

基于代谢组学的解表、清热、泻下类单味中药研究进展

张 恺^{1,2}, 丁丽琴¹, 邱 峰^{1,3}, 张德芹^{1*}

1. 天津中医药大学 天津市现代中药重点实验室, 天津 301617

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

3. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要: 以全国中医药行业高等教育“十三五”《中药学》规划教材收录的解表、清热、泻下类常用中药名称为线索, 分别以中英文“药名”“代谢组学”为检索词, 检索2009—2019年中国知网、Pubmed数据库的相关研究文献, 共检索到国内外文献895篇, 并纳入单味中药研究文献70篇。对于应用代谢组学技术开展解表、清热、泻下类单味中药研究的文献进行了总结与归纳。提出单味中药代谢组学研究应在中医药理论指导下, 紧密结合传统功效及应用, 开展系统的实验及临床研究, 并建立符合中医证候认知规律的中药表征体系, 进而从分子水平上揭示中药的物质基础及作用机制, 科学地表征中药“七情”单行的内涵, 为中药七情配伍及经典名方用药规律研究提供借鉴。

关键词: 代谢组学; 解表药; 清热药; 泻下药; 中药单行

中图分类号: R285.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)02-0585-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.02.033

Research progress on metabolomics-based study of exterior-releasing herbs, heat-clearing herbs, and purgative herbs

ZHANG Kai^{1,2}, DING Li-qin¹, QIU Feng^{1,3}, ZHANG De-qin¹

1. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

3. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: According to the textbook of “*Chinese Materia Medica*” in the “13th Five-Year Plan” of Chinese medicine for higher education of Chinese medicine industry, relevant research literatures in CNKI and Pubmed databases were searched from 2009 to 2019 using “metabolomics/metabonomics” and the names of exterior-releasing herbs, heat-clearing herbs, and purgative herbs as search terms. Finally, a total of 895 references at home and abroad were found, and 70 articles related to herbal monotherapy were included. Research progress on metabolomics-based study of exterior-releasing herbs, heat-clearing herbs, and purgative herbs are comprehensively reviewed in this paper. The metabolomics study on single herb should be based on the traditional Chinese medicine (TCM) theory and closely combined with the traditional efficacy and application. It is necessary to carry out systematic animal experiments and clinical studies, and establish a TCM characterization system in line with the TCM syndrome theory. Metabolomics study is conducive to reveal the therapeutic material basis and mechanism of TCM from a molecular perspective. It may help to explain the scientific basis of herbal monotherapy and provide a reference for studies on the compatibility of herbs as well as TCM formula.

Key words: metabolomics; exterior-releasing herbs; heat-clearing herbs; purgative herbs; herbal monotherapy

中药“七情”是中药基本理论的重要组成部分, 我国第一部本草学专著《神农本草经》将药与药之间的相互作用总结为单行、相须、相使、相畏、相

杀、相恶、相反7个方面, 称为中药的“七情”。其中, “单行”是指单用一味中药来治疗某种病情单一的疾病^[1]。明代陈嘉谟《本草蒙筌》记载“有单行

收稿日期: 2020-03-26

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFC1708803); 天津市教委科研计划项目(2019KJ076)

作者简介: 张 恺(1990—), 男, 助理研究员, 博士, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: kennyfind@sina.com

*通信作者: 张德芹, 女, 博士生导师, 教授, 从事中药基本理论及临床应用研究。E-mail: deqin123@163.com

者，不与诸药共剂，而独能攻补也。”李时珍在《本草纲目》将单行解释为“独行者，单方不用辅也。”意即单行就是用单味药治病，针对病情较为单纯的病症，选择一种针对性较强的药物即可达到治疗目的。如单用黄芩治疗肺热出血的清金散，单用白芷治疗阳明经头痛的都梁丸，以及单用人参治疗元气虚脱的独参汤等，古往今来在临床用药中有广泛应用。单行作为中药七情之首，是中药配伍的基础应用原则，因此针对中药单行开展现代化研究，追踪阐明单味中药的作用机制与物质基础，有助于中药配伍科学内涵的系统阐释，对中药七情理论的继承与发展以及创新中药的研究与开发具有重要意义。

中药具有多组分、多靶点、多途径发挥整体调节作用的药效特点，传统的单一研究模式难以揭示中药复杂的体内过程与作用机制。近年来，代谢组学等系统生物学技术的引入和发展为中药药效评价与药效物质基础研究提供了新方法与新思路^[2-3]。代谢组学是20世纪90年代末继基因组学、转录组学、蛋白质组学后发展起来的一门组学技术。其建立在分子生物学基础之上，致力于系统研究生物体在不同状态（生理病理状态、药物干预等）下其代谢产物（内源性代谢物质）的种类、数量及变化规律^[4]。研究主要借助现代生物分析技术（核磁共振、液质联用、气质联用等）采集生物样品（体液与组织提取液等）中的内源性代谢物信息，再利用多元统计方法分析代谢组分的变化规律，从而揭示机体生命活动代谢本质。将代谢组学技术应用于中药研究中，可灵敏且全面的检测到给药后生物体的内源性代谢物对药物的反应，分析得到生物体对药物有效性应答产生的整体信息，思路与中医药的整体观、动态观、辨证观相契合，相较于针对单一成分或靶点的传统分析方法优势突出，为中药现代化研究提供了良好平台^[5]。近年来，随着代谢组学与质谱分析技术的不断发展与进步，代谢组学已在中药药效作用、物质基础、质量控制、体内代谢等中医药现代化研究领域得到了广泛应用。

