

基于代谢组学技术的中药复方药效物质基础与作用机制研究

谢 静^{1,2}, 李云鹃^{1,2}, 缪兴龙^{1,2}, 蔡 楠^{1,2}, 周洪浩^{1,2}, 辛 辰^{1,2}, 何 毅^{1,2*}, 周桂荣^{1,2*}

1. 天士力控股集团有限公司研究院 现代中药开发中心, 天津 300410

2. 天士力制药集团股份有限公司 创新中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410

摘要: 中药复方作为中医临床用药最广泛的形式, 其药效物质基础和作用机制的科学阐释成为全面揭示中医药实用价值进而实现中药现代化的关键。代谢组学技术始于20世纪90年代中期, 旨在利用现代科学技术研究生物体系在受到刺激或干扰后, 内源性代谢物组的变化或随时间的变化规律, 以代谢物组分析为基础, 借助高通量检测和多元化数据处理手段, 整合多维生物信息系统, 阐明中药复方的药效物质基础和作用机制。综述了最新代谢组学技术的研究进展及在中药复方药效物质基础和作用机制研究中的应用情况, 并对代谢组学技术未来发展趋势进行展望。

关键词: 代谢组学; 中药复方; 药效物质基础; 作用机制; 生物标记物

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 07-1439-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.044

Research on effective substances and mechanism of traditional Chinese medicine prescriptions based on metabolomics technology

XIE Jing^{1,2}, LI Yunjuan^{1,2}, MIAO Xinglong^{1,2}, CAI Nan^{1,2}, ZHOU Honghao^{1,2}, XIN Chen^{1,2}, HE Yi^{1,2}, ZHOU Guirong^{1,2}

1. Modern Chinese medicine development center, Research Institute, Tianshili Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. State Key Laboratory for innovation of key technologies of traditional Chinese medicine, Tianshili Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions is the most extensive form in clinical practice for traditional Chinese medicine, and its effective substances and mechanism is key to achieve modernization and comprehensively reveal the essence of traditional Chinese medicine theory. Metabolomics began in the mid-1990s with the aim of using modern science and technology to probe into the endogenous metabolites changes and time-dependent discipline after stimulation or interference in biological systems. It clarifies effective substances and mechanism based on metabolite analysis, high-throughput detection, diversity data processing and systematic information integration. In this paper, we reviewed metabolomics technology development in recent years and its application in effective substances and mechanism of TCM prescriptions research. Meanwhile, modernization research and the future trend were also discussed.

Key words: metabolomics; traditional Chinese medicine prescriptions; effective substances; mechanism; biomarkers

中药复方是以“方从法出,法随证立”为主要立方思路,中医“七情合和”为基本用药原则,依据“药有个性之特长,方有合群之妙用”的用药理念,按照“君臣佐使”关系配伍形成的复杂体系^[1-2]。作为传统中医临床治疗疾病的主要形式之一,在中医药临床应用中具有不可或缺的重要地位。中药复

方对众多疾病的临床效果不容争辩,但其现代化研究长期处于缓慢发展阶段。其根本原因在于中药复方本身多组分、多靶点、整体性的复杂特点及现代科学研究技术条件、方法和思路的限制^[3-4]。为促进中药现代化应用发展,全面揭示中医辨证施治的本质,对中药复方的研究主要从药效物质基础、配

收稿日期:2020-01-26

基金项目:国家重大科技专项重大新药创制——中医药优势领域的创新中药关键技术开发研究(2017ZX09301005)

第一作者:谢 静(1989—),女,博士,研究方向为中药新药研发与作用机制研究。E-mail: xiejing20081225@126.com。

*通信作者:何 毅(1977—),女,博士,主要从事中药新药研发、中药现代化及国际法规与注册。E-mail: heyi@tasly.com

周桂荣(1977—),女,高级工程师,研究方向为中药新药研究与质量控制。E-mail: zhougr@tasly.com

伍规律、安全评价、作用机制及质量控制等方面开展。其中,中药复方药效物质基础和作用机制的研究不仅是中药复方研究的重点内容,也是中药现代研究的难点^[5-6]。自古以来,对中药复方的药效成分和作用机制的判断大多数情况来自于临床治疗实践中的经验和总结,缺少量化的科学依据。现代复方药效物质基础的研究方法,如:有效部位研究法^[7]、血清药物化学法^[8-9]、指纹图谱研究法^[10-11]、拆方研究法^[12-13]、高通量筛选技术法^[14-15]等常常忽略了中医药基本理论,具有一定的局限性。中药复方作用机制的研究盲目追求单一机制的药理模型及受到现代分子生物技术的局限等,没有体现出中药的整体综合性。因此,为了全面体现中医药整体观,明确中药复方药效物质基础及作用机制,迫切需要一个既符合中药方剂自身特点,又遵循中医药理论现代化研究的全新技术方法。

