

基于蛋白质组学中药药性理论的研究进展及展望

尹建宇, 张丽敏, 张 淼, 隋方宇, 关子赫, 代巧妹*, 旺建伟*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘 要: 蛋白质组学是一门关注细胞动态变化和整体联系的现代科学, 通过对特定蛋白质组进行大规模全面的研究, 可以深入了解生命系统的内在机制。这种重视联系、动态和整体的研究思路与中药药性理论的指导思想和科学内涵高度相符。因此, 在中药药性研究中应用蛋白质组学技术, 不仅能为中药药性理论的现代科学认识提供新的思路和方法, 同时也有助于推进中医药理论的守正清源, 创新发展。通过对蛋白质组学的研究内容及其与中医整体观的联系进行简要概述, 着重从中药药性理论溯源及蛋白组学的角度对中药药性理论的内容, 包括四气、归经、毒性、配伍等的现代化研究进行综述, 为相关研究中的应用提供参考。

关键词: 蛋白质组学; 中药药性理论; 四气; 归经; 毒性; 配伍

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)16-5669-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.16.028

Research progress and prospects of traditional Chinese medicine efficacy theory based on proteomics

YIN Jianyu, ZHANG Limin, ZHANG Miao, SUI Fangyu, GUAN Zihe, DAI Qiaomei, WANG Jianwei

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Proteomics is a modern science that focuses on cellular dynamics and overall connections. Large-scale and comprehensive studies of specific proteomes can provide insight into the inner workings of living systems. Since this research idea of attaching importance to connection, dynamics and wholeness is highly consistent with the guiding ideology and scientific connotation of the theory of medicinal properties of traditional Chinese medicine (TCM), the application of proteomics technology in the study of medicinal properties of TCM can not only provide new ideas and methods for the modern scientific understanding of the medicinal properties of TCM, but also help to promote the integrity and innovative development of TCM theory. This paper briefly summarizes the research content of proteomics and its relationship with the holistic view of TCM, and focuses on the modern research on the content of the theory of medicinal properties of TCM from the perspective of tracing the origin of the medicinal properties of TCM and proteomics, including the four *qi*, meridians, toxicity, compatibility, etc., which can provide a reference for the application of related research.

Key words: proteomics; theory of traditional Chinese medicine properties; four *qi*; meridians; toxicity; compatibility

中医药是中国传统医学独特的宝贵资源, 一直被人们重视和使用。中药药性理论是中医与中药紧密联系的桥梁和纽带, 展现出中药区别于化学药多成分、多途径、多靶点协同作用的整体生物学效应的特点^[1-2]。运用现代科学解读中医药内涵, 推动传统医药学与现代科学结合是当今中医药发展急

需突破的瓶颈^[3]。随着生命科学的研究步入后基因组时代, 系统生物学发展及应用已经在中药相关研究的进程中取得了一定的成果。蛋白质组学作为系统生物学的重要组成部分, 逐渐被用于药性理论的研究并且取得了实质性进展。鉴于此, 本文通过从四气、归经、毒性、配伍 4 个方面介绍近年来蛋白

收稿日期: 2024-01-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573870); 中国博士后科学基金第八批特别资助项目 (2015T80376); 国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目 (国中医药人教函 [2022] 239 号); 全国中医药创新骨干人才培养项目 (国中医药人教函 [2019] 128 号)

作者简介: 尹建宇, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药基本理论及组方配伍规律。E-mail: yjy13604363441@163.com

***通信作者:** 旺建伟, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事中药基本理论及组方配伍规律。E-mail: wangjianweilikai@163.com

代巧妹, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事中医药对风湿病的防治研究。E-mail: 1768886387@qq.com

质组学技术在中药药性理论研究中的应用现状,进而对中药药性理论未来的研究发展趋势进行展望,为相关研究中的应用提供参考。

1 中药药性理论研究概况

药性是功效的前提,功效是药性的体现,二者息息相关^[4]。中药药性理论是以整体观念、辨证思维等为理论依据,指导临床用药的理论,主要研究内容包括四气、五味、升降浮沉、归经、毒性等^[5]。长期以来,关于中药药性的实质内涵一直是中医药研究的热点与难点。过去的几十年里,研究者围绕中药药性理论创建了许多探索中药药性理论的研究方法,推动了中药的现代化发展。在理论研究方面,现代研究者对既有古籍文献整理、传承提出了诸多新的假说,为现代中药药性理论增添了新的内涵,如“分子药性”假说、“效应-物质-靶标”假说、中药“一药 X 味 Y 性($Y \leq X$)”假说等^[6-8]。在研究方法方面,运用现代药理学、热力学、化学、系统生物学等方法验证中药药性理论,解释中药发挥作用的物质基础,并赋予其药理效应的内涵。

虽开展了大量基础实验研究,然中药药性研究进展依旧缓慢,究其原因,主要是由于中药药性理论本身具有复杂性和多样性,且大多数中药药性的研究方法偏离了中医药的核心思想^[9-10]。中药与生物体间的相互作用具有系统性、整体性、网络性的特点,中药通过整合调控产生协同功效来改善或恢复生物整体平衡^[11]。中药药性理论作为指导临床用药的基本原则,以整体观念为理论基础,调节整体的阴阳气血的平衡,使机体达到阴平阳秘,精神乃治的自和稳定状态。因此,为了更好地诠释和应用中药药性理论,研究策略上应更加贴近中医药的核心思想,采用整体性的研究方法,探寻中药多组分之间的相互协同作用,及中药对机体整体的调节作用。

