

基于代谢组学的蒙药疗齿草寒热药性研究

畅佳音¹, 孟祥玺¹, 蒋晓磊¹, 庄亚风¹, 张春红¹, 常虹^{1*}, 李旻辉^{1,2*}

1. 包头医学院药学院, 内蒙古 包头 014040

2. 内蒙古自治区特色道地药材资源保护与利用重点实验室, 内蒙古 包头 014040

摘要: 目的 探究蒙药疗齿草 *Odontites vulgaris* 总提取物 (total extraction of *O. vulgaris*, TOT) 的化学成分及其对热性病大鼠的物质能量代谢、肝组织代谢轮廓及差异代谢物的影响, 以阐明 TOT 的寒热药性归属及药性发挥的作用机制。方法 使用超高效液相色谱系统联用质谱仪 (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) 对 TOT 进行化学成分鉴定并采用紫外-可见分光光度计法测定其总黄酮的含量; 采用 ig 左甲状腺素钠片及 sc 干酵母诱导热性病大鼠模型, ig 给予大鼠 TOT; 酶联免疫法测定大鼠物质能量代谢相关酶指标; 采用 LC-MS 技术对左甲状腺素钠片诱导的热性病大鼠肝组织进行非靶向代谢组学分析, 探究 TOT 对其差异代谢物的影响及代谢通路, 阐释差异代谢物的生物学意义并探讨 TOT 药性的归属。结果 通过 LC-MS 鉴定出 29 个成分, 包括 14 个黄酮类, 3 个苯丙素类, 3 个苯乙醇苷类, 2 个萜类, 2 个脂肪酸类, 1 个生物碱类, 4 个其他类化合物, TOT 中总黄酮质量分数为 14.73 mg/g。TOT 能显著降低左甲状腺素钠片诱导的热性病模型大鼠肝组织糖原磷酸化酶 (glycogen phosphorylase, PYGL)、腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 等 7 个酶活性 ($P < 0.05$), 并能显著降低干酵母诱导的热性病模型大鼠肝组织腺苷酸激酶 (adenylate kinase, ADK) 等 4 个酶活性 ($P < 0.05$)。非靶向肝组织代谢组学结果显示, 对照组与热性病模型组中有 14 个差异代谢物在 TOT 给药后出现回调, 主要为甘油磷脂、嘌呤等代谢物, 富集分析结果显示 TOT 主要影响甘油磷脂代谢、嘌呤代谢、谷胱甘肽代谢等多条代谢通路。结论 TOT 可降低左甲状腺素钠片及干酵母诱导的热性病模型大鼠的物质能量代谢发挥寒性作用。

关键词: 疗齿草总提取物; 药性; 热性病模型; 物质能量代谢; 代谢组学

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)24-8457-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.24.014

Medicinal properties of *Odontites vulgaris* in rats with heat syndrome based on metabolomics

CHANG Jiayin¹, MENG Xiangxi¹, JIANG Xiaolei¹, ZHUANG Yafeng¹, ZHANG Chunhong¹, CHANG Hong¹, LI Minhui^{1,2}

1. Baotou Medical College, Baotou 014040, China

2. Key Laboratory of Conservation and Utilization of Characteristic Authentic Medicinal Materials Resources in Inner Mongolia Autonomous Region, Baotou 014040, China

Abstract: Objective To investigate the effects of total extraction of *Odontites vulgaris* (TOT) on material and energy metabolism, liver tissue metabolism, and differential metabolites in rats with heat diseases, in order to clarify the mechanism of TOT's action and its attribution to the cold and heat properties. **Methods** Chemical composition of TOT were measured by ultra-high performance liquid chromatography (HPLC) combined with mass spectrometer (LC-MS), and the total flavonoid content were measured by UV-VIS spectrophotometer. To treat rats with heat disease, TOT was administered by gavage after ig levothyroxine sodium tablets and sc yeast were used. Rat enzyme indices of material and energy metabolism were measured using enzyme linked immunoassays. Non-

收稿日期: 2024-06-24

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060784, 82260836); 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2023MS08029); 内蒙古自治区高等学校“青年科技英才支持项目” (NJYT24079); 内蒙古自治区中医药 (蒙医药) 中青年领军人才培养项目 (2022-[RC001]); 内蒙古自治区高等学校创新团队发展计划项目 (NMGIRT2326); 内蒙古自治区科技计划项目—黄芪有机生态种植溯源体系的建设与推广 (2020GG0144)

作者简介: 畅佳音 (1995—), 女, 硕士, 从事中蒙药资源保护与开发利用研究。E-mail: changjy567@163.com

***通信作者:** 常虹 (1985—), 女, 副教授, 从事中蒙药药理研究。E-mail: changhong_cool@163.com

李旻辉 (1978—), 男, 教授, 从事中蒙药资源保护与开发利用研究。E-mail: liminhui@aliyun.com

targeted metabolomic analysis of liver tissue of rats with febrile disease induced by levothyroxine sodium tablets was performed by LC-MS to explore the effect of TOT on its differential metabolites and metabolic pathways, elucidate the biological significance of differential metabolites, and explore the attribution of TOT's medicinal properties. **Results** A total of 29 components were identified using LC-MS, including 14 flavonoids, three phenylpropanoids, three phenylethanol glycosides, two terpenoids, two fatty acids, one alkaloid, and four other components. The content of total flavonoids in TOT was 14.73 mg/g. TOT significantly reduced the activity levels of seven enzymes, including liver glycogen phosphorylase (PYGL) and adenosine triphosphate (ATP), in the liver tissue of rats with heat disease induced by levothyroxine sodium tablets ($P < 0.05$). It also notably decreased the activity levels of four enzymes, including adenylate kinase (ADK), in the liver tissue of rats with febrile disease induced by dry yeast ($P < 0.05$). The non-targeted metabolomics analysis of liver tissue revealed that 14 different metabolites in both the normal and heat disease model groups exhibited reversed levels following TOT administration, predominantly involving glycerophospholipids, purines, and other metabolites. Enrichment analysis indicated that TOT primarily impacted several metabolic pathways including glycerophospholipid metabolism, purine metabolism, and glutathione metabolism. **Conclusion** TOT reduces the material and energy metabolism in rats with heat disease induced by levothyroxine sodium tablets and dry yeast.

Key words: total extract of *Odontites vulgaris*; drug properties; heat syndrome model; material energy metabolism; metabolome

蒙古族医药学(简称蒙医药学)是蒙古族独特医学科学,是祖国医学的重要组成部分。蒙药药性理论是蒙药学的核心,是指导临床用药的重要依据^[1]。药性是根据药物作用于机体所产生的生物学效应和针对临床病证的实际疗效,是对药物多种作用进行的高度概括^[2]。近年来,国内外学者从多个方面对药性理论进行相关研究,以对其化学成分的分析 and 表征为出发点,探索从分子结构水平构建中药寒热药性表征体系^[3]。除此之外,研究发现寒热性病体征与机体热量、物质能量代谢等密切相关^[4],通过药物对机体物质能量代谢功能增强或抑制作用可判断其温热或寒凉药性^[5]。在蒙医学理论中也强调了物质能量对机体的影响,物质能量的失衡则造成寒或热性病^[1]。代谢组学是以机体的代谢标志物为基础,研究病理状态下不同寒热药性药物对代谢标志物的作用规律,近些年被广泛应用于中药药性研究中^[3,6]。为阐释药物寒热药性生物学特征和药性发挥机制提供有效方法和途径。因此,本研究以药物对机体物质能量代谢促进或抑制作用为切入点,并结合代谢组学方法为蒙药寒热药性评价提供研究思路。

蒙药“巴沙嘎”性寒,味苦,具有凉血、止刺痛,解毒之功效,通常用于治疗血热、血刺痛、肝热、“宝日”、痞证、产褥热等疾病。但目前其临床用药混乱,同名异物、同物异名的现象十分明显,共涉及 9 科 26 种^[7-8]。疗齿草,又名齿叶草,为列当科植物疗齿草 *Odontites vulgaris* Moench 的干燥地上部分,为巴沙嘎药材主要基原之一。根据《蒙成药标准和规范》所统计的含“巴沙嘎”类蒙药的

57 个方剂中,疗齿草用药占 8.77%^[9]。然而,目前尚未有科学实验方法验证疗齿草药性是否与古籍“巴沙嘎”记载一致,由此不利于其临床合理应用及进一步药用价值的开发与利用。因此,本实验采用 LC-MS 探究 TOT 的化学成分,并采用酶联免疫及非靶向代谢组学方法探究疗齿草总提取物(total extraction of *O. vulgaris*, TOT)对热性病大鼠物质能量代谢及差异代谢物的影响,以阐明 TOT 的寒热药性归属及药性发挥的作用机制,为疗齿草寒热药性的归属及临床合理应用与开发提供实验依据,为今后进一步完善现代蒙药药性理论提供新方法和新思路。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 SD 雄性大鼠 50 只,由北京斯贝福生物技术有限公司提供,4 周龄,体质量(180 ± 20) g,实验动物许可证号 SCXK(京)2019-0010,分笼饲养于屏障环境中,温度 22~26 °C,湿度 35%~50%。动物实验经内蒙古科技大学包头医学院医学伦理委员会批准(批准号 20170315)。

