

• 药理与临床 •

基于代谢组学研究生地黄对寒证大鼠的药性

张文森¹, 崔娜¹, 苏发智¹, 张转转¹, 贾宸宸¹, 孙延平¹, 杨炳友¹, 匡海学^{1*}, 王秋红^{2*}

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 广东省中药饮片规范化炮制工程技术研究中心, 广东 广州 510006

摘要: **目的** 确定生地黄 *Rehmanniae Radix* 的性味功效物质基础, 阐明生地黄及其拆分组分的寒热药性归属以及中药药性的内部精细结构。 **方法** 采用水煎煮法、水提醇沉法和色谱分离技术, 对生地黄的主要化学成分进行拆分。在建立寒证大鼠模型的基础上, 测定与能量代谢和物质代谢密切相关的生理生化指标。同时, 对大鼠尿液进行代谢组学分析, 筛选出各给药组大鼠尿液中的差异代谢物, 从而确定潜在的生物标志物和代谢通路。 **结果** 水煎液、多糖、环烯醚萜苷对寒证模型大鼠呈现相同的药性作用倾向, 均能降低肝组织 Na^+, K^+ -三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 酶活性和血浆中三碘甲状腺原氨酸 (3,5,3'-triiodothyronine, T₃)、甲状腺素 (thyroxine, T₄)、丙酮酸 (pyruvic acid, PA)、多巴胺 (dopamine, DA)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 的水平及琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 活性, 升高血浆中乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AchE) 活性。低聚糖对寒证模型大鼠呈现相反的药性作用倾向, 能升高大鼠肝组织 Na^+, K^+ -ATP 酶活性和血浆中 T₃、T₄、PA、DA、NE 的水平及 SDH 活性, 降低血浆中 AchE 活性。 **结论** 水煎液、多糖、环烯醚萜苷抑制能量代谢和物质代谢, 具有寒凉性; 低聚糖促进能量代谢和物质代谢, 具有温热性。

关键词: 药性; 代谢组学; 物质代谢; 能量代谢; 生地黄; 棉子糖; 蔗糖; 水苏糖

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)07-2237-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.07.011

Medicinal properties of *Rehmanniae Radix* in rats with cold syndrome based on metabolomics

ZHANG Wensen¹, CUI Na¹, SU Fazhi¹, ZHANG Zhuanzhuan¹, JIA Chenchen¹, SUN Yanping¹, YANG Bingyou¹, KUANG Haixue¹, WANG Qihong²

1. Key Laboratory of Basic and Applied Research of Beijing Medicine, Ministry of Education, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China
2. Guangdong Engineering Technology Research Center for Standardized Processing of Traditional Chinese Medicine Pieces, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To determine the material basis of the properties, taste and efficacy of Dihuang (*Rehmanniae Radix*, RR), and to clarify the cold and heat properties of RR and its separated components, as well as the internal fine structure of each traditional Chinese medicine. **Methods** By using water decoction, water extraction and alcohol precipitation and chromatographic separation techniques, the main chemical components of RR were separated. On the basis of establishing a rat model of cold syndrome, the physiological and biochemical indicators closely related to energy metabolism and material metabolism were measured. At the same time, metabolomic analysis was performed on rat urine to screen out differential metabolites in the urine of rats treated with each drug,

收稿日期: 2023-11-28

基金项目: 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程-岐黄工程首席科学家支持项目 (国中医药人教函[2021]7 号); 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程 (岐黄工程) 岐黄学者支持项目 (国中医药人教函[2018]284 号); 2022 年全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教函[2022]75 号); 第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目 (国中医药人教函[2022]76 号); 黑龙江省“头雁”团队支持项目 (黑龙江省头雁行动领导小组文件[2019]5 号)

作者简介: 张文森 (1995—), 男, 博士研究生, 研究方向为中药及复方药效物质基础、中药性味理论研究。E-mail: Zhang1033362077@163.com

***通信作者:** 匡海学 (1955—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药及复方药效物质基础、中药性味理论研究。E-mail: hxkuang@hljuem.net
王秋红 (1969—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药炮制原理及新药研发。E-mail: QhWang668@sina.com

thereby identifying potential biomarkers and metabolic pathways. **Results** Decoction, polysaccharides and iridoid glycosides showed the same medicinal effect tendency on cold syndrome model rats, and they could reduce Na^+, K^+ -adenosine triphosphate (ATP) activity in liver and levels of 3,5,3'-triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4), pyruvic acid (PA), dopamine (DA), norepinephrine (NE) and succinate dehydrogenase (SDH) activity in plasma, and increase acetylcholinesterase (AChE) activity in plasma. Oligosaccharides showed opposite medicinal effects on cold syndrome model rats, and could increase Na^+, K^+ -ATPase activity in liver and levels of T_3 , T_4 , PA, DA, NE and SDH activity in plasma of rats, and reduce AChE activity in plasma. **Conclusion** Decoction, polysaccharide and iridoid glycosides inhibit energy metabolism and material metabolism, and have cold and cooling properties; Oligosaccharides promote energy metabolism and material metabolism, and have warming properties.

Key words: medicinal properties; metabolomics; substance metabolism; energy metabolism; *Rehmanniae Radix*; melibiose; sucrose; stachyose

中药药性理论是中医药体系的重要组成部分,对临床给药和辨证论治进行高度概括,包括四气、五味、升降浮沉、归经和毒性等内容^[1]。四气又称为四性,具体分为寒、热、温、凉^[2]。在药性的本质上,只有寒热之分。中药药性理论是区分天然药物和中药的重要指标之一,因此其深入研究对了解中药内部结构及其寒热药性的本质至关重要,对指导临床合理用药具有重要意义。

本研究基于匡海学教授创新的中药性味理论,将中药的寒、热、温、凉四性定义为药物通过不同途径主要影响机体能量代谢的生物学效应。具体而言,对机体能量代谢呈促进作用的中药被归为温热性,呈抑制作用的中药被归为寒凉性,而对机体能量代谢无明显改变的中药则具有平性^[3]。本研究以匡海学教授提出的中药性味理论为理论基础,选择生地黄 *Rehmanniae Radix* 为研究对象,以探讨其药性属性。通过揭示生地黄不同成分的分离手段,并运用寒证大鼠模型,阐明其寒热药性的科学内涵。本研究进一步证实了匡海学教授提出的中药性味理论的客观性和科学性,深入研究了中药寒热药性的本质。对生地黄及其拆分组分的寒热药性进行了详实的评价和归属,为中药性味理论的进一步发展提供了有力的支持。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量 180~220 g,购自辽宁长生生物技术有限公司,动物许可证编号 SCXK(辽)2020-0001。动物在温度 18~22 °C、相对湿度 40%~60%的动物房中适应性喂养 3 d。动物实验经过黑龙江中医药大学伦理委员会审批(批准号 2019121101)。

1.2 药材

生地黄饮片购自哈尔滨市三棵树药材公司,产地为河南焦作市,经过黑龙江中医药大学药学院樊

锐峰副教授鉴定为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根,符合《中国药典》2020 年版规定。

1.3 药品与试剂

95%乙醇购自天津市化学试剂一厂;乙腈(质谱纯)购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;甲酸(质谱纯)、D101 大孔树脂(批号 C13946107)、棉子糖标准品(批号 C14871971)均购自上海麦克林生化科技有限公司;去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)测试盒(批号 CK-E30587)、丙酮酸(pyruvic acid, PA)测试盒(批号 CK-E31069)、三碘甲状腺原氨酸(3,5,3'-triiodothyronine, T_3)测试盒(批号 CK-E310615)、甲状腺素(thyroxine, T_4)测试盒(批号 CK-E310616)、多巴胺(dopamine, DA)测试盒(批号 CK-E30237)、 Na^+, K^+ -三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)酶测试盒(批号 CK-E30909)、乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)测试盒(批号 CK-E30063)、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)测试盒(批号 CK-E31014)购自科诺迪生物科技有限公司;水苏糖标准品(批号 J04D10R104841)、蔗糖标准品(批号 J19A11C121891)购自上海源叶生物科技有限公司。