2 蛋白质组学与中医药整体观念

中医药整体观念认为组成机体的各脏腑经络结构上不可分割,功能上相互联系、相互制约,病理上相互影响,同时又强调人与自然、社会环境的和谐统一^[12]。蛋白质组的概念最早于 1994 年由澳大利亚 Wilkins 等^[13]首次提出,即指细胞、组织和生物体在某一时刻基因组表达的全部蛋白质。蛋白质组学采用全面、系统性的研究模式,运用高灵敏度、高通量、高效率的检测方法,可以对整套蛋白质的结构和功能及蛋白质间的相互作用进行分析,从而

了解研究对象的蛋白质组成和变化规律,进而探索整体生命规律和疾病发生的机制^[14]。这与中医整体观念的强调整体性思维、认识事物的相互联系和相互依存关系的观点不谋而合^[15]。

3 蛋白质组学在中药药性研究中的应用

药性是一种概念,而药性物质则是具体存在的客观实体。从现代药物学的观点来看,评估一个药物的效果和靶点是其中一个关键要素,另外一个关键要素则是了解药物在机体内的运行和代谢途径,即作用导向^[16]。在这一框架下,蛋白质组学技术在中药药性研究中具有重要作用。整理现有资料发现,蛋白质组学技术多被用于四气、归经、毒性及中药药性的关键影响因素——配伍方面的研究,而在五味及升降浮沉的研究相对欠缺。因此,基于中医基础理论,以整体观和辨证论治为指导思想,积极运用蛋白质组学技术探寻中药分子作用机制,对揭示中药药性的科学内涵具有重要意义^[17]。

3.1 四气理论的蛋白质组学研究

四气最早指代四时之温、热、冷、寒的气候变化,在“天人相应”哲学观念及阴阳学说的影响下《神农本草经》中首次提到:“药有寒、热、温、凉四气”,将“四气”明确为药性的概念。随着后世诸多本草名著的沿用并不断完善和发展,对四气的认识得到了进一步的深化。到了宋代,为了区别于气息之“气”,寇宗奭的《本草衍义》提出:“凡称气者,即是香、臭之气,其寒、热、温、凉则是药之性。”改气为性这一论点被后世医家所采纳。无论称之为“气”还是“性”,皆指药物所具有的内在特性,也是对药物功能的概括。因此《神农本草经百种录》中有云:“入腹则知其性”。不同的性表达出不同的功能,李东垣在《医学发明》云:“热病以寒治,寒病以热治。”由此可见药物四性的确立与运用是药物对机体的作用所引起的反应的总括,主要是相对于所治疗的疾病的寒热性质而言,反映了中药对人体阴阳盛衰、寒热变化的作用倾向^[18]。中药是一个复杂的化学成分体系,药理作用广泛且繁杂。因此,要深入理解和阐释中药四气的科学内涵,需要超越传统研究方法,将物质基础与药理作用综合起来进行全面系统的研究。

王厚伟等^[19]采用全电性离子色谱法分别获得温热中药(仙茅、干姜、肉桂)和寒凉中药(金银花、黄连、知母)的蛋白色谱峰,并筛选出相同药性中药的共有药性标识峰,为检测中药的药性物质

基础提供了新思路。李毅等^[20]则运用双向凝胶电泳（two-dimensional gel electrophoresis, 2-DE）和质谱技术，探究了温热中药对于寒证模型大鼠的肝线粒体蛋白组影响。研究发现，温热中药主要通过增强糖、脂质代谢和蛋白质的合成来提高能量代谢活跃，改善寒证症状。李晶等^[21]采用蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction, PPI）网络分析具有活血化瘀功效的温苦肝中药姜黄和延胡索、寒苦肝中药赤芍和丹参的主要活性成分和靶点，结果表明温性、寒性蛋白网络通过不同的靶点共同参与调节

血液循环、脂质代谢等生命活动，从分子网络水平阐释了寒热药性的具体特性。王秋红等^[22]运用二维液相色谱串联质谱技术（two-dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry, 2D-LC-MS/MS）探究辛热中药附子、干姜、花椒对正常大鼠能量代谢和相关蛋白表达有影响。结果表明附子、干姜、花椒等中药通过增加体内热量生成和提高对能量的利用来影响机体的能量代谢。这些研究结果诠释了药性与功效的内在联系，为中药性味理论提供了科学依据（表 1）。

