

• 综 述 •

甘草代谢组学的研究进展

包 芳, 李羽涵, 杨志刚*

兰州大学药学院, 甘肃 兰州 730000

摘 要: 甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* 作为临床常用大宗药材之一, 不仅具有很好的药用价值, 而且在食品、化妆品等行业也有广泛的应用, 因此, 与甘草有关的科学研究被大量开展。代谢组学方法在中医药研究中的应用越来越广泛, 通过总结代谢组学在甘草的基原鉴定、炮制、药理作用及生态因子等方面的应用, 将有助于更加深入系统地研究甘草, 并揭示其药理作用机制。

关键词: 甘草; 代谢组学; 基原鉴定; 抗溃疡; 抗炎; 抗氧化; 抗病毒; 生物标志物

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)19-4662-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.19.029

Advances in metabolomics research of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

BAO Fang, LI Yu-han, YANG Zhi-gang

School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: As a famous medicinal material, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* not only has good medicinal value, but also has been widely used in food and cosmetic industries. Therefore, a lot of research on *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* have been conducted. In recent years, metabolomics has been used more widely in traditional Chinese medicine research. This paper summarizes the identification of origin, processing, pharmacological effects, and ecological factors of *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* by the metabolomics. This review will benefit the further systematic study of licorice and reveal the mechanism of its pharmacological action.

Key words: *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; metabolomics; identification of origin; antiulcer activity; anti-inflammatory activity; anti-oxidant activity; antiviral activity; biomarkers

甘草在我国已有 2 000 多年的应用历史, 素有“十方九草, 无草不成方”之说, 具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药等功效。豆科甘草属植物共有 8 个种, 分别为甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、光果甘草 *G. glabra* L.、胀果甘草 *G. inflata* Bat.、粗毛甘草 *G. aspera* Pall.、无腺毛甘草 *G. eglandulosa* X. Y. Li.、刺果甘草 *G. pallidiflora* Maxim.、圆果甘草 *G. squamulosa* Franch. 和云南甘草 *G. yunnanensis* Cheng f. et L. K. Dai ex P. C. Li.。《中国药典》2015 年版中甘草项下收载有甘草、胀果甘草和光果甘草 3 种^[1]。目前, 已不同甘草中分离出 400 多个化合物, 主要包括黄酮、香豆素、三萜皂苷、二苯乙烯 4 大类化合物^[2], 研究发现这些化合物具有保肝、抗炎、抗菌、抗病毒、

抗氧化、抗癌、免疫调节、降糖、抗肥胖、解毒和抗溃疡等多种生物活性^[3-4]。

代谢组学是通过先进的分析检测手段, 获取人和动植物的代谢物图谱, 进而反映其整体的生理生化状态^[5]。代谢组学以气相色谱-质谱 (GC-MS)^[6]、液相色谱-质谱 (LC-MS)^[7]和核磁共振 (NMR)^[8]等技术为主进行分析, 常使用主成分分析 (PCA)、层次聚类分析 (HCA)、偏最小二乘法-判别分析 (PLS-DA) 等分析方法^[9-10], 以及 XCMS、AMIDS、MET-IDEA、SAS 和 SPSS 等软件进行数据处理^[11]。中药具有多成分、多靶点的特征, 利用代谢组学的方法可以对其整体综合效应进行药效评价^[12]。代谢组学在中药基原、炮制、配伍、质量控制、有效性和安全性研究等方面具有重要的理论意义和应用

收稿日期: 2018-04-13

基金项目: 国家重点研发计划政府间国际科技创新合作重点专项 (2016YFE0129000); 甘肃省中医药管理局科研课题 (GZK-2015-21); 兰州大学中央高校基本科研业务费专项资金资助 (lzujbky-2017-k26)

作者简介: 包 芳 (1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向为生药学。Tel: 18393912604 E-mail: baofl6@lzu.edu.cn

