

• 专 论 •

脂质组学在中药研究中的应用

吴 丹¹, 孟永海¹, 杨炳友¹, 孙延平¹, 王秋红^{2*}, 匡海学^{1*}

1. 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 哈尔滨 150040

2. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006

摘 要: 脂质组学是对生物体中脂质的种类、功能和代谢途径进行系统性研究的一门新兴学科, 通过比较不同生理或病理状态下脂质代谢网络的变化, 发现疾病或药物的生物标志物和分子机制。脂质组学作为系统生物学的重要组成部分, 与中医药的整体观及系统理论相契合, 是促进中医药现代化研究的有力工具。主要对脂质组学技术进行简述, 总结近年来脂质组学技术在中药药效、作用机制和毒性研究中的应用概况, 并结合其他学科在中药药性理论和中药质量控制研究中的应用成果, 为拓展脂质组学在中药研究中的应用思路, 推动中医药传统理论与现代科学技术的有机融合提供参考。

关键词: 脂质组学; 中药研究; 中医药现代化; 中药药性理论; 中药质量控制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)21-5405-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.21.001

Application of lipidomics on research of traditional Chinese medicine

WU Dan¹, MENG Yong-hai¹, YANG Bing-you¹, SUN Yan-ping¹, WANG Qiu-hong², KUANG Hai-xue¹

1. Key Laboratory of Basis and Application Research of North Medicine, Ministry of Education, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Lipidomics is a newly emerged discipline that systematically studies the types, functions and metabolic pathways of lipids in organisms, which can identify biomarkers and molecular mechanisms of diseases or drugs by analyzing changes in lipid metabolism networks from different physiological or pathological states. As an important component of systems biology, lipidomics has the research mentality which is similar to the overall concept as well as the system theory of traditional Chinese medicine (TCM). Therefore, lipidomics becomes a powerful tool to promote the modernization of TCM. Lipidomics technology is briefly described in this paper, and the application of lipidomics technology on research of TCM including pharmacodynamics, action mechanism and toxicity are summed up, and at the same time the experience of other disciplines in the research of Chinese materia medica property theory and quality control of TCM are combined to expand the application ideas of lipidomics in TCM research, as well as provide references for the organic integration between TCM theory and modern technology.

Key words: lipidomics; research on traditional Chinese medicine; modernization of traditional Chinese medicine; theory of Chinese materia medica property; quality control of traditional Chinese medicine

脂质是生物体中具有诸多关键功能的基础物质。脂质代谢是动植物代谢中的第一大类, 是生物代谢研究的热点之一。脂质代谢的异常与疾病的发

生和严重程度密切相关^[1]。然而, 脂质结构的复杂性限制了脂质在医学研究中的应用, 传统的脂质临床和流行病学研究多限于脂蛋白、总胆固醇和总三

收稿日期: 2020-06-25

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: 吴 丹, 在读博士, 从事中药药性理论研究。Tel: 18686782822 E-mail: wudanstudent@163.com

*通信作者 匡海学, 教授, 博士生导师, 从事中药及复方药效物质基础研究、中药性味理论研究。

Tel: (0451)82197188 E-mail: hxkuang@hljucm.net

王秋红, 教授, 博士生导师, 从事中药炮制研究及中药药效物质基础和作用机制研究。

Tel: (020)39353241 E-mail: qhwang@hljucm.net

酰甘油的测定。质谱技术的迅速发展,为大规模脂质的识别和定量提供了有力的平台,推动了脂质研究的进程^[2-3]。脂质组学是代谢组学领域的一个分支,旨在分析生物体中的脂质及其代谢物,研究生物系统中复杂的脂质代谢网络,是一种系统的分析方法^[4]。在脂质组学发展至今的 10 余年时间中,脂质组学技术已经广泛应用于中药的药效、作用机制和毒性等研究中,并取得了较为显著的研究成果。目前,脂质组学研究的范围日益扩大,随着中医药现代化的需求也在不断的增长,脂质组学技术在中药研究中的应用仍然具有非常大的潜力。脂质组学在中药研究中的应用见图 1。本文通过综述近年来相关文献,总结现有脂质组学技术在中药研究中的应用进展,并参考其他学科的经验成果,以期拓展基于脂质组学的中药研究新思路,促进脂质组学技术成为实现中医药现代化的有力工具提供参考。

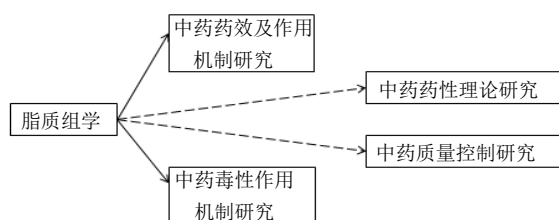


图 1 脂质组学在中药研究中的应用

Fig. 1 Application of lipidomics on research of traditional Chinese medicine

1 脂质组学概述

1.1 脂质的种类与功能

脂质与其他生物分子不同,不具备某一特征结构^[5]。脂质组研究机构 Lipid Maps[®]协会将脂质定义为全部或部分起源于碳负离子与硫酯和/或碳正离子与异戊二烯单元反应途径缩合而成的疏水或两亲性小分子。基于上述定义,脂质被划分为 8 类,包括脂肪酸类、甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类、糖脂类、多聚酮类、甾醇脂类和异戊烯醇脂类^[6]。每种脂质还可以进一步划分为亚类,如甘油磷脂的基本结构是磷脂酸和磷酸相连的取代基团,根据取代基团的不同可分为磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰甘油等,此类成分在失去 1 条脂肪酸侧链可转变为相应的溶血性磷脂。

