

多基原中药质量评价研究进展

孙雪倩, 杨彬*, 李遇伯*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要: 多基原中药质量评价是保障其临床用药有效性和安全性的重要环节。目前, 多基原中药质量评价仍存在基原鉴定方法专属性较差, 多基原中药品种间药效和毒性物质基础不明确, 有效性、安全性数据缺乏等问题。近年来, 围绕多基原中药质量评价涌现出许多新思路、新模式及新方法。在整理《中国药典》2020年版收载的多基原中药概况的基础上, 对多基原中药基原鉴定及质量评价新思路、新方法进行综述。为完善多基原中药质量评价体系, 保障多基原中药临床用药的有效性和安全性提供支持。

关键词: 多基原中药; 质量评价; 有效性; 安全性; 基原鉴定

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)12-4214-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.028

Research progress on quality evaluation of multi-source traditional Chinese medicine

SUN Xueqian, YANG Bin, LI Yubo

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

Abstract: The quality evaluation of multi-source traditional Chinese medicine (TCM) is an important step to ensure its clinical efficacy and safety. At present, there are still some problems in the quality evaluation of multi-source TCM, such as poor specificity of the identification methods, unclear material basis of efficacy and toxic among the varieties of multi-source TCM, and lack of efficacy and safety data. In recent years, novel ideas, models and methods have emerged around the quality evaluation of multi-source TCM. Based on the profile of multi-source TCM collected in *Chinese Pharmacopoeia* 2020 edition, this paper expounds the novel ideas and methods of the identification and quality evaluation of multi-source TCM, it is expected to provide support to improve the quality evaluation system of multi-source TCM and ensure the efficacy and safety in clinical use.

Key words: multi-source traditional Chinese medicine; quality evaluation; efficacy; safety; identification of origin

党的二十大报告提出推进健康中国建设, 并再次强调促进中医药传承创新发展, 中药大健康产业已迎来前所未有的重大发展机遇。与化学药相比, 中药多来源于天然动植物, 其多基原性古而有之。受就地取材、用药习惯、历史沿革等因素的影响, 中药基原的多元性在历史上经历了不同阶段的演变, 逐步表现为虽来源不同, 但成分、功效相近。中药多基原性在某种程度上可以起到扩大药源、保护野生资源、满足临床需求的作用, 但其基原多样性不利于多基原中药质量的稳定、可控发展。多基

原中药化学成分复杂, 作“同一药用”的临床有效性及安全性是否一致? 仍需采用现代科学语言及技术手段, 创新发展多基原中药质量控制与评价体系。

以有效性、安全性为核心的中药质量均一性是制约中药产业快速发展的瓶颈^[1]。特别是多基原中药创新之路, 必须紧抓中药资源及中药质量这2个核心环节。以明确多基原中药品种及化学成分差异性为基础, 开展多基原中药安全性和有效性的综合性、整体性评价, 构建精准质量控制体系及质量标准, 是多基原中药实现临床合理用药、有效资源配

收稿日期: 2023-10-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82004225)

作者简介: 孙雪倩(2000—), 女, 研究方向为中药学。E-mail: sun5182023@163.com

*通信作者: 李遇伯(1978—), 女, 教授, 博士生导师, 从事中药安全性评价研究。E-mail: yuboli1@163.com

杨彬(1987—), 男, 高级实验师, 硕士生导师, 从事中药药效物质基础及作用机制研究。E-mail: yang3023008@163.com

置亟需解决的关键问题,主要体现在以下3个方面:(1)多基原中药品种间药材形态和性状相似,鉴别多采用性状鉴别、显微鉴别,专属性较差,亟需开发专属性强、准确度高的创新鉴定方法;(2)多基原中药品种间成分类别、含量差异显著,药效和毒性物质基础不明确,缺少能够整体表征多基原中药质量的评价指标;(3)多基原中药品种间有效性、安全性数据缺乏,尚不能准确判断临床有效性及安全性是否一致,亟需基于中药多靶点、多通路的作用特点,建立高内涵、高通量的多基原中药品种间有效性和安全性综合评价体系。基于此,本文在整理《中国药典》2020年版多基原中药收录情况的基础上,综述了近5年多基原中药基原鉴定、有效性评价及安全性评价研究领域的创新技术及

研究策略,对多基原中药质量控制研究领域的创新发展进行展望,为建立健全多基原中药质量控制体系提供新的思路。

1 多基原中药概况

多基原中药大多具有相似的药效物质基础及药理活性。由于各基原品种间化学成分种类及分布的差异性,多基原中药质量标准的制定面临着诸多困难和挑战。《中国药典》2020年版收录的多基原中药共计150种,占收载药材总数的25.2%。其中二基原中药87种、三基原中药40种、四基原中药8种、五基原中药2种、六基原中药2种、不定基原(以同属多种植物、动物等表述的情况)中药13种,见图1。与《中国药典》2015年版相比,《中国药典》2020年版将泽泻的基原修改为泽泻科植物东方泽

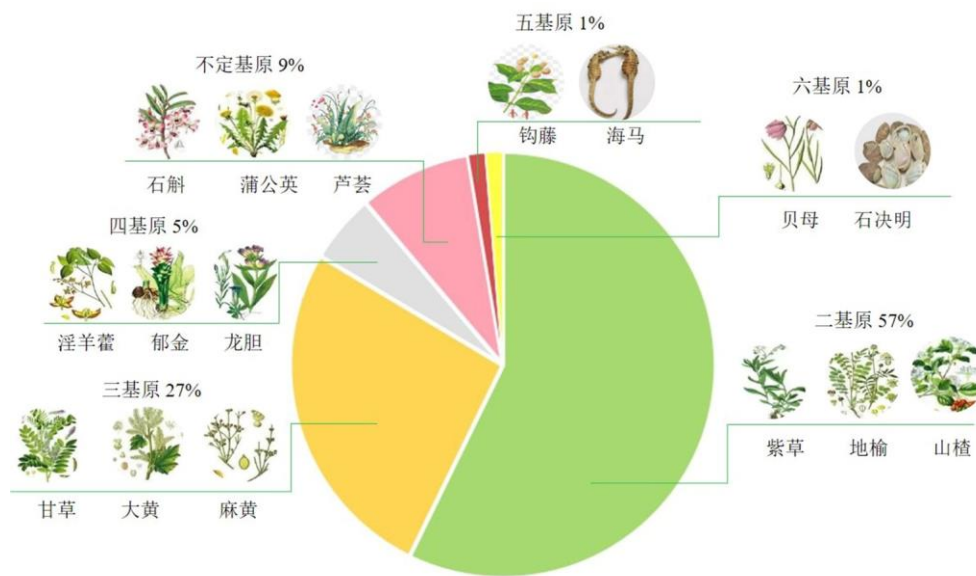


图1 《中国药典》2020年版收录的多基原中药概况

Fig. 1 Overview of multi-source traditional Chinese medicine collected in Chinese Pharmacopoeia 2020 edition

