

基于代谢组学方法的中药药效及物质基础的研究进展

王志博¹, 蔡莹¹, 郭思凡¹, 杨强¹, 邱时^{2*}, 张爱华^{2*}

1. 黑龙江中医药大学 研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 海南医学院 科学实验中心, 海南省热带心血管病研究重点实验室, 中医药与现代医学国际联合研究中心(海南医学院-欧洲自然科学院), 国际先进功能组学技术平台, 海南 海口 571199

摘要: 中医药在新型冠状病毒疫情防控方面起到重要作用, 让世界对中医药有了新的认识。但是, 由于中医药的作用机制、药效物质、分子靶标等不明确, 限制其广泛应用。代谢组学的出现为这一系列问题的解决提供切实可行的技术方法。通过对近2年有关文献的查阅, 阐述代谢组学在证候或疾病的表征以及中药的药效评价、药效物质、作用机制、质量标志物等方面的研究进展, 以期为代谢组学在中医药作用机制、药效物质等方面的深入研究提供参考。

关键词: 代谢组学; 生物标志物; 中药药效评价; 药效物质; 作用机制; 质量标志物

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)09-2024-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.025

Study on efficacy and substance basis of traditional Chinese medicine based on metabolomics method

WANG Zhibo¹, CAI Ying¹, GUO Sifan¹, YANG Qiang¹, QIU Shi², ZHANG Aihua²

1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040 China

2. International Advanced Functional Omics Platform, International Joint Research Center on Traditional Chinese and Modern Medicine (Hainan Medical University and Europäische Akademie der Naturwissenschaften), Key Laboratory of Tropical Cardiovascular Diseases Research of Hainan Province, Scientific Experiment Center, Hainan Medical University, Haikou 571199, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) plays an important role in the prevention and control of COVID-19, which gives the world a new understanding of TCM. Due to the unclear mechanism of action, effective substances and molecular targets, its wide application is limited. The emergence of metabolomics provides a feasible technical method for solving this series of problems. Through the review of relevant literature in the past two years, this paper expounds the research progress of metabolomics in the characterization of syndromes / diseases, the evaluation of efficacy, effective substances, mechanism of action, quality markers and other aspects of TCM, in order to provide reference for the research of metabolomics in TCM.

Key words: metabolomics; biomarkers; efficacy evaluation of traditional Chinese medicine; effective substances; mechanism of action; Q-markers

中药药效物质包括中药体内具有生物活性的化合物原型及代谢物等, 对于保证中药的安全性、有效性至关重要^[1]。为更好地开发药效成分, 亟需创新先进的集成技术和方法, 这也是中药通往现代化进程的关键环节。关于中药药效物质的研究, 如今已衍生若干理论及技术方法, 虽在实践中得到众

多研究成果, 但中药药效及物质基础的研究方法和途径仍亟待完善^[2-3]。中药里具有生物活性而含量较低的成分也值得关注, 需要开发和使用更为有效的研究方法和策略。为深入阐释中药疗效的科学内涵, 进行药物二次开发、质量提升, 仍需与临床疗效充分结合^[4-5]。

收稿日期: 2023-04-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81973745, 82104733)

第一作者: 王志博, 硕士研究生, 研究方向为中药药效及物质基础研究。E-mail: 978641681@qq.com

*共同通信作者: 张爱华, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质作用机制研究。E-mail: aihuatcm@163.com

邱时, 博士, 讲师, 研究方向为药物分析与作用机制研究。E-mail: qushihnyx@163.com

代谢组学系统生物学中重要技术之一,主要利用核磁共振或质谱技术结合大数据模式识别分析方法,监测生命体在不同时期对外界环境变化的反映—内部代谢组的变化规律^[6-7],进而研究生物体内的代谢物在疾病或药物等干扰因素影响下的动态行为^[8]。目前,随着现代分析技术的飞速发展,成像代谢组学崭露头角,弥补了靶向或非靶向代谢组学在空间上表征特性的技术缺陷^[9-10]。代谢组学策略与中医药的整体观和系统论相拟合,基于代谢组学方法的中医药研究取得显著成果,在当代中医药领域存在广阔的应用舞台^[11-12]。基于代谢组学阐明草药药理活性及机制并明确药效及物质基础的基本流程见图1。