1.2 仪器

X500R 型 UFLC-Q-TOF-MS/MS 液质联用系统(美国 AB SCIEX 公司); UltiMate3000 型高效液相色谱仪、Q Exactive 型四极杆静电场轨道阱高分辨质谱仪、Heraeus Labofuge 400R 型台式冷冻离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); BT125D 型电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司); BioTek Epoch 型全波长酶标仪(美国伯腾仪器有限公司); 紫外-可见分光光度计、Milli-Q 型超纯水机(美国 Millipore 公司); RV10digital 型旋转蒸发仪(广州

艾卡仪器设备有限公司)；ZDHW 型调温电热套(北京中兴伟业仪器有限公司)。

1.3 药品与试剂

疗齿草于 2018 年从内蒙古自治区锡林郭勒盟采集，经张春红教授鉴定为列当科植物疗齿草 *O. Vulgaris* Moench 的干燥地上部分。该标本(标本号 152500180629025LY)保存于包头医学院植物标本室。

左甲状腺素钠片(国药准字 J20160065, 批号 C10003302)购自江苏德国默克制药有限公司；高活性干酵母(产品标准号 GB/T 20886)购自安琪酵母股份有限公司；ATP、ADK、细胞色素 C 氧化酶(cytochrome C oxidase, COX)、柠檬酸合酶(citrate synthase, CS)、异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, ICD)、丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)、乙酰辅酶 A (acetyl-CoA, A-CoA)、糖原合成酶激酶-3 α (glycogen synthase kinase-3 α , GSK-3 α)、糖原磷酸化酶(glycogen phosphorylase, PYGL)、葡萄糖激酶(glucokinase, GCK)和丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)酶联免疫试剂盒(批号均为 201912)均购自江苏酶免实业有限公司；对照品芦丁(质量分数 $\geq 98\%$, 批号 wkq17051605)购自四川省维克奇生物科技有限公司；硝酸铝(批号 20120618)购自天津市化学试剂三厂；乙酸铵、亚硝酸钠(批号分别为 20140516、20110613)购自天津市风船化学试剂科技有限公司；氢氧化钠(批号 20190401)购自天津市凯通化学试剂有限公司；无水乙醇(批号 20210702)购自天津市永大化学试剂有限公司，以上试剂均为分析纯；甲醇、乙腈(质谱纯，批号分别为 2220846、223164)购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

2 方法

2.1 TOT 化学成分分析

2.1.1 供试品溶液制备 取 6 kg 疗齿草全草粉碎，以料液比 1:10，浸泡 1 h，用体积分数 95% 乙醇回流提取 3 次，滤过，减压浓缩，得 TOT 浸膏(1.2 kg)，出膏率为 20%。TOT 溶解于甲醇配制成 1 mg/mL 的溶液，12 000 r/min 离心 10 min，取上清，经 0.22 μ m 微孔膜滤过，即得。

2.1.2 色谱与质谱条件

(1) 色谱条件：Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m)；流动相为 0.1% 甲酸水(A)-乙腈(B)；梯度洗脱：0~40 min，

5%~95% B；进样量 5 μ L；体积流量 0.3 mL/min；柱温 35 $^{\circ}$ C。

(2) 质谱条件：分别采用电喷雾离子源(ESI)在正、负离子模式下进行检测；雾化气压力 50 psi(1 psi=6.895 kPa)；加热气压力 50 psi，气帘气压力 30 psi，加热气温度 500 $^{\circ}$ C。一级质荷比检测范围 m/z 100~1 500，扫描累积时间 0.25 s，去簇电压 ± 80 V；碰撞电压 ± 10 V。二级子离子质荷比检测范围 m/z 100~1 500，扫描累积时间 0.04 s，去簇电压 ± 80 V；高碰撞电压 ± 40 V。

2.1.3 数据处理及鉴定 采用 AB Sciex OS 软件进行质谱数据处理。筛选质量偏差数小于 5，且与 TCM MS/MS Library 2.1 数据库的正向匹配得分、反相匹配得分和综合得分值均大于 70，结合准分子离子、二级碎片离子的精确质量数、文献信息以及裂解规律进行化学成分鉴定。

2.2 总黄酮含量测定

参考文献方法^[10]，采取亚硝酸钠-硝酸铝法建立总黄酮的标准曲线回归方程，制备 TOT 的供试品溶液。精密吸取供试品溶液各 1.0 mL，按标准曲线方法测定吸光度(A)值，计算 TOT 中总黄酮含量。

2.3 TOT 寒热药性研究

2.3.1 动物分组、造模及给药 将 50 只 SD 大鼠随机分为对照组、热性病模型 1 组、TOT 1 (0.63 g/kg) 组、热性病模型 2 组、TOT 2 (0.63 g/kg) 组，每组 10 只。大鼠适应喂养 1 周后，模型 1 组和 TOT 1 组大鼠 ig 左甲状腺素钠片溶液(150 mg/kg)进行造模，1 次/d，动态检测各组大鼠肛温变化及症状表现，当出现体温升高，饮水增多，耳红、躁动等热性病证候时^[11]，认为造模成功。根据《中华本草—蒙药卷》折算等效剂量比，TOT 1 组大鼠 ig TOT (0.63 g/kg)，1 次/d，连续 15 d。模型 2 组和 TOT 2 组大鼠 sc 质量分数为 20%干酵母混悬液(10 mL/kg)诱导热性病模型^[12]，造模成功后，TOT 2 组大鼠 ig 给药 TOT (0.63 g/kg)，该模型实验周期为 20 h，造模期间仅给药 1 次。对照组和模型组大鼠 ig 等体积生理盐水。

2.3.2 体征观察及温度测量 造模期间每天观察大鼠一般情况，包括活动量、精神状态、舌色、耳色和饮水量等，并每天于给药前测量每组大鼠的体质量和体温。

2.3.3 样本收集 于热性病模型 1 造模的第 20 天及热性病模型 2 造模的 20 h 后，使用 3%戊巴比妥

钠麻醉处死大鼠，并剖取大鼠肝脏组织，液氮速冻后于 -80°C 保存。

2.3.4 物质能量代谢酶指标含量测定 取肝脏组织样本 100 mg 置于 2 mL EP 管中，加入 0.9 mL 生理盐水于冰上充分研磨制成匀浆液，4 000 r/min 离心 10 min，取上清，依据试剂盒说明书检测物质代谢相关指标 CS、ICD、PDH、A-CoA、GSK-3 α 、PYGL、GCK 和 PK，以及能量代谢指标 ATP、ADK 和 COX，绘制标准曲线，计算含量并进行统计分析。

2.3.5 代谢组学研究

(1) 样本处理：肝脏样品从 -80°C 冰箱取出后，于 4°C 环境下解冻，取大鼠肝组织 100 mg，加生理盐水(1:9)进行匀浆，13 000 r/min 离心 15 min，取上清，经 0.22 μm 滤膜滤过，进样检测。每个样本取 100 μL 混合作为 QC 样品，在分析过程中，为监测 LC-MS 系统的稳定性，每进 8 针样品进 1 针 QC 样品。

(2) 色谱条件：采用 Acquity UPLC HSS T3 C₁₈ 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.8 μm)；流动相 A 为水(0.1%甲酸)，流动相 B 为乙腈(0.1%甲酸)；柱温 30°C ；梯度洗脱：0~4 min, 5%~40% B；4~10 min: 40%~95% B, 10~12 min, 95% B；进样体积 5 μL ；体积流量 0.4 mL/min。

(3) 质谱条件：采用 HESI 离子源，分别在正、负离子模式检测；护套气体压力 206.84 kPa；辅助气体体积流量 15.22 L/min；喷雾电压 3.5 kV；离子传输管温度 320°C ；辅助气体温度 350°C ；柱温 40°C 。全扫描模式 MS/dd-MS₂：全扫描一级(full MS)分辨率 70 000、 m/z 100~1 000；扫描二级(dd-MS₂/dd-SIM)分辨率 17 500，碰撞能量分别为 30、60、90 eV。

(4) 多元统计分析：使用 Progenesis QI 软件进行代谢组学的原始数据分析，将数据导入 SIMCA 14.1 软件，采用主成分分析(principal component analysis, PCA)、偏最小二乘法-判别分析(partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)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，选择变量投影重要性(variable importance for projective, VIP) >1.0 且 $P<0.05$ 的变量，通过 HMDB 网站及结合二级碎片离子信息，以及

MassLynx V4.1 软件 MassFragment 模块对潜在差异代谢标记物进行二级结构验证以确定代谢标志物结构。同时借助 MetaboAnalyst 5.0 数据库将通路影响值(pathway impact) >0.05 的代谢通路作为潜在靶标代谢通路。

