

代谢组学在中药七情配伍中的应用研究进展

马 骏¹, 曼 琼¹, 邓 毅^{1,2*}, 杨志军¹, 杨秀娟¹, 李鹏杰¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 甘肃 兰州 730000

摘 要: 中药七情是中药配伍的主要形式。代谢组学主要研究代谢谱差异, 通过分析代谢物以及代谢通路与生理病理变化的相对关系, 阐释药物的作用机制, 分析配伍用药的作用关系。通过归纳近年来运用代谢组学分析中药单行、相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反 7 种配伍方式产生的增效、减毒、药性变化及作用机制, 为客观地阐释中药七情配伍应用的合理性提供依据。

关键词: 代谢组学; 中药七情; 配伍; 机制; 整体观念; 增效; 减毒; 药性变化

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)01-0276-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.01.035

Research progress of metabonomics in compatibility of seven emotions of Chinese materia medica

MA Jun¹, MAN Qiong¹, DENG Yi^{1,2}, YANG Zhi-jun¹, YANG Xiu-juan¹, LI Peng-jie¹

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Seven emotions of Chinese materia medica (CMM) is the main compatibility form. Metabonomics is mainly to study the differences of metabolic spectrum, analyze the relationship between pathway and physiological and pathological changes of organisms after drug use through the analysis of metabolites, and explain the mechanism of drug action and the function relationship of compatible drugs. The author summarized the characteristics of increasing efficiency, detoxification, drug property changes and action mechanism from the compatibility forms of using a single drug, mutual reinforcement, mutual assistance, mutual restraint, mutual suppression, mutual inhibition and antagonism in the application of CMM by using metabonomics in recent years, in order to provide a basis for the objective interpretation of the compatibility of seven emotions of CMM.

Key words: metabonomics; seven emotions of Chinese materia medica; compatibility; mechanism; overall concept; increasing efficiency; detoxification; drug property changes

代谢组学是 20 世纪 90 年代继基因组学和蛋白质组学发展起来的一门新兴学科, 是系统生物学的组成部分, 是通过高通量检测技术, 分析组织或生物体液中全部代谢产物的方法^[1]。中药在配伍应用中通过药物之间的性能特点、剂量配比而辨证用药, 其作用特点也是现代研究的热点。中药七情概括为单行、相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反的配伍方式^[2]。中药具有多种药性, 在中医理论指导下的配伍应用能够达到增效、减毒的效果, 而配伍不

当则可能抵消疗效或者增加副作用^[3-4]。代谢组学是基因组学的最终产物, 因此中药配伍产生的变化可以通过代谢组学层面反映出来。通过分析对照组和模型组代谢差异以及代谢通路的异同, 运用化学计量方法寻找差异性, 并对其进行鉴定, 寻找代谢物与生理病理变化的相对关系^[5-6]。利用代谢组学技术可以较为客观地反映出中药在机体的血浆、血清或排泄物中代谢产物的变化, 对中药发挥功效特点的阐释具有一定的科学意义。本文对代谢组学在中药

收稿日期: 2019-08-04

基金项目: 国家自然科学基金(地区)项目(81360633); 兰州市科技局项目(2018-4-63); 甘肃省中药药理与毒理重点实验室开放基金项目(ZDSYS-KJ-2018-009)

作者简介: 马 骏(1994—), 男, 在读硕士, 研究方向为中药及复方应用基础研究。Tel: 13669359483 E-mail: majun921@foxmail.com

*通信作者 邓 毅(1964—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药及复方应用基础研究。Tel: 13919289773 E-mail: dengyi@gszy.edu.cn

