

## · 中藥現代化論壇 ·

## 代謝物組學在中藥現代研究中的意義

劉昌孝\*

(天津藥物研究院 天津藥代動力學與藥效動力學省部共建國家重點實驗室, 天津 300193)

**摘要:** 代謝物組學是後基因時代出現的一門新興“組學”學科。它能用反映整體的代謝物圖直接認識生理和生化狀態, 因此能提供區別於其他“組學”而來的海量信息。代謝物組學已經用於評價實驗動物模型和外源物產生的一系列代謝過程和作用機制、靶器官的效應、組織損傷。代謝物組學是新藥研究開發的必要一部分, 其應用涵蓋新生物標志物的發現、新藥篩選、安全性實驗和作用機制研究。因此, 在模型識別和確證、藥物篩選、作用機制研究等方面具有理論意義和應用價值。在現代中藥研究中, 同樣具有應用前景。

**關鍵詞:** 代謝物組學; 新藥研究開發; 藥物篩選; 藥物安全性; 中藥

**中圖分類號:** R 285      **文獻標識碼:** A      **文章編號:** 0253-2670(2004)06-0601-05

## Significance of metabonomics in modern research of Chinese materia medica

L U Chang-xiao

(Tianjin National Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

**Abstract:** Metabonomics is a new branch of “-omics” science in post-genome time. The physiological and biochemical situation can be directly understood by its “metabolome profile” as a whole in metabonomics. Therefore it can provide a lot of information that differs from those came out of other “-omics”. Metabonomics has been used to evaluate the test animal models and xenobiotics each producing a distinctive series of metabolic perturbations that are characteristic of the type of action mechanism, target organ of toxicity, and tissue damage. In research and development of new drugs, metabonomics is hopeful to be necessary part. Applying metabonomics involves metabolic databases for the use in discovery of new biomarkers, in screening of new drugs, in drug safety testing, and in action mechanism research. Metabonomics is also hopeful for modern research of Chinese materia medica.

**Key words:** metabonomics; research and development of new drugs; drug screening; drug safety; Chinese materia medica

人基因组计划的基本完成<sup>[1]</sup>, 后基因组时代到来, 生命科学的主要任务是基因组功能分析。有人估计认识其功能比认识其结构任务更艰巨, 时间更长(50年或更长)。核心思想是对生物体内某以物质分子整体为对象的研究。遗传信息由基因经转录物向功能蛋白质传递, 基因功能由其表达产物来体现, 继基因组(genome)后, 转录物组(transcriptome)、蛋白质组(proteome)出现, 并相应形成“-omics”学说, 如转录物组学(transcriptomics)、蛋白质组学(proteomics)等。但是基因与功能的关系还不能用转录物组、蛋白质组来表达生物体的全部功能, 于是出现

代謝物組學(metabonomics)和代謝物組學(metabolomics)。代謝物組學是以代謝物分析的整體方法來研究功能蛋白如何產生能量和處理體內物質, 其代謝物則以生化活性直接體現作用的結果。

代謝物組學的出現, 將對藥物安全性研究產生革命性的影響。自1999年以來, 代謝物組學受到國際研究者的重視<sup>[2]</sup>。國外六大醫藥公司(Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Hoffmann-La Roche, NovoNordisk, Pfizer, Pharmacia)和英國帝國學院(Imperial College, London)面對風險的挑戰, 2001年組織並公布了一個研究計劃(COMET), 應用代

\* 收稿日期: 2004-03-05

作者簡介: 劉昌孝, 中國工程院院士, 天津藥物研究院新藥評價研究中心主任, 天津藥代動力學藥效動力學省部共建重點實驗室主任, 研究員, 博士生導師, 從事藥物動力學研究。

谢物组学评价药物毒性, 进行后选药物的临床前毒性筛选, 进而对广泛模型化合物评价和安全性预测, 3 年中在大鼠和小鼠的尿的 NMR 分析研究了 150 个肝肾毒性模型<sup>[3]</sup>。

本文将就代谢物组学这门新兴学科的发展有关信息和在中草药现代研究中的作用进行简要阐述。

## 1 代谢物组学是后基因时代的新学科

1.1 研究代谢物组学的意义: 代谢物组学是后基因时代的一门新兴的独立学科, 1999 年至今, 公开发表的论文也不足 50 篇。该学科的应用跨越生物技术和医药技术, 具有广泛发展前景。但对其理论、概念、方法尚在研究和完善中<sup>[2, 4-8]</sup>。它与药物的药效和毒性筛选以及评价研究、安全性评价、作用机制研究和合理治疗用药密切相关。代谢物组是反应机体状况的分子集合, 所有对机体健康影响的因素均可反映在代谢物组中, 基因、环境、营养、药物(外源物)和时间(年龄)最终通过代谢物组对表达施加影响。代谢物组也是评价健康和治疗的合适的分子集合。因此研究代谢物组学对药物治疗有直接意义。