2.4 统计学分析

所有数据由 IBM SPSS Statistics 23.0 软件处理，数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 TOT 化学成分鉴定

从 TOT 中共鉴定出了 29 个化学成分，其中黄酮类 14 个(木犀草素-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、染料木苷、芹菜素-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、蒙花苷、木犀草素、黄豆黄苷、香叶木素、维采宁-2、野黄芩苷、木犀草苷、黄芩苷、芹菜素、苜蓿素、紫云英苷)，苯丙素类 3 个(肉桂酸、*p*-香豆酸、异绿原酸 C)，苯乙醇苷类 3 个(连翘脂苷 I、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷)，萜类 2 个(木香烃内酯、路路通酸)，脂肪酸类 2 个(亚麻酸、亚油酸)，生物碱 1 个(甜菜碱)，其他类 4 个(烟酸、腺苷、L-苹果酸、柠檬酸)，见表 1。

3.2 总黄酮含量测定

以对照品芦丁的质量浓度为横坐标(x)、 A 值为纵坐标(y)绘制标准曲线，得到回归方程为 $y=9.986\ 5\ x+0.050\ 2$ ($r=0.999$)，结果表明质量浓度在 $4.048\sim 24.270\ \mu\text{g/mL}$ 与 A 呈良好的线性关系。测得 TOT 总黄酮质量分数为 $14.73\ \text{mg/g}$ 。

3.3 对热性病模型大鼠的影响

3.3.1 对不同热性病模型大鼠行为学及体温的影响 如图 1 所示，模型 1 组大鼠在第 3 天时出现低温，第 5 天后体温回升；模型 2 组大鼠于造模后 3 h 体温降低，5 h 后体温逐渐升高，较对照组变化明显，并且 2 组模型大鼠均逐渐出现躁动、饮食量饮水量增加、大便干结等症状，符合蒙医“热”症状，提示热性病大鼠造模成功^[11-12]。TOT 1 组大鼠精神状态及其表现均有改善作用，并在给药 3 d 后发挥解热作用；TOT 2 组于造模 5 h 后症状缓解，10 h 后体温降低。

3.3.2 对不同热性病模型大鼠物质、能量代谢指标的影响 如图 2 所示，与对照组比较，模型 1 组大鼠肝脏组织中 PYGL、GSK-3 α 、GCK、PK、

表 1 TOT 化学成分鉴定结果
Table 1 Identification results of components of TOT

序号	类别	化合物	分子式	离子模式	tr/min	理论值 (m/z)	实际值 (m/z)	误差 (×10 ⁻⁶)	二级碎片	文献
1	生物碱	甜菜碱	C ₅ H ₁₁ NO ₂	正离子	0.822	118.085 9	118.085 9	-3.1	74.062 7, 59.072 9, 58.065 0	13-14
2	维生素	烟酸	C ₆ H ₅ NO ₂	正离子	1.195	124.039 4	124.039 4	0.7	80.050 3	15
3	核苷	腺苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	正离子	1.197	268.104 3	268.104 3	0.9	231.864 1, 136.062 1	16-17
4	黄酮	木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	正离子	8.791	463.087 9	463.087 9	1.7	287.056 0, 153.019 7	18
5	黄酮	紫云英苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	正离子	8.794	449.108 0	449.108 0	0.5	287.054 5, 85.028 0	19
6	苯乙醇苷	连翘酯苷	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	正离子	8.833	625.213 5	625.213 5	1.3	325.093 6, 163.039 3	20
7	黄酮	染料木苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	正离子	10.001	433.113 0	433.113 0	0.2	271.061 2, 121.064 6	21-22
8	黄酮	芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	正离子	10.085	447.092 5	447.092 5	0.7	343.017 3, 271.061 0	21
9	黄酮	蒙花苷	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₄	正离子	12.431	593.186 1	593.186 1	-0.6	447.127 5, 285.076 2	23
10	黄酮	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	正离子	12.716	287.055 3	287.055 3	0.9	227.869 3, 153.018 8, 89.038 6	
11	黄酮	黄豆黄苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	正离子	13.280	447.128 5	447.128 5	-0.3	285.076 1, 153.018 9	13, 24
12	黄酮	香叶木素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	正离子	15.044	301.070 9	301.070 9	0.6	229.051 1, 153.019 9	14
13	萜类	木香炔内酯	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	正离子	25.142	233.153 5	233.153 5	-0.4	159.081 1	
14	脂肪酸	亚麻酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	正离子	32.527	279.231 2	279.231 2	-2.4	243.211 7, 161.133 0, 149.023 4, 109.100 6, 95.084 8, 81.069 0	13, 17
15	苯丙素	肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₂	正离子	34.765	149.060 0	149.060 0	0.0	121.029 2, 93.034 0	25
16	萜类	路路通酸	C ₃₀ H ₄₆ O ₃	正离子	35.779	455.351 6	455.351 6	-0.8	409.347 4, 283.242 4,	20
17	果酸	L-苹果酸	C ₄ H ₆ O ₅	负离子	0.885	133.014 1	133.014 1	-1.0	115.003 5, 71.013 1	25-26
18	三羧酸	柠檬酸	C ₆ H ₈ O ₇	负离子	1.218	191.019 4	191.019 4	-1.8	146.899 4, 111.008 1	27-28
19	黄酮	维采宁-2	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	负离子	6.423	593.150 6	593.150 6	-1.0	473.108 4, 353.068 1	29-30
20	黄酮	野黄芩苷	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	负离子	6.904	461.072 1	461.072 1	-0.9	285.040 1, 133.027 3	14, 31
21	苯丙素	p-香豆素	C ₉ H ₈ O ₃	负离子	8.095	163.039 9	163.039 9	-0.9	119.049 6, 93.035 0, 65.040 0	17
22	黄酮	木犀草苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	负离子	8.826	447.092 9	447.092 9	-0.8	285.040 4, 151.003 4, 96.969 8	32
23	苯乙醇苷	毛蕊花糖苷	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	负离子	8.881	623.196 3	623.196 3	-3.0	461.163 8, 161.022 6	33
24	苯丙素	异绿原酸 C	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	负离子	9.329	515.119 6	515.119 6	0.1	353.085 3, 191.055 5	34
25	苯乙醇苷	异毛蕊花糖苷	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	负离子	9.509	623.196 8	623.196 8	-2.2	461.165 4, 161.023 3, 135.049 9	33
26	黄酮	黄芩苷	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	负离子	10.121	445.077 2	445.077 2	-1.0	269.044 5	31-32
27	黄酮	芹菜素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	负离子	14.551	269.045 1	269.045 1	-1.5	151.003 8, 117.034 3	35
28	黄酮	苜蓿素	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	负离子	15.029	329.066 2	329.066 2	-1.5	299.109 2	36
29	脂肪酸	亚油酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	负离子	34.709	279.232 6	279.232 6	-1.2	261.222 0, 128.010 5, 78.961 4	37

ICD、CS、ATP、COX、ADK 显著增加 ($P<0.01$)，A-CoA 显著降低 ($P<0.01$)；模型 2 组大鼠肝脏组织中 PYGL、GSK-3 α 、PK、ICD、CS、ATP、COX、ADK 含量显著升高 ($P<0.05$ 、0.01)。给予 TOT 后，TOT 1 组大鼠肝脏组织中 PYGL、GSK-3 α 、GCK、PK、A-CoA、CS、ATP、COX 水平及