泻 *Alisma orientale* (Sam.) Juzep.或泽泻 *A. plantago-aquatica* Linn.的干燥块茎,由原来的单基原扩大到二基原。来源于马兜铃科植物北马兜铃 *Aristolochia contorta* Bge.或马兜铃 *A. debilis* Sieb. et Zucc 的多基原中药马兜铃和天仙藤由于具有严重的肾脏损害,《中国药典》2020年版已将其删除。《中国药典》2020年版收录的有毒多基原中药共15种,占多基原中药总数的10%(图2)。多基原有毒中药不同基原物种作同一药用,其临床用药的安全性难以得到保障。基于此,建立系统高效的基原鉴定方法,明确多基原中药的基原物种是多基

原中药质量控制的前提。在此基础上,建立多维度、整体性、标准化的中药质量评价方法,全面表征多基原物种化学成分、有效性及安全性的一致性与特征性,仍是目前多基原中药质量评价迫切需要解决的核心问题。

2 多基原中药基原植物鉴定的创新方法

基原鉴定是多基原中药质量可控及临床规范用药的前提。目前,多基原中药的基原植物鉴别仍面临诸多困难和挑战。《中国药典》2020年版收录的150种多基原中药中,仅有75种对其不同基原进行了鉴定,且多局限于性状鉴定及显微鉴定。其中,

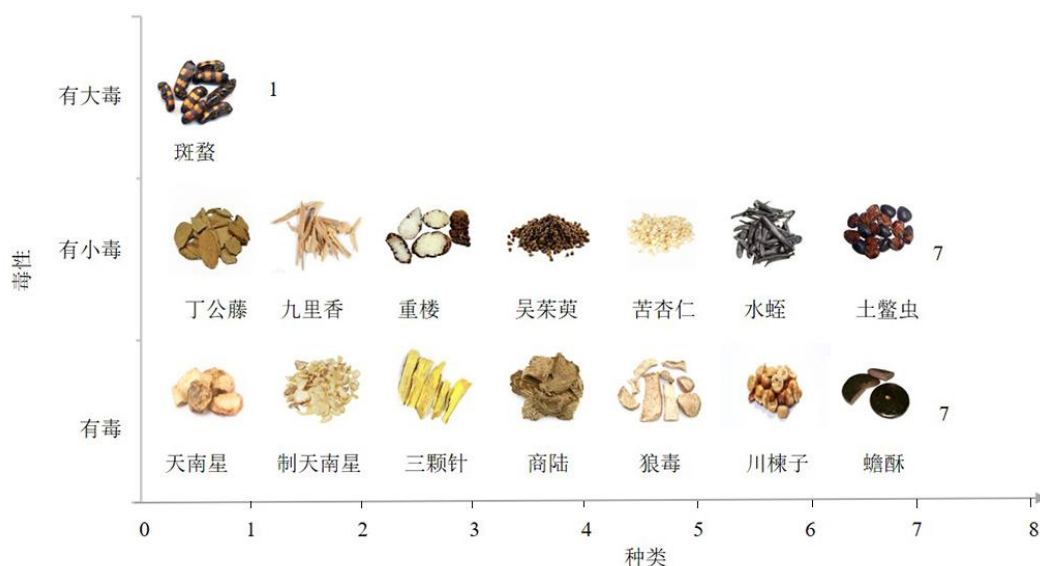


图2 《中国药典》2020年版收载有毒多基原中药概况

Fig. 2 Overview of toxic multi-source traditional Chinese medicine collected in *Chinese Pharmacopoeia 2020 edition*

仅收载性状鉴定方法的多基原中药占 56%；收载性状鉴定与显微鉴定 2 种鉴别方法的占 30.67%；收载性状鉴定与理化鉴定的占 2.67%；3 种鉴别方法均收载的多基原中药仅占 4%。仍有 50 种多基原中药未收载基原鉴定方法，如阿魏、白薇、白芷、赤芍、川木通、川木香、地骨皮、丁公藤、断血流、功劳木、瓜蒌、瓜蒌皮、厚朴花等^[2]。近年来，随着高通量分析技术、人工智能算法及分子生物学技术的快速发展，多基原中药基原鉴定方法发展迅速，如多光谱融合技术、机器学习算法、分子鉴定等新技术已逐步应用于多基原中药基原鉴定。

2.1 基于多光谱融合技术结合化学计量学方法的基原鉴定

以化学物质基础为导向的中药基原鉴定近年来逐渐向多成分整合分析模式转变。经典的色谱指纹图谱及特征图谱判别分析技术已广泛用于中药基原鉴定。近年来，多光谱数据融合技术将不同光谱检测手段进行整合，实现了单一光谱检测的优势互补，可准确、快速的获得更全面的多基原中药特征数据。在此基础上通过结合化学计量学的方法进行数据分析，能够准确判别多基原中药不同基原物种化学成分组成及分布特征。董继晶等^[3]通过将 6 种不同基原金银花药材的近红外与中红外光谱数据进行融合，结合主成分分析等化学计量学统计方法，建立了不同基原金银花药材识别模型，对不同基原金银花药材进行了准确识别。王洋^[4]通过将激光诱导击穿光谱和红外光谱的数据融合并结合随机森林算

法，实现了不同产地黄芪的鉴别分析。利用多光谱融合技术结合化学计量学方法构建基原识别模型，有效的提高了模型的预测能力，增强了判别的灵敏度、特异性及准确度^[5]，为多基原中药基原鉴定提供了新的方法。

2.2 基于人工智能算法的基原鉴定

目前常用的人工智能算法包括支持向量机 (support vector machines, SVM)、人工神经网络、极限学习机 (extreme learning machines, ELM)、线性判别分析 (linear discriminant analysis, LDA)、贝叶斯网络、随机森林、受限玻尔兹曼机等^[6]。机器学习可以通过计算机在海量数据中学习数据的规律和模式，从中挖掘出潜在信息^[7]，能够对不同基原中药的数据信息进行快速识别分类，提高了多基原中药基原鉴定的准确度。周炳文等^[8]采用卷积神经网络识别不同品种中药材，建立了一种基于中药多元多息指纹图谱联合人工智能识别的中药品种鉴定新方法。程介虹等^[9]通过连续投影算法 (successive projections algorithm, SPA) 从光谱数据中提取出 20 个特征波长，建立了 ELM、SVM 和 LDA 3 种分类模型，发现 SPA-ELM、SPA-LDA 模型的预测准确率为 100%，2 种方法均可实现乳香基原的快速、无损鉴别。利用人工智能对中药物质基础成分进行分析，可大大提高中药成分鉴定的准确性，实现多基原中药的快速鉴别。