为了深入系统地归纳总结基于代谢组学的单味中药研究进展，以全国中医药行业高等教育“十三五”《中药学》规划教材（《中药学》教材）收录的常用中药名称为线索，重点关解表、清热、泻下3类中药，分别以中英文“药名”“代谢组学”为检索词，检索2009—2019年中国知网、Pubmed数据库的相关研究文献。最终检索到国内外文献895

篇，纳入单味中药研究有效文献70篇，进而对应用代谢组学技术开展上述3类中药相关研究的文献进行总结归纳，为更好地开展中药七情配伍及经典名方用药规律研究提供借鉴。

1 研究现状

《中药学》教材收载常用中药按功效分为21类，总计567味药物。前期文献检索工作统计了近10年来应用代谢组学技术开展各类单味中药相关研究，统计结果显示已有131味中药基于代谢组学在作用机制、药效物质基础及毒性评价等方面进行了研究，占常用药物的23.10%。其中补益、清热、活血化瘀药研究频次较高，三者共占已开展代谢组学研究药物总数的42.75%。解表、清热、泻下类中药分别占比6.11%、13.74%、5.34%，见图1、2。



图1 2009—2019年基于代谢组学的单味中药研究概况

Fig. 1 Research overview of single Chinese medicine based on metabolomics from 2009 to 2019

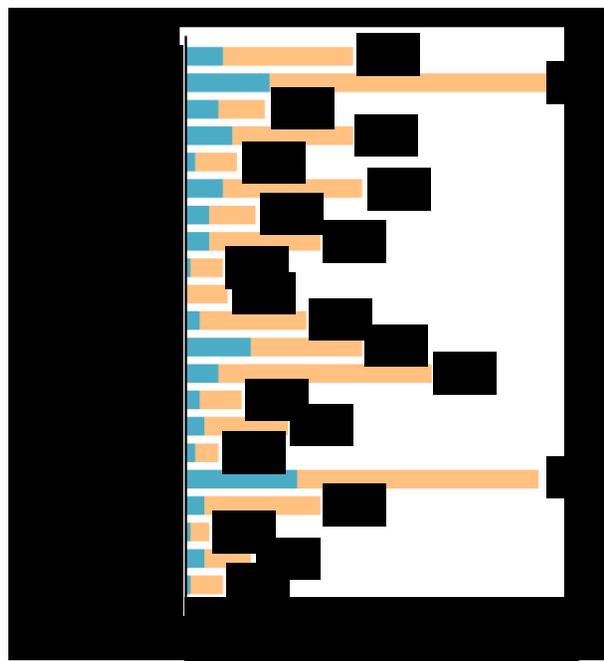


图2 2009—2019年基于代谢组学的单味中药研究统计

Fig. 2 Statistics of metabolomics-based studies on single Chinese medicine from 2009 to 2019

1.1 基于代谢组学的解表药研究

解表药是指以发散表邪为主要功效，常用以治疗表证的药物。《中药学》教材收载常用解表类中药36味（发散风寒药21味，发散风热药15味）。其中应用代谢组学技术已开展研究的单味解表药8味（发散风寒药5味，发散风热药3味），占常用解表药的22.22%。解表药主治恶寒发热、头身疼痛、无汗或有汗不畅、脉浮之外感表证，现有代谢组学研

究主要涉及糖尿病与心血管疾病，与解表药传统功效的相关性相对较弱。从代谢通路层面分析，氨基酸代谢通路是解表药干预的共性通路，提示调节氨基酸代谢可能是解表药发挥药效的作用机制之一。此外在毒理研究方面，解表药中共有2味中药具有毒性，分别为细辛与苍耳子，现有代谢组学研究已针对二者的毒性作用机制进行了分析探讨，具体情况见表1。

表1 基于代谢组学的解表药研究

Table 1 Metabolomics-based study of exterior-releasing herbs

类别	药物名称	传统功效	单行代表方剂及出处	分析样品	分析技术	药理研究	代谢通路	文献
发散风 寒药	桂枝	发汗解肌，温通经脉，助阳化气，平冲降逆	桂枝散《普济方》	大鼠血清	NMR	保护心肌	氨基酸、能量、胆碱代谢	6
	生姜	解表散寒，温中止呕，化痰止咳，解鱼蟹毒	生姜饮《圣济总录》	大鼠血清、 尿液	GC-TOF-MS	促进血液循环	氨基酸、糖、脂代谢	7
	细辛	解表散寒，祛风止痛，通窍，温肺化饮	细辛散《医方类聚》	大鼠血清、 心肌组织	¹ H-NMR	心脏毒*	脂、糖、氨基酸、嘌呤核苷酸代谢	8
	苍耳子	发散风寒，通鼻窍，祛风湿，止痛	苍耳汤《普济方》	小鼠血清 大鼠尿液	UHPLC-Q-TOF-MS UPLC-TOF-MS	抗过敏、抗炎 肝毒*	甘油磷脂、支链氨基酸代谢 未注明	9 10
	辛夷	发散风寒，通鼻窍	无	大鼠血浆	GC-MS	抗炎	脂肪酸代谢	11
发散风 热药	桑叶	疏散风热，清肺润燥，平抑肝阳，清肝明目	桑叶饮《圣济总录》	小鼠血浆 小鼠血清	UPLC-Orbitrap-MS UPLC-QTOF-MS	降血糖 降血糖、肝肾 保护	鞘脂、氨基酸代谢 醚类脂、二羧酸酯、花生四 烯酸代谢	12 13
	柴胡	疏散退热，疏肝解郁，升举阳气	柴胡口服液《中国药典》	大鼠海马	UHPLC-MS	抗抑郁	氨基酸、嘌呤代谢、三羧酸 循环	15
	葛根	解肌退热，透疹，生津止渴，升阳止泻	葛根一物饮《备急千金方》	大鼠尿液	¹ H-NMR	降血糖	牛磺酸代谢、三羧酸循环	16