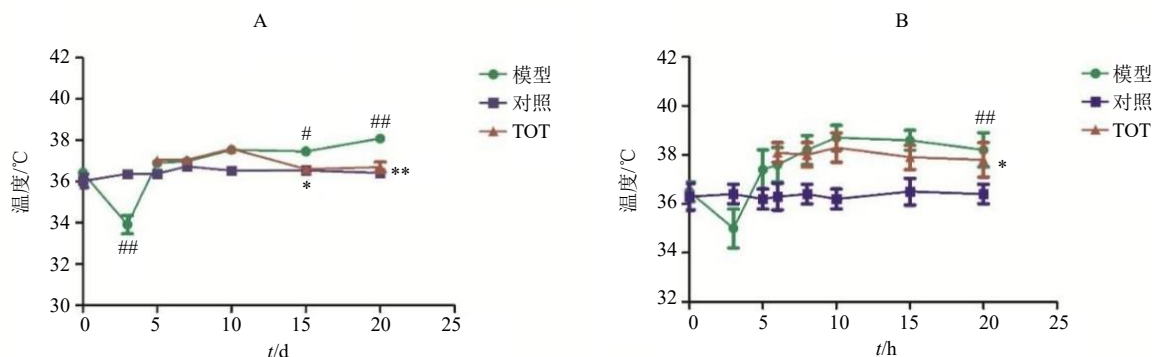
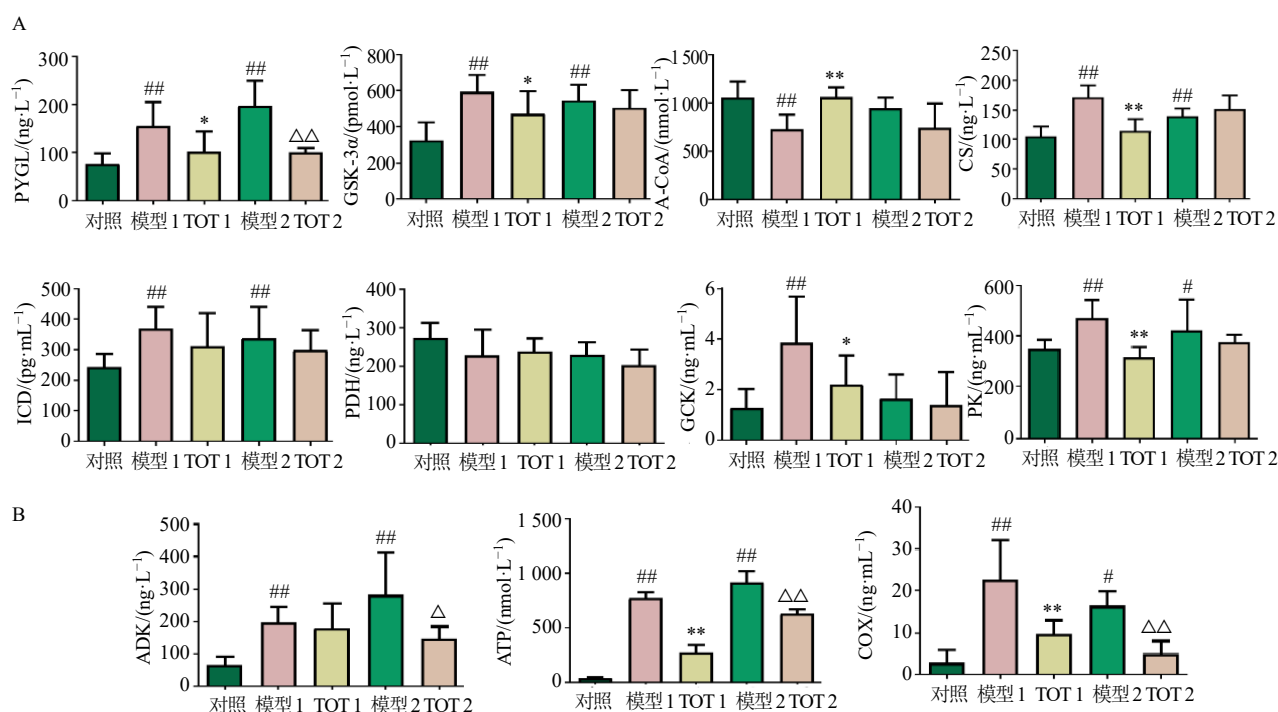


图 1 TOT 对模型 1 (A) 及模型 2 (B) 热性病大鼠体温的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 1 Effects of TOT on body temperature in model 1 (A) and model 2 (B) heat syndrome rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)



A-物质代谢指标; B-能量代谢指标; 与对照组比较: $^{\#}P < 0.05$ $^{\#\#}P < 0.01$; 与模型 1 组比较: $^*P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$; 与模型 2 组比较: $^{\Delta}P < 0.05$ $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。

A-substance metabolism index; B-energy metabolism index; $^{\#}P < 0.05$ $^{\#\#}P < 0.01$ vs control group; $^*P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ vs model 1 group; $^{\Delta}P < 0.05$ $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ vs model 2 group.

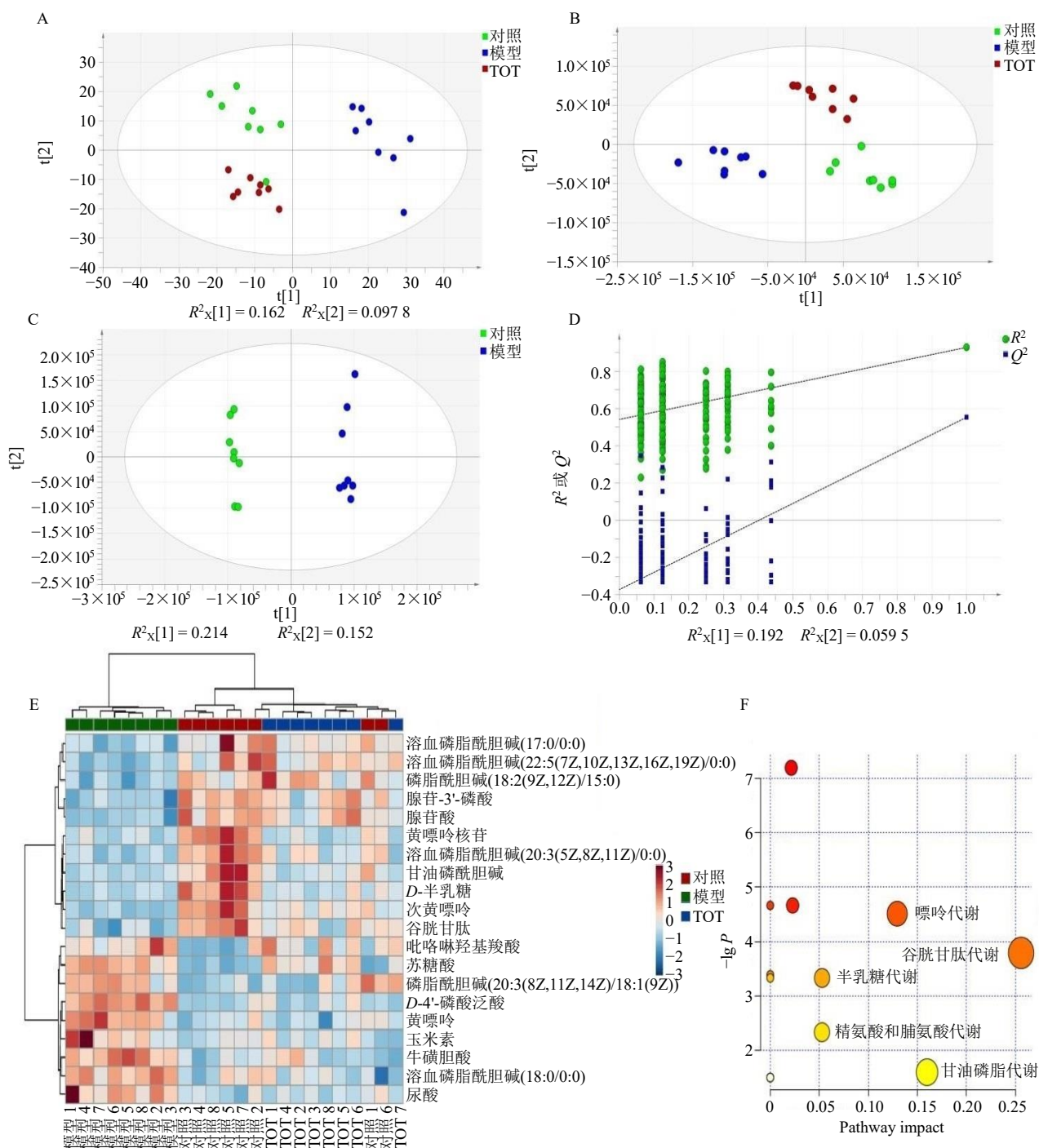
图 2 TOT 对不同热性病模型大鼠物质能量代谢的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 2 Effects of TOT on substance and energy metabolism in rats with different heat syndrome model rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

TOT2 组的 ATP、COX、ADK、PYGL 水平显著回调 ($P < 0.05, 0.01$)。

3.3.3 对热性病模型大鼠肝组织代谢组学研究如图 3-A~C 所示, 对照组与模型组明显分离, TOT 治疗组代谢轮廓更接近对照组。如图 3-D 所示, 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, 这表明模型可靠, 拟合效果较好。根

据 $VIP > 1$, $P < 0.05$ 构建对照组与模型组 OPLS-DA 模型, 筛选出 20 个差异代谢成分, TOT 可回调 14 个差异代谢物, 其中 8 个下调, 6 个上调, 见表 2。如图 3-E 所示, 对照组和 TOT 组聚类相近。基于 KEGG 数据库对差异代谢物进行通路富集分析, 根据 Impact 值 > 0.02 , $-\log P > 1.5$ 筛选靶标路径, 包括谷胱甘肽代谢、甘油磷脂代谢、嘌呤代谢、



A-PCA 分析; B-PLS-DA 分析; C-OPLS-DA 分析; D-OPLS-DA 置换检验图; E-肝组织代谢差异成分聚类热图; F-代谢途径分析。

A-PCA analysis; B-PLS-DA analysis; C-OPLS-DA analysis; D-OPLS-DA permutation test chart; E-clustering heatmap of liver metabolic differences; F-metabolic pathway analysis.

