

• 专 论 •

代谢组学技术在中药药性理论研究中的应用概述

郭 慧, 崔 扬, 王秋红, 匡海学*

黑龙江中医药大学 教育部北药基础与应用研究重点实验室, 黑龙江省中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘 要: 代谢组学作为系统生物学的重要组成部分, 其研究思想与中医药研究思想的整体观相似。近几年, 随着代谢组学技术的蓬勃发展, 其在中药现代研究中的应用越来越广泛。通过对代谢组学起源、发展、研究内容及方法进行简要概述, 并对其在中药药性理论, 包括四气五味、升降沉浮、归经、有毒无毒、配伍、禁忌中的应用进行概述, 初步分析并总结了代谢组学应用于中药药性理论研究所存在的问题及发展趋势。

关键词: 代谢组学; 四气五味; 升降沉浮; 归经; 毒性; 配伍; 用药禁忌

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)03-0363-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.03.001

Overview on application of metabonomics in study on Chinese materia medica property theory

GUO Hui, CUI Yang, WANG Qiu-hong, KUANG Hai-xue

Key Laboratory of Chinese Materia Medica, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Ministry of Education, Heilongjiang Key Laboratory of TCM Pharmacodynamic Material Bases, Harbin 150040, China

Abstract: Metabonomics as an important component of systems biology, the research idea is similar to the overall concept in the research of traditional Chinese medicine (TCM). In recent years, with the vigorous development of metabonomics, its application is more and more widely in modern research of Chinese material medica (CMM). In this paper, based on the introduction of origin, development, research content, and method of metabonomics, and at the same time its application on medicinal properties in TCM theory, including four *Qi*, five tastes, meridian entry, direction of medicinal actions (upward, downward, outward, and inward), toxicity, compatibility of medicines, and the contraindication of application, are summarized. The preliminary analysis and sums up of research problems and development trend on the metabonomics applying in TCM property theory have been brought forward.

Key words: metabonomics; four characters and five tastes; direction of medicinal actions (ups and downs); channel tropism; toxicity; compatibility; medication contraindications

药性理论是我国历代医家在长期医疗实践中, 以阴阳、脏腑、经络学说为依据, 根据药物的各种性质及所表现出来的治疗作用总结出来的用药规律。其基本内容包括四气五味、升降沉浮、归经、有毒无毒、配伍、禁忌等。近年来, 在中药单味药、复方、中成药的功效、应用研究基本成型的基础上,

中药药性的基本理论逐渐引起研究学者的关注, 关于中药药性理论的研究假说不断被提出^[1-6]; 并随着系统生物学的蓬勃发展, 复杂科学研究逐渐被引入药性理论研究中, 各种组学技术尤其以代谢组学技术应用广泛。本文对近几年代谢组学技术在中药药性理论研究中的应用进行概述。

收稿日期: 2015-11-06

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(2013CB531801)

作者简介: 郭 慧(1987—), 女, 满族, 博士在读, 研究方向为中药药性理论研究。Tel: 13654529884 E-mail: 174654295@qq.com

*通信作者 匡海学(1955—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中药及复方药效物质基础研究、中药性味理论研究。
Tel: (0451)82193001 E-mail: hxkuang@hotmail.com

1 代谢组学简介

1.1 代谢组学的起源与发展

代谢组学作为系统生物学的重要组成部分,起源于 20 世纪 70 年代的代谢轮廓分析(metabolic profiling)^[7]。1985 年, Nicholson 研究小组^[8]利用核磁共振(NMR)技术分析大鼠的尿液而受到启发,并于 1999 年提出代谢组(metabonome)的概念^[9],将代谢组学定义为生物体对病理生理或基因修饰等刺激产生的代谢物质动态应答的定量测定。2000 年 Fiehn 等^[10]提出了代谢组学(metabolomics)的概念,将代谢组学定义为对限定条件下的特定生物样品中所有代谢产物的定性定量分析。