脂质结构的多样性赋予了脂质多种重要的生物功能。脂质作为生物膜构成的关键物质,提供具有稳定性和流动性的双分子层结构,使蛋白质复合体嵌入其中作为离子通道和受体^[7]。脂质还参与到多

种生命活动过程中,包括能量转运、信号转导、细胞生长和凋亡等^[8-9]。脂质代谢的异常与多种疾病的发生有着密切的联系,如高脂血症、阿尔茨海默病、精神分裂症和癌症等^[10-13]。脂质功能的研究不仅限于人类、动物或相关的细胞,还可以揭示植物学中的重要信息,如研究人员通过比较常温与寒冷状态下拟南芥植物膜中脂质组成的差异,发现此类植物中脂质种类的相对丰度与抗寒能力呈高度的相关性^[14]。

1.2 脂质组学的研究内容

脂质组学可以定义为对存在于细胞或任何其他生物系统中脂质种类、功能和代谢途径的系统性研究。脂质组学研究的主要内容包括脂质及其代谢物分析鉴定、脂质功能与代谢调控、脂质代谢途径及网络 3 个方面。

脂质及其代谢物的分析鉴定研究是通过分析鉴定技术研究脂质及其代谢物在细菌、植物和动物等生物体中的完整分布^[15]。在脂质组学技术诞生以前,脂质在细胞、组织和器官中的作用需要通过大量的基因研究和许多疾病中涉及的脂质代谢途径以及相关代谢酶活性的变化予以证明^[16]。随着脂质组学技术的迅速发展,脂质与基因和蛋白质等领域信息差距逐渐缩小,脂质组学与基因组学和蛋白质组学等技术的整合有助于提升脂质功能与代谢调控等相关研究的广度、深度与效率。生命体中复杂脂质代谢途径及网络的完善,有助于挖掘相关疾病的生物标志物和发现新的靶向给药系统。在脂质代谢途径及网络的研究中,需要尝试建立多种生理病理状态下的脂质代谢途径,结合基因组学、蛋白质组学和代谢组学的研究结果,以形成综合的数据分析方法和系统的研究模式。

1.3 脂质组学的研究方法

脂质组学的研究流程包括脂质的提取、分离、检测 and 数据分析。由于脂质通常嵌入在基质中,而不是以游离形式存在,因此需要消除复杂基质对脂质分析检测过程中的干扰。在脂质及代谢物中,除少数如神经节糖苷和结合胆汁酸可溶于水外,绝大多数的脂质具有不溶于水而溶于非极性有机溶剂的特点。Folch 法和 Bligh-Dyer 法使用不同比例的氯仿/甲醇溶剂将脂质萃取至有机层中,是从生物样品中提取和分离脂质的常用方法^[17-18]。

脂质组学的发展,在很大程度上是由质谱、核磁共振波谱和色谱等技术的快速进步所驱动的。电喷雾电离质谱(ESI-MS)是脂质组学中应用最为广

泛的分析技术,具有高灵敏度、高分辨率和易于自动化等优点。ESI-MS 不仅能够用于脂质混合物的直接分析,还能兼容液相色谱分离后的样本检测。基于质谱的脂质组学分析技术主要包括鸟枪法、色谱-质谱联用法和质谱成像法。

样本数据经分析仪器采集后,需要对数据进行归一化处理,并采用统计学方法分析数据以确定差异脂质分子作为潜在的生物标志物。最后通过系统病理学、系统药理学和系统毒理学等学科的信息将潜在的生物标志物与代谢途径或网络联系起来,将数据结果转化为生物学层面的阐释。

2 基于脂质组学技术的中药研究进展和思路

2.1 中药药效及作用机制研究

脂质组学通过比较脂质代谢物的差异,探寻不同生理、病理状态下脂质代谢网络的变化,揭示疾病的本质和药物的作用机制。脂质组学作为现代系统生物学的重要组成部分,能够为中药药效及作用机制研究提供新的思路和解决方案。目前,脂质组学技术已经广泛应用于中药复方、单味中药和中药单体成分的药效及作用机制的研究中,近年来国内外相关的研究总结见表 1。

中药的成分复杂,通常在疾病的治疗过程中呈现多靶点的调节作用。脂质组学技术能够识别多种差异的脂质代谢物,反映中药多途径修复脂质代谢异常的治疗特点。如四逆汤由炙甘草、干姜和附子 3 味中药组成,具有治疗甲状腺功能减退的功效。利用脂质组学技术对甲状腺功能减退模型小鼠的小脑组织进行分析,结果显示鞘脂代谢、磷脂代谢和脂肪酸 β 氧化途径发生紊乱。经治疗后发现,四逆汤能够回调上述多种脂质代谢途径,改善甲状腺功能减退小鼠的症状^[19]。泽泻含有挥发油类、三萜类和生物碱类等成分,常用于降血脂和治疗肾脏疾病。利用超高效液相色谱-质谱联用技术对腺嘌呤诱导的慢性肾病大鼠血液中脂质成分进行分析,共发现与模型相关的 30 种差异代谢途径。采用泽泻对慢性肾病大鼠进行干预,发现泽泻能够抑制模型组炎症脂质的上调,恢复部分饱和脂肪酸和甘油酯代谢途径,揭示了泽泻对慢性肾病的抗纤维化作用机制^[38]。