图 3 TOT 对热性病模型大鼠肝组织代谢的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 3 Effects of TOT on metabolome of heat syndrome model rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

半乳糖代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、初级胆汁酸的生物合成、泛酸和 CoA 的生物合成, 见图 3-F。

3.3.4 热性病大鼠的差异代谢物与物质能量代谢相关性分析 使用斯皮尔曼相关性分析热性病大

鼠肝组织中物质能量代谢水平与差异代谢物的相关性。如图 4 所示, 二者指标具有显著的相关性。其中, 物质能量指标 (PK、CS、ATP、COX、ICD、GCK、PYGL1、GSK-3、ADK) 与差异代谢物

表 2 左甲状腺素钠片诱导的热性病大鼠肝组织生物标志物

Table 2 Biomarkers of liver tissue in rats with heat syndrome induced by levothyroxine sodium tablets

序号	离子模式	代谢物	t _R /min	m/z	分子式	HMDB ID	VIP	模型 vs 对照	模型 vs TOT 1
1	正离子	磷脂酰胆碱 (20:3(8Z,11Z,14Z)/18:1(9Z))	10.58	810.598 0	C ₄₆ H ₈₄ NO ₈ P	HMDB0008401	5.41	↑*	↓*
2	正离子	谷胱甘肽	0.84	308.090 3	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₆ S	HMDB0062697	5.38	↓**	↑*
3	正离子	溶血磷脂酰胆碱 (18:0/0:0)	9.53	524.370 2	C ₂₆ H ₅₄ NO ₇ P	HMDB0010384	4.64	↑*	↓*
4	正离子	甘油磷脂酰胆碱	0.78	258.109 6	C ₈ H ₂₀ NO ₆ P	HMDB0000086	3.29	↓**	↑
5	正离子	磷脂酰胆碱 (18:2(9Z,12Z)/15:0)	9.38	766.534 9	C ₄₁ H ₇₈ NO ₈ P	HMDB0008132	3.03	↓**	↑**
6	正离子	玉米素	2.19	220.117 6	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O	HMDB0012204	1.52	↑*	↓
7	正离子	溶血磷脂酰胆碱 (22:5(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)/0:0)	8.23	570.354 3	C ₃₀ H ₅₂ NO ₇ P	HMDB0010403	1.35	↓**	↑**
8	正离子	溶血磷脂酰胆碱 (17:0/0:0)	8.99	510.354 5	C ₂₅ H ₅₂ NO ₇ P	HMDB0012108	1.34	↓**	↑**
9	正离子	腺苷酸	1.22	348.069 6	C ₁₀ H ₁₄ N ₅ O ₇ P	HMDB0000045	1.32	↓**	↑**
10	正离子	溶血磷脂酰胆碱 (20:3(5Z,8Z,11Z)/0:0)	8.38	546.354 5	C ₂₈ H ₅₂ NO ₇ P	HMDB0010393	1.26	↓**	↑**
11	正离子	黄嘌呤核苷	1.79	285.082 4	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₆	HMDB0000299	1.31	↓**	↓
12	正离子	吡咯啉羧基酸	0.78	130.049 8	C ₅ H ₇ NO ₃	HMDB0001369	1.70	↑**	↓
13	负离子	次黄嘌呤	1.10	135.030 1	C ₅ H ₄ N ₄ O	HMDB0000157	2.67	↓**	↑**
14	负离子	黄嘌呤	1.13	151.025 1	C ₅ H ₄ N ₄ O ₂	HMDB0000292	3.68	↑**	↓**
15	负离子	蔗糖酸	0.85	135.029 6	C ₄ H ₈ O ₅	HMDB0000943	2.73	↓**	↑*
16	负离子	D-半乳糖	0.73	179.055 3	C ₆ H ₁₂ O ₆	HMDB0000143	2.64	↓**	↑
17	负离子	牛磺胆酸	4.81	514.284 0	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	HMDB0000036	2.64	↑**	↓**
18	负离子	腺苷-3'-磷酸	1.23	346.055 8	C ₁₀ H ₁₄ N ₅ O ₇ P	HMDB0003540	2.39	↑**	↑
19	负离子	D-4'-磷酸泛酸	1.37	298.069 7	C ₉ H ₁₈ NO ₈ P	HMDB0001016	1.83	↑**	↓**
20	负离子	尿酸	1.13	167.020 1	C ₅ H ₄ N ₄ O ₃	HMDB0000289	1.22	↑**	↓**

“↑”表示上调，“↓”表示下调；与模型组比较：**P*<0.05 ***P*<0.01。

“↑” indicates up-regulation, “↓” indicates down-regulation; **P* < 0.05 ***P* < 0.01 vs model group.

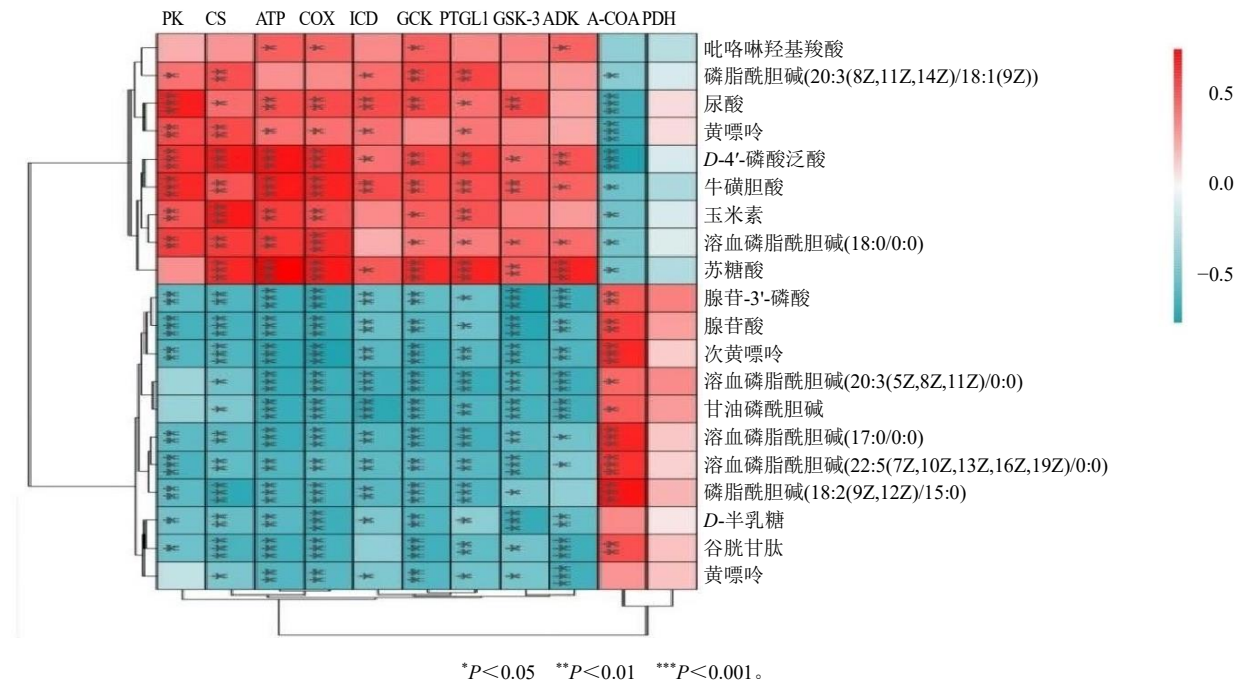


图 4 热性病大鼠差异代谢物与物质能量代谢相关性分析层次聚类热图

Fig. 4 Heat map of relationship between key differential metabolites and material energy metabolism in heat syndrome rats

吡咯啉羧酸、磷脂酰胆碱 (20:3(8Z,11Z,14Z)/18:1(9Z))、尿酸、黄嘌呤、*D*-4'-磷酸泛酸、蔗糖酸、牛磺胆酸、玉米素、溶血磷脂酰胆碱 (18:0/0:0) 呈正相关,与腺苷-3'-磷酸、腺苷酸、次黄嘌呤、溶血磷脂酰胆碱 (20:3(5Z,8Z,11Z)/0:0)、甘油磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱 (17:0/0:0)、溶血磷脂酰胆碱 (22:5(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)/0:0)、磷脂酰胆碱 (18:2(9Z,12Z)/15:0)、*D*-半乳糖、谷胱甘肽、黄嘌呤核苷呈负相关。*A*-COA 与腺苷-3'-磷酸、腺苷酸、次黄嘌呤、溶血磷脂酰胆碱 (20:3(5Z,8Z,11Z)/0:0)、甘油磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱 (17:0/0:0)、溶血磷脂酰胆碱 (22:5(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)/0:0)、磷脂酰胆碱 (18:2(9Z,12Z)/15:0)、谷胱甘肽呈正相关;与磷脂酰胆碱 (20:3(8Z,11Z,14Z)/18:1(9Z))、尿酸、黄嘌呤、*D*-4'-磷酸泛酸、蔗糖酸、牛磺胆酸、玉米素、溶血磷脂酰胆碱 (18:0/0:0) 呈负相关。