1.2 研究对象和内容: 代谢物组学是一新的系统, 能为药物筛选, 作用机制研究和毒性筛选、评价提供有用的研究方法。代谢物组为生物体内小分子代谢物的总和, 为基因表达和代谢形成的中间产物和最终产物。代谢物组学测定的对象是生物标本, 包括生物体液(如血液、尿等)、细胞提取物、细胞培养液和组织等。研究内容包括: 测定代谢物变化——研究系统生化谱和功能调节; 应用代谢物组信息——进行生物信息、化学计量学、统计学分析。

1.3 研究方法: 代谢物组学研究细胞或生物样品的所有代谢物的综合表现——全局观点, 通常采用绘图技术、现代分析测定方法(NMR, HPLC, MS)以及应用计算技术和统计方法, 以高通量的实验和大规模的计算为特征, 完成“指纹图谱”(fingerprint)。其中核磁共振(NMR)在药物代谢物组学研究中显示出极高的地位。它具有图谱的可测出的信息量大的特点, 人体尿液的<sup>1</sup>H-NMR 谱中包含几百个甚至上千个化合物的信息, 其中的化学位移、峰面积、偶合常数、弛豫时间均是解析化合物结构的依据, 这使得 NMR 法成为目前代谢物研究关注的一种方法; <sup>1</sup>H-NMR 测定时样品用量少, 一般 0.3 mL, 一维谱的测定仅需 5 min, 快速、简便, 与色谱法比, 突出的优点是对生物样品的预处理简单, 这使得 NMR 法更具实用性; NMR 谱的无损伤特点还使其可以检测整体动物或人体特定器官细胞内的代谢物组。然

而由于代谢物的分子小, 在数以千计的化合物中, 包含大量的内源性物质<sup>[7]</sup>, 图谱中可能出现上百个化合物的峰, 这些峰相互重叠、干扰, 造成了图谱解析的困难, 生物标志物(biomarker)常常受到与测定不相关物质的干扰, 因此一般 NMR 就难以发挥其作用。高分辨核磁共振(High-resolution NMR)成为强有力的武器。它有良好的灵敏度, 信号分散, 使图谱容易解析。内源性小分子或药物等在体内的代谢物组, 配合二维的<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY 谱可提供大量有用的信息, 并且可以简化图谱, 以及用高分辨 750 或 900 MHz <sup>1</sup>H-NMR, 采用自旋-回波、二维 J-调制和同核、异核(<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C)相关谱研究血浆代谢物组。对高通量、高分辨的 NMR 获得的图谱需要应用图像识别技术(PRT)和不相关信号矫正技术(OSC)进行计算机分析, 以发现代谢物组的特点<sup>[8-10]</sup>。在研究方法上, 样本采集和处理, 方法简单, 测定快速, 并能进行动态连续研究。它虽然是一门年轻学科, 但分析方法成熟, 适于定性、定量分析(HPLC, MS, NMR), 实现与功能的联系, 通过(与药效、毒性)比较、验证, 所得结果容易与传统方法所得结果联系。

## 2 代谢物组学对现代中药研究中的应用

2.1 药物作用(药效和毒性)模型的鉴别和确证: 基因组学和蛋白质组学等新技术在新药发现和开发领域的应用, 为发展和推进药物作用靶位或受体的发现和鉴别提供新的手段, 为组合化学提供的大量样品以及从天然产物(包括中草药)来源的大量样品, 建立高通量筛选提供了在细胞和分子水平评价、筛选化合物, 从而发现新的生物活性物质。但从整体观念来看, 新药的发现最终必须在整体动物的药理和疾病模型上予以证实, 才能将生物活性化合物成为候选药物进入开发研究。在此过程中, 上述新技术还存在较多的缺陷。代谢物组学作为一种系统方法, 能在鉴别和确证药理和疾病模型上发挥作用。成功的疾病治疗必须使代谢网络中的缺陷部分正常化, 同时又不得干扰其他维持健康所必须代谢途径的调控。代谢物组图谱能同时反映代谢网络中多个生物化学途径的成百上千个化合物, 新药发现和开发的目的是要从中获得能使代谢平衡, 由疾病状态恢复到正常状态, 而不是出现病理状态(即应该降低或消除的不良反应或毒性)。代谢物组学研究可以区别不同种属、不同品系动物模型的代谢状态, 鉴别与人体疾病状态的差异, 寻找人类疾病、药效和毒性的适宜动物模型。

