

• 综 述 •

多组学联用在中药作用机制研究中的应用

张改君¹, 苗 静², 郭丽颖², 贾建伟^{2*}, 崔换天^{3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津市第二人民医院, 天津 300192

3. 山东大学生命科学院 山东省动物细胞与发育生物学重点实验室, 山东 济南 266237

摘 要: 组学技术的运用主要基于高通量分析检测技术, 包括转录组学、蛋白质组学和代谢组学等。生物信息学的飞速发展, 为探索中药治疗疾病的机制提供新的思路和方法。在过去的数十年间, 组学技术广泛应用于中药作用机制的研究当中。中药具有多成分、多靶点的特点, 单一通路研究难以诠释中药“整体观念”的治疗思想, 而多组学联用研究与这一观点不谋而合。查阅近年文献, 对转录组学、蛋白质组学、代谢组学及 16S rRNA 测序等联用在中药治疗疾病中发挥的作用进行综述。

关键词: 组学技术; 中药; 多组学; 机制研究; 转录组学; 蛋白质组学; 代谢组学; 16S rRNA 测序

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)10-3112-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.10.030

Application of multi-omics combination in mechanism studies of traditional Chinese medicine

ZHANG Gai-jun¹, MIAO Jing², GUO Li-ying², JIA Jian-wei², CUI Huan-tian³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China

3. Shandong Key Laboratory of Animal Cell and Developmental Biology, School of Life Sciences, Shandong University, Jinan 266237, China

Abstract: The application of omics techniques is mainly based on high-throughput analysis and detection techniques, including transcriptomics, proteomics and metabolomics. The rapid development of bioinformatics provides new ideas and methods for exploring the mechanism of traditional Chinese medicine (TCM). In the past few decades, omics technologies are widely used in the mechanism study of TCM. Multi-components and multi-targets are important features of TCM. Therefore, it is difficult to explain the “holism” concept of TCM using single pathway research, and multi-omics studies are consistent with this view. In this paper, by searching for recent literatures, the usage of transcriptomics, proteomics, metabolomics, and 16S rRNA sequencing in the mechanism studies of TCM were reviewed.

Key words: omics technologies; traditional Chinese medicine; multi-omics; mechanism study; transcriptomics; proteomics; metabolomics; 16S rRNA sequencing

基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等组学技术可在多个层面上解释分子的复杂性, 用于全面了解人类健康与疾病的关系和解释中药治疗

疾病的分子机制。随着测序技术的出现, 医学和生物学研究越来越依赖于组学技术产生的数据, 这些数据联合应用统称为“多组学”数据。多组学技术

收稿日期: 2020-11-14

基金项目: 国家中医药防治传染病重点研究室建设项目 [国中医药函(2010)34 号]; 天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题 (2019132)

作者简介: 张改君 (1989—), 硕士研究生, 研究方向为中医、中西医结合治疗肝病和传染病。

Tel: (022)59596190 E-mail: Z16622911336@126.com

*通信作者: 贾建伟, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中医、中西医结合治疗肝病和传染病。E-mail: jiaweigt@126.com

崔换天, 男, 博士研究生, 研究方向为中医药多组学。E-mail: 1762316411@qq.com

的联合应用彻底改变了医学和生物学领域，也为中药治疗疾病的机制提供新的方法。

1 组学技术

组学技术指现代生物学研究体系中一系列基于高通量分析检测技术的研究方法，包括转录组学、蛋白质组学、代谢组学等^[1]。整体观念是中医学关于人体自身的完整性及人与自然、社会环境的统一性的认

识。由于大多数中药为混合物，其成分复杂，具有靶标多样性的特点，单一通路研究难以诠释中药“整体观念”的治疗思想。运用组学整合研究，可从多角度、多方面探索其作用机制，有助于促进中药在临床上的广泛应用，对推动中医药现代化意义重大。目前在中医药研究中应用较为广泛的组学技术包括转录组学、蛋白质组学、代谢组学及 16S rRNA 测序技术（表 1）。

表 1 组学技术概况

Table 1 Overview of omics technology

类型	主要技术	特点	应用	文献
转录组学	基因芯片、单分子测序、高通量测序技术	整体水平上研究细胞中所有基因转录	中药干预后组织或细胞中转录情况	2-5
蛋白质组学	双向蛋白电泳、同位素标记、蛋白质芯片	高通量、高灵敏度、高精确性	中药干预后蛋白质变化以及其相互作用	6-9
代谢组学	核磁共振、气相色谱-质谱联用、液相色谱-质谱联用	实时动态性、整体性、快速高效、选择性高	中药对机体/细胞内源性代谢产物的影响	10-12
16S rRNA 测序	高通量测序技术	周期短、高通量、测序读长长	从调节微生物角度，阐明疾病的发病机制及中药的作用机制	13-15

1.1 转录组学

转录组是细胞中 RNAs 转录物的总体，由编码 RNAs 和非编码 RNAs 组成^[16]。转录组学是在整体水平上研究细胞中所有基因转录及其转录调控规律的一门学科，同时也是高通量基因表达谱分析的有力工具^[17]。常见的转录组学技术包括基因芯片技术、单分子测序技术、高通量测序技术等，可用于对样本中 mRNA、lncRNA、circRNA 等基因组测序^[18]。运用转录组学能够从整体水平上研究中药干预后组织或细胞中基因的转录情况。五味子甲素 B 可调控氧化还原、内质网应激、细胞凋亡和先天性免疫应答相关基因，发挥治疗肝纤维化的作用^[19]。舒心饮可通过调控血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）/磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase，PI3K）/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（serine/threonine protein kinase，Akt/PKB）/丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路、细胞连接、细胞凋亡和自噬信号通路，促进斑马鱼血管生成^[20]。此外，转录组学同样可应用于中药毒理学研究中，Jiang 等^[21]研究表明，何首乌可通过上调肝组织中胆固醇和胆汁酸生物合成途径的限速酶细胞色素 P450 家族成员 7A1（cytochrome P450 7A1，CYP7A1）诱导大鼠胆汁淤积性肝损伤。