表 1 蛋白质组学在四气理论研究中的应用
 Table 1 Application of proteomics in theory of four qi

中药	药性	分析手段	样品类型	差异蛋白		文献
				上调	下调	
附子、干姜、肉桂	热	2-DE、免疫蛋白印迹	寒证模型大鼠肝脏	蛋白脂酰辅酶A脱氢酶、烯酰辅酶A水解酶、乙酰辅酶A酰基转移酶、丙酰辅酶A羧化酶、二氢硫辛酰胺支链酰基转移酶、丙酮酸脱氢酶	ATP合酶β-亚单位、H ⁺ 转运ATP合酶	20
黄芩、黄连、黄柏	寒	2-DE、质谱	热证模型大鼠肝脏	ATP合酶β亚单位、电子转移黄素蛋白、异戊酰辅酶A脱氢酶、烯酰辅酶A水解酶1、过氧化物体、烯酰基辅酶A水解酶辛酰基辅酶A复合物F链、线粒体内膜移位酶、孕酮结合蛋白	热休克蛋白12、内质网蛋白29、H ⁺ 转运ATP合酶、二氢硫辛酰胺酰基转移酶、3-羟酰基-辅酶A脱氢酶、氨甲酰磷酸合成酶、核糖体蛋白L12、谷胱甘肽过氧化物酶、血红素结合蛋白1	23
黄芩	寒	iTRAQ 标记结合 2D-LC-MS/MS技术	热证模型大鼠肝脏	磷酸肌醇磷脂酶C、甜菜碱-半胱氨酸-甲基转移酶1、二甲基甘氨酸脱氢酶和S-甲基蛋氨酸-同型半胱氨酸S-甲基转移酶甜菜碱高半胱氨酸甲基转移酶2	葡萄糖醛酸转移酶、二磷酸尿苷-葡萄糖苷基转移酶、酰基辅酶A合成酶、二磷酸胞苷-甘油二酯-肌醇-3-磷脂酰转移酶、3-β-类固醇异构酶、羟基赖氨酸激酶等	24

iTRAQ-同位素标记相对与绝对定量技术；ATP-三磷酸腺苷。
 iTRAQ-isobaric tags for relative and absolute quantitation; ATP-adenosine triphosphate.

中药四气理论不仅体现了中医药特色，也是药性理论的核心内容。近年来，中药四气理论研究无论是在古代文献整合还是数据分析、现代化科学实验方面，均取得了突破性的创新成果^[18]。然而，目前大多数四气理论研究集中于寒、热药，但中药本身存在寒热不明显的一面——平性，相关研究较少^[25]。因此，未来揭示中药四气理论的科学内涵的研究策略应注重多维性系统性完整性的研究，采用宏观与微观结合，综合运用多种现代技术建立系统的分析体系，推进药性理论发展。

3.2 归经理论的蛋白质组学研究

归经理论的产生和发展，是历代医家长期医疗实践通过药物疗效总结而成的。早在先秦时期就已有药物定位概念的记载，如战国时期，《韩非子·卷第七》中记载：“疾在腠理，汤熨之所及；在肌肤，针砭之所及也；在肠胃，火齐之所及也；在骨髓，司命之所属，无奈何也”。到了东汉末年，出现了《黄帝内经》《神农本草经》《伤寒杂病论》等一系列经传著作，为药物归经理论体系的形成奠定了坚实的基础^[26]。如《灵枢·五味论》：“五味各有所走，各有

所病。”《神农本草经》中提到的“五芝”条：“赤芝味苦益心气，黑芝味咸益肾气，青芝味酸补肝气，白芝味辛益肺气，黄芝味甘益脾气”。张仲景《伤寒杂病论》以脏腑论杂病，以六经论伤寒，分经用药，对中药归经理论的形成产生了深远的影响^[27]。金元时期，易水派张元素吸纳前辈医学典籍理论精华，结合自身临床经验，对六经、脏腑辨证体系进行完善^[28]。在其所著《医学启源》中，首次将归经内容作为药性记载，明确提出了“入某经”的概念，并总结了分经用药的方法^[29]。明清时期的医药学家继承张元素的理论思想，使归经理论走向成熟、规范。当今学术界持续开展对归经理论的文献研究和实验研究旨在揭示其内在的科学内涵。应用蛋白质组学技术比较对照动物组织或细胞的蛋白质表达谱和经中药干预后蛋白质表达谱的差异，从而找到与中药可能相关的靶点蛋白质，为阐明中药归经理论提供了新的研究思路^[30]。

卢贺等^[31]运用 2-DE 和基质辅助激光解析电离飞行时间质谱（matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS）技术研究鹿茸对关节炎大鼠膝关节软骨蛋白质表达的影响。研究发现，鹿茸可以提高骨关

节炎大鼠肝、肾组织中的环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷水平，与其在中医理论中的归属一致。马笃军等^[32]通过 iTRAQ 和 2D-LC-MS/MS 技术对牛膝醇提取物诱导兔骨髓间充质干细胞软骨分化进行了蛋白质组学分析，并构建了蛋白质相互作用网络。研究结果显示，牛膝醇提取物可以诱导兔骨髓间充质干细胞向软骨方向分化。“肾-精-髓-骨”关联紧密，肾藏精，精生而滋养骨髓，这与牛膝归肾经相一致^[33]。Hua 等^[34]采用 2-DE、MALDI-TOF-MS 对当归对血虚小鼠模型血液富集作用的综合代谢进行分析。发现当归可通过调节内源性代谢物和蛋白质表达水平，起到治疗血虚证的关键作用，并且治疗后肝脏的活性氧水平显著降低。易辉燕等^[35]运用 iTRAQ 联合 LC-MS/MS 技术研究当归提取物对电离辐射损伤小鼠脾的影响和作用机制，研究发现当归提取物可以下调脾脏中的细胞表面糖蛋白表达，对脾脏具有一定的保护作用，这与其归肝、心、脾经相符合。滕杰等^[36]运用数据库搜索等技术构建次生代谢物-蛋白受体网络探索吴茱萸的归经，结果发现 34 个高度选择受体，其功能及分布与吴茱萸传统归脾、胃、肝、肾经高度一致。蛋白质组学在归经理论研究中应用见表 2。