*-毒理研究，下表同

*-toxicology research, same as the below table

1.2 基于代谢组学的清热药研究

清热药是指以清解里热为主要功效，常用以治疗里热证的药物。《中药学》教材收载常用清热类中药78味（清热泻火13味，清热燥湿药7味，清热解毒药45味，清热凉血药8味，清虚热药5味）。其中应用代谢组学技术已开展研究的单味清热药物18味（清热泻火3味，清热燥湿药5味，清热解毒药7味，清热凉血药3味），占常用清热药物的23.08%，见表2。清热药种类丰富、数量繁多，临床应用范围广，凡遇表邪入里化热的脏腑热证，均可在辨证基础上应用清热药治疗。从研究数量上看，现有清热药代谢组学研究多集中于黄芩、黄连、连翘等热点药物，研究覆盖程度仍有待进一步提高。

从疾病模型上看，代谢组学研究涉及急性炎症、糖尿病、高血压、高脂血症、胃黏膜损伤、溃疡性结肠炎、前列腺炎、前列腺癌、肝纤维化、肾纤维化、肿瘤、甲亢等病证，基本涵盖了清热药的现代医学主治病证，但与其传统功效的相关性仍相对较弱。

1.3 基于代谢组学的泻下药研究

泻下药是指以泻下通便为主要功效，常用以治疗大便秘结、胃肠积滞、实热内结及水肿停饮的药物。《中药学》教材收载常用泻下类中药17味（攻下药4味，润下药3味，峻下逐水药10味）。其中应用代谢组学技术已开展研究的单味泻下药物7味（攻下药2味，峻下逐水药5味），占常用泻下药物的41.18%。单味泻下药代谢组学研究情况见表3。

表 2 基于代谢组学的清热药研究

Table 2 Metabolomics-based study of heat-clearing herbs

类别	药物名称	传统功效	单行代表方剂及出处	分析样品	分析技术	药理研究	代谢通路	文献
清热泻火药	知母	清热泻火, 滋阴润燥	知母丸《太平圣惠方》	大鼠红细胞	HPLC-Q-TOF-MS	降血糖	未注明	17
				PC12细胞	UHPLC-Q-TOF-MS	抗氧化	氨基酸、谷胱甘肽、鞘脂、甘油磷脂、能量代谢	18
	栀子	泻火除烦, 清热利湿, 凉血解毒, 消肿止痛	栀子仁汤《圣济总录》	大鼠肝脏	¹ H-NMR	抗抑郁	糖酵解、糖异生; 三羧酸循环、脂质代谢	19
				决明子	清肝明目, 润肠通便	决明子方《奇效良方》	大鼠尿液	UPLC-Q-TOF-MS
清热燥湿药	黄芩	清热燥湿, 泻火解毒、止血, 安胎	黄芩汤《伤寒总病论》	大鼠血浆	GC-MS	调脂	氨基酸、脂肪酸代谢	21
				小鼠肝组织	¹ H-NMR	保肝	氨基酸、肌醇磷酸代谢	22
				大鼠血清、尿液	¹ H-NMR	抗衰老	氨基酸、核苷酸、糖代谢; 能量、脂质、肠道菌群代谢	23、24
				果蝇组织	¹ H-NMR	延缓衰老	氨基酸、能量代谢	25
				大鼠粪便	UPLC-Q-TOF-MS	改善糖尿病症状	鞘脂类、脂肪酸代谢	26
				大鼠尿液	UPLC-Q-TOF-MS	抗肝纤维化	色氨酸、亮氨酸代谢	27
				大鼠尿液	GC-MS	抗肾纤维化	氨基酸、视黄醇代谢; 果糖、甘露糖代谢	28
				小鼠肝组织	GC-MS	保肝	天冬氨酸、甘氨酸、磷酸肌醇代谢	29
				小鼠血清、肝脏	¹ H-NMR	抗氧化、保肝、降糖	糖、脂肪、氨基酸代谢	30
				大鼠尿液	UPLC-TOF-MS	降血压	色氨酸、嘧啶、花生四烯酸代谢; 胆汁酸合成	31
				大鼠尿液	UPLC/LTQ-Orbitrap-MS	解热	胆碱能神经递质、氨基酸、嘌呤代谢	32
				大鼠血浆	HPLC-MS/MS	降血糖	能量代谢	33
大鼠尿液	GC-MS	降血糖、调血脂、抗氧化	肠道菌群代谢、氧化应激	34				
黄连	清热燥湿, 泻火解毒	黄连散《普济方》	大鼠血清、尿液	¹ H-NMR	保护胃黏膜	糖、脂、肠道菌群代谢	35	
			大鼠尿液	HPLC-MS/MS	抗炎等	儿茶酚胺生物合成、能量代谢	36	
			大鼠血清、肝脏	¹ H-NMR	清热燥湿、泻火解毒	糖、脂肪代谢	37	
			大鼠血浆	UPLC-Triple-TOF-MS/MS	抗炎等	花生四烯酸、甘油磷脂、嘌呤代谢等	38	
			前列腺癌细胞	UPLC-HDMS/MS	抗前列腺癌	能量、氨基酸代谢	39	
			大鼠尿液	HPLC-MS/MS	保肝、利胆、抗甲亢	能量代谢	40	
龙胆	清热燥湿, 泻肝胆火	龙胆汤《杨氏家藏方》	大鼠尿液	HPLC-MS/MS	保肝、利胆、抗甲亢	能量代谢	40	
苦参	清热燥湿, 杀虫止痒, 利尿	苦参丸《普济方》	肝癌细胞	¹ H-NMR	抗肝癌	氨基酸、能量代谢	41	
清热解毒药	金银花	清热解暑, 疏散风热	忍冬花露《全国中药成药处方集》	大鼠血清	GC-MS	清热解暑	三羧酸循环、氨基酸、能量、脂肪代谢	42
				大鼠尿液	GC-MS	保肝	氨基酸代谢	43、44
	连翘	清热解暑, 消肿散结, 疏散风热	无	大鼠血清	¹ H-NMR	抗炎	肌酸、胆碱、支链氨基酸代谢; 三羧酸循环; 脂质、糖、氨基酸代谢	45、46
				大鼠血清	UPLC-Q-TOF-MS	抗炎	亚油酸代谢, 缬氨酸, 亮氨酸和异亮氨酸生物合成; 鞘脂、甘油磷脂代谢	47
穿心莲	清热解暑, 凉血消肿, 燥湿	穿心莲片《中国药典》	小鼠血清	UPLC-Q-TOF-MS	抗肿瘤	甘油磷脂代谢	48	
大鼠尿液	¹ H-NMR	抗糖尿病	糖、三羧酸循环、脂肪酸、胆碱、氨基酸、肌酸、嘌呤代谢	49				