1.2 蛋白质组学

蛋白质组学是通过分析蛋白质的表达、蛋白质结构及蛋白质与蛋白质相互作用，了解细胞或生物体蛋白质组成及变化规律的一门学科^[22]。Yao 等^[23]在血清蛋白质组学分析的基础上，阐明了骨质增生止痛丸可能通过调节 Hippo、环磷酸鸟苷（cyclic guanosine monophosphate，cGMP）-蛋白激酶 G（protein kinase G，PKG）和钙离子信号通路等多种途径发挥治疗骨关节炎的作用。Sun 等^[24]通过建立重症急性胰腺炎相关性肺损伤大鼠模型，用清胰颗粒治疗后，运用蛋白组学分析，发现其治疗机制可能与抑制炎症介质和细胞因子的释放、降低血管通透性、抑制细胞凋亡和分泌内毒素有关。Tao 等^[25]运用蛋白组学分析表明，疏风解毒胶囊在急性肺损伤的过程中有抗炎和免疫调节作用，其机制可能是下调 Akt1 蛋白，上调 α -心脏激动蛋白、裸蛋白 1、组织蛋白酶 B 和锰超氧化物歧化酶关键蛋白，进而抑制炎症进展。Lee 等^[26]通过蛋白组学分析发现，青黛中分离的 2 种吲哚生物碱靛蓝 D 和靛玉蓝 B 对血清白细胞介素-17 因子表达均有抑制作用，为青黛在临床上的抗炎作用提供了科学依据。Chen 等^[27]通过蛋白定量分析技术发现，CC 趋化因子配体 2 是肝脏巨噬细胞募集和浸润的主要驱动力，大黄廑虫丸可显著降低肝脏 CC 趋化因子配体 2 和 CC 趋化因子

受体 2 的表达, 阻断巨噬细胞向肝脏的募集来抑制肝纤维化, 同时可抑制大肠癌的生长和转移。Wu 等^[28]研究发现, 复方丹参滴丸能显著抑制去甲肾上腺素诱导的主动脉收缩张力, 其机制可能与血小板活化、cGMP-PKG 信号通路和血管平滑肌收缩有关, 为阐明复方丹参滴丸的血管舒张机制提供了新的方法。

1.3 代谢组学

代谢组学可用于研究生物体内源性代谢产物的种类、数量以及其在内外因素作用下的变化规律^[29], 还可通过信息建模、系统整合进行群组指标分析, 反映生物体代谢物动态变化的规律^[30]。代谢组学技术具有整体性和实时动态的特点, 从而阐释代谢产物在体内的动态规律, 进而了解机体内已经发生的代谢反应。此外, 与转录组学和蛋白质组学相比, 代谢组学数据库小, 使得分析更加容易。Yi 等^[31]发现血府逐瘀汤主要通过影响胆汁酸代谢、脂质代谢、亚油酸代谢、丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢等来治疗冠心病。血必净注射液可显著调节 15 种代谢产物, 通过调节能量代谢、氨基酸代谢、脂代谢、脂肪酸代谢等途径明显减轻脓毒症的症状^[32]。Cui 等^[33]发现荷叶碱通过调节甘油磷脂、亚油酸、 α -亚麻酸、精氨酸和脯氨酸等的代谢, 进而抑制肝脏炎症和氧化应激, 发挥治疗大鼠非酒精性脂肪肝的作用。抑郁症患者中, 草酸和硬脂酸的水平明显较高, 逍遥散可通过调节乙醛酸和二羧酸的代谢, 脂肪酸的生物合成, 缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成以及精氨酸和脯氨酸的代谢来逆转上述变化, 从而逆转抑郁症^[34-35]。Bao 等^[36]通过建立肝癌模型, 对其代谢谱进行分析, 发现水红花子方能提高肿瘤大鼠对亚油酸和油酸的摄取和利用, 从而提高肿瘤大鼠的机体免疫力。水红花子方的抗肿瘤机制可能是通过调节磷脂酰乙醇胺 *N*-甲基转移酶和溶血磷脂酶 D 的活性来介导的, 为水红花子方的抗肿瘤作用发生在整体代谢水平提供了有力的证据。Jiang 等^[37]通过盲肠结扎穿刺法建立大鼠脓毒症模型, 结果发现血必净注射液可通过调节腐胺、花生四烯酸、2-脱氧-D-葡萄糖和左旋葡萄糖聚糖等糖代谢、能量代谢和氨基酸代谢来提高脓毒症大鼠的生存率, 表明血必净注射液可通过多种代谢途径发挥治疗作用。