2.2 药物作用机制的研究: 如前所述, 代谢物组学

作为一种系统方法,将能在鉴别和确证药理和疾病模型上发挥作用。成功的疾病治疗必须使代谢网络中的缺陷部分正常化,同时又不得干扰其他维持健康所必须代谢途径的调控。药物作用机制的研究就是研究药物在这种调控作用中所起的作用和如何起作用。代谢物组学研究“代谢指纹图谱”,它不仅研究药物本身的代谢变化,而主要是研究药物引起的内源性代谢物的变化,更直接反映体内生物化学过程和状态的变化。通过认识体液“代谢指纹图谱”变化的原因,阐明药物作用靶点或受体。

受体学说已经成为现代医学科学的重要理论,它是说明细胞如何识别、接受和传递信息的学说,像人体这样复杂的多细胞系统,有赖于遗传信息和神经及体液因素的正常传递,而这种信息传递在相当程度上依赖于各种受体。神经冲动的传递由生物电传导和化学递质的中介作用两种方式进行。以乙酰胆碱(Ach)为递质的神经统称为胆碱能神经,胆碱能系统与植物性神经调节、肌肉运动和人的思维学习记忆等有密切关系。脑内多巴胺(DA)系统的神经元胞体主要集中在黑质致密区,脑内DA系统的作用主要与锥体外运动功能、精神活动和激素分泌有关。如各种因素诱发的黑质纹状体DA功能不足,会引起帕金森症。相反,当此系统亢进时,则出现多动证。5-羟色胺(5-HT)是脑内的另一种神经递质,在中枢神经系统中,它主要是起抑制作用的递质。5-HT受体与精神疾病、镇痛、睡眠、免疫功能和松果体功能等有关。根据受体学说,天津药物研究院与天津中医学院进行的由勾藤等多味中药组成的多动合剂的生物化学机制研究中,应用代谢物组学方法,采用HPLC测定给药动物血清中多种内源性神经递质(Ach, DA, NE, 5-HT等)的动态变化,而不是测定药物有效成分的变化进行该项目研究。从代谢物组成成分和含量的经时变化发现具有疗效的生物标志物,认为药物的整体作用产生的生物化学物质(神经递质)是其药效的基础物质,证明多动合剂的作用机制与DA受体有关(论文另行发表)。利用代谢物组学研究磷酸二酯酶IV抑制剂CF-1018形成的血管损伤和炎症反应的关系中发现该化合物引起的尿代谢物图谱改变是血管损伤造成的,而与炎症反应无关<sup>[11]</sup>。从成功的例子不难看出,用代谢物组学方法研究所揭示的生物化学变化很容易与传统手段的测定结果联系,更容易评价药效作用和发现药物作用能够的生物化学物质基础和作用机制。

### 3 药物安全性研究和评价

中药的应用具有悠久的历史,我国历代中医药家对中药的疗效和毒性有着深刻的认识,并形成了独特的中医药理论。临床上遵循中医药理论常常能达到安全有效治疗的目的。人们对中药毒性和不良反应往往有着不同的误区,如认为中药是纯天然药物,无毒性反应;认为中药有着“有病治病,无病防病健身”的作用,常常以此作为中药的优势。事实上,有些中药长期应用往往会引起许多不良反应,科学地认识中药的安全性问题,并让人们走出误区,需要进行大量的科学研究及科学用药的知识教育和严格的监督管理等工作。随着中草药及其制剂在世界范围的广泛应用,关于中药的安全性问题的报道在增多,尤其是关木通和含有关木通的中成药如龙胆泻肝丸等,引起的肾毒性更为人们普遍重视。并致使美国、加拿大、英国、日本等不少国家先后限制了含有马兜铃酸的中药的进口,对中药的安全性评价、中药市场、中医的世界信誉和中药现代化均有负面影响。到底如何认识中药的安全性问题,哪些是中药自身原因引起的不良反应,哪些是中药非自身原因引起的毒性反应,如何防止安全性问题发生,如何开展中药安全性的学术研究和评价研究,均是值得中医药界深刻思考的问题。近年来相关课题研究也引起国内外学者的高度重视。