续表 2

类别	药物名称	传统功效	单行代表方剂及出处	分析样品	分析技术	药理研究	代谢通路	文献
清热解 毒药	重楼	清热解毒, 消肿止痛, 凉肝定惊	宫血宁胶囊《中国药典》	大鼠尿液	¹ H-NMR	抗肿瘤	能量、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸代谢	50
	败酱草	清热解毒, 消痈排脓, 祛瘀止痛	败酱汤《千金翼方》	大鼠尿液	UPLC-Q-TOF-MS	抗炎、抗氧化	未注明	51
	山豆根	清热解毒, 消肿利咽	肝炎灵注射液《卫生部药品标准中药成方制剂第十八册》	肝癌细胞 大鼠尿液	UPLC-Q-TOF-MS NMR	抗乙型肝炎 肾毒*	脂肪酸、视黄醇、胆汁酸代谢 未注明	52 53
	白花蛇舌草	清热解毒, 利湿通淋	白花蛇舌草注射液《卫生部药品标准中药成方制剂第十七册》	小鼠肝组织 大鼠血浆、 尿液	GC/MS ¹ H-NMR	保肝 抗癌	碳水化合物、氨基酸、三羧酸循环 氨基酸代谢、糖酵解或糖异生	54 55
清热凉 血药	玄参	清热凉血, 滋阴降火, 解毒散结	玄参饮《医学摘粹》	大鼠肝脏、 尿液	UPLC-TOF-MS	缓解甲亢症状, 滋阴降火	糖基磷脂酰肌醇、花生四烯酸、嘌呤、 α-亚麻酸、亚油酸、谷胱甘肽和甘油 磷脂代谢; 色氨酸、嘧啶、酪氨酸、 嘌呤代谢、甾体激素类生物合成	56、57
				大鼠血清	UPLC-TOF-MS	利水	原发性胆汁酸生物合成、叶酸合成、 鞘脂类、甘油磷脂代谢	58
				大鼠肝脏	UPLC-Q-TOF-MS	改善消化功能, 调节糖脂代谢	胰岛素分泌、甘油磷脂、嘌呤代谢、 胆汁酸分泌、磷脂酶D信号通路; 糖基磷脂酰肌醇、内源性大麻素生 物合成	59
	赤芍	清热凉血, 散瘀止痛	赤芍药散《卫生总微》	大鼠血清 大鼠血清	UPLC-MS UPLC-MS	抗炎 抗血小板凝集	花生四烯酸代谢 血小板活化; 能量、花生四烯酸代谢	60 61
水牛角	清热凉血, 解毒定惊	浓缩水牛角片《卫生部药品标准中药成方制剂第十册》	大鼠血浆、 尿液	UPLC-Q-TOF-MS	解热	花生四烯酸代谢、氧化应激	62	

