

【综述】

基于代谢组学的中药药效评价、药效物质发现及作用机制研究进展

郭思凡, 蔡莹, 张爱华*

黑龙江中医药大学, 中药材GAP研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 中药药效物质及作用机制等中药有效性相关问题的科学阐释是解决制约中药现代化发展的有效途径。代谢组学与中医药的整体观、辨证论治特征相契合, 以其高通量、整体性的研究特性高效解析中药整体药效作用过程。将中医药理论与代谢组学技术有机融合, 可为深层次阐明中药的有效性、物质基础、作用机制等科学问题提供关键技术。综述了代谢组学方法解决中药药效评价与药效物质研究的具体实践, 并对代谢组学策略的未来发展方向进行展望。

关键词: 代谢组学; 中药; 药效评价; 药效物质基础; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 11-2338-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.023

Research advance in efficacy evaluation, active substances and action mechanism of traditional Chinese medicine based on metabonomics

GUO Sifan, CAI Ying, ZHANG Aihua

Chinese Medicinal Materials GAP Site, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: The scientific explanation of the issues related to the effectiveness of traditional Chinese medicine, such as efficacy evaluation, active substances and action mechanism, is the key problem restricting the modernization of traditional Chinese medicine. Metabonomics is in line with the overall view of traditional Chinese medicine, the characteristics of syndrome differentiation and treatment, with its high-throughput and holistic research characteristics to efficiently analyze the overall pharmacodynamic process of traditional Chinese medicine. Organic integration of traditional Chinese medicine theory and metabonomics technology can provide technical support for deep-seated elucidation of scientific problems such as traditional Chinese medicine effectiveness, material basis, and mechanism of action. Therefore, this paper reviews the specific practice of metabolomics methods to solve the pharmacodynamic evaluation and pharmacodynamic substance research of traditional Chinese medicine, and looks forward to the future development direction of metabolomics strategies.

Key words: metabonomics; traditional Chinese medicine; efficacy evaluation; pharmacodynamic material basis; mechanism of action

中医药作为我国独特的卫生资源在新型冠状病毒引起的重大疫情中彰显其疗效优势与治疗特点^[1]。然而,与所有的传统医学一样,中医药也面临着严峻的现实挑战,由于现代有效科学技术手段缺位与不足,制约了中医药在世界范围内的发展与广泛应用。因此,建立沟通中医药与现代医学这两种科学体系的桥梁成为现代生命科学领域的重要命

题^[2-3]。代谢组学使中医药与现代医学之间的联系渐为紧密。代谢组学技术在心血管、帕金森病、癌症^[4-7]等各种疾病生物标志物挖掘等方面卓有成效^[8-9]。代谢组学作为功能基因组学的一种方法被提出,但研究人员发现其在评估机体表型代谢物时贡献极大^[10]。它以生物系统中的代谢产物为分析对象,以高通量、高灵敏度、高分辨率的现代仪器分

收稿日期: 2022-07-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81973745)

第一作者: 郭思凡,女,硕士研究生,研究方向为中药药效及物质基础。E-mail: 1965412139@qq.com

*通信作者: 张爱华,研究员,博士生导师,主要研究方向为中药药效及物质基础。E-mail: aihuatcm@163.com

析方法为手段,结合模式识别等化学计量学方法,分析生物体系受刺激或扰动后,其代谢产物的变化或其随时间的变化规律^[11-13],实验流程见图1。

中药在经生物系统代谢后,形成的体内代谢物组包括:药物中的原型成分、药物代谢产物及药物与系统内物质形成的新成分。体内微环境影响代谢通路中内源性物质表达形式及程度,从代谢水平决定机体健康或疾病状态^[14]。不同的代谢途径在许多层面上发散和汇聚,因此,不同代谢途径的改变或同一代谢途径不同改变都意味着迥然不同的代谢命运^[15],同时代谢通路间因代谢中间体交互作用而构成了复杂的代谢网^[16]。体内中药复方成分代谢物组通过多靶点、多系统综合干预人体内源性代谢物组来治疗疾病^[17],从而发挥中药的疗效。同时代谢组学方法能够通过特异性比较机体代谢图谱的变化情况,在中医药理论指导下多角度、多层次地研究中药及其复方,揭示产生药效的物质基础^[18-19],并且提供有关细胞、组织和相关机制的信息,追溯机制本源^[20-21],为中药现代化研究与国际化发展提供关键技术手段。

本文通过综述近几年发表的文献,对代谢组学在中药药效评价、药效物质基础发现及作用机制等方面的应用进行了阐述,以助力中医药与代谢组学的有机融合。

1 代谢组学应用于中药药效评价

有效性是中药的根本属性,而中药有效性评价也是挖掘和揭示中医药治疗优势的前提,更是明确

药效物质基础的必然要求^[22-23]。代谢组学技术可为中药药效评价研究带来新手段、新视角^[24]。

1.1 评价单味中药药效

吴蓓等^[25]运用非靶向代谢组学方法研究广陈皮在脾虚痰湿证治疗中的作用,发现87个脾虚痰湿证相关的差异代谢物。经广陈皮干预后,87个差异代谢物中大多数产生回调效果,同时发现5条代谢通路,包括嘌呤代谢、亚油酸代谢、组氨酸代谢、类固醇激素生物合成及胆汁分泌。

