

• 方证代谢组学 •

方证代谢组学理论及方法的形成和发展

刘鸿达, 孔 玲[#], 孙 晖, 闫广利, 王喜军*

黑龙江中医药大学 经方与现代中药融合创新全国重点实验室, 国家中医药管理局中医方证代谢组学研究中心, 黑龙江哈尔滨 150040

摘 要: 证候与方剂是中药有效性相关的两大科学问题。方剂是临床使用药物形式, 证候是对疾病的总体描述。方剂多药物组成的复杂性以及中医证候诊断标准的模糊性, 制约着方剂效应的系统性评价、药效物质基础的确认、方剂疗效机制的科学阐释。方证代谢组学(chinmedomics)融合中医药理论与现代科学技术, 通过整合中药血清药物化学与多组学关键技术, 实现揭示证候生物学本质, 构建方剂疗效精准评价体系, 从而发现与临床疗效相关的方剂体内药效物质基础, 阐明方剂作用机制, 将有效性说清楚、讲明白并用的上。综述方证代谢组学理论与方法的形成, 以及近年来该理论方法在中医药研究领域的应用和发展, 以促进方证代谢组学在中药现代研究中更广泛的应用。

关键词: 方证代谢组学; 中药血清药物化学; 疗效评价; 药效物质基础; 多组学关键技术

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)08-2629-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.08.001

Formation and development of theory and methods of chinmedomics

LIU Hongda, KONG Ling, SUN Hui, YAN Guangli, WANG Xijun

State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classical Formula and Modern Chinese Medicines, Chinmedomics Research Center of National Administration of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Syndrome and formula are two major scientific issues related to the effectiveness of traditional Chinese medicine (TCM). TCM formulas are the drug form of clinical use, and the syndrome is an overall description of the disease. Due to the complex chemical components in TCM formulas and the fuzziness of diagnostic criteria for TCM syndromes, it restricts the systematic evaluation of the effects of TCM formulas, the confirmation of the active ingredients, and the scientific interpretation of the mechanism of formula efficacy. Chinmedomics integrates TCM theory with modern scientific technology, it combines serum pharmacochimistry of TCM and multi omics techniques to reveal the biological essence of syndromes, establish an accurate formula efficacy evaluation system, discover the *in vivo* active ingredients, and reveal the mechanism of therapeutic effect aiming to clearly explain the effectiveness of TCM and apply it effectively. This article summarizes the formation of chinmedomics theory and methods, as well as the application and development of this theory and method in the field of TCM research in recent years, in order to promote the wider application of chinmedomics in modern Chinese medicine research.

Keyword: chinmedomics; serum pharmacochimistry of traditional Chinese medicine; efficacy evaluation; pharmacodynamic material basis; multi-omics key technology

中医药学是一个伟大的宝库, 有浩如烟海的古典文献, 有极具特色的医学理论体系和数千年的临床实践经验, 以整体观和辨证论治为主要特征, 而方剂和证候是贯穿整个中医药理论的 2 个关键问

题。由于中药方剂多成分、多靶点的复杂药效作用, 使中药药效物质基础及方剂疗效机制的研究成为了中医药现代化进程中的难点。一方面, 证候缺乏客观的诊断标准, 难以实现方剂疗效的精准评价;

收稿日期: 2024-12-13

基金项目: 国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目(U23A20501); 国家自然科学基金专项课题(32141005); 黑龙江省重点研发计划项目(2022ZX02C04)

作者简介: 刘鸿达, 博士研究生, 研究方向为基于中医方证代谢组学的中药药效物质基础和疗效机制研究。E-mail: hongdal2189@sina.com

[#]共同第一作者: 孔 玲, 助理研究员, 博士, 研究方向为中药药效物质基础研究。E-mail: 15244624557@163.com

*通信作者: 王喜军, 教授, 博士生导师, 从事中药血清药物化学及方证代谢组学研究。E-mail: xijunw@sina.com

另一方面,方证对应是表达临床有效实践形式,其决定了中药体内成分的表达,同一中药在不同方剂对应不同证候且表达不同的体内成分。此外,中药方剂的有效性、安全性和质量控制等问题也是制约中医药走向国际化的关键。因此,中医药的研究亟需构建适应中药复杂特性的研究新范式。本文基于“方证对应”理论,立足方剂配伍的临床实践,解析有效性,发现药效物质基础,提出阐明中药疗效作用机制的新方法——方证代谢组学,并对该方法的形成与发展、在中药研究中的应用及未来展望进行综述。