脂质作为构成细胞的主要成分,可以直接读出细胞的代谢状态。基于脂质组学的细胞药理学研究,具有样本获得相对容易和实验周期短等特点,是近年来中药单体类成分作用机制研究的新方向之一。钩藤中生物碱类成分缙纈嗪甲醚具有神经保护作

用。采用脂质组学技术研究缙纈嗪甲醚对谷氨酸诱导的氧化应激模型小鼠海马神经元细胞保护作用的机制,结果显示缙纈嗪甲醚可以通过调节脂肪酸、鞘脂、甘油酯、甘油磷脂等类别的脂质表达,使谷氨酸诱导的脂质紊乱恢复至稳态水平^[50]。

2.2 中药毒性作用机制研究

常规的中药毒性评价方法虽然能够发现中药毒性的表象,但对于中药毒性作用机制的揭示存在局限性。因此需要探寻符合中医药临床特点的研究模式,阐明中药不良反应发生的物质基础。研究表明部分毒性中药不良反应的产生,通常伴随着机体脂质代谢的紊乱^[51-52]。脂质组学不仅能够从整体角度发现毒性中药作用于机体后血液中脂质代谢途径的异常,还可以单独分析毒性作用的靶器官内脂质代谢物的变化,从而揭示中药的潜在毒性和毒性发生机制。近年来涉及基于脂质代谢的中药毒性机制研究见表 2。

决明子具有清肝明目和润肠通便的功效,在正常临床剂量下无明显毒副作用。成年雄性和雌性 SD 大鼠连续 ig 给予高剂量决明子提取物 (47.30 g/kg) 28 d 后,观察到肝脏组织发生病理学变化,同时总三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白等指标的异常显示脂质代谢紊乱。通过液相色谱-质谱联用技术对决明子给药后大鼠的血浆进行脂质组学研究,发现雄性和雌性大鼠的甘油磷脂类代谢途径异常,其中磷脂酰胆碱 (18:2、20:4) 和溶血性磷脂酰胆碱 (18:0) 含量显著增加,此外,雌性大鼠的甘油酯代谢途径也发生变化,揭示决明子水煎液具有潜在的肝脏毒性^[54]。雷公藤常用于治疗类风湿性关节炎和肾病综合征,但因具有肝毒性致使临床应用受到限制。应用非靶向和靶向脂质组学技术对雷公藤给药后的大鼠肝脏组织进行分析,共检测和鉴定包括甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类和炎症氧化脂类 277 种脂质分子,结果显示雷公藤的肝毒性机制与能量脂质修饰、膜重塑、潜在的脂质信号改变和异常炎症反应有关^[55]。马兜铃酸 I 是一种硝基菲羧酸类化合物,分布于马兜铃科的马兜铃和细辛等中药中。采用脂质组学技术研究马兜铃酸 I 的肝毒性机制,在大鼠血清和肝脏中共观察到脂质标志物 26 个,其中的 9 种脂质具有较高的敏感性和特异性,可用于对照组和给药组之间的差异区分,这些改变的脂质标志物能够解释马兜铃酸 I 导致肝毒性的发生和作用机制^[56]。

表 1 基于脂质组学技术的中药药效及作用机制研究

Table 1 Research on efficacy and mechanism of traditional Chinese medicine based on lipidomics