Li等^[26]利用血清代谢组学策略研究辣木叶治疗便秘小鼠的药效,发现辣木叶可显著逆转20种代谢物,与番泻叶和火麻仁的代谢特征相似,具有长效缓泻作用。Gao等^[27]运用代谢组学方法揭示了显齿蛇葡萄中二氢杨梅素可通过显著调节8种代谢物从而改善肝脏代谢来减轻肝损伤,代谢通路中受影响最大的是谷胱甘肽代谢、嘧啶代谢和色氨酸代谢。

菟丝子具有补益肝肾、固精缩尿的功效,常用于肝肾不足、遗尿尿频、肾虚胎漏等症。Fan等^[28]基于运用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)法的多组学方法分析菟丝子对肾阳虚模型大鼠的保护作用。结果发现菟丝子可调节血浆、粪便、尿液中的70种差异代谢物,视黄醇代谢途径参与肾阳虚代谢。

1.2 评价中药复方药效

中药在临床应用中主要以复方的形式使用。中药复方是在中医基础理论的“辨证论治”基础上,

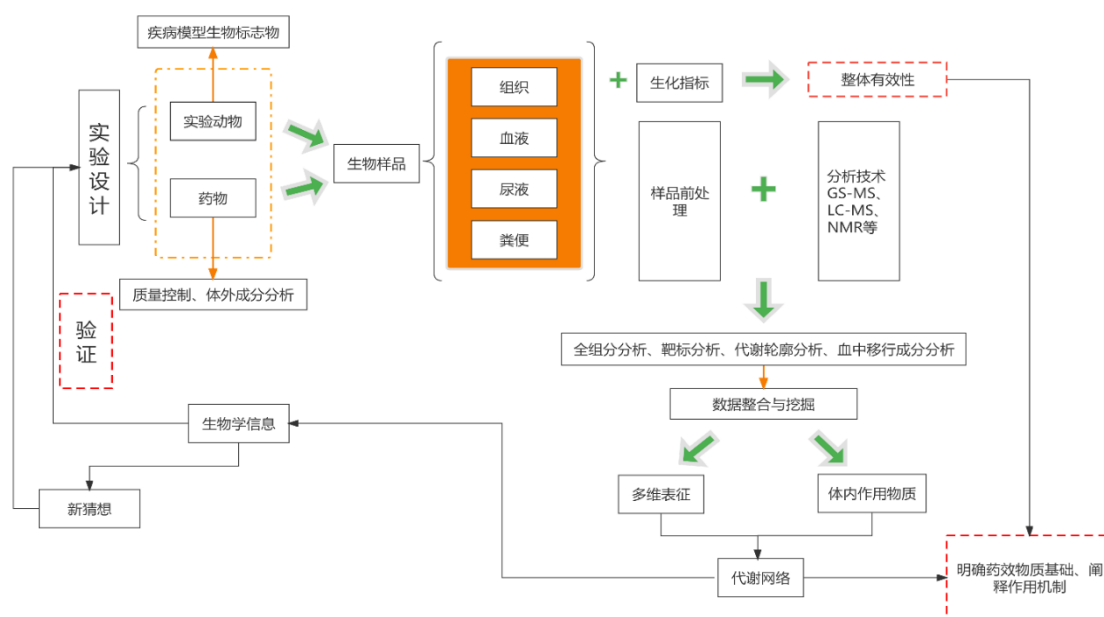


图1 代谢组学实验流程

Fig. 1 Flow chart of metabolomics experiments

在“君臣佐使”的基本框架下,结合“去性存用”“七情合和”“升降相因”等配伍形式构建出的复杂“组方系统”,进而发挥多组分、多靶点协同增效的作用效果,是对机体生化网络的整体调控^[29-30]。运用代谢组学开展中药方剂的整体疗效^[31],从分子层面揭示其特有体系,证明有效性与安全性。

尤心怡等^[32]运用血浆代谢组学技术对比给药补阳还五汤前后慢性炎症大鼠的内源性生物标记物群,发现补阳还五汤可使27个潜在生物标志物中的19个发生回调现象,并影响抗坏血酸和苦杏仁代谢、 α -亚麻酸代谢、甘油酯代谢等13条代谢通路。Lan等^[33]基于核磁共振氢谱(¹H-NMR)血浆代谢组学技术,发现左归饮和柴胡疏肝散联合应用可有效恢复围绝经期大鼠的代谢状态,可显著降低葡萄糖、甘油、三甲胺-N-氧化物、甜菜碱、谷氨酰胺、乙酰乙酸、蛋氨酸、糖蛋白、缬氨酸和亮氨酸的水平。丹栀逍遥散具有疏肝解郁的功效,可以用来治疗肝火旺盛、烦躁易怒以及食欲不振等病。Chen等^[34]使用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱法进行全局代谢组学分析,经多变量统计分析发现丹栀逍遥散可减轻慢性约束压力引起的血压升高和焦虑样行为。