1.4 16S rRNA 测序

越来越多的研究表明肠道菌群与代谢性疾病^[38]、溃疡性结肠炎^[39]、肿瘤^[40]等各种疾病的发生关系密

切, 通过调节肠道菌群治疗疾病成为一种新的治疗策略。目前用于检测肠道菌群的措施主要包括 16S rRNA 测序技术与宏基因组学研究。16S rRNA 是存在于所有原核细胞中的小核糖体亚单位的一部分, 编码该分子的基因具有一些独特的特征, 使其适合于分类学分析^[41]。1997 年, Pace 等^[42]首次用 Sanger 测序法对 16S rRNA 基因序列进行测序, 描述了无需实验室培养的微生物群落组成。16S rRNA 测序技术具有时间周期短、高通量的特点。Zhang 等^[43]发现参苓白术散通过下调普雷沃氏菌属、*Mucispirillum* 和 *Akkermansia* 的丰度, 上调德克氏菌属、梭菌属和脱硫弧菌属的数量, 治疗功能性消化不良。You 等^[44]通过运用 16S rRNA 测序进行肠道菌群分析, 发现生脉饮通过增加乳酸杆菌、类杆菌、*Akkermansia* 水平, 减少毛螺菌科 NK4A136、鞘脂单胞菌属、瘤胃菌科 UCG-014 水平来改善腹泻、饮食摄入减少、体质量减轻、黏膜下层不同程度的淋巴细胞浸润和侵袭及肠道微生物群的丰富性和多样性显著降低等脾虚的症状。Cao 等^[45]通过研究发现少腹逐瘀汤可通过降低厚壁菌与拟杆菌的比例, 进而促进短链脂肪酸的产生, 改善肠道屏障功能, 进而缓解异位子宫内膜和盆腔的炎症。Liu 等^[46]通过 16S rRNA 测序发现止带汤对宫颈癌有明显的抑制作用, 其作用机制可能与降低阴道中巴氏杆菌和幽门螺杆菌丰度, 增加乳酸杆菌和葡萄球菌丰度有关。Liu 等^[47]研究发现, 槐花散可通过减少类杆菌科、气单胞菌科和鞘氨醇杆菌科菌群数量, 增加瘤胃科和梭菌科菌群数量, 从而改善肠道组织通透性, 缓解结肠炎。Sun 等^[48]通过 16S rRNA 测序分析发现, 青黛治疗大鼠结肠炎的机制可能是通过增加肠道中瘤胃球菌和丁酸球菌丰度, 进而提高短链脂肪酸水平, 维持肠道免疫稳态。平胃散通过增加拟杆菌与厚壁菌的比例, 从而提高闭合蛋白水平, 降低肠道通透性, 进而抑制溃疡性结肠炎的进展^[49]。七味白术散增加了乳酸杆菌和拟杆菌的丰度, 可以帮助修复黏膜细菌结构和恢复黏膜微生物群, 从而缓解失调型腹泻^[50]。Lang 等^[51]通过对 16S rRNA 基因测序, 比较特发性膜性肾病患者和健康人的肠道菌群及健脾祛湿方治疗后的情况, 结果表明, 健脾祛湿方可通过调节丁酸梭状芽孢杆菌、类杆菌、*Alistipes* 和毛螺菌属来治疗特发性膜性肾病。

2 多组学联用

转录组学、蛋白质组学和代谢组学等组学技术

可用于描述不同层次细胞内的生命活动过程。基于复杂的通路和网络关联,可以整合不同组学的数据,通过整理、统计和计算展示数据间的调控关系,揭示药物对细胞或机体组织的影响,研究药物治疗疾病的机制^[52]。

2.1 转录组学与蛋白质组学联用

转录组学与蛋白质组学联用可以从基因与蛋白水平 2 个层面,深入诠释药物的作用机制,相比单纯转录组学或蛋白质组学研究,通过对二者结果进行交集通路分析,明显克服了单一转录组学无法完全体现生物学特征的问题,以及蛋白质组学不能动态反应基因表达的问题,使结果更具说服力。Liu 等^[53]运用 RNA-seq 和无标记定量蛋白质组学技术,研究发现疏血通注射液通过 PI3K-Akt 信号通路增加 *HIF1 α* 和 *HIF2 α* 基因的转录和蛋白的表达,促进脑缺血损伤的修复。Jia 等^[54]通过转录组学和蛋白质组学联用,研究表明丹参酸 A 钠通过调节 *HTSF1*、*ATMIN* 等基因,进而调控心肌梗死大鼠钙离子激活钾通道蛋白 2、肿瘤蛋白 63、ADP 核糖基化因子样蛋白 11 的表达,从而改善大鼠心肌损伤。Lin 等^[55]采用下一代测序和同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantification, iTRAQ)技术研究丹参酮 II_A 在胃癌细胞系糖代谢中的调控机制,表明丹参酮 II_A 通过下调与 G₂/M 期的细胞周期有关的细胞周期素依赖性激酶 1、周期素 B1、细胞分裂周期蛋白 25 同源蛋白 C 及与糖酵解有关的原癌基因 *Akt* 等,调控细胞周期蛋白 B1、Cdc25C 和磷酸化 CDK1 等蛋白的表达,从而抑制细胞增殖,降低葡萄糖消耗,抑制糖酵解。Dong 等^[56]应用基因芯片和 iTRAQ 技术探讨扶正化瘀方抗肝纤维化的作用,结果提示扶正化瘀组和模型组差异表达基因 255 个,差异表达蛋白 499 个,推测其机制可能是通过上调大鼠肝脏中 *Ugt2a3*、*Cyp2b1* 和 *Cyp3a18* 等基因,抑制细胞外基质蛋白、胶原蛋白 I 和纤连蛋白等的表达,发挥抗肝纤维化的作用。

2.2 16S rRNA 测序与代谢组学联用

16S rRNA 测序研究可以准确鉴定肠道微生物的种类和丰度。代谢组学技术为疾病和药效学表征提供了独特而新颖的思路,有助于系统分析代谢产物的变化。通过联合 16S rRNA 测序技术与代谢组学分析,可以从肠道菌群与代谢水平上解释中药治疗疾病的机制。Li 等^[57]通过 GC-MS 和 16S rRNA 测序技术探究小檗碱对高脂血症大鼠的影响,结果