名称	疾病模型	样品类型	分析仪器	回调脂质种类	文献
四逆汤	甲状腺功能减退小鼠模型	小脑组织	UPLC-Q-TOF-MS	脂肪酸类、甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类	19
柴胡益生方	糖尿病肾病大鼠模型	肾皮质	UPLC-TOF-MS	甘油磷脂类、鞘脂类、甾醇脂类	20
清开灵注射液	酵母诱导发热大鼠模型	血浆	UPLC-Q-TOF-MS	脂肪酸类、甘油磷脂类、鞘脂类、甾醇脂类	21
黄芪散	2 型糖尿病大鼠模型	血浆	UPLC-Q-TOF-MS	甘油磷脂类、鞘脂类、异戊烯醇脂类	22
开心散	阿尔茨海默病小鼠模型	血清	UPLC-Q-TOF-MS	脂肪酸类、甘油磷脂类、鞘脂类、聚酮类、甾醇脂类	23
桔梗汤	急性肺损伤小鼠模型	肺组织	UPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS	甘油磷脂类	24
二陈汤	肥胖症小鼠模型	血浆	UPLC-Q-TOF-MS	脂肪酸类、甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类	25
小续命汤	慢性脑缺血大鼠模型	血浆、脑组织	UPLC-MS/MS、LTQ-FT-MS	甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类	26
清心滋肾汤	绝经综合征大鼠模型	血浆	UPLC/LTQ-Orbitrap-MS	脂肪酸类、甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类	27
参苓白术散	非酒精性脂肪肝大鼠模型	肝脏	UPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS	甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类	28
桃红四物汤	肥胖型非酒精性脂肪肝小鼠模型	肝脏	UPLC-Q-TOF-MS	甘油磷脂类、鞘脂类	29
当归补血汤	贫血症小鼠模型	脾脏	UPLC-Q-Exactive-MS	甘油磷脂类、鞘脂类	30
补肾填髓汤	阿尔茨海默病大鼠模型	前额叶皮质组织	UPLC-Oribtrap-MS	甘油磷脂类、鞘脂类	31
人参	2 型糖尿病大鼠模型	血浆	LC-IT-TOF-MS	甘油酯类	32
黄芩	呼吸道合胞病毒肺炎小鼠模型	血浆、肺组织	UPLC-LTQ-Oribtrap-MS	甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类	33
姜黄	高脂血症小鼠模型	血清	UPLC-Q-TOF-MS、UPLC-QqQ-MS	甘油磷脂类	34
虎杖	呼吸道合胞病毒肺炎小鼠模型	血浆	UPLC-LTQ-Oribtrap-MS	甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类	35
玛咖	神经损伤细胞模型	细胞	UPLC-Q-TOF-MS	甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类	36
银杏叶	高尿酸血症大鼠模型	血清	UPLC-Q-TOF-MS	甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类	37
泽泻	慢性肾病大鼠模型	全血	UPLC-Q-TOF-MS	脂肪酸类、甘油酯类、甘油磷脂类	38
沉香	高脂血症金黄地鼠模型	血浆	UPLC-Q-Exactive-MS	脂肪酸类、甘油磷脂类、鞘脂类	39
黄芪(蜜炙)	脾气虚证大鼠模型	血清	UPLC-Q-TOF-MS	脂肪酸类、甘油酯类、甘油磷脂类	40
五味子总木质素	乙酰氨基酚诱导肝损伤小鼠模型	肝脏	UPLC-Q-TOF-MS	甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类	41
五味子乙素	非酒精性脂肪肝小鼠模型	血浆、肝脏组织	UPLC-Q-TOF-MS	脂肪酸类、甘油酯类、甘油磷脂类、甾醇脂类	42
黄芩苷	原发性肺纤维化小鼠模型	肝脏组织	QqQ-MS	甘油酯类、甘油磷脂类	43
滨蒿内酯	肝细胞酒精性损伤模型	细胞	UPLC-Q-TOF-MS	甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类	44
小檗碱	糖尿病心肌病大鼠模型	心肌组织	UPLC-Q-TOF-MS	甘油磷脂类、鞘脂类	45
芦荟大黄素	单侧输尿管梗阻小鼠模型	血浆	UPLC-Q-Exactive-MS	甘油酯类、甘油磷脂类	46
红景天苷	动脉粥样硬化小鼠模型	肝脏组织	UPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS	甘油酯类、甘油磷脂类	47
雷公藤红素	高脂血症小鼠模型	血清	UPLC-Q-TOF-MS	甘油磷脂类、鞘脂类	48
芒柄花苷	脂多糖诱导炎症斑马鱼模型	斑马鱼	UPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS	甘油磷脂类	49
芒柄花黄素	脂多糖诱导炎症斑马鱼模型	斑马鱼	UPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS	甘油酯类、甘油磷脂类	49
缝籽嗉甲醚	神经细胞氧化应激模型	细胞	UPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS	脂肪酸类、甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类、甾醇脂类	50

表 2 基于脂质组学技术的中药毒性作用机制研究

Table 2 Research on toxicity mechanism of traditional Chinese medicine based on lipidomics

名称	样品类型	分析仪器	毒性机制	文献
附子	小鼠心肌组织	UPLC-Q-TOF-MS	能够影响磷脂、鞘脂、饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸等脂质代谢途径	53
决明子	大鼠肝脏组织	UPLC-Q-Exactive-MS	主要影响甘油磷脂类代谢途径,还能够造成雌性大鼠的甘油酯代谢异常	54
雷公藤	大鼠肝脏组织	UPLC-LTQ-Oribtrap-MS	与能量脂质修饰、膜重塑、潜在信号脂质改变和异常炎症反应等信号通路相关	55
马兜铃酸 I	大鼠肝脏组织、血清	UPLC-Q-Exactive-MS	能够引起血液和肝脏中甘油磷脂和鞘脂类代谢途径的异常	56
白头翁总皂苷	大鼠肝脏组织、L-O2 人正常肝细胞	UPLC-Q-TOF-MS	通过干扰胆汁酸介导的鞘脂代谢途径和破坏神经酰胺/鞘磷脂平衡诱导细胞凋亡	57
雄黄	小鼠大脑皮层	UPLC-Q-Exactive-MS	通过加重氧化损伤和诱发甘油磷脂类和鞘脂类代谢异常引起神经毒性	58
	大鼠肝脏组织	UPLC-QqQ-MS	通过上调脂氧合酶和细胞色素 P450 衍生的羟基二十碳四烯酸类以及环氧合酶衍生的前列腺素类炎症因子产生肝脏毒性	59

除中药及单体成分的毒性机制研究外,脂质组学还应用于中药复方的配伍减毒研究中。如六神丸由雄黄、珍珠粉、犀牛黄、麝香、蟾酥、冰片 6 味中药组成,用于治疗上呼吸道感染和皮肤感染等。配方中的雄黄含有砷元素,能够对人体健康产生负面影响。通过靶向脂质组学方法对六神丸和雄黄作用后的大鼠肝脏中炎症二十烷酸类脂质进行定量分析,发现在肝脏中总砷含量相同的情况下,单独给予雄黄能够上调大鼠肝脏中促炎症脂质分子的表达,而六神丸作用后的大鼠肝脏未发生显著的炎症反应,显示中药复方多药物组合的治疗方式能够减轻雄黄对大鼠的肝脏毒性^[59]。

2.3 中药药性理论研究

中药药性理论是我国历代医家以阴阳、脏腑、经络学说为依据,在长期医疗实践中对中药性能及其应用规律的系统性总结。中药药性理论是中医药理论体系的重要组成部分,是对辨证论治的临床用药经验的高度概括,主要包括四气、五味、归经和升降沉浮等方面。近年,中药药性理论的基础研究及其研究成果已经引起研究学者的高度关注。