2.3 基于分子生物学的基原鉴定技术

分子生物学技术通过对中药材进行 DNA 提取、

聚合酶链式反应扩增、测序、序列拼接等处理后获得相应的 DNA 序列。进一步对所得序列进行分析,能够明确药用植物的起源、基因分布,发现物种间存在的生物多样性^[10]。DNA 条形码等分子鉴定技术借助其操作简单、结果准确等优势,逐渐被应用于中药材鉴定工作中^[11]。

2.3.1 基于内转录间隔区 2 (internal transcribed spacer 2, ITS2) 序列的基原鉴定 ITS 条形码序列具有变异较快、突变位点多的特点,可对多基原中药不同基原物种进行区分。杨柳^[12]通过建立特异性引物聚合酶链式反应 DNA 条形码分子鉴定技术,应用 ITS/ITS2 序列对不同基原蛇六谷进行鉴定。目前研究者已经利用 ITS2 序列实现了老鹳草^[13]、吴茱萸^[14]、钩藤^[15]、肉苁蓉^[16]等多种多基原中药的基原鉴别。但基于 ITS2 序列的基原鉴定仍存在一定的局限性。王立^[17]通过对比红豆杉属植物及饮片、黄芩种子、苦参种子及忍冬属 3 个物种的 ITS2 序列,成功对各个物种进行了种间鉴定,但无法精确区分种内群体,因此要实现多基原中药的基原鉴别,仍需建立更为精准快速的分子鉴定方法。

2.3.2 基于叶绿体 DNA 序列的基原鉴定 母系遗传的 RNA 转录体 II 型内含子剪切酶基因 (*matK*)、叶绿体 *psbA-trnH* 基因、叶绿体核酮糖-1,5-二磷酸羧化酶大亚基 (*rbcL*) 等基因由于进化速度快,引物通用性好等特点,常被应用于中药分子鉴定^[18]。方强强^[19]以种内种间遗传差异程度、物种鉴别成功率作为评价指标,将叶绿体 *psbA-trnH* 序列作为标准 DNA 条形码,采用邻接法构建进化树进行聚类分析,成功对不同基原的岩陀药材进行鉴定。叶绿体基因组具有闭环结构,主要包括大单拷贝区、小单拷贝区和 2 个反向重复区 4 个部分,基因在其中的分布稳定,具有更完整的遗传信息。周豫新^[20]利用二代测序技术对不同基原大黄叶绿体基因组信息进行对比,对大黄药材 3 个基原物种进行准确鉴定。近年来,研究者基于叶绿体基因组的鉴定方法,实现了海风藤^[21]、木槿皮^[22]、秦艽^[23]、射干^[24]、藜芦^[25]等多种中药的基原植物鉴定,为保障临床用药的准确性、安全性及有效性提供了分子鉴定依据。

2.3.3 基于细胞色素氧化酶亚基 I (cytochrome oxidase subunit I, COI) 序列的基原鉴定 为了提高 DNA 条形码的鉴别效率,实现对高通量样本的基原鉴定, Xing 等^[26]将微型条形码 (100~250 bp) 与

DNA 元条形码结合,对不同批次广地龙进行了鉴别。研究表明在 COI 区域内设计的微型条形码与 DNA 元条形码结合可以同时应对多批动物药材的种内和种间遗传信息进行表征^[27]。此外,常用于动物药材基原鉴别研究的基因片段还包括细胞色素 b (cytochrome b, *Cytb*) 基因^[28]和 12S rRNA 线粒体控制区^[29]。DNA 条形码分子鉴别技术具有通用性、易标准化和准确性高等优点,在中药基原及其近缘混伪品鉴别方面的优势愈加明显^[30]。但分子鉴定技术也存在多基原中药的特征 DNA 序列信息不足等问题。多基因片段联合的 DNA 条形码鉴定系统将成为一个探索趋势,未来的 DNA 条形码分析方法研究也将沿着多基因、多方法、多学科结合的方向发展,有效地进行序列分析才能得出科学准确的结果。

3 多基原中药质量评价方法研究

多基原中药化学成分复杂,药效物质基础及作用机制尚不明确,临床用药的有效性和安全性缺乏质量一致性评价。目前,研究者广泛利用中药指纹图谱技术、中药标准物质替代测定法 (一测多评法、对照物提取法、质-量双标法等) 从整体化学物质基础出发,对中药化学成分特征进行系统表征。同时,提出了质量标志物、等效成分群、分子印迹模板等中药整合质量观及多化学成分、多指标的质量评价新模式^[31]。随着质谱成像、高内涵筛选 (high content screening, HCS)、分子探针及多组学关联分析技术等多学科创新技术的综合运用,多基原中药药效、毒性物质基础辨析及作用机制研究不断深入,通过建立系统生物学网络、多元量效转化关系等方法,将化学基准-药理基准-生物效应基准联系起来,推动中药质量评价体系多元化、多维度、整体性、标准化发展^[32]。

3.1 质谱成像技术

质谱成像技术可将质谱数据转变为可视化的离子成像图,直接呈现其分子结构和空间分布信息^[33],有利于探索多基原中药内源性代谢物的空间分布。目前常用的质谱成像技术主要包括基质辅助激光电离解吸质谱成像技术 (matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry imaging, MALDI-MSI)、解吸电喷雾电离质谱成像技术 (desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging, DESI-MSI)、二次离子质谱成像技术^[34]。近年来,质谱成像技术不断发展,空气动力辅助离

子化解吸电喷雾电离质谱 (airflow-assisted desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging, AFADESI-MSI)、激光解析电喷雾离子化质谱、低温等离子体电离质谱、纳米结构成像质谱

等新技术不断涌现,为多基原中药有效成分的筛选及安全性评价提供了系统的空间表征方法。目前质谱成像技术已用于黄连、板蓝根、人参、钩藤等多基原中药的质量评价当中,见表1。

表1 质谱成像技术在中药质量评价中的应用

Table 1 Application of mass spectrometry imaging technology in quality evaluation of traditional Chinese medicine

质量评价	中药	质谱成像技术	研究成果	文献
有效性	板蓝根	AP-MALDI、IT-TOF/MS	鉴定出118个离子,表征了各种特征成分在板蓝根横截面的主要隔室(皮层、木栓层、韧皮部、形成层和木质部)的空间分布	35
	木瓜	UHPLC-QTOF-MS/MS、SEM、代谢组学	评估了木瓜果实提取物的抗菌生物活性,精确测定了熊果酸、柴胡皂苷 B2、齐墩果酸等30种生物活性成分的主要特征离子	36
	葛根	AFADESI-MSI、LC-MS	表征了野葛和粉葛的代谢物分布差异,使用液质联用技术对差异代谢物进行了定性和定量分析,共发现52个关键差异代谢物	37
安全性	何首乌	MALDI-MSI、UPLC-Q/TOF-MS	采用MALDI-MSI方法研究何首乌块根中特定代谢产物的空间分布,并建立高效定性激光显微解剖结合UPLC-Q/TOF-MS方法,对何首乌不同组织及整体代谢产物进行了表征,为何首乌的肝毒性评价提供依据	38
	马兜铃	AP-MALDI、MS	表征了马兜铃酸I暴露小鼠肝脏组织切片的分子图谱,揭示了牛磺酸和次牛磺酸、甘油磷脂和花生四烯酸代谢途径的改变,阐明了马兜铃酸I作用于肝脏的毒性机制	39
	钩藤	DESI-MSI	对大鼠脑中7种钩藤生物碱进行定量成像,成功量化了生物碱在大脑13个区域中的分布,为其治疗中枢神经系统疾病的用药安全性研究奠定了基础	40