代谢组学是系统生物学的重要成员之一,是继基因组学、转录组学和蛋白组学之后发展起来的一门新兴组学技术^[16-17]。早在20世纪80年代,英国帝国理工大学Nicholson教授^[18]的课题组利用核磁共振技术分析大鼠的尿液,并于90年代末提出了代谢组学的概念。即代谢组学是生物体在病理生理刺激和遗传因素改变的条件下,从不同时间、不同方位定量检测其代谢变化,通过整个机体的系统代谢图谱来探讨基因功能调控机制的学科^[19]。代谢组学以系统生物学为理论基础,生物液体如尿液、血液和唾液,为主要研究对象,现代谱学分析为主要技术手段,对生物体内相对分子质量小于1 000的内源性代谢物进行系统化整合化分析,最终以明确机体因内外因素失衡导致生物体内变化本质为目的^[20-23]。近年来,常用的代谢组学检测技术有核磁共振、气质联用、液质联用、电泳质谱及等离子体质谱等^[24-25]。代谢组学“整体性、动态性、综合性”与中药复方“多组分、多靶点、多途径”特点及中医理论中的“整体综合”“辨证施治”具有密切的相似性^[26-27]。该技术手段在解决中医药关键科学问题研究中具有优势,为中医药现代化研究和发展提供了新的机遇和平台。

1 代谢组学:中医药研究的新桥梁

代谢组学应用于中药复方的现代化研究,使其从经验科学进入标准规范化的新纪元^[28]。在研究理念和方法方面,代谢组学技术与中药复方药效物质基础和作用机制的研究有着密不可分的相关性。代谢组学能够通过定性定量分析系统客观的评价

机体内小分子代谢物。当机体受到外源性和内源性刺激时,生物体内代谢网络被扰乱,细胞产生的代谢物种类、含量、比例发生改变,代谢物组可以多维分析机体对刺激的应答变化,从而判断机体所处的状态^[29]。这种整体综合的研究理念与中药复方药效物质“多成分、多靶点、多途径”发挥作用的特点及中医“辨证施治”“整理论”相互契合^[30]。中药复方进入机体后,其药效物质以原形成分或代谢物形式出现,可引起机体内源性代谢物组的变化。代谢组学技术可以快速筛选出中药复方中的药效成分并联合系统生物学方法寻找代谢物组中与疾病相关的生物标记物。通过分析引起变化和差异的原因,以“生化表型”的形式来阐明中药复方作用机制和作用靶点。由于代谢组学技术具有对机体无创伤、信息量大、操作简单、代谢产物通用、整体反映机体生理病理状态等特点^[31],目前已广泛应用在中医症候研究、疾病模型复制、中药作用机制、中药药效物质基础、中药方剂配伍规律、药物安全性评价、疾病诊治等领域^[32]。但是,由于其难以与其他组学整合,难以对所有代谢物进行定性和定量,无法准确判断代谢图谱的变化因素来源,且设备昂贵、专业性强、代谢数据库不完善的约束和限制,仍需要进一步探索和改善。21世纪初,我国Wang教授^[33]提出并建立了“中医方证代谢组学”,该方法旨在利用多维色谱质谱联用技术,发现与证候相关的生物标记物及代谢轮廓,并以此标记物及代谢轮廓为拟似靶标评价复方整体疗效。在复方对疾病治疗有效的前提下,利用血清药物化学方法分析口服方剂后体内直接作用物质,阐明内源性证候的生物标记物和外源性方剂成分的相关性及其调控互作网络,揭示中药复方药效物质基础、作用机制及配伍规律等问题。该方法成功地将中药、方剂、证候三者有机结合,为中药复方的研究开创了新局面^[34]。