本文主要从代谢组学在证候或疾病的表征、中药的效应评价、药效物质、作用机制、质量标志物等方面的应用进行综述。

1 证候或疾病标记物表征

辨证论治是中医理论体系的精髓,证是辨证论治的核心,决定了治病的方法及用药,因此要推动中医药的现代化发展,证候研究是必不可少的重要内容。证候是疾病过程中特定疾病阶段或疾病亚型的病理概括。它通常由一组相对恒定的、不可分割的症状和体征组成,是整体的、动态的。这与代谢组学的策略相匹配,因此代谢组学对于证候表征可以起到至关重要的作用。利用代谢组学技术对采集的生物样本(血液、尿液、脑脊液、粪便等)进行分析,通过对差异代谢物筛选得到可以用于表征证

候本质的潜在的生物标志物^[13-14]。

近年来,代谢组学在证候研究中取得了一定的成果。Feng等^[15]结合代谢组学和网络药理学,鉴定出29个与肾阳虚证密切相关的潜在生物标志物,构建了潜在的生物标志物-靶点-通路-疾病代谢网络,获得了与生物标志物和疾病相关的重要靶点,如一氧化氮合酶3、前列腺素内过氧化物合酶2和CXC趋化因子配体8,以及重要的代谢通路,碳水化合物代谢、氨基酸代谢和肠道菌群代谢,从分子水平上系统阐明了肾阳虚证。Wang等^[16]基于核磁共振氢谱代谢组学揭示了肝细胞癌的生物标志物,包括马尿酸盐、肌酐、腐胺、胆碱和牛磺酸;并分析了肝细胞癌的发病机制,涉及牛磺酸和亚牛磺酸代谢紊乱,纤溶酶原激活因子活性增强以及丙酮酸激酶M2的水平增加等。Yang等^[17]采用代谢组学对抗心磷脂抗体(ACA)阳性复发性流产小鼠的尿液及子宫组织进行研究,鉴定筛选出N-甲基亚精胺、4-甲氧基肉桂基齐墩果酸甲酯、2-甲氧雌酮、1-油酰甘油磷酸丝氨酸、黄嘌呤核苷、泼尼松龙、氨基己二酸、4-吡哆酸等30种差异代谢物,认定其为ACA阳性复发性流产潜在的生物标志物。

Bi等^[18]采用肠道微生物群结合代谢组学的方法对糖尿病相关认知能力下降(DACD)进行表征,通过对差异微生物群及差异代谢物建立关联,确定了丁酸、戊酸、乙酸、丙酸、异丁酸、天冬氨酸、赖氨酸、异亮氨酸和亮氨酸,以及谷氨酸为DACD生物标志物。Zhang等^[19]采用代谢组学对抑郁症大鼠的

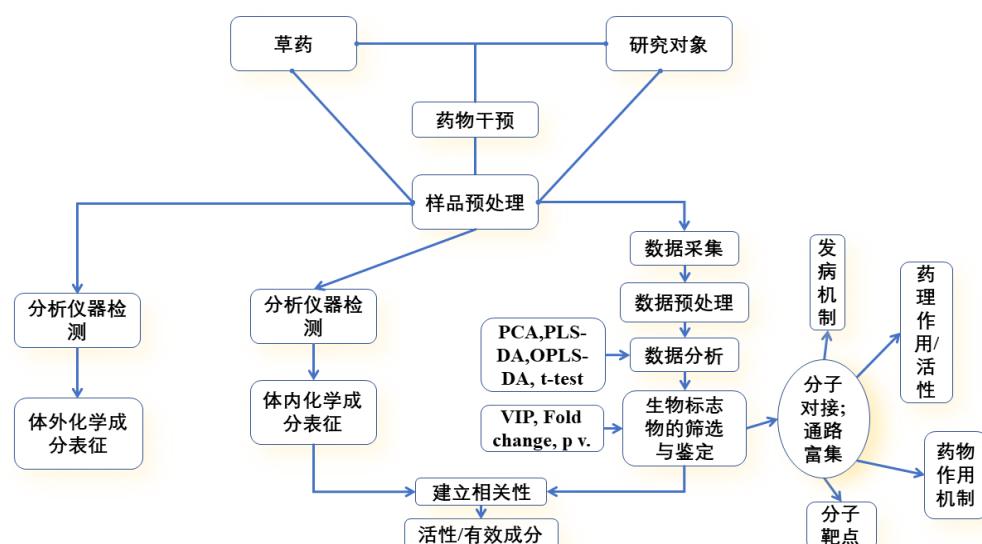


图1 代谢组学用于阐明草药药理活性及机制并明确药效及物质基础等的基本流程

Fig. 1 Metabolomics to clarify mechanism, annotate pharmacological activity of herbs, and clarify basic process of herb efficacy and material basis