AP-MALDI-大气压基质辅助激光解吸/电离质谱; IT-TOF/MS-离子阱飞行时间质谱; SEM-扫描电镜技术。

AP-MALDI-atmospheric pressure-matrix-assisted laser desorption/ionization; IT-TOF/MS-ion trap-time-of-flight mass spectrometry; SEM-scanning electron microscope.

3.2 HCS 技术

HCS 是一种利用自动化显微镜和图像分析平台对细胞内物质活动进行解析的新型药物活性成分筛选方法^[41]。可将检测到的光谱信息用于细胞形态估计、细胞定位分析、分子或细胞亚群的识别^[42],实现了从细胞生物学角度对药物活性成分作用机制的描述。近年来,研究者建立了许多高新技术和检测方法改进 HCS 系统。将多通道检测器应用于成像分析系统,实现了多维目标和表型的分析;显微技术的进步扩大了视觉表型自动筛选的范围;荧光染料、荧光探针、基因编码的荧光蛋白和抗体在细胞监测中的应用大大提高了 HCS 的识别效率^[43]。目前, HCS 系统逐渐应用于中药质量评价研究领域,通过 HCS 可以更加直观地表现药物在细胞水平上的作用机制,快速筛选中药活性及毒性成分,开展有效性及安全性评价。表2为 HCS 在中药质量评价研究中的应用^[44-50]。

3.3 荧光分子探针技术

荧光探针可以准确、快速、特异性的对目标分子进行识别,并可借助荧光成像进行直观表征^[51]。

近年来,随着纳米技术及分子修饰技术的逐渐发展,荧光分子探针已被广泛应用于中药活性成分、有害物质监测及体内生化反应示踪等多基原中药质量评价研究领域。

3.3.1 用于中药活性成分检测的荧光探针 多基原中药不同基原物种间活性成分的一致性与特征性是多基原中药质量评价亟待解决的关键问题。基于荧光探针的分析方法因灵敏度高、快速、实时可视化而受到越来越多的关注。李晚谊等^[52]以氯、氮掺杂碳点(chlorine and nitrogen doped carbon dots, Cl/N-CDs)设计荧光探针,基于 Cl/N-CDs 和绿原酸间的内滤效应,实现了绿原酸提取和检测的双重作用,为金银花的质量评价提供新的研究思路。Li 等^[53]基于分子印迹聚合物修饰锰掺杂硫化镉量子点光敏材料,成功对雷公藤中的雷公藤红素进行了特异性识别和检测,回收率可达 88%~105%。Ye 等^[54]基于席夫碱荧光化合物合成了一种分子印迹比例荧光探针(molecularly imprinted ratiometric fluorescent, MIRF),能够特异性检测细辛中的马兜铃酸 I,回收率达 95.5%~107.3%,且 MIRF 探针作用时颜色变

表 2 HCS 技术在中药质量评价研究中的应用

Table 2 Application of HCS in quality evaluation of traditional Chinese medicine

质量评价	HCS 系统	中药/单体成分	研究结果	文献
有效性	Operetta CLSTM	旋覆花	通过 HCS 评估了 16 种已知的倍半萜内酯和旋覆花中的黄酮类化合物对转化生长因子-β1 诱导的成纤维细胞激活的影响	44
	Array Scan HCS	吴茱萸	通过 HCS 测定法检测细胞形态和线粒体膜电位, 并联合 UHPLC-Q-TOF/MS 方法研究了去氢吴茱萸碱对 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍诱导的慢性萎缩性胃炎的治疗作用和潜在机制	45
	Opera Phoenix HCS	喜树碱、小檗碱等	建立 HCS 系统, 量化上皮细胞间质转化期间细胞形态变化, 从 MedChemExpress 化合物库中筛选出 306 个单体化合物和 5 个具有抗上皮细胞间质转化活性的化合物	46
安全性	Cell Insight Cx5	吴茱萸	采用 HCS 探究吴茱萸次碱对细胞存活、细胞核面积、线粒体膜电位、钙离子内流等指标的影响, 检测其肝毒性及可能机制	47
	In Cell 2000	何首乌	HCS 技术监测生首乌醇提物和制首乌醇提物作用于人肝癌细胞后的变化, 验证了生首乌醇提物和制首乌醇提物的肝毒性及其机制可能主要与氧化应激和内质网应激导致的细胞凋亡有关	48
	Nikon Eclipse TS200	紫草	通过研究紫草素对类风湿性关节炎滑膜细胞糖酵解、线粒体功能和细胞死亡的影响, 探讨紫草素通过抑制能量通路诱导类风湿性关节炎成纤维细胞程序性死亡的作用	49
	Perkin Elmer	补骨脂	对补骨脂进行多参数细胞毒性成像和多组分定量分析, 提出了 1 种从补骨脂中发现肝毒性等效标记物的策略	50

化灵敏, 有较强的视觉识别判断能力。

3.3.2 用于有害物质监测的荧光探针 有害金属离子污染是影响多基原中药质量的重要因素, 建立中药有害金属离子的快速简便分析方法仍是中药安全性评价的重要环节。荆军凯^[55]设计了三芳胺类荧光探针 TAA-S、席夫碱类荧光探针 CA-H、偶氮结构荧光探针 NA-M, 实现了中药中的 Hg²⁺、Cu²⁺、Al³⁺ 及 F⁻ 的快速识别检测。贺园园^[56]以碳量子点为基础, 分别结合多色碲化镉量子点和银纳米粒子构建了多种荧光探针, 能够简单快捷的对黄芪中 Hg²⁺、Cu²⁺、Ag⁺ 与 SO₃²⁻ 进行检测。Huang 等^[57]开发了一种硫量子点荧光探针, 可用于检测重楼植物中的 Cu²⁺, 检测线性范围为 20~200 μm。检测限为 6.78 μm, 该探针选择性高、灵敏度强, 具有良好的光学性能和优异的稳定性。

3.3.3 用于靶向示踪的荧光探针 随着显微成像技术的快速发展, 荧光成像技术被广泛用于药物的靶向示踪。利用荧光成像技术, 可实现对目标成分的监测, 根据荧光显色程度寻找药物作用靶点。黄思成等^[58]利用脂质体荧光探针, 研究 ig 柴胡水提液后在小鼠各器官的分布情况, 初步验证了柴胡的肝靶

