

## 尿液核磁共振代谢组学在中医药研究中的应用进展

赵薇<sup>1</sup>, 王世和<sup>2#</sup>, 李捷<sup>1</sup>, 李臻<sup>1</sup>, 卢剑飞<sup>1</sup>, 韩立峰<sup>3\*</sup>

1. 天津临床多组学重点实验室, 天津 300308
2. 天津中医药研究院附属医院 医学特需门诊, 天津 300120
3. 天津中医药大学, 天津 301617

**摘要:** 尿液核磁共振 (NMR) 代谢组学凭借高重复性、高分辨率、高通量的技术特性, 成为中医药现代化研究的重要分析工具, 可通过检测生物体内小分子代谢物动态变化客观反映机体整体代谢水平, 与中医药整体观和辨证论治的核心特点高度契合。系统综述尿液 NMR 代谢组学在中医药领域的应用进展, 发现其可从代谢层面精准揭示中药活性成分、单味中药及复方的药效机制, 明确此类药物多通过调控能量、氨基酸、肠道菌群等核心代谢网络发挥作用, 且中药复方呈现出“核心代谢网络共性调控、病理环节通路特异调节”的作用特征; 同时该技术能客观评价中药安全性, 证实中药毒性存在三羧酸循环与丙氨酸-天冬氨酸-谷氨酸代谢紊乱的共性基础, 肝、肾等靶器官毒性则具有特异性代谢特征。尽管该领域目前仍面临代谢数据库不完善、代谢通路解析能力有限、临床样本采集与处理标准化不足等挑战, 但随着人工智能 (AI) 技术在代谢物智能识别与模式挖掘中的深度融合, 以及代谢组学与基因组学、蛋白质组学等多组学整合分析策略的广泛采用, NMR 代谢组学的技术瓶颈正被逐步突破。尿液 NMR 代谢组学已成为连接传统中医与现代生命科学的重要桥梁, 随着跨学科方法的深度融合与应用场景的持续开拓, 持续推动中医药的传承、创新与国际发展。

**关键词:** 核磁共振; 尿液; 代谢组学; 中医药; 药效机制; 中药安全性; 代谢通路

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2026)04 - 1432 - 16

**DOI:**10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.029

## Application progress of urine NMR metabolomics in traditional Chinese medicine research

ZHAO Wei<sup>1</sup>, WANG Shihe<sup>2</sup>, LI Jie<sup>1</sup>, LI Zhen<sup>1</sup>, LU Jianfei<sup>1</sup>, HAN Lifeng<sup>3</sup>

1. Tianjin Key Laboratory of Clinical Multiomics, Tianjin 300308, China
2. Special Clinic, Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China
3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

**Abstract:** Urine nuclear magnetic resonance (NMR) metabolomics, with its high repeatability, high resolution, and high-throughput technical characteristics, has become an important analytical tool in the modernization research of traditional Chinese medicine (TCM). It can objectively reflect the overall metabolic level of the body by detecting the dynamic changes of small molecule metabolites in the body, which is highly consistent with the core characteristics of TCM's holistic view and syndrome differentiation and treatment. This systematic review summarizes the application progress of urine NMR metabolomics in the field of TCM and finds that it can precisely reveal the pharmacological mechanisms of active components of Chinese herbs, single herbs, and compound prescriptions at the metabolic level, and clearly shows that these drugs mainly function by regulating core metabolic networks such as energy, amino acids, and intestinal flora. Moreover, compound prescriptions of TCM exhibit the characteristics of “common regulation of core metabolic networks and specific regulation of pathological pathways”. At the same time, this technology can objectively evaluate the safety of TCM, confirming that the toxicity of TCM has a common basis of tricarboxylic acid cycle and alanine-aspartate-glutamate metabolism disorders, and the toxicity to target organs such as the liver and kidneys has specific metabolic features. Although this field still faces

收稿日期: 2025-12-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82274362)

作者简介: 赵薇 (1996—) 女, 硕士, 初级工程师, 研究方向为核磁共振技术与应用。E-mail: zhaowei126123@126.com

#共同第一作者: 王世和, 男, 主治医师, 研究方向为中医内科疾病诊断与治疗。E-mail: 2379726777@qq.com

\*通信作者: 韩立峰, 男, 正高级实验师, 研究方向为中药质量控制。E-mail: hanlifeng@tjutcm.edu.cn

challenges such as incomplete metabolic databases, limited ability to analyze metabolic pathways, and insufficient standardization of clinical sample collection and processing, with the deep integration of artificial intelligence (AI) technology in the intelligent recognition and pattern mining of metabolites, as well as the wide adoption of multi-omics integration analysis strategies such as metabolomics and genomics, proteomics, the technical bottlenecks of NMR metabolomics are being gradually overcome. Urine NMR metabolomics has become an important bridge connecting traditional TCM and modern life sciences. With the deep integration of interdisciplinary methods and the continuous expansion of application scenarios, it will continue to promote the inheritance, innovation, and international development of TCM.

**Key words:** NMR; urine; metabolomics; traditional Chinese medicine; efficacy mechanisms; safety of traditional Chinese medicine; metabolic pathways

传统中医药诊疗体系以“望闻问切”<sup>[1]</sup>四诊为核心,通过医者对患者神色、气味、脉象等宏观症状的综合研判,实现“司外揣内”的辨证论治<sup>[2-4]</sup>。这一诊疗范式源于《黄帝内经》,历经两千余年临床实践的积淀,逐步形成了独具特色的理论体系与丰富的治疗经验<sup>[5]</sup>。然而,在现代循证医学强调客观量化评价的框架下,中医药疗效评价面临一个关键科学难题:如何将整体观指导下的复杂干预效应,转化为可精准测量的生物学指标。这一挑战不仅制约着中医药现代化的推进进程,也影响着其在国际医学体系中的认可度。

代谢组学的兴起为破解这一困境提供了有效的技术路径。作为系统生物学的重要分支与精准医学的核心技术,代谢组学通过检测体液、组织等生物样本中代谢物的动态变化,可有效绘制生物体系的整体代谢分子图谱,实现宏观效应向可测量生物学指标的转化<sup>[6]</sup>。在代谢组学的各类研究方法中,核磁共振(NMR)与质谱(MS)是两大主流技术平台。相较于MS技术,NMR代谢组学在中医药系统性、整体性研究中展现出独特的方法学优势,更契合中医药整体观与辨证论治的核心特点。NMR具有非破坏性检测优势,样品前处理流程简便,可直接对体液样本进行检测,能较好保留样本原始代谢信息<sup>[7]</sup>;其定量重复性高、仪器稳定性强,为开展多中心、长周期的中医药临床研究及代谢动态监测提供了有力支撑;此外,NMR在代谢物结构解析方面具备独特优势,可为中药体内代谢物的结构鉴定提供可靠依据<sup>[8]</sup>;同时,NMR适用于整体代谢谱图分析,能够生成特征性代谢指纹图谱,与中医药整体作用机制高度契合。尽管NMR在检测灵敏度上低于高分辨率质谱,对低丰度代谢物的检测能力存在局限,但在实际研究中,二者可根据具体科学问题灵活选用或联合应用,形成优势互补。作为代谢组学中发展较早、方法体系成熟的技术,NMR通过

测定生物样本的化学位移实现非破坏性检测,兼具高重复性、高分辨率与良好的定量能力<sup>[9-10]</sup>,已成为研究中医药复杂体系的理想技术工具。NMR代谢组学可检测血浆、组织、尿液等多种生物样本,其中尿液作为一种易于获取、无创采集的生物样本,含有氨基酸、有机酸、糖类、酮体等300余种小分子代谢物,通过分析其代谢物组成及变化,可快速反映机体的生理与病理状态<sup>[11-14]</sup>,这种全景式代谢分析特征与中医药整体调节的治疗理念高度契合。

从方法学层面而言,NMR尿液代谢组学在中医药研究中展现出三重核心价值:其一,通过构建代谢指纹图谱,可将肝郁证、脾虚证等中医证候转化为可量化、可表征的分子分型<sup>[15-17]</sup>;其二,通过动态监测尿液代谢物[如三羧酸循环(TCA)中间产物、肠道菌群代谢物]的变化,能够揭示复方中药的多靶点、多途径作用网络;更重要的是,其无创性特点更适用于纵向研究设计,为“同病异治”“异病同治”等中医核心诊疗原则提供分子层面的科学解释依据<sup>[18]</sup>。

本文系统综述NMR尿液代谢组学在中医药研究中的应用现状,重点分析该技术如何从代谢层面揭示中药的作用机制、阐释中医证候的生物学基础,并对中药安全性进行客观、量化评价。在此基础上,进一步探讨该技术推动中医药理论现代化诠释的可行路径,以及其在构建融合中医整体观与现代疗效评价体系中的潜在价值。最后,结合方法学自身进展与多组学融合的发展趋势,展望该领域未来的研究方向与发展前景,以期为中医药的现代化传承与国际传播提供新的研究思路与实践框架。尿液代谢组学在中医药领域研究的技术路线如图1所示。

## 1 中药药效机制研究

通过分析中药干预后尿液代谢物的动态变化,可精准揭示中药的药效作用机制,为中药疗效的客观评价提供分子层面的科学依据。

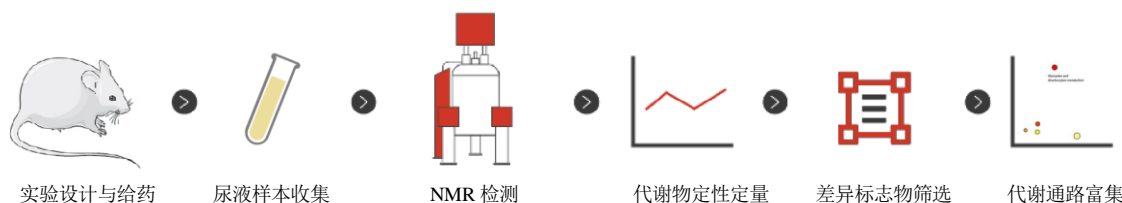


图 1 尿液 NMR 代谢组学在中医药领域研究技术路线图

Fig. 1 Research technology roadmap of urine NMR metabolomics in field of traditional Chinese medicine

