**Đánh giá chất lượng của thuốc y học cổ truyền Trung Quốc**

**Phần 2: Chất đánh dấu chất lượng (Q-marker)**

**4. Khái niệm mới về chất đánh dấu chất lượng (Q-marker)**

Với sự tiến bộ của khoa học và công nghệ, các yêu cầu về chất lượng của thuốc đông dược (TĐD) cũng đã thay đổi. Các vấn đề trong nghiên cứu chất lượng của TĐD đã làm hạn chế sự phát triển an toàn và bền vững của ngành TĐD ở một mức độ nào đó. Dựa trên những vấn đề liên quan đến đặc tính sinh học, quá trình sản xuất và khả năng tương tác của TĐD, giáo sư Liu đã đề xuất khái niệm về Q-marker của TĐD. Q-Marker là một chất hóa học nội tại trong nguyên liệu và các sản phẩm TĐD (như thuốc sắc, các dịch chiết hoặc các chế phẩm thuốc) hoặc được hình thành trong quá trình chế biến và chiết xuất, liên quan chặt chẽ đến các tính chất, công dụng của TĐD. Nó có thể được sử dụng làm chất đánh dấu phản ánh sự an toàn và hiệu quả của TĐD để kiểm soát chất lượng. Khái niệm này đã tích hợp kiểm soát an toàn, hiệu quả với chất lượng. Sử dụng "chất chức năng" làm cốt lõi và tính đặc thù của các thành phần làm cơ sở chính, chất này chạy qua toàn bộ quá trình từ dược liệu đến sản phẩm, liên kết chặt chẽ các thành phần đánh dấu kiểm soát chất lượng, hiệu quả của TĐD.

Để cụ thể, Q-marker phải là thành phần hóa học: (1) là nội tại trong dược liệu hoặc hình thành trong quá trình chế biến; (2) chất đặc trưng cho dược liệu mà không phải từ các dược liệu khác; (3) đã rõ cấu trúc hóa học và hoạt tính sinh học; (4) có thể định tính và định lượng; (5) tốt nhất là đại diện cho vị thuốc có vai trò là quân (Jun) trong bài thuốc, nhưng cũng xem xét đến các vị thần (Chen), tá (Zuo), sứ (Shi).

**5 Kỹ thuật phân tích để điều tra Q-Marker**

**5.1 Sắc ký**

5.1.1 Sắc ký khí (GC)

GC, sử dụng các cột mao quản, với khí đóng vai trò là pha động, thích hợp cho việc phân tích các hợp chất dễ bay hơi. Trong lĩnh vực TĐD, GC đã trở thành một kỹ thuật quan trọng để định tính, phát hiện tạp chất, phân tích tinh dầu, phân tích dư lượng dung môi, phân tích thuốc *in vivo*,… , có tầm quan trọng đối với việc kiểm soát chất lượng và thuốc an toàn của TĐD.

5.1.2 HPLC

HPLC là loại sắc ký được sử dụng phổ biến nhất với độ phân tách cao, hiệu quả, độ nhạy cao, tốc độ phân tích nhanh và phạm vi ứng dụng rộng. TĐD và bài thuốc được đặc trưng bởi đa thành phần, hàm lượng thấp của các hoạt chất, lý tính và hóa tính khác nhau của từng thành phần, và hầu hết nhạy cảm với môi trường (chẳng hạn như nhiệt độ, pH, *v.v.* ). Những đặc điểm này làm cho nó đặc biệt phù hợp cho việc phân tích bằng HPLC.

**5.2 Phổ khối (MS)**

MS sử dụng điện trường hoặc từ trường để tách các ion chuyển động theo tỷ lệ khối lượng-điệ tích, từ đó được phát hiện và phân tích. Kỹ thuật MS có thể phân tích mẫu trực tiếp ở áp suất khí quyển, quá trình phát hiện rất đơn giản và nhanh chóng, không cần thao tác xử lý nào khác, đáp ứng nhu cầu phát hiện nhanh. Sau hơn 100 năm phát triển, đã có nhiều loại máy MS. Máy phân tích tứ cực (Q), máy phân tích bẫy ion (IT), máy phân tích ba tứ cực (QQQ) và máy phân tích Q-Trap để phân tích MS phân giải thấp với chi phí tương đối thấp. Phân tích QQQ có thể được sử dụng để định lượng các hợp chất đã biết và có thể cung cấp khối lượng phân tử tương đối và thông tin các mảnh thứ cấp. Nó thường được sử dụng để sàng lọc và xác định các chất chuyển hóa thuốc, nhưng nó không thể giải thích thông tin cấu trúc cụ thể cho các hợp chất chưa biết. Máy phân tích Orbitrap (bẫy ion theo quỹ đạo), máy phân tích TOF (thời gian bay) và máy phân tích cộng hưởng cyclotron sử dụng phép biến đổi Fourier (FT-ICR) có thể được phân loại là MS độ phân giải cao với độ phân giải cao hơn (nó có thể đạt tới hàng chục triệu), phù hợp với phân tích chính xác trọng lượng phân tử và cấu trúc thứ cấp của các hợp chất. Đồng thời, MS độ phân giải cao vượt trội trong phân tích định lượng các hợp chất, nhưng giá và chi phí bảo trì của máy cho độ phân giải cao cao.

