

• 综 述 •

代谢组学技术在中药复方配伍规律研究中的应用

王 杰¹, 隗鑫瞳¹, 陈 威², 吕燕慧¹, 魏艳平¹, 祖先鹏^{2*}, 张秀云^{1*}

1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

2. 海军军医大学药学院, 上海 200433

摘 要: 药物配伍是中医遣方用药的主要形式, 中药复方是药物配伍的进一步延伸, 要科学阐明中药复方疗效、优化复方配伍, 单纯针对中药复方化学成分的研究不足以讲清复方配伍规律及其基本药效与作用机制。中药复方作为一个整体, 应通过复方作用于机体和机体所处的整体反应来判定其疗效, 进而优化复方配伍。代谢组学通过分析机体相关代谢簇和代谢网络的时序变化, 阐明药味及复方的疗效, 进而解析复方配伍规律。单味药是配伍的基础, 药对是配伍最基本的形式, 方剂是复方临床应用的最主要形式。综述了近年来代谢组学在“四气五味”“七情合和”和“君臣佐使”配伍理论中的应用研究, 从性味、药对、复方等不同层次对中药复方配伍进行系统性评价, 分析中药复方配伍规律, 有助于指导中药复方临床用药以及新复方的研制。

关键词: 代谢组学; 复方配伍; 四气五味; 七情合和; 君臣佐使

中图分类号: R283.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)05-1528-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.05.029

Application on metabolomics techniques in compatibility law of traditional Chinese medicine formulae

WANG Jie¹, WEI Xin-tong¹, CHEN Wei², LYU Yan-hui¹, WEI Yan-ping¹, ZU Xian-peng², ZHANG Xiu-yun¹

1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: Drug compatibility is the main form of dispatching prescription in traditional Chinese medicine (TCM), and TCM formula is the further extension of drug compatibility. In order to scientifically clarify the efficacy and optimize the drug compatibility, investigations on chemical components of TCM formula alone are not enough to explain the compatibility law, efficacy and mechanism of action of TCM formula. As a whole, TCM formula should be used to determine the synergistic effects by acting on the body and the body's overall response, so as to optimize the compatibility of TCM formula. Metabolomics could clarify the drug flavors, activities and compatibility laws of TCM formula by analyzing the time-series changes of related metabolic clusters and network of the body. Single TCM is the basis of compatibility, and drug pair is the most basic form of compatibility, and prescription is the most important form of clinical application. Application of metabolomics in the compatibility theories of “four natures and five flavors”, “seven ways of compatibility” and “king, minister, assistant and guide” were reviewed in this paper, and compatibility of TCM formula was systematically evaluated from different levels, such as drug flavors, drug pairs and TCM formula, and compatibility law of TCM formulae was analyzed, in order to guide the clinical application of TCM formulae and development of new TCM formulae.

Key words: metabolomics; formula compatibility; four natures and five flavors; seven ways of compatibility; king, minister, assistant and guide

收稿日期: 2021-08-24

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2019YFC1711000); 国家自然科学基金资助项目 (82004215); 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项 (20204Y0326)

作者简介: 王 杰 (1996—), 男, 硕士研究生。E-mail: cyan0880@163.com

*通信作者: 祖先鹏, 男, 讲师。E-mail: zuxianpeng@163.com

张秀云, 女, 副教授。E-mail: zhangxiuyunsh@163.com

中药拥有数千年的历史传承，对于各种复杂疾病的预防与治疗具有自身独特的优势。中药复方在辨证立法的基础上，按照“四气五味”“七情合和”和“君臣佐使”等药性及配伍理论构建出复杂的“组方系统”，进而发挥多组分、多靶点的治疗作用，是对机体生化网络的整体调控^[1]。然而，由于中药复方中活性成分繁杂、各成分间协同拮抗、中药复方系统与病证机体之间“系统与系统”的相互作用等因素，使得复方效应机制存在复杂的非线性特征，难以通过现代生物医学的方法科学、客观地诠释复方配伍产生的整体疗效和协同效应^[2]。这严重制约了中药复方研究的深度和广度，限制了中药现代化的进程及国际市场竞争力。

代谢物变化作为机体终端信息表达的体现，中药复方对“方证对应”机体的疗效必然涉及对紊乱失调代谢网络的纠正和调节^[3]。而代谢组学作为一门探究机体在生理或病理状态下代谢产物及代谢轨迹时序性规律的技术，采用“自上而下”的策略，借助核磁共振技术（NMR）、液相色谱-质谱联用技术（LC-MS）、气相色谱-质谱联用技术（GC-MS）等现代分析技术，对体液、组织、细胞中相对分子质量<1000 的内源性小分子代谢物（脂质、氨基酸、核糖酸等）进行定性和定量分析，通过代谢组学数据库（HMDB、KEGG、Metlin 等）对相关代谢簇信息进行整合，以监测生命系统中代谢网络的动态变化，从机体代谢角度研究疾病或药物干预导致的机

体变化^[4]。代谢组学是一种可用于发现疾病生物标志物以及探索生命系统与药物之间复杂效应关系的有效工具。因此，其不仅能研究中药复方药效成分在体内的变化，更重要的是探究复方干预下的作用靶点和代谢网络调控机制，有助于揭示相应药物效应机制，从“系统-系统”的层次揭示中药复方的配伍规律和效应机制^[5]。在保障复方疗效的基础上，在单味药、药对、复方等不同层次上探索中药复方配伍与相关靶点和效应机制的量效关系，完成对中药复方配伍的筛选和优化^[6]。代谢组学与中医整体观思想相吻合，适用于评价不同复方配伍对机体的生物学效应，揭示其配伍规律。近年来，代谢组学也已被广泛应用于中医药的各个领域，包括疾病研究、药物研发、药物质量控制、安全性评价等^[7-9]。

复方配伍是根据不同疾病阶段，不同证型，有选择地将不同功效药物两两或 2 种以上相结合。单味药是配伍的基础，药对是配伍最基本的形式，方剂是复方临床应用的最主要形式，而代谢组学将机体内的内源性代谢物或生物标志物群作为指标，对比分析服用不同复方配伍方案下的相应复方活性成分和机体内源性代谢物的时效变化过程，进而完成对中药复方配伍方案的筛选，确定中药复方的“量-时-效”关系，明晰复方配伍原则^[10]（图 1）。本文主要对近年来代谢组学在中药复方配伍规律“四气五味”“七情合和”和“君臣佐使”中的应用进展进行综述。