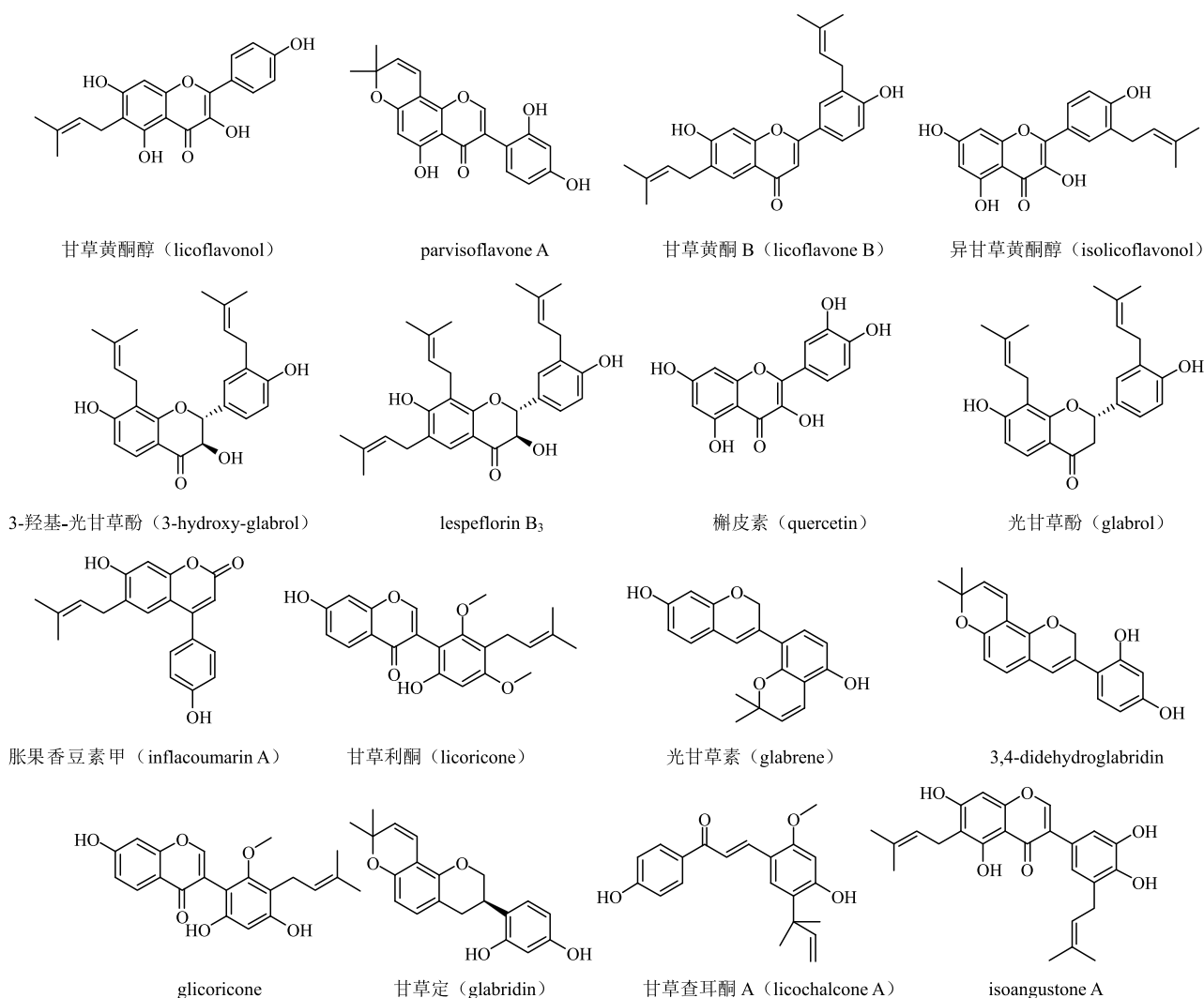
*通信作者 杨志刚, 硕士生导师, 主要从事中药药效物质基础及代谢组学研究。E-mail: yangzg@lzu.edu.cn

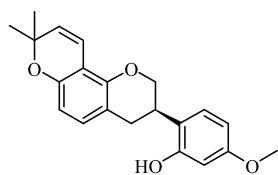
价值, 已成为现代中药研究的重要手段^[13-17]。本文从基原鉴定及生物标志物、炮制、药理作用和生态因子等方面来阐述代谢组学在甘草研究中的应用。

1 代谢组学在甘草基原鉴定及生物标志物研究中的应用

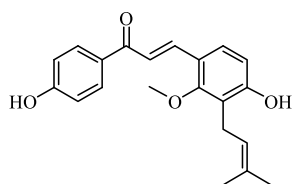
现已研究发现近 50 种生物标志物可用来区分乌拉尔甘草(甘草)、光果甘草和胀果甘草, 乌拉尔甘草的生物标志物: 槲皮素(queracetin)^[18], licoleafol、kanzonol H、甘草异黄酮甲(licorisoflavan A)、glucoisoliquritn、甘草皂苷 K₂(licorice saponin K₂)、甘草皂苷 H₂(licorice saponin H₂)、甘草皂苷 E₂(licorice saponin E₂)、licorice glycoside E^[19-20], 甘草黄酮醇(licoflavonol)、异甘草黄酮醇(isolicoflavonol)、甘草利酮(licoricone)、glicoricone、isoangustone A、7-*O*-methylluteone、6,8-二异戊烯基金雀异黄素(6,8-diprenylgenistein)、甘草酚(glycyrol)、粗毛甘草素 D(glyasperin D)、glycyuralin E、

glicophenone^[21], 甘草香豆素(glycycoumarin)^[19,21-22], 光果甘草的生物标志物: 光甘草酚(glabrol)、光甘草素(glabrene)^[19], 2,4,4'-trimethoxychalcone、guangsangon F、夏佛塔昔(schaftoside)^[20], parvisoflavone A、4'-*O*-甲基光甘草定(4'-*O*-methylglabridin)、欧甘草素 B(hispaglabridin B)、欧甘草素 A(hispaglabridin A)、3'-羟基-4'-*O*-甲基光甘草定(3'-hydroxy-4'-*O*-methylglabridin)、glycybridin C、erybacin B^[21], 3-羟基-光甘草酚(3-hydroxy-glabrol)、kanzonol Y^[19-20], 甘草定(glabridin)^[19-22]; 胀果甘草的生物标志物: 甘草黄酮 B(licoflavone B)、胀果香豆素甲(inflacoumarin A)、胀果甘草宁 A(glyinflanin A)^[19], 甘草查耳酮 D(licochalcone D)^[19-20], lespeflorin B₃^[20], 甘草查耳酮 E^[20-21], 3,4-didehydroglabridin、5-(1,1-dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone、licoagrochalcone C^[21], 甘草查耳酮 C^[19-21], 甘草查耳酮 A^[19-22]。结构见图 1。