表明小檗碱通过减少大肠杆菌与类杆菌的比例,增加了丙氨酸、缬氨酸、苏氨酸等糖衍生氨基酸水平和酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸等生酮氨基酸的水平,上调葡萄糖、丙酮酸、葡萄糖-6-磷酸、草酰乙酸和琥珀酸等来促进糖酵解和恢复代谢平衡,进而降低高脂血症大鼠的血脂。Gong 等^[58]基于 16S rRNA 测序和非靶向代谢组学技术探讨复方抗衰老片对肥胖的作用,发现复方抗衰老片通过下厚壁菌与变形杆菌的丰度,减少了粪便中厚壁菌/拟杆菌的比率,进而影响粪便中组氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸的水平等,改善高脂饲料引起的老龄小鼠肥胖。Shao 等^[59]运用 16S rRNA 测序和代谢组学探究苦参提取物治疗 2 型糖尿病的机制,表明苦参提取物可通过增加肠道中瘤胃球菌和链球菌的丰度,减少考拉杆菌属、普雷沃氏菌属、罗氏菌属、粪杆菌属和 *Flexispira* 的丰度,进而调节粪便中代谢产物色氨酸、 β -丙氨酸和甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸水平,抑制 2 型糖尿病的进展。Zhao 等^[60]采用 16S rRNA 测序和代谢组学研究发现枸杞叶提取物能显著调节 2 型糖尿病大鼠的血糖、血脂水平,并能修复肝、肾、胰腺损伤,其机制可能是通过调节普雷沃氏菌_1 和瘤胃球菌的丰度来调节血液和尿液中的烟酸和烟酰胺、花生四烯酸、嘌呤和氨基酸代谢,治疗 2 型糖尿病。Xiao 等^[61]通过高通量 16S rRNA 基因测序和 UPLC-Q-TOF-MS 技术分析黄芩-黄连治疗 2 型糖尿病的机制,结果表明黄芩-黄连通过增加类杆菌 *S24-7 norank*、*Eubacterium nodatum*、*Parasutterella*、普雷沃氏菌科 *UCG-001*、瘤胃梭菌和瘤胃梭菌 9 的丰度和减少大肠杆菌志贺氏菌的数量,进而影响粪便中短链脂肪酸和次级胆汁酸的生物合成,改善 2 型糖尿病大鼠的糖脂代谢紊乱。Liu 等^[62]运用 16S rRNA 基因测序和 LC-MS 研究茵陈蒿汤治疗肝损伤的机制,表明茵陈蒿汤通过影响 *c*_梭状芽孢杆菌和 *o*_梭菌属的比例来调节血浆中的代谢产物 3-羟基丁酸、鸟氨酸、牛磺胆酸、脯氨酸、色氨酸水平,来缓解四氯化碳(CCl₄)诱导的肝损伤。Wen 等^[63]基于 16S rRNA 测序和 UPLC-MS 联用研究了天麻-钩藤对慢性偏头痛的作用,发现天麻-钩藤治疗偏头痛的机制可能是通过调节瘤胃球菌_2,大肠杆菌志贺氏菌、类杆菌、*Lachnoclostridium*、嗜胆菌属和消化球菌属的丰度,进而影响血浆中的色氨酸、酪氨酸、精氨酸、烟酸和烟酰胺的代谢。Cheng 等^[64]通过 16S rRNA 高通量焦磷酸测序和 HPLC-MS 研究发现,

天丝饮通过调节色氨酸 (tryptophan, TRP)-犬尿氨酸 (kynurenine, KYN) 通路相关肠道菌群组成瘤胃菌科、乳酸球菌和乳酸杆菌等的丰度, 进而影响血浆中的代谢产物色氨酸、2,3-双加氧酶、吲哚胺等, 改善大鼠的抑郁症状^[50]。Piao 等^[65]基于 16S rRNA 基因测序和 UPLC-QTOF-MS 技术研究, 发现复方贞术调脂方可通过减轻肠道炎症, 改善肠道代谢物, 调节肠道菌群紊乱, 改善和延缓衰老。Zhang 等^[66]通过 16S rRNA 测序和 UFLC-MS/MS 技术, 综合分析发现甘遂可通过提高肠道中乳酸杆菌的丰度和降低幽门螺杆菌的丰度, 进而影响相关碳水化合物和氨基酸代谢, 来改善恶性腹水。由此可知, 16S rRNA 测序与代谢组学联合应用为研究中医药提供了新的方法, 具体机制需要进一步研究。

2.3 网络药理学与代谢组学联用

网络药理学是以系统生物学为基础, 对药理学和生物信息学进行综合研究的一门学科。Hopkins^[67]首先提出“网络药理学”这一概念, 并对其进行系统的阐述。网络药理学认为药物在体内的过程是“多成分-多靶点-多途径”, 特别适合于研究大量生物数据之间的关系。网络药理学与代谢组学的联用, 利于揭示多种代谢物和多个靶点之间潜在的复杂关系, 为中药治疗疾病机制的研究提供新的策略。Zhang 等^[68]基于网络药理学和 ¹H-NMR 代谢组学研究发现黄芪总黄酮通过作用于 TFA4、TFA5、TFA7、TFA10、TFA12、TFA13、TFA14、TFA15、TFA16 和 TFA17 等靶点, 从而影响丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、丙酮酸、半胱氨酸、蛋氨酸、乙醛酸水平等, 发挥治疗肾病综合征的作用。Zhai 等^[69]通过 RPLC-Q-TOF/MS 和 HILIC-Q-TOF/MS 的大范围代谢组学和网路药理学研究了二至丸治疗肝肾阴虚的机制, 表明二至丸可能通过调节 *CAVI*、*ACOI* 等衰老基因来影响代谢产物花生四烯酸、L-精氨酸、牛磺酸和酮戊二酸等, 从而缓解腰部酸软、盗汗、头晕等肝肾阴虚的症状。Pan 等^[70]基于网络药理学和 HPLC-MS 技术探究黄连汤治疗 2 型糖尿病的机制, 结果表明黄连汤可提高葡萄糖转运蛋白 4、胰岛素受体和丝裂原活化蛋白激酶 1 的基因和蛋白表达来调节代谢产物如苯甲酰甘氨酸、甜菜碱、苯丙氨酸等, 推测其机制可能通过多途径和多靶点来完成, 从而改善 2 型糖尿病。Guo 等^[71]运用网络药理学和 ¹H-NMR 代谢组学研究黄芪-山药降血糖的作用, 发现 ACACA、MAOB、CAT 和 CA2 是黄芪-山药降血糖