1.4 仪器

Acquity™ UPLC 超高效液相色谱系统、Waters e2695 型高效液相色谱仪、2424 ELS 型检测器(美国 Waters 公司);UPLC Sciex-Triple TOF/MS 质谱系统(美国 AB Sciex 公司);Milli-Q 纯水器(密理博上海贸易有限公司);N1100 小型旋转蒸发器(日本 EYELA 公司);KQ-500DB 型超声波清洗剂(昆山市超声仪器有限公司)。

1.5 数据库及软件

人类代谢组学数据库(HMDB, <https://hmdb.ca>);京都基因与基因组百科全书

(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG, <https://www.kegg.jp>); Progenesis QI (美国 Waters 公司); SIMCA 14.1 (瑞典 Umetrics 公司)。

2 方法

2.1 生地黄水煎液及其拆分组分的制备

取 500 g 生地黄饮片, 加入 6 L 蒸馏水浸泡 2 h, 然后在回流装置中加热提取 2 h。使用 8 层医用纱布滤过, 重复 3 次。将 3 次滤液合并, 得生地黄水煎液。

在 40 °C 条件下, 将合并后的滤液减压浓缩成浸膏。将 95% 乙醇倒入浓缩液中, 当溶液体积分数达到 80% 时, 静置沉淀 24 h。4 000 r/min 离心 15 min 分离沉淀, 重复 3 次后, 将收集到的沉淀使用

无水乙醇、丙酮洗脱小分子物质后, 得到的固体物质为多糖组分。

将洗脱溶液与离心剩余的溶液合并, 在 30 °C 条件下减压浓缩。通过 D101 大孔树脂柱色谱法分离, 使用水-乙醇溶剂系统洗脱。使用高效液相色谱仪检测合并相近成分, 分离出低聚糖组分和环烯醚萜苷部分。

2.2 生地黄的质量控制

2.2.1 色谱条件 XBridge@BEH Amide 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为水-乙腈 (30 : 70), 等度洗脱; 柱温 35 °C; 蒸发光散射检测器检测, 漂移管温度 100 °C, 增益值 100; 进样量 20 μL。混合标准品及样品的 HPLC 图见图 1。

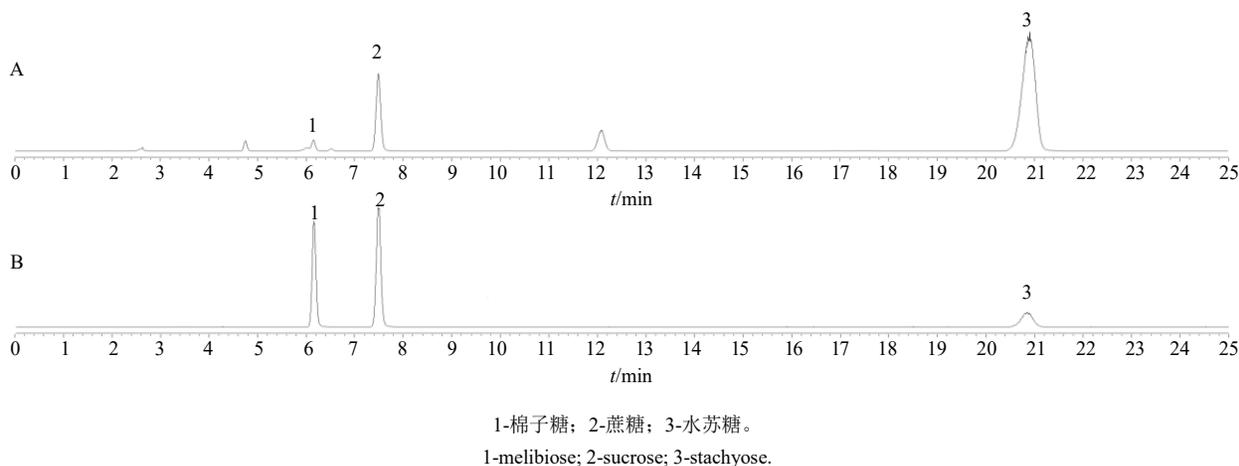


图 1 生地黄样品 (A) 和混合标准品 (B) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of *Rehmanniae Radix* sample (A) and mixed reference substances (B)

2.2.2 标准品储备液的制备 分别取棉子糖、蔗糖和水苏糖标准品适量, 精密称定, 置于 1 mL 量瓶中, 加 60% 乙腈溶解并稀释至刻度, 制成质量浓度分别为 1 mg/mL 的标准品储备液, 备用。

2.2.3 供试品溶液的制备 取“2.1”项中合并后的溶液 1 mL, 55 °C 旋转蒸发至干燥, 加 8 mL 60% 乙腈溶解干燥产物, 即得供试品溶液。

2.2.4 标准曲线的绘制 分别精密量取“2.2.2”项下单一标准品储备液, 棉子糖和蔗糖的进样体积为 1、3、5、10、15、20 μL; 水苏糖的进样体积为 5、10、20、40、80、100 μL。按照“2.2.1”项下的色谱条件进行测定, 测定各自峰面积, 并以峰面积的常用对数值为纵坐标 (Y), 进样量的常用对数值为横坐标 (X), 绘制标准曲线。结果表明, 3 个糖类成分在各自线性范围内呈现出良好的线性关系 (表 1)。

表 1 生地黄中 3 个主要成分的回归方程、线性范围及相关系数 (R²)

Table 1 Regression equation, linear range and correlation coefficient (R²) of three main components in *Rehmanniae Radix*

Radix			
成分	回归方程	线性范围/μg	R ²
水苏糖	$Y=1.6748X+4.4786$	5~100	0.9993
蔗糖	$Y=1.8841X+4.2972$	1~20	0.9990
棉子糖	$Y=1.8615X+3.752$	1~20	0.9991

2.2.5 精密度试验 取棉子糖、蔗糖和水苏糖的混合标准品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件连续进样测定 6 次, 计算得到上述成分峰面积的 RSD 分别为 3.1%、2.4% 和 2.9%, 表明仪器精密度良好。

2.2.6 稳定性试验 取供试品溶液于室温下放置 0、2、4、8、12、24 h 后, 按“2.2.1”项下色谱条件进样, 计算棉子糖、蔗糖和水苏糖峰面积的 RSD 分别为 2.1%、3.9% 和 3.9%。表明供试品溶液在 24 h

内基本稳定。

2.2.7 重复性试验 取生地黄饮片各 6 份, 按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 计算得到棉子糖、蔗糖和水苏糖的平均质量分数分别为 2.05%、16.69% 和 70.57%, RSD 分别为 1.84%、2.51% 和 2.91%, 表明该方法重复性良好。

2.3 动物分组、造模与给药

将大鼠随机分成对照组、模型组、水煎液 (7.56 g/kg) 组、多糖 (0.144 g/kg) 组、低聚糖 (2.431 g/kg) 组和环烯醚萜苷 (0.218 g/kg) 组, 每组 8 只。其中, 生地黄的剂量均以生药量计, 并按临床等效剂量的约 14 倍剂量计, 其他组分按分离出的质量占比计。除对照组外, 其余各组大鼠每日 9:00 时在水温为 0 °C 的冰水混合物中游泳至四肢僵硬, 迅速捞出并且擦干, 连续游泳 21 d。大鼠游泳后 2 h, 各组大鼠 ig 相应药物的水溶液, 对照组和模型组 ig 等体积的生理盐水, 连续给药 21 d。

2.4 大鼠尿液代谢组学分析

2.4.1 尿液样本的采集 末次给药后, 大鼠禁食不禁水, 收集 19:00 时至次日 7:00 时的尿液。加入等体积的去离子水, 涡旋 1 min 后, 4 °C、13 500 r/min 离心 15 min, 取上清液, 使用 0.22 μm 微孔滤膜滤过。