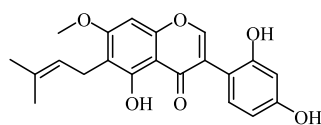




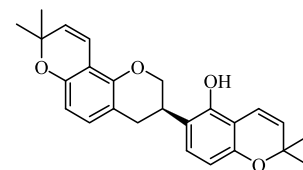
4'-O-甲基光甘草定 (4'-O-methylglabridin)



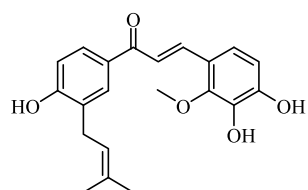
甘草查耳酮 C (licochalcone C)



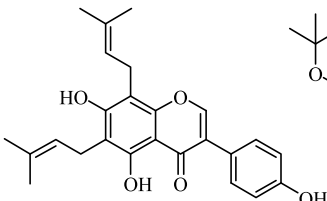
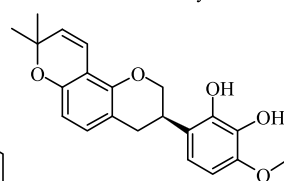
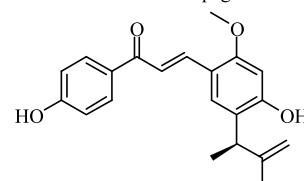
7-O-methylfluteone



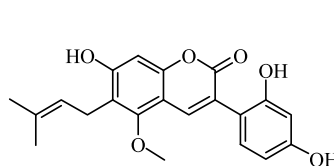
欧甘草素 B (hispaglabridin B)



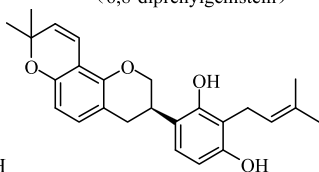
甘草查耳酮 D (licochalcone D)

6,8-二异戊烯基金雀异黄素
(6,8-diprenylgenistein)3'-羟基-4'-O-甲基光甘草定
(3'-hydroxy-4'-O-methylglabridin)

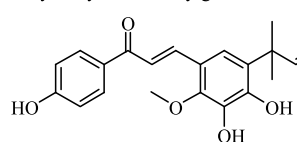
甘草查耳酮 E (licochalcone E)



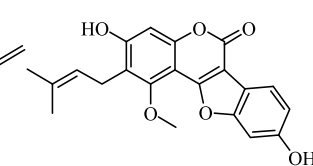
甘草香豆素 (glycycomarin)



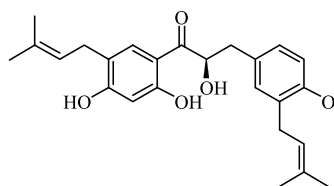
欧甘草素 A (hispaglabridin A)



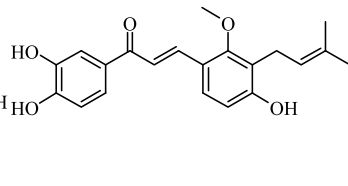
5-(1,1-dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone



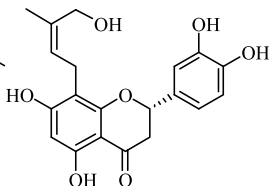
甘草醇 (glycyrol)



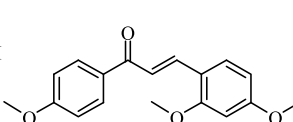
kanzonol Y



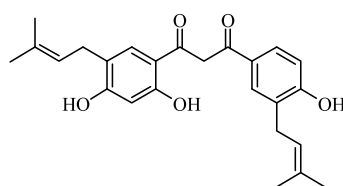
licoagrochalcone C



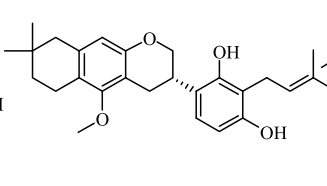
licoleafol



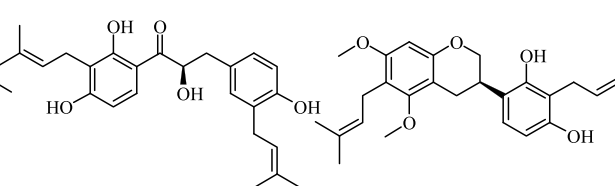
2,4,4'-trimethoxychalcone



胀果甘草宁 A (glyinflanin A)

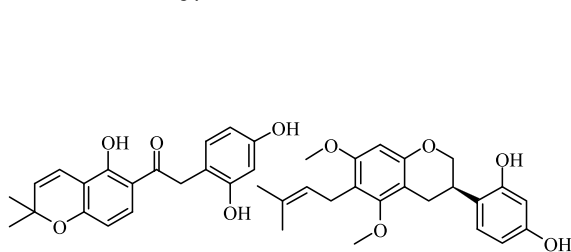


kanzonol H



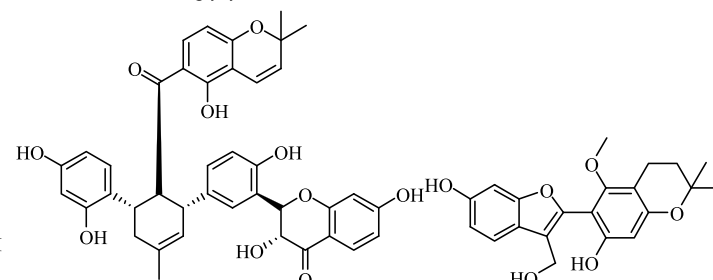
glycybridin C

甘草异黄烷甲 (licorisoflavan A)