的潜在靶点, 代谢组学证实黄芪-山药可调节丙酮酸、亮氨酸、缬氨酸、酪氨酸、牛磺酸、甘氨酸和谷氨酰胺代谢, 发挥降血糖作用。Zhang 等^[72]通过网络药理学和血清代谢组学联用, 发现补肾填髓方治疗阿尔茨海默病的核心靶点是 CYP1A1、CYP3A4、ALOX5 和 GRIA2, 代谢组学发现降低二氢卟吩甲、骨化三醇、2-羟基丙酮、磷脂酰丝氨酸、棕榈酰乙醇酰胺水平, 升高溶血磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸水平, 推测其机制可能与调节肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路和 PI3K-Akt 信号通路, 影响亚油酸代谢、 α -亚麻酸代谢、色氨酸、精氨酸和脯氨酸代谢等途径有关。Pang 等^[73]利用网络药理学和 UHPC-QTOF/MS 血浆代谢组学联用揭示新生化颗粒治疗贫血的机制, 网络药理学表明新生化颗粒治疗贫血的核心靶点是 ACSS1、COASY 和 PKLR, 代谢组学发现上调半胱氨酸和蛋氨酸水平, 下调低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的蛋白水平, 推测其治疗大鼠眼眶出血性贫血的机制是激活辅酶 A 生物合成、抑制鞘脂代谢和抑制 HIF-1 α 途径有关。Zhang 等^[74]综合网络药理学和 UPLC-Q-TOF/MS 技术研究醋炙甘遂治疗恶性腹水的机制, 网络药理学发现醋炙甘遂治疗恶性腹水的核心靶点是 HSP90AA1、ANXA2、PRDX6、PCNA、SOD2 和 ALB, 代谢组学发现甘遂降低前列腺素内过氧化物水平, 提高 11 β -羟基孕酮和雄烯二酮的水平, 其机制可能与花生四烯酸代谢、甾体激素生物合成和原发性胆汁酸代谢有关。Liu 等^[75]应用网络药理学和 ¹H-NMR 代谢组学探讨延胡索对肝纤维化的作用机制, 网络药理学结果提示延胡索抗肝纤维化的核心靶点是 FXR、COX-2、MMP-1 和 AGT, 代谢组学提示升高脂质、亮氨酸和 O-乙酰糖蛋白水平, 降低丙氨酸、乙酸和肌酸水平, 推测其机制为通过调节缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、精氨酸和脯氨酸代谢、丙酮酸代谢、糖异生/糖酵解及脂质代谢, 发挥抗纤维化的作用。Wang 等^[76]通过网络药理学和 UPLC-Q-TOF/MS 代谢组学技术研究黄芪在肝纤维化中的作用, 网络药理学发现 CYP1B1、CYP1A2 和 PCYT1A 是黄芪抗肝纤维化的核心靶点, 综合分析发现黄芪治疗肝纤维化的机制通过作用于 CYP1A2、CYP1B1 和 PCYT1A 等靶点, 进而与调节花生四烯酸代谢和乙醚脂质代谢、鞘氨醇脂类代谢途径有关。Zuo 等^[77]运用网络药理学和 UPLC-Q-TOF/MS 技术联用探究清络饮治疗类风湿

性关节炎的机制,结果表明清络饮治疗类风湿性关节炎作用的靶点覆盖了其主要成分苦参碱、青藤碱、小檗碱、薯蓣皂苷,并通过影响氧化物酶体增值物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 来调节脂肪酸氧化。代谢组学发现清络饮通过调节氨基酸、脂肪酸、嘌呤、嘧啶和磷酸戊糖等代谢,从而治疗大鼠类风湿性关节炎。Cheng 等^[78]基于非靶向血清代谢组学和网络药理学探讨曼陀罗叶提取物对银屑病的作用,代谢组学发现曼陀罗叶提取物能降低血清 L-缬氨酸、鞘氨醇水平,减少 IL-6 和 TNF- α 的表达,升高 1-磷酸鞘氨醇的水平,结合网络药理学分析表明,曼陀罗叶提取物治疗银屑病的机制主要与鞘脂代谢和 HIF-1 α /VEGF 途径有关。

2.4 网络药理学与多种组学技术联用

网络药理学通过预测潜在靶点,对药理学和生物信息学综合分析,转录组学可以动态反映整个基因组的转录情况,其结果可作为进一步分析机制的起点,蛋白质组学通过分析细胞内蛋白质的表达和蛋白质功能来揭示中药方剂治疗效果的复杂性,代谢组学可以为转录组学和蛋白质组学发生的代谢变化提供数据信息,这些变化反映了影响细胞生理学的遗传、表观遗传和环境因素等。因此,将网络药理学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学相结合,有可能为中药治疗疾病的复杂过程提供全面、系统的理解。Zhao 等^[79]和 Li 等^[80]通过网络药理学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学联用探讨补肺益肾汤治疗慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的机制,网络药理学提示 MAPK1/3、MAPK14、MAPK8 是补肺益肾汤治疗 COPD 的核心靶点,结合转录组学、蛋白组学和代谢组学表明其可通过调节炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子 α 的转录水平和蛋白的表达,进而调节代谢产物亚油酸、二氢- γ -亚油酸、白三烯 B₄ 和前列腺素 E₂ 等,综合分析表明补肺益肾汤治疗 COPD 的机制是通过调节脂质代谢、炎症反应、氧化应激等多种途径发挥作用。Zhao 等^[81]基于网络药理学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学的结果剖析补肺健脾方治疗 COPD 的作用机制,网络药理学发现补肺健脾方的潜在靶点是 ALOX5、PTGS1/2、LTA4H 和 AKR1C3,其可通过调节炎症细胞因子、肥大因子、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等基因进而调控超氧化物歧化酶 1 和谷胱甘肽硫转移酶 P1、髓过氧化物酶等蛋白的表达,代谢组学发现补

肺健脾方可调节代谢产物卵磷脂、亚油酸、9-氧癸基、 γ -亚麻酸等的水平影响花生四烯酸代谢和亚油酸代谢,综合分析,推测其治疗机制与脂质代谢、氧化应激、炎症反应和黏着斑通路有关。多组学联用能够更高效、更全面地揭示疾病的演变机制及为药物的靶向治疗提供可能。