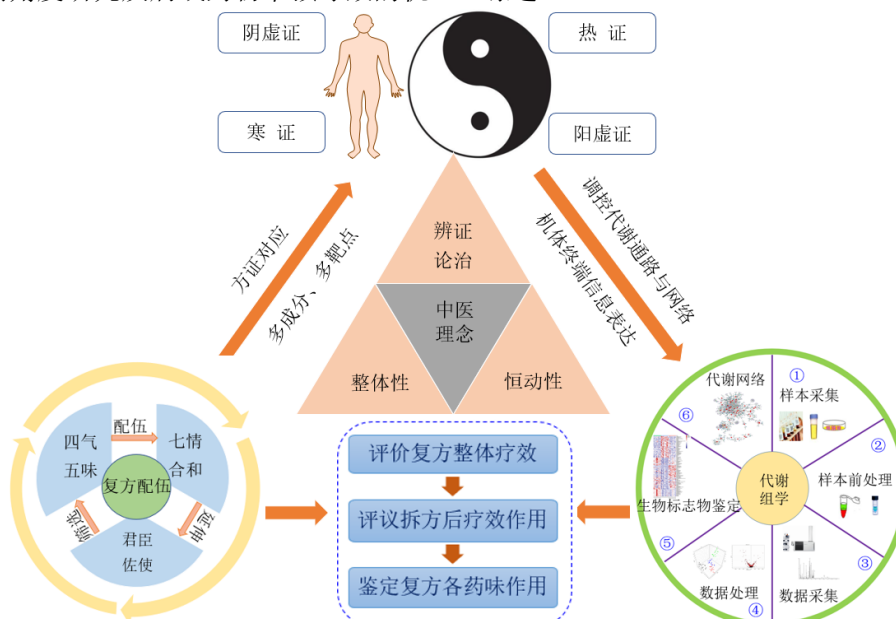


图 1 代谢组学——现代生物技术与传统中药复方配伍理论连接的桥梁

Fig. 1 Metabolomics: a bridge between modern biotechnology and compatibility theory of traditional Chinese medicine formulae

1 在“四气五味”理论中的应用

“四气五味”理论是中药药性理论的基础，是中药组方的重要依据^[11]。《汤液本草》制方之法中曾提及“夫药有寒热温凉之性，酸苦辛咸甘淡之味，各有所能，不可不通也”。但早期“四气五味”理论的研究仅通过感官对中药作用人体后的反应对中药疗效进行辨别，缺乏科学、客观的诠释。基于现有的技术已知每味中药中含有几十甚至上万种化学成分，但仍无法代表其整体，而且中药经过不同炮制方法后其药效成分也会随之改变^[12]，这也对科学解释中药的“四气五味”理论提出了更严峻的挑战。

寒与热、温与凉是两两相互对立的 4 种药性，《素问·五常政大论》曾提出“治热以寒，温而行之；治寒以热，凉而行之”的理论，运用代谢组学通过表征证候及中药作用后特异性生物标志群的变化，对传统“四气五味”理论中“寒者热之，热者寒之”进行诠释。王东琴等^[13]以发热大鼠为对象，采用代谢组学技术研究狭叶柴胡的解热作用机制，借助 GC-MS 技术研究发现大鼠血浆代谢物中与发热相关的 17 个潜在生物标记物，并发现不同剂量狭叶

柴胡均能通过酶抑制作用、神经递质等途径发挥作用，深入阐释了狭叶柴胡辛行苦泄，解表祛邪，微寒善于退热的解热机制。孟宪生等^[14]运用代谢组学技术研究热性中药川芎治疗寒凝证的作用机制，应用超高效液相色谱-电喷雾-飞行时间质谱（UPLC-Q-TOF-MS）、Markerlynx 软件、主成分分析法等手段分析寒凝气滞血瘀大鼠血浆代谢物，得到了二氢神经鞘氨醇、油酰甘油磷酸酯胆碱等 8 种寒凝血瘀证潜在生物标志物，根据差异代谢物证实川芎可能是通过影响磷脂酰胆碱代谢途径，使血瘀症状减缓，在巩固血瘀证病因病机认识的同时，阐明热性中药川芎干预寒凝血瘀气滞证的作用机制。代谢组学通过揭示中药性味与相应证候模型之间的作用，筛选出中药调节的代谢通路和潜在生物标记物，有利于正确指导中药在临床的运用，探究性味合参中药的气味配合规律（表 1~3）。同时，同一药材也具有寒热不同的药性部位，当其作用于不同证候模型时所引起的代谢网络纠正也不尽相同。如郁金、姜黄均治疗黄疸^[15]，前者治疗湿热黄疸，而后者治疗湿寒黄疸。前者引起甘氨酸、苯丙氨酸、甘油、半乳

表 1 代谢组学技术在中药“四气”理论研究中的应用

Table 1 Application of metabolomics techniques in “four natures” theory of traditional Chinese medicine

中药	性味	证候/疾病	药物干预后代谢物变化	代谢途径	文献
柴胡	味苦、微寒	热证	不同剂量均显著下调 3-羟基丁酸、 γ -氨基丁酸、亚油酸、谷氨酸、甘油等 8 种代谢物，上调葡萄糖	调节酶抑制作用、神经递质、糖脂代谢、氨基酸及能量代谢等	13
郁金	味苦、辛，性寒	湿热黄疸	干预异常的甘氨酸、苯丙氨酸、甘油、半乳糖、甘露糖、油酸、亚油酸代谢	调节蛋白质代谢、糖代谢、脂肪代谢	15
黄芩	味苦，性寒	肺热证	D-12-前列腺素 J2、吡啶酚硫酸盐、 $C_6H_{16}N_{10}O$ 、 $C_{20}H_{20}O_2Cl$ 、 $C_6H_{13}NO_3S_3$ 、 $C_9H_{18}O_2S_3$ 6 种代谢物发生显著变化	调节类花生酸类物质代谢、肠道菌群代谢	16
苦豆草	味苦，性寒	大肠湿热证	溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酸、甘油二酯、牛磺酸等 9 种差异代谢物发生显著回调	调节甘油磷脂代谢、牛磺酸和亚牛磺酸代谢、色氨酸代谢等 5 条代谢路径	17
龙胆	味苦，性寒	寒证	上调葡萄糖、氨基酸、2-羧基戊二酸、柠檬酸和琥珀酸盐；下调牛磺酸、氮氧三甲胺、肌酸酐和十二烷酸酯类	三羧酸循环能量代谢、脂肪代谢、糖酵解途径受阻	18
玄参	味甘、苦，咸，性寒	阴虚火旺证	显著下调 5-羟吡啶乙酸、胸苷、左旋多巴、环磷酸腺苷、雌酮；上调脯氨酸二甲内盐	调节色氨酸代谢、嘧啶代谢、酪氨酸代谢、嘌呤代谢和甾体激素类生物合成	19
川芎	味辛、微苦，性温	寒凝血瘀证	N-甲基花生四烯酰胺、二氢神经鞘氨醇、N-丙基花生四烯酰胺、油酰甘油磷酸酯胆碱等 8 种差异代谢物显著回调	调节脂质代谢（包括磷脂、脂肪酸代谢、磷脂酰胆碱代谢）	14
姜黄	味苦、辛，性温	寒湿黄疸	干预异常的乙二酸，丙氨酸，苏氨酸、脯氨酸、半乳糖、柠檬酸等代谢物	调节蛋白质代谢、糖代谢、脂肪代谢	15
人参	味微苦、甘，性温	冷应激	甘氨酸、谷氨酰胺、异柠檬酸、乌头酸、烟酸盐、天冬氨酸、柠檬酸等代谢物发生不同程度的变化	调节儿茶酚胺、糖皮质激素、三羧酸循环、色氨酸等代谢途径	20