2 中药复方物质基础研究

脑振宁颗粒主要用于治疗脑震荡和脑创伤后综合症,由地黄、当归、陈皮、丹参、酸枣仁、川芎、茯苓等11味中药组成。利用代谢组学和SystemsDock技术研究发现,当药黄素和隐丹参酮显示出高比例的蛋白质相互作用,可能是脑振宁颗粒对抗脑外伤的主要化学成分^[35]。灯盏生脉(DZSM)是一种中成药,在基于循证医学的慢性脑灌注不足(CCH)和痴呆症等脑血管疾病的治疗中具有显著的疗效,已广泛用于缺血性脑血管的恢复期疾病。通过代谢组

学和蛋白质组学的综合研究,共发现5种活性成分,其中4,5-咖啡酰奎尼酸和野黄芩苷具有调节谷氨酸能和GABA能突触的作用,提示可能是DZSM治疗与CCH相关的神经退行性疾病的潜在活性成分^[36]。基于代谢组学和生物信息学研究发现,中药血必净注射液治疗脓毒症大鼠的药效物质基础为羟基红花黄色素A、氧化芍药苷、蒿本内酯、丁烯基苯酞、丹酚酸A、阿魏酸等21个化学成分^[37]。蜜煎菖蒲方出自《回回药方》,由石菖蒲和番红花(西红花)组成,具有健脾化痰、活血化瘀的作用,对卒中后半身不遂、改善语言功能障碍具有良好的促进作用。利用UPLC-QTOF-MS联用技术发现,蜜煎菖蒲方中包括挥发性成分、有机酸类和萜类24种原型成分。在血清中,主要鉴定出西红花酸、番红花I,番红花苷K和番红花碱、谷甾醇、番红花醛、3-羟基-4-甲氧基苯甲酸和番红花苷G等化学成分^[38]。茵陈蒿汤是广泛用于治疗湿热眩晕综合征和肝病的经典中药配方,在茵陈蒿汤中发现了69个化合物,其中41个被吸收入血。利用中医方证代谢组学技术对尿液生物标志物和吸收成分进行相关性分析,确定2-乙基-2-己烯醛、异喹啉霉素、梔子苷、茵陈色原酮、新绿原酸、梅笠草醌和异鼠李素-3-葡萄糖苷等9种核心化合物是茵陈蒿汤功效的标志化学成分^[39]。生脉散是我国古代经典名方之一,在临床上可以明显改善认知功能。运用中医方证代谢组学技术对其治疗阿尔茨海默病(AD)的代谢物与药物入血成分进行相关性分析。结果表明,生脉散中8种化学成分与AD的治疗作用有着密切的联系,包括:五味子醇、异长春花苷、人参皂苷F1、20(R)-人参皂苷Rg3、当归酰五味子素Q、五味子酯D、当归酰五味子素H、五味子酯M2^[40]。开心散由菖蒲、远志、人参、茯苓组成,研究发现,开心散治疗AD的显效成分主要为:人参皂苷、去氢土莫酸、土莫酸、16-脱氧茯苓新酸B、丙二酰基人参皂苷Rc、乙酸苯酯等12个原型成分,以及与远志苷D、远志甾酮I、茯苓新酸E、远志甾酮II等有关的36个代谢产物^[41]。在传统中药复方肾气丸中发现28个与治疗肾阳虚证密切相关的药效物质基础,如3-表去氢土莫酸、大黄素没食子酸、黄芩苷、松苓新酸、尾叶香茶菜戊素等^[42]。六味地黄丸中与脑瘫生物标记物表达水平高度相关联的5个化学成分为莫诺苷、丹皮酚原苷、毛蕊花糖苷、没食子酸硫酸酯、脱水獐牙菜苷^[43]。Huang等^[44]采用基于MS/MS的代谢组学方法评价寒滞血瘀证代谢轮廓的变化及芍药逐瘀汤治疗作用,研究发

现,芍药苷是芍药逐瘀汤治疗寒滞血瘀证的主要生物活性成分。Chang等^[45]研究发现,中药复方气滞胃痛片的治疗胃肠疾病的主要药效成分包括柴胡属多糖、苦橙类黄酮素、苦橙精油和香附子类黄酮。Xie等^[46]发现六味地黄片是一个 β -葡萄糖醛酸酶抑制剂,筛选六味地黄片的生物活性成分包括马尿酸盐、染料木素、黄豆苷元、葡萄糖醛酸化合物等。