尿液进行研究,确定了9种代谢物为抑郁症的潜在生物标志物,包括戊二酸、L-异亮氨酸、L-多巴、癸二酸、3-甲基组氨酸、尿囊素、辛酸、色氨酸和2-苯乙醇葡萄糖苷酸,涉及的代谢途径包括戊糖和葡萄糖醛酸相互转化、脂肪酸生物合成以及多种氨基酸代谢。

2 中药效应评价研究

由于中药多成分、多靶点、多途径的作用特征,其疗效有效成分、作用机制及作用靶点的难测性导致其有效性和安全性是不容忽视的关键问题,也是导致中药在国际上并未得到广泛认可的主要原因。因此,中药效应评价研究对于中药现代化、国际化发展是至关重要的。采用代谢组学技术对药物干预后动物模型的血液、尿液等进行分析,将回调到正常指数的代谢物认定为潜在药效标志物,并推测出与之相关的代谢途径,为中药的效应成分及效应机制研究提供了新途径^[20-21]。目前,代谢组学在中药效应评价研究方面的应用也很广泛。

Gao 等^[22]通过整合网络药理学和代谢组学方法对红花逍遥片治疗乳腺增生的作用机制进行研究,构建了由7个靶点、6种草药和17种成分组成的物质网络,这些是发挥作用的关键物质。其中细胞色素P450家族成员11A1(CYP11A1)、II型3β-羟类固醇脱氢酶和细胞色素P450家族成员17A1(CYP17A1)直接参与雄激素合成,而雄激素受体和雌激素受体1是直接作用的受体,推测红花逍遥片通过抑制雄激素前体的产生来减少雌激素等途径调节激素紊乱,达到治疗乳腺增生的作用。Lin等^[23]将16S核糖体RNA(16S rRNA)基因测序技术与血浆代谢组学相结合的综合方法研究脑脉通干预缺血性中风模型后对代谢物及肠道微生物的影响,确认了35个差异细菌属和26个肠道来源的差异代谢产物,构建肠道菌群与差异代谢物之间的联系,显示L-天冬酰胺和吲哚乙醛与毛螺菌科_UCG.001呈显著负相关,与毛梭菌呈显著正相关,吲哚乙醛与乳酸杆菌、双歧杆菌呈负相关,2-羟基丁酸与瘤胃球菌、毛螺菌科_UCG.001和毛螺菌科_UCG.006呈极显著负相关,肌酐与阿克曼氏菌呈强负相关,推测脑脉通可能通过调节甘氨酸代谢和三羧酸循环来提供足够的能量并保护神经元,抑制肠杆菌科及嗜黏蛋白阿克曼菌的生长来保护肠道屏障并减轻炎症,促进乳酸杆菌的生长来减少神经元凋亡,进而发挥治疗作用。

Tang 等^[24]整合16S rRNA测序和非靶向代谢组学方法研究地牡宁神治疗注意力缺陷多动障碍的

作用机制。结果显示地牡宁神显著下调瘤胃球菌_2等3种肠道细菌及硬脂酰胺、棕榈酰胺、油酰胺等5种代谢物水平,涉及多种氨基酸代谢和脂肪酸生物合成,上调了苯丙氨酸、色氨酸和吲哚等23种代谢物水平,表明地牡宁神通过增加外周单胺神经递质前体(苯丙氨酸)的循环水平,降低外周脂肪酸酰胺(油酰胺)的循环水平来发挥治疗溃疡性结肠炎的作用。Feng 等^[25]采用代谢组学对复方参鹿颗粒治疗再生障碍性贫血进行研究,鉴定出氨基酸、鞘脂、甘油磷脂等14种代谢物,涉及多种脂质代谢,推测复方参鹿颗粒通过增强免疫系统功能和稳定细胞膜来发挥治疗再生障碍性贫血的作用。

3 中药药效物质基础研究

中药药效物质基础研究是中医药现代化、科学化研究的重点内容。代谢组学通过现代分析技术及数据分析方法,可以定性、定量地检测出进入机体内的中药药效成分,进而量化研究中药药效物质,为中药药效物质研究提供新模式。