七情配伍中的研究与应用进行综述, 以期代谢组学在中药或中医理论阐释中的应用提供依据。

1 单行用药的代谢组学研究

中药治疗相应疾病具有精准靶向作用, 多靶点调控信号通路治疗疾病^[7]。Lin 等^[8]采用超高效液相色谱联用四极杆飞行时间质谱 (UPLC-Q-TOF-MS) 对气虚型大鼠尿液进行分析, 发现人参可以提高肌酸激酶 (CK) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 的活性, 改善能量代谢; 提高超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 提升 5-*L*-谷氨酸-牛磺酸含量, 降低丙二醛 (MDA) 的水平, 保持氧化还原平衡; 降低 γ 干扰素 (INF- γ) 和白细胞介素-4 (IL-4) 水平, 提高免疫力等; 通过对色氨酸代谢、三羧酸循环、胆汁酸生物合成、牛磺酸和低牛磺酸代谢途径的调节, 对气虚型大鼠具有确切的疗效。袁子文等^[9]通过 LC-Q/TOF-MS 研究当归对血瘀症大鼠血浆代谢物的影响, 找出 8 种显著变化的代谢物, 其中甘油酸、*L*-缬氨酸上升至正常水平, 肌酸、磷酸胆碱、花生四烯酸、鞘磷脂、溶血磷脂、磷脂酸水平下调至正常水平; 其对谷氨酰胺和 *D*-谷氨酸代谢, 甘油磷脂代谢, 缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成, 花生四烯酸代谢, 牛磺酸和亚牛磺酸代谢, 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢, 鞘脂代谢, 甘油脂代谢, 精氨酸和脯氨酸 9 条代谢通路具有调节作用, 发挥对血瘀证的预防治疗作用。俞蕾敏等^[10]采用气相色谱-质谱 (GC-MS) 研究炒白术对肠易激综合征小鼠粪便代谢组的影响, 鉴定出 16 种差异代谢物: 烟酰胺、泛酸、半胱氨酰甘氨酸 2、*D*-阿拉伯糖醇、天竺葵酸、阿魏酸、1-十六烷醇、5-氨基戊酸内酰胺、苯乙胺、 α -*D*-葡萄糖胺-1-磷酸、十五烷酸、豆甾醇、木糖 1、*N*(α),*N*(α)-二甲基-*L*-组氨酸、绿原酸、苯甲醇; 通过对苯丙氨酸代谢、泛酸和辅酶 A 生物合成、烟酸和烟酰胺代谢通路的调节, 发挥对腹泻型小鼠的治疗作用。聂春霞等^[11]通过氢核磁共振波谱法 (¹H-NMR) 研究山楂对高脂血症大鼠血清代谢物的影响, 发现其可显著回调乳酸、赖氨酸、甘油脂、鸟氨酸、 α -酮异戊酸、胆碱、丙酮、苏氨酸、鲨肌醇、谷氨酰胺、谷氨酸、多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸等 14 种潜在内源性差异代谢产物, 通过对氨基酸代谢、甘油磷脂代谢、牛磺酸代谢、糖代谢能量代谢通路以及肠道菌群的代谢调节作用, 发挥调血脂功效。

2 相须、相使用药的代谢组学研究

《神农本草经》云: “合和视之, 当用相须相使

者良”^[12]。相须、相使配伍是前人从长期临床经验中总结出来的能增强药物疗效的配伍方法, 在药物原有功效基础上增强或扩大疗效^[12]。代谢组学技术研究相须、相使配伍用药可以阐明其各自用药的代谢产物及代谢通路的异同, 通过对比分析代谢差异, 阐明相须、相使配伍用药增效及产生新疗效的机制。

刘俊秋^[13]采用 LC-Q-TOF-MS 及 LC-Q-TOF-MS/MS 法测定小鼠血浆的代谢组并通过 MetPA 数据库构建黄芪、人参免疫相关代谢通路, 得出黄芪、人参补气功效与甘油磷脂代谢相关; 同时, 黄芪偏向于视黄醇代谢, 人参主要体现在羧酸循环以及氨基酸代谢上, 人参-黄芪配伍后对氨基酸调控途径增多且三羧酸循环向脂质代谢偏移, 其中可溶性磷脂酸 (0:0/18:0) 和 *L*-精氨酸为主要生物标志物。谢颖等^[14]采用 GC-MS 技术分析不同组别哮喘大鼠尿液代谢物组, 模型组相较于空白组甘氨酸、丙酮酸、苹果酸、 α -酮戊二酸、己二酸、辛二酸、天门冬氨酸、柠檬酸、马尿酸、苯丙氨酸代谢物水平显著下调, 正丙胺水平显著上调, 麻黄-杏仁配伍相较于模型组丁二酸水平显著上调, 甘氨酸、丙酮酸、苹果酸、 α -酮戊二酸、己二酸、辛二酸、天门冬氨酸、柠檬酸、马尿酸、苯丙氨酸代谢物的水平均能回调, 在 MetPA 数据库中构建代谢通路发现麻黄-杏仁配伍在整体上通过调节生物体的能量代谢与糖代谢, 增强平喘的功效。Cui 等^[15]采用 UPLC-Q-TOF/MS 法研究黄芩-黄连配伍对 2 型糖尿病 (T2DM) 大鼠血浆和尿液代谢组的影响, 黄连-黄芩配伍相较于单味药减弱了糖异生的限速酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶和糖原磷酸化酶的活性, 增强了控制糖酵解和糖原合成的限速酶丙酮酸激酶、磷酸果糖激酶、葡萄糖激酶和糖原合成酶的活性; 大幅降低了与炎症和糖尿病发病机制^[16]相关的磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺含量; 调节嘌呤代谢、糖代谢和脂质代谢, 减少高尿酸与糖尿病^[17]并发症相关的黄嘌呤核苷, 配伍用药增强了降糖作用, 产生了抗高尿酸的疗效。白志尧等^[18]采用 UHPLC-Q-TOF-MS 技术对比研究白术与桑白皮单独及配伍应用对大鼠的尿液样本中代谢物的影响, 构建代谢网络发现受干扰的代谢通路包括色氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、牛磺酸和亚牛磺酸代谢、2-氧代羧酸代谢, 白术配伍桑白皮组比单独给药组对代谢物的干预作用更为明显, 对代谢紊乱的修复能力也更强。李杰等^[19]采用 UHPLC-Q-