3 中药复方作用机制研究

当归补血汤是金元时期李东垣所创的益气补血方剂,多用于治疗劳倦内伤、气血双虚、阳浮于外之虚热证。利用UHPLC-Q-TOF-MS的代谢组学方法发现,当归补血汤通过调节缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的合成和降解,甘油磷脂代谢,原发性胆汁酸生物合成,牛磺酸和亚牛磺酸代谢,苯丙氨酸代谢,脂肪酸的合成和不饱和脂肪酸的生物合成,赖氨酸的生物合成等途径,提高机体对胰岛素的敏感性、调节糖和脂质代谢紊乱以及缓解炎症来改善2型糖尿病^[47]。胃热证是一种常见的中医证候,因火热炽盛、雍滞于胃所致。张璐等^[48]采用连续ig辣椒煎液制备胃热证大鼠模型,并运用核磁共振氢谱(¹H-NMR)代谢组学研究发现,左金丸可回调磷酸胆碱、肌酸、丝氨酸、谷氨酸、赖氨酸、乳酸、肌苷、次黄嘌呤水平,激活抗氧化、抗炎和能量代谢通路来治疗胃热证大鼠模型。刘少博等^[49]采用¹H-NMR代谢组学方法分析复方柴归方干预抑郁模型大鼠血清代谢物组的变化规律。经28 d治疗后,复方柴归方可降低血清中N-乙酰糖蛋白、葡萄糖、胆碱含量,升高异亮氨酸、肌酸、氧化三甲胺的含量。可能机制为通过调节机体糖代谢、氨基酸代谢、肠道微生物等代谢途径,使机体的能量代谢增加,神经递质水平升高,肠道菌群活动正常,从而发挥抗抑郁作用。AD是多因子影响的神经退行性疾病,利用超高效液相-质谱技术联合模式识别法和途径分析法对AD的代谢轮廓进行分析。研究表明,开心散通过影响亚油酸代谢、鞘脂类代谢、花生四烯酸代谢等,能显著提高由d-gal和AlCl₃引起的认知功能障碍,减轻海马组织病变异常,降低A β 1-40水平,提高Bcl-2和ChAT在海马区的表达^[50]。不稳定型心绞痛属于中医学的“胸痹”“心痛”病范畴,中医学认为其主要病因病机为“血瘀”,“气虚血瘀证”为其临床常见证候。参元益气活血胶囊可能对不稳定型心绞痛患者的脂类代谢、糖类代谢及蛋白质代谢层面均有作用,从而改善患者的中医症状积分,提高临床疗效^[51]。由黄芪、茯苓、党参、白术、法半夏、川