表 3 基于代谢组学的泻下药研究

Table 3 Metabolomics-based study of purgative herbs

类别	药物名称	传统功效	单行代表方剂及出处	分析样品	分析技术	药理研究	代谢通路	文献
攻下药	大黄	泻下攻积, 清热泻火 凉血解毒, 止血 逐瘀通经, 利湿 退黄	大黄酒《备急千金方》	大鼠血浆 大鼠尿液 大鼠尿液 大鼠血浆 大鼠血清、粪便	UPLC-QTOF-MS UHPLC-HDMS RRLC-MS UPLC-MS UPLC-Q-TOF-MS	肝保护 调血脂 泄浊解毒 肾保护 通便、泻热	初级胆酸生物合成; 牛磺酸和亚牛磺 酸、精氨酸和脯氨酸代谢 脂肪酸、氨基酸代谢 苯丙氨酸、酪氨酸、儿茶酚胺代谢 甘油磷脂、左旋肉碱代谢 花生四烯酸、甘油磷脂代谢, 类固醇生 物合成; 胆汁酸生物合成和鞘脂代谢	63 64 65 66 67
	芒硝	泻下通便, 润燥软 坚, 清热消肿	芒硝汤《普济方》	大鼠血清	¹ H-NMR	泻下通便	脂肪、氨基酸代谢、糖酵解、三羧酸 循环	68
	峻下逐 水药	泻水逐饮, 消肿散结	甘遂散《外台秘要》	大鼠血浆	¹ H-NMR	毒性*	能量、氨基酸、脂代谢	69、70
	京大戟	泻水逐饮, 消肿散结	大戟散《医方类聚》	大鼠血清、肾组织	HPLC-Q-TOF-MS	肾毒*	嘌呤、氨基酸、磷脂、鞘脂代谢	71
	芫花	泻水逐饮, 祛痰止 咳, 杀虫疗疮	芫花散《魏氏家藏方》	肝细胞	UPLC-QTOF-MS	毒性*	甘油磷脂、鞘脂、花生四烯酸代谢、脂 肪酸氧化	72
	商陆	泻下逐水, 消肿散结	商陆丸《备急千金方》	大鼠尿液	GC-MS	肾毒*	能量代谢、细胞凋亡、氧化应激	73
	牵牛子	泻下逐水, 去积杀虫	牵牛散《太平圣惠方》	大鼠血清、尿液、 肾组织	UPLC-MS	肾毒*	鞘脂醇、磷脂类代谢	74、75

攻下药既有较强的攻下通便作用，又可导热下行，发挥清热泻火之功效，现有代谢组学研究主要围绕大黄与芒硝的泻下作用开展，与传统功效具有一定的相关性。润下药多为植物种子或种仁，味甘性平，药性缓和，临床应用中常与其他药物配伍合用，单用用法较为少见，故在本文中未检索到相关代谢组学研究报道。峻下逐水药大多苦寒有毒，药力峻猛，易伤正气及脾胃，限制了其在临床的广泛应用。经检索发现本类药物的代谢组学研究大多围绕毒性评价与毒性机制开展，代谢组学在毒理研究中具有高灵敏度、高通量和无偏向性的优势，可为中药毒性机制阐释以及安全性评价提供良好平台。

2 面临的挑战与对策

2.1 研究覆盖程度有待提高

尽管近年来代谢组学在中医药领域已经得到了重视与应用，但从本研究统计结果来看，已开展代谢组学研究的各类中药数量仍较少，研究覆盖面仍有待提高。从解表、清热、泻下3类药物研究情况来看，仅检索到33味中药已开展代谢组学相关研究，且多集中于黄芩、黄连等热点药物，有98味中药的代谢组学研究尚属空白，此种情况亦普遍存在于其他各类功效药物研究中。中药代谢组学研究应将中医基础理论与系统生物学思想有机结合，基于中药功效分类系统地开展中药代谢组学研究，从而填补单味中药代谢途径及调控机制研究的空白。

2.2 研究样本类型有待丰富

在解表、清热、泻下3类中药的代谢组学研究中，研究者针对疾病模型所选取的分析样本类型较为单一，多以血清、血浆、尿液、粪便或组织中的1种或2种样本进行检测分析。不同类型的分析样本可反映出不同层面的代谢信息，相对单一的样本类型往往不足以全面反映中药复杂的体内过程与作用机制。建议在开展中药代谢组学研究时，应尽可能全面采集并系统分析血液-尿液-粪便-组织样品，通过对生物体各类生物标志物的分布与组成特征的整合研究，全面客观地揭示中药代谢途径与作用机制。

2.3 分析检测技术有待提高

综合分析现有中药代谢组学研究文献，研究者多选用经典的NMR、LC-MS、GC-MS分析技术进行样本检测，其中以高通量的液质联用平台应用最为广泛。不同的代谢组学检测技术具有各自的优势与缺陷，NMR能够保持样品的完整性，操作简单快