表 2 蛋白质组学在归经理论研究中的应用
Table 2 Application of proteomics in theory of organism reversion

中药	归经	分析手段	样品类型	差异蛋白		文献
				上调	下调	
鹿茸	肝、肾经	2-DE、MALDI-TOF-MS 技术	骨关节炎模型大鼠软骨组织	二氢嘧啶相关蛋白2、血清转铁蛋白、丝氨酸蛋白酶抑制剂、乳酸脱氢酶 B 亚基蛋白、骨诱导因子、脂联素、腈水解酶1、凋亡诱导因子家族蛋白、小分子热休克蛋白	C 型凝集素结构域家族蛋白、钙网织蛋白、内质网钙结合蛋白3、内质网钙结合蛋白1、核异质核糖核蛋白	31
当归	心、肝经	2-DE、MALDI-TOF-MS	血虚模型小鼠血液及肝脏	血红素结合蛋白、纤维蛋白原、过氧化氢酶、谷胱甘肽S-转移酶、热休克蛋白90	精氨酸酶	34
当归	脾经	iTRAQ 标记联合 LC-MS/MS 技术	辐射损伤模型小鼠脾脏	主要组织相容性复合体-I	细胞色素 B-245 表达、髓过氧化物酶、细胞表面糖蛋白	35
桔梗	肺经	LC-MS/MS 定量蛋白质组学	肺损伤模型小鼠肺脏	H2-Eb1 基因、神经元引导蛋白、Svs6 重组蛋白、肌酸激酶 M 型蛋白	肌球蛋白轻链6、肌球蛋白轻链9、肌球蛋白轻链12B、转录共因子、破伤风免疫球蛋白、钙蛋白酶抑制蛋白、小泛素相关修饰蛋白1、周期蛋白依赖激酶抑制因子1B、羧肽酶 Q 等蛋白	37

研究证明, 中药进入机体后, 在组织器官部位的浓度越高, 其结合性越强, 药物的作用效果也越好, 通过蛋白质组学分析中药对机体蛋白质的调控作用, 验证中药归经理论的科学性, 揭示中药的作用机制, 并发现新的中药活性成分, 为中药归经理论的研究和应用提供了有力的支持和指导。

3.3 毒性理论的蛋白质组学研究

不同的历史时期、不同的医家临床经验的差别, 对中药“毒”性的科学内涵可以大致分为以下 2 个观点^[38]: (1) “药即是毒”, 西汉以前药与毒涵义相通, “毒性”是中药具有的发挥治病效用的特殊偏性。如《周礼·天官·冢宰》中记载: “聚毒药以供事。”张景岳在《类经》中提到: “药以治病, 因毒为能, 所谓毒者, 因气味之偏也。”(2) 于人体有害即是毒, 随着医疗实践, 逐渐发现一些药物在使用过量的情况下, 产生治疗效用的同时也可能会对人體造成不同程度的损害。《诸病源候论》云: “凡药物云有毒及大毒者, 皆能变乱, 与人为害, 亦能杀人。”《神农本草经》首次将毒性理论进行记载, 将其所收纳的 365 味药物, 按作用功效及毒性分为上、中、下 3 品, 阐明 3 品药与毒性之间的关系; 并提出配伍减毒的方法, 被后世所认可。从药、毒不分到逐渐区分为毒性特指中药作用于人体产生的损害, 这一概念从广义到狭义的转变, 反映了我国医药学家对毒性基于人体的客观认识^[39]。现代中药毒性包含现代药理学毒性, 即药物对机体所产生的不良影响及损害性, 用以反映药物安全性的一种性能^[40]。

Zhang 等^[41]采用使用 LC-MS/MS 技术探究马兜铃对肾毒性的靶向作用机制。研究表明马兜铃酸可以直接靶向代谢过程中的多种关键酶, 如脂质代谢、氨基酸代谢、有氧呼吸和三羧酸循环, 以损害线粒体功能障碍并诱导肾脏凋亡。Zan 等^[42]运用 LC-MS/MS 手段研究紫菀对肝损伤的作用机制。结果表明紫菀干扰甘油磷脂代谢、氧化磷酸化、谷胱甘肽代谢和初级胆汁酸生物合成, 加重炎症和氧化应激, 加剧肝细胞的纤维化和凋亡, 诱导严重的肝毒性。Yang 等^[43]运用质谱技术及 PPI 网络构成通过对小鼠大脑皮层差异表达蛋白, 探讨朱砂潜在的神经毒理学机制。研究表明朱砂的神经毒性可能与影响脂质运输、代谢途径及细胞凋亡有关。周凤等^[44]利用 Nano-ESI 液相-质谱等技术分析研究了栀子水提液对肝损伤时-毒关系及其机制, 研究发现, 由栀子引