### 1.1 中药活性成分

Man 等<sup>[19]</sup>采用 NMR 尿液代谢组学技术, 结合生化与病理指标, 系统探讨了重楼皂苷对二乙基亚硝胺(DEN)诱导的肝纤维化及肝硬化大鼠的保护机制。研究表明, 重楼皂苷可通过抗氧化、抗凋亡及代谢调节等途径抑制纤维化进程; 经其干预后, 大鼠尿液中乙酸、丙酮酸、牛磺酸含量显著降低, 柠檬酸、2-氧戊二酸、马尿酸含量则显著升高。这些差异代谢物主要参与 TCA 循环、碳水化合物代谢及氨基酸代谢等通路, 可作为肝纤维化、肝硬化诊断及抗纤维化药物疗效评价的潜在生物标志物。

Su 等<sup>[20]</sup>基于 NMR 尿液代谢组学分析方法, 探究了黄连及其主要活性成分小檗碱对朱砂诱导的肝肾毒性大鼠的保护作用及代谢调控机制。结果显示, 黄连与小檗碱干预可显著改善模型大鼠的肾功能, 减轻肝细胞变性坏死及肾小管损伤; 尿液代谢组学分析表明, 与朱砂模型组相比, 黄连组及小檗碱组大鼠尿液中柠檬酸、2-酮戊二酸、琥珀酸、氧化三甲胺、马尿酸含量显著升高, 而乳酸、丙氨酸、乙酸、丙酮酸、肌酸、胆碱、牛磺酸含量显著降低。这些差异代谢指标主要涉及能量代谢、氨基酸代谢及肠道菌群代谢, 该研究为含朱砂中药制剂的减毒增效机制研究提供了重要参考依据。

Tian 等<sup>[21]</sup>对糖尿病大鼠的尿液及肾组织样本进行 NMR 代谢组学分析, 旨在探究与糖尿病及并发肾病相关的内源性代谢物变化。研究筛选出 9 种与肾功能密切相关的差异代谢物, 主要涉及酮体合成与降解、甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢及丁酸代谢通路; 经京尼平干预后, 所有差异代谢物水平均趋于正常, 表明京尼平具有肾脏保护作用, 该结果为理解京尼平的抗糖尿病作用机制提供了支撑。

Han 等<sup>[22]</sup>通过代谢组学技术评估了虎杖苷对氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症大鼠的治疗效果及潜在机制, 采用 NMR 技术检测高尿酸血症诱导及虎杖苷干预后大鼠血清和尿液中的代谢变化。结果显

示, 与健康对照组相比, 高尿酸血症大鼠存在显著代谢紊乱, 且在血清和尿液中分别鉴定出 11 种和 6 种与高尿酸血症相关的差异代谢物; 虎杖苷可显著降低模型大鼠的尿酸、肌酐及尿素氮水平, 通过部分恢复紊乱代谢通路的平衡, 改善高尿酸血症大鼠的异常代谢状态, 为揭示虎杖苷治疗高尿酸血症的代谢机制提供了参考。

Zou 等<sup>[23]</sup>采用 NMR 代谢组学方法, 探讨了葛根素对血瘀的治疗作用及潜在机制, 在血浆和尿液中分别鉴定出 15 种和 10 种与血瘀相关的潜在生物标志物, 这些标志物主要涉及能量代谢、脂质与膜代谢、氨基酸代谢及肠道菌群代谢, 表明葛根素可通过调节部分受干扰的代谢通路, 发挥预防血瘀的作用。

Chen 等<sup>[24]</sup>利用 NMR 技术结合多变量数据分析, 在慢性不可预见性轻度应激(CUMS)大鼠模型上, 探究了京尼平的抗抑郁作用及其机制。大鼠口服京尼平或 0.9%氯化钠溶液 2 周后, 采用 NMR 技术分析其血清和尿液代谢特征, 结果发现 CUMS 处理组与对照组的代谢物存在显著差异, 具体表现为尿液中肌酐、甜菜碱含量降低, 柠檬酸、三甲胺、二甲胺含量升高。这些代谢变化提示, 抑郁症的发生可能与肠道微生物、能量代谢及糖代谢异常密切相关。

Gong 等<sup>[25]</sup>结合行为学评估、生化检测及 NMR 代谢组学方法, 探讨了淫羊藿苷在皮质酮诱导的抑郁大鼠模型中的抗抑郁样作用及可能机制。通过连续 21 d 给大鼠 sc 皮质酮建立抑郁模型, 在血清、尿液及脑组织提取物中分别鉴定出 8 种、5 种和 3 种与抑郁症相关的潜在生物标志物, 这些生物标志物主要涉及能量代谢、脂质代谢、氨基酸代谢及肠道微生物代谢; 淫羊藿苷可通过部分调节受干扰的代谢通路, 逆转皮质酮诱导的抑郁症病理过程。

Guan 等<sup>[26]</sup>基于 NMR 代谢组学方法, 探究了大黄苷元对脑缺血再灌注大鼠的保护作用, 通过尿液 NMR 技术发现 8 个显著差异代谢标志物, 证实大黄苷元可调节模型大鼠中受干扰的氨基酸、能量及脂

质代谢,同时改善神经功能缺损、脑梗死及神经元凋亡,对脑缺血再灌注大鼠具有明确的保护作用。

Gong 等<sup>[27]</sup>结合代谢组学与基因测序技术,评估了葛根素对蛋氨酸-胆碱缺乏(MCD)饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)小鼠的有益作用及潜在机制。基于 NMR 的代谢组学分析显示, MCD 饮食组与健康对照组小鼠的肝脏和尿液代谢表型存在显著差异,在肝脏组织和尿液中分别鉴定出 8 种和 13 种与 NASH 相关的差异代谢物,涉及的代谢通路主要包括嘧啶代谢、一碳代谢、氨基酸代谢、糖酵解、TCA 循环及酮体的合成与降解。研究发现,葛根素可通过改善代谢紊乱、重新平衡肠道菌群,缓解 NASH 小鼠的肝脏脂肪变性和炎症,具体表现

为抑制产脂多糖的螺杆菌属,促进产丁酸的罗斯氏菌属。这些发现不仅为深入理解 NASH 的发病机制提供了新视角,也为葛根素作为抗 NASH 药物的潜在应用提供了实验证据。

Li 等<sup>[28]</sup>采用基于 NMR 的代谢组学方法,探讨了姜黄素对高脂血症小鼠的干预作用,通过对尿液样本进行代谢组学分析检测相关潜在生物标志物,共鉴定出 26 种差异代谢物。结果表明,姜黄素治疗可有效恢复由高脂饲料诱导的代谢紊乱,涉及的代谢通路包括 TCA 循环、糖酵解与糖异生、酮体与胆固醇合成、支链氨基酸生酮作用、胆碱代谢及脂肪酸代谢。中药单体成分的药效机制及其相关代谢组学生物标志物与通路见表 1。

表 1 中药活性成分药效机制及其相关代谢组学生物标志物与通路

Table 1 Pharmacodynamic mechanisms of traditional Chinese medicine active compounds with associated metabolomic biomarkers and pathways

成分	作用	生物标志物	代谢通路
重楼皂苷 <sup>[19]</sup>	抗氧化、抗凋亡	柠檬酸、2-氧戊二酸、马尿酸、乙酸、丙酮酸、牛磺酸	TCA 循环; 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢; 乙醛酸和二羧酸代谢
小檗碱 <sup>[20]</sup>	保肝	柠檬酸、2-酮戊二酸、琥珀酸、氧化三甲胺、马尿酸、乳酸、丙氨酸、乙酸、丙酮酸、肌酸、胆碱、牛磺酸	TCA 循环; 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢; 丙酮酸代谢; 糖酵解或糖异生
京尼平 <sup>[21]</sup>	抗糖	异亮氨酸、谷氨酸、肌酐、马尿酸、乙酰乙酸、二甲基甘氨酸、甲胺、甜菜碱、2-酮戊二酸	酮体合成与降解; 甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢; 丁酸代谢
虎杖苷 <sup>[22]</sup>	促尿酸排泄	琥珀酸、牛磺酸、肌氨酸、肌酐、苯乙酰甘氨酸、马尿酸	牛磺酸与亚牛磺酸代谢
葛根素 <sup>[23]</sup>	抗凝血	N-乙酰糖蛋白、琥珀酸、2-氧戊二酸、柠檬酸、二甲胺、牛磺酸、甘氨酸、肌氨酸、苯乙酰甘氨酸、马尿酸	TCA 循环; 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢
京尼平 <sup>[24]</sup>	抗抑郁	肌酐、甜菜碱、柠檬酸、三甲胺、二甲胺	TCA 循环; 甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢
淫羊藿苷 <sup>[25]</sup>	抗抑郁	琥珀酸、2-氧戊二酸、牛磺酸、苯乙酰甘氨酸、甲酸盐	TCA 循环; 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢; 丁酸代谢
大黄苷元 <sup>[26]</sup>	活血	2-酮戊二酸、牛磺酸、胆碱、甘氨酸、脯氨酸、酪氨酸、葡萄糖、肌酐	叶酸介导的一碳单位代谢; 硫辛酸代谢; 新霉素、卡那霉素和庆大霉素的生物合成
葛根素 <sup>[27]</sup>	抗炎	丙氨酸、赖氨酸、N-乙酰糖蛋白、丙酮、乙酰乙酸、丙酮酸、2-氧戊二酸、牛磺酸、肌氨酸、苯乙酰甘氨酸、甜菜碱、肌酐、乳酸	丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢; 甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢; 丁酸代谢; TCA 循环; 丙酮酸代谢
姜黄素 <sup>[28]</sup>	降血脂	甲酸盐、苯甲酸盐、马尿酸、反式乌头酸、顺式乌头酸、尿囊素、酒石酸盐、半胱氨酸、肌酐、肌酸、葡萄糖、牛磺酸、三甲胺、二甲胺、柠檬酸、甲胺、琥珀酸、丙酮酸、乙酰乙酸、丙酮、乙酸、丙氨酸、乳酸、甲基丙二酸、缬氨酸、亮氨酸	乙醛酸和二羧酸代谢; TCA 循环; 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢; 缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解; 丙酮酸代谢; 糖酵解或糖异生