向性。Shi 等^[59]合成了一种高性能荧光雄黄纳米团簇荧光探针, 可用作体内荧光示踪系统监测雄黄在体内的作用途径, 同时促进了雄黄的靶向治疗。Liang 等^[60]将黄芩的生物活性产物汉黄芩素与 ATTO565 荧光团偶联, 合成了汉黄芩素的荧光探针, 并将其应用于活细胞成像, 可以在超高空间分辨率下定位汉黄芩素, 揭示了汉黄芩素的线粒体靶向作用。荧光探针能够快速高效的对多基原中药活性成分和有害物质进行检测, 并利用其靶向示踪作用, 进一步揭示各个基原间活性成分及其作用部位的差异性, 为多基原中药的质量评价提供新的研究思路。

3.4 多组学关联分析创新技术

3.4.1 Bulk 多组学关联分析技术 将多组学关联分析技术应用于多基原中药的质量评价中, 能够获得基因组、转录组、代谢组、蛋白组等系统生物学多层面的差异信息, 深入阐述多基原中药作用于不同个体及细胞模型后的生物学功能及作用机制, 从而更好的建立多基原中药有效性和安全性评价标准^[61]。表 3 为近年来多组学关联分析技术在多基原中药质量评价中的应用^[62-66]。

表3 多组学关联分析在中药质量评价中的应用

Table 3 Application of multi-omics association analysis in quality evaluation of traditional Chinese medicine

质量评价	中药	技术方法	研究成果	文献
有效性	桔梗	代谢组、转录组	基于代谢组和转录组对安徽和辽宁桔梗间差异累积代谢物、差异表达基因的变异及其相互作用和信号通路进行研究	62
	麦冬	非靶向代谢组、多标准决策模型	对代谢物进行分析和鉴定,分析得到不同产地麦冬的潜在品质标志物,通过多标准决策模型进行排序和筛选,成功区分从草药市场采购的麦冬药材样品的来源	63
	黑老虎	靶向代谢组、转录组	采用代谢组学-转录组联合分析的方法,得到11个酶基因家族基因,首次获得木脂素生物合成酶基因信息,进一步对其作用机制进行阐述	64
安全性	补骨脂	全基因组、转录组	以大鼠和小鼠肝脏差异表达基因为切入点,通过转录组测序,探索氧化应激的机制及大鼠和小鼠脂代谢通路中基因表达的差异,对补骨脂和对乙酰氨基酚的肝毒性进行验证	65
	苦参	代谢组、蛋白质组、生物信息学	综合组学分析差异表达蛋白和代谢物,并在此基础上使用 Metabo Analyst 分析显著失调通路,应用生物信息学方法对其毒性靶点和物质基础进行筛选,进一步阐述苦参诱导肝毒性的机制和物质基础	66

近年来,基于单细胞多组学技术及空间多组学技术的发展为多组学研究拓展了新的领域。单细胞转录组测序技术充分考虑了细胞异质性,可对关键细胞亚群进行分类和功能分析,能够通过拟时序分析描述细胞分化动态过程^[67];在中药活性及毒性作用机制的精准剖析方面具有广阔的应用前景。空间组学及其关联分析技术为空间领域的异质量化、微环境差异分析及空间域识别提供了新的研究模式。

3.4.2 单细胞多组学关联分析技术 随着单细胞转录组、基因组、表观遗传组、蛋白组等组学技术的快速发展,单细胞多组学技术应运而生。如单细胞蛋白组-转录组联合分析、单细胞染色质-转录组联合分析、单细胞基因组-转录组联合分析等单细胞多模态组学技术实现了在同一细胞中捕获分析2种以上的组学信息,能够多层次、多角度地描绘细胞间的异质性,更加全面和系统地表征细胞的变化特征^[68-69]。此外,基因编辑技术与表观遗传组学的联合应用实现了DNA水平的高效编辑校对,同时也可以在不改变基因序列的情况下对基因进行操纵,深入研究基因表达的遗传调控规律^[70]。将单细胞多组学技术与中药的质量控制相结合,有助于在单细胞水平上表征细胞的调控过程及药物干预机制,开辟了一种中药质量评价的新模式。

3.4.3 空间多组学技术 近年来,空间代谢组、空间单核代谢组、空间转录组、空间蛋白质组等空间组学技术的联合应用,扩展了多组学技术的研究领

域^[71]。空间代谢组充分利用质谱成像准确识别并定位多种代谢物在组织甚至细胞间的差异性分布的能力,结合代谢组学实现了对生物学样本代谢物的空间分布检测,目前已经广泛应用于中药的质量控制当中。Wang等^[72]建立了一种基于AFADESI-MSI的原位代谢组学方法,研究了马兜铃酸I给药后大鼠肾脏的空间分辨代谢谱变化,得到了与马兜铃肾毒性相关的代谢物,为马兜铃的安全性评价提供了重要依据。

空间蛋白质组学旨在全面描述细胞器特异性蛋白质分布和动力学过程,利用空间蛋白质组学构建精细蛋白分子图谱,能够在亚细胞水平上揭示药物的作用机制^[73]。迭代间接免疫荧光成像、标度联合检测、飞行时间多重离子束成像、成像质谱流式等空间蛋白质组学技术的发展也为构建人类蛋白图谱,实现蛋白质在人类健康疾病中的空间定位,更加全面的表征药物的作用机制奠定了基础。

空间转录组技术的发展使得基因原位表达的高通量转录组分析成为可能,常用的空间转录组技术可以按照RNA捕获方式分为3类。(1)基于激光捕获显微解剖;(2)基于荧光成像:多重荧光原位杂交、顺序荧光原位杂交、荧光原位RNA测序;(3)基于DNA条形码探针:高清空间转录组和组织确定性条形码空间组学测序^[74]。空间多组学技术的发展,扩展了多组学技术的研究领域,为在空间层次上研究多基原中药的作用机制提供了可能。

4 新型体外预测模型在多基原中药质量评价中的应用展望

多基原中药有效性及安全性评估中通常采用建立动物模型或直接测量人体血药浓度的方法构建血药浓度经时变化曲线。但是由于动物或人体血药浓度并不能完全表征药物的作用途径,且多基原中药成分复杂,药效成分间的相互作用仍需要进一步的阐述和说明。

近年来,药物体外评价模型不断发展,定量构效关系模型(quantitative structure-activity relationship, QSAR)、生理药动学模型(physiologically based pharmacokinetics, PBPK)、类器官等体外模拟系统逐渐应用于药物质量评价中。这些方法整合了系统特征和药物特征,能够预测全身和组织暴露的时间进程、药物在不同人群之中的差异性表达及各种影响因素对药物疗效的影响^[75]。但目前体外模型在多基原中药质量评价研究领域尚未得到广泛应用,多基原中药有效性和安全性评价与体外模型的结合仍需要进一步的研究和探索。