2.4.2 色谱条件 Waters Acquity UPLC HSS T3 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm); 流动相为 0.1% 甲酸水溶液 (A)-0.1% 甲酸乙腈 (B), 梯度洗脱: 0~10 min, 2%~46.8% B; 10~13 min, 46.8%~98% B; 13~13.5 min, 98%~2% B; 13.5~14 min, 2%~98% B; 14~15.5 min, 98% B; 15.5~16 min, 98%~2% B; 柱温 40 °C; 体积流量 0.3 mL/min; 进样量为 2 μL。

2.4.3 质谱条件 采用 UPLC SCIEX-Triple TOF/MS 质谱进行代谢物的分析与鉴定, 采用正、负离子模式检测。离子喷雾电压 4 500 V; 源温 500 °C; 雾化气体压力 344.75 kPa; 干燥气压 413.7 kPa; 帘气体压力 206.85 kPa; 去簇电压 100 V; 碰撞能 40 eV; 扫描范围 m/z 50~1 500。

2.4.4 数据处理 利用 Progenesis QI 将代谢数据进行处理, 将数据导入 EZinfo 3.0 软件和 SIMCA 14.1 软件, 采用主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和正交偏最小二乘-判别分析 (orthogonal partial least squares-discriminant

analysis, OPLS-DA) 进行数据多元统计分析, 筛选出 $P<0.05$ 且变量投影重要性 (variable importance in the projection, VIP) >1 的变量为潜在生物标记物, 将潜在生物标记物信息导入工作站, 进行物质鉴定。同时借助 KEGG、HMDB 和 MetaboAnalyst 5.0 等数据库得到与寒热药性关系密切的代谢通路。

2.5 大鼠血清和肝组织中能量代谢相关酶活性的检测

末次给药后, 大鼠禁食不禁水过夜, ip 10% 水合氯醛麻醉, 使用含有 EDTA 的采血管采集血液。3 500 r/min 离心 15 min, 分离血浆, 于 -80 °C 保存。检测各组大鼠血浆中 NE、PA、T₃、T₄、DA 水平和 AchE、SDH 活性。

取 50 mg 的肝组织, 加入 1.5 mL 预冷的 PBS 溶液, 随后进行充分的研磨, 4 °C、2 000 r/min 离心 20 min, 取上清液, 检测各组大鼠肝组织中 Na⁺, K⁺-ATP 酶活性。

2.6 统计学分析

实验数据采用 GraphPad Prism 9 软件进行单因素方差分析 (ANOVA), 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 生地黄中棉子糖、蔗糖、水苏糖的含量测定

按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进行测定, 记录峰面积并按外标法计算生地黄中棉子糖、蔗糖、水苏糖的质量分数分别为 2.3、13.8、197.1 mg/g。

3.2 大鼠尿液代谢组学分析

3.2.1 大鼠尿液样本检测 对寒证模型大鼠尿液样本进行正、负离子模式全扫描, 得到总离子流图 (图 2)。采用 PCA 研究生地黄及其拆分组分对寒证大鼠尿液代谢谱的影响, 如图 3-A、B 所示, 与模型组比较, 生地黄及其拆分组分大鼠尿液样本发生了变化, 两者明显分离。OPLS-DA 模型响应的置换检验结果如图 3-C、D 所示, 观察到所有排列的 R^2 和 Q^2 均低于原始点, 而且 Q^2 的回归线带有负截距, 这表明所有原始的 OPLS-DA 模型都是有效的。

3.2.2 标志物筛选 通过对各组间各离子点量的变化趋势进行分析, 筛选出 $P<0.05$ 且 $VIP>1$ 的代谢物, 利用 HMDB 数据库对代谢物进行鉴定。在模型组中鉴定出 27 个差异代谢物 (表 2), 水煎液组有 16 个差异代谢物 (表 3), 多糖组有 36 个差异代谢物 (表 4), 低聚糖组有 32 个差异代谢物 (表 5), 环烯醚萜苷组有 29 个差异代谢物 (表 6)。

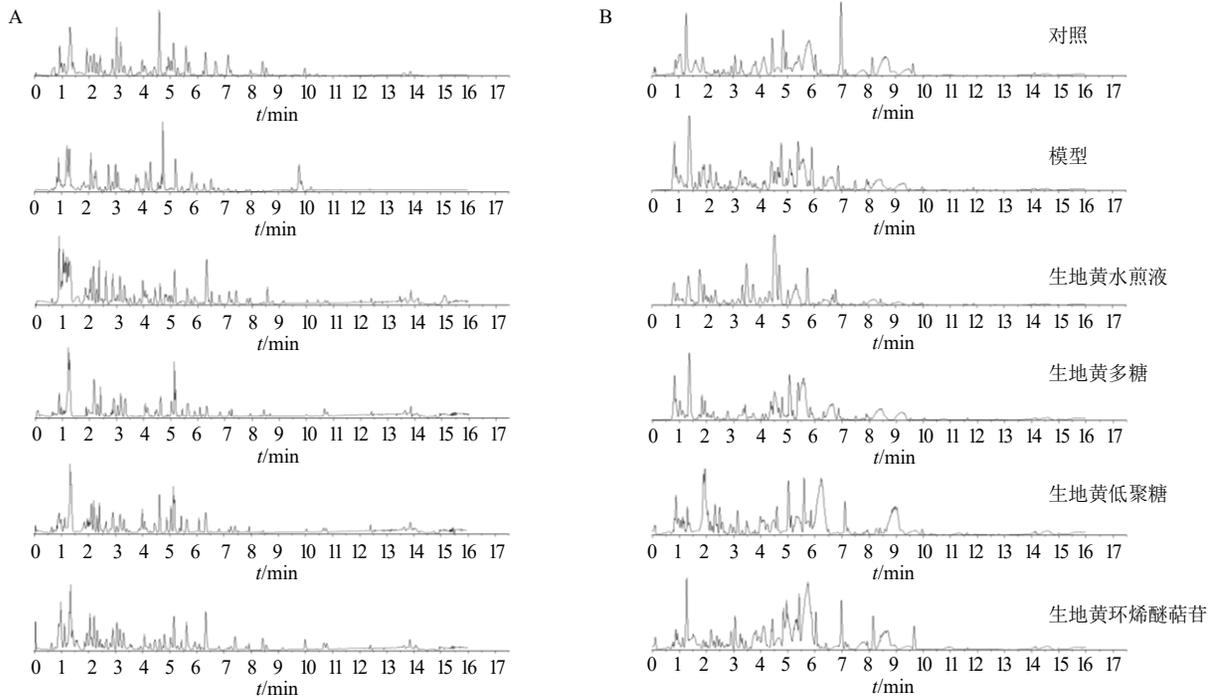
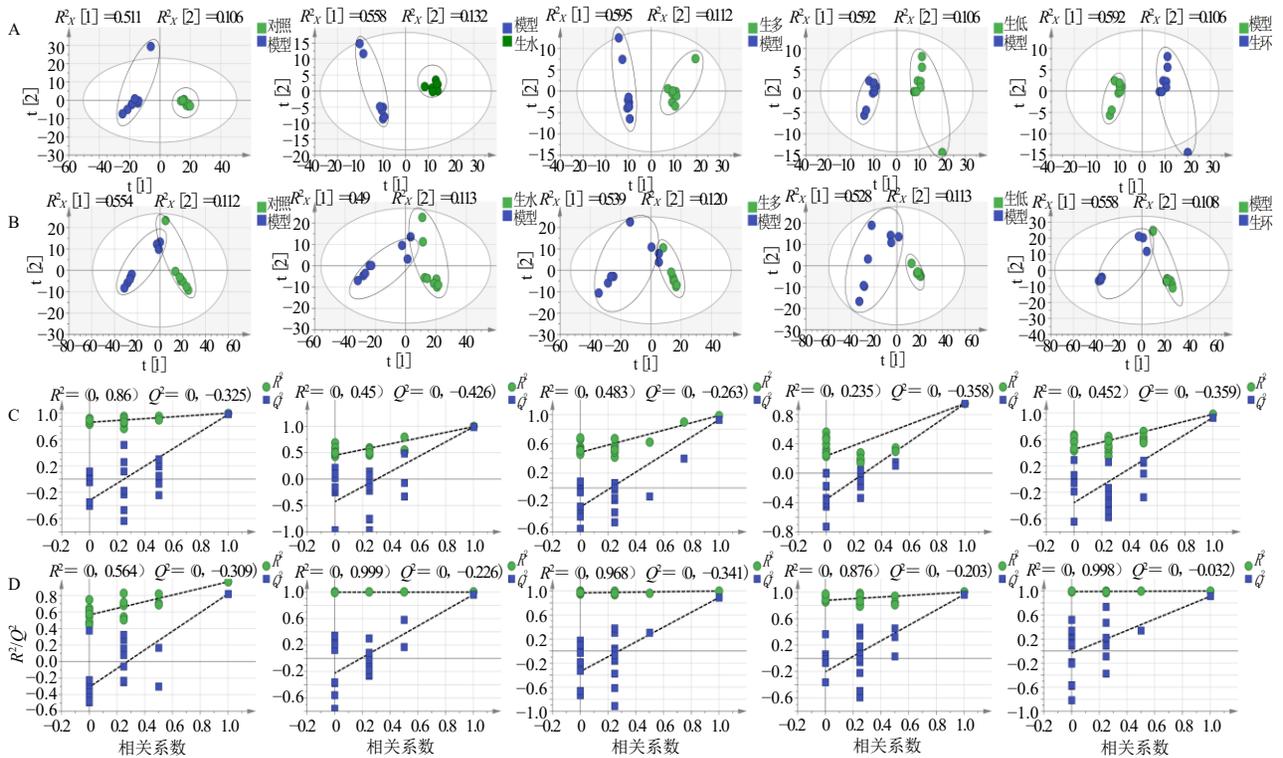