表 2 代谢组学技术在中药“五味”理论研究中的应用

Table 2 Application of metabolomics techniques in “five flavors” theory of traditional Chinese medicine

中药	药味	功效	证候/疾病	药物干预后代谢变化	代谢途径变化	文献
吴茱萸	辛味	散寒止痛、降逆止呕	虚寒呕吐	对反式油酸、2-甲基马尿酸、甲基戊酸、4-羟基苯乙酸等 34 种差异代谢物均有不同程度调节	调节氨基酸代谢、脂肪酸代谢和柠檬酸代谢	21
黄连	苦味	清热燥湿、泻火解毒	自发性高血压	调节脂肪酸、硬脂酸、血栓素、磷脂酰胆碱、肾上腺素和磷脂酰乙醇胺等 10 种差异代谢物	调节磷脂代谢、脂肪酸代谢、氨基酸代谢和花生四烯酸代谢	22
山楂	酸味	消食健胃、行气散瘀	心肌缺血	下调马尿酸盐、二甲氧基安菲他、甘氨酸、柠檬酸，上调氧化三甲胺、肌酐	调节钙超载、氧化应激、三羧酸循环	23
血竭	咸味	活血化瘀、生肌敛疮	血瘀证	调节紊乱的乳酸、D-3-羟基丁酸、缬氨酸、异亮氨酸、肌酐、赖氨酸、谷氨酰胺、柠檬酸代谢	调节能量代谢、 γ -谷氨酰循环、氧化应激等代谢通路	24
川牛膝	甘味	逐瘀通经、引血下行	类风湿关节炎	调节棕榈酰乙醇酰胺、一磷酸腺苷、硬脂酸、棕榈酸、胞苷、一磷酸尿嘧啶、皮质醇等 19 个生物标记物	调节嘌呤代谢、脂肪酸代谢、嘧啶代谢和类固醇激素代谢等途径	25

表 3 代谢组学技术在复方配伍“四气五味”理论研究中的应用

Table 3 Application of metabolomics techniques in theory of “four natures and five flavors” in compatibility of traditional Chinese medicine compound

复方	性味配伍	功效	疾病	药物干预后代谢物变换	代谢途径变化	文献
附子甘草汤	辛甘配伍	辛甘化阳、祛风除湿	类风湿关节炎	调节马尿酸、对甲酚葡萄糖醛酸、犬尿酸、7-甲基鸟嘌呤、3-羟基邻氨基苯甲酸等 26 种差异代谢物	对苯丙氨酸代谢、三羧酸循环、脂肪酸代谢、色氨酸代谢等 8 条代谢途径有较好的调节作用	26
半夏泻心汤	辛苦甘配伍	辛开苦降、降逆消痞	慢性萎缩性胃炎	对 8-氯茶碱、尿刊酸、高香草酸、肌苷、鸟嘌呤、左旋谷氨酸等 21 种代谢物调节作用显著。	显著调节氮素代谢、嘌呤代谢、组氨酸代谢、谷胱甘肽代谢、酪氨酸代谢等 7 条代谢途径	27
左金丸	辛苦配伍	辛开苦降、清泻肝火	慢性萎缩性胃炎	调节胆碱、L-苏氨酸、羟基丙酮酸、肌酸、牛磺酸等 10 种代谢产物	调节牛磺酸和亚牛磺酸、乙醛酸和二羧酸代谢、甘油磷脂代谢等 8 条代谢途径	28
补中益气汤	甘苦配伍	补脾胃、升举阳气	脾虚型胃肠动力障碍	调节色氨酸、谷氨酰胺、磷脂胆碱、牛磺酸等 14 种代谢标志物	调节谷氨酰胺代谢、初级胆汁酸合成、饱和脂肪酸合成、氨基酸代谢	29
真武汤	辛酸配伍	酸敛益阴、柔筋止痛	肾纤维化	调节二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸、棕榈酸、亚油酸、硬脂酸、花生四烯酸等 15 种潜在生物标记物	调节花生四烯酸、亚油酸、甘油磷脂和脂肪酸合成等途径	30
芍药甘草汤	酸甘配伍	酸甘化阴、调和肝脾	过敏性哮喘	调节精氨酸、甘氨酸、乳酸、肌酸、二甲基精氨酸等 12 种代谢物	调节脂肪酸代谢、三羧酸循环、戊糖磷酸途径、苯丙氨酸代谢等代谢通路	31
参附强心丸	辛温配伍	益气、回阳、固脱	心力衰竭	调节脯氨酸、胞嘧啶核苷、5-甲基胞苷、4-甲基硫-2-异丁酸等 16 种代谢物	显著调节鞘脂代谢、精氨酸和脯氨酸代谢	32
交泰丸	寒热配伍	交通心肾、清心安神	失眠	显著调节二甲基甘氨酸、牛磺酸和苯乙酰甘氨酸、N-乙酰糖蛋白、丙酮酸等 8 种潜在代谢标志物	调节神经递质、能量代谢和肠道菌群代谢紊乱	33
黄连解毒汤	苦寒配伍	泻火解毒、清热燥湿	糖尿病性脑病	调节谷胱甘肽、半乳糖、左旋肉碱、二十碳五烯酸、溶血性磷脂酰胆碱等 11 种潜在生物标志物	调节甘油磷脂代谢、脂肪酸 β 氧化、亚油酸代谢、葡萄糖代谢和谷胱甘肽代谢	34
四逆汤	辛热配伍	温中祛寒、回阳救逆	心肌损伤	调节熊去氧胆酸、鼠去氧胆酸、鼠李酸、溶血磷脂酰胆碱等 15 个潜在的生物标志物	调节氨基酸代谢、糖代谢、脂质代谢和胆汁酸代谢	35

糖、甘露糖和油酸亚油酸含量显著下降,而后者导致乙二酸、半乳糖、柠檬酸、苹果酸和甘露糖含量显著上升,苯丙氨酸、丙氨酸、苏氨酸和脯氨酸含量显著下降。吴宏伟^[15]采用代谢组学的方法,比较了不同寒、热模型(寒湿黄疸、湿热黄疸)的差异代谢标志物,确定了不同寒热证候发病背后复杂的代谢紊乱机制,从单胺类神经递质差异代谢物的角度,对姜黄、郁金寒热药性的异同进行了一定的揭示。