3 结语

组学是一个由整体理念产生的概念,它与“中医整体观”相一致,符合中医药的研究思路,对于阐明中药的作用机制大有益处^[82]。如组学技术的广泛应用为中医药的研究开拓了新的方向。但从目前的研究结果来看,对中药复杂成分的认识还不够。多组学联用在中药治疗疾病方面的研究虽然得到了长足的发展,但研究的深度依然不够,大多是通过检测中药调控相关基因和蛋白质表达或代谢物的变化等,进而推测可能的生物过程和代谢途径。组学的研究不能仅限于单一方面,多组学间应该结合起来综合分析,利于揭示中药在治疗疾病中的作用,为中药治疗疾病提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Moni M A, Liò P. How to build personalized multi-omics comorbidity profiles [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2015, 3: 28.
- [2] 冉冰冰, 梁楠, 孙辉. 组学技术在肿瘤精准诊疗中的应用的研究进展: 从单组学分析到多组学整合 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(12): 1297-1304.
- [3] Jiang Z, Chen Q, Zhang J, et al. Wuda granule, a traditional Chinese herbal medicine, ameliorates postoperative ileus by anti-inflammatory action [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(3): 152605.
- [4] Liu Z Y, Huang J, Liu N N, et al. Molecular mechanisms of increased heart rate in Shenxianshengmai-treated bradycardia rabbits [J]. *Chin Med J*, 2017, 130(2): 179-186.
- [5] Zhang L, Long K, Wang C, et al. Effects of Fusu mixture (Wen-Shen-Qian-Yang Method) on sepsis-induced acute respiratory distress syndrome [J]. *Medicine*, 2020, 99(29): e21066.
- [6] Sutandy F X, Qian J, Chen C S, et al. Overview of protein microarrays [J]. *Curr Protoc Protein Sci*, 2013, doi: 10.1002/0471140864.ps2701s72.
- [7] Yates III J R. A century of mass spectrometry: From atoms to proteomes [J]. *Nat Methods*, 2011, 8(8): 633-637.
- [8] Shiio Y, Aebersold R. Quantitative proteome analysis using isotope-coded affinity tags and mass spectrometry [J]. *Nat Protoc*, 2006, 1(1): 139-145.
- [9] Leng Y, Gao H, Fu X, et al. The efficacy and safety of

- Chinese herbal medicine Shen-Qi Hua-Yu formula in patients with diabetic lower extremity artery disease: Study protocol of a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Medicine*, 2020, 99(3): e18713.
- [10] Wu G S, Li H K, Zhang W D. Metabolomics and its application in the treatment of coronary heart disease with traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(5): 321-330.
- [11] Wu G, Zhang W, Li H. Application of metabolomics for unveiling the therapeutic role of traditional Chinese medicine in metabolic diseases [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 242: 112057.
- [12] Wei Z, Xu C, Liu S, *et al.* Metabonomics study of the effects of traditional Chinese medicine formula Erniaowan on hyperuricemic rats [J]. *J Sep Sci*, 2018, 41(2): 560-570.
- [13] Wang P, Ding S, Sun L, *et al.* Characteristics and differences of gut microbiota in patients with different traditional Chinese medicine syndromes of colorectal cancer and normal population [J]. *J Cancer*, 2020, 11(24): 7357-7367.
- [14] Tang W, Yao X, Xia F, *et al.* Modulation of the gut microbiota in rats by Huguang Qingzhi Tablets during the treatment of high-fat-diet-induced nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7261619.
- [15] Hu J, Huang H, Che Y, *et al.* Qingchang Huashi Formula attenuates DSS-induced colitis in mice by restoring gut microbiota-metabolism homeostasis and goblet cell function [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113394.
- [16] Mattick J S, Makunin I V. Non-coding RNA [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(1): R17-R29.
- [17] 谢丽华, 樊星, 李泽君, 等. 转录组学技术在中药肝毒性研究中的应用 [J]. *中草药*, 2015, 46(10): 1536-1541.
- [18] Shinde V, Stöber R, Nemade H, *et al.* Transcriptomics of hepatocytes treated with toxicants for investigating molecular mechanisms underlying hepatotoxicity [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1250: 225-240.
- [19] Zhang H, Chen Q S, Dahan A, *et al.* Transcriptomic analyses reveal the molecular mechanisms of schisandrin B alleviates CCl₄-induced liver fibrosis in rats by RNA-sequencing [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 309: 108675.
- [20] Zhou Z Y, Xiao Y, Zhao W R, *et al.* Pro-angiogenesis effect and transcriptome profile of Shuxinyin formula in zebrafish [J]. *Phytomedicine*, 2019, 65: 153083.
- [21] Jiang L L, Zhao D S, Fan Y X, *et al.* Transcriptome analysis to assess the cholestatic hepatotoxicity induced by *Polygoni Multiflori Radix*: Up-regulation of key enzymes of cholesterol and bile acid biosynthesis [J]. *J Proteomics*, 2018, 177: 40-47.
- [22] Manzoni C, Kia D A, Vandrovcova J, *et al.* Genome, transcriptome and proteome: The rise of omics data and their integration in biomedical sciences [J]. *Brief Bioinform*, 2018, 19(2): 286-302.
- [23] Yao B J, Liu J, Xu D D, *et al.* Dissection of the molecular targets and signaling pathways of Guzhi Zengsheng Zhitongwan based on the analysis of serum proteomics [J]. *Chin Med*, 2019, 14: 29.
- [24] Sun Z W, Li L, Qu J L, *et al.* Proteomic analysis of therapeutic effects of Qingyi pellet on rodent severe acute pancreatitis-associated lung injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109300.
- [25] Tao Z G, Meng X, Han Y Q, *et al.* Therapeutic mechanistic studies of ShuFengJieDu capsule in an acute lung injury animal model using quantitative proteomics technology [J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(11): 4009-4019.
- [26] Lee C L, Wang C M, Kuo Y H, *et al.* IL-17A inhibitions of indole alkaloids from traditional Chinese medicine Qing Dai [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 255: 112772.
- [27] Chen C H, Yao X Q, Xu Y H, *et al.* Dahuang Zhechong Pill suppresses colorectal cancer liver metastasis via ameliorating exosomal CCL2 primed pre-metastatic niche [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111878.
- [28] Wu X, Han X J, Li L L, *et al.* iTRAQ-based quantitative proteomics and target-fishing strategies reveal molecular signatures on vasodilation of Compound Danshen Dripping Pills [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 316: 108923.
- [29] 刘伟, 寇国栋. 代谢组学研究技术及其应用概述 [J]. *生物学教学*, 2018, 43(9): 2-4.
- [30] Zampieri M, Sekar K, Zamboni N, *et al.* Frontiers of high-throughput metabolomics [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2017, 36: 15-23.
- [31] Yi M, Li Q, Zhao Y, *et al.* Metabolomics study on the therapeutic effect of traditional Chinese medicine Xue-Fu-Zhu-Yu decoction in coronary heart disease based on LC-Q-TOF/MS and GC-MS analysis [J]. *Drug Metab Pharmacok*, 2019, 34(5): 340-349.
- [32] Xu T Y, Zhou L, Shi Y Y, *et al.* Metabolomics approach in lung tissue of septic rats and the interventional effects of Xuebijing injection using UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS [J]. *J Biochem*, 2018, 164(6): 427-435.
- [33] Cui H T, Li Y T, Cao M, *et al.* Untargeted metabolomic analysis of the effects and mechanism of nuciferine treatment on rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 858.
- [34] Liu X J, Liu C C, Tian J S, *et al.* Plasma metabolomics of depressed patients and treatment with Xiaoyaosan based on mass spectrometry technique [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 246: 112219.
- [35] 高耀, 李肖, 周玉枝, 等. 代谢组学在逍遥散抗抑郁药理研究中的应用 [J]. *中草药*, 2019, 50(14): 3453-3460.
- [36] Bao Y R, Wang S, Yang X X, *et al.* Metabolomic study of