图 2 正 (A)、负离子 (B) 模式下生地黄及其拆分组分的大鼠尿液总离子流图

Fig. 2 Total ion chromatograms of *Rehmanniae Radix* and its split components in urine of rats under positive (A) and negative ion (B) modes



生水-生地黄水煎液; 生多-生地黄多糖; 生低-生地黄低聚糖; 生环-生地黄环烯醚萜苷。

Shengshui-*Rehmanniae Radix* decoction; Shengduo-*Rehmanniae Radix* polysaccharides; Shengdi-*Rehmanniae Radix* oligosaccharides; Shenghuan-*Rehmanniae Radix* iridoid glycoside.

图 3 正、负离子模式下生地黄及其拆分组分的大鼠尿液 PCA 图 (A、B) 及 permutation 检验图 (C、D)

Fig. 3 PCA diagram (A, B) and permutation test chart (C, D) of *Rehmanniae Radix* and its separated components in urine of rats under positive and negative ion modes

表2 模型组与对照组大鼠的差异代谢物

Table 2 Differential metabolites of rats in model group and control group

编号	t_R /min	T 检验	VIP	模型组 vs 对照组	代谢物	分子式	误差 ($\times 10^{-6}$)
1	6.65	3.02×10^{-3}	2.52	↓	苯丙酮酸	$C_9H_8O_3$	2.76
2	6.18	7.69×10^{-3}	2.11	↓	马尿酸	$C_9H_9NO_3$	2.41
3	5.81	1.23×10^{-3}	2.91	↓	尿黑酸	$C_8H_8O_4$	-0.79
4	5.35	1.44×10^{-4}	3.84	↓	香草扁桃酸	$C_9H_{10}O_5$	-4.29
5	4.70	0.043 1	1.37	↓	胆色素原	$C_{10}H_{14}N_2O_4$	0.56
6	4.45	7.63×10^{-4}	3.12	↑	4-乙酰氨基丁酸	$C_6H_{11}NO_3$	4.77
7	4.26	3.92×10^{-5}	4.41	↓	黄苷	$C_{10}H_{12}N_4O_6$	4.13
8	4.12	2.97×10^{-4}	3.53	↑	尿苷 5'-单磷酸	$C_9H_{13}N_2O_9P$	-5.34
9	3.74	9.85×10^{-5}	4.01	↓	1-甲基尿酸	$C_6H_6N_4O_3$	1.24
10	3.61	9.04×10^{-4}	3.04	↓	环磷酸腺苷	$C_{10}H_{12}N_5O_6P$	0.89
11	3.43	1.33×10^{-4}	3.88	↓	肌苷	$C_{10}H_{12}N_4O_5$	-0.01
12	3.10	0.033 3	1.48	↓	顺乌头酸	$C_6H_6O_6$	1.49
13	3.02	2.80×10^{-3}	2.55	↓	琥珀酸	$C_4H_6O_4$	9.47
14	2.96	9.72×10^{-4}	3.01	↑	γ -谷氨酰半胱氨酸	$C_8H_{14}N_2O_5S$	2.43
15	2.93	5.96×10^{-6}	5.22	↓	AICAR	$C_9H_{15}N_4O_8P$	9.81
16	2.65	4.00×10^{-4}	3.40	↓	PC(24 : 1(15Z)/18 : 0)	$C_{50}H_{98}NO_8P$	-9.59
17	2.64	3.42×10^{-4}	3.47	↓	柠檬酸	$C_6H_8O_7$	1.00
18	2.16	1.47×10^{-3}	2.83	↓	尿酸	$C_5H_4N_4O_3$	1.22
19	2.13	4.69×10^{-4}	3.33	↑	尿苷	$C_9H_{12}N_2O_6$	-0.19
20	2.02	3.08×10^{-3}	2.51	↓	L-苹果酸	$C_4H_6O_5$	4.23
21	15.14	5.21×10^{-5}	4.28	↓	奥罗替丁	$C_{10}H_{12}N_2O_8$	-1.35
22	15.13	8.18×10^{-4}	3.09	↓	氧化戊二酸	$C_5H_6O_5$	2.87
23	14.09	2.33×10^{-15}	14.63	↑	4-吡哆酸	$C_8H_9NO_4$	0.48
24	11.20	2.55×10^{-7}	6.59	↓	副黄嘌呤	$C_7H_8N_4O_2$	-6.91
25	1.84	7.98×10^{-5}	4.10	↓	次黄嘌呤	$C_5H_4N_4O$	-5.25
26	1.59	2.48×10^{-3}	2.61	↓	1-甲基黄嘌呤	$C_6H_6N_4O_2$	-8.14
27	1.32	0.020 8	1.68	↓	黄嘌呤酸	$C_{10}H_{13}N_4O_9P$	-5.31

“↑”表示上调，“↓”表示下调，表3~6同。

“↑” means up-regulated, “↓” means down-regulated, same as tables 3—6.