## 1.2 单味中药

常艳芬<sup>[29]</sup>系统分析了 D-半乳糖致衰老大鼠的代谢特征,深入探讨黄芩的抗衰老作用机制,采用 NMR 技术在给药大鼠尿液中鉴定出 6 个显著差异代谢物,这些代谢物主要参与能量代谢、脂质代谢及肠道菌群代谢通路。

王亚玲<sup>[30]</sup>应用 NMR 代谢组学技术,对正常组、慢性冷应激组及红景天治疗组大鼠的血浆、尿液、粪便及大肠组织代谢组展开系统研究,结合相关生化指标检测,系统评价红景天对慢性冷应激大鼠的保护作用,并筛选出其调控的代谢标志物群。研究发现,红景天可抑制慢性冷应激大鼠尿液中 2-酮戊二酸、乙酰乙酸、柠檬酸、氧化三甲胺、甜菜碱及牛磺酸的含量升高,同时增加色氨酸和肌酐含量,使其趋近于正常组水平;其保护作用主要通过调控能量代谢、氨基酸代谢、糖脂代谢及肠道菌群代谢过程,缓解慢性冷应激模型鼠血浆、尿液、粪便及大肠组织的代谢紊乱。

沈淑杰<sup>[31]</sup>基于 NMR 代谢技术,探究金铃子散提取物对戊巴比妥钠诱导睡眠大鼠的尿液代谢物变化,筛选出与镇静作用相关的差异代谢物,推测金铃子散在大鼠体内可通过调节谷氨酰胺、2-酮戊二酸的含量,降低中枢神经兴奋性,从而发挥睡眠调节作用。

刘研如<sup>[32]</sup>采用 NMR 代谢组学与液质联用技术,探索贯叶连翘治疗更年期综合症的代谢特征。通过比较不同剂量贯叶连翘给药前后大鼠尿液代谢物水平,发现贯叶连翘能够逆转多个更年期综合症生物标记物的紊乱状态,进而发挥抗抑郁功效。

卢伟等<sup>[33]</sup>借助 NMR 技术分析大鼠尿液中内源性代谢物,结果显示,与对照组相比,两色金鸡菊醇提取物给药组大鼠尿液中异亮氨酸、肌酐、葡萄糖、肌醇等代谢物水平发生显著变化。这表明该药物可影响自发性高血压 (SHR) 大鼠的机体代谢,其降压作用可能与氨基酸代谢、糖代谢及小分子代谢通路密切相关。

Pan 等<sup>[34]</sup>基于 NMR 代谢组学方法,结合多变量数据分析,系统分析糖皮质激素诱导骨质疏松症模型大鼠的代谢组学特征,并阐明淫羊藿的治疗效果。与对照组相比,模型组大鼠尿液中苯乙酰甘氨酸水平升高,2-氧戊二酸、柠檬酸、肌酐、牛磺酸、磷酸胆碱及马尿酸水平降低;淫羊藿可逆转上述代谢物的异常变化,涉及能量代谢、脂质代谢、氨基

酸代谢、磷脂代谢及肠道菌群紊乱等多条通路,对骨质疏松症的预防和治疗具有显著效果。

Chang 等<sup>[35]</sup>通过 NMR 技术评估白芍对 CUMS 诱导抑郁症小鼠代谢变化的改善作用。基于柴胡疏肝散与缺白芍柴胡疏肝散对 CUMS 诱导代谢紊乱的差异性调节作用,筛选出白芍针对该模型小鼠的 6 种生物标志物,分别为谷氨酸、乙酰乙酸、肌酐、黄尿酸、犬尿喹啉酸及 N-乙酰血清素,表明白芍在抗抑郁作用中发挥着不可或缺的作用。

Pariyani 等<sup>[36]</sup>基于 NMR 代谢组学方法,探究猫须草对顺铂诱导肾毒性的保护作用。将猫须草叶片醇提取物 (OSFE) 给予大鼠后,ip 顺铂,采集顺铂给药后第 5 天的尿液样本,鉴定出 19 种标志性代谢物,这些代谢物涉及 TCA 循环、能量代谢紊乱、肠道菌群改变及支链氨基酸代谢途径。OSFE 可显著调节其中 8 种标志性代谢物的水平,包括亮氨酸、乙酸、马尿酸、赖氨酸、缬氨酸、2-氧戊二酸、3-羟基丁酸及乙酰乙酸,从而缓解肾毒性的发生。中药材药效机制及其相关代谢组学生物标志物与通路如表 2 所示。

## 1.3 中药复方

Liu 等<sup>[37]</sup>采用尿液代谢组学方法,结合 NMR 与超高效液相色谱/四极杆飞行时间质谱 (UPLC-Q/TOF MS) 等技术手段,系统观察黄芪建中汤对慢性萎缩性胃炎 (CAG) 大鼠的干预作用。研究分别检测到 19 种和 16 种与 CAG 发病相关的潜在生物标志物,且黄芪建中汤对其中 32 种尿液代谢物具有显著调节作用。结合代谢通路分析 (MetPA) 与偏最小二乘回归分析 (PLSR) 进一步验证发现,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸代谢通路、TCA 循环、甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢通路与黄芪建中汤的治疗作用最为密切。推测黄芪建中汤干预 CAG 大鼠的核心机制,可能与平衡机体能量代谢、抑制炎症反应、改善免疫系统功能及调控氧化应激状态相关。

Tan 等<sup>[38]</sup>采用 NMR 与超高效液相色谱-质谱 (UPLC-MS) 联用的尿液代谢组学技术,对心肌梗死 (MI) 大鼠的代谢谱进行系统表征,并探讨四逆汤对 MI 的治疗效应。研究筛选出 19 种与 MI 相关的大鼠尿液潜在生物标志物,这些标志物主要参与心肌能量代谢过程,涵盖糖酵解、TCA 循环、氨基酸代谢等关键通路。通过系统分析四逆汤的治疗效果证实,四逆汤可通过有效调节紊乱的心肌能量代谢,发挥对 MI 的显著治疗作用,为其临床应用提

表 2 单味中药药效机制及其相关代谢组学生物标志物与通路

Table 2 Mechanism of single traditional Chinese medicine and its related metabolomic biomarkers and pathways

中药	作用	生物标志物	代谢通路
黄芩 <sup>[29]</sup>	抗氧化	丙酮酸、柠檬酸、乳酸、泛酸盐、三甲胺、3-羟丁酸	TCA 循环；丙酮酸代谢；糖酵解或糖异生；丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢；乙醛酸和二羧酸代谢
红景天 <sup>[30]</sup>	抗应激	2-酮戊二酸、乙酰乙酸、柠檬酸、氧化三甲胺、甜菜碱、牛磺酸、色氨酸、肌酐	丁酸代谢；TCA 循环
金铃子 <sup>[31]</sup>	镇静	2-酮戊二酸、肌酐、甜菜碱、牛磺酸	牛磺酸和亚牛磺酸代谢
贯叶连翘 <sup>[32]</sup>	抗抑郁	3-吡啶磺酸、甜菜碱、肌酸、富马酸、甘氨酸、蛋氨酸、氧化三甲胺、丙氨酸	精氨酸和脯氨酸代谢
两色金鸡菊 <sup>[33]</sup>	调血脂	异亮氨酸、肌醇、肌酸、牛磺酸、葡萄糖、苹果酸、丙酮、胆碱、肌酐、尿囊素	新霉素、卡那霉素和庆大霉素生物合成
淫羊藿 <sup>[34]</sup>	促进成骨	苯乙酰甘氨酸、2-氧戊二酸、柠檬酸、肌酐、牛磺酸、磷酸胆碱、马尿酸	TCA 循环；丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢
白芍 <sup>[35]</sup>	抗抑郁	谷氨酸、乙酰乙酸、肌酐、黄尿酸、犬尿喹啉酸、N-乙酰血清素	丁酸代谢
猫须草 <sup>[36]</sup>	保护肾	亮氨酸、乙酸、马尿酸、赖氨酸、缬氨酸、2-氧戊二酸、3-羟基丁酸、乙酰乙酸	丁酸代谢；缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成与降解

供了分子层面的理论支撑。

Xiong 等<sup>[39]</sup>采用 NMR 与 UPLC-MS 相结合的尿液代谢组学方法，探究桂枝茯苓胶囊对原发性痛经 (PD) 大鼠的治疗机制。研究共鉴定出 36 种 PD 相关潜在生物标志物，这些标志物主要参与糖异生、糖酵解、能量代谢、氨基酸代谢及肠道菌群代谢等多条通路。潜在生物标志物的表达变化清晰揭示了桂枝茯苓胶囊的治疗机制，即桂枝茯苓胶囊通过多通路协同调节，对 PD 大鼠发挥针对性治疗作用；同时，这些潜在生物标志物也为 PD 的早期诊断及药物治疗和预后评估提供了重要的参考指标。

Liu 等<sup>[40]</sup>利用 NMR 代谢组学技术，分析骨质疏松干预后，糖皮质激素诱导的骨质疏松 (GIOP) 大鼠尿液代谢谱的变化特征，共鉴定出 27 种差异代谢物。其中，甲酸、尿囊素、苏酸盐等 17 种代谢物为首次发现的 GIOP 潜在生物标志物。研究发现，GIOP 大鼠的尿液代谢谱呈现明显异常，主要表现为能量代谢、肠道菌群代谢及氨基酸代谢通路的显著紊乱，而骨质疏松可能通过调节上述紊乱的代谢通路，发挥抗骨质疏松的药理作用。