TOF-MS 分析人参-麦冬对大鼠尿液代谢物的影响, 人参-麦冬在提高 SOD 活性、降低 LDH 和 MDA 含量方面的作用显著优于人参、麦冬单味药; 通过调控嘌呤代谢、缬氨酸和酪氨酸等氨基酸代谢及脂肪代谢、三羧酸循环、能量代谢、糖代谢等途径, 增强对大鼠心肌缺血的保护, 提高其免疫力。

3 相畏相杀用药的代谢组学研究

“若有毒宜制, 可用相畏相杀者”^[2], 相畏与相杀是从毒性制约的角度而言, 二者涉及的是同一药对, 实为同一配伍关系的 2 种不同提法^[20]。代谢组学技术能够客观反映出不同毒性药物导致的代谢异常, 并能映射出配伍药物对代谢紊乱的调节。

Sun 等^[21]采用核磁共振技术研究甘草-附子在大鼠体内的代谢组, 单用附子可导致乳酸的含量增加, 戊二酸酮、柠檬酸盐、琥珀酸盐和富马酸盐水平升高, 表明能量代谢从有氧呼吸向无氧呼吸转变, 尿乙酰乙酸和醋酸乙酯(酮体)水平升高, 从糖酵解转移到脂肪酸的能量代谢, 三磷酸腺苷(ATP)水平下降, 总体能量代谢下降; 配伍应用的甘草能够调节大鼠的代谢环境, 提高牛磺酸、酪氨酸、三尖杉酯、1-甲基烟酰胺和白藜芦醇水平, 降低酮体水平, 恢复附子对能量代谢的影响, 甘草-附子能够加速诱导乌头生物碱代谢^[22], 进而对附子起到减毒作用。刘丹丹等^[23]采用 HPLC-MC 的方法研究诃子对于生草乌“减毒存效”的作用机制, 其研究发现生草乌导致大鼠毒性代谢通路有酰胺 tRNA 的生物合成, 甘氨酸、苏氨酸、丝氨酸代谢, 组氨酸代谢, 乙醛酸和二羧酸代谢, 甲烷代谢, 丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸代谢 6 条代谢通路; 生草乌会使大鼠血清中天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、肌红蛋白和肌钙蛋白的含量明显升高, 诃子可以降低生草乌对代谢异常的影响。Gao 等^[24]采用 UPLC/QTOF-MS 技术研究何首乌-茯苓配伍对大鼠肝毒性的影响, 何首乌能诱导大鼠产生非损伤性脂多糖所致的中度炎症反应的肝毒性, 何首乌配伍茯苓后提高了精氨酸和脯氨酸代谢, 初级胆汁酸生物合成和鞘脂代谢, 降低了何首乌的毒性, 为茯苓抗何首乌肝损伤提供了依据。杨瑞等^[25]采用 UPLC-Q-TOF-MS 分析甘草-雷公藤代谢组, 找出雷公藤与配伍组的 7 个差异代谢产物 *N*-乙酰谷氨酸、二羟基粪甾烷酸、烟尿酸、12-酮脱氧胆酸、三酰甘油(16:0/16:0/20:4)、泛醌 Q2 和 1,3,7-三甲基尿酸, 配伍组能够显著回调肾病综合征大鼠的 *N*-乙酰谷氨酸、二羟基粪甾烷