贝母、半枝莲、红豆杉等药组成。利用UPLC-HDMS技术平台研究发现,芪杉方可干预肺癌模型小鼠18个内源性代谢物的变化,涉及到嘧啶代谢、不饱和脂肪酸的生物合成、硒氨基酸代谢、磷酸戊糖途径、谷胱甘肽代谢、半胱氨酸和蛋氨酸代谢、甘氨酸丝氨酸苏氨酸代谢^[52]。Zhang等^[53]研究发现,消胀贴能够升高L-精氨酸水平,降低血清一氧化氮(NO)水平并减轻肝硬化的胃肠动力障碍。Zhao等^[54]结合血清脂质,血液流变学和代谢组学综合分析,血府逐瘀汤可以使27种差异代谢物出现向正常水平回调趋势,并迅速降低血清三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和全血粘度,改善心脏能量供应,减少磷脂过氧化物产生,维持多不饱和脂肪酸代谢平衡和调节氨基酸代谢。Zhang等^[55]运用核磁共振的代谢组学分析发现,防己黄芪汤治疗肾病综合征可以逆转13种异常代谢物水平,与整合药理学分析结果相结合,最终将防己黄芪汤治疗肾病综合征的核心靶标确定为丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢。二至丸具有滋补肝肾之功效,临床主治肝肾阴虚。Zhai等^[56]采用RPLC-Q-TOF/MS和HILIC-Q-TOF/MS的代谢组学方法与网络分析相结合策略,探索二至丸对肝肾阴虚证“疾病基因-途径蛋白-代谢物”的最短路径干预机制。结果表明,二至丸调节受干扰的花生四烯酸、L-精氨酸、睾酮、牛磺酸和氧代戊二酸代谢途径和CAV1和ACO1等衰老基因来预防肝肾阴虚证。子宫内膜异位症主要由活性内膜细胞种植在子宫内膜以外的位置而形成的一种妇科疾病。利用基于UPLC-Q-TOF-MS的尿液代谢组学研究发现,桂枝茯苓丸通过影响苯丙氨酸、酪氨酸代谢,柠檬酸循环等代谢途径治疗寒凝血瘀型子宫内膜异位症^[57]。采用超高效液相色谱(UPLC-G2Si-HDMS)结合多元统计分析方法对湿热性黄疸综合征的血清样本进行分析,确定茵陈蒿汤可调节甘油磷酸胆碱、L-乙酰肉碱、前列腺素E2、白三烯A4等12个生物标记物,涉及到甘油磷脂代谢、花生四烯酸代谢、类固醇激素生物合成、鞘脂代谢、糖基磷脂酰肌醇(GPI)-生物合成等代谢过程^[58]。采用基于UPLC-Q-TOF-HDMS的代谢组学技术,发现金匱肾气片治疗肾阳虚证主要通过调节牛磺酸和牛磺酸代谢、嘧啶代谢、酪氨酸代谢、色氨酸代谢、组氨酸代谢、类固醇激素生物合成。同时,IPA生物信息学分析结果发现了17种差异蛋白质和60种潜在的生物标志物,与 α -肾上腺素能信号传导、FGF信号传导有很强的相关性^[59]。除此之外,

还有其他学者对黄芪汤^[60]、葛根芩连汤^[61]、丹芪通脉片^[62]等中药复方在治疗肝胆疾病、循环系统、心脑血管系统疾病等相关作用机制进行了研究。

4 展望

尽管现阶段代谢组学面临着影响因素较多、设备昂贵、专业性强、代谢数据库不完善等限制和挑战^[63],但代谢组学技术在中医药研究领域已取得不可小觑的可喜成果。代谢组学技术在中药复方的药效物质基础、作用机制、配伍规律、安全性评价和质量控制等研究领域得到广泛应用。自2016年,随着刘昌孝院士^[64]“中药质量标志物”提出,中药现代化研究进入新纪元,需要我们密切关注中药有效性、物质基础和质量控制标志性成分的关联度。代谢组学技术可以从以下几个方面进行发展和改进:不断地更新和提高代谢组学的各种分析、检测技术、多元化统计学方法;不断地完善代谢组学的数据库信息,加强代谢组学的信息挖掘;促进代谢组学与各个组学之间整合;加强代谢组学分析结果在生物体内的验证等。同时,在中药复方研究探索的过程中需要思考几个问题:药物的剂型会影响机体对药物的吸收,如何选择合适的剂型进行中药复方的药效物质基础和机制研究,避免某些药效成分被忽略?中药药效物质基础从不同的角度和层次研究会出现不同的结果,如何正确选择一个切入点?怎样建立全面的系统方法和标准去评价中药复方对中医“证”的作用?如何突出中医药研究的特色?相信不久的将来,随着组学技术的不断更新和完善,能够为中医药现代化提供更多有效突破口和关键点,并且助力于中医药事业的现代化、规范化、生产化和国际化进程。

作为一门后基因时代的独立学科,代谢组学为中药复方药效物质基础及作用机制的研究提供了新的视角和方法,同时为中医药现代化发展开创了新的平台。传统的药理学方法从理论到技术上,都无法全面表达中药复方的药效物质基础和作用机制多成分、多层次、多靶点、多途径等非线性特征。机体的内源性物质与机体功能状态有着密不可分的关系。代谢组学具有全新的现代科学技术和与中医药研究相契合的整体思想,在一定程度上可以诠释中药复方的药效物质基础和作用机制,为中药复方研究和发展给予更好地理解 and 更大的机遇。

参考文献

- [1] Cao H X, Zhang A H, Zhang H M, et al. The application of metabolomics in traditional Chinese medicine opens