速，重复性高，但检测灵敏度低；GC-MS在代谢物定性方面颇具优势，但样本前处理复杂，检测范围局限性大；LC-MS检测范围广，分析周期短，动态范围宽，但对于对照品的依赖度较高。近年来，现代仪器分析技术的不断进步促进了代谢组学的飞速发展，国内外学者在质谱技术优化以及谱图数据分析等方向取得了较多创新研究成果，但衍生的高新前沿技术在中药研究领域中的应用较为匮乏。在今后的中药代谢组学研究中，应进一步规范样品采集、分析、处理等步骤的标准，以获取稳定可靠、重现性高的检测结果；促进多种高通量分析手段的整合应用，最大化地检测小分子代谢组，以全面反映中药的代谢模式变化；优化改进代谢组学数据分析方法，完善并扩大现有中药数据库与代谢物数据库；并促进代谢组学与蛋白组学、转录组学、基因组学以及其他学科的融合，建立符合中药作用特征的代谢组学方法学体系，以更好地服务于中药现代化研究。

2.4 实验设计与传统功效的结合度有待加强

在实验设计方面，现有中药代谢组学研究存在开展动物实验多，人体临床试验少；采用西医疾病模型多，中医证候模型少；针对现代药理研究多，传统功效应用研究少等问题。将代谢组学技术应用于中药研究中，仍需在中医药理论指导下，紧密结合传统功效与应用，开展系统的动物实验及临床研究，进而建立符合中医证候认知规律的中药的表征体系，从分子水平上揭示中药的物质基础及作用机制，科学地表征中药“七情”单行的内涵，为更好地开展中药七情配伍及经典名方用药规律研究提供借鉴。

3 结语

代谢组学在中医药研究中具有独特优势，在中药作用机制与药效物质基础研究等方面具有广阔的应用前景。目前中药代谢组学研究仍处于不断发展及完善的阶段，相信随着代谢组学技术的日益成熟，必定能为进一步揭示单味中药与复方的科学内涵提供更好的技术手段，有力推动中药现代化研究的进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 钟赣生. 中药学 [M]. 第4版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 37.
- [2] Cai F F, Zhou W J, Wu R, *et al.* Systems biology

- approaches in the study of Chinese herbal formulae [J]. *Chin Med*, 2018, 13: 65.
- [3] Wang M, Chen L, Liu D, *et al.* Metabolomics highlights pharmacological bioactivity and biochemical mechanism of traditional Chinese medicine [J]. *Chem-Biol Interact*, 2017, 273: 133-141.
- [4] Rinschen M M, Ivanisevic J, Giera M, *et al.* Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(6): 353-367.
- [5] Cao H X, Zhang A H, Zhang H M, *et al.* The application of metabolomics in traditional Chinese medicine opens up a dialogue between Chinese and Western medicine [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(2): 159-166.
- [6] 刘锴, 韩林涛, 薛大权, 等. 基于核磁共振代谢组学法检测灌服桂枝煎剂大鼠的血清代谢物 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 80-84.
- [7] Han Y Q, Li Y X, Wang Y Z, *et al.* Comparison of fresh, dried and stir-frying gingers in decoction with blood stasis syndrome in rats based on a GC-TOF/MS metabolomics approach [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 129: 339-349.
- [8] 游姣娥. 细辛对 SD 大鼠心脏毒性的药理学及 NMR 代谢组学研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [9] Zhuang Y S, Qin K M, Yu B B, *et al.* A metabolomics research based on UHPLC-ESI-Q-TOF-MS coupled with metabolic pathway analysis: Treatment effects of stir-frying *Xanthii Fructus* on allergic rhinitis in mice model [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(12): e4352.
- [10] 曹敏, 武斌, 马丁, 等. 苍耳子对大鼠肝脏毒性作用的代谢组学研究 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(5): 287-293.
- [11] 亓云鹏, 曲丽萍, 柴逸峰, 等. 辛夷挥发油成分的 GC-MS 分析及抗炎作用的代谢组学研究 [A] // 第十一届全国计算(机)化学学术会议论文集 [C]. 兰州: 中国化学会, 2011: 44.
- [12] 季涛, 张丽丽, 黄晓晨, 等. 基于代谢组学的桑叶多组分治疗糖尿病的作用机制研究 [J]. 药学学报, 2015, 50(7): 830-835.
- [13] Zhang L W, Su S L, Zhu Y, *et al.* Mulberry leaf active components alleviate type 2 diabetes and its liver and kidney injury in db/db mice through insulin receptor and TGF- β /Smads signaling pathway [J]. *Biomed Pharm*, 2019, 112: 108675.
- [14] Li Q, Zou Y X, Liao S T. Mulberry leaf polyphenols and fiber induce synergistic antiobesity and display a modulation effect on gut microbiota and metabolites [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1017.
- [15] 梁梅丽, 赵芳, 方媛, 等. 基于 LC-MS 技术的柴胡石油醚部位对抑郁症模型大鼠海马组织的代谢组学研究 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2291-2301.
- [16] 刘双梅, 李桂林, 徐昌水, 等. 葛根素对糖尿病大鼠尿液的代谢组学初步研究 [A] // 中国药理学会第十次全国学术会议论文集 [C]. 天津: 中国药理学会, 2009: 312-313.
- [17] 朱建成, 钟静君, 张国改, 等. 基于知母多糖干预的 T2DM 大鼠红细胞磷脂代谢组学判别模型构建及药理标志物筛选 [J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(3): 299-304.
- [18] 谢沁媚. 知母皂苷 B II 对于 PC12 细胞氧化应激损伤保护作用的代谢组学研究 [D]. 上海: 上海应用技术大学, 2016.
- [19] Chen J L, Shi B Y, Xiang H, *et al.* $^1\text{H-NMR}$ -based metabolic profiling of liver in chronic unpredictable mild stress rats with genipin treatment [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 115: 150-158.
- [20] 许龙龙, 汤响林, 梁乾德, 等. 决明子水提物对大鼠尿液内源性代谢产物的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(11): 1164-1171.
- [21] 邓楠, 余胜, 刘文, 等. 决明子调脂作用的代谢组学研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(8): 7-10.
- [22] 周峰, 李佳琪, 王珂欣, 等. 黄芩素干预快速老化小鼠 SAMP8 肝脏组织的代谢组学研究 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2604-2611.
- [23] 王珂欣, 高丽, 段丹丹, 等. 基于 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学的黄芩素干预 D-半乳糖致衰老大鼠作用研究 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 511-518.
- [24] 常艳芬. 基于代谢组学的黄芩抗衰老作用评价及机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2016.
- [25] 闫明亮, 周玉枝, 李明花, 等. 基于 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学的黄芩醇提物延长果蝇寿命研究 [J]. 中草药, 2016, 47(10): 1714-1722.
- [26] 周元, 张沐新, 张亚楠, 等. 基于质谱技术的黄芩治疗 2 型糖尿病的粪便代谢组学研究 [J]. 质谱学报, 2018, 39(6): 679-686.
- [27] 常虹, 孟洪宇, 王宇, 等. 基于尿液代谢组学的黄芩抗肝纤维化作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(10): 2140-2146.
- [28] Fang J W, Wang W, Sun S J, *et al.* Metabolomics study of renal fibrosis and intervention effects of total aglycone extracts of *Scutellaria baicalensis* in unilateral ureteral obstruction rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192: 20-29.
- [29] 孟欣, 单进军, 谢彤, 等. 基于 GC-MS 代谢组学的黄芩素干预 RSV 肺炎小鼠肝损害作用机制探究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(7): 1544-1547.
- [30] 韩晓静, 范玛莉, 秦雪梅, 等. 基于代谢组学技术研究黄芩对小鼠代谢的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 85-91.