起的肝损伤程度并不随着给药时间增加而增加, 停止给药后便恢复正常, 药物代谢通路、视黄醇代谢通路、蛋白酶体、氨基酸的生物合成通路及糖酵解/糖异生通路可能与栀子水提液致肝损伤的作用机制相关。Miao 等^[45]运用高效液相色谱法、非标记定量蛋白质组学 (label-free quantitative proteomics, Label-free) 技术揭示了雷公藤多苷诱导小鼠肝毒性机制, 研究发现雷公藤多苷诱导肝毒性的机制中肠道与肝脏间的相互作用可能起到关键作用。解毒方面, 代彦林等^[46]采用串联质谱标签 (tandem mass tag, TMT) 定量蛋白质组学技术, 研究了双补丸对雷公藤多苷片引起的雄性生殖损伤的作用机制。结果表明双补丸可能通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 介导的凋亡通路来减轻雷公藤多苷片的生殖毒性。蛋白质组学在毒性理论研究中的具体应用见表 3。

蛋白质组学为研究中药毒性提供了更为科学、真实的视角, 其最大优势是可以迅速、全面、详尽地通过分析中毒细胞、组织、器官的蛋白表达变化, 鉴定特异性表达差异蛋白, 确定中毒或解毒标志物, 解释生物过程, 阐明分子机制, 从而保证临床用药的安全、有效、稳定及质量可控^[49]。

3.4 配伍理论的蛋白质组学研究

中药配伍应用的历史悠久, 早在春秋战国时期就已见雏形, 马王堆汉墓出土的文献《五十二病方》中记载的 283 首方剂中就有 79 方出现 2~7 味药配伍。到了东汉《黄帝内经》所记载的乌贼骨与茜草相配伍, 治疗血枯经闭的四乌鲂骨一蘼茹丸、半夏、秫米合用治疗不寐的半夏秫米汤等都为药物配伍之列。随着对药物配伍应用的不断深化与完善, 《神农本草经》中配伍理论已基本成型, 其序录中提到: “药有阴阳相配, 有单行者, 有相须者, 有相使者, 有相畏者, 有相恶者, 有相杀者, 凡此七情, 合和视之。”表明了七情配伍的临床意义, 成为论述中药配伍理论的基本原则。在此基础上, 后世医家融入升降浮沉配伍、性味配伍、随证配伍等思想进行药物配伍应用, 展现出同一配伍原则下的思想的多元化^[50]。医圣张仲景所著《伤寒杂病论》中经方简练, 用药配伍更是严谨、丰富, 疗效确切, 成为后世临床用药的典范。因此配伍是以中药药性理论为重要依据, 根据病情需要选择性应用 2 味或以上中药相配, 且功效胜于单味药, 能够增强药效、作用全面

表 3 蛋白质组学在毒性机制研究中的应用
Table 3 Application of proteomics in toxicity mechanism research

中药	毒性	分析手段	样品类型	差异蛋白		文献
				上调	下调	
马兜铃	肾毒性	LC-MS/MS	人肾小管上皮细胞系(HK-2)、C57小鼠肾脏组织		异柠檬酸脱氢酶2、苹果酸脱氢酶2、己糖激酶2、电压依赖性阴离子通道蛋白1、丙酮酸羧化酶	41
紫菀	肝毒性	LC-MS	C42H小鼠肝脏	三磷酸腺苷合酶蛋白8、泛醌氧化还原酶亚基C2、磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸性磷酸酶、溶血磷脂酰甘油酰基转移酶1、蛋白酶抑制剂等	V型质子ATP酶催化亚基A、胆碱激酶β、胆碱/乙醇胺磷酸转移酶1、胆碱磷酸酯酶4、磷脂酰肌醇蛋白聚糖、磷脂酶C、磷酸二羟丙酮	42
朱砂	神经毒性	质谱、PPI	ICR 雄性大鼠大脑皮层	不均一核糖核蛋白C、替吡法尼转移酶抑制剂等	Ca ²⁺ /钙调蛋白依赖性蛋白激酶II、载脂蛋白AII、载脂蛋白CIII	43
乌头	心脏毒性	LC-MS/MS	大鼠胚胎心肌细胞	PI3K、p-Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、转化生长因子-β等		47
山豆根	大脑毒性	Label-free	C57BL/6小鼠	肌球蛋白5A、二氢嘧啶脱氢酶、N-乙酰天冬氨酸谷氨酸、泛酸、二酰甘油激酶、天冬酰胺合成酶、N-乙酰基-L-天冬氨酸、花生四烯酸、柠檬酸、L-天门冬氨酸等	溶血磷脂酰胆碱(16:0)、DL-精氨酸、L-色氨酸、L-苯丙氨酸等	48
双补丸	生殖毒性	质谱	SD大鼠睾丸组织	p-PI3K、p-Akt、B淋巴细胞瘤-2		46

或减轻不良反应^[51]。配伍作为连接中药与方剂的桥梁，揭示配伍理论的客观性、严谨性、科学性具有重要的实际意义。

3.4.1 增效配伍研究 胡春艳等^[52]利用 TMT 定量蛋白质组学技术对丹皮酚和芍药苷配伍抗心肌缺血损伤的作用机制进行研究，筛选出相关靶蛋白及其所涉及的信号通路。李捷等^[53]运用 TMT 定量蛋白质组学技术研究黄芪-黄连药对干预 IGT 大鼠的作用靶点及信号通路，研究发现黄芪-黄连通过参与甘油磷脂代谢等信号途径发挥抗糖尿病降低作用。