表3 水煎液组干预模型大鼠的差异代谢物

Table 3 Differential metabolites after intervention with water decoction in model rats

编号	t_R /min	T 检验	VIP	水煎液组 vs 模型组	代谢物	分子式	误差 ($\times 10^{-6}$)
1	0.97	4.63×10^{-3}	2.33	↓	副黄嘌呤	$C_7H_8N_4O_2$	-5.68
2	6.49	1.52×10^{-5}	4.82	↓	17- β -雌二醇-3-葡萄糖苷酸	$C_{24}H_{32}O_8$	2.90
3	6.18	0.012 9	1.89	↓	11-脱氢皮质酮	$C_{21}H_{28}O_4$	8.76
4	6.18	4.24×10^{-3}	2.37	↓	皮质酮	$C_{21}H_{30}O_4$	8.21
5	2.50	1.51×10^{-3}	2.82	↓	黄苷	$C_{10}H_{12}N_4O_6$	0.91
6	8.63	0.010 9	1.96	↓	17-羟基孕酮	$C_{21}H_{30}O_3$	5.10
7	1.03	4.33×10^{-3}	2.36	↓	奥罗替丁	$C_{10}H_{12}N_2O_8$	0.28
8	2.96	1.80×10^{-4}	3.75	↓	胆色素原	$C_{10}H_{14}N_2O_4$	0.12
9	0.85	1.46×10^{-3}	2.84	↓	山梨醇	$C_6H_{14}O_6$	-1.43
10	0.88	1.55×10^{-3}	2.81	↓	血清素	$C_{10}H_{12}N_2O$	-1.41
11	6.13	8.20×10^{-4}	3.09	↓	苯乙醛	C_8H_8O	1.06
12	0.98	7.30×10^{-3}	2.14	↑	D-木酮糖	$C_5H_{10}O_5$	6.04
13	0.87	3.63×10^{-3}	2.44	↓	次黄嘌呤	$C_5H_4N_4O$	-4.26
14	0.98	1.58×10^{-4}	3.80	↓	α -乳糖	$C_{12}H_{22}O_{11}$	-0.73
15	2.08	7.52×10^{-3}	2.12	↓	酮亮氨酸	$C_6H_{10}O_3$	6.62
16	6.28	1.73×10^{-3}	2.76	↓	PC[16 : 1(9Z)/P-18 : 1(11Z)]	$C_{42}H_{80}NO_7P$	6.48

表4 多糖组干预模型大鼠的差异代谢物

Table 4 Differential metabolites after intervention with polysaccharide in model rats

编号	t_R /min	T 检验	VIP	多糖组 vs 模型组	代谢物	分子式	误差 ($\times 10^{-6}$)
1	14.98	1.50×10^{-3}	2.82	↑	12,13-EpOME	$C_{18}H_{32}O_3$	-0.46
2	2.03	4.35×10^{-4}	3.36	↑	<i>N</i> -乙酰天冬氨酰谷氨酸	$C_{11}H_{16}N_2O_8$	-2.15
3	4.90	0.036 2	1.44	↓	乙酰基- <i>N</i> -甲酰基-5-甲氧基犬尿胺	$C_{13}H_{16}N_2O_4$	-0.90
4	6.64	3.52×10^{-3}	2.45	↓	皮质醇	$C_{21}H_{30}O_4$	8.44
5	1.90	7.01×10^{-4}	3.15	↓	果糖 1,6-二磷酸	$C_6H_{14}O_{12}P_2$	4.64
6	14.07	2.56×10^{-3}	2.59	↓	13- <i>L</i> -羟基亚油酸	$C_{18}H_{32}O_4$	-5.06
7	2.41	0.018 5	1.73	↓	<i>L</i> -3-羟基犬尿氨酸	$C_{10}H_{12}N_2O_4$	2.74
8	6.30	0.039 4	1.40	↓	视黄酯	$C_{20}H_{30}O_2$	0.14
9	2.66	0.012 0	1.92	↓	黄苷	$C_{10}H_{12}N_4O_6$	2.38
10	5.54	0.015 2	1.82	↑	2-甲基马尿酸	$C_{10}H_{11}NO_3$	0.95
11	0.80	0.014 0	1.85	↓	葡萄糖神经酰胺(d18 : 1/12 : 0)	$C_{36}H_{69}NO_8$	1.90
12	8.74	0.042 1	1.38	↓	17-羟基孕酮	$C_{21}H_{30}O_3$	5.71
13	1.13	0.012 0	1.92	↑	奥罗替丁	$C_{10}H_{12}N_2O_8$	-0.77
14	2.55	5.82×10^{-3}	2.24	↓	Cyclic AMP	$C_{10}H_{12}N_5O_7P$	1.95
15	2.52	8.31×10^{-5}	4.08	↑	4-吡哆酸	$C_8H_9NO_4$	0.40
16	0.90	3.19×10^{-3}	2.50	↓	血清素	$C_{10}H_{12}N_2O$	8.70
17	6.46	7.27×10^{-3}	2.14	↓	皮质醇	$C_{21}H_{30}O_5$	9.61
18	15.12	2.58×10^{-3}	2.59	↓	吡哆胺 5'-磷酸盐	$C_8H_{13}N_2O_5P$	-5.36
19	1.90	0.044 0	1.36	↓	环磷酸腺苷	$C_{10}H_{12}N_5O_6P$	1.07
20	2.31	8.20×10^{-4}	3.09	↑	脱氧尿苷	$C_9H_{12}N_2O_5$	0.79
21	14.05	5.87×10^{-4}	3.23	↑	烟酰胺核苷	$C_{11}H_{15}N_2O_8P$	1.31
22	2.12	8.42×10^{-3}	2.07	↓	顺乌头酸	$C_6H_6O_6$	2.44
23	9.60	4.60×10^{-4}	3.34	↓	视黄醛	$C_{20}H_{28}O$	-4.38
24	1.32	2.25×10^{-6}	5.65	↓	尿酸	$C_5H_4N_4O_3$	3.42
25	2.36	6.91×10^{-4}	3.16	↑	<i>D</i> -木酮糖	$C_5H_{10}O_5$	1.44
26	1.29	1.29×10^{-4}	3.89	↑	尿苷	$C_9H_{12}N_2O_6$	0.49
27	2.70	1.07×10^{-4}	3.97	↓	肌苷	$C_{10}H_{12}N_4O_5$	-2.24
28	0.90	2.17×10^{-3}	2.66	↓	次黄嘌呤	$C_5H_4N_4O$	-2.82
29	2.22	5.56×10^{-3}	2.26	↓	酮亮氨酸	$C_6H_{10}O_3$	1.22
30	2.27	4.89×10^{-4}	3.31	↑	胸苷	$C_{10}H_{14}N_2O_5$	0.99
31	1.90	1.33×10^{-4}	3.88	↓	柠檬酸	$C_6H_8O_7$	1.72
32	6.44	2.58×10^{-3}	2.59	↓	PC[18 : 2(9Z,12Z)/P-16 : 0]	$C_{42}H_{80}NO_7P$	6.60
33	1.23	3.43×10^{-3}	2.47	↓	<i>L</i> -苹果酸	$C_4H_6O_5$	5.52
34	2.18	2.30×10^{-5}	4.64	↓	琥珀酸	$C_4H_6O_4$	1.18
35	1.30	2.66×10^{-3}	2.57	↓	氧化戊二酸	$C_5H_6O_5$	3.99
36	5.33	0.025 1	1.60	↓	单磷酸腺苷	$C_{10}H_{14}N_5O_7P$	-3.19

表5 低聚糖组干预模型大鼠的差异代谢物

Table 5 Differential metabolites after intervention with oligosaccharide in model rats

编号	t_R /min	T 检验	VIP	低聚糖组 vs 模型组	代谢物	分子式	误差 ($\times 10^{-6}$)
1	2.71	5.11×10^{-6}	5.29	↑	1-甲基尿酸	$C_6H_6N_4O_3$	3.06
2	0.88	1.26×10^{-5}	4.90	↑	1-甲基黄嘌呤	$C_6H_6N_4O_2$	2.57
3	2.17	9.35×10^{-7}	6.03	↓	(<i>R</i>)-硫辛酸	$C_8H_{14}O_2S_2$	0.38
4	1.00	3.91×10^{-3}	2.41	↑	副黄嘌呤	$C_7H_8N_4O_2$	-2.37
5	2.09	9.77×10^{-4}	3.01	↓	<i>N</i> -乙酰天冬氨酰谷氨酸	$C_{11}H_{16}N_2O_8$	-5.71
6	6.86	6.91×10^{-3}	2.16	↑	5-甲氧基咪唑乙酸酯	$C_{11}H_{11}NO_3$	-0.65
7	7.61	2.69×10^{-4}	3.57	↑	变肾上腺素	$C_{10}H_{15}NO_3$	1.90
8	2.11	1.35×10^{-5}	4.87	↑	3-甲氧基-4-羟基苯基乙二醇葡萄糖苷酸	$C_{15}H_{20}O_{10}$	0.27
9	5.99	6.31×10^{-3}	2.20	↑	皮质酮	$C_{21}H_{30}O_4$	0.47
10	2.75	3.43×10^{-3}	2.47	↑	黄苷	$C_{10}H_{12}N_4O_6$	-4.97
11	5.63	4.86×10^{-4}	3.31	↑	2-甲基马尿酸	$C_{10}H_{11}NO_3$	-1.48
12	5.06	1.39×10^{-3}	2.86	↑	马尿酸	$C_9H_9NO_3$	0.44