- the intervention effects of Shuihonghuazi Formula, a Traditional Chinese Medicinal formulae, on hepatocellular carcinoma (HCC) rats using performance HPLC/ESI-TOF-MS [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 198: 468-478.
- [37] Jiang Y, Zou L H, Liu S L, *et al*. GC/MS-based metabonomics approach reveals effects of Xuebijing injection in CLP induced septic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109163.
- [38] Wu J Y, Wang K, Wang X M, *et al*. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases [J]. *Protein Cell*, 2020: 1-14.
- [39] Wang J, Zhang C L, Guo C M, *et al*. Chitosan ameliorates DSS-induced ulcerative colitis mice by enhancing intestinal barrier function and improving microflora [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): E5751.
- [40] Picardo S L, Coburn B, Hansen A R. The microbiome and cancer for clinicians [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 141: 1-12.
- [41] Amit Roy S R. Molecular markers in phylogenetic studies-A review [J]. *J Phylogenetics Evol Biol*, 2014, doi:10.4172/2329-9002.1000131.
- [42] Pace N R. A molecular view of microbial diversity and the biosphere [J]. *Science*, 1997, 276(5313): 734-740.
- [43] Zhang S B, Lin L, Liu W, *et al*. Shen-Ling-Bai-Zhu-San alleviates functional dyspepsia in rats and modulates the composition of the gut microbiota [J]. *Nutr Res*, 2019, 71: 89-99.
- [44] You Y, Luo L, You Y Y, *et al*. Shengmai Yin formula modulates the gut microbiota of spleen-deficiency rats [J]. *Chin Med*, 2020, 15(1): 114.
- [45] Cao Y, Jiang C H, Jia Y S, *et al*. Letrozole and the traditional Chinese medicine, Shaofu Zhuyu decoction, reduce endometriotic disease progression in rats: A potential role for gut microbiota [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 3687498.
- [46] Liu S Y, Yan H, Liu Y, *et al*. Zhidai Decoction inhibits cervical cancer through regulation of vaginal microbiota [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8940582.
- [47] Liu P, Bian Y F, Liu T L, *et al*. Huai Hua San alleviates dextran sulphate sodium-induced colitis and modulates colonic microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 259: 112944.
- [48] Sun Z M, Li J X, Dai Y, *et al*. Indigo Naturalis alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in rats via altering gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 731.
- [49] Zhang Z C, Cao H Y, Shen P, *et al*. Ping Weisan alleviates chronic colitis in mice by regulating intestinal microbiota composition [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 255: 112715.
- [50] Long C X, Shao H Q, Luo C Y, *et al*. Bacterial diversity in the intestinal mucosa of dysbiosis diarrhea mice treated with qiweibaizhu powder [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020, 2020: 9420129.
- [51] Lang R, Wang X H, Li A F, *et al*. Effects of Jian Pi Qu Shi Formula on intestinal bacterial flora in patients with idiopathic membranous nephropathy: A prospective randomized controlled trial [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2020, 6(2): 124-133.
- [52] 郭非非. 整合多组学数据的遗传调控研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [53] Liu X, Wang Q, Cui Y R, *et al*. In-depth transcriptomic and proteomic analyses of the hippocampus and cortex in a rat model after cerebral ischemic injury and repair by Shuxuetong (SXT) Injection [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112362.
- [54] Jia D, Zhang C Z, Qiu Y, *et al*. Cardioprotective mechanisms of salvianic acid A sodium in rats with myocardial infarction based on proteome and transcriptome analysis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(12): 1513-1522.
- [55] Lin L L, Hsia C R, Hsu C L, *et al*. Integrating transcriptomics and proteomics to show that tanshinone II_A suppresses cell growth by blocking glucose metabolism in gastric cancer cells [J]. *BMC Genomics*, 2015, 16: 41.
- [56] Dong S, Cai F F, Chen Q L, *et al*. Chinese herbal formula Fuzheng Huayu alleviates CCl₄-induced liver fibrosis in rats: A transcriptomic and proteomic analysis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(6): 930-941.
- [57] Li M, Shu X B, Xu H C, *et al*. Integrative analysis of metabolome and gut microbiota in diet-induced hyperlipidemic rats treated with berberine compounds [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 237.
- [58] Gong S Q, Ye T T, Wang M X, *et al*. Traditional Chinese medicine formula *Kang Shuai Lao pian* improves obesity, gut dysbiosis, and fecal metabolic disorders in high-fat diet-fed mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 297.
- [59] Shao J, Liu Y, Wang H, *et al*. An integrated fecal microbiome and metabolomics in T2DM rats reveal antidiabetes effects from host-microbial metabolic axis of EtOAc extract from *Sophora flavescens* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1805418.
- [60] Zhao X Q, Guo S, Lu Y Y, *et al*. *Lycium barbarum* L. leaves ameliorate type 2 diabetes in rats by modulating metabolic profiles and gut microbiota composition [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109559.
- [61] Xiao S W, Liu C, Chen M J, *et al*. *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* ameliorate glycolipid metabolism of type 2 diabetic rats by modulating gut microbiota and its metabolites [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(1): 303-317.
- [62] Liu F, Sun Z L, Hu P, *et al*. Determining the protective