- up a dialogue between Chinese and Western medicine [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(2): 159-166.
- [2] 黄少东, 梁健芬, 陈月桥. 中药复方辨证治疗帕金森病的临床和实验研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(5): 1147-1150.
- [3] 张爱华, 孙 晖, 闫广利, 等. 中药有效性评价与药效物质基础发现 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016, 18(5): 719-723.
- [4] Wang M, Chen L, Liu D, et al. Metabolomics highlights pharmacological bioactivity and biochemical mechanism of traditional Chinese medicine [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 273: 133-141.
- [5] 刘昌孝. 对中药现代化及中药国际化发展的思考 [J]. *中国药房*, 2016, 27(11): 1441-1444.
- [6] 刘建勋, 孙明谦, 任钧国, 等. 中药复方功效物质基础的研究思路与方法 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2018, 20(4): 473-478.
- [7] 王 路, 周德勇, 蒋丽娟, 等. 决明子蒽醌吡喃酮类对照提取物中主要化学成分 UPLC-MS-*n* 分析及定值研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(10): 2102-2109.
- [8] 王喜军. 中药血清药物化学学科的形成及发展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2010, 12(4): 632-633.
- [9] 马飞祥, 薛培凤, 王媛媛, 等. 中药血清药物化学研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(7): 1265-1270.
- [10] 汪小莉, 刘 晓, 韩燕全, 等. 中药药效物质基础主要研究方法概述 [J]. *中草药*, 2018, 49(4): 941-947.
- [11] Liu X, Wang X L, Wu L, et al. Investigation on the spectrum-effect relationships of Da- Huang-Fu-Zi-Tang in rats by UHPLC-ESI-Q-TOF-MS method [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3): 606-612.
- [12] 梁小娜, 林 娟, 李 新, 等. 复方丹参片及其拆方对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力的改善作用和机制探讨 [J]. *中草药*, 2019, 50(12): 2884-2890.
- [13] 李 镇, 容悦莹, 王淑美, 等. 中药组方配伍的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(7): 223-226.
- [14] Liu L, Ma H Y, Tang Y P, et al. Discovery of estrogen receptor α modulators from natural compounds in Si-Wu-Tang series decoctions using estrogen-responsive MCF-7 breast cancer cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(1): 154-163.
- [15] 贺福元, 邓凯文, 曾姣丽, 等. 中药及复方全成分群快速高通量测定技术的现状及免疫芯片综合法 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(20): 3164-3168.
- [16] Kim S J, Kim S H, Kim J H, et al. Understanding metabolomics in biomedical research [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(1): 7-16.
- [17] Klassen A, Faccio A T, Canuto G A, et al. Metabolomics: definitions and significance in systems biology [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 965: 3-17.
- [18] Nicholson J K, Lindon J C, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [J]. *Xenobiotica*, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [19] Xu E Y, Schaefer W H, Xu Q W. Metabolomics in pharmaceutical research and development: metabolites, mechanisms and pathways [J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2009, 12(1): 40-52.
- [20] Misra B B, Mohapatra S. Tools and resources for metabolomics research community: a 2017-2018 update [J]. *Electrophoresis*, 2019, 40(2): 227-246.
- [21] Broholm S L, Gramsbergen S M, Nyberg N T, et al. Potential of *Sorbus* berry extracts for management of type 2 diabetes: Metabolomics investigation of ^1H NMR spectra, α -amylase and α -glucosidase inhibitory activities, and *in vivo* anti-hyperglycaemic activity of *S. norvegica* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 242: 112061.
- [22] Wang J, Xu W J, Zhao H H, et al. Identification of potential plasma biomarkers and metabolic dysfunction for unstable angina pectoris and its complication based on global metabolomics [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): BSR20181658.
- [23] Xie D H, Luo Y C, Xiong X Y, et al. Study on the potential biomarkers of maternal urine metabolomics for fetus with congenital heart diseases based on modified gas chromatograph-mass spectrometer [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1905416.
- [24] Emwas A H, Roy R, McKay R T, et al. NMR spectroscopy for metabolomics research [J]. *Metabolites*, 2019, 9(7): E123.
- [25] Khamis M M, Adamko D J, El-Anead A. Mass spectrometric based approaches in urine metabolomics and biomarker discovery [J]. *Mass Spectrom Rev*, 2017, 36(2): 115-134.
- [26] Shan J, Cheng W, Zhai D X, et al. Meta-analysis of Chinese traditional medicine bushen Huoxue prescription for endometriosis treatment [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 5416423.
- [27] Dong Y, Chen H W, Gao J L, et al. Bioactive ingredients in Chinese herbal medicines that target non-coding RNAs: promising new choices for disease treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 515.
- [28] Zhang A H, Sun H, Wang Z G, et al. Metabolomics: towards understanding traditional Chinese medicine [J]. *Planta Med*, 2010, 76(17): 2026-2035.
- [29] Wang X J, Ren J L, Zhang A H, et al. Novel applications of mass spectrometry-based metabolomics in herbal medicines and its active ingredients: Current evidence