1.2 代谢组学的主要研究层次及内容

现阶段代谢组学的研究层次主要分为:基于目标化合物定量的代谢物靶标分析(metabolite target analysis),它是对某个或某几个特定组分的分析;基于某个或某几个代谢通路中多种代谢物同时分析的代谢轮廓分析(metabolic profiling analysis);基于无歧视分析的代谢物指纹分析(metabolic fingerprinting analysis);基于限定条件下的特定生物样品中所有代谢组分的定性和定量的代谢组学分析(metabolomics/metabonomics)^[11-12]。相对来说,代谢组学研究更加系统化、完整化,并随着现代化分析、运算仪器设备的研发与应用,代谢组学分析手段正逐步实现。

1.3 代谢组学的主要研究方法

代谢组学作为系统生物学的重要组成部分,效仿基因组学和蛋白质组学的研究思想,利用现代先进的分析手段对生物样品(包括生物体液、细胞或是组织提取物)中的一些小分子物质(包括糖、脂质、氨基酸、维生素等)进行系统的测量和分析。通过分析外源性物质(如药物、食物、环境等)对生物体所产生的整体效应,认识机体的生理病理及生化状态,结合模式识别和专家系统等分析方法确定生理病理状态下及外源性物质刺激引起的内源性代谢物组的变化规律,获得表征生物体在特定时间和环境下的整体功能状态与生物标志物(群)。

1.4 代谢组学的主要分析技术

目前代谢组学技术平台主要是核磁共振(NMR)技术、质谱(MS)及其联用技术以及多种技术的集成应用。核磁共振技术目前常用的有氢谱、碳谱和磷谱,联用技术目前通常采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)、液相色谱-质谱联用(LC-MS)及

毛细管电泳-质谱联用(CE-MS)技术。

2 代谢组学在中药性能研究中的应用

2.1 中药四气五味的代谢组学研究

四气就是寒、热、温、凉 4 种不同的药性,又称四性,其反映了药物对人体阴阳盛衰、寒热变化的作用倾向。所谓五味,是指药物有酸、苦、甘、辛、咸 5 种不同的味道,因而具有不同的治疗作用。四气五味是中药药性理论的重要组成部分,是说明药物作用的主要理论依据之一。如何解释四气五味的科学内涵,对研究中药药效以及指导临床合理用药具有重要意义。

崔利锐等^[13]认为中药四性理论研究要确立科学的研究思路,通过搭建高水平的多学科融合平台来实现理论假说的证实与证伪,同时要宏观研究与微观研究相结合,文献研究、实验研究、临床研究相结合,从而推进中药四性研究的现代化发展进程。Kuang 等^[14]采用 UPLC/Q-TOF/MS 技术考察典型寒性、热性药物对正常大鼠代谢的干预作用,研究发现寒热中药以影响正常大鼠能量代谢为主要特征,初步揭示中药四性与机体能量代谢的关系。汪娜等^[15]应用代谢组学技术,揭示黄芩的苦寒性效关系,研究从黄芩对干酵母诱导的热病证候模型的影响入手,确定了 30 个热证特异性生物标志物,揭示了黄芩干预热病证候的苦寒性效关系。孟宪生等^[16]通过代谢组学研究方法,利用 UPLC/Q-TOF/MS 技术手段,在寻找大鼠寒凝证潜在的生物标志物同时,考察热性中药川芎对其潜在生物标志物的影响,研究发现大鼠寒凝证的潜在生物标志物有 8 种,热性药川芎可能是通过抑制磷脂酶 A2,使血瘀症状减轻而发挥治疗作用的。钟凌云等^[17]利用 HPLC-MS/MS 技术分析大鼠血浆代谢物,用以考察生黄连与姜黄连药性的差异,研究结果与“姜制黄连以热制寒,缓和黄连苦寒之性”的炮制理论相一致,表明代谢组学可用于探讨炮制对药物药性的影响。聂斌等^[18]选择黄连、黄芩、黄柏、栀子等 59 种寒药,附子、干姜、高良姜、花椒等 55 种热药,利用中药寒、热药动物实验及代谢组学技术,选择随机森林算法,用以建立构建中药寒、热药性分类判别模型,结果表明基于随机森林算法构建的中药寒、热药性代谢组学分类判别模型,总体准确率超过 90%。