2 代谢组学应用于中药药效物质基础研究

中药药效物质基础是指中药及其复方中含有的能够表达与临床作用相关的有效活性化学物质。因中药成分种类及数量繁多,且具有多靶点特征,中药药效物质基础具有相对动态性。同时,产地、炮制方法、采收及贮藏时间等外在因素均对中药组分产生影响。准确阐释中药药效物质基础是控制中药质量和安全性的关键因素^[35-36]。

2.1 单味药的药效物质基础

Yang等^[37]通过液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)、代谢组学结合多生物测定分析,发现槲皮素-葡萄糖苷、奎尼酸、三羟基二甲氧基黄酮和芦丁等多酚类物质是陈皮中潜在的抗氧化化合物。曾威等^[38]运用代谢组学分析广陈皮对高脂血症大鼠作用的代谢物靶点,通过构建入血成分与内源性生物标记物关联的数理模型,发现川陈皮素和5-去甲川陈皮素的葡萄糖醛酸代谢物是广陈皮防治高脂血症潜在的药效物质。Huang等^[39]采用代谢组学筛选并验证了去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱、异钩藤碱、钩藤碱、去氢毛钩藤碱和毛钩藤碱对肠系膜动脉有舒张作用。Ge等^[40]使用非靶向代谢组学结合分子对接的研究方法,发现黄芩苷是黄芩调节胆固醇生物

合成和鞘脂代谢途径发挥其治疗作用的主要成分。Suntivich等^[41]利用代谢组学分析飞洋草乙醇提取中3,5-二咖啡酰奎尼酸、槲皮素-3-O-鼠李糖苷、山柰酚-3-O-鼠李糖苷和木犀草素-7-O-葡萄糖苷是抗过敏活性化合物。

2.2 中药复方的药效物质基础

王喜军教授认为中药药效物质基础是指中药中所含有的能够表达药物临床疗效的化学成分总称^[42]。临床使用的中药方剂基于中医基础理论的配伍原则才可以发挥药效,同一种中药在不同配伍条件下在体内表达出不同的作用物质。因此王教授建立了“中药血清药物化学”研究方法和“中医方证代谢组学”研究方法,并据此发现和确定方剂的药效物质基础^[42-45]。随着各种开源数据库的增多,近年来利用数据库中的靶点与蛋白,结合网络药理学和分子对接技术,进而得到潜在活性成分的方法也得到了广泛应用。

王喜军教授团队基于中医方证代谢组学研究方法分析给药后的疾病模型大鼠内源性代谢生物标记物的变化,探究代谢通路为核心生物标记物的相关性,最终发掘其发挥治疗作用的潜在药效物质基础。基于此项技术,已经发现水晶兰苷、没食子酸、鸡矢藤苷、莫诺苷葡萄糖醛酸化产物、甜菊苷C、甜菊双糖苷,是男仕口服液治疗肾阳虚证的药效关键物质基础^[46];五味子木质素类成分和人参皂苷类成分(如 γ -五味子醇甲、五味子乙素、当归酰戈米辛H、五味子醇甲、人参皂苷Rk₃和戈米辛D等)为生脉散预防老年痴呆的药效物质基础^[47]。Kong等^[48]运用中药组学策略,将中药血清药物化学与代谢组学相结合,发现渴络欣中的黄芪甲苷、大黄素、大黄酸、大黄酚等化合物,是该药治疗糖尿病视网膜病变的核心有效成分。

邹钊等^[49]基于超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱质谱(UPLC-Q-Orbitrap-MS)技术表征青盐方的入血成分,并用分子对接计算入血成分与受体的结合能,确认水晶兰苷、车叶草苷、麦角甾苷、松果菊苷、 β -蜕皮甾酮、尿囊素、去乙酰基车叶草苷酸、甜菜碱、咖啡酸,这9种入血的原型成分是青盐方在体内发挥雌激素样作用的药效物质基础。

孙彩虹等^[50]利用UPLC-Q-TOF-MS和网络药理相结合的综合策略,探索发现连夏消痞颗粒中的橙皮苷、柚皮苷、木犀草苷、甘草苷、黄芩苷、6-姜辣素、黄连碱、表小檗碱、小檗碱、巴马汀等可能是治疗功能性消化不良潜在的药效物质基础。Liu等^[51]运用

代谢组学技术对贫血小鼠的代谢轮廓进行表征,发现17种与贫血相关的血清代谢差异物,给药后有13种代谢物水平发现明显改变,在整合网络药理学与分子对接技术下,发现麦芽素、淫羊藿素等8个成分为当归补血汤治疗贫血的活性成分。

3 基于代谢组学的中药作用机制探索

代谢组学技术具有整体性和动态性特点,借助该技术了解生物系统内已经发生的代谢反应,进而了解中药在体内的作用形式及作用机制。

3.1 代谢通路

Jiang等^[52]基于LC-MS代谢组学技术发现参通逐瘀汤通过丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢、花生四烯酸代谢途径抗类风湿性关节炎,通过显著抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路的表达调节炎症和免疫功能,进而发挥疗效。Mei等^[53]通过建立家兔给药骨石灵胶囊的血清代谢物谱,验证骨石灵胶囊主要通过调节磷脂代谢紊乱来治疗股骨头坏死。