4.1 QSAR 模型

QSAR 模型是一种基于物理化学和结构特征,对化合物的理化及生物学性质进行推测的数学模型,能够对未知化合物进行定性和定量预测^[76]。近年来,二维和三维 QSAR 模型(2D/3D-QSAR)被逐渐应用于中药成分的活性验证中。Chen 等^[77]通过网络药理学筛选吴茱萸的活性物质和靶点,研究了吴茱萸抗肝癌作用的信号通路;利用 2D-QSAR 模型预测吴茱萸化合物的生物活性,并建立 3D-QSAR 模型对化合物进行预测;最后,利用分子对接验证药效团的合理性,对吴茱萸的抗肝癌作用机制进行了探讨。Gu 等^[78]建立了比较分子相似性指数分析和比较分子力场分析的 3D-QSAR 药效团模型。该模型合成了 5 种理论肾毒性较低的新化合物,为降低穿心莲内酯肾毒性的结构修饰研究提供了新的方法和思路。QSAR 模型能够快速、高效的对化合物进行筛选,但是该预测模型只基于化学结构,与机体的关联度较低,易受到人体结构的差异性等其他因素的影响,因此体外预测模型仍需要进一步的改进和完善^[79]。

4.2 PBPK 模型

PBPK 模型通过模拟物质在体内的吸收、分布、代谢、排泄的动态过程,可以实现跨物种间剂量外推、体外到体内剂量外推、不同暴露途径及剂量

体内药动学(pharmacokinetics, PK)预测、不同生命阶段或疾病人群 PK 预测^[80]。近年来,基于 PBPK 模型结合器官芯片、基于转运蛋白-酶相互作用的 PBPK 模型都逐渐应用于药物的质量评价当中。同时结合测算尺度、体内到体外外推法和稳态-状态浓度-平均停留时间开发了一种新的方法,这种方法基于人体药物代谢和药动学,能够预测人类 PK 和评估各种因素对支持候选药物开发的药物暴露的影响^[81]。多基原中药成分复杂,药物在体内的分布方式及代谢途径尚不能得到全面的表征。将 PBPK 模型用于多基原中药质量评价,能够对各种成分间的相互作用进行体外模拟,实现多基原中药有效剂量和安全范围的体外预测。

4.3 类器官模型

类器官是一种基于干细胞诱导分化形成的可表型模拟细胞类型的组成及结构,并在一定程度上模拟不同组织功能的三维培养物^[82]。人源性类器官能够通过建立人体生理学和病理学体外模型,使得许多难以在人类受试者中进行的干预研究成为可能。近年来,人源类器官广泛应用于生物功能的体外建模、药物评价等领域。类器官和类器官发育的综合分子图谱能够揭示细胞状态和转录调控程序,通过与体内相应人体组织的比较,为类器官评估提供了新的方法。单细胞表观基因组和转录组分析可对类器官内的细胞组成和细胞状态进行定量、高维评估^[83]。共聚焦显微镜高 z 轴分辨率图像采集、近红外染料标记类器官深层成像技术、活体采集技术、双光子多色成像技术等显微成像技术的应用,也为类器官数据分析的准确性提供了保障。将类器官应用于多基原中药的质量评价中,可以更加系统高效地表征不同基原品种在各种生物模型当中的作用途径及分布方式,为多基原中药的有效性和安全性评价提供了新的研究策略。

5 结语与展望

多基原中药多来源于亲缘关系相近的植物种属,不同基原品种间物质成分组成及药理活性相近,可以扩大中药资源范围,保护濒危资源。但多基原中药品种间的混用、错用使得临床用药的有效性和安全性难以得到保障。本文从多基原中药概况、多基原中药基原鉴定、多基原中药质量评价新技术及体外预测模型在多基原中药质量控制中的应用 4 个方面出发,对多光谱融合化学计量学技术、分子鉴定技术、质谱成像技术、HCS 技术、荧光分子探针、