2.2 代谢组学在升降沉浮理论研究中的应用

升降沉浮是药物对人体作用的不同趋向性,它是

与疾病所表现的趋向性相对而言的。但是,该理论一直停留在文献研究和临床应用方面,实验研究非常少,也没有公认的研究思路和方法。韩翠翠等^[19-20]认为当代学者对于中药升降浮沉理论现代内涵的争议,以及单味中药的升降浮沉归属不明确等问题限制了其临床应用、理论继承及创新发展,并提出研究中药升降浮沉理论的前提是研究中药的四气五味及其“厚薄”的现代内涵和外延,需要更深入的研究以开辟升降浮沉理论研究的思路与方法。笔者认为代谢组学从生物体整体考察出发,以及对生物体代谢物进行全面检测的研究方式,将会在升降浮沉理论的深入研究中发挥重要作用。

2.3 代谢组学在中药归经研究中的应用

归经是指药物对于机体某部分的选择性作用,即某药对某些脏腑经络有特殊的亲和作用,因而对这些部位的病变起着主要或特殊的治疗作用,是阐明药物作用机制,指导临床用药的药性理论基本内容之一。刘萍等^[21]认为系统生物学,特别是代谢组学,以机体生物标志物及其变化规律为主要研究内容,进行中药归经实质的深入研究,势必会促使中药归经理论更有效地指导实验及临床实践,对于推动中医药现代化的进程有着重大的意义。刘昌孝院士^[22]认为应用代谢组学方法来研究中药及中药基本理论是十分必要的,为中药的物质基础、作用机制、作用靶标等研究提供了科学依据。贾伟等^[23]利用致癌剂处理肠道形成结肠癌前病变的大鼠,并用中药黄连-吴茱萸治疗,可使癌前病变大鼠的异常代谢回复正常。研究同时鉴定出了可能受中药调控的几条关键的代谢途径,认为代谢组学可以用于中药作用机制的深层次研究。刘卫红等^[24]选择调畅三焦气机的经典方剂三仁汤,以其组方原理、配伍及功效为依据,将该方拆为上焦方、中焦方和下焦方,并利用核磁共振的代谢组学方法考察不同组方条件下,高脂血症模型大鼠血脂及代谢产物谱的变化。

2.4 代谢组学在中药毒性研究中的应用

有毒、无毒也是药物性能的重要标志之一,所谓毒性一般系指药物对机体所产生的不良影响及损害性。由于体内代谢物的动态变化可作为毒性损伤的评价指标,故代谢组学技术的整体模式对毒性检测具有一致性和预见性^[25]。将代谢组学应用于中药毒性研究,也是近几年的研究热点。