- [31] 邹林蓁, 蒋海强, 周洪雷, 等. 黄连在自发性高血压大鼠体内尿液代谢组学的研究 [J]. 中医药学报, 2018, 46(4): 13-18.
- [32] 王静, 陈悦, 袁子民, 等. 基于尿液代谢组学研究黄连和胆黄连对热证药效作用机制的差异性 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(14): 2638-2645.
- [33] 张启云, 汤喜兰, 李冰涛, 等. 黄连总生物碱对糖尿病大鼠的血浆代谢组学研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(6): 42-45.
- [34] 王静, 袁子民, 孔宏伟, 等. 基于气相色谱-质谱联用的代谢组学用于黄连治疗 II 型糖尿病的机理探索 [J]. 色谱, 2012, 30(1): 8-13.
- [35] 邹忠杰, 龚梦鹃, 谢媛媛, 等. 黄连总生物碱对乙醇致大鼠胃黏膜损伤保护作用的代谢组学研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 807-810.
- [36] 徐国良, 马晓雪, 张启云, 等. 代谢组学评价黄连对大鼠药理作用的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(14): 1845-1847.
- [37] 范玛莉, 张争争, 张晓琴, 等. 黄柏和黄连对小鼠机体代谢影响的比较研究 [J]. 中草药, 2015, 46(19): 2892-2899.
- [38] 孙晖, 李先娜, 张颖, 等. 利用血液代谢组学研究关黄柏生物碱对慢性非细菌性前列腺炎模型大鼠的干预作用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(10): 1709-1719.
- [39] 张天雷, 邱时, 李先娜, 等. 基于细胞代谢组学技术的关黄柏潜在有效成分木兰碱对前列腺癌细胞的治疗作用研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(10): 1740-1748.
- [40] 张启云, 徐国良, 马晓雪, 等. 龙胆对大鼠尿液影响的代谢组学初步研究 [A] // 第九届全国药物和化学异物代谢学术会议论文集 [C]. 武汉: 中国药理学会, 2009: 132-134.
- [41] 王珂欣, 高丽, 周玉枝, 等. 苦参碱抗肝癌细胞增殖的 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学研究 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4275-4283.
- [42] 王亚琼, 陈卫, 钟水生, 等. 金银花清热解酒作用的血清代谢组学研究 [J]. 中药材, 2016, 39(5): 1129-1133.
- [43] 滕杨, 罗时旋, 郭英雪, 等. 代谢组学法考察金银花醇提物对 DMN 诱导大鼠肝损伤的保护作用 [J]. 食品研究与开发, 2016, 37(4): 29-34.
- [44] Sun C H, Teng Y, Li G Z, *et al.* Metabonomics study of the protective effects of *Lonicera japonica* extract on acute liver injury in dimethylnitrosamine treated rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 53(1): 98-102.
- [45] 岳永花, 何盼, 孙迎娜, 等. 基于 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学技术的青翘抗炎活性部位筛选及作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3443-3450.
- [46] 何文珑. 连翘酯苷 A 抗炎活性及代谢组学初步研究 [D]. 太原: 山西大学, 2014.
- [47] Yuan A, Gong L H, Luo L, *et al.* Revealing anti-inflammation mechanism of water-extract and oil of *forsythiae fructus* on carrageenan-induced edema rats by serum metabolomics [J]. *Biomed Pharm*, 2017, 95: 929-937.
- [48] Bao J L, Liu F, Zhang C, *et al.* Anti-melanoma activity of *Forsythiae Fructus* aqueous extract in mice involves regulation of glycerophospholipid metabolisms by UPLC/Q-TOF MS-based metabolomics study [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39415.
- [49] Akhtar M T, Bin Mohd Sarib M S, Ismail I S, *et al.* Anti-diabetic activity and metabolic changes induced by *Andrographis paniculata* plant extract in obese diabetic rats [J]. *Molecules*, 2016, 21(8): E1026.
- [50] Man S L, Li J, Fan W, *et al.* Inhibition of pulmonary adenoma in diethylnitrosamine-induced rats by *Rhizoma paridis* saponins [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 154: 62-67.
- [51] 王风云, 伍海涛, 韩亮. 败酱草总皂苷对大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用及代谢组学的初步研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(2): 217-220.
- [52] 柴焯, 孟雅坤, 柏兆方, 等. 基于生物靶标网络分析的山豆根抗乙肝病毒的作用机制初步研究 [J]. 药学报, 2018, 53(3): 396-402.
- [53] 邵长丽, 杜憬生, 黄志海. 大鼠口服山豆根水煎剂后尿液代谢谱变化研究 [J]. 数理医药学杂志, 2013, 26(5): 567-569.
- [54] Dai M, Wang F L, Zou Z C, *et al.* Metabolic regulations of a decoction of *Hedyotis diffusa* in acute liver injury of mouse models [J]. *Chin Med*, 2017, 12: 35.
- [55] Wang Z Y, Gao K, Xu C, *et al.* Metabolic effects of *Hedyotis diffusa* on rats bearing walker 256 tumor revealed by NMR-based metabolomics [J]. *Magn Reson Chem*, 2018, 56(1): 5-17.
- [56] 张宁, 李自辉, 赵洪伟, 等. 玄参提取物对甲亢模型大鼠肝脏代谢组学的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(1): 21-29.
- [57] 张宁, 李自辉, 赵洪伟, 等. 基于尿液代谢组学研究玄参对阴虚火旺甲亢大鼠的滋阴降火作用机制 [J]. 药学报, 2018, 53(11): 1843-1851.
- [58] 李自辉, 张宁, 赵洪伟, 等. 基于血清代谢组学探究玄参对脾虚水湿不化大鼠的利尿作用机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(8): 1381-1392.
- [59] 赵洪伟, 刘树民, 张宁, 等. 玄参对脾虚水湿不化大鼠模型的影响及其肝脏代谢组学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 82-89.