Liu 等^[26]利用液相色谱飞行时间质谱的代谢组学研究天麻促进斑马鱼模型血管生成的药效物质,结果表明天麻素、辅酶E、豆甾醇、对羟基苯甲醇、柠檬酸等10种化合物与促血管生成活性具有较高的相关系数,可能是天麻促血管生成的药效物质。Wang 等^[27]采用代谢组学测定了大鼠胃内给药后不同时间点血液、肝脏和脑组织中五味子木质素成分。结果鉴定出12种五味子木质素和15种代谢物(主要代谢方式为羟基化、脱甲基化和脱甲基-羟基化,部分木质素可能发生脱甲基化、脱氢化、环氧化和消除反应)为五味子潜在的药效活性物质。崔文博等^[28]将前期实验分析鉴定出的防己黄芪汤27种原型成分及40种代谢物进行半定量分析,筛选出原型化合物20种以及代谢物6种。再采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱的代谢组学方法将药效量化,通过对防己黄芪汤原型化合物及代谢物与药效相关性的分析,最终确定了9个药效物质成分,涉及化合物有黄酮类、生物碱类及皂苷类。

张友刚^[29]采用基于超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱的中药代谢组学技术,对产于辽宁、陕西、山东的西洋参进行对比分析,筛选出7种潜在抗心衰药效物质,包括人参皂苷Rg₃、Rg₅、Rg₆及DL-苹果酸、奎宁酸、L-精氨酸琥珀酸、3-甲基-3-丁烯基芹糖基-(1→6)葡萄糖苷;筛选出7种潜在抗炎药效物质,包括人参皂苷Rs₃、Rg₁、Rg₄、3-O-甲基没食子酸、α-亚麻酸、齐墩果酸、镰叶芹二醇,为以后

的西洋参药效物质研究提供了参考。Chen 等^[30]利用网络药理学策略结合体内蛋白质组学和代谢组学,揭示了白术改善甲状腺功能减退症的药效物质,通过“化合物-目标-代谢-途径”网络的建立,表明含有白术内酯的内酯部分和含有菊粉型多糖的粗多糖部分是白术改善甲状腺功能减退的主要成分,并发现了9个化合物(吸引素、杜松樟脑、白术内酯III、石杉醇、白术内酯I、坐骨神经醇、白术内酯II、邻苯二甲酸二丁酯、己内酰胺)可能是主要药效物质。

4 中药作用机制研究

中药在体内可产生多种生物活性物质,每个生物活性成分的药理活性具有多靶点的作用特性,且活性成分之间也存在相互影响。这就导致了中药发挥特定药理作用时的靶点及通路存在不明确性。代谢组学技术结合关联分析、通路富集等方法对潜在生物标志物及体内成分进行有效表征,高通量发现药物作用靶标^[31-34]。

Cai 等^[35]通过代谢组学阐明了三棱中提取的化合物 cyclo-(Phe-Tyr)(sparganin C)改善缺血-再灌注脑损伤的作用机制。结果发现了2个生物标志物,参与 Jun B 原癌基因/c-Jun 氨基末端激酶/核因子-κB 通路和 SRY-box 转录因子5/磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B通路,表明 sparganin C 抑制了小胶质细胞的炎症和凋亡,缓解损伤。Liu 等^[36]通过血清代谢组学表征了慢性不可预知性温和应激抑郁样模型中10种潜在生物标志物,富集5条通路。逍遥散干预后,潜在生物标志物得到了不同程度的逆转,且5条通路被有效地调控,表明逍遥散具有显著的抗抑郁作用。Li 等^[37]对鸡骨草胶囊治疗阳黄证的潜在作用机制进行研究,结果表明鸡骨草胶囊通过逆转1-磷酸葡萄糖、苯丙酰-半胱氨酸、牛磺去氧胆酸、溶血磷脂酸酯(22:6)、溶血磷脂酸酯(15:0)、溶血磷脂酸酯(P-18:0)、7α-羟基-3-氧化-4-胆甾烯酸和15(S)-羟基二十二烷酸的异常水平,调节部分脂代谢和碳水化合物代谢来发挥治疗作用。