多组学关联分析技术等创新技术及 QSAR 模型、PBPK 模型、类器官模型等新型体外预测模型在多基原中药质量评价中的研究进展进行探讨。在此基础上, 鉴于多基原中药质量评价研究现状, 提出应当从以下 4 方面开展深入研究。(1) 保障基原准确性, 制定专属性强、准确度高的基原鉴定标准;(2) 整合总体性观念, 实现不同品种间化学成分的综合表征;(3) 结合人工智能大数据分析, 实现多元数据的精准联合剖析;(4) 通过化学成分-药效机制-临床疗效的相关性研究, 进一步完善多基原中药质量评价体系。以期最终实现多基原中药临床用药有效、安全、质量可控。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨彬, 李遇伯, 张艳军. 基于单细胞转录组学的多基原有毒中药危害识别研究思路及方法 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3783-3789.
- [2] 王雨青, 刘金凤, 于佳禾, 等. 2020 年版《中国药典》中收录的多基原中药材鉴别的研究现状、问题及对策 [J]. 华西药理学杂志, 2021, 36(2): 214-222.
- [3] 董继晶, 齐路明, 王科, 等. 基于灰色关联-TOPSIS 法的“金银花”类药材品质评价及其多元光谱基原识别研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(10): 2713-2724.
- [4] 王洋. 基于多源光谱融合技术结合随机森林的黄芪药材与制剂的判别分析方法 [D]. 西安: 西北大学, 2022.
- [5] 戴嘉伟, 王海朋, 陈瀑, 等. 多光谱数据融合分析技术的研究和应用进展 [J]. 分析化学, 2022, 50(6): 839-849.
- [6] 李苍柏, 肖克炎, 李楠, 等. 支持向量机、随机森林和人工神经网络机器学习算法在地球化学异常信息提取中的对比研究 [J]. 地球学报, 2020, 41(2): 309-319.
- [7] 杨剑锋, 乔佩蕊, 李永梅, 等. 机器学习分类问题及算法研究综述 [J]. 统计与决策, 2019, 35(6): 36-40.
- [8] 周炳文, 朱丽丽, 朱林, 等. 基于人工智能-多元多息指纹图谱探索中药一法通识品种鉴定新方法 [J]. 分析测试学报, 2021, 40(1): 106-111.
- [9] 程介虹, 陈争光. 基于高光谱数据的乳香产地快速鉴别 [J]. 黑龙江八一农垦大学学报, 2021, 33(4): 93-98.
- [10] 陈士林, 姚辉, 韩建萍, 等. 中药材 DNA 条形码分子鉴定指导原则 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 141-148.
- [11] 王丽, 赵锐, 张秋芳. DNA 条形码分子鉴定技术在中药材鉴定中的应用 [J]. 食品与药品, 2022, 24(4): 388-392.
- [12] 杨柳. 中药蛇六谷基原鉴定及抗肿瘤活性研究 [D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2017.
- [13] 贺海波, 熊超, 郭力城, 等. ITS2 序列鉴定多基原药材老鹳草 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(17): 1505-1511.
- [14] 吴波, 高丹, 张寿文. 基于 ITS2 序列的吴茱萸属植物亲缘关系及分子鉴别研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(12): 3681-3684.
- [15] 姚能, 胡超逸, 魏一丁, 等. 基于 ITS2 序列鉴别中药材钩藤及其同属近缘混伪品 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2): 361-364.
- [16] 刘杰, 过立农, 马双成, 等. 基于 DNA 条形码和 HRM 技术鉴别肉苁蓉疑似伪品 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(6): 1032-1038.
- [17] 王立. 基于 ITS2 序列的中药饮片与基原植物的鉴定研究 [D]. 太谷: 山西农业大学, 2016.
- [18] 丛悦, 李莉, 张金霞, 等. 基于叶绿体 DNA 序列的多基原黄精分子鉴定 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(12): 2072-2076.
- [19] 方强强. 多基原民族药岩陀 DNA 条形码构建和化学成分差异研究 [D]. 大理: 大理大学, 2019.
- [20] 周豫新. 多基原药材大黄和常见蛇类药材金钱白花蛇的分子鉴定方法构建 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [21] 严卓彦, 夏瑛瑛, 崔洁, 等. 基于 DNA 条形码及 SSR 技术鉴定风藤和山蒟 [J]. 现代中药研究与实践, 2023, 37(2): 23-27.
- [22] 刘亚男. 基于 DSS 分子标记的中草药鉴定方法研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [23] 高娜娜, 倪梁红, 赵志礼, 等. 基于叶绿体全基因组序列的双峰法鉴定粗茎秦艽及其近缘物种 [J]. 药学报, 2022, 57(8): 2520-2527.
- [24] 冯璟璐. 基于 DNA 条形码及叶绿体基因组的鸢尾及其近缘种的鉴定研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [25] 田星, 刘莹莹, 张颖敏, 等. 藜芦属药用植物的叶绿体基因组比较分析和系统发育研究 [J]. 中草药, 2022, 53(4): 1127-1137.
- [26] Xing Z M, Gao H, Wang D, *et al.* A novel biological sources consistency evaluation method reveals high level of biodiversity within wild natural medicine: A case study of *Amyntas* earthworms as “Guang Dilong” [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(4): 1755-1770.
- [27] Andújar C, Arribas P, Yu D W, *et al.* Why the COI barcode should be the community DNA metabarcode for the Metazoa [J]. *Mol Ecol*, 2018, 27(20): 3968-3975.
- [28] 王辰, 杨娅富, 李立, 等. 基于 *Cytb* 基因的穿山甲科物种鉴定研究 [J]. 安徽农业科学, 2023, 51(3): 89-95.
- [29] 黄娅琳, 蒋敬, 胡点典. 利用 12S rRNA、COI 基因分子标记鉴定少棘巨蜈蚣干燥体 [J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(6): 2483-2488.
- [30] 杨倩倩, 刘苏汶, 俞晓平. DNA 条形码分析方法研究进展 [J]. 应用生态学报, 2018, 29(3): 1006-1014.
- [31] 马双成, 王莹. 我国中药质量控制模式及思路研究进展十年回顾 [J/OL]. 中国药理学杂志, [2023-01-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20230104.2122.001.html>.

- [32] 李天娇, 包永睿, 王帅, 等. 中药质量控制与评价创新方法研究进展及应用 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6319-6327.
- [33] 黄烈岩, 聂黎行, 董静, 等. 质谱成像技术在中药研究中的应用现状 [J]. 药物分析杂志, 2022, 42(10): 1675-1689.
- [34] Huang L Y, Nie L X, Dai Z, *et al.* The application of mass spectrometry imaging in traditional Chinese medicine: A review [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 35.
- [35] Nie L X, Dong J, Huang L Y, *et al.* Microscopic mass spectrometry imaging reveals the distribution of phytochemicals in the dried root of *Isatis tinctoria* [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 685575.
- [36] Wang Z J, Jin D N, Zhou Y, *et al.* Bioactivity ingredients of *Chaenomeles speciosa* against microbes: Characterization by LC-MS and activity evaluation [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(16): 4686-4696.
- [37] Guo N, Fang Z Y, Zang Q C, *et al.* Spatially resolved metabolomics combined with bioactivity analyses to evaluate the pharmacological properties of two *Radix Puerariae* species [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116546.
- [38] Zhao Y J, Chu S S, Gui S Y, *et al.* Tissue-specific metabolite profiling of *Fallopia multiflora* (Heshouwu) and *Fallopia multiflora* var. *angulata* by mass spectrometry imaging and laser microdissection combined with UPLC-Q/TOF-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 200: 114070.
- [39] Guo W J, Shi Z S, Zeng T, *et al.* Metabolic study of aristolochic acid I-exposed mice liver by atmospheric pressure matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging and machine learning [J]. *Talanta*, 2022, 241: 123261.
- [40] Gao L, Zhang Z J, Wu W Y, *et al.* Quantitative imaging of natural products in fine brain regions using desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging (DESI-MSI): *Uncaria alkaloids* as a case study [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414(17): 4999-5007.
- [41] 郭萍, 陈丽萍, 陈雯. 高内涵筛选技术在毒理学研究中的应用进展 [J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(1): 15-19.
- [42] 李廷跃, 吴帆. 高内涵筛选在分子机制研究中的应用 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2): 328-330.
- [43] Wang J, Wu M Y, Tan J Q, *et al.* High content screening for drug discovery from traditional Chinese medicine [J]. *Chin Med*, 2019, 14: 5.
- [44] Yu B, Jin X Q, Yu W Y, *et al.* 1 β -Hydroxyalantolactone from *Inulae Flos* alleviated the progression of pulmonary fibrosis via inhibiting JNK/FOXO1/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A): 108339.
- [45] Wen J X, Tong Y L, Ma X, *et al.* Therapeutic effects and potential mechanism of dehydroevodiamine on *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine-induced chronic atrophic gastritis [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153619.
- [46] Xu M Z, Cui Q H, Su W, *et al.* High-content screening of active components of traditional Chinese medicine inhibiting TGF- β -induced cell EMT [J]. *Heliyon*, 2022, 8(8): e10238.
- [47] 郭丽, 路青瑜, 李娇, 等. 基于高内涵筛选技术的吴茱萸次碱肝毒性研究 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(10): 1548-1558.
- [48] 李丹丹, 汤响林, 龙隆, 等. 基于高内涵筛选技术研究生首乌和制首乌醇提物的肝毒性机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(6): 626-635.
- [49] Li J H, Pang J L, Liu Z, *et al.* Shikonin induces programmed death of fibroblast synovial cells in rheumatoid arthritis by inhibiting energy pathways [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18263.
- [50] Zhang C, Qian D D, Yu T, *et al.* Multi-parametric cellular imaging coupled with multi-component quantitative profiling for screening of hepatotoxic equivalent markers from *Psoraleae Fructus* [J]. *Phytomedicine*, 2021, 93: 153518.
- [51] 张书浩. 生物荧光探针的原理及应用综述 [J]. 当代化工研究, 2019(2): 36-37.
- [52] 李晚谊, 李宏, 李秋兰, 等. 碳点荧光探针的制备及其检测金银花中绿原酸含量的研究 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1402-1410.
- [53] Li F, Gao J, Li Y J, *et al.* Selective and sensitive determination of celastrol in traditional Chinese medicine based on molecularly imprinted polymers modified Mn-doped ZnS quantum dots optosensing materials [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 190: 110929.
- [54] Ye J P, Cai X, Zhou Q, *et al.* Molecularly imprinted ratiometric fluorescent probe for visual and fluorescent determination of aristolochic acid I based on a Schiff-base fluorescent compound [J]. *Mikrochim Acta*, 2020, 187(11): 623.
- [55] 荆军凯. 几种金属离子荧光探针的合成及其在中草药领域中的应用 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨理工大学, 2021.
- [56] 贺园园. 量子点荧光探针在中药重金属和亚硫酸盐检测中的应用 [D]. 西安: 陕西科技大学, 2022.
- [57] Huang A Q, Yang X F, Xia T, *et al.* A fluorescence probe of sulfur quantum dots for sensitive detection of copper ions in *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Microchem J*, 2022, 179: 107639.
- [58] 黄思成, 喻锟, 赵琼, 等. 基于 DiR 脂质体荧光探针验证柴胡“引药入肝”靶向性研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(2): 342-348.
- [59] Shi D S, Pu S Y, Yin H T, *et al.* Fluorescent realgar