Tian 等<sup>[41]</sup>通过基于 NMR 的尿液代谢组学动态分析方法，构建抑郁症患者的代谢谱特征，探讨逍遥散治疗前后患者内源性代谢物的变化规律。结果显示，逍遥散治疗后，患者尿液中肌酐、牛磺酸、

2-氧戊二酸、黄嘌呤酸的含量显著升高，而柠檬酸、乳酸、丙氨酸、二甲胺的含量显著降低；这些差异代谢指标主要涉及能量代谢、肠道微生物代谢、色氨酸代谢及牛磺酸代谢等通路。结合汉密尔顿抑郁量表评分结果，逍遥散治疗 6 周后患者的抑郁症状得到明显改善，且治疗期间发生显著变化的 8 种代谢物，其动态变化趋势与抑郁症状的改善程度高度一致。上述代谢物可作为抑郁症诊断、抗抑郁药物疗效评价的潜在生物标志物，同时也为抑郁症发病机制的深入探索提供了重要参考。

李中峰等<sup>[42]</sup>采用 NMR 对夹尾刺激功能性消化不良 (FD) 模型大鼠、中药胃康宁干预 FD 模型大鼠、正常对照大鼠的尿液样品进行测定。在 FD 模型大鼠尿液中，上调代谢物有亮氨酸、乳酸、丙氨酸、二甲胺、苯乙酰甘氨酸、马尿酸、尿囊素、胞啉、酪氨酸、咪唑及苯丙氨酸，下调代谢物有乙酸、乙酰谷氨酸、琥珀酸、2-酮戊二酸、柠檬酸及三甲胺；经中药胃康宁干预后，乙酰谷氨酸、葡萄糖、肌酸、马尿酸、胡芦巴碱及甲酸的含量上调，2-羟基戊酸、亮氨酸、丙氨酸、己二酸、甘氨酸、顺乌头酸及苯丙氨酸的含量下降。结果表明基于 NMR 代谢技术可对夹尾刺激 FD 模型大鼠及中药胃康宁干预大鼠的尿液代谢信息进行客观评价，为评价中药疗效及探寻中药作用机制提供了有力的

技术手段。

郑磊<sup>[43]</sup>采用 NMR 分析方法测定发热模型大鼠的尿液样品,比较黄连上清丸给药前后大鼠尿液中差异代谢物的变化。研究表明,黄连上清丸的解热作用可能通过多层面协同调控实现,涉及 TCA 循环、脂肪代谢、氨基酸代谢及能量代谢等多个生理过程,基于尿液 NMR 代谢组学的研究方法,可为中药复方的功效比较及药物作用机制阐释提供全新思路。

张文婷<sup>[44]</sup>为明确芪箭合剂改善小鼠糖尿病的物质基础,采用 NMR 技术对芪箭合剂用药前后小鼠的尿液样品进行分析,筛选出脯氨酸、瓜氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、组氨酸等差异代谢物。研究证实,芪箭合剂可有效降低糖尿病小鼠的血糖水平,改善机体整体健康状态,为其治疗糖尿病的物质基础及作用机制研究提供了重要依据。

Su 等<sup>[45]</sup>通过 NMR 分析技术,在链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病 (T1DM) 大鼠模型中开展研究,共鉴定出 9 种代谢物,与正常对照大鼠相比,这些代谢物在 T1DM 大鼠体内的水平发生显著异常改变,包括乳酸、乙酸、丙酮酸、琥珀酸、2-氧戊二酸、柠檬酸、肌酐、尿囊素及马尿酸,且这些代谢物主要参与糖酵解/糖异生、丙酮酸代谢及 TCA 循环等生理通路。值得注意的是,甜茶治疗可逆转 T1DM 大鼠体内这些代谢物的病理性异常变化,提示甜茶可能通过协同调控上述 3 条异常代谢通路,发挥对 T1DM 大鼠的治疗作用,该研究结果为该中药复方治疗糖尿病的疗效提供了有力的支撑性证据。

龚梦鹃等<sup>[46]</sup>采用 NMR 技术结合多变量数据分析方法,系统研究失眠所致大鼠尿液代谢物的变化,并鉴定出与失眠相关的代谢标志物。研究发现,交泰丸可有效干预失眠大鼠的尿液代谢紊乱,对与失眠相关的 9 个潜在生物标志物中的 8 个具有显著的回调作用,表明交泰丸可能通过调节神经递质分泌、干预机体能量代谢及肠道菌群代谢紊乱等途径,发挥治疗失眠的作用。

Liang 等<sup>[47]</sup>为评估养心解郁汤在慢性不可预见性温和应激 (CUMS) 诱导的抑郁大鼠模型中的抗抑郁疗效,并探讨其潜在作用机制,采用 NMR 技术分析大鼠盲肠内容物、血清及尿液中的代谢物,同时通过富集分析明确差异代谢物涉及的生理通路。结果显示,养心解郁汤可有效改善 CUMS 诱导的大鼠肠道菌群失调,缓解血清、盲肠内容物及尿液的代谢组

紊乱,逆转与抑郁相关的关键代谢物异常变化,并调控宿主体内的 TCA 循环通路及丙酸代谢通路,为其抗抑郁作用机制提供了明确的实验依据。

An 等<sup>[48]</sup>利用 NMR 技术结合统计分析方法,研究栀子大黄汤对酒精诱导的大鼠代谢异常的缓解作用,发现该方剂可显著调节二甲基甘氨酸、马尿酸、乳酸及肌酸等潜在特征性生物标志物的水平,为揭示栀子大黄汤保护肝脏作用的代谢反应机制提供了重要的实验信息。

Han 等<sup>[49]</sup>研究虎杖桂枝药对单钠尿酸盐晶体诱导的大鼠痛风性关节炎的治疗效果,通过 NMR 技术分别鉴定出 5 种血浆潜在生物标志物和 6 种尿液潜在生物标志物,这些标志物主要涉及能量代谢、氨基酸代谢及肠道微生物代谢等生理过程。研究证实,虎杖桂枝药对可通过调控紊乱的代谢通路,逆转单钠尿酸盐诱导的痛风性关节炎病理进程,为其临床应用及作用机制研究提供了科学支撑。

Cheng 等<sup>[50]</sup>采用 NMR 代谢组学技术,评估当归四逆汤对胶原诱导性关节炎大鼠的治疗效果。结果表明,当归四逆汤可显著改善胶原诱导性关节炎大鼠尿液中牛磺酸、甜菜碱、丙酮酸、马尿酸、琥珀酸及丙酮的异常变化;进一步分析发现,牛磺酸与亚牛磺酸代谢、肠道菌群代谢、丙酮酸代谢、糖酵解/糖异生、TCA 循环及脂质代谢是与类风湿性关节炎关联最密切的代谢通路,提示当归四逆汤可能通过协同调控上述异常代谢通路,改善大鼠的代谢指标,发挥治疗作用。

Luo 等<sup>[51]</sup>评估脑得生提取物对脑缺血再灌注损伤诱导的大鼠脑组织、血浆及尿液代谢变化的影响,并利用基于 NMR 的代谢组学方法探讨其代谢机制。NMR 检测数据显示,脑缺血再灌注可导致大鼠脑组织、血浆及尿液代谢发生严重紊乱,而脑得生提取物可逆转大部分失衡代谢物的水平,且中剂量和高剂量脑得生提取物对代谢变化的调控效果显著优于低剂量。该研究表明,脑得生提取物对缺血性卒中大鼠具有明显的保护作用,其潜在作用机制涉及能量代谢、氨基酸代谢、氧化应激及炎症损伤等多条代谢通路。

Li 等<sup>[52]</sup>探讨滋肾降糖丸对链脲佐菌素诱导的糖尿病性骨质疏松症 (DO) 大鼠的治疗效果,结果显示,滋肾降糖丸可降低 DO 大鼠口服葡萄糖耐量试验期间的血糖水平,阻止空腹血糖及空腹胰岛素的异常变化;NMR 代谢组学研究表明,滋肾降糖丸

可显著改善 DO 大鼠血液及尿液的代谢紊乱，提示其可有效调节 DO 大鼠的葡萄糖代谢、异常骨代谢及整体代谢状态，有望成为治疗糖尿病性骨质疏松症的有效替代药物。中药复方的作用机制及其相关代谢组学生物标志物与通路如表 3 所示。

表 3 中药复方药效机制及其相关代谢组学生物标志物与通路

Table 3 Pharmacodynamic mechanisms of traditional Chinese medicine formulations with associated metabolomic biomarkers and pathways