1 方证代谢组学理论及方法的形成

1.1 方证代谢组学理论及方法的形成背景

辨证论治及方剂配伍是中医诊断和治疗的基本特点,其中方证对应是临床疗效的决定因素。证候是模糊的多病及共病状态,方剂是多药物组成的复杂化学系统;如何科学地评价和阐明方剂的临床疗效和作用机制是目前现代中医药创新研究的焦点。构建一套系统性多维度的中药疗效评价体系,实现用生物学语言来科学地阐明中药有效性,是中医药在治疗复杂疾病及实现精准治疗的重要前提^[1]。对此,20 世纪 90 年代初开始,黑龙江中医药大学王喜军教授一直投身于中药有效性精准评价的建立和中药药效作用机制研究,聚焦解决中药疗效和作用机制研究领域的三大关键科学问题。首先,中药方剂疗效的精准评价是首要问题。深入探究证候的生物本质,寻找其客观、可量化的生物标记物是建立方剂疗效精准评价体系的重要前提。这不仅有助于准确地理解和辨识中医证候,也能为精准治疗提供科学依据,推动中医学与现代医学的融合发展。其次,方剂复杂化学体系中体内显效成分的表征是揭示中药有效性的关键。中药方剂通常由多种药材组成,其化学成分复杂,同一中药通过不同的配伍及针对不同的证候,在体内可通过不同有效成分产生作用,这是配伍药效取向的根本。在有效性的前提下,追踪并表征方剂配伍环境下体内关键成分是中药药效物质基础研究、疗效机制研究、创新药物开发的重要前提。最后,在揭示证候生物标记物的前提下,充分探索方剂体内成分与证候生物标记物的相互作用关系,可以更好地发现和阐释方剂疗效关键机制,为中医药临床精准治疗、中药药效物质基础确认、源于中药的活性单体化合物的发现均提供有力的数据支持。

1.2 中药血清药物化学的提出

传统中药多以口服给药,其有效成分必须以血液为介质输送到靶点产生作用,因而给药后血清中含有的成分才是中药的体内直接作用物质。20 世纪 90 年代初,王喜军教授率先提出从口服方剂后的含药血清中分析中药体内直接作用物质的研究思路,实现中药药效物质的研究从体外分离向体内分析跨越。2000 年王喜军教授完成了中药血清药物化学方法建立与实施的系统性探索,明确了中药血清药物化学的学科理论框架,确立了其技术操作的标准,成功地将该领域的理论与方法推向系统化和规范化的新阶段^[2],解决了中药体外成分与体内成分异质性的问题。该方法以经典的药物化学研究方法为核心,融合多种现代科技手段,专注分析口服中药后血清中的移行成分,探究这些成分的药动学特性,发现潜在的体内药效的物质基础。“中药血清药物化学研究方法的建立与实施”2002 年获得国家科技进步二等奖^[3]。中药血清药物化学经过 20 多年的发展,已成为一种精确快速解析中药血中移行成分的方法手段。研究团队先后完成了茵陈蒿汤^[4]、六味地黄丸^[5]、枳术丸^[6-7]、酸枣仁汤^[8]、生脉散^[9]、双黄连^[10]、芍药甘草汤^[11]、安替威^[12]等 11 个方剂体内成分的系统研究。

以茵陈蒿汤为例,通过中药血清药物化学研究方法,在口服茵陈蒿汤大鼠体内发现并表征了 6,7-二甲氧基香豆素、京尼平苷、梔子苷、大黄酸等 21 个血中移行成分^[13]。通过对比全方、缺味方及单味药在大鼠体内外的总离子色谱图,明确了体内成分的中药来源,揭示了茵陈蒿汤中茵陈蒿、梔子、大黄的配伍规律。结果显示,不同配伍的含药血清样品中血中移行成分的体内暴露情况存在差异,且其数量总和并不等于全方配伍时的血中移行成分数量,这表明方剂并非其组成药物的简单叠加^[14]。21 个血中移行成分中,有 8 个成分仅在茵陈蒿汤全方配伍时才能被机体吸收,且这些成分均展现出显著的利胆保肝活性^[15]。这一发现表明当以湿热黄疸为主要治疗目标时,口服茵陈蒿汤后机会选择性吸收具有保肝利胆活性的成分入血,从而发挥药效,达到治疗目的^[16]。这不仅从血清药物化学的角度诠释了“方剂为有制之师”的中医药理论,也进一步证明了方剂配伍的科学性^[17]。