2 在“七情和合”理论中的应用

不同功效中药药味经过配伍形成治病诊疗的方剂,两两配伍的中药药对是中药配伍的基本单元,而源自《神农本草经》的“七情和合”理论作为中药配伍的纲领,指导着中药临床应用,与病因学的“七情”截然不同,其是指单行、相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反 7 种中药相互配伍之后的不同作用效果,即对不同药物配伍后增效减毒或减效增毒进行诠释^[36]。药对作为 2 味药配伍的复方,与单味药相比,其往往具有更多的活性成分。同时,部分成分还会发生拮抗、协同,或又拮抗又协同的相互作用,这就导致单纯的单味药有效成分的简单加和,无法阐明一些中药药对的作用机制和配伍原则。而代谢组学将单味药与药对中的多种有效成分视为一个有机整体,通过对不同“方证对应”机体代谢状态的直观绘制以及潜在标记物的探索,提供了一种可视化的手段和相对定量的方法来评价中药及药对的疗效,分析起主次作用的作用靶点和代谢途径,研究药对整体协同的治疗作用,分析配伍规律,避免了单纯研究化学成分的局限性。

2.1 单行

单行在《本草蒙筌》有云:“不与诸药共剂而独能攻补也”。即单味药无需配伍对某些疾病也足以发挥疗效,如人参补气固血^[37]、当归活血止痛^[38]、黄芩善清肺火^[16]。袁子文等^[38]应用代谢组学鉴定血瘀证大鼠血浆中的潜在生物标志物,识别当归干预前后显著调节的异常代谢物与紊乱代谢网络,研究发现当归通过干预血瘀证大鼠血浆中甘油磷脂代谢、花生四烯酸代谢等 9 条异常代谢途径,发挥其活血化瘀之功效。研究从代谢物水平分析当归活血、补血的作用机制,为当归在血瘀证的临床应用提供了理论依据。

2.2 相须

相须是指 2 种功效相似的药物合用相互增强药效如当归-川芎^[39]、麻黄-桂枝^[40]。Li 等^[39]借助

UPLC-Q-TOF-MS 和模式识别技术,结合代谢组学的方法,构建了当归-川芎及其单味药对溶血性和再生障碍性贫血大鼠的代谢图谱与代谢网络。分析当归-川芎药对配伍前后对再生障碍性贫血大鼠血浆和尿液的代谢影响,发现当归、川芎、当归-川芎药对均能通过回调差异代谢物,干预硫胺素代谢、鞘磷脂代谢等方式发挥其补血、活血、祛瘀的功效,揭示了当归、川芎和当归-川芎不同的造血功效和作用机制,深入阐明了当归-川芎协同互补的养血、活血作用,为全面了解血虚症方剂的配伍规律提供了依据。

2.3 相使

相使是在治疗目的相同的前提下,功效不同的 2 种药物相互配伍,一味药为主,另一味药为辅,主辅结合以增主药功效或降低不良反应。如黄连-黄芩^[41]、麻黄-石膏^[42]。Li 等^[43]采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术分析当归-红药对血虚证大鼠血浆和尿液中代谢物的调节作用,发现单味药和药对对血虚证大鼠花生四烯酸代谢途径中的潜在生物标志物有不同程度的干预作用,并且药对组调节作用最强,从机体代谢变化的角度阐述当归、红花、当归-红花的补血作用及机制,通过代谢组学的方法进一步阐释了当归-红花相使配伍的合理性。

2.4 相畏、相杀

相畏相杀,2 味药配伍,一味药牵制另一味药从而减毒或消除不良反应。其中起制伏作用的药味为相杀关系,受制药味为相畏关系。如甘草-雷公藤^[44]、附子-甘草^[45]。Dong 等^[46]为研究川乌毒性诱导的生化表型扰动和代谢网络紊乱,采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术进行尿液代谢组学分析,鉴定出 17 个与川乌毒性相关的潜在生物标志物,并评价甘草、白芍、干姜联合用药的解毒效果,发现干姜、白芍和甘草均能不同程度干预戊糖和葡萄糖醛酸的相互转化以及丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢等代谢途径,回调川乌毒性生物标志物的水平。表明代谢组学对于评价中药毒性和寻找解毒配伍具有重要意义。

2.5 相恶、相反

相恶,“相恶者,夺我之所能”,即配伍后药味减效甚至失效。如黄芩恶生姜^[47],两者配伍减弱黄芩的功效。相反,两药合用产生不良反应,如甘遂-甘草^[48]、昆布-甘草^[49]。孙润彬等^[49]采用 GC-MS 方法对大鼠血清中内源性代谢物分析发现昆布、甘草与昆布-甘草给药均对代谢有明显影响,且昆布-甘草

与昆布对机体代谢影响相似,通过对肾脏病理组织切片发现联合给药较单味药给药造成更严重的肾脏组织病理异常。从代谢组学的角度科学地阐释了“藻戟荒花俱战草”的配伍禁忌^[49]。代谢组学从体内代