5 质量标志物研究

刘昌孝院士^[38-39]提出了中药质量标志物(Q-Marker)的概念及研究思路,在国内外都受到了广泛的关注。基于“五原则”特征,为中药质量控制及质量标准研究提供新策略^[40]。自该理论提出以来,衍生出了多种基于代谢组学的Q-Marker研究方法,并取得了显著的研究成果。

Xu 等^[41]采用植物代谢组学筛选鉴定出了可以将内南五味子与其他3种密切相关的物种区分开的

6种差异化合物,包括当归素R、内南五味子丁素、异南五味子丁素、异南五味子戊素、异南五味子庚素和南五味子素,可以初步将其视为内南五味子的质量标记物。Liang 等^[42]采用植物代谢组学和网络药理学方法,初步选定大黄素、大黄酸、芦荟大黄素、厚朴酚、橙皮苷、辛弗林、黄芩素和栀子苷是柴芩承气汤治疗急性胰腺炎的Q-Marker。Li 等^[43]将植物代谢组学和网络药理学融合,确定了9种成分可以作为香加皮的Q-Marker,包括东莨菪内酯、异绿原酸C、4-甲氧基水杨醛、杠柳毒苷、杠柳苷元、杠柳次苷、反式-4a杠柳毒苷、反式-4b杠柳毒苷和杠柳毒苷H1。

Wang 等^[44]通过将逐步多系统与“网络药理学-代谢组学-药动学/药效学建模”相结合,探索清燥救肺汤(QZJFD)治疗急性肺损伤的Q-Marker。确定了QZJFD的君药中的绿原酸,臣药中的甲基麦芽酮A、甲基麦芽酮B,佐药中的芝麻素、熊果酸、苦杏仁苷,使药中的芹糖甘草苷、甘草素和异甘草苷为Q-Marker。Li 等^[45]将代谢组学、网络药理学和生物活性等效性评价相结合,确定了大黄素、大黄酸、芦荟大黄素、橘皮素、川楝素等11种成分可作为大承气汤治疗肠梗阻的Q-Marker。

6 结语

明确中药药效和物质基础和阐明其作用机制,才能做好中药现代化、产业化、国际化发展的内功。此外,由于中药的复杂性,其质量控制的标准化一直是难点。代谢组学利用前沿的分离分析方法和数据处理技术,为精准表征生物体内代谢标记物,预测药效标志物提供了新思路。随着中药代谢组研究的深入,利用代谢组学挖掘中药药效信息,通过代谢过程深入探索物质基础,并致力于制定中药质量控制标准,极大地推动了质量控制标准化的发展。

现阶段依靠单一组学数据不足以全面阐明中药药效的整体概况。这就要求利用多维方法系统地描述中药作用特征,例如多组学交叉联合、网络药理学、肠道微生物等。然而,疾病的发生不一定总是全部反映在代谢物层面,因此,代谢组学的数据库应该更加全面和标准,通过规范中药代谢组研究的操作步骤和流程,来降低因偶然因素导致实验结果偏差。代谢组学在评价中药药效、明确药效物质基础、探索分子靶点等方面取得了积极成果。今后在现有实验技术方法基础上,开发创新集成策略,对代谢标记物、分子靶标进行多维度、深层次验证。随着现代仪器设备的不断改进和数据处理手段的发展和代谢数据库的完善,各交叉学科技术的