中药复方	作用	生物标志物	代谢通路
黄芪建中汤 <sup>[37]</sup>	抗炎	亮氨酸、缬氨酸、羟基丁酸、乳酸、丙氨酸、乙酸、2-酮戊二酸、 <i>N,N</i> -二甲基甘氨酸、丙二酸、肌氨酸、甘氨酸、吡啶乙酸、延胡索酸、马尿酸、甘氨酸亮氨酸、黄嘌呤酸、 <i>N</i> -乙酰- <i>L</i> -谷氨酸、癸二酸、二酰基甘油、 <i>N,N</i> -二甲基鞘氨醇、单酰基甘油、1-甲基腺苷、3-甲基鸟嘌呤、黄嘌呤酸、烟酰胺酸、犬尿酸、马尿酸、谷氨酰胺	缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸代谢；TCA 循环；甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢
四逆汤 <sup>[38]</sup>	强心	乳酸、丙氨酸、琥珀酸、2-酮戊二酸、柠檬酸、肌氨酸、甘氨酸、色氨酸、马尿酸、 <i>N</i> -甲基烟酰胺	丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢；TCA 循环；丁酸代谢
桂枝茯苓胶囊 <sup>[39]</sup>	镇痛	乙酰乙酸、3-羟基丁酸、乳酸、亮氨酸、缬氨酸、牛磺酸、精氨酸、天冬氨酸、鸟氨酸、酪氨酸、琥珀酸、苯丙氨酸	精氨酸生物合成；苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成；缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成；苯丙氨酸代谢；丁酸代谢；泛酸和辅酶 A 生物合成；糖酵解或糖异生
骨疏丹 <sup>[40]</sup>	促进成骨	亮氨酸、乳酸、丙氨酸、乙酸、 <i>N</i> <sub>2</sub> -乙酰鸟氨酸、甲酚硫酸酯、丙酮酸、琥珀酸、2-酮戊二酸、柠檬酸、甲胺、二甲胺、三甲胺、肌氨酸、磷酸肌酸、氧化三甲铵、牛磺酸、苯乙酰甘氨酸、马尿酸、蔗糖酸、葫芦巴碱、尿囊素、色氨酸、硫酸吡啶酚、苯丙氨酸、苯甲酸、甲酸	丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢；TCA 循环；乙醛酸和二羧酸代谢；丙酮酸代谢；糖酵解或糖异生；精氨酸和脯氨酸代谢；精氨酸生物合成；丁酸代谢
逍遥散 <sup>[41]</sup>	抗抑郁	肌酐、牛磺酸、2-酮戊二酸、黄嘌呤酸、柠檬酸、乳酸、丙氨酸、二甲胺	TCA 循环；丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢；牛磺酸和亚牛磺酸代谢
胃康宁 <sup>[42]</sup>	助消化	乙酰谷氨酸、葡萄糖、肌酸、马尿酸、葫芦巴碱、甲酸、2-羟基戊酸、亮氨酸、丙氨酸、己二酸、甘氨酸、顺乌头酸、苯丙氨酸	乙醛酸和二羧酸代谢；甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢；苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成
黄连上清丸 <sup>[43]</sup>	解热	柠檬酸、二甲胺、2-羟基丁酸、马尿酸、2-酮戊二酸、琥珀酸、乙酸、丙氨酸、亮氨酸、肌氨酸、丁酸	TCA 循环；丁酸代谢；丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢
芪箭合剂 <sup>[44]</sup>	降血糖	脯氨酸、瓜氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、组氨酸	缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成；精氨酸生物合成
广西甜茶 <sup>[45]</sup>	降血糖	乳酸、乙酸、丙酮酸、琥珀酸、2-氧戊二酸、柠檬酸、肌酐、尿囊素、马尿酸	TCA 循环；丙酮酸代谢；糖酵解或糖异生
交泰丸 <sup>[46]</sup>	镇静	二甲基甘氨酸、牛磺酸、苯乙酰、甘氨酸、 <i>N</i> -乙酰糖蛋白、琥珀酸、2-酮戊二酸、二甲胺	TCA 循环；硫辛酸代谢；丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢；丁酸代谢；甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢
养心解郁汤 <sup>[47]</sup>	抗抑郁	琥珀酸、牛磺酸、马尿酸	乙醛酸和二羧酸代谢；苯丙氨酸代谢
栀子大黄汤 <sup>[48]</sup>	保护肝	二甲基甘氨酸、马尿酸、乳酸盐、肌酸	甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢

表 3 (续)

中药复方	作用	生物标志物	代谢通路
虎杖桂枝汤 <sup>[49]</sup>	抗炎	丙酮酸、琥珀酸、2-氧戊二酸、柠檬酸、马尿酸、氧化三甲胺	TCA 循环; 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢; 丁酸代谢
当归四逆汤 <sup>[50]</sup>	抗炎	牛磺酸、甜菜碱、丙酮酸、马尿酸、琥珀酸、丙酮	TCA 循环; 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢; 甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢
脑得生 <sup>[51]</sup>	抗血栓	肌酐、乙酰乙酸、丙酮、N-乙酰糖蛋白、二甲胺、羟基丁酸	丁酸代谢
滋肾降糖丸 <sup>[52]</sup>	降血糖	肌酐、丙酮、丙酮酸、甘氨酸、缬氨酸、马尿酸、乳酸、3-磷酸甘油、丙酸、琥珀酸、腐胺、3-吡啶硫酸盐、苯甲酸、半乳糖、丁酸	丁酸代谢; TCA 循环; 丙酸代谢

中药复方以多靶点、多通路的协同作用实现对机体的整体调节<sup>[53]</sup>, 其核心作用机制在于系统调控以“能量代谢-氨基酸代谢-菌群代谢”为核心的代谢网络。如前文所述, 黄芪建中汤、四逆汤等多种经典复方均能显著调控 TCA 循环(能量代谢核心通路)、丙氨酸-天冬氨酸-谷氨酸代谢(氨基酸代谢关键通路)及丁酸代谢(菌群代谢核心通路)等关键环节。通过精准调节能量、氨基酸、菌群 3 大代谢系统的动态平衡, 为不同疾病的治疗奠定了协同作用的代谢基础, 充分体现了中医药“异病同治”的核心理论内涵。

在上述共性调控特征的基础上, 不同功效的中药方剂呈现出明显的特异性通路分化, 从而实现对具体疾病的精准靶向干预。其中, 补益类方剂(如黄芪建中汤、骨疏丹)的代谢调控研究表明, 其作用机制与显著促进甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢通路及精氨酸生物合成密切相关, 这一调控特征与该类方剂促进组织修复、加速蛋白质合成、增强机体正气的生物学效应高度契合。安神解郁类方剂(如逍遥散、交泰丸)则通过协同调控牛磺酸代谢与苯丙氨酸代谢通路, 从神经递质平衡调节、肠道微生态稳态维持及能量代谢整合等多维度协同发力, 发挥改善情志、缓解抑郁的治疗作用。清热化湿类方剂(如栀子大黄汤)的作用特点则集中体现于对丁酸代谢及氧化三甲胺等菌群代谢关键产物的精准调控, 该调控途径与抑制机体系统性炎症反应、改善内环境紊乱密切相关。以上研究证实, 中医药的作用特征呈现为“核心代谢网络共性调控、病理环节通路特异调节”, 这与中医整体观念指导下的辨证论治理论高度契合, 也为中药复方的精准应用及作用机制的深入研究提供了重要科学依据。

## 2 中药安全性研究

NMR 代谢组学可用于评估中药的毒性, 通过分析尿液代谢谱的变化, 了解中药对机体安全性的影响。

### 2.1 中药活性成分

Xue 等<sup>[54]</sup>采用 NMR 技术以阐明苍耳果实诱导的大鼠肝毒性机制。在连续 5 d 给大鼠使用苍耳治疗后, 测量其尿液和血清中的代谢物。研究结果表明, 苍耳苷、羧基苍耳苷和 4'-脱硫酸基苍耳苷是导致肝毒性的主要成分, 肝毒性涉及线粒体功能障碍、脂肪酸代谢以及某些氨基酸代谢。

Sun 等<sup>[55]</sup>采用 NMR 技术探究乌头碱在大鼠体内引发的代谢变化。给大鼠单次注射乌头碱、中乌头碱、次乌头碱或溶剂对照。治疗后 6 h 观察到最大的代谢变化。与对照组相比, 所有给药组大鼠尿液中的葡萄糖、乙酸、二甲基甘氨酸、琥珀酸和丙氨酸浓度均较高, 而肌酐、柠檬酸、2-氧戊二酸和氧化三甲胺的浓度则较低。这些结果可能反映了治疗后前 24 h 内肾小管功能的紊乱。乌头碱组对代谢谱的扰动程度大于中乌头碱组和次乌头碱组, 这表明了这些生物碱具有不同的毒性表现。中药单体成分安全性研究机制及其相关代谢组学生物标志物与通路总结如表 4 所示。

### 2.2 单味中药

附子作为中医急救回阳的要药, 其药性峻烈迅猛, 临床应用若失当易引发严重毒性反应, 因此其毒性机制及减毒增效研究历来备受关注。李伶<sup>[56]</sup>采用 NMR 的代谢组学技术对附子主要毒性成分进行急性毒性研究, 发现给药后实验动物尿液中 TCA 循环关键代谢物柠檬酸、琥珀酸等含量显著降低, 提示附子毒性可能通过干扰能量代谢途径导致肝功能

表 4 中药活性成分安全性研究机制及其相关代谢组学生物标志物与通路

Table 4 Safety mechanism of active ingredients in traditional Chinese medicine and related metabolomic biomarkers and pathways

成分	机制	生物标志物	代谢通路
苍耳苷 <sup>[54]</sup>	肝毒性	琥珀酸、柠檬酸、2-酮戊二酸、甘氨酸、3-羟基丁酸、乙酸、乳酸、马尿酸、二甲基甘氨酸、甲胺、二甲胺、苯丙氨酸、色氨酸、牛磺酸、葡萄糖、N-乙酰糖蛋白、氧化三甲胺	丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢；TCA 循环；乙醛酸和二羧酸代谢；丁酸代谢
乌头碱 <sup>[55]</sup>	肾毒性	葡萄糖、乙酸、二甲基甘氨酸、琥珀酸、丙氨酸、肌酐、柠檬酸、2-酮戊二酸、氧化三甲胺	丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢；TCA 循环

损伤；同时检测到牛磺酸、胆碱等心肌保护物质含量异常升高，这一变化可能反映附子对心肌组织的毒性作用。这些发现从代谢层面揭示了附子毒性的作用机制，为临床合理应用附子提供了科学依据。

Huo 等<sup>[57]</sup>将 28 只雄性小鼠随机分为对照组及雄黄低、等中、高剂量暴露组，通过采集小鼠尿液样本进行核磁共振 (NMR) 代谢谱分析，发现尿液中丙酮酸、琥珀酸、2-酮戊二酸、二甲胺、柠檬酸、马尿酸、甘氨酸、牛磺酸、苯丙氨酸、乳酸的浓度发生显著改变，提示雄黄主要干扰的代谢通路涉及能量代谢、氨基酸代谢及肠道菌群代谢。

Dong 等<sup>[58]</sup>基于 NMR 代谢组学方法，结合血清生化指标等检测与组织病理学检查，系统探究天南星的毒性作用。实验中，大鼠连续 30 d 经 ig 给予天南星，随后采集血清和尿液样本，采用多元模式识别技术对 NMR 谱图进行分析，揭示天南星诱导的代谢异常。结果显示，尿液中 13 种代谢物、血清中 6 种代谢物发生显著改变，提示天南星可引发能量代谢紊乱、肠道菌群环境失衡、细胞膜损伤、叶酸缺乏及肾脏损伤。