3.4.2 减毒配伍研究 徐建亚^[54]采用基于 iTRAQ、Label-free 技术对生半夏胚胎发育毒性及复方配伍减毒作用进行研究。研究发现，生半夏可能通过影响神经系统发育相关蛋白表达导致胚胎发育毒性，而干姜、人参与半夏配伍可能通过调控 Wnt、Hippo 发育相关信号通路的蛋白表达，减轻生半夏的神经发育毒性。Miao 等^[55]使用 2-DE 和 MALDI-TOF-MS 技术分析了黄芩-黄连配伍前后大鼠肝蛋白质组的变化情况。研究结果显示黄芩-黄连配伍的差异蛋白谷胱甘肽-S-转移酶等与单用的蛋白表达存在较大

差别，可能是黄芩黄连配伍“减毒增效”的生物标志物。

3.4.3 配伍比例方面研究 Liu 等^[56]使用高效液相色谱-蒸发光散射检测器和超高效液相色谱-质谱联用方法筛选瓜蒌皮-天花粉抗炎成分最佳配伍比例，结果显示瓜蒌皮-天花粉 1:2 表现出优异的抗炎作用，其相容性促进了谷氨酰胺、胸苷、肌苷、胞嘧啶和异槲皮素等多种成分的溶解，上皮生长因子细胞增殖和信号传导的受体、Toll 样受体 4、Akt1 和信号传导及转录激活蛋白被确认为瓜蒌皮-天花粉在咳嗽治疗中的调控靶点。边亚倩^[57]构建蛋白互作网络筛选出调控慢性炎症疾病哮喘、类风湿性关节炎的关键靶点磷脂酶 A2、5-脂氧合酶，建立了基于疾病机制解析发现调控疾病关键靶点-药物筛选-中药组分配伍设计-药效验证的药物研究模式，为新药配伍研发提供了新思路。

3.4.4 配伍禁忌方面的研究 孙爱华等^[58]采用双向荧光差异凝胶电泳联合 MALDI-TOF-MS 差异蛋白质组学技术，探讨藜芦人参与对大鼠肝功能及肝组织蛋白质表达的影响。研究表明，藜芦和人参

合用可能影响肝细胞内的 pH 自稳、蛋白折叠和氨基酸代谢相关酶的表达。于金高^[59]采用 LC-MS 蛋白组学技术等,根据“藻戟遂芫俱战草”配伍禁忌,探讨甘草及芫花中代表性成分甘草酸和芫花素增加毒性作用的可能机制,结果表明有 46 个重叠上调蛋白和 79 个下调蛋白,说明二者合用会影响甘油磷脂代谢、病毒感染、病原菌感染、细胞损伤和紧密连接等生物学过程。

掌握配伍应用对于提高中药的临床疗效至关重要,运用蛋白质组学技术探寻配伍的分子作用机制,有助于理解药物相互作用原理,诠释配伍应用的科学内涵。未来可以通过蛋白质组学的研究,找到合适的药物组合方案,提高药物的疗效和安全性,并且提高新药研发的成功率。

4 蛋白质组学在中药药性研究中应用的局限性

蛋白质组学已成为中药药性理论现代化研究强有力的技术手段,但通过查阅资料发现,蛋白质组学在中药药性理论研究中的应用尤其是在五味及升降浮沉理论方面的研究还不够深入。造成目前进展艰难的原因如下。

(1) 目前,现代科学的研究思路与方法还无法完全与传统中医思维相匹配。通过对药性理论源流的梳理,不难发现药性理论的形成途径一直受到各时期哲学思想的影响。如五味理论与药物本身及药物作用密切相关,又受到古代哲学思想的影响,《黄帝内经》运用阴阳五行哲学理论赋予五味与五脏的生理、病理的关系,如“辛甘发散为阳,酸苦涌泄为阴,咸味涌泄为阴,淡味渗泄为阳”(《素问·至真要大论》),“肝苦急,急食甘以缓之;肾苦燥,急食辛以润之”(《素问·藏气法时论》)。使其成为五行哲学理论在中药药性理论中的一种衍化,基于五味理论层次的多重性,想要科学地对其进行论证仍较为困难。

(2) 在中医药整体观念下,中药药性理论各部分相互影响、相互联系,而并非各自独立存在。如升降浮沉与药物的气味、质地密切相关,并受到炮制、配伍、舟楫载药等的影响,张元素继承《黄帝内经》气味厚薄理论思想,首倡“气味厚薄寒热阴阳升降图”,强调药物的阴阳特性与气味的厚薄有关,并以气味的厚薄阴阳性来决定药物的升降浮沉性能。在此之后,李东垣、王好古、李时珍等将这一理论做了进一步的补充与完善,拓展出升降浮沉与组方选药、炮制、配伍等方面的密切联系,至此

升降浮沉药性理论趋于完善。因此明确符合升降浮沉理论及其他约束条件的中药数量十分有限,作为中药性质更深一步的研究,以目前的科学技术较难取得突破性进展。

(3) 蛋白质组学的结果具有相对的不稳定性,由于药物生长过程差异、生产工艺差异、实验对象、模型的不统一性导致蛋白质组学的结果不能保持一致,这使蛋白质组学在部分中药药性理论的研究产生了一定的局限性。