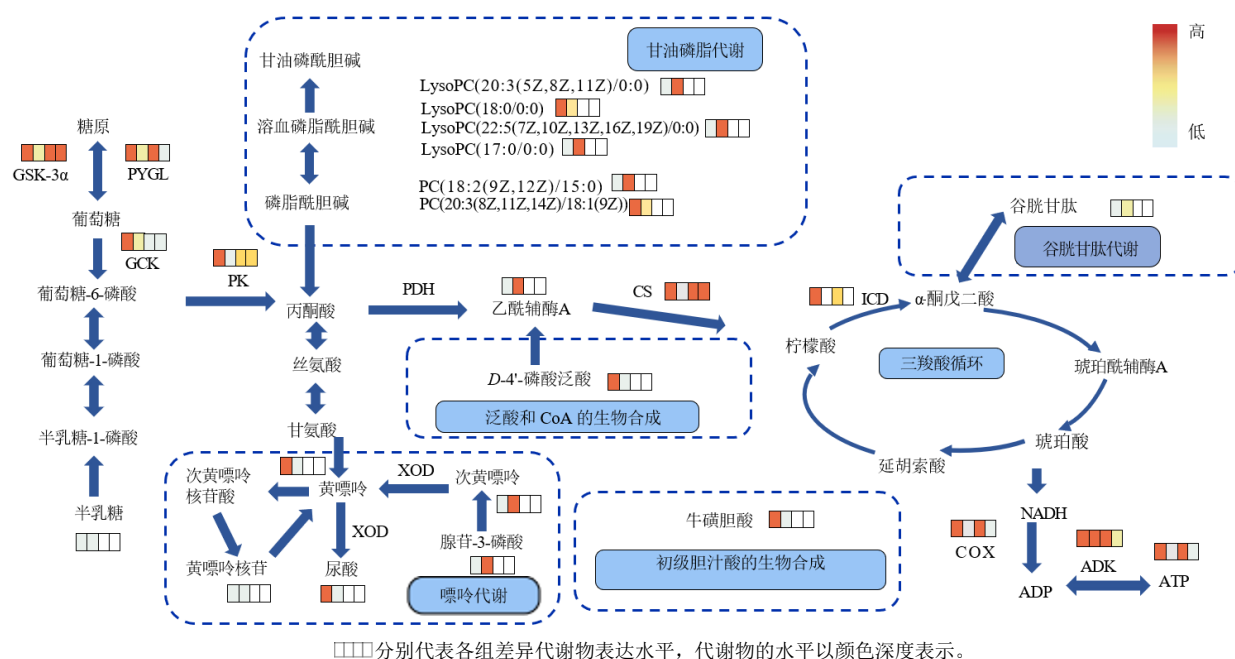
4 讨论

药性体现了中药的物质基础作用于人体疾病主体的生物学效应表达形式,其属性归于物质对机体的反映^[1],中药寒热属性与中药化学成分的种类及所占比例具有相关性,寒性药主要成分有黄酮、皂苷、蒽苷、生物碱类等^[38],其中黄酮类化合物在各类成分中出现次数最高,既往研究表明,其与寒性药材的关联度高达 70%^[39];在热性药中萜类和挥发油出现的次数明显高于其他成分^[40]。课题组前期已从疗齿草中鉴定出 35 种成分,包括黄酮类、萜类、苯甲酸糖苷和酚酸类等^[41]。本研究从 TOT 中鉴定出 29 个化学成分,其中有 20 个化学成分为新鉴定成分,包括 9 个黄酮类(紫云英苷、染料木苷、芹菜素-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、蒙花苷、黄豆苷、维采宁-2、野黄芩苷、木犀草苷、黄芩苷),2 个苯丙素类(*p*-香豆素、异绿原酸 C),1 个苯乙醇苷类(连翘酯苷),2 个萜类(木香烯内酯、路路通酸),2 个脂肪酸类(亚麻酸、亚油酸),1 个生物碱类(甜菜碱),3 个其他类(烟酸、*L*-苹果酸、柠檬酸),综合前期研究结果,黄酮类成分为疗齿草主要成分,本研究测定 TOT 中总黄酮含量为 14.73 mg/g。

蒙医中热性病主要表现为高热,头痛,咽干,口渴,苔黄厚,尿赤黄,脉洪数等^[42]。左甲状腺素钠片诱导的热性病模型出现体温升高、大便干燥、小便赤黄、活动频繁和体质量下降等现象,其热性病模型被广泛应用于中药寒热药性的研究^[11];干酵

母作用于机体,可引起发热中枢介质的释放,诱导体温升至 39 ℃ 左右,持续时间可达 25 h,是复制热证的可靠方法^[11,43]。在疗齿草药性研究中,左甲状腺素钠片及干酵母诱导的热性病模型所表现的体征均与临床热性病症状表现相似,可不同程度升高体温,TOT 可使 2 种模型大鼠体温得到一定程度的下降,表明 TOT 具有解热作用。研究表明,寒热药性与物质能量代谢具有密切关联,寒性中药能抑制物质能量代谢、部分神经系统等,而热性中药起到相反的作用^[43-45]。本研究发现 TOT 均能抑制左甲状腺素钠片及干酵母诱导热性病模型中体温及物质能量代谢升高现象。正常状态下,机体物质能量代谢水平处于动态平衡,三羧酸循环包括糖酵解和糖异生等物质能量代谢的相关通路,是产生能量的主要通路^[46]。热性病大鼠在给予 TOT1 后,GSK-3 α 、PYGL、GCK、PK、CS、ICD 水平均降低,同时 ATP、COX 水平降低,则表明机体物质能量代谢受到抑制。本研究表明 TOT 在大鼠体内发挥着一定抑制物质能量代谢的作用,故初步判断蒙药 TOT 为寒凉性药物。由于左甲状腺素片诱导热性病大鼠肝组织中物质能量相关指标与正常组比较差异更加显著,且给药后回调趋势更明显。且该方法操作较简便、死亡率低、成功率高、稳定性和重复性好,模型持续时间长,利于给药后长时间动态观察药物作用的优点,为蒙药药性评价的理想热性病模型。因此,本实验对该模型肝组织样本进行非靶向代谢组学研究,探究 TOT 发挥寒热药性的作用靶点与途径。本研究筛选出 20 个热性病大鼠差异代谢物,主要参与谷胱甘肽代谢、甘油磷脂代谢、嘌呤代谢、半乳糖代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、初级胆汁酸的生物合成、泛酸和 CoA 的生物合成通路(图 5)。

谷胱甘肽为细胞内关键的调节性代谢物质和抗氧化剂,可通过激活多种酶活性调控糖类、蛋白质代谢,并参与三羧酸循环,维持能量代谢^[47-48]。研究表明,发热诱导与氧化应激有关,谷胱甘肽等抗氧化剂可以降低发热^[49]。在本研究中,模型组中谷胱甘肽含量显著降低($P<0.01$),TOT 给药后显著提升($P<0.05$)。且通过相关性分析表明,谷胱甘肽与物质能量相关指标呈负相关。由此推测 TOT 可能通过调节谷胱甘肽来发挥寒性药性的作用。胆汁酸由肝组织中的胆固醇合成后,分泌到肠腔中^[50],影响小鼠的代谢和能量消耗^[51]。近年来,胆汁酸被确定为调节自身代谢、脂质代谢、能量平衡和葡萄糖代谢



□□□□ respectively represent different metabolite expression levels of each group, and the levels of metabolites were expressed by color depth.