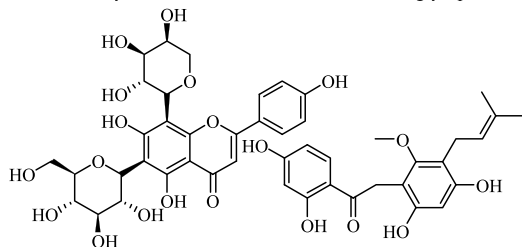
erybacin B

粗毛甘草素 D (glyasperin D)

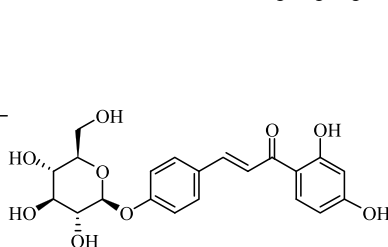


guangsangon F

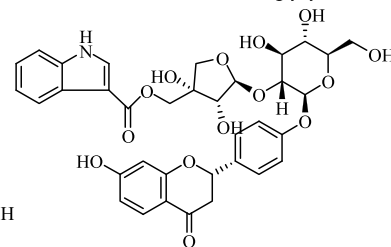
glycyuralin E



夏佛塔苷 (schaftoside)



glicophenone



glucoisiquiritin

licorice glycoside E

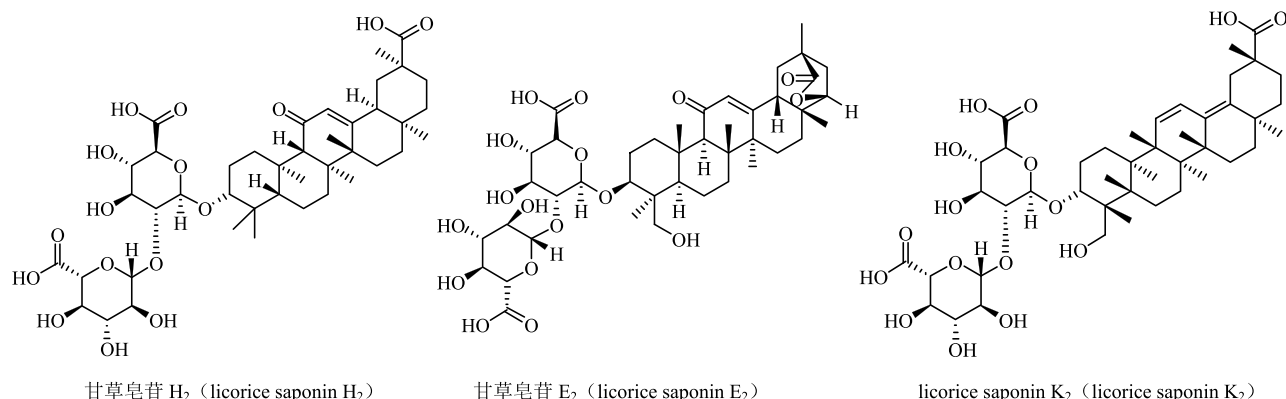


图1 乌拉尔甘草、光果甘草和胀果甘草生物标志物的结构

Fig. 1 Structures of biomarkers of *G. uralensis*, *G. glabra*, and *G. inflata*

Liao 等^[18]通过 HPLC 和 LC-MS 分析鉴定乌拉尔甘草和光果甘草时,发现只有乌拉尔甘草中含有槲皮素,所以将槲皮素作为乌拉尔甘草的生物标志物。Farag 等^[19]采用 LC-MS 法分析不同种甘草的次生代谢物,发现 glucoisliquiritin、光甘草素和胀果甘草宁 A 等 19 种化合物可以作为乌拉尔甘草、光果甘草和胀果甘草的生物标志物。Rizzato 等^[20]运用非目标性代谢组学方法和 HPLC-HRMS 分析了光果甘草和胀果甘草的生物标志物,发现光甘草定、kansonol Y、2,4,4'-trimethoxychalcone、guangsangon F 和夏佛塔昔是光果甘草的生物标志物,甘草查耳酮 A、C、D、E 和 lespeflorin B₃ 是胀果甘草的生物标志物。Song 等^[21]采用 LC-UV 或 LC-MS/MS 法分析了乌拉尔甘草、胀果甘草和光果甘草中次生代谢物的差异,其中乌拉尔甘草中 3-芳基-5-甲氧基-香豆素类化合物和黄酮类化合物较多,胀果甘草中 2'-H 查耳酮含量较高,光果甘草中 8-环合异戊烯基异黄酮含量较高;还发现甘草黄酮醇、甘草查耳酮 A 和异甘草黄酮醇等 27 种化合物也可作为生物标志物来区分 3 种甘草。Kondo 等^[22]发现甘草香豆素、光甘草定和甘草查耳酮 A 分别是乌拉尔甘草、光果甘草和胀果甘草的生物标志物;还采用 HPLC 法测定了乌拉尔甘草、胀果甘草和光果甘草中甘草苷 (liquiritin)、甘草酸 (glycyrrhizin)、甘草芹糖苷 (liquiritin apioside)、异甘草苷 (isliquiritin)、异甘草芹糖苷 (isliquiritin apioside) 和甘草素 (liquiritigenin) 的含量,显示光果甘草和胀果甘草中这 6 种成分含量组成相似,而乌拉尔甘草中的甘草苷、异甘草苷和甘草素的含量比其他 2 种高。

