provincial Ecological Planting Engineering Technology Research Center of Authentic Medicinal Materials, Zhengzhou, Henan 450046)

**Abstract:** Ensuring that the quality, safety, effectiveness, stability and controllability of Chinese herbal medicines is the primary premise for the healthy development of the Chinese herbal medicine industry. In recent years, the demand for Chinese herbal medicines has been increasing day by day. Since the quality of Chinese herbal medicines is affected by the ecological environment (exogenous factors) and genetic background (internal factors), it was of great practical significance to explore the formation mechanism of Chinese herbal medicines quality to promote the quality of Chinese herbal medicines in a stable and controllable way. The study combed through the recent literature on the quality formation of Chinese herbal medicines and environmental regulation, elaborated on the causes of the ‘genuineness’ of Chinese herbal medicines, the formation mechanism of Chinese herbal medicines quality and the progress of environmental regulation, and preliminarily discusses the of the hypotheses related on the quality formation of Chinese herbal medicines, thereby interpreting the scientific connotation of the formation of the quality of authentic Chinese herbal medicines, with a view to providing the key technology of standardised and ecological cultivation of Chinese herbal medicines and the development of the quality control mechanism of Chinese herbal medicines. This is to explain the scientific meaning of the quality formation of genuineness herbs, so as to provide theoretical reference for the improvement of the key technology of standardised and ecological cultivation of Chinese herbal medicines.

**Keywords:** Chinese herbal materials; genuineness; geoherbals formation; ecological environment