1.3 代谢组学的引入

中医证候诊断标准的模糊性阻碍了中药疗效的精准评价。此外,单凭中药血清药物化学研究方法发现的体内成分并没有和病证的靶向机制相结

合,尚未真正解决方证对应表达临床疗效的药效物质基础。对此王喜军团队于 20 世纪初,引入了代谢组学技术,以证候为切入点,首先揭示中医证候的生物学本质,进而实现方剂效应的精准评价。证候是机体响应致病因素刺激的综合体现,其基于病因、病理机制、病变部位及疾病进展趋势的概括,表达疾病不同阶段的病理特征,深刻反映了疾病的发展脉络和内在机制。这一综合反应具有特异性、整体性以及动态演变性的特点^[18]。运用代谢组学技术表征并监测证候或疾病状态下,机体内异常表达的生物标记物及相关生物学数据,并运用人体代谢组数据库(Human Metabolome Database, HMDB)和标准品进行数据分析、识别、确认。用这些生物标记物来科学地体现不同的证候特征,以实现中医证候生物学本质的科学阐释。

本团队运用该技术先后揭示了黄疸证^[19]、肾虚证^[20-21]、血瘀证^[22]、肝郁脾虚证^[23]、失眠症^[24]等证候的生物学本质,以黄疸证为例,通过 UPLC-HDMS 技术、MassLynx V4.1 和 MarkerLynx 软件对健康人群和黄疸证患者的尿液进行了代谢组学研究,检测和分析发现黄疸证患者尿液中肾上腺素、脱氧胞苷、甲基戊二酰肉碱等 44 种代谢物含量与健康人群具有显著性差异,主要涉及丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢以及酮体的合成和降解等代谢通路的紊乱^[25]。将这 44 种代谢物作为黄疸证生物标记物,能很好地区分和表达黄疸证患者体内代谢轮廓状态,有助于黄疸证的临床诊断。同时以这 44 种黄疸证生物标记物为标准,探索并建立黄疸证动物模

型,进行茵陈蒿汤治疗阳黄证疗效的精准评价和机制研究。结果发现茵陈蒿汤治疗阳黄证主要通过纠正阳黄证大鼠体内谷氨酸代谢以及酮体的合成和降解,实现了用现代科学数据对中药疗效的阐释。

1.4 方证代谢组学理论方法的正式形成

经过从中药血清药物化学到与代谢组学整合,王喜军教授于 2011 年正式提出了“方证代谢组学”这一既能体现“辨证论治,方证对应”的中医理论精髓,又能反映临床实践特点的研究新方法^[26]。该理论的科学内涵在于以证候为切入点,以方剂为研究对象,在方证对应有效状态下,探索证候标记物与方剂体内活性成分间的关联,揭示中药的药效物质基础及其作用的靶点与通路,经过多技术手段的生物学验证,最终发现中药/方剂发挥疗效的活性成分,总体研究思路如图 1 所示。方证代谢组学实现了中医证候诊断与中药方剂效应精准评价一体化,解决了方剂体内成分与病证靶向机制不对应等关键科学问题,目前广泛用于经方有效性解析、经典名方的药效物质基础发现、上市中成药的二次开发,以及现代中药创新药物的发现等方面。方证代谢组学的英文被团队定义为 chinmedomics, 2012 年发表在 *Omics* 杂志^[27], *Nature* 推介其为“沟通中医与西方医学的生物学语言,是评价中药有效性的强有力手段”^[28]。2023 年,“方证代谢组学”学科获批国家中医药管理局高水平中医药重点学科(交叉创新类),以方证代谢组学为核心技术,2023 年获批“经方与现代中药融合创新全国重点实验室”。方证代谢组学理论方法形成和应用的发展历程如图 2 所示。