韩亮等^[26]利用 UPLC/Q-TOF/MS 技术,研究蛇

床子超临界提取物的毒性,通过代谢组学比较蛇床子组、模型组和空白组的尿液代谢表型差异,结果表明组间表型差异明显,明确了蛇床子的毒性并初步探究其毒性作用机制。吕天等^[27]运用 UPLC-MS 联用技术,对空白组和柴胡总皂苷组大鼠尿液样本进行分析检测,并通过比较不同给药天数的主成分分析(principal component analysis, PCA)轮廓图的偏离程度,反映出了明显的急性和累积肝毒性,分析认为肝毒性与给药累积剂量呈正相关。施洁瑕等^[28]应用代谢组学技术分析芫花酯甲抑制人肝细胞 L02 增殖的差异代谢物,揭示其毒性机制,研究认为差异代谢物主要包括磷脂类和脂肪酸类,涉及甘油磷脂代谢、鞘脂代谢、脂肪酸氧化、花生四烯酸代谢和有丝分裂原激活蛋白激酶细胞凋亡等相关信号通路。杨永霞等^[29]研究甘遂毒性致大鼠血浆代谢组的变化,利用 ¹H-NMR 技术检测血浆样品,研究发现与对照组相比,甘遂可引起大鼠机体能量代谢、氨基酸代谢和脂代谢紊乱。李晶晶等^[30]基于 ¹H-NMR 技术和 PCA 方法,观察发现给予川楝子醋酸乙酯提取物后小鼠血清代谢物组变化明显,小鼠血清中参与能量代谢的葡萄糖和乳酸量增加,甘氨酸等氨基酸水平明显上升,胆碱水平下降,表明川楝子醋酸乙酯提取物具有肝肾毒性。雷荣辉等^[31]采用 ¹H-NMR 的代谢组学技术研究大黄素的肾毒性机制,认为在识别药物诱导代谢成分改变方面代谢组学分析技术较传统技术更灵敏,大黄素诱导肾组织损害的潜在生物标志物为尿液中的氨基酸、葡萄糖氧化三甲胺(TMAO)及肌酐。张盼盼等^[32]运用代谢组学方法研究大鼠 ig 给药砒霜后血清代谢物的变化,结果表明,砒霜给药后,随着剂量增大,毒性增强,给药后出现糖代谢、氨基酸代谢及脂质代谢紊乱,伴随能量代谢异常。邵凤等^[33]基于代谢组学技术研究雷公藤甲素的毒性作用机制,发现相关性差异代谢物苹果酸、枸橼酸、牛磺酸、谷氨酸、苏氨酸及软脂酸等,研究相关代谢通路认为,雷公藤甲素可能通过破坏大鼠肝脏线粒体功能、影响三羧酸循环和氨基酸代谢等产生毒性。杨永霞等^[34]应用代谢组学方法,通过比较醋制前后甘遂对正常大鼠的损伤情况,发现醋甘遂的毒性要比生甘遂低得多,证明传统醋制法可以降低甘遂的毒性。徐婷婷等^[35]采用 GC-MS 代谢组学探索商陆致肾毒性机制,发现商陆可能通过影响大鼠能量代谢、细胞凋亡及氧化应激等代谢过程产生毒性作用。Tan 等^[36]

基于代谢组学技术,考察白附片对健康大鼠和肾阳虚证大鼠的毒性差异,研究认为与正常大鼠相比,白附片对肾阳虚证大鼠的毒性反应相对较低,白附片主要通过影响氧化磷酸化、脂质代谢及氨基酸代谢产生毒性反应。

2.5 代谢组学在中药配伍研究中的应用

按照病情的不同需要和药物的不同特点,有选择地将 2 种以上的药物合在一起应用,称为配伍,根据配伍规律潜方用药,既能照顾到病情的复杂性,又能减毒增效。王喜军^[37]基于中药复方给药形式的特殊性及其对应疗效的专属性,建立了中医方证代谢组学(chinmedomics)分析方法,该方法将中药血清药物化学和代谢组学有机结合,建立方剂药效生物评价体系,进而解决临床中药有效性及安全性配伍的问题。

王静等^[38]利用代谢组学方法对黄连、生地黄配伍前后治疗 2 型糖尿病的配伍机制进行研究,研究表明药对在治疗 2 型糖尿病时,黄连起到主要作用,是君药,并基本阐明黄连-生地黄的配伍机制。周本宏等^[39]基于代谢组学方法寻找不同配伍比例下天麻-川芎药对对偏头痛大鼠治疗作用的生物标志物,研究发现天麻-川芎 1:4 组使偏头痛大鼠内源性生物标记物向正常大鼠回归,认为其作用机制可能是通过影响氨基酸代谢及三羧酸循环代谢等代谢过程发挥治疗作用。谢颖等^[40]利用哮喘模型大鼠的尿液代谢物谱,探讨麻黄-杏仁的配伍治疗机制,研究发现麻黄-杏仁配伍是通过整体调节机体的能量代谢与糖代谢,从而增加疗效。施旭光等^[41]通过补中益气汤的不同配伍组合,基于代谢组学研究方法,探讨补中益气汤的配伍机制,研究发现补中益气汤组与各拆方组比较,经方对脾气虚的调节作用最强,主要通过调节氨基酸代谢和能量代谢发挥治疗作用。