5 结语

中药药性理论具有深厚的内涵和广泛的外延,需要运用合适的研究手段和工具进行深度挖掘。顺应时代科技的发展,从物质基础-作用、单味药到复方、方剂与证候的关联,及临床转化延伸到理论内涵深化等方面进行研究,以动态角度系统地认识和应用药性理论。将整体观念同现代生物学研究思路与方法相结合,多层次、全方位地揭示中药药性理论的现代科学内涵。蛋白质组学的应用有助于揭示药物对蛋白质的作用机制,进而深化对中药药性的理解,为中药的临床应用提供更加科学的依据,为相关研究提出更具有挑战性的任务,为探寻中药药性理论内涵提供更为有力的支持。蛋白质组学对中药药性理论的深层次阐述应当从广度、深度 2 个维度进行。在扩大其应用范围的同时,需要关注中药药性理论的多样性与复杂性,寻找药性与功效的辨证统一的同时尊重个性、寻找共性,使研究思路更完善、更贴近、更符合中药药性规律,以期与中医、中药理论思维相契合。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yang W Z, Zhang Y B, Wu W Y, et al. Approaches to establish Q-Markers for the quality standards of traditional Chinese medicines [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(4): 439-446.
- [2] 谌攀, 吴博文, 张鹏, 等. 基于生物网络的中医药学原理探索 [J]. *科学通报*, 2024, 69(1): 17-29.
- [3] 程海波, 张磊, 付勇, 等. 2023 年度中医药重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(14): 1405-1421.
- [4] 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.
- [5] 夏元枢, 魏国辉, 王振国, 等. 中药寒热药性研究方法综述 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(2): 990-992.

- [6] 李石生, 邓京振, 赵守训, 等. 中药现代化研究的关键在于建立科学的现代中药理论体系: 分子药性假说的提出 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(2): 4-5.
- [7] 肖小河, 郭玉明, 王伽伯, 等. 基于传统功效的中药寒热药性研究策论 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(1): 9-15.
- [8] 匡海学, 程伟. 中药性味的可拆分性、可组合性研究: 中药性味理论新假说与研究方法的探索 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(6): 768-771.
- [9] 罗曦蕾, 吴沁瑶, 彭顺林. 药母八法对现代中药药性理论研究的启示 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(5): 401-406.
- [10] 金锐, 张冰. 复杂性科学视野下的中药药性理论——药性形成的多源性 [J]. 中西医结合学报, 2012, 10(11): 1198-1205.
- [11] 陈娟. 基于病理网络整合调控机制探讨牡丹皮蒽苷—多糖双组分防治糖尿病肾病的组分结构特征及“组分—靶标—效应”关系研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [12] 牟翔宇, 孙鹏, 薛玲, 等. 基于整体观念探讨中医药应用蛋白质组学的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6585-6588.
- [13] Wilkins M R, Sanchez J C, Gooley A A, *et al.* Progress with proteome projects: Why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it [J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 1996, 13: 19-50.
- [14] Lao Y Z, Wang X Y, Xu N H, *et al.* Application of proteomics to determine the mechanism of action of traditional Chinese medicine remedies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1): 1-8.
- [15] 宋明, 陈家旭, 刘玥芸, 等. 论蛋白质组学与中医证候研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 4804-4807.
- [16] 付加雷, 韩金祥, 庞靖祥. 实现中药药性定量化的思路与方法研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(2): 290-293.
- [17] 韩金祥. 中药药性的科学内涵 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(9): 1937-1939.
- [18] 王蒙, 孙延平, 王知斌, 等. 中药性味理论研究评析与展望 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 625-628.
- [19] 王厚伟, 窦彦玲, 田景振, 等. 基于全电性离子色谱的6味中药药性的蛋白质分子标记研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(6): 27-31.
- [20] 李毅, 杨贞, 许健, 等. 温热中药对寒症模型大鼠肝线粒体蛋白质组的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(3): 373-379.
- [21] 李晶, 吴东雪, 候宁, 等. 基于活血化瘀功效的温苦肝、寒苦肝性效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(2): 212-217.
- [22] 王秋红, 杨欣, 李雪磊, 等. 基于蛋白质组学的附子、干姜和花椒的性味研究 [J]. 世界中医药, 2015, 10(12): 1824-1836.
- [23] 李毅, 卢德赵, 唐利华, 等. 寒凉药对热证大鼠肝线粒体蛋白质组的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(23): 4144-4147.
- [24] 陈平平, 张亚男, 王喆, 等. 基于蛋白组学方法研究黄芩对热证大鼠物质能量代谢的影响 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 90-96.
- [25] 张廷, 崔瑛, 申玲玲, 等. 中药药性复杂性与药性物质研究的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 585-587.
- [26] 张军, 成荣新, 杨玉龙, 等. 中药归经理论形成发展源流述要 [J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(2): 15-19.
- [27] 臧文华, 蔡永敏. 术语“归经”源流考 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4067-4069.
- [28] 王瑾, 梁茂新, 孙宁. 张元素对中药归经理论的贡献 [J]. 中医杂志, 2016, 57(15): 1266-1270.
- [29] 郑洪新, 李敬林. 张元素对中药分类、药性、归经报使理论的创新 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(12): 1377-1378.
- [30] 张杰, 李湔. 利用蛋白质组学研究技术开展中药归经理论实质的研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(1): 5-7.
- [31] 卢贺, 钟礼伦, 林志东, 等. 基于蛋白质组学技术的鹿茸治疗大鼠 OA 的分子靶点筛选研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 93-100.
- [32] 马笃军, 朱厚均, 刘乐诗, 等. 牛膝醇提物诱导兔骨髓间充质干细胞软骨分化的蛋白组学分析 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(24): 3795-3802.
- [33] 张琦, 李丹, 杨芳, 等. “肾-精-髓-骨”系统的内涵与外延 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(7): 1055-1058.
- [34] Hua Y L, Yao W L, Ji P, *et al.* Integrated metabonomic-proteomic studies on blood enrichment effects of *Angelica sinensis* on a blood deficiency mice model [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 853-863.
- [35] 易辉燕, 李敏, 罗芳芳, 等. 当归提取物抗电离辐射损伤在小鼠脾脏组织中的比较蛋白质组学研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(9): 899-904.
- [36] 滕杰, 梁怡红, 李毅, 等. 应用系统生物学方法从次生代谢物作用蛋白受体角度探索吴茱萸的归经研究 [J]. 中草药, 2018, 49(8): 1841-1846.
- [37] 雷帆, 孙虹, 刘宗元, 等. 内毒素所致肺损伤小鼠肺结肠蛋白质组学变化及其桔梗大黄的作用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(9): 3132-3145.
- [38] 夏东胜. 中药毒性历史溯源与现代认识的比较与思考 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 209-213.
- [39] 李世杰. 中药毒性理论在我国的形成与创新的发展 [J].