赵琳儒等^[54]对柴芩宁神颗粒和艾司唑仑干预失眠大鼠体内的代谢通路进行对比研究,发现该中成药在代谢通路和回调生物标记物数目方面优于艾司唑仑,包括色氨酸代谢、甘油磷脂代谢、组氨酸代谢、血清素、犬尿氨酸等。Yang等^[55]运用非靶向代谢组学技术在代谢水平上探索红参提取物治疗2型糖尿病的作用机制。发现红参提取物可显著改善D-精氨酸和D-鸟氨酸代谢、D-谷氨酰胺和D-谷氨酸代谢、牛磺酸和亚牛磺酸代谢、精氨酸生物合成和色氨酸代谢通路,呈现回调趋势。

3.2 靶点、炎症因子

除直接影响代谢通路而发挥药效外,影响关键靶点表达、激活信号传导、调节炎症因子与基因、蛋白表达也可间接起到影响代谢通路的作用。药物靶点即药物与机体生物大分子的结合部位,探索关键靶点效用,分析中药成分对关键靶点的影响,以增加对其作用机制的深入了解。药物-靶点相互作用的识别是中药药效物质基础发现的重要过程,目前药物-靶标表征识别结果多为实验数据与数据库和网络服务器结合获得^[56]。

Guo等^[57]综合代谢组学和网络药理学技术研究中药新药芪苈风骨表颗粒免疫调节作用的作用机制。发现芪苈风骨表颗粒通过鞘脂信号通路,并作用于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(AKT1)、白细胞介素-6(IL-6)等靶点起到免疫调节作用。Zhu等^[58]揭示了香附子提取物对抗偏头痛的潜在机制,研究发现模型大鼠体内的3,4-二羟基苯基乙酸酯和3-(4-羟基苯基)

丙酮酸含量显著升高,而单胺氧化酶A和儿茶酚-O-甲基转移酶与上述2种生物标记物呈高度正相关,表明香附子提取物可能通过作用于这2个关键靶点进而发挥治疗效果。Yan等^[59]揭示泽泻可调控高脂血症小鼠6个关键靶点:白蛋白(ALB)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、基质金属蛋白酶9(MMP9)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ),进而达到降血脂作用。

Huang等^[60]发现嘌呤代谢是柴归颗粒抗抑郁的关键途径,增加抗炎细胞因子白细胞介素-2(IL-2)和白细胞介素-10(IL-10)水平,降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、促炎细胞因子IL-1 β 和IL-6水平来改善免疫功能。Li等^[61]借助代谢组学技术发现乌头汤可降低类风湿性关节炎大鼠血清中的TNF- α 和IL-6水平。Ling等^[62]在肠康方通过调节脑肠轴缓解肠易激综合征大鼠症状的基础上,进一步研究发现肠康方可调节结肠和海马中脑源性神经营养因子和5-羟色胺(5-HT)水平以及相关脑肠肽(BGP)通路基因的表达,通过5-HT-蛋白激酶A-环腺苷酸应答元件结合蛋白-脑源性神经营养因子(5-HT-PKA-CREB-BDNF)途径起作用。

3.3 肠道微生物代谢

人类肠道微生物组是个复杂的生态系统,可以调节人类宿主与其环境的相互作用^[63]。作为信号枢纽,肠道菌群将环境输入与遗传和免疫信号整合在一起,产生能够与宿主生理相互作用并在局部和远处触发反应的分子。宿主-微生物群串扰中的任何扰动都可能是发病机制的起始或强化因素,大量代谢物驱动宿主及其微生物组之间的串扰,以影响宿主的新陈代谢、免疫和对感染的反应^[64-65]。尽管肠道微生物组学与中医学形式不同,但两者具有探索生物系统与环境之间的整体规律的共同点。中医对肠道菌群的经验性治疗调节已有记载,例如使用传统草药调控肠道菌群结构^[66]或有意识地通过粪便微生物群移植等^[67]。

Shi等^[68]将16S核糖体RNA(16S rRNA)基因测序与代谢组学关联分析,发现食管癌前病变大鼠肠道菌群中纲芽孢杆菌、土里西杆菌属*Turicibacter*的表达减少,四物汤给药后上述菌群的丰度提高。进一步研究发现细菌丰度与胆汁酸合成与分泌的代谢途径密切相关。Hong等^[69]应用靶向代谢组学发现黄芪多糖抗非酒精性脂肪肝作用与肠道微生物群的调节以及血清和粪便中乙酸的增加有关。其

中脱硫弧菌属 *Desulfovibrio vulgaris* 可以调节脂质代谢的肝脏基因表达模式,特别是抑制肝脏脂肪酸合酶和CD36蛋白表达。Zou等^[70]的实验结果表明琼玉膏可通过改变细菌代谢物水平,增加醋酸和丁酸等短链脂肪酸和尿毒症毒素,抑制组蛋白去乙酰化酶的表达和活性来减轻顺铂诱导的急性肾损伤。

大麦叶作为中药的使用历史悠久,对肠道功能具有健康促进作用。Li等^[71]探讨了大麦叶肠道微生物代谢物对预防结肠炎的潜在调节作用。实验结果表明,膳食补充大麦叶可改善葡聚糖硫酸钠诱导的肠道微生物群失调,进一步导致微生物群衍生的嘌呤代谢物肌苷富集,激活人结肠上皮细胞中的PPAR γ 信号传导。形成肠道微生物群-肌苷-PPAR γ 轴,改善肠黏膜屏障功能。