酸、血管紧张素 II、三酰甘油(16:0/16:0/20:4)、磷脂酰乙醇胺(18:1/18:1)、12-酮脱氧胆酸、二十二酰胺、1,3,7-三甲基尿酸、泛醌 Q2、2-甲基-1-羟丙基-硫胺素焦磷酸、三酰甘油(16:1/18:1/18:1)、三酰甘油(16:1/18:1/18:2)、三酰甘油(16:0/16:1/18:0) 14 种生物标记物的水平, 通过调节氨基酸代谢、胆汁酸代谢、脂肪及脂肪酸代谢、能量代谢及嘌呤代谢等通路, 体现了甘草对雷公藤的减毒增效作用。

4 相恶药物的代谢组学研究

相恶就是一种药物能破坏另一种药物的功效。据《本草纲目》^[26]考证约有 120 种相恶配伍, 根据相恶药对归纳以下 2 种相恶配伍的可能状况: 药物的作用功效趋向相反, 如牡蛎恶麻黄、人参恶莱菔子等; 药性相制, 相反药性的配伍可以制约另一味药的药性, 如石膏(寒)恶麻黄(热)、黄芩(寒)恶生姜(热)等。药性制约为相恶在代谢组学上有一定的体现, 可能是通过对生物体寒热代谢的调节差异并通过能量代谢调节体现, 表达出药性的相互制约。韩森^[27]在研究中药寒热属性的分子机制中发现, 寒性药物通过下调 5 条特异性代谢通路: 谷氨酰胺和谷氨酸盐代谢、谷胱甘肽代谢、氮代谢、乙醛酸盐和二羧酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢发挥药性机制。梁月华等^[28]研究寒性中药和温热性中药对大鼠交感神经肾上腺及代谢机能的影响, 发现温热药对交感神经、肾上腺系统兴奋作用增强, 耗氧量增多。麻黄-石膏是通过药性的相恶配伍发挥去性存用的效果^[29]。梅芬^[30]采用 GC-MS 分析麻杏石甘汤中麻黄-石膏的原方配伍, 测定出麻黄与石膏配伍相较于麻黄单味药使用时抑制了丁二酸、丙氨酸、缬氨酸、脯氨酸、辛二酸、尿素、2-羟基喹啉羧酸的代谢, 并且产生了新的代谢物异亮氨酸和 1-脯氨酸, 减少了大鼠的能量代谢。

5 相反药物的代谢组学研究

相反药物配伍作用于机体后, 可能通过降低机体内细胞色素氧化酶(P450)系的含量及其活性, 降低有毒生物碱在体内的代谢速度, 从而对脏器功能造成损害; 或者是对代谢产物的调节影响疗效, 甚至产生毒性或副作用。

林贺等^[31]通过非靶向代谢组学方法研究藜芦-人参配伍的减效机制, 研究表明藜芦配伍人参影响了人参对体内能量代谢、免疫平衡及氧化还原反应等相关代谢的调节, 干预了人参对于二氢硫辛酸、

3-氧肉豆蔻酸、15-脱氧- $\Delta^{12,14}$ -前列腺素 J2、5-羟基-N-甲酰犬尿氨酸、L-谷氨酸、L-乳酸、吡哆乙酸等的调节作用,减弱神经兴奋作用,抑制了人参的补益作用。当藜芦与人参或北沙参配伍后可显著抑制大鼠 CYP3A4 酶活性,进而降低其有毒生物碱在体内的代谢速度,导致有毒生物碱的蓄积而增强毒性反应^[32-33]。石苏英等^[34]研究贝母-乌头对大鼠肝脏 CYP450 的调控作用,乌头-贝母合用后抑制了代谢乌头碱的 CYP1A2 与 CYP2E1 酶活性,致使乌头碱被 P450 酶代谢的速度减慢,进而导致毒性增加。乌头分别与白芍和半夏配伍使用升高了实验动物血液中 LDH、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶等生化指标,降低机体内 P450 酶的含量,抑制 CYP2E1、CYP3A1、CYP1A2 的活性^[35-36]。林雅^[37]研究了甘遂-甘草对水代谢途径产生的影响,配伍给药组小鼠体内的天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶较正常组明显升高。甘草与海藻、大戟、甘遂、芫花配伍应用后可以抑制 CYP3A1/2、CYP2E1 活性,大鼠的肝功能指标明显下降,对心功能也产生一定的影响,且影响到了肾脏、心脏、肝脏组织的形态学变化^[38-39]。