谢物层次分析各药对配伍前后机体内代谢产物、代谢网络的差异,揭示药物七情配伍之间的功效特点,进而客观阐明“七情合和”理论,有利于解释中药药对的干预机制(表 4)。

表 4 代谢组学技术在“七情合和”理论研究中的应用

Table 4 Application of metabolomics in “seven ways of compatibility” theory

中药	七情合和	对应证候/疾病	配伍前代谢变化	配伍后代谢变化	文献
人参	单行	缺血性脑卒中	单味药成方	调节紊乱的氨基酸代谢、能量代谢	37
当归	单行	血瘀证	单味药成方	调节异常的氨基酸、脂质代谢	38
当归-川芎	相须	血虚证	当归、川芎均主要调节硫胺素代谢和鞘脂代谢	主要调节硫胺素代谢和鞘脂代谢,且潜在代谢产物更接近对照组	39
黄柏-知母	相须	前列腺增生	单味药均能调节花生四烯酸代谢,尤其是脂加氧酶和环氧化酶途径受到的干扰	显著回调花生四烯酸代谢中的花生四烯酸、前列腺素、血栓素、白细胞三烯等 10 种代谢物水平,且更接近对照组	50
当归-红药	相使	血虚证	当归、红药均对苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成等代谢途径有不同程度调节作用	对犬尿氨酸、苯丙氨酸、异亮氨酸等 7 种代谢物干预作用更强,更接近于对照组	43
柴胡-白芍	相使	抑郁症	白芍调节苯丙氨酸代谢、花生四烯酸代谢等 4 条途径;柴胡调节鞘脂代谢、苯丙氨酸代谢等 4 条途径	通过调节丝裂原活化蛋白激酶信号通路和花生四烯酸代谢等 5 条关键代谢通路发挥协同作用	51
茯苓-何首乌	相使	肝损伤	何首乌引起的肝损伤导致精氨酸和脯氨酸代谢、初级胆汁酸合成和鞘脂代谢等代谢途径紊乱	调节了精氨酸和脯氨酸代谢、初级胆汁酸合成和鞘脂代谢 3 条代谢途径中的 10 个潜在生物标志物	52
雷公藤-甘草	相畏、相杀	肝损伤	雷公藤内酯干扰机体的能量代谢、色氨酸代谢、卟啉代谢等途径	尿液中色氨酸的水平回调,与空白组更为接近	44
附子-甘草	相畏、相杀	心脏损伤、肝损伤、脾脏损伤	附子干扰机体戊糖、葡萄糖醛酸转换、淀粉和蔗糖代谢、嘌呤代谢等途径	尿液中除黄豆黄苷外其余毒性生物标记物均有明显回调趋势且含量接近正常水平	45
川乌-甘草	相畏、相杀	心脏损伤、神经损伤	川乌引起戊糖和葡萄糖醛酸相互转化、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢等紊乱	导致 5-羟基-6-甲氧基吡咯葡萄糖醛酸、4,6-二羟基喹啉、7-脱氢孕烯醇酮等 17 种代谢物显著回调	46
川乌-白芍	相畏、相杀	心脏损伤、神经损伤	川乌引起戊糖和葡萄糖醛酸相互转化、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢等紊乱	导致 L-苯丙氨酰基-L-羟基脯氨酸,腺苷琥珀酸, GDP-L-岩藻糖等 17 种代谢物显著变化	46
川乌-干姜	相畏、相杀	心脏损伤、神经损伤	川乌引起戊糖和葡萄糖醛酸相互转化、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢等紊乱	导致 3-甲基二氧基吡咯、L-苯丙氨酰基-L-羟基脯氨酸,腺苷琥珀酸、GDP-L-岩藻糖等 17 种代谢物显著变化	46
雷公藤-三七	相畏、相杀	肝损伤	雷公藤干扰三羧酸循环、葡萄糖代谢、脂肪酸代谢等途径	药对配伍后富马酸、柠檬酸盐、磷酸等 9 种与肝脏毒性相关的潜在生物标志物变化明显小于雷公藤组	53
甘遂-甘草	相反	肾脏损伤	甘遂引起机体能量代谢、氨基酸代谢和脂代谢紊乱	甘遂-甘草(1:4)配伍仅引起胆碱、磷酸胆碱和苯丙氨酸减少,能够有效缓解甘遂的毒性作用	48
昆布-甘草	相反	肾脏损伤	昆布影响三羧酸循环、脂肪酸代谢、糖类代谢	合煎给药组与昆布组对机体代谢影响相似,但造成大鼠肾脏组织更明显的病理异常	49

3 在“君臣佐使”理论中的应用

方剂配伍是按照“君臣佐使”的主次原则，将功效不同的群药整合成一个严密有效的有机整体，从而提高药物疗效，减轻不良反应。“君臣佐使”理论与“七情合和”理论有着紧密的联系，是七情配伍的延伸与拓展^[54]。目前，对中药复方配伍规律的揭示多采用复方拆方的方法，将复方拆去一味或几味中药以观察药效变化^[55]。该方法虽然一定程度上阐明了配伍的合理性，但因为方剂成分复杂且具有时效性，以及机体与药物的相互作用，使得传统的复方拆方方法破坏原方剂配伍产生的整体性^[56]。而

代谢组学通过跟踪和揭示中药复方配伍过程中机体相关代谢标志物的组成变化，研究机体失调代谢网络的纠正和调节过程，借助代谢组学的方法将不同配伍复方的作用靶点、途径、调控网络等生物学信息相整合，从宏观整体参数和微观特异性参数相结合角度入手，比较复方中各功能组分（君、臣、佐、使）与复方协同作用的差异，揭示不同功能组分配伍前后的相关靶点与作用途径，探究其药效物质基础，明确中药复方配伍产生的不同药效作用和代谢网络调节，寻找最佳中药复方配伍方案，尽可能挖掘复方配伍中“药味-量-时-效”规律^[57]（表 5）。

表 5 代谢组学技术在“君臣佐使”理论研究中的应用

Table 5 Application of metabolomics in theory of “king, minister, assistant and guide”

复方	证候/疾病	配伍规律	配伍前代谢变化	配伍后代谢变化	文献
通心络	气虚证	君药：人参	人参组大部分差异标记物向正常组大鼠变化，但对溶血磷脂酰胆碱的调节作用相反	通心络组：大部分差异代谢物向正常组变化且调节更加全面	58
四逆汤	心力衰竭	君药：附子；臣药：生姜；使药：甘草	附子组调节亚油酸代谢、鞘脂代谢、甘油磷脂代谢、乙醛酸和二羧酸代谢、三羧酸循环和花生四烯酸代谢；生姜组调节亚油酸代谢、花生四烯酸代谢、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢、鞘脂代谢和嘌呤代谢；甘草组调节乙醛酸和二羧酸代谢以及嘌呤代谢	四逆汤组显著逆转紊乱的亚油酸代谢、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成、花生四烯酸代谢等 12 条代谢途径	59
补中益气汤	脾气虚	佐使药：升麻、柴胡	升麻加量组与去升麻柴胡组调节 3 大物质代谢，未调节能量代谢	补中益气汤组调节修正能量代谢、糖代谢、脂肪代谢、氨基酸代谢	60
当归四逆汤	寒凝血瘀	君药：当归、肉桂；臣药：细辛、白芍；佐药：通草、甘草、大枣	君药组调节 7-羟基-3-氧代胆酸、20-羟基二十碳四烯酸、溶血磷脂酰胆碱和花生四烯酸代谢；臣药组调节 7-羟基-3-氧代胆酸、20-羟基二十碳四烯酸、溶血磷脂酸、前列腺素 A2 和 S-D-乳酸代谢；佐药组调节 7-羟基-3-氧代胆酸、前列腺素 A2 和 S-D-乳酸谷胱甘肽代谢	当归四逆汤组回调花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢、胆汁酸生物合成和丙酮酸代谢 4 条途径中的 9 个差异代谢物	61
六味地黄丸	肾阴虚证	熟地黄、山萸肉、山药 3 药配伍为三补方，泽泻、牡丹皮、茯苓配伍为三泻方	三补、三泻方组对尿酸、13-羟基十八碳二烯酸、4,6-二羟基喹啉、3-甲基二氧吡啶等 20 种代谢物水平均不同程度地回调	六味地黄丸组代谢谱与对照组大鼠最相似，调节色氨酸、赖氨酸、嘌呤、嘧啶、三羧酸循环等代谢途径	62
交泰丸	消渴病	君药：黄连；佐药：肉桂	黄连组可能影响三羧酸循环某些环节而促进葡萄糖的有氧氧化；肉桂组促进糖的无氧酵解途径	交泰丸组：既调节葡萄糖有氧氧化和糖酵解过程，还抑制糖异生途径	63
黄连丸	消渴病	君药：黄连；臣药：生地黄	黄连组苯甲酸、2,3-二羟基丁酸、氨基丙二酸等 7 个代谢物有显著回调；生地黄组苯甲酸、2,3-二羟基丁酸显著回调	黄连丸组 2,3-二羟基丁酸和核糖酸显著回调	64
双龙方	心肌梗死	君药：丹参；臣药：人参	人参组马尿酸、D-葡萄糖醛酸 1-磷酸等 11 种紊乱代谢物均显著回调；丹参组柠檬酸、6-磷酸葡萄糖等 11 种紊乱代谢物均显著回调	双龙方组马尿酸、柠檬酸、壬烷酸等 11 种紊乱代谢物均显著回调，与单味药相比更偏向于正常组	65