2 代谢组学在甘草炮制研究中的应用

甘草含有多种有效成分,炮制方法不同其功效也不尽相同,甘草苷和甘草酸等有效成分在炮制前后的含量有所变化。利用代谢组学技术可以快速发现炮制过程中代谢产物的变化。刘磊等^[23]采用 HPLC-DAD 技术分析炙甘草与甘草中的成分,发现炮制后甘草中甘草苷和甘草酸的含量显著增加。张爱华等^[24]通过 HPLC 发现甘草经蜜炙后总黄酮含量升高。周倩等^[25]发现甘草经蜜炙后葡萄糖和果糖的含量均增加,且药效强于生甘草和清炒甘草。Ota 等^[26-27]利用 HPLC-ESI-IT-TOF-MS 的代谢组学方法确定了炙甘草和蜜炙甘草的特征化合物为异甘草苷、异甘草素、glucoisliquiritin、6"-O-acetyl-isliquiritin apioside、6"-O-acetylisliquiritin,这 5 种化合物含量均高于生甘草,可以作为炙甘草和蜜炙甘草质量控制的标志物,此外还发现蜜炙甘草中糖衍生物的含量较高,6"-O-acetylisliquiritin 的含量低于炙甘草。

3 代谢组学在甘草药理作用机制研究中的应用

甘草的药理作用研究比较广泛,人们已采用代谢组学方法研究甘草及其复方在抗溃疡、抗炎、抗氧化、抗病毒及减毒等方面的作用机制,本文总结了甘草进入体内后代谢物的变化情况 (表 1)。

3.1 抗溃疡作用

甘草黄酮类和三萜类化合物可通过调节氨基酸代谢和炎症因子等预防或治疗胃溃疡。Wang 等^[28]通过 HPLC-TOF-MS 的分析方法检测用药前后大鼠血浆中色氨酸、鞘氨醇-1-磷酸、泛酸等内源性代谢物的差异,发现甘草总三萜通过调节色氨酸代谢、抑制胃酸分泌、减少炎症介质的释放和保护胃黏膜等预防胃溃

表 1 甘草调节体内代谢物变化情况

Table 1 Changes of metabolites regulated by *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

药理作用	代谢物调节	相关代谢途径	参考文献
抗溃疡	甘草总三萜上调大鼠血浆中琥珀酸半醛、左旋色氨酸含量；下调尿酸、色氨酸、花生四烯酸、鞘 taurallocholic acid、D-葡萄糖、泛酸、硫代石胆酰甘氨酸、鞘氨醇-1- 磷酸、(+/-)-14,15-EpETrE、牛磺熊去氧胆酸、硬脂酸含量	氨基酸和其他代谢	28
	甘草总黄酮上调大鼠血浆中乙酰乙酸、 <i>trans</i> -hexa-dec-2-enoic acid、花 生四烯酸、前列腺素 E ₂ 含量；下调二羟基丙酮、赖氨酸、组氨酸、 丙酮酸、色胺、吲哚酚硫酸、glycoursodeoxycholic acid、泛酸、硫 代石胆酰甘氨酸、鞘氨醇-1-磷酸、(+/-)-14,15-EpETrE、牛磺熊去氧 胆酸、硬脂酸含量	脂肪酸、糖、氨基酸、花 生四烯酸和鞘氨醇代谢	29
抗炎	甘草附子汤中生物碱类、黄酮类和皂苷类成分上调大鼠尿液中犬尿喹 啉酸、黄尿酸、4,6-二羟基喹啉、3-羟基-2-氨基苯甲酸、4-吡哆酸、 3-甲基二氧吲哚、7-甲基鸟嘌呤、L-苯丙氨酸、肌酐、柠檬酸、牛磺 酸、5-L-谷氨酰-牛磺酸、辛二酸、癸二酸含量；下调硫酸吲哚酚、 吲哚-3-羧基葡萄糖醛酸、5-羟基-6-甲氧基吲哚葡萄糖醛酸、草酰琥珀 酸、尿酸、α-酮戊二酸含量	色氨酸、维生素 B6、肠内 菌、苯丙氨酸、嘌呤、 柠檬酸、精氨酸、脯氨 酸、牛磺酸、亚牛磺酸 和脂肪酸代谢	30
抗氧化	甘草水提物上调大鼠肝组织中 α-葡萄糖、磷脂酰乙醇胺、糖原、牛磺 酸、肌酸、甜菜碱、缬氨酸含量；下调 3-羟基丁酸、胆碱、谷氨酰 胺、甘氨酸、琥珀酸、磷脂酰胆碱含量	氨基酸代谢	31
减毒	甘遂-甘草 (1:4) 配伍上调大鼠肾脏中谷氨酰胺含量；下调异亮氨酸、亮 氨酸、缬氨酸、丙氨酸、乙酸、肌酐含量	氨基酸代谢、能量代谢和 脂质代谢	32
	牛黄解毒片中甘草总黄酮和甘草总皂苷调节大鼠尿液中亮氨酸、异亮 氨酸、3-羟基丁酸、乳酸、丙氨酸、丙酮酸盐、2-酮戊二酸盐、柠 檬酸盐、胆碱、牛磺酸、N-氧化三甲胺、甜菜碱、肌氨酸酐、苯基 丙氨酸、马尿酸盐含量	能量、胆碱、氨基酸和肠 道菌群代谢	33
	甘草水提物上调大鼠血浆中游离胆汁酸、甘氨酸-胆汁酸含量；下调牛 磺酸-胆汁酸含量	胆汁酸代谢	34
	甘草水提物下调大鼠尿液中泛酸、4,6-dihydroxyquinoline、大豆苷元、 3-methyldioxyindole、L-phenylalanyl-L-hydroxyproline、犬尿喹啉酸、 色氨酸、粪卟啉含量	能量、色氨酸和卟啉代谢	35
	甘草水提物上调大鼠尿液中泛酸、犬尿喹啉酸、色氨酸、粪卟啉含量	色氨酸和卟啉代谢	36
	甘草上调大鼠尿液中牛磺酸含量；下调氧化三甲胺、甜菜碱、二甲基 甘氨酸、缬氨酸、乙酰乙酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、2-酮戊二 酸盐、马尿酸盐、3-羟基丁酸酯含量	能量代谢和氨基酸代谢	37