6 展望

近年来,代谢组学技术不断地应用于中医药领域。七情配伍是中药配伍的基本方式,代谢组学对生理、病理变化的分析与中医整体观念相类似,在一定程度上可以作为指导中医用药的参考。代谢组学可以确定潜在的疾病机制,确立敏感和具体的生物标志物^[40],为分析中医证候提供合理的数据参考。血液中的代谢物是作为临床上验证疾病类型的重要指标,不同疾病其代谢标志物也有差异^[41]。运用代谢组学技术分析中药配伍及疾病模型的代谢产物和代谢通路的变化是目前研究中药发挥疗效机制的重要手段。

但是,由于现代科学技术的限制,还未能完全对代谢产物进行鉴别,中药及其配伍对生物体代谢的影响还无法建立完善的数据库。利用网络药理学的方法及计算性代谢组学^[42],通过目标和非目标的数据分析获得大量的代谢物信息,为代谢组学研究中医药提供新的思路。

中医以辨证思维个体化的治疗疾病,一人一方,一方异药。药物反应和疾病易感性的个体间变异在临床上常见的,个性化医学应受到高度重视,为患者开出最合适的药物^[43]。代谢组学在中药七情配伍的研究不仅仅局限于实验室的统一模型上,而应

得到临床监测,在不同群体中发现生物标志物。研究中药配伍疗效,还需从物理、化学、系统生物学、蛋白质组学、基因组学等多角度进行全面的分析。随着代谢组学技术的不断发展与完善,对进一步阐释个体所用复方的用药合理性发挥着重要作用。

参考文献

- [1] Wu T, Qiao S, Shi C, *et al.* The metabolomics window into diabetic complications [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(2): 244-255.
- [2] 清·顾观光辑. 神农本草经 [M]. 北京: 学苑出版社, 2007.
- [3] 李建民, 谢晨. 论中药配伍减毒与增效 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2018, 7(4): 160-162.
- [4] 唐于平, 沈娟, 陶伟伟, 等. 中药配伍禁忌复杂毒效物质相互作用研究思路与方法 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 954-959.
- [5] Hicks L C, Ralphs S J. Metabonomics and diagnostics [J]. *Methods Mol Biol* [J]. 2015, 1277(1): 233-244.
- [6] Kouassi N J, Bocca C, Simard G, *et al.* A non-targeted UHPLC-HRMS metabolomics pipeline for metabolite identification: Application to cardiac remote ischemic preconditioning [J]. *Anal Chem*, 2016, 89(3): 2138-2146.
- [7] 陈世海, 谢兴文, 李建国, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路在补肾中药靶向治疗骨质疏松症中应用的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(4): 559-563.
- [8] Lin H, Pi Z, Men L, *et al.* Urinary metabonomic study of Panax ginseng in deficiency of vital energy rat using ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 184: 10-17.
- [9] 袁子文, 钟立甲, 纪鹏, 等. 当归干预血瘀证大鼠血浆代谢组学研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(4): 559-567.
- [10] 俞蕾敏, 刘庆生, 赵珂佳, 等. 肠易激综合征小鼠粪便代谢组学及炒白术干预作用研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(6): 708-715.
- [11] 聂春霞, 何盼, 郝艳艳, 等. 基于 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学的山楂不同炮制品对高脂血症大鼠模型的影响研究 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2362-2370.
- [12] 董霞, 范颖. 七情配伍与中药复方毒/效之间的内在联系 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(3): 618-619.
- [13] 刘俊秋. 补气药黄芪、人参及其配伍免疫调节和代谢组学研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [14] 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.
- [15] Cui X, Qian D W, Jiang S. *et al.* *Scutellariae Radix* and