赵佳伟等^[42]研究丹参-附子配伍对大鼠尿液代谢组学的影响,结果表明参附合并组与合煎组相比,甲硫氨酸、量上升,泛醌、马尿酸的量下降,并认为泛醌、泛酸等差异代谢物可能通过抗氧化的方式来减轻附子的毒性,同时影响线粒体的功能。Xu 等^[43]基于 ¹H-NMR 技术采用代谢组学方法,检测牛黄解毒片中的各味中药的毒性,发现雄黄具有入药毒性,并认为雄黄能造成肝、肾等组织不同程度损伤的机制为扰乱机体的能量代谢、胆碱及氨基酸等代谢途径。陈刚等^[44]基于代谢组学技术研究厚朴及

厚朴-枳实配伍的毒性,发现厚朴-枳实配伍能够有效降低厚朴的肝肾毒性。Wang 等^[45]基于代谢组学技术讨论不同配伍情况下朱砂的毒性作用,结果表明朱砂安神丸可以抑制单一朱砂对肝脏和肾脏的毒性作用。唐冰雯等^[46]从代谢组学的角度来探讨甘遂-甘草以 1:4 比例配伍的减毒作用机制,结果表明,与甘遂组相比,甘遂-甘草配伍组有明显的减毒作用,研究认为甘草配伍后可影响甘遂毒性生物标志物的量变化,并促使传统的肾脏毒性指标下调。李俊健^[47]基于代谢组学方法,研究甘遂-甘草配伍后对大鼠生物体液的影响,研究发现甘遂配伍 4 倍量的甘草时,甘遂所引起的代谢紊乱及肠道菌群失调有所缓解,初步阐明了“十八反”甘遂-甘草配伍的减毒机制。

2.6 代谢组学在中药用药禁忌中的应用

为了确保疗效、安全用药、避免毒副作用的产生,必须注意用药禁忌。中药的用药禁忌主要包括配伍禁忌、证候禁忌、妊娠禁忌和服药的饮食禁忌 4 个方面。近几年来中药配伍禁忌得到众多学者关注。

孙润彬等^[48]研究昆布与甘草单用、合用情况下的代谢差异,研究基于 GC-MS 方法对大鼠血清中内源性小分子进行分析,发现昆布-甘草合煎给药比昆布单煎给药对大鼠肾脏造成的损伤更明显,证明甘草-昆布配伍增加肾脏毒性作用,是中药“相反”配伍禁忌的特征表现之一。陈艳琰^[49]基于代谢组学方法,对芫花和芫花-甘草配伍的大鼠尿液、血液代谢物进行全谱分析,探讨芫花-甘草反药组合致毒/增毒的作用机制,研究发现除相同毒性作用外,芫花-甘草配伍主要影响苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成通路、酪氨酸代谢通路和甘油酯代谢通路。章斌^[50]基于代谢组学研究方法,揭示藜芦与人参的配伍禁忌机制,研究通过对差异代谢物的生物途径分析,初步判断藜芦药材具有一定的心脏毒性和较为明显的肝、肾毒性,且藜芦人参配伍后更加促进肾细胞的凋亡。

3 结语

代谢组学是一种整体分析技术,不做任何假设,针对目标检测物做全谱检测,具有检测的及时性、全面性、无损性、动态性等特点,这与中医的整体观相符合,思维方法具有相似之处。另外,基于代谢组学技术获得的生化信息与多种常规检测方法比较有明显优势,是传统检测方法无法比拟的。因此,将代谢组学技术应用于中药药性理论研究,不仅有利于药性

理论的临床应用;更有利于复杂药性理论如升降沉浮、归经等理论科学内涵的探讨和阐释,有助于传统理论的系统化、完善化。相信随着代谢组学技术的不断发展与完善,将其运用于中药药性理论的深入研究,将对推动中医药现代化具有重要作用。