- [J]. Mass Spectrom Rev, 2019, 38(4/5): 380-402.
- [30] Qiu S, Zhang A H, Sun H, et al. Overview on metabolomics in traditional Chinese medicine [J]. World J Pharmacol, 2014, 3(3): 33.
- [31] Michelena J, Alonso C, Martínez-Arranz I, et al. Metabolomics discloses a new non-invasive method for the diagnosis and prognosis of patients with alcoholic hepatitis [J]. Ann Hepatol, 2019, 18(1): 144-154.
- [32] 杨延泽, 邓毅, 杨秀娟, 等. 代谢组学在中医药领域应用现状 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(1): 132-135.
- [33] Wang X J, Zhang A H, Sun H. Future perspectives of Chinese medical formulae: chinmedomics as an effector [J]. OMICS, 2012, 16(7/8): 414-421.
- [34] 张爱华, 孙晖, 闫广利, 等. 中医方证代谢组学——中医药研究的新策略 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 569-576.
- [35] Cao J H, Duan Y H, Liu Y Z, et al. Metabolomics coupled with SystemsDock reveal the protective effect and the potential active components of Naozhenning granule against traumatic brain injury [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 246: 112247.
- [36] Sheng N, Zheng H, Li M, et al. 4, 5 caffeoylquinic acid and scutellarin, identified by integrated metabolomics and proteomics approach as the active ingredients of Dengzhan Shengmai, act against chronic cerebral hypoperfusion by regulating glutamatergic and GABAergic synapses [J]. Pharmacol Res, 2020, 152: 104636.
- [37] 师莹莹. 基于代谢组学和生物信息学的血必净注射液治疗脓毒症的药效学及机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [38] 刘菁菁. 基于化学物质组和药物代谢组研究蜜煎菖蒲方防治缺血性脑卒中的配伍机制 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2019.
- [39] Sun H, Zhang A H, Yang L, et al. High-throughput chinmedomics strategy for discovering the quality-markers and potential targets for Yinchenhao decoction [J]. Phytomedicine, 2019, 54: 328-338.
- [40] Zhang A H, Yu J B, Sun H, et al. Identifying quality-markers from Shengmai San protects against transgenic mouse model of Alzheimer's disease using chinmedomics approach [J]. Phytomedicine, 2018, 45: 84-92.
- [41] Chu H, Zhang A H, Han Y, et al. Metabolomics approach to explore the effects of Kai-Xin-San on Alzheimer's disease using UPLC/ESI-Q-TOF mass spectrometry [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016, 1015/1016: 50-61.
- [42] Zhou X H, Zhang A H, Wang L, et al. Novel chinmedomics strategy for discovering effective constituents from ShenQiWan acting on Shen Yang Xu syndrome [J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(8): 561-581.
- [43] 李秋菊, 王萍, 王美佳, 等. 基于中医方证代谢组学技术的六味地黄丸干预脑瘫大鼠模型研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(10): 1684-1696.
- [44] Huang X C, Su S L, Duan J N, et al. Effects and mechanisms of Shaofu-Zhuyu decoction and its major bioactive component for Cold - Stagnation and Blood - Stasis primary dysmenorrhea rats [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 186: 234-243.
- [45] Chang X, Wang S, Bao Y R, et al. Multicomponent, multitarget integrated adjustment - Metabolomics study of Qizhiweitong Particles curing gastrointestinal motility disorders in mice induced by atropine [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 189: 14-21.
- [46] Xie B G, Zhang Z R, Gong T, et al. Application of metabonomic strategy to discover an unreported active ingredient in LiuWeiDiHuang Pills suppressing beta-glucuronidase [J]. Anal Bioanal Chem, 2015, 407(2): 609-614.
- [47] 孙丽丽, 白海英, 郑文惠, 等. 基于UHPLC-Q-TOF-MS的当归补血汤治疗2型糖尿病小鼠的代谢组学研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 636-644.
- [48] 张璐, 巫圣乾, 王淑美, 等. 左金丸干预大鼠胃热证的¹H-NMR代谢组学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(1): 80-84.
- [49] 刘少博, 许腾, 高耀, 等. 基于¹H-NMR代谢组学复方柴胡汤干预抑郁模型大鼠血清代谢物规律分析 [J]. 中草药, 2019, 50(1): 97-103.
- [50] Wang X J, Zhang A H, Kong L, et al. Rapid discovery of quality-markers from Kaixin San using chinmedomics analysis approach [J]. Phytomedicine, 2019, 54: 371-381.
- [51] 仇盛蕾, 孙博, 颜贤忠, 等. 参元益气活血胶囊对不稳定型心绞痛患者代谢组学的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(8): 921-926.
- [52] 隋雨桐, 迟文成, 姜家康. 基于代谢组学探讨芪杉方对肺癌模型小鼠的调控机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(5): 423-429, 440.
- [53] Zhang K, Zhang Y T, Li N N, et al. An herbal-compound-based combination therapy that relieves cirrhotic ascites by affecting the L-arginine/nitric oxide pathway: a metabolomics-based systematic study [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 241: 112034.
- [54] Zhao Y H, Nie S S, Yi M, et al. UPLC-QTOF/MS-based metabolomics analysis of plasma reveals an effect of Xue-Fu-Zhu-Yu Capsules on blood-stasis syndrome in CHD rats [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 241: 111908.
- [55] Zhang W N, Yang L, He S S, et al. Metabolomics coupled with integrative pharmacology reveal the protective effect