系统生物学与中医药整体观的研究思想相契合,其中组学技术在中药药性理论研究得到广泛应用。基于蛋白质组学和代谢组学的中药四气理论研究中,发现寒(凉)性与热(温)性中药均能够影

响机体的脂质代谢途径。如基于蛋白质组学的寒、热药性理论研究中,附子能够调节正常大鼠脂肪酸、花生四烯酸、甘油磷脂和类固醇激素等脂质合成及代谢途径,总体表现为促进机体能量代谢、物质代谢的作用,体现附子的温热药性;黄连能够下调正常大鼠肝脏中 3-酮酯酰-CoA 硫解酶和长链特异性酰基辅酶 A 脱氢酶的活性,抑制脂肪酸降解,降低机体能量代谢,呈现寒凉药性^[60]。利用代谢组学技术考察典型寒性、热性药性中药对正常、热证和寒证模型大鼠尿液中代谢物的影响,结果显示寒性中药黄连、黄芩、黄柏与热性中药附子、干姜、花椒存在共同作用的代谢通路,其中涉及脂质代谢相关的通路包括泛醌及其他萜类醌生物合成、类固醇生物合成、不饱和脂肪酸生物合成、脂肪酸 β 氧化、鞘脂类代谢和亚油酸代谢等途径^[61]。上述开拓性研究成果,为应用脂质组学进行中药四气理论研究提供了新的研究思路和重要的前期基础。通过对不同药性的中药干预后机体内脂质代谢变化的分析,有助于挖掘体现寒性与热性中药差异的脂质生物标志物、揭示中药四性的本质与科学内涵、丰富和完善中药寒热药性的评价体系。

三焦是中医理论中人体的第六腑,常作为现代中药归经研究的切入点之一。基于代谢组学的中药归经研究中,利用代谢组学技术研究三仁汤及其拆

分方上焦方、中焦方和下焦方对高脂血症大鼠血浆中代谢物的影响,结果显示三仁汤全方与上焦、中焦、下焦三种拆分方改善脂代谢紊乱的途径各不相同,从脂质代谢的角度解释上焦、中焦和下焦的差异,为中药归经理论提供理论依据^[62]。脂质组学的应用,有助于完善系统生物学的综合研究模式,从而更加全面和深入的解释中药药性理论的复杂体系。

2.4 中药质量控制研究

中药主要来源于天然药物及其加工品,其中植物药和动物药在中药整体中所占比例较高,是中药质量控制中的重点研究对象。植物类和动物类中药均含有脂质成分,其中绝大多数的脂质成分具有较强的生物活性。如植物甾醇广泛存在于中草药中,具有降血脂的功效^[63-64]。动物药海参中富含酰基鞘氨醇己糖苷即脑苷脂类化合物,具有良好的抗肿瘤和抗炎作用^[65]。

药材质量的优劣与化学成分的积累和变化密切相关,中药内脂质成分通常具有数量多、种类丰富和结构复杂等特点,探寻合适的方法分析中药内脂质成分对于中药的质量控制是十分必要的。Lipid Maps®脂质组学协会的研究学者们曾于 2005 年发布便于计算机编目的脂质综合分类系统,并于 2009 年更新该系统,增加包括聚酮类中的黄酮类化合物和异戊二烯醇脂类中的萜类化合物等植物脂质,以全面涵盖哺乳动物和非哺乳动物的脂质及其代谢物^[66]。脂质组学研究方法能够提取中药内的脂质成分,利用色谱-质谱联用技术对这些脂质成分进行定性和定量分析,有助于中药指纹图谱的建立和中药化学成分数据库的完善。目前,脂质代谢分析技术在植物类食品中黄酮类成分的综合分析中得到应用,可为草本类中药中内源性脂质成分的识别和鉴定提供理论依据。如“大红袍”柑橘是一类富含黄酮类化合物的特殊橘类水果。利用超高效液相色谱-串联质谱联用技术,在离子选择模式下,对柑橘中黄酮类成分进行靶向代谢分析,结合数据库比对,共鉴定出 254 个黄酮类化合物(涉及黄酮、黄酮醇、黄烷酮、花青素和异黄酮等多种类型)。此外,还在“大红袍”柑橘中发现一种独特的黄酮类成分,即苜蓿素-4'-O-丁香醇,可作为区分其他柑橘品种的标志物^[67]。荞麦是在亚洲和欧洲较为常见的一种食品,分为苦荞麦和普通荞麦 2 大主要品种。利用三重四级杆质谱的多反应监测技术(MRM)对 1 种苦荞和 3 种普通荞麦叶片样品中黄酮类成分进行定性和定

量研究,共鉴定出 182 个黄酮类代谢物,并发现红花普通荞麦叶片内总黄酮含量最高,其次为苦荞叶片。利用聚类分析、主成分分析(PCA)、偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)和正交信号校正法(OSC)等多种分析方法,能够有效的区分不同荞麦样本,揭示了苦荞叶片与普通荞麦叶片之间黄酮类成分的差异性,并且发现各自特有的差异代谢物^[68]。

中药的质量控制研究,除比较样品间化学成分的异同外,还需要对具体的药效进行评价。中药谱效学是以中药指纹图谱为基础,效应及效应体学为主要内容,将中药指纹图谱与中药疗效相联系的一门学科,已经在中药质量控制研究中得到应用^[69-70]。脂质组学不仅可以建立中药脂质成分的指纹图谱,还能够应用于中药的药效学研究,可作为中药谱效关系应用于中药质量控制研究中的有力工具。