参考文献

- [1] 匡海学,程伟.中药性味的可拆分性、可组合性研究——中药性味理论新假说与研究方法的探索[J].世界科学技术—中医药现代化,2009,11(6):768-771.
- [2] 欧阳兵,王振国,李峰,等.中药四性“性-效-物质三元论”假说及其论证[J].山东中医药大学学报,2008,32(3):172-183.
- [3] 张冰,翟华强,林志健,等.从“三要素”理念探讨中药药性之核心构成[J].北京中医药大学学报,2007,30(100):656-657.
- [4] 李石生,谭宁华.中药现代化研究的关键在于建立科学的现代中药理论体系——分子药性假说的提出[J].中国中西医结合杂志,2000,20(2):83-84.
- [5] 王普霞,周春祥.基于“证-药效-药性”观念及“药性本质多元”假说探讨中药药性本质[J].辽宁中医杂志,2006(2):217-218.
- [6] 张铁军,刘昌孝.中药五味药性理论辨识及其化学生物学实质表征路径[J].中草药,2015,46(1):1-6.
- [7] Devaux P G, Horning M G, Hill R M, et al. O-Benzoyloximes: Derivatives for the study of ketosteroids by gas chromatography. Application to urinary steroids of the newborn human [J]. *Anal Biochem*, 1971, 41(1): 70-82.
- [8] Nicholson J K, Timbrell J A, Sadler P J. Proton NMR spectra of urine as indicators of renal damage. Mercury-induced nephrotoxicity in rats [J]. *Mol Pharmacol*, 1985, 27(6): 644-651.
- [9] 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.
- [10] Fiehn O, Kopka J, Dormann P, et al. Metabolite profiling for plant functional genomics [J]. *Nat Biotechnol*, 2000, 18(11): 1157-1161.
- [11] Fiehn O. Metabolomics—the link between genotypes and phenotypes [J]. *Plant Mol Biol*, 2002, 48(1/2): 155-171.
- [12] Taylor J, King R D, Altmann T, et al. Application of metabolomics to plant genotype discrimination using statistics and machine learning [J]. *Bioinformatics*, 2002, 18(2): 241-248.
- [13] 崔利锐,王鹏,欧阳兵.试论中药四性理论现代研究发展趋势[J].山东中医药大学学报,2013,37(4): 275-276.
- [14] Kuang H X, Wang Y Y. Metabonomics research of the four properties in traditional Chinese medicine based on UPLC-QTOF-MS system [J]. *Chin Med*, 2011, 11: 13-28.
- [15] 汪娜,柳长凤,刘树民,等.基于代谢组学研究黄芩对干酵母热证模型的影响及苦寒性效关系[J].中草药,2013,44(18):2556-2562.
- [16] 孟宪生,姜民,罗国安,等.基于代谢组学的中药川芎对寒凝血瘀证大鼠作用机制研究[J].辽宁中医杂志,2012,39(2):218-221.
- [17] 钟凌云,廖智慧,龚千锋,等.基于代谢组学研究姜制对黄连药性的影响[J].中草药,2013,44(22):3177-3181.
- [18] 聂斌,郝竹林,桂宝,等.基于随机森林的中药寒、热药性代谢组学判别方法研究[J].江西中医药大学学报,2015,27(2):82-86.
- [19] 俞仲毅,韩翠翠.中药升降浮沉研究相关问题探讨[J].上海中医药大学学报,2013,27(3):7-12.
- [20] 韩翠翠,俞仲毅.中药升降浮沉理论沿革及应用纂要[J].上海中医药大学学报,2013,27(3):16-22.
- [21] 刘萍,王平,陈刚,等.基于系统生物学探讨中药归经理论的科学内涵[J].中医杂志,2009,51(9):773-777.
- [22] 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,2008,6(2):82-88.
- [23] Qiu J. A culture in the balance: traditional Chinese medicine and western science face almost irreconcilable differences can systems biology bring them together? [J]. *Nature*, 2007, 448(7150): 126-128.
- [24] 刘卫红,张琪,张蕾,等.三仁汤对大鼠高脂血症模型血脂及代谢产物谱的影响[J].中国中西医结合杂志,2011,31(1):52-57.
- [25] 贾伟.医学代谢组学[M].上海:上海科学技术出版社,2011.
- [26] 韩亮,冯毅凡,江涛,等.蛇床子超临界提取物肝肾毒性及代谢组学的初步研究[J].中药新药与临床药理,2012,23(2):131-135.
- [27] 吕天,牟红元,冯江江,等.中药柴胡总皂苷急性肝毒性的代谢组学研究[J].化学研究与应用,2013,25(6):789-792.
- [28] 施洁瑕,马宏跃,段金殿,等.应用代谢组学探讨芫花酯甲对人肝细胞L02的毒性作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(4):704-709.
- [29] 杨永霞,唐冰雯,丁佳佳,等.甘遂毒性的血浆代谢组学研究[J].第三军医大学学报,2014,34(1):38-41.
- [30] 李晶晶,王晓娟,刘妍如,等.川楝子毒性的血清代谢组学研究[J].国际药学研究杂志,2014,41(4):468-472.