- of FangjiHuangqi Decoction against adriamycin-induced rat nephropathy model [J]. J Pharm Biomed Anal, 2019, 174: 525-533.
- [56] Zhai Y Y, Xu J, Feng L, et al. Broad range metabolomics coupled with network analysis for explaining possible mechanisms of Er-Zhi-Wan in treating liver-kidney Yin deficiency syndrome of traditional Chinese medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 234: 57-66.
- [57] Wu X H, Zhao C, Zhang A H, et al. High-throughput metabolomics used to identify potential therapeutic targets of Guizhi Fuling Wan against endometriosis of cold coagulation and blood stasis [J]. RSC Adv, 2018, 8(34): 19238-19250.
- [58] Sun H, Yang L, Li M X, et al. UPLC-G2Si-HDMS untargeted metabolomics for identification of metabolic targets of Yin-Chen-Hao-Tang used as a therapeutic agent of dampness-heat jaundice syndrome [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2018, 1081/1082: 41-50.
- [59] Zhang A H, Zhou X H, Zhao H W, et al. Metabolomics and proteomics technologies to explore the herbal preparation affecting metabolic disorders using high resolution mass spectrometry [J]. Mol Biosyst, 2017, 13(2): 320-329.
- [60] Song Y N, Zhang G B, Lu Y Y, et al. Huangqi decoction alleviates dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis: an analysis of bile acids metabolic mechanism [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 189: 148-156.
- [61] Zhang Q Y, Xu G L, Li J, et al. Metabonomic study on the plasma of streptozotocin-induced diabetic rats treated with Ge Gen Qin Lian Decoction by ultra high performance liquid chromatography - mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 120: 175-180.
- [62] Yan B P, Deng Y P, Hou J J, et al. UHPLC-LTQ-Orbitrap MS combined with spike-in method for plasma metabonomics analysis of acute myocardial ischemia rats and pretreatment effect of Danqi Tongmai Tablet [J]. Mol Biosyst, 2015, 11(2): 486-496.
- [63] 吕 尚, 杨世林, 饶 毅, 等. 代谢组学及其相关技术在中药研发领域的应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21): 4182-4191.
- [64] 刘昌孝. 发展中药质量标志物(Q-marker)理论方法和策略, 研究提升中药科学技术水平 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 185-186.