我国于1989年成立了“药物不良反应监测中心”,1998年加入了世界卫生组织的药物不良反应监测合作计划。药物利弊的不确定性和复杂性引起国际的重视和正视。1997年9月27日在意大利西西里岛埃利斯举行的药物监测信息国际会议上发表了“埃利斯宣言”(The Erice Declaration)。医药卫生人员、研究人员、学术界、制药企业、药品管理机构应该按照埃利宣言,加强其科学研究提高对中药安全性的认识。

对中药的安全性认识经历了不认识——经验——临床观察——实验研究的细胞水平——分子水平的认识过程。中医药文献给认识中药提供了丰富经验性的资料。如《神农本草经》中,将中药分为上品、中品和下品三类。上品为有效基本无毒性的药物,中品虽为有效但有一定毒性的药物,下品为有毒性药物。又如《黄帝内经》根据中药的毒性分为四类,《本经》提出使用药物“应奏效为止,取效为度”的用药原则,提示人们应该对毒性的重视。而有的无毒性的药物,经过广泛应用发现了毒性,如文献记载的黄药子无毒,但应用发现它可以引起肝毒性。因此,应该认真对待中医药文献的记载,应该科学地、辨证地

认识文献的价值。

由于历史原因和流通因素,使得药物同名异物、同物异名和品种混淆或伪品等问题普遍存在。使用“混淆品”和“伪品”在安全性和疗效上往往得不到保证,轻则延误治疗,加重病情,重则危及生命。龙胆泻肝汤最早使用于明代,方中的木通为木通科的木通,但是木通品种在历史上就存在多种混乱使用的问题(以马兜铃科的关木通代替木通)。又如常用中药柴胡的正品为北柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *B. scorzonerifolium* Willd., 但柴胡属植物很多,在国内分布很广,有将大叶柴胡 *B. longiradiatum* Turcz. 当作柴胡,用于中成药中。在减肥药事件中,就是误将马兜铃科马兜铃属的马兜铃 *Aristolochia debilis* Sieb. et Zucc. 和广防己 *A. fangchi* Y. C. Wu ex L. D. Chow et S. M. Hwang 当作防己科千金藤属粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 长期使用而造成药物肾毒性。

中药使用不当所出现的药物毒性比较普遍。多数与长期使用、大剂量使用有关。本来龙胆泻肝丸是治疗肝胆热之药物,被滥用,长期服用,难免会出现药物中毒。中医要求用药应该根据病人体质、病情、年龄、性别等合理用药。如日本统计分析的小柴胡汤治疗慢性肝炎时,发现很多病人长期使用该方,结果出现间质性肺炎。这些事件反映了辨证用药、药性认识、配伍应用(也包括中药与西药的配合应用)、药物反应的个体差异以及代谢等问题缺乏科学研究。

我国在中药安全性研究方面有一定的成绩,但主要从临床研究中发现一定病例报告,初步分析其毒性原因。如 1964 年吴松寒首次报道了木通所致肾毒性<sup>[12]</sup>,随后周方均于 1979 年和 1988 年也报道了它的肾毒性<sup>[13,14]</sup>。国外学者将中药引起的肾损伤称为“中草药肾病”(Chinese herbs nephropathy)<sup>[15]</sup>。科学研究发现“中草药肾病”主要是由于木通、防己中的马兜铃酸(aristolochic acid)所致,所以有研究认为应该将“中草药肾病”改称为“马兜铃酸肾病”(aristolochic acid nephropathy)。根据文献记载,中药总共有 12 000 多种,有毒性的中药不过只有 100 余种,由药物自身引起的不良反应的中药占中药总数仅为 1% 左右,而常用的中药品种约为 500 种,毒性较大的品种只占少数品种。有肾毒性的中药有:防己、汉防己、广防己、木通、关木通、天仙藤、寻骨风(绵毛马兜铃的根)、马兜铃、异叶马兜铃、绵毛马兜铃、厚朴、细辛、益母草、苍耳子、苦楝子、天花粉、牵牛子、金樱子、土贝母、荆芥、巴豆、芦荟、使君子、大