4 结语与展望

代谢组学的整体性研究与中药作用整体观相一致,强调了多成分、多靶点、多层次的整体调节。目前的研究着重运用代谢组学技术证实单味药及中药复方的有效性^[72],包括产地及药用部位对单味药药效的影响、复方配伍规律研究、经典药对研究等。同时监测内源性物质和外源性药物的代谢变化,从而确定中药的药效物质基础,进而推测验证其作用机制,最后利用代谢物的终端信息寻找有效成分作用靶点,如男仕胶囊治疗肾阳虚证、丹荷颗粒治疗高脂血症和藤蓼降压方调控高血压肝阳上亢证大鼠等。尽管代谢组学技术在中医药研究领域的成果突出,在阐明中医证候的内在实质及复方整体疗效评价等方面具有重要应用价值^[73]。

但是代谢组学与中医药的融合仍处于不断发展及完善的阶段,因此代谢组学的应用还应注意以下3方面问题:(1)模型标准化,证候具有特定的外候和内涵,外候一致但并非内涵相同,证候的复杂性以及病症结合的普遍性也会使造模过程充满不确定性。模型标准化的建立以及疾病生物标志物的准确筛查与鉴定,直接影响后续的药效物质基础的探索与发现。(2)缺乏全方面研究技术对代谢物全谱进行全面分析,而且无法清除中药成分对内源性代谢组的干扰,同时检测过程中体外中药化学成分的盲目分离,极易造成假阳性或假阴性现象,给中药有效性研究带来不确定因素。(3)内源性物质和外源性中药复方成分复杂,对仪器的灵敏度、准确度要求较高,单一仪器的使用不能满足多种检测需求。且代谢组学、中药化学成分鉴定以及作用机制研究等各类数据库信息不全面,数据库之间算

法不同,不能进行联动使用,对最终结果的确定造成极大困扰。

未来代谢组学技术在中医药研究领域进行深入研究应着眼于以下3方面:(1)发展数字生物标志物,利用数学预测模型和人工智能技术开展模式识别分析,并建立标准化分析判断流程,阐明疾病生物标志物及其相关机制。(2)整合多种技术,如结合网络数据挖掘及分子对接、人工智能技术对中药成分进行代谢通路、作用靶点等综合分析,再结合代谢组学实验中获得的数据进行双向验证,提高结论准确性。同时进行多组学跨学科交叉研究,将代谢组学与蛋白组学、基因组学以及转录组学等进行整合,从而实现对中药有效性、药效物质基础和作用机制的深入研究。(3)多仪器联用技术是后续技术开发平台的核心,同时发展和完善可适用于不同样品的模式识别系统和数据提取分析系统,数据库进行信息联合,构建信息网络超级数据库,逐步建立代谢组学综合型研究平台,深度挖掘中医药科学内涵,以加速推进中医药现代化进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈 荷,唐 农,唐红珍,等.我国中医药产业化现状及中医药产业化政策研究综述[J].中国卫生产业,2020,17(14):195-198.
Chen H, Tang N, Tang H Z, et al. A review of TCM industrialization in China and TCM industrialization policies [J]. Chin Heal Indus, 2020, 17(14): 195-198.
- [2] Wang X, Sun H, Zhang A, et al. Potential role of metabolomics approaches in the area of traditional Chinese medicine: As pillars of the bridge between Chinese and western medicine [J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 55(5): 859-868.
- [3] 张爱华,王喜军.中医药的代谢组学研究[J].世界科学技术:中医药现代化,2013,15(4):643-647.
Zhang A H, Wang X J. Metabolomics study of traditional Chinese medicine [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2013, 15(4): 643-647.
- [4] Ussher J R, Elmariah S, Gerszten R E, et al. The emerging role of metabolomics in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(25): 2850-2870.
- [5] Shao Y, Le W. Recent advances and perspectives of metabolomics-based investigations in Parkinson's disease [J]. Mol Neurodegener, 2019, 14(1): 3.
- [6] Ni Y, Xie G, Jia W. Metabonomics of human colorectal