成功整合,代谢组学在中医药科学研究做出更大贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang T, Liu J, Luo X, et al. Functional metabolomics innovates therapeutic discovery of traditional Chinese medicine derived functional compounds [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 224: 107824.
- [2] Gong X, Ji M, Xu J, et al. Hypoglycemic effects of bioactive ingredients from medicine food homology and medicinal health food species used in China [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(14): 2303-2326.
- [3] Qiao L, Chen W. Atheroprotective effects and molecular targets of bioactive compounds from traditional Chinese medicine [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 135: 212-229.
- [4] Tang G, Li S, Zhang C, et al. Clinical efficacies, underlying mechanisms and molecular targets of Chinese medicines for diabetic nephropathy treatment and management [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2749-2767.
- [5] Wang Y, Zhang X, Wang Y, et al. Application of immune checkpoint targets in the anti-tumor novel drugs and traditional Chinese medicine development [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(10): 2957-2972.
- [6] Qiu S, Guo S, Yang Q, et al. Innovation in identifying metabolites from complex metabolome-highlights of recent analytical platforms and protocols [J]. *Front Chem*, 2023, 11: 1129717.
- [7] Liu P, Cai Y, Qiu S, et al. Critical roles of functional molecule metabolites [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1119588.
- [8] Qiu S, Cai Y, Wang Z, et al. Decoding functional significance of small molecule metabolites [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114188.
- [9] Baquer G, Sementé L, Mahamdi T, et al. What are we imaging? Software tools and experimental strategies for annotation and identification of small molecules in mass spectrometry imaging [J]. *Mass Spectrom Rev*, 2022, 13: e21794.
- [10] Yang Q, Cai Y, Guo S, et al. Localization analysis of metabolites from complex biological samples-recent analytical technique of mass spectrometry imaging [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1169449.
- [11] Qiu S, Cai Y, Yao H, et al. Small molecule metabolites: Discovery of biomarkers and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 132.
- [12] Guo S, Qiu S, Cai Y, et al. Mass spectrometry-based metabolomics for discovering active ingredients and exploring action mechanism of herbal medicine [J]. *Front Chem*, 2023, 11: 1142287.
- [13] 吕燕慧, 谢磊, 陈威, 等. 代谢组学在中医证候中的应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 367-375.
- [14] Jiang N, Liu H F, Li S D, et al. An integrated metabonomic and proteomic study on kidney-yin deficiency syndrome patients with diabetes mellitus in China [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(6): 689-698.
- [15] Feng Q, Tong L, Lu Q, et al. ¹H NMR serum metabolomics and its endogenous network pharmacological analysis of Gushudan on kidney-yang-deficiency-syndrome rats [J]. *Anal Biochem*, 2022, 643: 114580.
- [16] Wang K X, Du G H, Qin X M, et al. ¹H-NMR-based metabolomics reveals the biomarker panel and molecular mechanism of hepatocellular carcinoma progression [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414(4): 1525-1537.
- [17] Yang X, Su S, Ren Q, et al. Bushen Huoxue Recipe for the treatment of prethrombotic state of ACA-positive recurrent miscarriage via the regulation of the PI3K-AKT signaling pathway [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2022, 2022: 2385534.
- [18] Bi T, Feng R, Zhan L, et al. ZiBuPiYin Recipe prevented and treated cognitive decline in ZDF rats with diabetes-associated cognitive decline via microbiota-gut-brain axis dialogue [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 651517.
- [19] Zhang C, Mo Y Y, Feng S S, et al. Urinary metabolomics study of anti-depressive mechanisms of *Millettia speciosa* Champ on rats with chronic unpredictable mild stress-induced depression [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 205: 114338.
- [20] Hao P, Jiang F, Cheng J, et al. Traditional Chinese medicine for cardiovascular disease: Evidence and potential mechanisms [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(24): 2952-2966.
- [21] Ren J L, Yang L, Qiu S, et al. Efficacy evaluation, active ingredients, and multitarget exploration of herbal medicine [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2023, 34(3): 146-157.
- [22] Gao Z, Mi R, Cheng Z, et al. Integrated metabolomics and network pharmacology revealed Hong-Hua-Xiao-Yao Tablet's effect of mediating hormone synthesis in the treatment of mammary gland hyperplasia [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 788019.
- [23] Lin H, Chen S, Shen L, et al. Integrated analysis of the cecal microbiome and plasma metabolomics to explore NaoMaiTong and its potential role in changing the intestinal flora and their metabolites in ischemic stroke [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 773722.
- [24] Tang K, Hao W, Mo X, et al. Analysis of the therapeutic effect of Dimu Ningshen (TCM formula) on attention deficit hyperactivity disorder based on gut microbiota and serum metabolomics [J]. *BMC Compl Med Ther*, 2022,
- Lyu Y H, Xie L, Chen W, et al. Application of metabolomics in study of traditional Chinese medicine syndrome: A review [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(2): 367-375.