- [60] 杨琪伟, 杨莉, 熊爱珍, 等. 赤芍和白芍抗炎作用的 UPLC-MS 代谢组学初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 694-697.
- [61] 杨琪伟, 杨莉, 熊爱珍, 等. 赤芍与白芍抗血小板凝集作用的 UPLC-MS 代谢组学初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 698-701.
- [62] Liu R, Huang Q, Shan J J, *et al.* Metabolomics of the antipyretic effects of *Bubali Cornu* (water buffalo horn) in rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158478.
- [63] 涂灿, 何琴, 周元园, 等. 基于代谢组学的大黄对正常和肝纤维化大鼠双向作用对比研究 [J]. 药学学报, 2018, 53(7): 1139-1147.
- [64] 苗华, 张旭. 代谢组学方法鉴定大黄对高脂血症大鼠的治疗作用尿液生物标示物 [J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2014, 44(6): 938-942.
- [65] 李春雨. 基于代谢组学的大黄治疗慢性肾功能衰竭的有效性评价及作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.
- [66] Zhang Z H, Vaziri N D, Wei F, *et al.* An integrated lipidomics and metabolomics reveal nephroprotective effect and biochemical mechanism of *Rheum officinale* in chronic renal failure [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22151.
- [67] Chen J Q, Chen Y Y, Tao H J, *et al.* An integrated metabolomics strategy to reveal dose-effect relationship and therapeutic mechanisms of different efficacy of rhubarb in constipation rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 177: 112837.
- [68] 万传玲, 湛游洋, 薛蓉, 等. 基于 ¹H-NMR 给药芒硝后大鼠血清的代谢组学研究 [A] // 第十九届全国波谱学学术会议论文集 [C]. 兰州: 中国物理学会, 2016: 382-383.
- [69] 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, 36(1): 38-41.
- [70] 唐冰雯. 基于 NMR 的代谢组学对甘遂毒性机制的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2012.
- [71] Liu Z Z, Zeng Y, Hou P Y. Metabolomic evaluation of *Euphorbia pekinensis* induced nephrotoxicity in rats [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 145-153.
- [72] 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 LO2 的毒性作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(4): 704-709.
- [73] 徐婷婷, 甄滢滢, 金若敏, 等. 商陆致大鼠肾损伤的代谢组学研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 4120-4123.
- [74] 马超. 中药牵牛子肾毒性代谢组学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2011.
- [75] Ma C, Bi K S, Zhang M, *et al.* Toxicology effects of morning glory seed in rat: A metabonomic method for profiling of urine metabolic changes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(1): 134-142.

[责任编辑 崔艳丽]