Liu 等<sup>[59]</sup>采用 NMR 代谢组学方法，阐明甘遂水提物的毒性特征，并探究大枣的解毒作用。实验中，将大枣、甘遂及甘遂与大枣配伍的水提物按设定剂量分别 ig 给予大鼠，持续给药 1 周后，继续观察 1 周。尿液代谢组学分析结果显示，大枣单独给药组未表现出毒性；而甘遂单独处理组大鼠在给药第 2 周时，尿液代谢物出现显著变化，明确提示其存在肝损伤、肾病变及肠道菌群失衡。

Wei 等<sup>[60]</sup>基于 NMR 代谢组学方法，探究朱砂经 ig 对雄性大鼠的毒理作用，同时结合肝肾组织病理学检查和血清临床生化分析，全面评估朱砂的毒性效应。利用多元模式识别技术对 NMR 谱图进行分析，揭示了朱砂诱导的、具有时间和剂量相关性

的生化改变。经朱砂处理的动物，其尿液代谢特征表现为肌酐、乙酸盐、乙酰乙酸盐、牛磺酸、马尿酸和苯乙酰甘氨酸水平升高，而氧化三甲胺、二甲基甘氨酸及 TCA 循环中间产物 (柠檬酸、2-氧戊二酸、琥珀酸) 水平降低，表明朱砂可引发能量代谢、氨基酸代谢及肠道菌群环境紊乱，并对肝肾造成轻微损伤。

Fan 等<sup>[61]</sup>通过 NMR 尿液代谢组学动态分析方法，深入探讨马钱子对大鼠的毒性作用及其代谢调控机制。结果显示，马钱子干预可显著诱导大鼠肝肾肾功能损伤，且该损伤呈剂量和时间相关性。尿液代谢组学分析表明，马钱子低剂量组大鼠尿液中葡萄糖、肌酸、氧化三甲胺含量显著升高，乳酸、琥珀酸、2-酮戊二酸、柠檬酸、马尿酸含量显著降低；高剂量组除出现上述代谢变化外，丙氨酸含量也显著降低。这些差异代谢指标主要涉及能量代谢、糖代谢、氨基酸代谢及肠道菌群代谢等通路，提示马钱子可导致糖酵解、脂质及氨基酸代谢紊乱，且随着给药时间的延长，其对肝脏和肾脏组织的毒性作用逐渐加剧。单味中药安全性研究机制及其相关代谢组学生物标志物与通路总结如表 5 所示。

中药安全性研究结果显示，其代谢变化遵循明确的系统性规律。所有饮片均可改变体内 TCA 循环与丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢，这构成了毒性反应的共同代谢基础，直接反映了线粒体能量危机与氮代谢失衡的核心机制<sup>[62]</sup>。

在此基础上，不同靶器官毒性展现出特异性代谢分化。肝毒性普遍延伸至乙醛酸和二羧酸代谢及丁酸代谢通路，并伴有菌群代谢标志物异常，表明肠道与肝脏之间的功能联动紊乱是其关键特征。肾毒性则突出表现为甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢及牛磺酸代谢通路的特异性失调，直接对应肾脏渗透调节与解毒功能的损伤。这种从核心代谢紊乱到不

表 5 中药安全性研究机制及其相关代谢组学生物标志物与通路

中药	毒性	生物标志物	代谢通路
附子 <sup>[56]</sup>	肝毒性、心肌毒性	柠檬酸、琥珀酸、牛磺酸、胆碱	丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢；TCA 循环
雄黄 <sup>[57]</sup>	肝毒性	丙酮酸、琥珀酸、2-酮戊二酸、二甲胺、柠檬酸、马尿酸、甘氨酸、牛磺酸、苯丙氨酸、乳酸	丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢；TCA 循环、乙醛酸和二羧酸代谢；丁酸代谢
天南星 <sup>[58]</sup>	肾毒性	3-羟基丁酸、丙氨酸、胆碱、磷酸胆碱、甘氨酸、甲酸盐、柠檬酸、2-酮戊二酸、马尿酸、苯乙酰甘氨酸、牛磺酸	丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢；乙醛酸和二羧酸代谢
甘遂 <sup>[59]</sup>	肾毒性、肝毒性	乳酸、乙酸、柠檬酸、琥珀酸、2-酮戊二酸、甘氨酸、牛磺酸、马尿酸	丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢；TCA 循环；乙醛酸和二羧酸代谢；丁酸代谢；丙酮酸代谢；糖酵解或糖异生；硫辛酸代谢
朱砂 <sup>[60]</sup>	肾毒性、肝毒性	肌酐、乙酸、乙酰乙酸、牛磺酸、马尿酸、苯乙酰甘氨酸、氧化三甲胺、二甲基甘氨酸、柠檬酸、2-酮戊二酸、琥珀酸	丁酸代谢；TCA 循环；丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢
马钱子 <sup>[61]</sup>	肾毒性	葡萄糖、乙酸、二甲基甘氨酸、琥珀酸、丙氨酸、肌酐、柠檬酸、2-酮戊二酸、氧化三甲胺	丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢；TCA 循环

同器官特异性损伤的模式，从系统层面揭示了中药毒性作用既具有共同代谢基础，又按特定生理路径产生靶向效应的生物学本质。

### 3 临床转化

随着技术的不断成熟与应用场景的拓展，基于 NMR 的尿液代谢组学在中医药领域展现出从实验室研究向临床与健康管理的巨大潜力。其非侵入性、高重现性、结构解析能力强的特点，尤其适合于长期、动态、个体化的健康监测与疗效评估。当前，该技术已逐步走向产品化应用。例如，谱天生物的产品秘利用 NMR 尿液检测技术，将代谢指标模块化，划分出营养、代谢、免疫等多个功能领域，为用户提供长期动态的健康追踪与个性化建议，其理念与中医“治未病”的整体观不谋而合。在运动医学领域，这类产品可精准评估运动员的代谢动态，如以马拉松运动前后的尿液 NMR 检测为例，乳酸堆积程度、腺苷酸能量代谢波动等数据可量化运动负荷，为个性化训练计划和营养补充，如电解质、抗氧化剂调配提供科学依据。除此之外，来自芬兰的 Nightingale Health 和美国的 Melico 等机构也推出商业化 NMR 代谢检测服务。然而，该技术在迈向应用时，仍面临灵敏度相对较低、代谢物数据库不完善、复杂生物样本干扰大等挑战。未

来，应紧密围绕中医药现代化与精准医疗的需求以实现突破。

#### 3.1 推动中医药精准用药与个体化方案优化

NMR 尿液代谢组学可为中医药的精准实践提供动态、系统的分子证据。在个体化用药方面，可通过治疗前后尿液代谢谱的动态比对，客观评估患者对特定方剂的代谢应答差异，从而为剂量微调或方剂加减提供量化依据。在复方配伍筛选与优化中，该技术能够系统比较不同配伍方案对整体代谢的影响，从代谢层面阐明君臣佐使配伍理论的科学内涵。

#### 3.2 深化多维度数据整合与智能分析

为突破当前代谢通路注释不全、深层机制解析困难的技术瓶颈，未来需大力推进多组学整合与人工智能（AI）的深度融合。一方面，应积极构建与扩充中医药特色代谢物数据库，整合中药化学成分、体内代谢产物及相关通路信息。另一方面，必须强化 NMR 与基因组学、蛋白质组学及微生物组学的纵向整合分析，构建多维度互作网络。在此过程中，引入 AI 与深度学习算法，可用于海量代谢数据的模式识别、证候的智能分型预测以及疗效的早期评估，从而提升数据分析的深度与效率。

#### 3.3 拓展动态健康监测与“治未病”实践场景

依托其非侵入性和便于连续采样的优势，尿

液 NMR 代谢组学是实施动态健康管理的理想工具。未来可进一步开发更便携、高通量的检测系统，并与可穿戴设备结合，构建个人动态代谢健康档案。可基于中医理论开发专项应用，例如，依据肾为先天之本理论，构建以相关代谢标志物为核心的肾功能早期衰退风险评估模型；或依据肝主疏泄理论，建立反映精神压力的代谢预警指标。这将使中医“治未病”的理念得以量化践行，在亚健康干预、慢病管理及运动医学个性化指导中发挥核心作用。

### 3.4 建立标准化体系与推动临床验证

技术的广泛推广有赖于标准化体系的建立。亟需制定涵盖尿液样本采集、前处理、数据采集与处理的全链条标准化操作规范，并推动跨中心、跨平台的校准与验证。最终，应通过设计严谨的前瞻性队列研究和大量随机对照试验，验证特定代谢标志物在中医证候诊断、疗效预测中的临床价值。

总之，以泌秘等产品为代表的尿液 NMR 代谢组学应用，标志着该技术正从科研走向生活。未来，通过聚焦于精准用药指导、多组学智能整合、动态健康管理三大方向，并着力克服标准化与临床验证的瓶颈，该技术有望不仅成为阐释中医药科学内涵的强大工具，更将赋能中西医结合的精准健康管理新模式，为中医药的传承、创新与国际传播提供坚实的科技支撑。

## 4 尿液 NMR 代谢组学在中医药研究中的应用局限性

### 4.1 尿液 NMR 自身技术短板

基于 NMR 的代谢组学技术虽然在样品前处理简单、无损伤性、定量重现性高等方面具有显著优势，但其自身也有技术局限性。检测灵敏度相对较低：相较于 MS 技术，NMR 的检测灵敏度通常比 MS 低 2~3 个数量级<sup>[63]</sup>。这导致尿液中的大量低丰度代谢物难以被有效检测和定量，限制了代谢通路解析的深度和广度；低丰度代谢物识别局限：由于尿液基质复杂，高丰度代谢物，如肌酐、马尿酸、柠檬酸等的强信号可能掩盖低丰度代谢物的特征峰，仅能观测到代谢谱的顶端部分，而大量潜在关键标志物被遗漏；谱峰重叠与归属困难：NMR 谱图中信号重叠问题在尿液样本中尤为突出，尽管二维 NMR 技术可部分缓解，但在复杂生物基质中，代谢物指认仍依赖数据库比对和经验判断，新化合物或未知代谢产物的结构鉴定难度较大。