3 总结与展望

总结了近年来脂质组学技术应用于中药药效、作用机制和毒性的研究进展,并参考与脂质组学相契合的现代科学技术在中药药性理论和质量控制研究中的经验成果,为促进脂质组学在中药研究中的应用提供理论依据和应用范例参考。鉴于脂质组学技术起步较晚,在实际应用过程中,仍不可避免地存在一些问题。首先,脂质组学凭借分析化学和生物信息学的快速进步使人们更好地理解脂质的分子多样性和动态变化,然而,利用生物化学及生物信息学进行精确的结构识别和全面的数据解释仍然具有一定的困难性。其次,脂质组学应用过程中的一些关键的技术及步骤尚未得到统一规范,实验中涉及的客观或主观因素容易导致研究结果的偏差。最后,现阶段脂质组学的主要研究对象是人类和实验动物,与药用植物、真菌和昆虫等生物相关的可参考研究资料较少,限制了脂质组学在中药研究中的应用。因此,实现脂质组学在中药研究中的工具化,需要不断完善脂质组学的分析技术、规范研究人员的实验操作技能和加强国内外科技合作交流。脂质组学作为一门新兴的现代科学技术在中药的研究中仍具有较大潜力,需要广大中医药工作者们的勇于尝试和实践,为实现中医药现代化的伟大目标努力奋斗。

参考文献

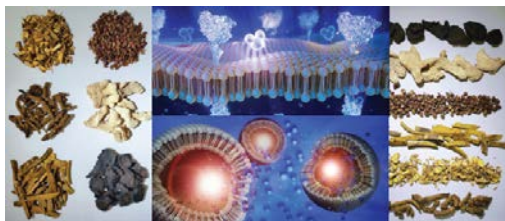
- [1] Quehenberger O, Dennis E A. The human plasma lipidome [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(19): 1812-1823.
- [2] Cajka T, Fiehn O. Comprehensive analysis of lipids in

- biological systems by liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Trends Analyt Chem*, 2014, 61: 192-206.
- [3] Hu T, Zhang J L. Mass-spectrometry-based lipidomics [J]. *J Sep Sci*, 2018, 41(1): 351-372.
- [4] Zhao Y Y, Miao H, Cheng X L, *et al*. Lipidomics: Novel insight into the biochemical mechanism of lipid metabolism and dysregulation-associated disease [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 240: 220-238.
- [5] Li M, Yang L, Bai Y, *et al*. Analytical methods in lipidomics and their applications [J]. *Anal Chem*, 2014, 86(1): 161-175.
- [6] Fahy E, Subramaniam S, Brown H A, *et al*. A comprehensive classification system for lipids [J]. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2005, 107(5): 337-364.
- [7] Barrera N P, Zhou M, Robinson C V. The role of lipids in defining membrane protein interactions: Insights from mass spectrometry [J]. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(1): 1-8.
- [8] Cuvillier O. Sphingosine in apoptosis signaling [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1585(2/3): 153-162.
- [9] zu Heringdorf D M, Jakobs K H. Lysophospholipid receptors: Signalling, pharmacology and regulation by lysophospholipid metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1768(4): 923-940.
- [10] Stübiger G, Aldover-Macasaet E, Bicker W, *et al*. Targeted profiling of atherogenic phospholipids in human plasma and lipoproteins of hyperlipidemic patients using MALDI-QIT-TOF-MS/MS [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 224(1): 177-186.
- [11] Chan R B, Oliveira T G, Cortes E P, *et al*. Comparative lipidomic analysis of mouse and human brain with Alzheimer disease [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(4): 2678-2688.
- [12] Orešić M, Seppänen-Laakso T, Sun D Q, *et al*. Phospholipids and insulin resistance in psychosis: A lipidomics study of twin pairs discordant for schizophrenia [J]. *Genome Med*, 2012, 4(1): 1.
- [13] Dória M L, Cotrim Z, Macedo B, *et al*. Lipidomic approach to identify patterns in phospholipid profiles and define class differences in mammary epithelial and breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(2): 635-648.
- [14] Degenkolbe T, Giavalisco P, Zuther E, *et al*. Differential remodeling of the lipidome during cold acclimation in natural accessions of *Arabidopsis thaliana* [J]. *Plant J*, 2012, 72(6): 972-982.
- [15] Řezanka T, Kolouchová I, Gharwalová L, *et al*. Lipidomic analysis: From archaea to mammals [J]. *Lipids*, 2018, 53(1): 5-25.
- [16] Wenk M R. The emerging field of lipidomics [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(7): 594-610.
- [17] Folch J, Lees M, Sloane Stanley G H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues [J]. *J Biol Chem*, 1957, 226(1): 497-509.
- [18] Bligh E G, Dyer W J. A rapid method of total lipid extraction and purification [J]. *Can J Biochem Physiol*, 1959, 37(8): 911-917.
- [19] Wu S, Chen S, Dong X, *et al*. Lipidomic profiling reveals significant alterations in lipid biochemistry in hypothyroid rat cerebellum and the therapeutic effects of Sini decoction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 159: 262-273.
- [20] Zhao T, Zhang H J, Zhang X L, *et al*. Metabolomic and lipidomic study of the protective effect of Chaihuang-Yishen formula on rats with diabetic nephropathy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 166: 31-41.
- [21] Qin L L, Zhang Z X, Guo M X, *et al*. Plasma metabolomics combined with lipidomics profiling reveals the potential antipyretic mechanisms of Qingkailing injection in a rat model [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 254: 24-33.
- [22] Wu X, Zhu J C, Zhang Y, *et al*. Lipidomics study of plasma phospholipid metabolism in early type 2 diabetes rats with ancient prescription Huang-Qi-San intervention by UPLC/Q-TOF-MS and correlation coefficient [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 256: 71-84.
- [23] Gao H L, Zhang A H, Yu J B, *et al*. High-throughput lipidomics characterize key lipid molecules as potential therapeutic targets of Kaixinsan protects against Alzheimer's disease in APP/PS1 transgenic mice [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1092: 286-295.
- [24] 杨瑞, 钱文娟, 彭琳秀, 等. 基于UHPLC-Q-Exactive Orbitrap/MS的桔梗汤治疗小鼠急性肺损伤的磷脂组学研究 [J]. *药学报*, 2019, 54(1): 144-150.
- [25] Lee S M, Lee J, Kang E, *et al*. Lipidomic analysis reveals therapeutic effects of Yijin-Tang on high-fat/high-cholesterol diet-induced obese mice [J]. *Phytomedicine*, 2020, 74: 152936.
- [26] Jia Z X, Tie C, Wang C H, *et al*. Perturbed lipidomic profiles in rats with chronic cerebral ischemia are regulated by Xiao-xu-Ming decoction [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 264.
- [27] 何若晗. 基于脂质组学的清心滋肾汤治疗绝经综合征的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [28] Deng Y J, Pan M X, Nie H, *et al*. Lipidomic analysis of the protective effects of Shenling Baizhu San on non-alcoholic fatty liver disease in rats [J]. *Molecules*,