**5.3 Sắc ký-MS**

**5.3.1 GC-MS**

GC kết hợp với MS có thể đạt được độ phân giải cao và độ nhạy đảm bảo phát hiện các hợp chất ở nồng độ thấp. Cơ chế ion hóa EI có độ biến thiên từ dụng cụ đến dụng cụ tối thiểu và cho độ lặp lại cao và các mảnh đặc trưng, ​​cho phép sử dụng phổ khối để xác định cấu trúc hóa học. Có sẵn thư viện hợp chất miễn phí hoặc thương mại cho phép nhận dạng hợp chất mà không cần sử dụng chất chuẩn. So với các nền tảng phân tích khác, việc xác định các hợp chất tương đối dễ dàng bằng GC-MS, bởi vì phổ khối của mỗi hợp chất duy nhất có thể là thu được một cách nhất quán. Điều này cũng dẫn đến thiếu sót không thể tránh khỏi, rất khó để xác định các thành phần nếu chúng bị thiếu trong thư viện hoặc không thể so sánh với các tiêu chuẩn.

**5.3.2 LC-MS**

LC-MS đã trở thành kỹ thuật phân tích thống trị. Mẫu không yêu cầu xử lý như GC-MS. Với sự ra đời của UPLC, thời gian phân tích, công suất cực đại đã được cải thiện đáng kể, và cung cấp ion hóa tốt hơn và ít chồng chéo quang phổ hơn. So với các phương pháp phân tích khác, nó có độ nhạy cao, và các chất được phát hiện nhiều hơn. Khó khăn trong việc xác định các hợp chất là nhược điểm lớn của nó. Vì đặc tính khác nhau của các cột LC và thiết kế của máy quang phổ khối, không giống như GC-MS, thời gian lưu và phổ khối phân ly do va chạm là khác nhau giữa các các hệ thống khác nhau, do đó, không có thư viện quang phổ khối ghép nối.

**5.4 Phổ hồng ngoại gần (NIRS)**

Vùng hồng ngoại gần (NIR) là vùng sóng điện từ nằm giữa ánh sáng khả kiến ​​và vùng hồng ngoại giữa. NIRS có lợi thế không thể so sánh về tốc độ phân tích bởi vì nó chỉ cần thu thập thông tin NIR của các mẫu để nhận ra chất lượng phân tích các mẫu mà không cần tiền xử lý phức tạp. NIRS có lợi thế là hoạt động đơn giản, nhanh chóng, không phá hủy chất, bảo vệ môi trường và giá thấp. Ngoài ra, nó không chỉ được sử dụng để phân biệt nhanh chóng tính xác thực của TĐD với hình dạng tương tự, mà còn để xác định nguồn gốc của TĐD. Nó cũng là một phương pháp lý tưởng để định tính TĐD. Hiện tại, NIRS đã được sử dụng để xác định tính xác thực và nguồn gốc của Hà thủ ô đỏ, Tiền hồ, Tam thất và các TĐD khác.

**5.5 Cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)**

NMR là một công cụ phân tích được sử dụng rất phổ biến trong lĩnh vực TĐD, thường được sử dụng để phân biệt các loại hình canh tác và năm phát triển của TĐD, đánh giá độ tinh khiết, xác định thành phần hóa học và đánh giá dược lực học. Các mẫu có thể được phân tích trực tiếp mà không cần tiền xử lý, không tác động vào mẫu và mẫu có thể tái sử dụng. Hơn nữa, cơ sở dữ liệu toàn diện và ngày càng lớn để phân tích định tính và định lượng. Mặc dù là một công cụ ưu việt, nhược điểm lớn của NMR là độ nhạy thấp và hạn chế các chất để phát hiện.

**5.6 Công nghệ mũi và lưỡi điện tử**

TĐD thường có mùi đặc biệt. Với các mùi và thay đổi khác nhau, các TĐD khác nhau có thể được phân biệt và xác định sự suy giảm hoặc pha trộn của nó. Ngoài mùi đặc biệt của nó, một số TĐD cũng có hai hoặc nhiều loại hương vị. Điều này làm hạn chế tính khách, dễ bị cản trở và gây ra lỗi nhận dạng khi phân biệt mùi và vị của TĐD khi bị làm giả. Cảm quan là một trong những chỉ tiêu đánh giá TĐD. Nó chủ yếu phụ thuộc vào đánh giá chủ quan, mà rất khó để chuẩn hóa. Dựa trên những lợi thế của hóa học và dữ liệu lớn phân tích, công nghệ cảm biến mới, bao gồm mũi điện tử và lưỡi điện tử, ngày càng trở nên quan trọng trong việc đánh giá chất lượng của TĐD. Những công nghệ này mô phỏng các chức năng của các cơ quan cảm giác thực sự của con người theo nguyên tắc làm việc của con người hoặc vị giác và khứu giác của động vật, bằng cách sử dụng công nghệ cảm giác trí tuệ nhân tạo. Tần giao đã được  đánh giá nguồn gốc và chất lượng của nó bằng công nghệ lưỡi điện tử. Các hương vị của các mẫu được xác định một cách khách quan bằng cách xác định chiết xuất của Tần giao từ các nguồn khác nhau. Đồng thời, dịch chiết Tần được xác định bằng HPLC và kính hiển vi được sử dụng để thẩm định. Kết quả từ lưỡi điện tử phù hợp với kết quả của HPLC và kính hiển vi. Công nghệ này không chỉ có thể làm giảm độ mờ và không chính xác của đánh giá cảm quan của con người về hương vị của TĐD, mà còn cải thiện hiệu quả và độ chính xác của nhận dạng, cung cấp một cách tiếp cận mới để đánh giá chất lượng TĐD.

Nguồn: **Analytical strategies for the discovery and validation of quality-markers of traditional Chinese medicine**

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711319304817?via%3Dihub>

Người dịch: **Nguyễn Thị Thúy An**