- 22(1): 24.
- [25] Feng Z, Hu X, Qu W, et al. Metabolomics-based clinical efficacy of Compound Shenlu Granule, a Chinese patent medicine, in the supportive management of aplastic anemia patients: A randomized controlled pilot trial [J]. Evid Based Compl Alternat Med, 2021, 2021: 6655848.
- [26] Liu M, Zhao L, Han L, et al. Discovery and identification of proangiogenic chemical markers from *Gastrodiae Rhizoma* based on zebrafish model and metabolomics approach [J]. Phytochem Anal, 2020, 31(6): 835-845.
- [27] Wang J, Jiang B, Shan Y, et al. Metabolic mapping of *Schisandra chinensis* lignans and their metabolites in rats using a metabolomic approach based on HPLC with quadrupole time-of-flight MS/MS spectrometry [J]. J Sep Sci, 2020, 43(2): 378-388.
- [28] 崔文博. 防己黄芪汤的整合药物代谢动力学及其组织分布研究 [D]. 太原: 山西大学, 2021.
- Cui Wenbo. Study on polypharmacokinetics and tissue distribution of Fangji Huangqi Decoction [D]. Taiyuan: College of Shanxi University, 2021.
- [29] 张友刚. 基于斑马鱼模型的西洋参抗心衰和抗炎药效物质辨识 [D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- Zhang Yougang. Identification of anti-heart failure and anti-inflammatory substances of *Panacis Quinquefolii Radix* based on zebrafish model [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2021.
- [30] Chen J, Dou P, Xiao H, et al. Application of proteomics and metabolomics to reveal the molecular basis of *Atractylodis Macrocephala Rhizome* for ameliorating hypothyroidism instead of hyperthyroidism [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 664319.
- [31] Qiao L, Chen W. Atheroprotective effects and molecular targets of bioactive compounds from traditional Chinese medicine [J]. Pharmacol Res, 2018, 135: 212-229.
- [32] Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment [J]. Pharmacol Res, 2010, 62(3): 207-227.
- [33] 郭思凡, 蔡莹, 张爱华. 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 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(11): 2338-2346.
- Guo S F, Cai Y, Zhang A H. Research advance in efficacy evaluation, active substances and action mechanism of traditional Chinese medicine based on metabolomics [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(11): 2338-2346.
- [34] 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.
- [35] Cai J, Liang J, Zhang Y, et al. Cyclo-(Phe-Tyr) as a novel cyclic dipeptide compound alleviates ischemic/reperfusion brain injury via JUNB/JNK/NF-κB and SOX5/PI3K/AKT pathways [J]. Pharmacol Res, 2022, 180: 106230.
- [36] Liu X, Wang Y, Lv M, et al. Serum metabolomics reveals compatibility rules of the antidepressant effects of Xiaoyaosan and its efficacy groups [J]. Psychiatry Res, 2021, 299: 113827.
- [37] Li T, He Y, Zhang M, et al. High throughput metabolomics explores the mechanism of Jigucao Capsules in treating Yanghuang syndrome rats using ultra-performance liquid chromatography quadrupole time of flight coupled with mass spectrometry [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2022, 1194: 123185.
- [38] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的5年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- Liu C X. Five-year review on development of quality markers of traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [39] Liu C X. Quality study needs innovation [J]. Chin Herb Med, 2021, 13(1): 1.
- [40] Zhang T, Bai G, Han Y, et al. The method of quality marker research and quality evaluation of traditional Chinese medicine based on drug properties and effect characteristics [J]. Phytomedicine, 2018, 44: 204-211.
- [41] Xu J, Liu J, Li B, et al. Comparison of blood tonic efficacy and chemical constituents of *Kadsura interior A. C. Smith* and its closely related species [J]. Chin Med, 2022, 17(1): 14.
- [42] Liang G, Yang J, Liu T, et al. A multi-strategy platform for quality control and Q-markers screen of Chaiqin Chengqi Decoction [J]. Phytomedicine, 2021, 85: 153525.
- [43] Li Z T, Zhang F X, Fan C L, et al. Discovery of potential Q-marker of traditional Chinese medicine based on plant metabolomics and network pharmacology: *Periplocae Cortex* as an example [J]. Phytomedicine, 2021, 85: 153535.
- [44] Wang T, Lin S, Li H, et al. A stepwise integrated multi-system to screen quality markers of Chinese classic prescription Qingzao Jiuwei Decoction on the treatment of acute lung injury by combining network pharmacology-metabolomics-PK/PD modeling [J]. Phytomedicine, 2020, 78: 153313.
- [45] Li D, Lv B, Wang D, et al. Network pharmacology and bioactive equivalence assessment integrated strategy driven Q-markers discovery for Da-Cheng-Qi Decoction to attenuate intestinal obstruction [J]. Phytomedicine, 2020, 72: 153236.

[责任编辑 李红珠]