表 5 (续)

编号	t_R/min	T 检验	VIP	低聚糖组 vs 模型组	代谢物	分子式	误差 ($\times 10^{-6}$)
13	8.74	8.45×10^{-3}	2.07	↑	17-羟基孕酮	$C_{21}H_{30}O_3$	3.44
14	1.14	1.10×10^{-5}	4.96	↑	奥罗替丁	$C_{10}H_{12}N_2O_8$	-4.30
15	2.60	1.76×10^{-3}	2.76	↑	4-吡哆酸	$C_8H_9NO_4$	0.57
16	0.86	0.012 4	1.90	↑	山梨醇	$C_6H_{14}O_6$	2.32
17	6.02	3.50×10^{-3}	2.46	↓	皮质醇	$C_{21}H_{30}O_5$	-3.78
18	2.07	0.016 7	1.78	↓	γ -谷氨酰半胱氨酸	$C_8H_{14}N_2O_5S$	3.18
19	15.13	1.63×10^{-3}	2.79	↑	吡哆胺 5'-磷酸盐	$C_8H_{13}N_2O_5P$	-1.50
20	6.36	4.38×10^{-4}	3.36	↑	苯乙醛	C_8H_8O	-0.10
21	8.38	3.13×10^{-5}	4.50	↑	前列腺素 E ₂	$C_{20}H_{32}O_5$	-3.21
22	2.48	2.84×10^{-6}	5.55	↑	环磷酸腺苷	$C_{10}H_{12}N_5O_6P$	-4.07
23	2.39	6.12×10^{-5}	4.21	↓	脱氧尿苷	$C_9H_{12}N_2O_5$	-1.87
24	2.01	8.03×10^{-7}	6.10	↓	烟酰胺核苷	$C_{11}H_{15}N_2O_8P$	-3.46
25	1.31	5.58×10^{-4}	3.25	↑	尿酸	$C_5H_4N_4O_3$	3.92
26	2.43	4.11×10^{-4}	3.39	↓	D-木酮糖	$C_5H_{10}O_5$	-1.89
27	0.90	2.97×10^{-4}	3.53	↑	次黄嘌呤	$C_5H_4N_4O$	-0.54
28	1.95	1.42×10^{-6}	5.85	↑	柠檬酸	$C_6H_8O_7$	2.14
29	14.09	1.84×10^{-13}	12.74	↑	PC[22 : 0/P-18 : 1(11Z)]	$C_{48}H_{94}NO_7P$	-0.37
30	1.27	2.40×10^{-3}	2.62	↑	L-苹果酸	$C_4H_6O_5$	-0.25
31	2.24	8.94×10^{-9}	8.05	↑	琥珀酸	$C_4H_6O_4$	-5.85
32	0.95	5.36×10^{-4}	3.27	↑	氧化戊二酸	$C_5H_6O_5$	3.09

表 6 环烯醚萜苷组干预模型大鼠的差异代谢物

Table 6 Differential metabolites after intervention with iridoid glycoside in model rats

编号	t_R/min	T 检验	VIP	环烯醚萜苷组 vs 模型组	代谢物	分子式	误差 ($\times 10^{-6}$)
1	4.79	2.24×10^{-10}	9.65	↑	双降生物素	$C_8H_{12}N_2O_3S$	3.19
2	0.97	3.31×10^{-5}	4.48	↓	副黄嘌呤	$C_7H_8N_4O_2$	-4.08
3	2.03	4.87×10^{-5}	4.31	↑	N-乙酰天冬氨酰谷氨酸	$C_{11}H_{16}N_2O_8$	-1.31
4	7.01	4.88×10^{-3}	2.31	↑	5-甲氧基吡啶乙酸酯	$C_{11}H_{11}NO_3$	2.45
5	3.44	1.90×10^{-6}	5.72	↓	香草扁桃酸	$C_9H_{10}O_5$	3.35
6	14.08	5.88×10^{-3}	2.23	↑	13-L-羟基亚油酸	$C_{18}H_{32}O_4$	-5.21
7	0.80	4.39×10^{-8}	7.36	↓	葡萄糖神经酰胺(d18 : 1/12 : 0)	$C_{36}H_{69}NO_8$	-5.33
8	1.27	5.66×10^{-3}	2.25	↑	2-羟基戊二酸	$C_5H_8O_5$	4.29
9	1.29	0.019 4	1.71	↑	硫酸雌酮	$C_{18}H_{22}O_5S$	2.61
10	2.56	2.59×10^{-3}	2.59	↓	黄苷	$C_{10}H_{12}N_4O_6$	2.30
11	5.42	1.27×10^{-3}	2.90	↑	2-甲基马尿酸	$C_{10}H_{11}NO_3$	2.35
12	1.05	2.30×10^{-4}	3.64	↓	奥罗替丁	$C_{10}H_{12}N_2O_8$	3.13
13	2.98	4.63×10^{-5}	4.33	↑	硫酸素单磷酸盐	$C_{12}H_{17}N_4O_4PS$	1.07
14	2.94	5.08×10^{-4}	3.29	↓	胆色素原	$C_{10}H_{14}N_2O_4$	1.65
15	2.42	9.82×10^{-4}	3.01	↓	4-吡哆酸	$C_8H_9NO_4$	2.72
16	0.90	6.45×10^{-4}	3.19	↑	葡萄糖二酸	$C_6H_{10}O_8$	0.85
17	15.12	1.67×10^{-3}	2.78	↓	吡哆胺 5'-磷酸盐	$C_8H_{13}N_2O_5P$	-5.44
18	2.24	1.99×10^{-3}	2.70	↑	脱氧尿苷	$C_9H_{12}N_2O_5$	0.68
19	1.23	7.75×10^{-4}	3.11	↓	顺乌头酸	$C_6H_6O_6$	3.02
20	1.23	4.22×10^{-5}	4.37	↓	尿酸	$C_5H_4N_4O_3$	3.38
21	1.23	7.55×10^{-4}	3.12	↑	尿苷	$C_9H_{12}N_2O_6$	3.10
22	0.90	1.32×10^{-3}	2.88	↓	次黄嘌呤	$C_5H_4N_4O$	3.38
23	3.30	4.05×10^{-5}	4.39	↑	胸苷	$C_{10}H_{14}N_2O_5$	4.28
24	1.27	2.94×10^{-5}	4.53	↓	柠檬酸	$C_6H_8O_7$	2.67
25	6.52	0.041 7	1.38	↓	PC[18 : 2(9Z,12Z)/P-16 : 0]	$C_{42}H_{80}NO_7P$	8.66
26	3.17	9.98×10^{-3}	2.00	↓	单磷酸鸟苷	$C_{10}H_{14}N_5O_8P$	-5.01
27	2.70	2.54×10^{-3}	2.59	↑	尿苷 5'-单磷酸	$C_9H_{13}N_2O_9P$	6.21
28	1.20	2.56×10^{-4}	3.59	↓	琥珀酸	$C_4H_6O_4$	1.02
29	5.33	0.032 6	1.49	↓	单磷酸腺苷	$C_{10}H_{14}N_5O_7P$	-1.93