续表 5

复方	证候/疾病	配伍规律	配伍前代谢变化	配伍后代谢变化	文献
参麦方	心肌损伤	君药: 人参; 臣药: 麦冬	人参组显著回调琥珀酰腺苷、氨苯喋啶、二甲基精氨酸、 γ -生育酚代谢; 麦冬组显著回调琥珀酰腺苷、二甲基精氨酸、丁酸甲酯、丙酮酸、 γ -生育酚代谢水平	参麦方组回调脱氧腺苷、琥珀酰腺苷、环磷酸腺苷等 14 种潜在内源标志物	66
柴胡疏肝散	抑郁症	君药: 柴胡; 臣药: 香附、川芎; 佐药: 陈皮、白芍、枳壳; 使药: 甘草	君药调节鞘氨醇、植物鞘氨醇、硒腺苷单半胱氨酸、棕榈酸代谢; 臣药回调植物鞘氨醇、溶血磷脂胆碱、硒腺苷硒代半胱氨酸、棕榈酸代谢; 佐药回调溶血磷脂胆碱、硒腺苷硒代半胱氨酸和棕榈酸代谢; 使药回调鞘氨醇	柴胡疏肝散组通过干预鞘脂代谢、花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢等 5 条代谢途径中的 16 种差异代谢物发挥抗抑郁作用	67
逍遥散	抑郁症	疏肝组: 柴胡, 当归, 白芍, 薄荷 (君臣佐); 健脾组: 白术, 茯苓, 生姜, 甘草 (佐使)	疏肝组显著回调苯丙氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、脯氨酸、丙酸含量水平; 健脾组显著回调乳酸、丙酸、谷氨酸、谷氨酰胺含量水平	逍遥散组显著回调苯丙氨酸、酪氨酸、脯氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、乳酸和丙酸含量水平	68
苓甘五味姜辛汤	寒性哮喘	君药: 干姜	干姜组回调丙酸、甘氨酸、甘露醇、肌醇等大多数代谢物含量水平	全方组调控干姜组代谢物外, 使吡喃葡萄糖 (血清)、苯甲酸、右旋葡萄糖、右旋半乳糖和右旋乳糖 (尿液) 的差异水平正常化	69
黄芩汤	腹泻	君药: 黄芩	黄芩组主要调节甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢途径	黄芩汤组主要调节甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢以及苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成途径	70

君药可理解为是单行的延展应用, 即主病之谓君。如独参汤补气固脱^[37]。戴伟东等^[58]基于超快速液相色谱-离子阱-飞行时间串联质谱 (UFLC-IT-TOF-MS) 的代谢组学方法对过度疲劳模型大鼠血浆进行分析, 评价了通心络和人参对过度疲劳的干预作用, 通过对与过度疲劳相关的生物标记物进行综合分析, 从代谢网络中发现人参与通心络对大部分差异代谢物均具有显著干预作用, 但对溶血磷脂酰胆碱的调节作用相反, 通心络调节更加全面, 阐明了君药、复方对过度疲劳大鼠的不同干预作用, 发现君药人参性能强、药力大的特点, 但仍弱于组方的疗效, 进一步证实组方配伍的合理性。

臣药更侧重于相须相使的配伍运用, 即辅君药, 兼治病。如麻黄汤中, 麻黄-桂枝的君臣相须^[71]; 黄连解毒汤中, 黄连-黄芩的君臣相使^[72]; 四逆汤中附子回阳救逆, 干姜温中散寒, 二者君臣配伍, 奠定方之基石。Zhou 等^[59]采用代谢组学结合计算机系统和 RNA 反转录-cDNA 聚合酶链式扩增结合技术 (RT-PCR), 定量评估不同配伍四逆汤对心力衰竭大鼠的作用功效并阐明其作用机制, 研究发现君

药能显著逆转紊乱的 6 条代谢通路, 臣药能显著逆转紊乱的 5 条代谢通路, 其中亚油酸代谢、鞘脂代谢和花生四烯酸代谢为共同调节的通路, 附子-干姜配伍后能显著逆转苯丙氨酸代谢、色氨酸代谢、三羧酸循环等 10 条紊乱的代谢通路, 配伍后代谢调节更为广泛, 通过构建复方-药味-代谢途径的代谢网络, 对“附子无干姜不热”的君臣协同增效配伍理论进行了一定的科学诠释, 进一步为临床上四逆汤的遣方用药提供了理论依据。

佐药乃是相须、相使、相畏、相杀的灵活运用, 即佐助药, 助长君臣药味的治疗作用。如肾气丸中配伍桂附增强熟地功效^[73], 佐制药, 牵制君臣药味不良反应, 如麻黄汤、麻桂畏炙甘草^[71]。使药是单行的特殊应用, 即用以调和药味, 引导诸药, 如补中益气汤中的升麻、柴胡引导诸药^[60]。Wu 等^[61]以血清代谢谱的整体扰动为指标, 采用 UPLC-Q-TOF-MS 血清代谢组学的方法, 评价血瘀证模型大鼠血清代谢物异常变化以及当归四逆汤和各组分活血化瘀的配伍效果, 发现去除佐使药后无法调节甘油磷脂代谢途径, 通过去除功能组分以保持部分协同作

用的方法,揭示当归四逆汤的整体干预作用以及各组分对活血化瘀功效的贡献。

4 结语与展望

方剂的组成是根据机体的病证、病机、病因等因素,选取不同性味的中药,综合运用七情合和的配伍关系,对不同药味进行协同或拮抗调节,以实现调偏制毒、增效减毒的功效^[71-74]。同时,按照君臣佐使的主次原则,将群药融合成一个协调有序的有机整体。因此,复方具有 2 个典型特点:一是方中各药味可能针对患者的不同环节发挥作用;二是方中各药味地位不同,即君臣佐使之分。只有明晰各药味对整个复方的贡献,才能更好地阐明传统方剂治疗疾病的优势,也有利于治疗各种复杂疾病^[75]。而代谢组学研究中中药复方配伍特点拥有以下优势:(1)代谢组学检测的物质种类比其他组学所测种类少,无需建立全基因测序的庞大数据库;(2)代谢物在不同的生物样本中种类基本一致,其研究技术相对更通用,检测结果更简洁明了;(3)代谢组学整体、无创、动态的特点能够更好的反应不同中药配伍时对“方证对应”机体的修复和调节作用;(4)代谢物能有效地反映出中药干预下基因和蛋白表达的微小变化,易于检测。中医治病的基本原则在于“证千变,药亦千变”,而代谢组学通过检测代谢网络扰动情况,定量评估不同配伍方案对发挥药效的特定机体内环境的影响,既能揭示“证”的实质,又有助于揭示各药物配伍前后的作用机制。

尽管代谢组学在中药复方配伍研究中有较大的优势,但仍面临着许多挑战。首先,不同造模方式会引起不同代谢物变化。其次,同种药材的不同药用部位,不同配伍比例,不同炮制方法等也会引起不同的代谢物调节。最后,代谢组学研究筛选得到的代谢物和代谢通路数量较少,影响检测结果因素较多,易出现假阳性、假阴性等情况。但代谢组学能与多学科(中药药理学-网络药理学-肠道菌群等)相结合,从多角度(方-证-效)、多层次(性味-七情和合-君臣佐使),建立中药复方配伍的研究方法,在保证中药复方整体疗效的基础上,解析各组分对全方的贡献,挖掘中药复方配伍规律内涵,为优化复方的临床应用提供了参考,也为今后创造新的中药复方提供了思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李海英,贺鹏,贺玉婷,等. 中药复方配伍研究的关键

问题及超分子化学解决对策 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2757-2762.