疡。Yang 等^[29]运用 HPLC-TOF-MS 代谢组学方法分析甘草黄酮治疗大鼠胃溃疡的作用机制，研究证明甘草总黄酮通过上调花生四烯酸、前列腺素 E₂ 和乙酰乙酸以及调节胆汁酸含量等治疗胃溃疡。

3.2 抗炎作用

甘草具有抗炎作用，采用代谢组学方法可以阐明甘草的抗炎作用机制。刘媛媛^[30]使用 UPLC-QTOF-MS 代谢组学方法分析甘草附子汤的药效机制，甘草附子汤中生物碱类成分、黄酮类成分和皂苷类成分通过调节氨基酸代谢、能量代谢和肠道菌群代谢而发挥治疗关节炎的作用。Wei 等^[38]通过

UPLC-QTOF-MS 代谢组学方法发现甘草总提取物、黄酮类和皂苷类成分均具有抗炎和镇痛的作用，且黄酮类成分效果最好，为阐明甘草中黄酮类成分治疗类风湿性关节炎的作用机制提供了理论依据。Wang 等^[39]通过 LC-MS 和 NMR 的代谢组学方法筛选了桂枝加芍药汤中甘草的抗炎成分，结果表明甘草苷、芹糖甘草苷、甘草素、黄甘草苷、芒柄花苷具有抗炎作用。

3.3 抗氧化作用

抗氧化是延缓衰老的重要步骤，许多天然产物均具有抗氧化作用，研究发现甘草黄酮类化合物是

其主要抗氧化成分。赵凡凡等^[31]采用基于 NMR 的代谢组学方法研究甘草水提物对 *D*-半乳糖致衰老大鼠的影响,通过对牛磺酸代谢和缬氨酸等其他氨基酸代谢的调节,表明甘草水提物对 *D*-半乳糖致衰老大鼠具有肝保护、抗氧化和抗衰老作用。罗丽平等^[40]运用 HPLC-QTOF MS/MS 偶联 DPPH 添加法筛选甘草中的抗氧化成分,结果表明刺甘草查耳酮、甘草查耳酮 B、甘草查耳酮 A、5-(1,1-dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone、glycycourmarin 和 glyurallin B 这 6 个黄酮类化合物具有抗氧化活性。Li 等^[41]通过 HPLC-QTOF MS/MS 和 DPPH 相结合的方法发现甘草中甘草查耳酮 A、甘草查耳酮 B 和刺甘草查耳酮等 21 种黄酮类化合物具有抗氧化活性,利用这种方法有助于快速筛选甘草的抗氧化成分。

3.4 抗病毒作用

病毒是一种严重威胁人类健康的病原体,研究发现甘草三萜类化合物为其主要抗病毒成分。Fu 等^[42]采用 LC-MS 代谢组学方法研究发现甘草中的 18 β -甘草次酸和甘草查耳酮 A 可以作为埃博拉病毒和马尔堡病毒核蛋白的化学配体,为抗病毒药物开发提供了新的依据。Li 等^[43]通过 CE-MS 和 LC-MS 的代谢组学方法筛选甘草中抗 HIV-1 的活性成分,研究发现甘草酸和甘草皂苷 G2 与艾滋病病毒(HIV) V3 环区域结合从而发挥作用,此方法为从天然产物中寻找 HIV-1 抑制剂提供了筛选和识别平台。

3.5 减毒作用

甘草在许多复方药中发挥减毒的作用,代谢组学方法有助于理解甘草的减毒机制。唐冰雯等^[32]应用 NMR 的代谢组学技术分析大鼠肾脏代谢物变化,甘遂可以使大鼠体内氨基酸代谢、能量代谢和脂质代谢紊乱,甘遂和甘草(1:4)配伍时可通过改变甘遂毒性生物标志物含量和下调肾脏毒性传统指标来体现出甘草减毒效应。徐文峰等^[33]利用 ¹H-NMR 和 PLS-DA 的代谢组学技术分析牛黄解毒片中甘草对雄黄的配伍减毒作用,发现甘草总黄酮和甘草总皂苷通过调节大鼠体内能量代谢、胆碱代谢、氨基酸代谢和肠道微生物代谢等起到降低雄黄毒性的作用。Qiao 等^[34]采用 LC-MS 和 PLS-DA 的代谢组学方法分析大鼠血浆中的代谢成分,发现上调甘氨酸-胆汁酸以及下调牛磺酸-胆汁酸有助于解释甘草的减毒机制。Wang 等^[35]和刘建群等^[36]通过 UPLC-QTOF-MS 的代谢组学方法研究甘草对雷公藤内酯醇和雷公藤内酯酮毒性的影响,发现甘草可