- 2019, 24(21): 3943.
- [29] Park S H, Lee J E, Lee S M, *et al.* An unbiased lipidomics approach identifies key lipid molecules as potential therapeutic targets of Dohongsamul-Tang against non-alcoholic fatty liver diseases in a mouse model of obesity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260: 112999.
- [30] Liu Y T, Li X Q, Li A P, *et al.* UHPLC Q-Exactive MS-based spleen metabolomics and lipidomics to explore the effect mechanisms of Danggui Buxue Decoction in anemia mice [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 185: 113234.
- [31] Yi M, Zhang C H, Zhang Z Y, *et al.* Integrated metabolomic and lipidomic analysis reveals the neuroprotective mechanisms of bushen Tiansui formula in an A β 1-42-induced rat model of Alzheimer's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5243453.
- [32] Hu C X, Wei H, Kong H W, *et al.* Linking biological activity with herbal constituents by systems biology-based approaches: Effects of *Panax ginseng* in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. *Mol Biosyst*, 2011, 7(11): 3094-3103.
- [33] 杜丽娜, 单进军, 谢 彤, 等. 基于液相质谱联用的黄芩水提液抗病毒效应的脂质组学研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1728-1733.
- [34] 金姝娜. 基于组合 LC-MS/MS 技术的中药姜黄调节脂代谢紊乱活性及其成分姜黄素类化合物的全面表征和分离 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [35] 谢彤, 杜丽娜, 徐建亚, 等. 基于脂质代谢网络的虎杖抗呼吸道合胞病毒肺炎代谢组学研究 [J]. 世界中医药, 2016, 11(9): 1670-1673.
- [36] 周严严. 玛咖化学成分分析及其神经保护作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [37] Zhang S L, Zhuang J C, Yue G J, *et al.* Lipidomics to investigate the pharmacologic mechanisms of *Ginkgo folium* in the hyperuricemic rat model [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1060: 407-415.
- [38] Dou F, Miao H, Wang J W, *et al.* An integrated lipidomics and phenotype study reveals protective effect and biochemical mechanism of traditionally used *Alisma orientale* juzepzuk in chronic kidney disease [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 53.
- [39] 霍会霞. 沉香的化学成分分析及抗动脉粥样硬化作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [40] Huang L, Ye M Z, Wu J C, *et al.* A metabonomics and lipidomics based network pharmacology study of qi-tonifying effects of honey-processed *Astragalus* on spleen qi deficiency rats [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2020, 1146: 122102.
- [41] Yan C X, Guo H M, Ding Q Q, *et al.* Multiomics profiling reveals protective function of *Schisandra* lignans against acetaminophen-induced hepatotoxicity [J]. *Drug Metab Dispos*, 2020, 48(10): 1092-1103.
- [42] Kwan H Y, Niu X Y, Dai W L, *et al.* Lipidomic-based investigation into the regulatory effect of Schisandrin B on palmitic acid level in non-alcoholic steatotic livers [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9114.
- [43] Hu C F, Wang Y Q, Fan Y S, *et al.* Lipidomics revealed idiopathic pulmonary fibrosis-induced hepatic lipid disorders corrected with treatment of baicalin in a murine model [J]. *AAPS J*, 2015, 17(3): 711-722.
- [44] Zhang A H, Qiu S, Sun H, *et al.* Scoparone affects lipid metabolism in primary hepatocytes using lipidomics [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28031.
- [45] Dong S F, Zhang S F, Chen Z R, *et al.* Berberine could ameliorate cardiac dysfunction via interfering myocardial lipidomic profiles in the rat model of diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1042.
- [46] 窦 芳. 基于脂质组学及自噬调控途径研究大黄组分抗肾纤维化的作用机制 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2018.
- [47] Wen S Y, Chen Y Y, Lu J X, *et al.* Modulation of hepatic lipidome by rhodiolside in high-fat diet fed apolipoprotein E knockout mice [J]. *Phytomedicine*, 2020, 69: 152690.
- [48] Zhang T, Zhao Q, Xiao X R, *et al.* Modulation of lipid metabolism by celastrol [J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(3): 1133-1144.
- [49] Luo L Y, Zhou J Y, Zhao H Y, *et al.* The anti-inflammatory effects of formononetin and ononin on lipopolysaccharide-induced zebrafish models based on lipidomics and targeted transcriptomics [J]. *Metabolomics*, 2019, 15(12): 153.
- [50] Sun J H, He F J, Gao Y, *et al.* Lipidomics-based study on the neuroprotective effect of geissoschizine methyl ether against oxidative stress-induced cytotoxicity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 253: 112636.
- [51] Tan Y, Li J, Liu X R, *et al.* Deciphering the differential toxic responses of *Radix aconiti lateralis praeparata* in healthy and hydrocortisone-pretreated rats based on serum metabolic profiles [J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(1): 513-524.
- [52] Ma B, Qi H H, Li J, *et al.* Triptolide disrupts fatty acids and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) levels in male mice testes followed by testicular injury: A GC-MS based metabolomics study [J]. *Toxicology*, 2015, 336: 84-95.
- [53] Cai Y M, Gao Y, Tan G G, *et al.* Myocardial lipidomics