[2] 苏桃,陆兔林,毛春芹,等. 代谢组学与中医药现代化研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 247-250.

[3] Wang X J, Zhang A H, Sun H, *et al.* Discovery and development of innovative drug from traditional medicine by integrated chinmedomics strategies in the post-genomic era [J]. *Trac Trends Anal Chem*, 2016, 76: 86-94.

[4] Wishart D S. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1819-1875.

[5] Han Y, Sun H, Zhang A, *et al.* Chinmedomics, a new strategy for evaluating the therapeutic efficacy of herbal medicines [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107680.

[6] 吴漂女,周伟,齐炼文. 代谢组学技术在中药有效性和毒性机制研究中的应用进展 [J]. 医药前沿, 2019, 9(12): 5-6.

[7] Duan D D, Wang Z, Wang Y Y. New omic and network paradigms for deep understanding of therapeutic mechanisms for Fangji of traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(6): 903-905.

[8] Ren J L, Sun H, Dong H, *et al.* A UPLC-MS-based metabolomics approach to reveal the attenuation mechanism of Caowu compatibility with Yunnan Baiyao [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(16): 8926-8933.

[9] Lu X, Xiong Z, Li J, *et al.* Metabonomic study on “Kidney-Yang Deficiency syndrome” and intervention effects of *Rhizoma Drynariae* extracts in rats using ultra performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry [J]. *Talanta*, 2011, 83(3): 700-708.

[10] 王桐生,谢鸣. 代谢组学与中医药现代研究 [J]. 中医杂志, 2006, 47(10): 723-725.

[11] 王宇阳,马放,占永立. 从《伤寒杂病论》中治疗肾病的经方诠释中药四气五味理论 [J]. 中医杂志, 2019, 60(5): 366-369.

[12] 杜亚朋,王美,李璐遥,等. 基于化合物稳定性探讨炮制对含环烯醚萜类成分中药药性及功效影响的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(16): 5039-5051.

[13] 王东琴,李晓伟,张福生,等. 基于 GC-MS 代谢组学技术的狭叶柴胡解热作用研究 [J]. 中草药, 2013, 44(5): 574-580.

[14] 孟宪生,姜民,罗国安,等. 基于代谢组学的中药川芎对寒凝血瘀证大鼠作用机制研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(2): 218-221.

[15] 吴宏伟. 基于代谢组学的姜黄、郁金寒热药性差异研究

- [D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [16] 刘树民, 柳长风, 祖金祥, 等. 基于生物标志物变化的黄芩干预防肺热证候研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(9): 1212-1216.
- [17] 张晓松, 马琪, 文艳巧, 等. 苦豆草治疗大肠湿热证大鼠血清代谢组学研究 [J]. 药理学学报, 2018, 53(1): 111-120.
- [18] 徐斌, 赵毅民. 大鼠口服龙胆水煎剂后尿液代谢谱的变化 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2008, 22(3): 221-226.
- [19] 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]. 药理学学报, 2018, 53(11): 1843-1851.
- [20] Wang X, Su M, Qiu Y, *et al.* Metabolic regulatory network alterations in response to acute cold stress and ginsenoside intervention [J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(9): 3449-3455.
- [21] 姬海南, 王朋倩, 吴茵, 等. 基于 UHPLC-MS 的吴茱萸汤影响虚寒呕吐大鼠尿液代谢谱的研究 [J]. 中草药, 2019, 50(18): 4352-4363.
- [22] Yang W, Deng Y, Zhou H, *et al.* Metabolic characteristics of *Rhizoma Coptidis* intervention in spontaneously hypertensive rats: Insights gained from metabolomics analysis of serum [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4301-4308.
- [23] 赵文婷, 刘溪, 朱竟赫, 等. 山楂总黄酮对心肌缺血大鼠尿液代谢谱的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(10): 1674-1680.
- [24] 鄯科明, 滕中秋. 血竭活血化瘀作用的 GC-MS 代谢组学初步研究 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(7): 1169-1177.
- [25] 张衡, 吴虹, 卜妍红, 等. 微透析结合代谢组学探究佐剂性关节炎大鼠的代谢扰动及牛膝总皂苷的干预作用 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 877-884.
- [26] Liu Y, Wei M, Yue K, *et al.* Non-target metabonomic method provided new insights on the therapeutical mechanism of Gancao Fuzi decoction on rheumatoid arthritis rats [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1105: 93-103.
- [27] 孙倩倩. 半夏泻心汤干预慢性萎缩性胃炎作用机制的代谢组学研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [28] Wu S H, Chen X, Liu H H, *et al.* Study of Zuojin pill in treating chronic atrophic gastritis by UPLC-Q-TOF/MS based on serum and urine metabolomics combined with network pharmacology [J]. *Int J Anal Chem*, 2021, 2021: 1-15.
- [29] 琚婉君, 郭蕾, 陈少丽, 等. 补中益气汤改善脾虚型胃肠动力障碍大鼠代谢组学研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 69-73.
- [30] Li S, Xiao X, Han L, *et al.* Renoprotective effect of Zhenwu decoction against renal fibrosis by regulation of oxidative damage and energy metabolism disorder [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14627.
- [31] 李泽华, 吕卓, 肖超妮, 等. 芍药甘草汤干预过敏性哮喘大鼠的尿液代谢组学研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4416-4420.
- [32] 郭丽君. 基于网络药理学及代谢组学研究参附强心丸治疗心力衰竭的作用机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [33] 龚梦鹃, 岳贺, 周祥羽, 等. 基于尿液代谢组学的交泰丸治疗失眠的作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5): 654-658.
- [34] He W J, Cao D M, Chen Y B, *et al.* Explore of the beneficial effects of Huang-Lian-Jie-Du Decoction on diabetic encephalopathy in db/db mice by UPLC-Q-Orbitrap HRMS/MS based untargeted metabolomics analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 192: 113652.
- [35] Zhou J, Ma X, Shi M, *et al.* Serum metabolomics analysis reveals that obvious cardioprotective effects of low dose Sini decoction against isoproterenol-induced myocardial injury in rats [J]. *Phytomedicine*, 2017, 31: 18-31.
- [36] 段金殿, 宿树兰, 范欣生, 等. 基于药物相互作用探讨中药七情合和相反/相恶/相畏配伍禁忌作用模式与机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(3): 1547-1552.
- [37] 曹东敏, 关琴笑, 刘雅莉, 等. 基于 ¹H-NMR 的人参总皂苷治疗缺血性脑中风的血清代谢组学研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5): 1142-1148.
- [38] 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.
- [39] Li W, Tang Y, Guo J, *et al.* Comparative metabolomics analysis on hematopoietic functions of herb pair Gui-Xiong by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry and pattern recognition approach [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1346: 49-56.
- [40] 王晓明, 许良葵, 罗佳波. 麻黄-桂枝配伍对抗炎作用的影响及机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 528-531.
- [41] 曹慧婷, 朱华旭, 张启春, 等. 基于代谢组学研究黄连-黄芩药对治疗脑缺血大鼠的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(11): 2159-2167.