以回调雷公藤内酯醇和雷公藤内酯酮对泛酸、色氨酸和卟啉等毒性生物标志物作用而发挥减毒作用。Sun 等^[37]采用 NMR 代谢组学方法分析甘草对附子的减毒作用,研究发现甘草可以使甜菜碱、二甲基甘氨酸和柠檬酸盐等代谢物含量降低,调节牛磺酸和 3-羟基丁酸酯的浓度,从而降低附子的毒性。

3.6 生态因子

中药的有效成分含量与其生长的自然生态环境密切相关。杨辉等^[44]利用 HPLC 色谱法测定了不同产地甘草样品中甘草酸、甘草苷和异甘草苷的含量,发现这 3 种主要成分与生态因子有密切关系,具体是 3 种成分的含量与年平均气温、7 月平均气温、7 月最高气温、1 月平均气温、1 月最低气温为负相关,与年均降水量、海拔为正相关。卢颖等^[45]采用 PCA 法发现热量、地理、光照、降水和风况这 5 个生态因子是影响甘草质量的重要因素,其中影响甘草地埋分布的主导因子是热量。王跃飞等^[46]用聚类分析法研究不同产地对甘草活性成分的影响,结果表明不同产地之间甘草酸与甘草黄酮的含量相差很大。Montoro 等^[7]利用 LC-ESI/MS 和 LC-ESI/MS/MS 的方法分析了来自中国、意大利、伊朗和土耳其 4 个国家的甘草,发现甘草酸含量高低依次为中国>意大利>伊朗>土耳其,表明不同地区的甘草中甘草酸含量不同,间接影响甘草质量。

4 展望

近年来,代谢组学已经在中药鉴别、质量检测乃至中医证候模型复制、方剂作用机制研究、中药安全性评价等方面取得了阶段性成果。随着质谱、核磁共振、现代分子生物学等技术的快速发展,利用代谢组学与蛋白质组学等技术研究甘草的有效成分及其药理作用机制成为今后研究的主要方向。甘草的药效成分受到物种、环境气候、采收、炮制加工和配伍等多方面的影响。甘草和其他中药配伍的复方应用广泛,在不同的方剂中其药理作用和作用机制可能存在差异^[47]。运用代谢组学的方法研究甘草的药理作用可以为临床合理用药提供科学依据。随着“中药质量标志物”概念的提出,代谢组学方法对于发现和确定中药质量相关的生物标志物将发挥重要作用。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 向 诚, 乔 雪, 叶 敏, 等. 利用数据库对甘草属植物化学成分的分类和分布分析 [J]. 药学报, 2012,

- 47(8): 1023-1030.
- [3] Ji S, Li Z, Song W, *et al.* Bioactive constituents of *Glycyrrhiza uralensis* (licorice): Discovery of the effective components of a traditional herbal medicine [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(2): 281-292.
- [4] Asi M N, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(6): 709-724.
- [5] Shyur L F, Yang N S. Metabolomics for phytomedicine research and drug development [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2008, 12(1): 66-71.
- [6] Huang X, Gong Y F, Yu K, *et al.* Gas chromatography-mass spectrometry based on metabolomics study of carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice [J]. *Chin J Anal Chem*, 2007, 35(12): 1736-1740.
- [7] Montoro P, Maldini M, Russo M, *et al.* Metabolic profiling of roots of liquorice (*Glycyrrhiza glabra*) from different geographical areas by ESI/MS/MS and determination of major metabolites by LC-ESI/MS and LC-ESI/MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 54(3): 535-544.
- [8] Safer S, Cicek S S, Pieri V, *et al.* Metabolic fingerprinting of *Leontopodium* species (Asteraceae) by means of ¹H NMR and HPLC-ESI-MS [J]. *Phytochemistry*, 2011, 72(11/12): 1379-1389.
- [9] Trygg J, Holmes E, Lundstedt T. Chemometrics in metabolomics [J]. *J Prot Res*, 2007, 6(2): 469-479.
- [10] 赵春霞, 许国旺. 基于液相色谱-质谱技术的代谢组学分析方法新进展 [J]. *分析科学学报*, 2014, 30(5): 761-766.
- [11] 申国安, 段礼新, 漆小泉. 植物代谢组学数据分析和数据库 [J]. *生命科学*, 2015, 27(8): 995-999.
- [12] 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.
- [13] 李震宇, 崔伊凡, 秦雪梅. 中药材质量评价的挑战与代谢组学应用于中药材质量评价的研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(10): 2221-2229.
- [14] Yang W, Zhang Y, Wu W, *et al.* Approaches to establish Q-markers for the quality standards of traditional Chinese medicines [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(4): 439-446.
- [15] Geogriev M I, Ali K, Alipieva K, *et al.* Metabolic differentiations and classification of *Verbascum* species by NMR-based metabolomics [J]. *Phytochemistry*, 2011, 72(16): 2045-2051.
- [16] 王雪洁, 李震宇, 薛水玉, 等. 基于植物代谢组学技术的远志不同炮制品质量控制研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(9): 1727-1737.
- [17] 柳长凤, 陈平平, 刘树民, 等. 基于代谢组学技术的黄连解毒汤配伍规律研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(13): 146-152.
- [18] Liao W C, Lin Y H, Chang T M, *et al.* Identification of two licorice species, *Glycyrrhiza uralensis* and *Glycyrrhiza glabra*, based on separation and identification of their bioactive components [J]. *Food Chem*, 2012, 132(4): 2188-2193.
- [19] Farag M A, Porzel A, Wessjohann L A, *et al.* Comparative metabolite profiling and fingerprinting of medicinal licorice roots using a multiplex approach of GC-MS, LC-MS and 1D NMR techniques [J]. *Phytochemistry*, 2012, 76(12): 60-72.
- [20] Rizzato G, Scalabrin E, Radaell M, *et al.* A new exploration of licorice metabolome [J]. *Food Chem*, 2017, 221: 959-968.
- [21] Song W, Qiao X, Chen K, *et al.* Biosynthesis-based quantitative analysis of 151 secondary metabolites of licorice to differentiate medicinal *Glycyrrhiza* species and their hybrids [J]. *Anal Chem*, 2017, 89(5): 3146-3153.
- [22] Kondo K, Shiba M, Nakamura R, *et al.* Constituent properties of licorices derived from *G. uralensis*, *G. glabra*, or *G. inflata* identified by generic information [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(7): 1271-1277.
- [23] 刘磊, 吕冬梅, 杨薇. 炮制因素对甘草中有效成分甘草苷和甘草酸的影响 [J]. *徐州医学院学报*, 2009, 29(10): 637-640.
- [24] 张爱华, 文红梅, 彭国平, 等. 甘草生品炙品黄酮含量比较 [J]. *中药材*, 1999, 22(1): 21-22.
- [25] 周倩, 孙立立. 蜜炙对甘草化学成分影响研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2013, 48(10): 768-772.
- [26] Ota M, Nagach Yi, Ishiuchi K, *et al.* Comparison of the inducible effects of licorice products with or without heat-processing and pre-treatment with honey on granulocyte colony-stimulating factor secretion in cultured enterocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 214: 1-7.
- [27] Ota M, Xu M, Xu F, *et al.* Comparison of chemical constituents among licorice, roasted licorice, and roasted licorice with honey [J]. *J Nat Med*, 2018, 72(1): 80-95.
- [28] Wang Y, Wang S, Bao Y, *et al.* Multipathway integrated adjustment mechanism of glycyrrhiza triterpenes curing gastric ulcer in rats [J]. *Pharmacog Magaz*, 2017, 13(50): 209-215.
- [29] Yang Y, Wang S, Bao Y R, *et al.* Anti-ulcer effect and potential mechanism of licoflavone by regulating inflammation mediators and amino acid metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 199: 175-182.