### 4.2 尿液样本局限性

尿液作为代谢组学研究的主要生物样本之一，其采集简便、非侵入性、代谢物富集程度高的优点已被广泛认可，但其固有的生理波动性也对研究可靠性构成挑战。饮食与饮水因素的影响：尿液代谢物的组成和浓度受当日饮食结构、饮水量的直接影响，导致个体内及个体间代谢谱的波动增大。若样本采集未严格统一时间或未记录饮食信息，可能将生理性波动误判为病理性改变；排泄节律与时效性偏差：尿液代谢物反映的是采集前数小时至数十小时代谢产物的累积结果，具有时间积分效应，但同时也存在明显的昼夜节律。若采样时间不一致，可能引入节律性偏倚。此外，对于急性代谢变化，如给药后快速反应，尿液的反应速度滞后于血液，时效性相对较差；肾功能的个体差异：尿液代谢物浓度受肾小球滤过率、肾小管重吸收及排泄功能的个体差异影响<sup>[64]</sup>。肾功能不全状态下，代谢物谱的改变可能部分反映排泄功能障碍，而非疾病本身的代谢特征，需结合血清肌酐等指标进行校正。

### 4.3 尿液与血液样本联用价值

单一尿液分析难以全面反映机体代谢状态，与血浆或血清联用可实现互补。代谢信息互补：排泄相与循环血液反映机体当前的整体代谢稳态，尤其适合监测急性干预效应，如中药 ig 后的快速代谢响应。尿液反映机体代谢产物的排泄情况，提供累积记录，对慢性病理状态的代谢捕捉更为敏感。血液与尿液联用可区分代谢物变化是源于系统代谢紊乱还是肾功能改变。例如，若某代谢物在血浆中升高、尿中降低，提示肾排泄障碍；若血浆正常、尿中升高，提示代谢物生成增加或饮食摄入增多。

在中医证候研究中，血浆代谢谱更适于反映气血层面的即时功能状态<sup>[65]</sup>，尿液代谢谱则更适于反映水湿代谢及肠道菌群共代谢产物的累积效应。二者联用可为证候的生物学基础提供更完整的证据链。

### 4.4 技术联用

为突破单一技术的局限，多技术联用已成为尿液代谢组学研究的重要发展方向。NMR 与 MS 的互补联用：NMR 主导负责高丰度代谢物的准确定量、代谢通路的整体勾勒、样本的快速筛选。MS 主导负责低丰度代谢物的深度覆盖、未知化合物的结构鉴定、脂质组学及药物代谢产物的追踪。实现从代谢轮廓到代谢细节的全谱分析，提升标志物发现的深度和特异性。代谢组学与多组学数据整合：基

因组学解析肠道菌群结构与代谢产物，如马尿酸、氧化三甲胺的关联，揭示菌群代谢机制。蛋白质组学或转录组学将代谢物变化向上游溯源至酶表达或基因调控层面，构建基因-蛋白-代谢的多层次调控网络。

尿液 NMR 代谢组学在中医药研究中具有独特价值，但需认识其技术短板。通过多样本联用、多技术整合、多组学融合，在揭示中医药科学内涵的道路上发挥更大作用

## 5 结语与展望

NMR 尿液代谢组学凭借其高重现性、非破坏性检测和良好的定量能力，已发展成为衔接中医药整体观与现代系统生物学研究的特色分析工具。本综述表明，该技术在阐明中药药效机制，如调节能量、氨基酸及菌群代谢网络；客观评价中药安全性，揭示共性代谢紊乱与靶器官特异性损伤等方面，取得了系统性进展，为中医药理论的现代化诠释提供了有力的代谢层面证据。

当前，该领域正处在从机制研究向临床与健康管理转化应用的关键阶段。未来的发展将不再局限于发现单个生物标志物，而是着重于技术应用，即通过建立标准化流程与多中心验证体系，确保数据的可靠性与可比性；通过深化多组学整合与 AI 分析，破解代谢通路注释与复杂机制解析的瓶颈；最终，将动态、连续的尿液代谢监测，与中医辨证和个体化健康管理场景深度融合，实现从宏观辨证到微观代谢调控的精准干预。尽管在样本标准化、数据库完善和技术灵敏度方面存在挑战，但随着跨学科方法的深度融合与应用场景的不断开拓，NMR 尿液代谢组学有望超越单纯的分析技术角色，成长为支撑中医药精准化、个体化、预防化发展的核心平台。它不仅能够助力回答中医药为何有效、如何更安全的科学问题，更能在“治未病”健康管理、慢病防控以及中西医结合创新模式中，发挥不可替代的作用，持续推动中医药的科学发展与国际对话。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] 郑春月, 俞仲毅. 核磁共振成像在中医药领域中的应用研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(10): 107-113.  
Zheng C Y, Yu Z Y. Application of magnetic resonance imaging in traditional Chinese medicine research [J].

Shanghai J Tradit Chin Med, 2017, 51(10): 107-113.  
[2] Dubey R, Sinha N, Jagannathan N R. Potential of *in vitro* nuclear magnetic resonance of biofluids and tissues in clinical research [J]. NMR Biomed, 2023, 36(4): e4686.  
[3] Tian Z K, Wang D J, Sun X, et al. Current status and trends of artificial intelligence research on the four traditional Chinese medicine diagnostic methods: A scientometric study [J]. Ann Transl Med, 2023, 11(3): 145.  
[4] Jiang M, Lu C, Zhang C, et al. Syndrome differentiation in modern research of traditional Chinese medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 140(3): 634-642.  
[5] Liu S T, Zhou H Z. Elucidating the understanding and clinical treatment guidance of Huangdi Neijing (The yellow emperor's inner classic) on stroke (wind stroke) disease [J]. MEDS Chin Med, 2025, 7(1): 96-102.  
[6] Lin Y Q, Zeng Q, Lin L J, et al. High resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy on biological tissue and metabolomics [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(12): 2190-2207.  
[7] Joseph D, Sukumaran S, Chandra K, et al. Rapid nuclear magnetic resonance data acquisition with improved resolution and sensitivity for high-throughput metabolomic analysis [J]. Magn Reson Chem, 2021, 59(3): 300-314.  
[8] Al-Matrouk A, Orabi K Y. Identification and chemical structure elucidation of synthetic cannabinoids samples seized in Kuwait during 2019-2023 using GC-MS and NMR spectroscopy [J]. Forensic Sci Res, 2025, 10(2): owae026.  
[9] Huang K, Thomas N, Gooley P R, et al. Systematic review of NMR-based metabolomics practices in human disease research [J]. Metabolites, 2022, 12(10): 963.  
[10] Mulder F A A, Tenori L, Licari C, et al. Practical considerations for rapid and quantitative NMR-based metabolomics [J]. J Magn Reson, 2023, 352: 107462.  
[11] Zhang A H, Sun H, Wu X H, et al. Urine metabolomics [J]. Clin Chim Acta, 2012, 414: 65-69.  
[12] Xu J Y, Zheng S X, Li M M, et al. A comprehensive 2D-LC/MS/MS profile of the normal human urinary metabolome [J]. Diagnostics, 2022, 12(9): 2184.  
[13] Hasubek A L, Wang X Y, Zhang E, et al. Differentiation of patients with and without prostate cancer using urine <sup>1</sup>H NMR metabolomics [J]. Magn Reson Chem, 2023, 61(12): 740-747.  
[14] Nagana Gowda G A, Raftery D. NMR-based metabolomics [J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1280: 19-37.  
[15] Chen L, Xu S Y, Wang S, et al. Xiaohua Funing Tang intervenes liver-depression-and-spleen-deficiency