- cancer: New approaches for early diagnosis and biomarker discovery [J]. *J Proteome Res*, 2014, 13(9): 3857-3870.
- [7] Schmidt D R, Patel R, Kirsch D G, et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(4): 333-358.
- [8] Hicks L C, Ralphs S J, Williams H R. Metabonomics and diagnostics [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1277: 233-244.
- [9] Schrimpe-Rutledge A C, Codreanu S G, Sherrod S D, et al. Untargeted metabolomics strategies-challenges and emerging directions [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2016, 27(12): 1897-1905.
- [10] Zhang A, Sun H, Wang Z, et al. Metabolomics: Towards understanding traditional Chinese medicine [J]. *Planta Med*, 2010, 76(17): 2026-2035.
- [11] Lindon J C, Nicholson J K. Analytical technologies for metabonomics and metabolomics, and multi-omic information recovery [J]. *Trends Anal Chem*, 2007, 27(3): 194-204.
- [12] 杨改红, 任刚, 肖锡林, 等. 代谢组学在中药研究中的应用进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(33): 6582-6585.
- Yang G H, Ren G, Xiao X L, et al. Progress of metabonomics in TCM research [J]. *Prog Mod Biomed*, 2014, 14(33): 6582-6585.
- [13] 刘昌孝, 司端运, 万仁忠, 等. 代谢组学与天然药物和中药研究 [J]. *中国天然药物*, 2008(2): 82-88.
- Liu C X, Si D Y, Wan R Z, et al. Metabonomics in research of natural drugs and traditional Chinese medicines [J]. *Chin J Nat Med*, 2008(2): 82-88.
- [14] Metallo C M, Vander Heiden M G. Understanding metabolic regulation and its influence on cell physiology [J]. *Mol Cell*, 2013, 49(3): 388-398.
- [15] Pearce E L, Pearce E J. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence [J]. *Immunity*, 2013, 38(4): 633-643.
- [16] Pietzner M, Stewart I D, Raffler J, et al. Plasma metabolites to profile pathways in noncommunicable disease multimorbidity [J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 471-479.
- [17] 秦昆明, 王彬, 陈林伟, 等. 代谢组学在中药现代研究的应用与展望 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(16): 3010-3017.
- Qin K M, Wang B, Chen L W, et al. Application and prospect of metabonomics in modern Chinese medicine [J]. *China J Chin Mater Med*, 2014, 39(16): 3010-3017.
- [18] 毕跃峰, 王云雨, 张芳平, 等. 表观遗传学和代谢组学在中药研究中的应用 [J]. *中草药*, 2020, 51(19): 4837-4845.
- Bi Y F, Wang Y Y, Zhang F P, et al. Research progress on application of epigenetics and metabolomics in traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(19): 4837-4845.
- [19] 李春雨, 王张, 王平, 等. 基于代谢组学技术的中药效应物质基础及作用机制研究 [J]. *中草药*, 2013, 44(7): 918-922.
- Li C Y, Wang Z, Wang P, et al. Therapeutic material basis and action mechanism of Chinese materia medica based on metabonomic technology [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2013, 44(7): 918-922.
- [20] Griffin J L. Twenty years of metabonomics: So what has metabonomics done for toxicology? [J]. *Xenobiotica*, 2020, 50(1): 110-114.
- [21] Lao Y, Wang X, Xu N, et al. Application of proteomics to determine the mechanism of action of traditional Chinese medicine remedies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1): 1-8.
- [22] 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.
- Zhang A H, Sun H, Yan G L, et al. Evaluating effectiveness and discovering efficacy substances of traditional Chinese medicine [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2016, 18(5): 719-723.
- [23] 肖小河, 肖培根, 王永炎. 中药科学研究的几个关键问题 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(2): 119-123.
- Xiao X H, Xiao P G, Wang Y Y. Some key issues about scientific research on traditional Chinese medicine [J]. *China J Chin Mater Med*, 2009, 34(2): 119-123.
- [24] Buriani A, Garcia-Bermejo ML, Bosisio E, et al. Omic techniques in systems biology approaches to traditional Chinese medicine research: present and future [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(3): 535-544.
- [25] 吴蓓, 申梦园, 陈鸿平, 等. 基于代谢组学的广陈皮治疗脾虚痰湿证大鼠模型的研究 [J/OL]. *中国中药杂志*, 2022, doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20220218.701.
- Wu B, Shen M Y, Chen H P, et al. Spleen deficiency and phlegm dampness syndrome model in rats treated by *Citri Reticulatae Pericarpium* based on metabolomics [J/OL]. *China J Chin Mater Med*, 2022, doi:10.19540/j.cnki.cjcmm.20220218.701.
- [26] Li C, Li Z, Wu H, et al. Therapeutic effect of *Moringa oleifera* leaves on constipation mice based on pharmacodynamics and serum metabonomics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114644.
- [27] Gao J, Shi N, Guo H, et al. UPLC-Q-TOF/MS-based metabolomics approach to reveal the hepatotoxicity of emodin and detoxification of dihydromyricetin [J]. *ACS*