- profiling delineate the toxicity of traditional Chinese medicine *Aconiti Lateralis* radix praeparata [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 349-356.
- [54] Yang J L, Zhu A, Xiao S, *et al*. Anthraquinones in the aqueous extract of *Cassiae semen* cause liver injury in rats through lipid metabolism disorder [J]. *Phytomedicine*, 2019, 64: 153059.
- [55] Xie T, Zhou X P, Wang S C, *et al*. Development and application of a comprehensive lipidomic analysis to investigate *Tripterygium wilfordii*-induced liver injury [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408(16): 4341-4355.
- [56] Zhou J Y, Yang Y F, Wang H J, *et al*. The disturbance of hepatic and serous lipids in aristolochic acid I induced rats for hepatotoxicity using lipidomics approach [J]. *Molecules*, 2019, 24(20): 3745.
- [57] Su D, Liao Z, Feng B W, *et al*. *Pulsatilla chinensis* saponins cause liver injury through interfering ceramide/sphingomyelin balance that promotes lipid metabolism dysregulation and apoptosis [J]. *Phytomedicine*, 2020, 76: 153265.
- [58] Zhang W W, Huo T G, Li A H, *et al*. Identification of neurotoxicity markers induced by realgar exposure in the mouse cerebral cortex using lipidomics [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 389: 121567.
- [59] Wang J J, Ding L F, Zhou J, *et al*. Target lipidomics approach to reveal the resolution of inflammation induced by Chinese medicine combination in Liu-Shen-Wan against realgar overexposure to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112171.
- [60] 杨欣. 基于蛋白质组学中药寒热药性的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [61] 郭慧. 基于代谢组学的中药药性理论研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [62] 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.
- [63] 韩军花, 何梅, 周昇昇, 等. 50种常见食用植物药材及中草药植物中甾醇的含量研究 [J]. 卫生研究, 2009, 38(2): 188-191.
- [64] Homma Y, Ikeda I, Ishikawa T, *et al*. Decrease in plasma low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, cholesteryl ester transfer protein, and oxidized low-density lipoprotein by plant stanol ester-containing spread: A randomized, placebo-controlled trial [J]. *Nutrition*, 2003, 19(4): 369-374.
- [65] 徐杰. 海参脑苷脂的分离纯化、结构分析及其生物活性研究 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2011.
- [66] Fahy E, Subramaniam S, Murphy R C, *et al*. Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(Suppl): S9-S14.
- [67] Wang F, Chen L, Chen H P, *et al*. Analysis of flavonoid metabolites in *Citrus* peels (*Citrus reticulata* “Dahongpao”) using UPLC-ESI-MS/MS [J]. *Molecules*, 2019, 24(15): E2680.
- [68] Li J, Yang P, Yang Q H, *et al*. Analysis of flavonoid metabolites in buckwheat leaves using UPLC-ESI-MS/MS [J]. *Molecules*, 2019, 24(7): E1310.
- [69] 刘荣华, 余伯阳, 陈兰英, 等. 山楂叶抗大鼠 PMN 呼吸爆发谱效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(15): 1884-1889.
- [70] 吴环宇, 许妍妍, 卢志强, 等. 黑顺片血浆指纹图谱与抗心衰作用的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 861-865.

• 封面图片介绍 •



脂质结构的多样性赋予了脂质多种重要的生物功能。脂质（磷脂）作为构成生物膜的关键物质，提供具有稳定性和流动性的双分子层结构。脂质还参与到多种生命活动过程中，包括能量转运、信号转导、细胞生长和凋亡等。该图片素材来源于 <https://www.lipidmaps.org/>。

典型热性中药附子、干姜、花椒以及典型寒性中药黄芩、黄连、黄柏是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匡海学教授课题组建立系统生物学方法评价中药寒热药性的基础药物。前期研究成果表明，上述6味中药均能够影响机体的脂质代谢途径。脂质组学的引入能够为中药寒热药性理论研究提供新的研究思路。