- effects of Yin-Chen-Hao Tang against acute liver injury induced by carbon tetrachloride using 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 174: 567-577.
- [63] Wen Z Q, He M Z, Peng C Y, *et al.* Metabolomics and 16S rRNA gene sequencing analyses of changes in the intestinal flora and biomarkers induced by *Gastrodia-uncaria* treatment in a rat model of chronic migraine [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1425.
- [64] Cheng D, Chang H S, Ma S Y, *et al.* Tiansi liquid modulates gut microbiota composition and Tryptophan-Kynurenine metabolism in rats with hydrocortisone-induced depression [J]. *Molecules*, 2018, 23(11): E2832.
- [65] Piao S H, Zhu Z Q, Tan S Y, *et al.* An integrated fecal microbiome and metabolome in the aged mice reveal anti-aging effects from the intestines and biochemical mechanism of Fufang Zhenshu Tiaozhi (FTZ) [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109421.
- [66] Zhang Y, Lou J W, Kang A, *et al.* Kansuiphorin C and Kansuinin A ameliorate malignant ascites by modulating gut microbiota and related metabolic functions [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112423.
- [67] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [68] Zhang W N, Li A P, Qi Y S, *et al.* Metabolomics coupled with system pharmacology reveal the protective effect of total flavonoids of *Astragali Radix* against adriamycin-induced rat nephropathy model [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 158: 128-136.
- [69] Zhai Y Y, Xu J, Feng L, *et al.* Broad range metabolomics coupled with network analysis for explaining possible mechanisms of Er-Zhi-Wan in treating liver-kidney Yin deficiency syndrome of traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 234: 57-66.
- [70] Pan L, Li Z, Wang Y, *et al.* Network pharmacology and metabolomics study on the intervention of traditional Chinese medicine Huanglian Decoction in rats with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112842.
- [71] Guo Q, Niu W L, Li X J, *et al.* Study on hypoglycemic effect of the drug pair of *Astragalus Radix* and *Dioscoreae Rhizoma* in T2DM rats by network pharmacology and metabonomics [J]. *Molecules*, 2019, 24(22): E4050.
- [72] Zhang Z Y, Yi P J, Yang J J, *et al.* Integrated network pharmacology analysis and serum metabolomics to reveal the cognitive improvement effect of Bushen Tiansui formula on Alzheimer's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112371.
- [73] Pang H Q, Yue S J, Tang Y P, *et al.* Integrated metabolomics and network pharmacology approach to explain possible action mechanisms of Xin-Sheng-Hua granule for treating Anemia [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 165.
- [74] Zhang Y, Gao J, Zhang Q, *et al.* Interpretation of *Euphorbia kansui* stir-fried with vinegar treating malignant ascites by a UPLC-Q-TOF/MS based rat serum and urine metabolomics strategy coupled with network pharmacology [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): E3246.
- [75] Liu X W, Tang C L, Zheng H, *et al.* Investigation of the hepatoprotective effect of *Corydalis saxicola* Bunting on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats by ¹H-NMR-based metabonomics and network pharmacology approaches [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 159: 252-261.
- [76] Wang D, Li R S, Wei S Z, *et al.* Metabolomics combined with network pharmacology exploration reveals the modulatory properties of *Astragali Radix* extract in the treatment of liver fibrosis [J]. *Chin Med*, 2019, 14: 30.
- [77] Zuo J, Wang X, Liu Y, *et al.* Integrating network pharmacology and metabolomics study on anti-rheumatic mechanisms and antagonistic effects against methotrexate-induced toxicity of Qing-Luo-Yin [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1472.
- [78] Cheng Y G, Liu Y, Tan J Y, *et al.* Integrated serum metabolomics and network pharmacology approach to reveal the potential mechanisms of withanolides from the leaves of *Datura metel* L. on psoriasis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 186: 113277.
- [79] Zhao P, Li J S, Yang L P, *et al.* Integration of transcriptomics, proteomics, metabolomics and systems pharmacology data to reveal the therapeutic mechanism underlying Chinese herbal Bufe Yishen formula for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5247-5257.
- [80] Li J, Zhao P, Yang L, *et al.* System biology analysis of long-term effect and mechanism of Bufe Yishen on COPD revealed by system pharmacology and 3-omics profiling [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25492.
- [81] Zhao P, Yang L, Li J, *et al.* Combining systems pharmacology, transcriptomics, proteomics, and metabolomics to dissect the therapeutic mechanism of Chinese herbal Bufe Jianpi formula for application to COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 553-566.
- [82] Qiu S, Zhang A H, Sun H, *et al.* Overview on metabolomics in traditional Chinese medicine [J]. *World J Pharmacol*, 2014, 3(3): 33-38.