- Omega, 2021, 6(8): 5348-5358.
- [28] Fan R H, Liu C G, Zhang Z, et al. Metabolomics analysis of *Semen Cuscutae* protection of kidney deficient model rats using ultra high-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2022, 207: 114432.
- [29] 孙鑫, 钱会南. «神农本草经»中药理论体系框架研究(上) [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 1871-1874.
Sun X, Qian H N, Research on theory system framework of traditional Chinese medicine of Shennong Bencao Jing (Part I) [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30(6): 1871-1874.
- [30] 王杰, 隗鑫, 陈威, 等. 代谢组学技术在中药复方配伍规律研究中的应用 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1528-1539.
Wang J, Kui X, Chen W, et al. Application on metabolomics techniques in compatibility law of traditional Chinese medicine formulae [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(5): 1528-1539.
- [31] 贾伟, 蒋健, 刘平, 等. 代谢组学在中医药复杂理论体系研究中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(8): 621-624.
Jia W, Jiang J, Liu P, et al. Application of metabonomics in complicated theory system research of traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2006, 31(8): 621-624.
- [32] 尤心怡, 王文凤, 徐霞, 等. 基于UPLC-Q-TOF/MS的补阳还五汤抗慢性炎症大鼠血浆代谢组学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(4): 468-476.
You X Y, Wang W F, Xu X, et al. Metabonomics study of Buyang Huanwu Decoction against plasma of chronic inflammatory rats based on UPLC-Q-TOF/MS [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2022, 33(4): 468-476.
- [33] Lan J, Wu C, Liang W, et al. An effective treatment of perimenopausal syndrome by combining two traditional prescriptions of Chinese botanical drugs [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 744409.
- [34] Chen S, Hu J, Lu D C, et al. Metabolomic characteristics of spontaneously hypertensive rats under chronic stress and the treatment effect of Danzhi Xiaoyao Powder, a traditional Chinese medicine formula [J]. J Integr Med, 2022, 20(1): 73-82.
- [35] Zhang W J, Wang S, Kang C Z, et al. Pharmacodynamic material basis of traditional Chinese medicine based on biomacromolecules: A review [J]. Plant Methods. 2020, 16: 26.
- [36] 施繁莉, 吕慧侠, 张振海. 中药药效物质基础的相对动态性研究进展 [J]. 药学进展, 2021, 45(11): 855-861.
Shi F L, Lv H X, Zhang Z H, Progress of research on relative dynamics of the pharmacodynamic material basis of traditional Chinese medicines [J]. Prog Pharm Sci, 2021, 45(11): 855-861.
- [37] Yang M, Jiang Z, Wen M, et al. Chemical variation of Chenpi (*Citrus Peels*) and corresponding correlated bioactive compounds by LC-MS metabolomics and multibioassay analysis [J]. Front Nutr, 2022, 9: 825381.
- [38] 曾威, 罗艳, 黄可儿, 等. 广陈皮抗高脂血症的血清代谢组学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(1): 72-79.
Zeng W, Luo Y, Huang K E, et al. Serum metabolomics of hyperlipidemia intervened by *Citri Reticulatae Chachiensis Pericarpium* [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(1): 72-79.
- [39] Huang W, Zhang Z, Niu L, et al. Rapid discovery of potentially vasodilative compounds from *Uncaria* by UHPLC/Q-Orbitrap-MS based metabolomics and correlation analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2021, 206: 114384.
- [40] Ge P Y, Qi Y Y, Qu S Y, et al. Potential mechanism of *S. baicalensis* on lipid metabolism explored via network pharmacology and untargeted lipidomics [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 1915-1930.
- [41] Suntivich R, Songjang W, Jiraviriyakul A, et al. LC-MS/MS metabolomics-facilitated identification of the active compounds responsible for anti-allergic activity of the ethanol extract of *Xenostegia tridentata* [J]. PLoS One, 2022, 17(4): e0265505.
- [42] 王喜军. 中药药效物质基础研究的系统方法学——中医方证代谢组学 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 13-17.
Wang X J. Methodology for systematic analysis of in vivo efficacy material base of traditional Chinese medicine — chinmedomics [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(1): 13-17.
- [43] 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.
Zhang A H, Sun H, Yan G L, et al. Chinmedomics: a new strategy for research of traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(4): 569-576.
- [44] 苏红娜, 张爱华, 孙晖, 等. 中医方证代谢组学研究进展及其应用 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2018, 20(8): 1279-1286.
Su H N, Zhang A H, Sun H, et al. Research progress and application of chinmedomics [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2018, 20(8): 1279-1286.
- [45] 闫广利, 孙晖, 张爱华, 等. 中药血清药物化学研究概况及其理论和方法拓展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3406-3412.
Yan G L, Sun H, Zhang A H, et al. Progress of serum