图 5 物质能量代谢与代谢组信号通路的代谢途径网络

Fig. 5 Metabolic pathway network using material energy metabolism and metabolome signaling pathways

的信号分子^[52-53]。牛磺胆酸属于初级结合型胆汁酸，在胆汁中主要以胆盐的形式存在。Liaset 等^[51]发现牛磺胆酸可显著提高脂肪细胞的脂肪氧化能力。研究表明，在甲亢大鼠血清中，牛磺胆酸的升高可作为温性中药（人参、红参、黑参）调节胆汁酸的生物标志物^[54]。牛磺胆酸与物质能量相关指标呈正相关，且 TOT 可显著降低牛磺胆酸水平（ $P < 0.01$ ）。推测牛磺胆酸在模型组中通过调节脂肪的氧化能力来释放能量，TOT 可回调此现象。

嘌呤代谢在能量代谢中具有重要作用，其会产生一系列的代谢产物，如腺苷一磷酸、次黄嘌呤、黄嘌呤核苷、黄嘌呤、尿酸等^[55]。据文献报道寒性药可能通过色氨酸和嘌呤代谢来抑制脂质代谢产生 ATP，减少能量产生^[56]。黄嘌呤氧化酶（xanthine oxidase, XOD）是嘌呤代谢途径中的关键酶，催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤，并由黄嘌呤氧化为尿酸。研究发现，黄酮类化合物及其衍生物显著抑制 XOD 活性，降低尿酸水平^[57-58]。此实验中，模型组中显著上升黄嘌呤、尿酸含量（ $P < 0.01$ ），腺苷-3'-磷酸、次黄嘌呤、黄嘌呤核苷显著下降（ $P < 0.01$ ），使用 TOT 后，显著逆转此现象。相关性分析表明黄嘌呤、尿酸与物质能量相关指标呈正相关，腺苷-3'-磷酸、次黄嘌呤、黄嘌呤核苷与物质能量相关指标呈负相关。推测 TOT 中黄酮类化合物可通过抑制 XOD 活

性，从而抑制黄嘌呤及尿酸生成，从而调节嘌呤代谢来发挥寒性药性。

在肝脏，脂质通过与胆碱亲合，促进脂肪以磷脂的形式由肝脏通过血液向外输送，并增强脂肪酸在肝脏的利用，这是热性病机体物质能量代谢提升的一大表现^[59]。甘油磷脂代谢促进物质与能量代谢的正常运行，维持新陈代谢的平衡与稳态。磷脂酰胆碱（phosphatidylcholine, PC）和人体内的神经传导物质相关，经过磷脂酶 A2 的催化作用降解成溶血磷脂酰胆碱（lysophosphatidylcholine, LysoPC），部分磷脂酰胆碱属于炎症的重要生物标志物^[60]。研究表明，寒性药物知母多糖能回调左甲状腺素钠片诱导的大鼠甲亢热证引起的甘油磷脂代谢异常现象^[59]。寒性药物薏苡仁和莲子可以升高酵母诱导热性病血清中的溶血磷脂酰胆碱水平^[61]。本实验中，模型组甘油磷脂酰胆碱、磷脂酰胆碱（18:2(9Z,12Z)/15:0）、溶血磷脂酰胆碱（22:5(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)）、溶血磷脂酰胆碱（17:0/0:0）降低，磷脂酰胆碱（20:3(8Z,11Z,14Z)/18:1(9Z)）升高，给予 TOT 后回调以上代谢物，与前人研究一致。由此推测热性病中肝脏甘油磷脂代谢通路稳态发生破坏，脂质代谢加快，使用 TOT 之后可逆转此现象。

“巴沙嘎”临床用于治疗血热、血刺痛、肝热等疾病，以上TOT所影响的关键差异代谢物在这些疾病中发挥重要作用。其中，氧化应激会导致细胞功能障碍，如能量代谢受损、炎症和免疫激活^[62]，谷胱甘肽可清除氧自由基，缓解自由基对机体靶器官的损伤。在多种肝脏病变中，谷胱甘肽通过调控细胞凋亡与坏死及肿瘤坏死因子- α 来发挥肝脏的保护作用^[63]，且谷胱甘肽与肝脏脂肪变性相关基因存在密切关系^[64]。研究发现，牛磺胆酸通过激活肝星状细胞等多种肝脏细胞加速肝硬化的发展，可作为肝硬化临床治疗的潜在靶点，与肝病严重程度相关^[65]。

本研究中 TOT 显著升高谷胱甘肽和降低牛磺胆酸水平，推测其为疗齿草发挥“寒性-清肝热”性效作用的靶点。嘌呤异常升高与妊娠期痛风、黄尿、高尿酸血症、肾功能衰竭、毒血症等疾病有关^[66]。研究显示，尿酸是类风湿关节炎相关间质性肺病的诊断生物标志物，降低尿酸水平有利于调节类风湿关节炎患者的氧化还原失衡^[67]。高尿酸血症及关节炎属于同一疾病的不同发展阶段，尿酸盐沉积是其共性病理特征。本课题组在前期实验中发现疗齿草通过 PI3K-Akt 信号通路治疗脂多糖诱导的类风湿性关节炎^[39]。根据本实验结果，推测疗齿草通过降低尿酸水平发挥寒性作用来治疗关节炎。除此之外，研究证实寒性药物黄连与黄柏能够升高正常大鼠肝脏组织中谷胱甘肽含量来增强机体抗氧化能力，且对肝脏组织中黄嘌呤与次黄嘌呤均有抑制作用^[68]，本实验结果与该研究一致，也证实了疗齿草的“寒性”作用。上述结果表明，疗齿草药效机制与对热性病大鼠差异代谢物的调节作用相关，可能通过调节物质能量代谢来发挥“寒性-清热药效”的作用机制。

综上，本研究推测其疗齿草发挥寒性的物质基础为黄酮类化合物。TOT 可抑制左甲状腺素钠和干酵母诱导的热性病大鼠物质能量代谢，非靶向代谢组学中 TOT 能够调节热性病大鼠肝组织代谢轮廓及差异代谢物，因此推断 TOT 药性归于寒性，其作用机制与调节谷胱甘肽、牛磺胆酸、黄嘌呤、尿酸、甘油磷脂代谢密切相关。该研究利用代谢组学方法，从物质能量代谢角度阐释疗齿草药性的归属问题，为疗齿草寒性药性评价提供实验依据，并为蒙药药性的研究提供方法借鉴。同时，通过对体内代谢通路影响，阐释其在临床治疗肝热、风湿性关节炎疾病的可能机制，为疗齿草“药性-药效”关系及

临床作用机制研究奠定实验基础。然而，本研究关于疗齿草对热性病大鼠肝脏组织差异代谢物的调节只在其生物学效应和临床意义进行探讨，难以对疗齿草“药性-药效”关系进行明确定论，未来课题组将针对肝损伤、风湿性关节炎等模型，利用分子生物学及多组学方法，进一步结合药性发挥靶点途径开展药效作用机制研究，深入探究疗齿草“药性-药效”关系，为进一步深入研究中（蒙）药“药性-药效”关系的作用机制及其临床应用提供一定的参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 常虹, 张春红, 张娜, 等. 中药药性理论研究方法对蒙古族药性理论研究的启示与借鉴 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7364-7372.
- [2] 毕磊, 刘欣, 崔一然. 物质论下中药药性研究现状与思考 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(12): 1236-1241.
- [3] 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.
- [4] 阚东方. 黄芪及其拆分组分对大鼠肝细胞能量代谢的影响及机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [5] Han X Y, Wang Y N, Dou D Q. Regulatory effects of *Poria* on substance and energy metabolism in cold-deficiency syndrome compared with heat-deficiency syndrome in rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(12): 936-945.
- [6] 张文森, 崔娜, 苏发智, 等. 基于代谢组学研究生地黄对寒证大鼠的药性 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2237-2247.
- [7] 布日额, 浩比斯嘎拉图, 包国材. 蒙药材巴沙嘎的本草考证 [J]. 中草药, 1999, (10): 780-782.
- [8] 周保昌, 刘一波, 高原, 等. 基于生药学与药用植物亲缘学的“巴沙嘎”类蒙古族药品种整理 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(9): 1693-1700.
- [9] 晓花, 朱翔慧, 纪明月, 等. “巴沙嘎”类药在内蒙古地区复方制剂中的应用调查 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 190-198.
- [10] 杨兴晶, 刘妍如, 唐志书, 等. 基于“初生-次生代谢产物”互作途径的大果沙棘和中华沙棘差异性研究 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2383-2396.
- [11] 汪娜, 柳长凤, 刘树民, 等. 基于代谢组学研究黄芩对干酵母热证模型的影响及苦寒性效关系 [J]. 中草药, 2013, 44(18): 2556-2562.
- [12] 卢芳, 董培良, 陈平平, 等. 三种热病证候模型最佳造模方法的探索与评价 [J]. 山东中医杂志, 2009, 28(2): 114-116.
- [13] 勾健, 吴宗芹, 孟欣, 等. 基于 UHPLC Q-Exactive Plus Orbitrap HRMS 高分辨质谱技术的隔山消提取物化学成分分析 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(5): 489-498.
- [14] 胡恩明, 王道平. 紫斑谷螟豹皮樟虫茶的化学成分分