风子、草乌头、含羞草等<sup>[16]</sup>。在引起肾毒性的中药中,防己、汉防己、广防己、青木香、木通、关木通、天仙藤、寻骨风、马兜铃、异叶马兜铃、绵毛马兜铃等都含有马兜铃酸。这些中药多具有止咳平喘、利湿消肿、止痛等功效,多为常用中药。木通早在汉代就被用于多个常用古方中,如八正散、龙胆泻肝汤、当归四逆汤、防己黄芪汤、甘露消毒丹等 70 多种,而这些中成药临床上一直占有重要地位,被普遍使用<sup>[16]</sup>。

从病理研究结果来看,中药肾毒性的作用为以快速进展性肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis),作用位点在肾小管上皮细胞和肾间质成纤维细胞。肾间质炎性细胞浸润和成纤维细胞聚集(Myof),并分泌大量细胞基质(ECM),可能是马兜铃酸引起肾毒性的重要机制<sup>[17~19]</sup>。药物代谢和药动力学研究表明,肾间质成纤维细胞的持续抑制与血液中马兜铃酸浓度和马兜铃酸酰胺有关。这些研究为我们提出了肾毒性的现象和特征,但并未阐明其毒性的物质基础的变化规律,更未从中药的整体观点阐明中药对机体的生化过程所形成的内源性代谢物和外源性代谢物对毒性的影响和影响规律。

近 3 年来,新兴的代谢物组学的核心思想是外源性物质(化学药物和中药)对集体所产生的整体性效应,以生物体内某以物质分子整体为对象的研究方法,研究药物对机体所形成的生物化学物质——代谢物组对机体的系统作用,更具有与中医治疗疾病的整体观念一致的特点,特别在毒性和疗效上的整体特点。由于代谢物组学有独特的优势,实验样品多为外周性的生物样品(如尿),可以连续多次获取,在同一动物或人体观察毒性作用发生、发展和恢复过程;样品处理简单,适用于 HPLC、LCMS 和 NMR 分析;可以根据代谢物组图的变化,发现毒性的化学或生物标志物<sup>[20]</sup>。以此作为体内药物安全性评价的方法,比传统方法更快、更准确地发现毒性物质和毒性规律。

从此意义来看,运用代谢物组学研究具有肾毒性的中药的代谢物组,对认识该药产生不良反应的物质基础(代谢物组)、认识正确用药剂量和疗程,防止毒性反应都是有科学意义的,对澄清外界对中药的片面认识提供科学依据,也具有广泛的社会意义和经济价值。进行中药作用物质基础的三维(化学、毒性、药代)研究和代谢物组学研究,从化学指纹图谱和代谢指纹图谱追踪引起肾毒性的化学成分的变化规律,应用代谢物组学研究,以发现和阐明其毒性规律和特点,推断中药化学成分与代谢物组中的生

物标志物的关系。综上所述,应用最新的具有反应整体思想的代谢物组学研究中草药的毒性,对中草药毒性进行科学的、综合的评价研究,以现代研究来认识中草药毒性,对于确保中药的合理、安全、有效用药,建立现代中药的药理、毒理评价体系,指导临床拟订合理的临床用药方案、剂量和时间均有理论意义和实用价值。

#### 4 代谢物组学研究的机遇和挑战

可以说,代谢物组学这门后基因时代的独立学科为药物发现和开发提供了新思路和新手段,有着广阔发展前景。正确地认识代谢物组学在药物研究中的作用,将会对众多学科的发展提供思路<sup>[21]</sup>。欧美 7 方 26 位科学家于 2001 年开始的代谢物组学研究计划,2003 年看到了他们应用代谢物组学的成功研究结果,令人鼓舞。像基因组学和蛋白质组学那样,大有成为“全球”性的行动。代谢物组学产生和发展是以高通量、高分辨、高灵敏的分析技术为基础和大量数据分析处理和图谱识别技术为支柱的。从已经发表的资料来看,建立广泛的代谢物组数据库,从中发现生物标志物,并与其分子基础联系,与蛋白质组学、转录物组学知识整合,深刻揭示其功能的任务是极其艰巨的。

在新药发现和开发中代谢物组学研究面临挑战和机遇。用新化学实体物(New chemical entities, NCE)处理动物或细胞产生的基因表达图能够影响药物发现和开发的进程和效果,特别是在发现早期提供与作用靶点、作用机制和病理机制有关的信息,其影响是巨大的。在临床前发展生物标志物和预测生物标志物对人的相关作用都能体现代谢物组学对医药工业的重要意义<sup>[22]</sup>。另一新的学科——毒性基因组学(toxicogenomics)也存在挑战<sup>[23]</sup>,并被认为是药物安全性研究评价的新革命<sup>[24]</sup>。

#### References

[1] Venter J C, Adams M D, Myers E W, et al. The sequence of the human genome [J]. *Science*, 2001, 291(5507): 1304-1351.