- pharmacochemistry of traditional Chinese medicine and further development of its theory and method [J]. *China J Chin Mater Med*, 2015, 40(17): 3406-3412.
- [46] 张爱华, 刘琦, 赵宏伟, 等. 基于中医方证代谢组学的男仕口服液治疗肾阳虚证的物质基础与作用机理研究 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2016, 18(10): 1670-1683.
- Zhang A H, Liu Q, Zhao H W, et al. Study on material basis and mechanism of Menshi Oral Liquid in treating kidney yang deficiency syndrome based on metabolomics of TCM prescription [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2016, 18(10): 1670-1683.
- [47] 卢盛文, 孔玲, 初航, 等. 基于中医方证代谢组学的生脉散干预老年痴呆症大鼠的药效物质基础研究 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2016, 18(10): 1720-1729.
- Lu S W, Kong L, Chu H, et al. A research for evaluating the effectiveness and discovering the pharmacodynamic substances of Sheng Mai San in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2016, 18(10): 1720-1729.
- [48] Kong L, Sun Y, Sun H, et al. Chinmedomics strategy for elucidating the pharmacological effects and discovering bioactive compounds from Keluoxin against diabetic retinopathy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 728256.
- [49] 邹钊, 李佳珊, 徐颖, 等. 基于 UPLC-Q-Orbitrap-MS 和分子对接技术的青盐方药效物质基础分析 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220353.
- Zou Z, Li J S, Xu Y, et al. Analysis of pharmacodynamic material basis of Qingyan Formula based on UPLC-Q-Orbitrap-MS and molecular docking [J/OL]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220353.
- [50] 孙彩虹, 田野, 李瑞明, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 和网络药理学的连夏消痞颗粒治疗功能性消化不良的潜在药效物质基础研究 [J]. *中国药学杂志*, 2022, 57(1): 44-51.
- Sun C H, Tian Y, Li R M, et al. Potential pharmacological substance basis study of Lianxia Xiaopi Granules for the treatment of functional dyspepsia by UPLC-Q-TOF-MS integrated with network pharmacology [J]. *Chin Pharm J*, 2022, 57(1): 44-51.
- [51] Liu Y, Ju Y, Qin X. Studies on the compatibility mechanism and material basis of Danggui Buxue Decoction against anemia mice using metabonomics and network pharmacology [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(6): 767-777.
- [52] Jiang Y, Zheng Y, Dong Q, et al. Metabolomics combined with network pharmacology to study the mechanism of Shentong Zhuyu Decoction in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285: 114846.
- [53] Mei R, Chen D, Zhong D, et al. Metabolic profiling analysis of the effect and mechanism of Gushiling Capsule in rabbits with glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 845856.
- [54] 赵琳儒, 张月, 何盼, 等. 基于 LC-MS 代谢组学技术的柴芩宁神颗粒治疗肝郁失眠证的作用机制分析 [J/OL]. *中药药理与临床*, 2022, doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20220509.001.
- Zhao L R, Zhang Y, He P, Mechanism of Chaixin Ningshen Granule in the treatment of insomnia with ganyu symptom based on LC-MS metabolomics [J/OL]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2022, doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20220509.001.
- [55] Yang Z, Dan Wang, Li Y, et al. Untargeted metabolomics analysis of the anti-diabetic effect of red ginseng extract in type 2 diabetes mellitus rats based on UHPLC-MS/MS [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112495.
- [56] Chen X, Yan C C, Zhang X, et al. Drug-target interaction prediction: Databases, web servers and computational models [J]. *Brief Bioinform*, 2016, 17(4): 696-712.
- [57] Guo B, Dong W, Huo J, et al. Integrated metabolomics and network pharmacology analysis immunomodulatory mechanisms of Qifenggubiao Granules [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 828175.
- [58] Zhu Z, Wu S, Wang Y, et al. Reveal the antimigraine mechanism of *Chuanxiong Rhizoma* and *Cyperi Rhizoma* based on the integrated analysis of metabolomics and network pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 805984.
- [59] Yan P, Wei Y, Wang M, et al. Network pharmacology combined with metabolomics and lipidomics to reveal the hypolipidemic mechanism of *Alismatis Rhizoma* in hyperlipidemic mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(8): 4714-4733.
- [60] Huang D, Wang L, Wu Y, et al. Metabolomics based on peripheral blood mononuclear cells to dissect the mechanisms of Chaigui Granules for treating depression [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(10): 8466-8482.
- [61] Li T, Wu F, Zhang A, et al. High-throughput chinmedomics strategy discovers the quality markers and mechanisms of Wutou Decoction therapeutic for rheumatoid arthritis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 854087.
- [62] Ling X, Peng S, Zhong J, et al. Effects of Chang-Kang-Fang formula on the microbiota-Gut-brain axis in rats

- with irritable bowel syndrome [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 778032.
- [63] Weersma R K, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome [J]. Gut, 2020, 69(8): 1510-1519.
- [64] Thaïss C A, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity [J]. Nature, 2016, 535(7610): 65-74.
- [65] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease [J]. Cell Host Microbe, 2018, 23(6): 716-724.
- [66] de Groot P F, Frissen M N, de Clercq N C, et al. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future [J]. Gut Microbes, 2017, 8(3): 253-267.
- [67] Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. ISME J. 2015, 9(3): 552-562.
- [68] Shi H J, Chen X Y, Chen X R, et al. Chinese medicine formula Siwu-Yin inhibits esophageal precancerous lesions by improving intestinal flora and macrophage polarization [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 812386.
- [69] Hong Y, Sheng L, Zhong J, et al. *Desulfovibrio vulgaris*, a potent acetic acid-producing bacterium, attenuates nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-20.
- [70] Zou Y T, Zhou J, Zhu J H, et al. Gut microbiota mediates the protective effects of traditional Chinese medicine formula Qiong-Yu-Gao against cisplatin-induced acute kidney injury [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3): e0075922.
- [71] Li D, Feng Y, Tian M, et al. Gut microbiota-derived inosine from dietary barley leaf supplementation attenuates colitis through PPAR γ signaling activation [J]. Microbiome, 2021, 9(1): 83.
- [72] 姚梦雪, 冉 珊, 孙方方, 等. 基于GC-MS代谢组学姜炮制-配伍治疗寒饮伏肺哮喘大鼠的作用机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 669-681.
- Yao M X, Ran S, Sun F F, et al. Mechanism of processing-compatibility of ginger in treating cold asthma rat by gas chromatography-mass spectrometry based on metabolomics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(3): 669-681.
- [73] 杨 波, 杨 强, 张爱华, 等. 基于代谢组学技术的中医药研究进展 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(24): 24-28.
- Yang B, Yang Q, Zhang A H, Research progress of traditional Chinese medicine based on metabolomics technology [J]. China Med Her, 2019, 16(24): 24-28.

[责任编辑 李红珠]