- [30] 刘媛媛. 甘草附子汤治疗风湿病药效学及代谢组学的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [31] 赵凡凡, 李肖, 高丽, 等. 甘草水提取物干预D-半乳糖致衰老大鼠的肝脏代谢组学研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3545-3553.
- [32] 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.
- [33] 徐文峰, 裴月湖. $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学技术用于牛黄解毒片中雄黄具有配伍减毒作用的主要化学成分群的研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2228-2234.
- [34] Qiao X, Ye M, Xiang C, *et al.* Metabolic regulatory effects of licorice: A bile acid metabonomics study by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *Steroids*, 2012, 77(7): 745-755.
- [35] Wang Z, Liu J Q, Xu J D, *et al.* UPLC/ESI-QTOF-MS-based metabolomics survey on the toxicity of triptolide and detoxication of licorice [J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(6): 474-480.
- [36] 刘建群, 王卓, 徐金娣, 等. 甘草干预防雷公藤内酯酮的代谢组学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(19): 70-75.
- [37] Sun B, Wang X B, Cao R L, *et al.* NMR-based metabonomics study on the effect of Gancao in the attenuation of toxicity in rats induced by Fuzi [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193: 617-626.
- [38] Wei M Y, Ma Y H, Liu Y Y, *et al.* Urinary metabolomics study on the anti-inflammation effects of flavonoids obtained from *Glycyrrhiza* [J]. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1086: 1-10.
- [39] Wang S, Wang H, Liu Y, *et al.* Rapid discovery and identification of anti-inflammatory constituents from traditional Chinese medicine formula by activity index, LC-MS, and NMR [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep31000.
- [40] 罗丽平, 李艳静, 张慧, 等. HPLC-Q-TOF MS/MS 偶联 DPPH 添加法测定甘草黄酮类成分体外代谢产物的抗氧化活性 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(21): 2547-2552.
- [41] Li Y, Chen J, Li Y, *et al.* Screening and characterization of natural antioxidants in four *Glycyrrhiza* species by liquid chromatography coupled with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218(45): 8181-8191.
- [42] Fu X, Wang Z H, Li L X, *et al.* Novel chemical ligands to ebola virus and marburg virus nucleoproteins identified by combining affinity mass spectrometry and metabolomics approaches [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29680.
- [43] Li Z J, Zhao Y R, Lin W W, *et al.* Rapid screening and identification of active ingredients in licorice extract interacting with V3 loop region of HIV-1 gp120 using ACE and CE-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 111: 28-35.
- [44] 杨辉, 贾光林, 刘志英, 等. 不同产地甘草主要有效成分与生态因子相关性研究 [J]. 青岛农业大学学报: 自然科学版, 2013, 30(4): 289-294.
- [45] 卢颖, 刘仁权, 王文全, 等. 应用因子分析探讨影响甘草地理分布的环境因素 [J]. 中草药, 2011, 42(9): 1822-1827.
- [46] 王跃飞, 文红梅, 郭立玮, 等. 不同产地甘草的聚类分析 [J]. 中草药, 2006, 37(3): 435-439.
- [47] 李志华, 颜苗, 张毕奎, 等. 基于药动学的甘草配伍减毒机制研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(23): 3611-3616.