- nanoclusters for nuclear targeting-triggered tumor theranostics [J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2022, 5(5): 6485-6499.
- [60] Liang S, Wang Z Y, Qi L Y, *et al.* Fluorescence live cell imaging revealed wogonin targets mitochondria [J]. *Talanta*, 2021, 230: 122328.
- [61] Budnik B, Levy E, Harmange G, *et al.* SCoPE-MS: Mass spectrometry of single mammalian cells quantifies proteome heterogeneity during cell differentiation [J]. *Genome Biol*, 2018, 19(1): 161.
- [62] Chang A, Pei W H, Li S Y, *et al.* Integrated metabolomic and transcriptomic analysis reveals variation in the metabolites and genes of *Platycodon grandiflorus* roots from different regions [J]. *Phytochem Anal*, 2022, 33(6): 982-994.
- [63] Jin X, Zhang J Q, Li Y, *et al.* Nontargeted metabolomic analysis and multiple criteria decision-making method induced robust quality markers screening for the authentication of herbal medicines from different origins by taking *Ophiopogon japonicus* (L. f.) Ker-Gawl. as a case study [J]. *J Sep Sci*, 2021, 44(7): 1440-1451.
- [64] Liang Z H, Li X, Li P, *et al.* *Kadsura coccinea* lignan metabolism based on metabolome and transcriptome analysis [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 3152155.
- [65] Xu Z Y, Kang Q J, Yu Z H, *et al.* Research on the species difference of the hepatotoxicity of medicine based on transcriptome [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 647084.
- [66] Zhang S N, Li H M, Li X Z, *et al.* Integrated omics and bioinformatics analyses for the toxic mechanism and material basis of *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizome*-induced hepatotoxicity [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 198: 113994.
- [67] Mathys H, Davila-Velderrain J, Peng Z Y, *et al.* Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 332-337.
- [68] 董媛媛, 孙桂江, 李遇伯, 等. 单细胞组学相关技术的研究进展 [J]. *广东医学*, 2022, 43(7): 920-924.
- [69] Xu Z L, Heidrich-O'Hare E, Chen W, *et al.* Comprehensive benchmarking of CITE-seq versus DOGMA-seq single cell multimodal omics [J]. *Genome Biol*, 2022, 23(1): 135.
- [70] Fang L, Wang W, Li G P, *et al.* CIGAR-seq, a CRISPR/Cas-based method for unbiased screening of novel mRNA modification regulators [J]. *Mol Syst Biol*, 2020, 16(11): e10025.
- [71] Yuan Z Y, Li Y S, Shi M L, *et al.* SOTIP is a versatile method for microenvironment modeling with spatial omics data [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7330.
- [72] Wang Z H, He B S, Liu Y Q, *et al.* *In situ* metabolomics in nephrotoxicity of aristolochic acids based on air flow-assisted desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(6): 1083-1093.
- [73] Zhou Y, Zhang Y T, Li F C, *et al.* SISPRO: Signature identification for spatial proteomics [J]. *J Mol Biol*, 2023, 435(14): 167944.
- [74] Chen A, Liao S, Cheng M N, *et al.* Spatiotemporal transcriptomic atlas of mouse organogenesis using DNA nanoball-patterned arrays [J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1777-1792.
- [75] Abouir K, Samer C F, Gloor Y, *et al.* Reviewing data integrated for PBPK model development to predict metabolic drug-drug interactions: Shifting perspectives and emerging trends [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 708299.
- [76] 李敏, 李思泽, 姚莉, 等. 数学模型预测药源性肝损伤研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(5): 382-390.
- [77] Chen P Y, Han L T. Study on the molecular mechanism of anti-liver cancer effect of *Evodiae fructus* by network pharmacology and QSAR model [J]. *Front Chem*, 2023, 10: 1060500.
- [78] Gu L L, Lu J Q, Li Q, *et al.* Synthesis, extracorporeal nephrotoxicity, and 3D-QSAR of andrographolide derivatives [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 97(3): 592-606.
- [79] 姚莉, 李思泽, 李敏, 等. 生理药代动力学模型在天然药物药理学研究中的应用 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(12): 4147-4153.
- [80] 苏布达, 李晓萌, 刘慧, 等. 生理药代动力学模型用于中药风险评估的思考及认识 [J]. *中草药*, 2022, 53(15): 4593-4603.
- [81] Song L, Zhang Y, Jiang J, *et al.* Development of a physiologically based pharmacokinetic model for sinoglatin, a first-in-class glucokinase activator, by integrating allometric scaling, *in vitro* to *in vivo* exploration and steady-state concentration-mean residence time methods: Mechanistic understanding of its pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(10): 1307-1323.
- [82] Rossi G, Manfrin A, Lutolf M P. Progress and potential in organoid research [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(11): 671-687.
- [83] Bock C, Boutros M, Camp J G, *et al.* The organoid cell atlas [J]. *Nat biotechnol*, 2021, 39(1): 13-17.

[责任编辑 赵慧亮]