- syndrome chronic-atrophic-gastritis by reshaping amino acid metabolism through gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156346.
- [16] Ning B, Ge T, Zhao Q Q, et al. Research status of pathogenesis of anxiety or depression after percutaneous coronary intervention and traditional Chinese medicine intervention [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 118017.
- [17] Zhang J Q, Chen T, Wen Y T, et al. Insights and future prospects of traditional Chinese medicine in the treatment of functional dyspepsia [J]. *Phytomedicine*, 2024, 127: 155481.
- [18] Chen Y F, Shi Y, Liang C B, et al. MicrobeTCM: A comprehensive platform for the interactions of microbiota and traditional Chinese medicine [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 201: 107080.
- [19] Man S, Fan W, Gao W, et al. Anti-fibrosis and anti-cirrhosis effects of *Rhizoma Paridis* saponins on diethylnitrosamine induced rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1): 407-412.
- [20] Su G, Wang H, Gao Y, et al. <sup>1</sup>H-NMR-based metabolomics of the protective effect of *Coptis Chinensis* and berberine on cinnabar-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 1855.
- [21] Tian J S, Zhao L, Shen X L, et al. <sup>1</sup>H NMR-based metabolomics approach to investigating the renal protective effects of Genipin in diabetic rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(4): 261-270.
- [22] Han B, Gong M, Li Z, et al. NMR-based metabolomic study reveals intervention effects of polydatin on potassium oxonate-induced hyperuricemia in rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:6943860.
- [23] Zou Z J, Liu Z H, Gong M J, et al. Intervention effects of puerarin on blood stasis in rats revealed by a <sup>1</sup>H NMR-based metabolomic approach [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(3): 333-343.
- [24] Chen J L, Shi B Y, Xiang H, et al. <sup>1</sup>H NMR-based metabolic profiling of liver in chronic unpredictable mild stress rats with genipin treatment [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 115:150-158.
- [25] Gong M J, Han B, Wang S M, et al. Icariin reverses corticosterone-induced depression-like behavior, decrease in hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and metabolic network disturbances revealed by NMR-based metabolomics in rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 123: 63-73.
- [26] Guan Q, Liang S, Wang Z, et al. <sup>1</sup>H NMR-based metabolomic analysis of the effect of optimized rhubarb aglycone on the plasma and urine metabolic fingerprints of focal cerebral ischemia-reperfusion rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(1): 65-75.
- [27] Gong M J, Zhu C Y, Zou Z J, et al. Therapeutic potential of puerarin against methionine-choline-deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis determined by combination of <sup>1</sup>H NMR spectroscopy-based metabolomics and 16S rRNA gene sequencing [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 197: 113964.
- [28] Li Z Y, Ding L L, Li J M, et al. <sup>1</sup>H-NMR and MS based metabolomics study of the intervention effect of curcumin on hyperlipidemia mice induced by high-fat diet [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): 0120950.
- [29] 常艳芬. 基于代谢组学的黄芩抗衰老作用评价及机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2016.  
Chang Y F. <sup>1</sup>H-NMR-based metabolomics study of the anti-aging effects of *Scutellaria baicalensis* Georgi [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2016.
- [30] 王亚玲. 红景天对慢性冷应激大鼠保护作用及其代谢组的影响 [D]. 广州: 广东药科大学, 2016.  
Wang Y L. The effects of *Rhodiola* decoction on protecting rats and its metabolomes induced by chronic cold stress [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2016.
- [31] 沈淑洁. 基于代谢组学技术对金铃子散抗炎、镇痛和镇静的作用机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2016.  
Shen S J. Metabolomics studied on the anti-inflammatory, analgesia, and sedative effects of Jin Ling-Zi Powder [D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences of the People's Liberation Army of China, 2016.
- [32] 刘妍如. 更年期综合征及贯叶连翘治疗机制的代谢组学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2014.  
Liu Y R. <sup>1</sup>H-NMR and HPLC -MS/MS based global and targeted metabolomic methodologies for menopausal syndromes research and application to *Hypericum perforatum* L. treatment evaluation [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2014.
- [33] 卢伟, 马晓丽, 兰怡, 等. 两色金鸡菊醇提取物对自发性高血压大鼠尿液的代谢组学研究 [J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(9): 1311-1314, 1315.  
Lu W, Ma X L, Lan Y, et al. Effect of alcohol extract from *Coreopsis tinctoria* Nutt. on spontaneous hypertension rats by metabolomic methods [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2014, 30(9): 1311-1314, 1315.
- [34] Pan S N, Chen A L, Han Z H, et al. <sup>1</sup>H NMR-based metabolomic study on the effects of Epimedium on glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *J Chromatogr B*, 2016, 1038: 118-126.

- [35] Chang X, Jia H M, Zhou C, et al. Role of Bai-Shao towards the antidepressant effect of Chaihu-Shu-Gan-San using metabolomics integrated with chemical fingerprinting [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2015, 1006: 16-29.
- [36] Pariyani R, Ismail I S, Azam A, et al. Urinary metabolic profiling of cisplatin nephrotoxicity and nephroprotective effects of Orthosiphon stamineus leaves elucidated by (1)H NMR spectroscopy [J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 135: 20-30.
- [37] Liu Y T, Jin Z D, Qin X M, et al. Urinary metabolomics research for Huangqi Jianzhong Tang against chronic atrophic gastritis rats based on <sup>1</sup>H NMR and UPLC-Q/TOF MS [J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(5): 748-760.
- [38] Tan G G, Liao W T, Dong X, et al. Metabonomic profiles delineate the effect of traditional Chinese medicine Sini decoction on myocardial infarction in rats [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34157.
- [39] Xiong Z L, Lang L, Gao X, et al. An integrative urinary metabolomic study of the therapeutic effect of Guizhi Fuling Capsule on primary dysmenorrheal rats based <sup>1</sup>H NMR and UPLC-MS [J]. J Pharm Biomed Anal, 2019, 164: 750-758.
- [40] Liu S, Yuan X M, Ma C, et al. <sup>1</sup>H-NMR-based urinary metabolomic analysis for the preventive effects of gushudan on glucocorticoid-induced osteoporosis rats [J]. Anal Biochem, 2020, 610: 113992.
- [41] Tian J S, Peng G J, Gao X X, et al. Dynamic analysis of the endogenous metabolites in depressed patients treated with TCM formula Xiaoyaosan using urinary <sup>1</sup>H NMR-based metabolomics [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 158 Pt A: 1-10.
- [42] 李中峰, 郭宇, 刘欣峰, 等. 中药胃康宁干预功能性消化不良模型大鼠尿液核磁共振代谢组学研究 [A] // 第十九届全国波谱学学术会议论文集 [C]. 北京: 中国物理学会波谱学专业委员会, 2016.
- Li Z F, Guo Y, Liu X F, et al. <sup>1</sup>H-NMR-based urinary metabolomics study of functional dyspepsia model rats treated with Chinese medicine wei kang ning [A]. // 19th National Conference of Magnetic Resonance Spectroscopy [C]. Beijing: Chinese Society of Magnetic Resonance, Chinese Physical Society, 2016.
- [43] 郑磊. 基于 <sup>1</sup>H-NMR 技术的黄连上清丸解热作用代谢组学研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2014.
- Zheng L. Metabolomics study of the antipyresis of Huanglian shangqing pills based on <sup>1</sup>H-NMR [D]. Nanchang: Nanchang University, 2014.
- [44] 张文婷. 芪箭合剂改善小鼠糖尿病物质基础研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- Zhang W T. Basic material research about *Astragalus* and *Euonymus Alatus* mixture improving diabetes in mice [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2014.
- [45] Su Z H, Ling X, Ji K W, et al. <sup>1</sup>H NMR-based urinary metabolomic study of the antidiabetic effects of *Rubus Suavissimus* S. Lee in STZ-induced T1DM rats [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2020, 1158: 122347.
- [46] 龚梦鹏, 岳贺, 周祥羽, 等. 基于尿液代谢组学的交泰丸治疗失眠的作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5): 654-658.
- Gong M J, Yue H, Zhou X Y, et al. Investigation on the therapeutic effect of Jiaotai Pill on insomnia using urinary metabolomic approach [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2017, 28(5): 654-658.
- [47] Liang X Q, Mai P Y, Qin H, et al. Integrated 16S rRNA sequencing and metabolomics analysis to investigate the antidepressant role of Yang-Xin-Jie-Yu decoction on microbe-gut-metabolite in chronic unpredictable mild stress-induced depression rat model [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 972351.
- [48] An L, Lang Q L, Shen W B, et al. Dynamic metabolic profiling of urine biomarkers in rats with alcohol-induced liver damage following treatment with Zhi-Zi-Da-Huang decoction [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(3): 2093-2100.
- [49] Han B, Huang H Z, Li Z, et al. Therapeutic effects of Chinese medicine herb pair, Huzhang and Guizhi, on monosodium urate crystal-induced gouty arthritis in rats revealed by anti-inflammatory assessments and NMR-based metabolomics [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 9398435.
- [50] Cheng B, Zheng H, Wu F, et al. Metabolomics analysis of Danggui Sini decoction on treatment of collagen-induced arthritis in rats [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2017, 1061/1062: 282-291.
- [51] Luo L, Zhen L F, Xu Y T, et al. <sup>1</sup>H NMR-based metabolomics revealed protective effect of Naodesheng bioactive extract on ischemic stroke rats [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 186: 257-269.
- [52] Li H L, Chu S F, Zhao H X, et al. Effect of Zishen Jiangtang Pill, a Chinese herbal product, on rats with diabetic osteoporosis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 7201914.
- [53] Zhao L, Zhang H, Li N, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 309: 116306.

- [54] Xue L M, Zhang Q Y, Han P, et al. Hepatotoxic constituents and toxicological mechanism of *Xanthium strumarium* L. fruits [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(2): 272-282.
- [55] Sun B, Li L, Wu S M, et al. Metabolomic analysis of biofluids from rats treated with Aconitum alkaloids using nuclear magnetic resonance and gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry [J]. *Anal Biochem*, 2009, 395(2): 125-133
- [56] 李伶. 附子及其主要毒性成分对大鼠毒性的代谢组学研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.
- Li L. Metabolomics study on the toxicity of aconite and its main toxic components in rats [D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, People's Liberation Army of China, 2007.
- [57] Huo T G, Fang Y, Zhao L S, et al. <sup>1</sup>H NMR-based metabonomic study of sub-chronic hepatotoxicity induced by realgar [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192: 1-9.
- [58] Dong G, Wang J S, Guo P P, et al. Toxicity assessment of *Arisaematis Rhizoma* in rats by a <sup>1</sup>H NMR-based metabolomics approach [J]. *Mol BioSyst*, 2015, 11(2): 407-417.
- [59] Liu Y M, Hui R R, He C C, et al. A metabonomic approach to a unique detoxification effect of co-use of *Euphorbia kansui* and *Zizyphus jujuba* [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(11): 1621-1628.
- [60] Wei L, Liao P Q, Wu H F, et al. Toxicological effects of cinnabar in rats by NMR-based metabolic profiling of urine and serum [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 227(3): 417-429.
- [61] Fan Y, Liu S, Chen X, et al. Toxicological effects of *Nux Vomica* in rats urine and serum by means of clinical chemistry, histopathology and <sup>1</sup>H NMR-based metabonomics approach [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 242-253.
- [62] Lian W S, Wu R W, Lin Y H, et al. Tricarboxylic acid cycle regulation of metabolic program, redox system, and epigenetic remodeling for bone health and disease [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(4): 470.
- [63] Petrella G, Montesano C, Lentini S, et al. Personalized metabolic profile by synergic use of NMR and HRMS [J]. *Molecules*, 2021, 26(14): 4167.
- [64] Du L, Zong Y, Li H, et al. Hyperuricemia and its related diseases: Mechanisms and advances in therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 212.
- [65] Zhao Y, Peng H, Wang S, et al. Clinical analysis of acute coronary syndrome patients with *Qi*-blood syndromes: Establishment of a diagnostic prediction model for syndrome differentiation [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4): 2096-2110.

[责任编辑 孙英杰]