- 析 [J]. 蚕桑茶叶通讯, 2022(3): 18-22.
- [15] 柏彩红. 代谢组学 UPLC-MS 数据色谱峰识别算法的开发和半枝莲对肺腺癌细胞代谢调控的探究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [16] 郭忠会, 覃春萍, 梁洁, 等. 基于 UHPLC-Q-TOF MS 结合分子网络技术快速分析荷叶中生物碱类成分 [J]. 分析测试学报, 2023, 42(8): 893-906.
- [17] 王静, 姚长良, 张建青, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的人参配方颗粒化学成分及指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3286-3294.
- [18] 林结玲, 周熙, 赵昕, 等. 基于 UPLC-Q-TOF MS 鉴定复方香薷水化学成分 [J]. 分析测试学报, 2024, 43(4): 541-554.
- [19] 宋亚南, 王云, 张村, 等. 基于特征图谱-网络药理学-多指标定量的辣木叶调血脂质量标志物 (Q-Marker) 研究 [J]. 中草药, 2024, 55(5): 1686-1698.
- [20] 周明月, 霍金海, 孙国东, 等. 采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术鉴定连翘中 45 种化学成分 [J]. 中国药房, 2019, 30(22): 3067-3073.
- [21] 谢灿辉, 贾德政, 胥爱丽, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 法分析鉴定鸡血藤中药复方提取物的化学成分 [J]. 分析测试学报, 2024, 43(4): 511-522.
- [22] 朱赞斐, 谭善忠, 王洪兰, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的益气健脾颗粒化学成分分析 [J]. 中草药, 2022, 53(12): 3601-3613.
- [23] 潘宏春, 秦伟瀚, 李晓明, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 法野马追化学成分分析鉴定 [J]. 中草药, 2020, 51(12): 3147-3156.
- [24] 谢璐欣, 黄秋连, 杨碧穗, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术分析不同变种来源葛花的化学成分差异性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 149-156.
- [25] 蒙雪雁, 王成海. 液质联用技术分析鸡爪风化学成分 [J]. 中南农业科技, 2023, 44(1): 54-57.
- [26] 胡萌, 付娟, 胡军华, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS/MS 与网络药理学小儿佛芍和中颗粒成分解析及治疗功能性腹痛药效物质基础及机制预测 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(5): 997-1011.
- [27] 沈瑶, 黄思红, 刘依茹, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 分析覆盆子不同部位的化学成分及其 9 种成分含量的快速测定 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 4789-4803.
- [28] 杨琳, 张谦, 李君. HPLC-Q-Exactive-MS 法鉴定巴特日七味丸中化学成分 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(11): 2714-2722.
- [29] 陈玉娜, 盛小燕, 田海妍, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 方法分析清热祛湿凉茶化学成分 [J]. 中南药学, 2023, 21(11): 2907-2912.
- [30] 石立强. 经典名方“厚朴温中汤”组方饮片确定、化学成分分析及质量标准研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [31] 孔心雨, 李璐, 商品, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 鉴定健脾益肠散大鼠体内外源物成分 [J]. 中草药, 2024, 55(6): 1908-1924.
- [32] 陈会朋, 王银, 余惠旻, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术分析加味左金丸化学成分及指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4442-4454.
- [33] 李思洁, 王雪宁, 胡军华, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术解析玉女颗粒化学成分 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7730-7741.
- [34] 王玉, 于桂芳, 胡军华, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 及网络药理学探讨麻杏止咳颗粒治疗哮喘的有效成分和作用机制 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5508-5521.
- [35] 杨彦涛, 李卓伦, 周霖, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术的肾康注射液在大鼠体内代谢产物的鉴定及代谢途径分析 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 730-745.
- [36] 丁丽娜, 邱亦亦, 束彤, 等. 超高效液相色谱-质谱联用技术解析沙棘果超临界 CO₂ 萃取物中黄酮类天然产物结构 [J]. 食品科学, 2019, 40(18): 273-280.
- [37] 权建野, 杨琳, 邓欣祺, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 和分子网络技术快速鉴定清心解瘀颗粒化学成分 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12): 5709-5722.
- [38] 却翎, 王璟, 祁燕, 等. 中药药性理论现代研究概况 [J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(6): 66-67.
- [39] 辛宁, 刘莉丽, 银胜高, 等. 中药药性与有效化学成分、生态因子的关联性研究 [J]. 中药材, 2011, 34(2): 324-326.
- [40] 周晴, 张传耀, 王鹏. 基于支持向量机的 123 种唇形科中药化学成分与其寒热药性的相关性研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1761-1764.
- [41] Ji M Y, Wang C C, Yang T Y, *et al.* Integrated phytochemical analysis based on UPLC-MS/MS and network pharmacology approaches to explore the effect of *Odontites vulgaris* moench on rheumatoid arthritis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 707687.
- [42] 奇玲, 罗达尚. 中国少数民族传统医药大系 [M]. 2 版. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2013: 211.
- [43] 苏发智, 白晨曦, 张文森, 等. 基于正常及寒热证模型大鼠物质能量代谢的天南星与胆南星的药性研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17): 4682-4690.
- [44] 滕展, 张娜, 刘树民. 基于代谢组学及物质能量代谢的淫羊藿药性研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 3048-3052.
- [45] 佟海英, 高学敏, 王淳, 等. 中药与蒙药药性理论的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(5): 606-608.
- [46] 殷玉婷, 李晓婉, 董杨, 等. 中医药寒热本质的生物学基础研究进展 [J]. 中西医结合学报, 2012, 10(12): 1328-1335.
- [47] Wu G, Fang Y Z, Yang S, *et al.* Glutathione metabolism and its implications for health [J]. *J Nutr*, 2004, 134(3): 489-492.
- [48] Tompkins S C, Sheldon R D, Rauckhorst A J, *et al.* Disrupting mitochondrial pyruvate uptake directs glutamine into the TCA cycle away from glutathione synthesis and impairs hepatocellular tumorigenesis [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(10): 2608-2619.e6.
- [49] Wrotek S, Sobocińska J, Kozłowski H M, *et al.* New

- insights into the role of glutathione in the mechanism of fever [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1393.
- [50] Grüner N, Mattner J. Bile acids and microbiota: Multifaceted and versatile regulators of the liver-gut axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1397.
- [51] Liaset B, Hao Q, Jørgensen H, *et al.* Nutritional regulation of bile acid metabolism is associated with improved pathological characteristics of the metabolic syndrome [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(32): 28382-28395.
- [52] Tang Y, Wang Y D, Wang Y Y, *et al.* Skeletal muscles and gut microbiota-derived metabolites: Novel modulators of adipocyte thermogenesis [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1265175.
- [53] Zhao X, Liu Z T, Sun F Y, *et al.* Bile acid detection techniques and bile acid-related diseases [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 826740.
- [54] 刘琳琳, 金墨竹, 窦德强. 基于 UPLC-QqQ-MS/MS 探究人参属中药对甲亢大鼠胆汁酸成分代谢影响 [J]. *质谱学报*, 2023, 44(4): 567-575.
- [55] Fox I H, Palella T D, Kelley W N. Hyperuricemia: A marker for cell energy crisis [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(2): 111-112.
- [56] Wang H, Gao R F, Liu J, *et al.* UPLC-Q-Exactive-based rats serum metabolomics for characterization of traditional Chinese medicine natures and flavors [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt B): 115931.
- [57] Mohos V, Fliszár-Nyúl E, Poór M. Inhibition of xanthine oxidase-catalyzed xanthine and 6-mercaptopurine oxidation by flavonoid aglycones and some of their conjugates [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3256.
- [58] 谢珺, 苗菁, 崔杏, 等. 黄酮类衍生物的合成及对黄嘌呤氧化酶活性的影响 [J]. *贵州医科大学学报*, 2023, 48(9): 1020-1025.
- [59] 赵金椽, 南洋, 陈平平, 等. 知母多糖对甲亢热证大鼠肝脏代谢的影响 [J]. *中医药信息*, 2022, 39(4): 31-35.
- [60] Hishikawa D, Hashidate T, Shimizu T, *et al.* Diversity and function of membrane glycerophospholipids generated by the remodeling pathway in mammalian cells [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(5): 799-807.
- [61] Huang Y, Yao P, Leung K W, *et al.* The Chinese medicinal herbs of spleen-meridian property regulate body temperature in yeast-induced fever rats [J]. *Phytomedicine*, 2020, 74: 152815.
- [62] Fan Y M, Zhao Q Y, Wei Y Y, *et al.* Qingjie decoction attenuated *E. coli*-induced diarrhea by regulating energy metabolism and alleviating inflammation based on network analysis and metabolomics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt A): 116806.
- [63] Vairetti M, Di Pasqua L G, Cagna M, *et al.* Changes in glutathione content in liver diseases: An update [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(3): 364.
- [64] Koch R L, Stanton J B, McClatchy S, *et al.* Discovery of genomic loci for liver health and steatosis reveals overlap with glutathione redox genetics [J]. *Redox Biol*, 2024, 75: 103248.
- [65] 乐英彪, 王昆华, 邹雷. 牛磺胆酸促进肝硬化发展的机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(11): 2658-2662.
- [66] Tan S T, Ramesh T, Toh X R, *et al.* Emerging roles of lysophospholipids in health and disease [J]. *Prog Lipid Res*, 2020, 80: 101068.
- [67] 孙敬波, 刘冰, 杨丽华, 等. 尿酸、黄嘌呤氧化酶与类风湿关节炎疾病活动度的关系 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(5): 817-821.
- [68] 范玛莉, 张争争, 张晓琴, 等. 黄柏和黄连对小鼠机体代谢影响的比较研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(19): 2892-2899.

[责任编辑 罗 曦]