3.2.3 代谢途径的富集分析 通过 KEGG、MetaboAnalyst 5.0 数据库对生地黄及其拆分组分影响的代谢途径进行富集分析, 结果如图 4 所示, 这些代谢物与柠檬酸循环(三羧酸循环), 咖啡因代谢, 色氨酸代谢, 类固醇激素生物合成, 戊糖和葡萄糖醛酸相互转化, 嘌呤代谢, 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢, 甘油磷脂代谢, 糖酵解/糖异生, 乙醛酸

和二羧酸代谢, 果糖和甘露糖代谢, 维生素 B₆ 代谢, 鞘脂代谢, 烟酸和烟酰胺代谢, 丙酮酸代谢和缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解等多条能量代谢通路、氨基酸代谢和脂质代谢通路相关。

3.3 生地黄及其拆分组分对大鼠肝组织和血浆中物质代谢和能量代谢的影响

如表 7 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠肝组

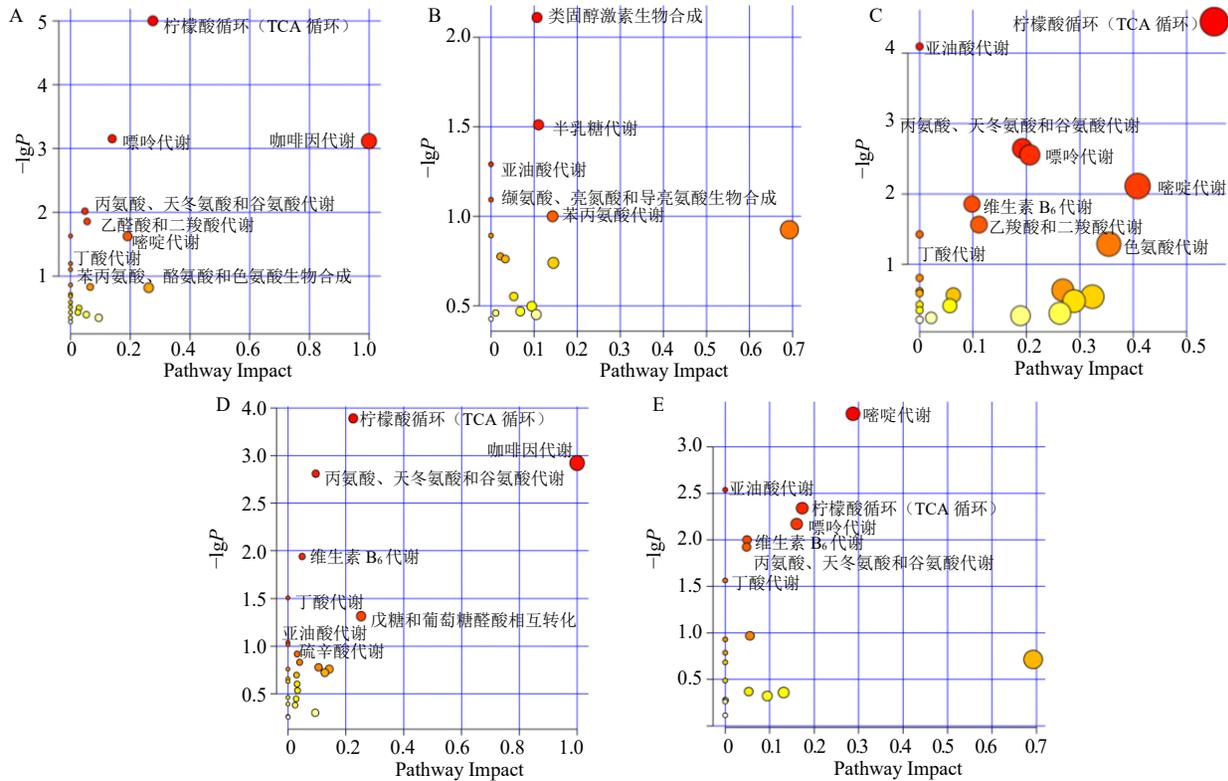


图 4 模型组 (A)、水煎液组 (B)、多糖组 (C)、低聚糖组 (D)、环烯醚萜苷组 (E) 代谢通路气泡图

Fig. 4 Metabolic pathway bubble diagram in model group (A), *Rehmanniae Radix* decoction group (B), polysaccharide group (C), oligosaccharide group (D) and iridoid glycoside group (E)

表 7 生地黄及其拆分组分对寒证大鼠生理生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 7 Effects of *Rehmanniae Radix* and its split components on physiological and biochemical indicators in rats with cold syndrome ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	Na ⁺ ,K ⁺ -ATP 酶/(μmol·mL ⁻¹)	PA/(μmol·mL ⁻¹)	SDH/(U·mL ⁻¹)	AchE/(pmol·mL ⁻¹)
对照	—	128.713 ± 6.794	0.259 ± 0.024	24.629 ± 4.367	401.930 ± 60.384
模型	—	118.674 ± 9.026 [#]	0.223 ± 0.031 [#]	18.437 ± 6.691 [#]	477.437 ± 66.570 [#]
生地黄水煎液	7.560	101.015 ± 9.589 ^{**}	0.180 ± 0.039 [*]	11.212 ± 5.983 [*]	551.212 ± 65.104 [*]
多糖	0.144	108.174 ± 8.318 [*]	0.178 ± 0.037 [*]	13.619 ± 6.443	549.619 ± 66.839 [*]
环烯醚萜苷	0.218	110.976 ± 11.236	0.181 ± 0.038 [*]	10.563 ± 6.468 [*]	550.563 ± 79.095
低聚糖	2.431	129.615 ± 10.851 [*]	0.268 ± 0.040 [*]	30.618 ± 5.039 ^{**}	400.618 ± 64.865 [*]
组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	DA/(pg·mL ⁻¹)	NE/(pg·mL ⁻¹)	T ₃ /(ng·mL ⁻¹)	T ₄ /(ng·mL ⁻¹)
对照	—	471.263 ± 63.404	685.245 ± 77.792	2.098 ± 0.174	76.127 ± 11.204
模型	—	401.437 ± 65.679 [#]	601.729 ± 75.389 [#]	1.412 ± 0.223 [#]	63.565 ± 12.011 [#]
生地黄水煎液	7.560	329.204 ± 61.944 [*]	529.549 ± 78.408	1.023 ± 0.289 [*]	47.356 ± 11.863 [*]
多糖	0.144	349.682 ± 66.039	578.865 ± 86.174	1.114 ± 0.213 [*]	48.631 ± 10.122 [*]
环烯醚萜苷	0.218	330.112 ± 64.842 [*]	512.874 ± 82.950 [*]	0.991 ± 0.191	52.035 ± 11.301
低聚糖	2.431	489.260 ± 68.583 [*]	689.362 ± 78.384 [*]	2.361 ± 0.232 ^{**}	79.971 ± 10.631 [*]

与对照组比较: [#]P<0.05; 与模型组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01。

[#]P < 0.05 vs control group; ^{*}P < 0.05 ^{**}P < 0.01 vs model group.