- [42] 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.
- [43] Li S, Lin H, Qu C, *et al.* Urine and plasma metabonomics coupled with UHPLC-QTOF/MS and multivariate data analysis on potential biomarkers in anemia and hematinic effects of herb pair Gui-Hong [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 170: 175-183.
- [44] 刘建群, 王卓, 徐金娣, 等. 甘草干预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.
- [45] 杨波, 董辉, 孙晖, 等. 基于尿液代谢组学的附子配伍甘草减毒作用研究 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(7): 895-902.
- [46] Dong H, Yan G L, Han Y, *et al.* UPLC-Q-TOF/MS-based metabolomic studies on the toxicity mechanisms of traditional Chinese medicine Chuanwu and the detoxification mechanisms of Gancao, Baishao, and Ganjiang [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(9): 687-698.
- [47] 杨志军, 王娟娜, 王栋才, 等. 相恶药对黄芩生姜配伍前后对大鼠湿热模型的清热燥湿作用的比较 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(17): 1898-1901.
- [48] 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.
- [49] 孙润彬, 俞晓忆, 毛勇, 等. 昆布-甘草合用对 SD 大鼠基础代谢干扰的代谢组学研究 [J]. 药学学报, 2015, 50(3): 312-318.
- [50] Zhao X, Li Y, Huai J, *et al.* Compatibility effects of herb pair *Phellodendri Chinensis Cortex* and *Anemarrhenae Rhizoma* on benign prostatic hyperplasia using targeted metabolomics [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(10): e4296.
- [51] Li X, Qin X M, Tian J S, *et al.* Integrated network pharmacology and metabolomics to dissect the combination mechanisms of *Bupleurum chinense* DC-*Paeonia lactiflora* Pall herb pair for treating depression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113281.
- [52] 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, 7: 386.
- [53] Zhang B, Zhang Q, Liu M, *et al.* Increased involvement of *Panax notoginseng* in the mechanism of decreased hepatotoxicity induced by *Tripterygium wilfordii* in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 185: 243-254.
- [54] 杨丽. 论药物七情在方剂组成原则中的运用 [J]. 中医基础医学杂志, 2004, 10(9): 67-69.
- [55] 梁小娜, 林娟, 李新, 等. 复方丹参片及其拆方对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力的改善作用和机制探讨 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2884-2890.
- [56] 左明晏, 许从莲. 方剂配伍规律的研究概况 [J]. 中医杂志, 2016, 57(3): 260-263.
- [57] 贾伟, 蒋健, 刘平, 等. 代谢组学在中医药复杂理论体系研究中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(8): 621-624.
- [58] 戴伟东, 张凤霞, 贾振华, 等. 基于液相色谱-质谱联用技术的代谢组学方法用于中药通心络和人参对过度疲劳大鼠干预作用的评价 [J]. 色谱, 2011, 29(11): 1049-1054.
- [59] Zhou Q, Meng P, Zhang Y, *et al.* The compatibility effects of sini decoction against doxorubicin-induced heart failure in rats revealed by mass spectrometry-based serum metabolite profiling and computational analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252: 112618.
- [60] 施旭光, 吴美音, 黄曼婷, 等. 基于代谢组学的补中益气汤“益气升阳”配伍机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(1): 103-106.
- [61] Wu J X, Zheng H, Yao X, *et al.* Comparative analysis of the compatibility effects of Danggui-Sini Decoction on a blood stasis syndrome rat model using untargeted metabolomics [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1105: 164-175.
- [62] Wang P, Sun H, Lv H, *et al.* Thyroxine and reserpine-induced changes in metabolic profiles of rat urine and the therapeutic effect of Liu Wei Di Huang Wan detected by UPLC-HDMS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 53(3): 631-645.
- [63] 黄召谊. 交泰丸的药代动力学及其治疗 2 型糖尿病的代谢组学研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- [64] 王静, 袁子民, 李云兴, 等. 基于 GC-MS 代谢组学方法研究黄连、生地黄治疗 2 型糖尿病的配伍机制 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 526-530.
- [65] Liang X, Chen X, Liang Q, *et al.* Metabonomic study of Chinese medicine Shuanglong formula as an effective treatment for myocardial infarction in rats [J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(2): 790-799.
- [66] 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.
- [67] Zhang H, Huang H, Song H, *et al.* Serum metabolomics reveals the intervention mechanism and compatible regularity of Chaihu Shu Gan San on chronic unpredictable

- mild stress-induced depression rat model [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(8): 1133-1143.
- [68] Liu X, Lv M, Wang Y, *et al.* Deciphering the compatibility rules of traditional Chinese medicine prescriptions based on NMR metabolomics: A case study of Xiaoyaosan [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 254: 112726.
- [69] Ran S, Sun F, Song Y, *et al.* The study of dried ginger and linggan Wuwei Jiangxin decoction treatment of cold asthma rats using GC-MS based metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 284.
- [70] Cui D N, Wang X, Chen J Q, *et al.* Quantitative evaluation of the compatibility effects of Huangqin decoction on the treatment of irinotecan-induced gastrointestinal toxicity using untargeted metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 211.
- [71] 付新, 刘阳, 栾诣晗, 等. 基于代谢组学技术的麻黄汤对发热模型大鼠解热作用的初步研究 [J]. 中医药学报, 2021, 49(2): 4-11.
- [72] 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.
- [73] 曾凡, 薛傲, 伊金月, 等. 金匱肾气丸改善 D-半乳糖诱导衰老大鼠学习记忆能力的代谢组学研究 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(12): 2149-2156.
- [74] 马骏, 曼琼, 邓毅, 等. 代谢组学在中药七情配伍中的应用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(1): 276-280.
- [75] 郭慧, 崔扬, 王秋红, 等. 代谢组学技术在中药药性理论研究中的应用概述 [J]. 中草药, 2016, 47(3): 363-368.

[责任编辑 崔艳丽]