[2] 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.

[3] Lindon J C, Nicholson J K, Holmes E, et al. Contemporary issues in toxicology the role of metabonomics in toxicology and its evaluation by the COMET project [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2003, 187(3): 137-146.

[4] Nicholson J K, Connelly J, Lindon J C, et al. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(2): 153-161.

[5] Plumb R S, Stumpf C L, Gorenstein M V, et al. Metabonomics: the use of electrospray mass spectrometry coupled to

reversed-phase liquid chromatography shows potential for the screening of rat urine in drug development [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2002, 16(20): 1991-1996.

[6] Plumb R S, Stumpf C L, Granger J H, et al. Use of liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry and multivariate statistical analysis shows promise for the detection of drug metabolites in biological fluids [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2003, 17(23): 2632-2638.

[7] Lindon J C, Holmes E, Nicholson J K. So what's the deal with metabonomics? [J]. *Anal Chem*, 2003, 75(17): 384A-391A.

[8] Reo N V. NMR-based metabolomics [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2002, 25(4): 375-382.

[9] Griffin J L. Metabonomics: NMR spectroscopy and pattern recognition analysis of body fluids and tissues for characterization of xenobiotic toxicity and disease diagnosis [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2003, 7(5): 648-654.

[10] Phan-Tuan H, Kaskavelis L, Daykin C A, et al. Method development in high performance liquid chromatography for high-throughput profiling and metabonomic studies of biofluid samples [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biom Ed Life Sci*, 2003, 789(2): 283-301.

[11] Slim R M, Robertson D G, Ajbassam M, et al. Effect of dexamethasone on the metabonomics profile associated with phosphodiesterase inhibitor-induced vascular lesions in rats [J]. *Toxicol Appl Res*, 2003, 183(2): 108-116.

[12] Wu S H. Two cases of acute renal failure induced by *Akebia quinata* [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med* (江苏中医杂志), 1964, 5(10): 12.

[13] Zhou F J. 1 Case on *Akebia quinata* toxicosis [J]. *J Nomin Bethune Univ Med Sci* (白求恩医科大学学报), 1979, 5(4): 118-120.

[14] Zhou F J, Lü H W, Nie C F. Acute renal failure induced by *Akebia quinata* toxicosis [J]. *Chin J Nephrol* (中华肾脏病杂志), 1988, 4(4): 223-225.

[15] Kakuk G. Phytotherapy including nephropathy [J]. *Orv Hetil*, 2000, 141(47): 2553-2556.

[16] Bo Y H, Bi Z Q. Tentative research on non-necrotizing acute renal tubular injury in rats and apoptosis induced by *Aristolochia debilis* [J]. *Chin J Nephrol* (中华肾脏病杂志), 1997, 13(5): 307-310.

[17] Wen X Y, Zheng F L. Transdifferentiation of cultured human renal tubular epithelial cells induced by aristolochic acid [J]. *Chin J Nephrol Dialysis Transplant* (肾脏病透析与肾移植杂志), 2000, 9(3): 206-209.

[18] Zheng F L. Mechanism and prevention on chronic renal failure [J]. *Chin J Intern Med* (中华内科杂志), 1998, 37(3): 204-206.

[19] Ma H M, Zhang B L, Xu Z P. Studies on nephrotoxicity induced by Dangguisini Decoction added Wuzhuyu Shengjiang Decoction and *Akebia quinata* [J]. *Tianjin Tradit Chin Med* (天津中医), 2000, 17(1): 56-58.

[20] Espina J R, Shockcor J P, Herron W J. Detection of *in vivo* biomarkers of phospholipidosis using NMR-based metabonomic approaches [J]. *Magn Reson Chem*, 2001, 39: 559-565.

[21] Lindon J C, Holmes E, Nicholson J K. Metabonomics and its role in drug development and disease diagnosis [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2004, 4(2): 189-199.

[22] Liu C X, Li C, Lin O H, et al. Significance and role of metabonomics in drug discovery and development [J]. *Asian J Drug Metab Pharm*, 2004, 4(2): 87-96.

[23] Ophanoides G. Toxicogenomics: challenges and opportunities [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 140-141: 145-148.

[24] Castele A, Carver M, Mendrick D. Toxicogenomics: a new revolution in drug safety [J]. *Drug Discovery Today*, 2002, 7(13): 728-736.