织中 Na^+,K^+ -ATP 酶活性和血浆中 PA、DA、NE、 T_3 、 T_4 水平及 SDH 活性显著降低 ($P<0.05$)，血浆中 AchE 活性显著升高 ($P<0.05$)；与模型组比较，生地黄水煎液组大鼠肝组织中 Na^+,K^+ -ATP 酶活性和血浆中 PA、DA、 T_3 、 T_4 水平及 SDH 活性均显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01)，血浆中 AchE 活性显著升高 ($P<0.05$)；多糖组大鼠肝组织中 Na^+,K^+ -ATP 酶活性和血浆中 PA、 T_3 、 T_4 水平显著降低 ($P<0.05$)，血浆中 AchE 活性显著升高 ($P<0.05$)；环烯醚萜苷组大鼠血浆中 PA、DA、NE 水平及 SDH 活性显著降低 ($P<0.05$)；低聚糖组大鼠肝组织中 Na^+,K^+ -ATP 酶活性和血浆中 PA、DA、NE、 T_3 、 T_4 水平及 SDH 活性显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01)，血浆中 AchE 活性显著降低 ($P<0.05$)。

4 讨论

基于匡海学教授创新的中药性味理论，可以区分中药性与味的差异，揭示寒热药性差异的根本所在，解释寒热药性理论的科学内涵，系统地应用一整套的科学研究模式，通过国家重大基础研究计划（973 计划）项目的课题研究，实现中药药性的重大突破。选择临床常用的传统中药，但是性味和归经不同具有利尿功效的中药进行理论验证。并且基本阐明 16 种具有利尿功效的中药药性、药味、归经、功效、应用之间的关系，总结归经规律。构建出主要基于系统生物学的中药寒（凉）、热（温）药性的评价体系^[4]。其中，孙传鑫^[5]依据性味物质基础可拆分性的理论，采用水煎煮法、水提醇沉法和大孔吸附树脂等方法的综合应用，建立川牛膝性味物质基础可拆分的方法。实验结果表明多糖组分和脂肪酸酯组分具有促进机体物质代谢和能量代谢的作用，并且影响神经系统和内分泌系统的指标，归为温热性成分。大孔树脂 20%醇洗脱组分和甾酮组分具有抑制机体能量代谢和物质代谢的作用，并且影响内分泌系统和神经系统的指标，归为寒凉性成分。水煎液组分几乎无影响。杨欣^[6]基于蛋白质组学对热性中药（花椒、附子、干姜）和寒性中药（黄芩、黄连、黄柏）进行系统性研究。热性中药通过调节 127 个差异蛋白，显著影响糖代谢和脂质代谢等途径，并且增加机体能量代谢和物质代谢。寒性中药通过调节 85 个差异蛋白，显著影响糖代谢和脂质代谢等途径，减少机体能量代谢和物质代谢。

代谢组学、基因组学和蛋白质组学被科研工作者称为 3 大组学。其中代谢组学是基因组学和蛋白

质组学之后用来系统分析包括尿液、血液等多种体液代谢物的组学技术。其主要分析相对分子质量小于 1 000 的化合物^[7]。代谢组学通过差异代谢物含量的变化能够客观地反映整体的变化状况，能够很好地应用于中药具有多靶点的研究领域^[8]。

通过代谢组学富集分析，发现生地黄及其拆分组分与寒证大鼠的氨基酸代谢、脂质代谢与能量代谢之间存在密切关联。在这一关联中，氨基酸的代谢包括 2 个主要方面。首先，它主要用于合成机体自身的蛋白质、多肽及其他含氮物质。其次，氨基酸可以通过转氨作用、脱氨作用等途径分解成 α -酮酸、胺类和二氧化碳。氨基酸分解后生成的 α -酮酸可以转变为糖、脂类，或者在合成某些非必需氨基酸时，通过柠檬酸循环形成二氧化碳和水，释放能量。脂质代谢在这一关联中也扮演着重要的角色。甘油磷脂的分解由多种磷脂酶催化完成。在磷脂酶的作用下，甘油磷脂逐步水解生成甘油、脂肪酸、磷酸以及各种含氮化合物，如胆碱、乙醇胺和丝氨酸等^[9-10]。磷脂酶 A2 存在于各组织细胞膜和线粒体膜，其作用是催化甘油磷脂中 2 位酯键水解生成溶血磷脂和多不饱和脂肪酸^[11-12]。脂肪酸合成的主要底物是乙酰辅酶 A^[13]。在供氧充足的情况下，体内脂肪酸分解为二氧化碳和水，释放大量能量，是体内脂肪酸分解代谢的主要形式。细胞内的 Na^+,K^+ -ATP 酶在水解 ATP 的过程中推出 3 个 Na^+ 离子，同时将 2 个 K^+ 离子引入细胞，以维持细胞内外的离子平衡，这是能量代谢的关键步骤^[14]。同时，PA 和 SDH 在三羧酸循环中作为关键靶点，也在能量代谢中发挥重要作用^[15]。实验结果显示，水煎液组，环烯醚萜苷组和多糖组的含量较模型组低，具有寒凉性，而低聚糖组较高，具有温热性。

在神经-内分泌系统中，乙酰胆碱通过调节多个生理过程直接涉及到对能量代谢的调控，而 DA 在运动神经系统中对运动的调节和执行有直接影响^[16-18]。结果显示，水煎液组和环烯醚萜苷组的含量较模型组低，具有寒凉性，而低聚糖组较高，具有温热性。NE 通过激活脂肪细胞表面的腺苷酸环化酶促使脂肪分解，甲状腺激素 T_3 和 T_4 通过增加氧耗和产生热量提高基础代谢率，共同构成了细胞和整体机体内的复杂而协调的能量代谢网络^[19]。结果显示，水煎液组、多糖组和环烯醚萜苷组的含量较模型组低，具有寒凉性，而低聚糖组较高，具有温热性。

综上,通过对生地黄及其拆分组分的研究,我们发现符合寒药作用表达规律的差异代谢物。这些差异代谢物对相关代谢通路产生影响,与之前通过代谢组学方法得出的结论一致,即寒药/热药主要在抑制/促进糖代谢(包括糖异生和磷酸戊糖途径、花生四烯酸代谢、三羧酸循环、氨基酸代谢等方面发挥作用)。这项研究基于代谢组学的方法,不仅拓展了对所研究中药功效范围的认识,同时进一步验证了中药性味理论的客观性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王洋洋, 匡海学, 苏发智, 等. 中药四性的临床应用价值及与五味的关系 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1329-1341.
- [2] 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.
- [3] 克迎迎, 袁培培, 王小兰, 等. 桑白皮化学拆分组分对正常大鼠物质代谢与能量代谢的影响 [J]. 世界中医药, 2015, 10(12): 1847-1853.
- [4] 王蒙. 防己的性味研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [5] 孙传鑫. 川牛膝的性味研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [6] 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.
- [7] 王郝为, 吴端钦. 代谢组学及其在动物营养中的应用 [J]. 动物营养学报, 2017, 29(12): 4301-4307.
- [8] Narduzzi L, Dervilly G, Audran M, et al. A role for metabolomics in the antidoping toolbox? [J]. *Drug Test Anal*, 2020, 12(6): 677-690.
- [9] Braverman N E, Moser A B. Functions of plasmalogen lipids in health and disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(9): 1442-1452.
- [10] Imbs A B, Velansky P V. Lipidomic profiling reveals biosynthetic relationships between phospholipids and diacylglycerol ethers in the deep-sea soft coral *Paragorgia arborea* [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21285.
- [11] Iankova V, Karin I, Klopstock T, et al. Emerging disease-modifying therapies in neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) disorders [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 629414.
- [12] Das U N. "cell membrane theory of senescence" and the role of bioactive lipids in aging, and aging associated diseases and their therapeutic implications [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 241.
- [13] Ito H, Nakamae I, Kato J Y, et al. Stabilization of fatty acid synthesis enzyme acetyl-CoA carboxylase 1 suppresses acute myeloid leukemia development [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(12): e141529.
- [14] 李淑静, 曾梦楠, 张钦钦, 等. 基于正常大鼠物质能量代谢的栀子不同炮制品寒热药性研究 [J/OL]. 世界科学技术—中医药现代化, (2023-06-07) [2023-11-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20230606.1051.002.html>.
- [15] Selak M A, Armour S M, MacKenzie E D, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(1): 77-85.
- [16] 卢增辉, 郑清烟, 张雪, 等. 人参调控神经递质代谢的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(21): 7260-7272.
- [17] 袁培培, 张奇, 克迎迎, 等. 桑白皮药性改变对其降糖功效的影响 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(2): 80-85.
- [18] 杨晓旭, 贺志敏, 李文兰. 甘遂醋炙减毒机制的主要途径及靶点预测 [J]. 中国药房, 2023, 34(4): 423-428.
- [19] 熊晓青. 肥胖的交感神经激活机制与 irisin 的抗代谢紊乱和促脂解机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2014.

[责任编辑 李亚楠]