- [31] 雷荣辉, 王青秀, 颜贤忠, 等. 利用 $^1\text{H-NMR}$ 技术研究大黄素染毒后大鼠内源性代谢物的改变 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 29-35.
- [32] 张盼盼, 章文军, 薛 蓉, 等. 基于 $^1\text{H-NMR}$ 的代谢组学方法对大鼠砒霜给药后血清的研究 [J]. 分析化学, 2013, 41(9): 1434-1438.
- [33] 邵 凤, 刘林生, 阿基业. GC/TOF-MS 代谢组学技术研究雷公藤甲素在大鼠体内的急性毒性 [J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(6): 703-709.
- [34] 杨永霞, 丁佳佳, 唐冰雯, 等. 醋制甘遂减毒的血浆代谢组学研究 [J]. 第二军医大学学报, 2013, 34(10): 1097-1103.
- [35] 徐婷婷, 金若敏, 姚广涛. 商陆致大鼠肾损伤的代谢组学 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 493-494.
- [36] Tan Y, Li J, Liu X, *et al.* Deciphering the differential toxic responses of radix aconiti lateralis praeparata in healthy and hydrocortisone-pretreated rats based on serum metabolic profiles [J]. *Proteome Res*, 2013, 12(1): 513-524.
- [37] 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.
- [38] 王 静, 袁子民, 李云兴, 等. 基于 GC-MS 代谢组学方法研究黄连、生地黄治疗 II 型糖尿病的配伍机制 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 526-530.
- [39] 周本宏, 周 静, 吴丽宁, 等. 天麻-川芎对偏头痛模型大鼠尿液内源性物质代谢的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 104-108.
- [40] 谢 颖, 汤庆发, 宋 帅, 等. 药对麻黄-杏仁配伍对哮喘大鼠干预的尿液代谢组学研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(4): 815-817.
- [41] 施旭光, 吴美音, 黄曼婷, 等. 基于代谢组学的补中益气汤“益气升阳”配伍机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(1): 103-106.
- [42] 赵佳伟, 何家乐, 马增春, 等. 参附配伍减毒作用的尿液代谢组学研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 1-5.
- [43] Xu W F, Wang H F, Chen G, *et al.* $^1\text{H-NMR}$ -based metabonomics study on the toxicity alleviation effect of other traditional Chinese medicines in Niu Huang Jiedu tablet to realgar [J]. *Ethnopharmacology*, 2013, 148(1): 88-98.
- [44] 陈 刚, 徐文峰, 王海峰, 等. 基于代谢组学的厚朴与枳实配伍减毒机制分析 [J]. 国际药学研究杂志, 2013, 40(6): 785-789.
- [45] Wang H, Bai J, Chen G, *et al.* A metabolic profiling analysis of the acute hepatotoxicity and nephrotoxicity of Zhusha Anshen Wan compared with cinnabar in rats using $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(2): 572-580.
- [46] 唐冰雯, 李俊健, 毋福海, 等. 甘遂-甘草配伍对大鼠肾脏毒性代谢组学的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 88-92.
- [47] 李俊健. 基于 NMR 的代谢组学对甘遂甘草配伍减毒机制的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2014.
- [48] 孙润彬, 俞晓忆, 毛 勇, 等. 昆布-甘草合用对 SD 大鼠基础代谢干扰的代谢组学研究 [J]. 药学报, 2015, 50(3): 312-318.
- [49] 陈艳琰. 基于“十八反”的中药配伍禁忌理论基础研究——芫花-甘草配伍毒效表征与物质基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [50] 章 斌. 基于化学物质基础和代谢组学方法的中药藜芦毒性及藜芦人参配伍禁忌机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2012.