- 亚太传统医药, 2014, 10(9): 1-2.
- [40] 钟赣生, 杨柏灿. 全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [41] Zhang Q, Luo P, Chen J Y, *et al.* Dissection of targeting molecular mechanisms of aristolochic acid-induced nephrotoxicity via a combined deconvolution strategy of chemoproteomics and metabolomics [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 2003-2017.
- [42] Zan K, Lei W, Li Y L, *et al.* Integrative metabolomics and proteomics detected hepatotoxicity in mice associated with alkaloids from *Eupatorium fortunei* Turcz [J]. *Toxins*, 2022, 14(11): 765.
- [43] Yang M M, Wang L C, Zhang T, *et al.* Different proteomic profiles of cinnabar upon therapeutic and toxic exposure reveal distinctive biological manifestations [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 253: 112668.
- [44] 周凤, 张凯, 蔡志伟, 等. 基于蛋白质组学分析栀子水提液肝损伤时-毒关系及其机制 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(1): 162-170.
- [45] Miao Y Y, Zhang Q, Yuan Z H, *et al.* Proteomics analysis reveals novel insights into the mechanism of hepatotoxicity induced by *Tripterygium wilfordii* multiglycoside in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1032741.
- [46] 代彦林, 丁樱, 韩姗姗, 等. 基于蛋白质组学探讨双补丸佐制雷公藤多苷片生殖毒性的机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(7): 3093-3098.
- [47] Wei J X, Fan S M, Yu H X, *et al.* A new strategy for the rapid identification and validation of the direct targets of aconitine-induced cardiotoxicity [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4649-4664.
- [48] 张帅男, 李红美, 李煦照. 山豆根对小鼠大脑毒性作用的组学和生物信息学研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(3): 343-349.
- [49] 曼琼, 马骏, 邓毅, 等. 多组学技术在中药毒性及解毒研究中的应用 [J]. 中草药, 2020, 51(12): 3117-3125.
- [50] 李建波, 张莉, 张洁. 药对配伍理论及相关研究概述 [J]. 中医杂志, 2013, 54(15): 1335-1340.
- [51] 咎树杰, 王凯, 李霖, 等. 药对配伍理论疏义 [J]. 中医杂志, 2023, 64(17): 1729-1733.
- [52] 胡春艳, 郭欣, 刘雪玲, 等. 基于蛋白质组学探讨丹皮酚和芍药苷配伍抗心肌缺血损伤的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(15): 3943-3948.
- [53] 李捷, 郑雅峰, 徐云生. 基于 TMT 定量蛋白质组学探讨“黄芪-黄连”药对干预 IGT 大鼠的作用靶点及信号通路的研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(3): 751-755.
- [54] 徐建亚. 生半夏胚胎发育毒性及其复方配伍减毒作用的蛋白质组学分析 [D]. 南京: 南京师范大学, 2017.
- [55] Miao Q, Zhao Y Y, Miao P P, *et al.* Proteomics approach to analyze protein profiling related with ADME/Tox in rat treated with *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* as well as their compatibility [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 173: 241-250.
- [56] Liu P, Tan X Y, Zhang H Q, *et al.* Optimal compatibility proportional screening of *Trichosanthis Pericarpium* - *Trichosanthis Radix* and its anti-inflammatory components effect on experimental zebrafish and coughing mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117096.
- [57] 边亚倩. 防治慢性炎症性疾病的中药活性成分发现及配伍研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [58] 孙爱华, 王宇光, 孟浩, 等. 藜芦人参配伍对大鼠肝功能及肝组织蛋白质表达的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(6): 982-987.
- [59] 于金高. “藻戟遂芫俱战草”配伍禁忌基础研究: 基于肠道一菌群及水通道蛋白的生物学机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.

[责任编辑 赵慧亮]