- Coptidis Rhizoma* improve glucose and lipid metabolism in T2DM rats via regulation of the metabolic profiling and MAPK/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Inter J Mol Sci*, 2018, doi:10.3390/ijms19113634.
- [16] Zeng H, Tong R, Tong W. *et al.* Metabolic biomarkers for prognostic prediction of pre-diabetes: Results from a longitudinal cohort study [J]. *Sci Rep*, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-06309-6.
- [17] Kushiyama A, Tanaka K, Hara S. *et al.* Linking uric acid metabolism to diabetic complications [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(6): 787-795.
- [18] 白志尧, 杨雁芸, 周 宁, 等. 白术配伍桑白皮对肾病综合征大鼠的尿液代谢组学的影响 [J]. *中药材*, 2018, 41(7): 1708-1713.
- [19] 李 杰, 胡 超, 许龙龙, 等. 参麦方对于大鼠心肌损伤保护作用的代谢组学研究 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(11): 1559-1565.
- [20] 臧文华, 卞 华, 蔡永敏. 中药“七情”术语源流考 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(12): 1004-1007.
- [21] Sun B, Wang X, Cao R, *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, doi: 10.1016/j.jep.2016.10.042.
- [22] Chen L, Yang J, Davey A. *et al.* Effects of diammonium glycyrrhizinate on the pharmacokinetics of aconitine in rats and the potential mechanism [J]. *Xenobiotica*, 2009, 39(12): 955-963.
- [23] 刘丹丹, 马子兴, 张晓菲, 等. 蒙药“诃子解草乌毒”减毒存效机理的代谢组学 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(15): 1599-1604.
- [24] Gao D, Pang J Y, Zhang C E, *et al.* *Poria* attenuates idiosyncratic liver injury induced by *Polygoni Multiflori Radix Praeparata* [J]. *Front Pharmacol*, 2016, doi: 10.3389/fphar.2016.00386.
- [25] 杨 瑞, 唐 思, 董晓茜, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 分析雷公藤配伍甘草治疗肾病综合征大鼠的尿液代谢组学 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(12): 150-156.
- [26] 陈士林. 《本草纲目》全本图典 (第十一册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [27] 韩 森. 基于代谢组学与生物信息学技术探索中药寒热属性分类的分子机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [28] 梁月华, 王 晶, 谢竹藩. 寒凉药与温热药对交感神经肾上腺及代谢机能的影响 [J]. *北京医科大学学报*, 1987, 19(1): 54-56.
- [29] 王永兴. 中药“相恶”配伍运用隅 [J]. *浙江中医学院学报*, 2003, 27(2): 78.
- [30] 梅 芬. 麻黄-石膏药对配伍的化学成分、药效及代谢组学研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [31] 林 贺, 皮子凤, 门丽慧, 等. 非靶向代谢组学用于藜芦妨害人参治疗脾气虚的机制研究 [J]. *分析化学*, 2016, 44(11): 1755-1762.
- [32] 王宇光, 高 月, 柴彪新, 等. 人参、藜芦合用对大鼠肝 P450 酶活性及 mRNA 表达的调控作用 [J]. *中国中药杂志*, 2004, 29(4): 82-86.
- [33] 朱冠秀, 王宇光, 马增春, 等. 北沙参与藜芦配伍对大鼠体内细胞色素 P450 酶活性的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(3): 107-111.
- [34] 石苏英, 金科涛, 沈建幸, 等. 贝母、乌头合用对大鼠肝脏 CYP450 的调控作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(8): 1013-1016.
- [35] 张 寒, 贾 敏. 白藜、乌头合用对小鼠心、肝、肾功能及病理形态的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(20): 283-285.
- [36] 肖成荣, 陈 鹏, 王宇光, 等. 半楼贝藜及配伍乌头对大鼠肝细胞色素 P₄₅₀ 酶含量的影响 [J]. *天津中医药*, 2004, 21(4): 311-314.
- [37] 林 雅. 从水代谢调节途径探讨甘遂和甘草的配伍关系 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [38] Huang W Q, Luo Y. Influence of licorice root and *Peking euphorbia* root in combination on functions and pathological morphology of the heart, liver and kidney in rats [J]. *Chin J Clin Rehabilitatio*, 2004, 8(30): 6804-6805.
- [39] 代方国, 罗 仁, 王宇光, 等. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏 CYP2E1 表达及活性的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2005, 27(8): 742-744.
- [40] Fu J L, Wang T, Liu J Y, *et al.* Using clinical indices to distinguish MODY2 (GCK mutation) and MODY3 (HNF1A mutation) from type 1 diabetes in a young Chinese population [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(4): 1381-1390.
- [41] Wang Y N, Ma S X, Chen Y, *et al.* Chronic kidney disease: Biomarker diagnosis to therapeutic targets [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, doi: 10.1016/j.cca.2019.08.030.
- [42] Tsugawa H, Satoh A, Uchino H, *et al.* Mass spectrometry data repository enhances novel metabolite discoveries with advances in computational metabolomics [J]. *Metabolites*, 2019, doi: 10.3390/metabo9060119.
- [43] Li B, He X, Jia W, *et al.* Novel applications of metabolomics in personalized medicine: A mini-review [J]. *Molecules*, 2017, doi: 10.3390/molecules22071173.