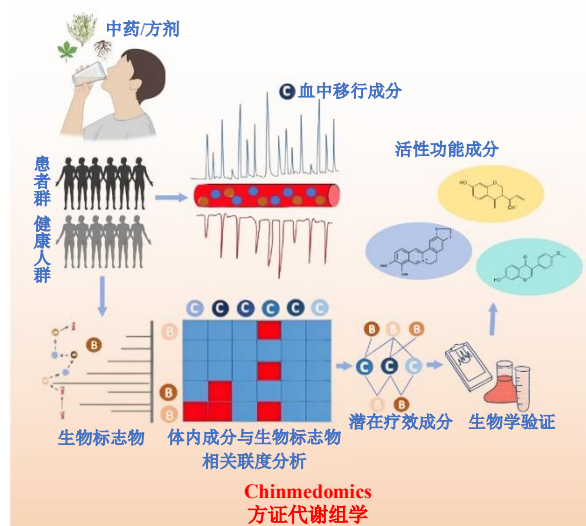


图 1 方证代谢组学理论的研究思路

Fig. 1 Research idea of chinmedomics

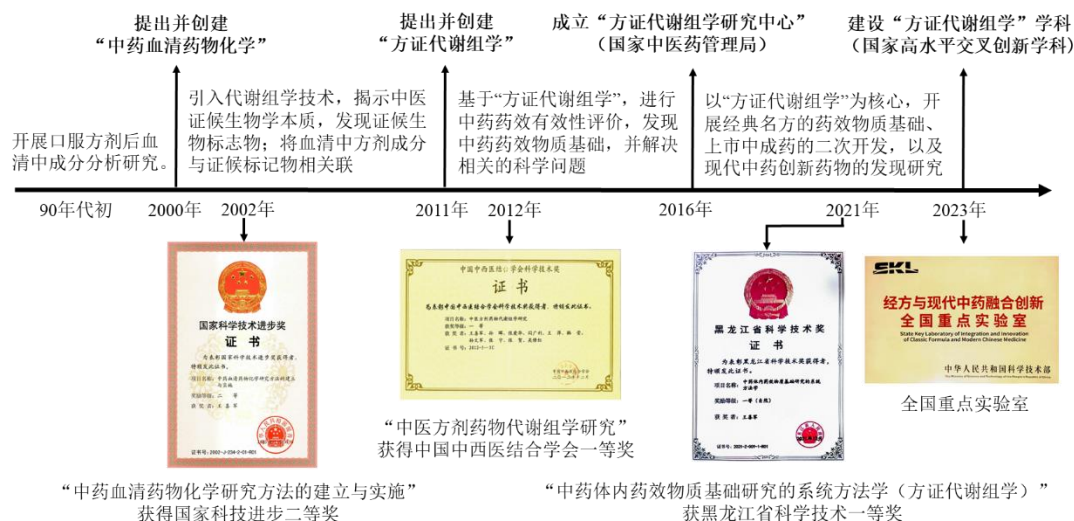


图2 方证代谢组学理论方法形成和应用的发展历程

Fig. 2 Development history of formation and application of theory and method of chinmedomics

2 方证代谢组学理论的应用

2.1 经典方剂的有效性评价和疗效机制研究

运用方证代谢组学理论和方法, 可对经典方剂的有效性进行系统性评价, 并对其疗效机制进行解析。以经典方剂茵陈四逆汤治疗阴黄证为例, 茵陈四逆汤最早记载于宋代的《伤寒微旨论》中, 由茵陈蒿、制附子、干姜、炙甘草组成。本团队运用方证代谢组学理论方法, 通过大黄、乙醇、 α -异硫氰酸萘酯 3 因素复合诱导, 成功建立了阴黄证大鼠模型, 并开展茵陈四逆汤治疗阴黄证疗效的系统性评价。研究发现茵陈四逆汤能显著降低阴黄证大鼠血清中肝损伤的生化指标水平, 主要包括丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶、 γ -L-谷氨酰转肽酶、总胆红素、直接胆红素、总胆汁酸、白细胞介素-2。此外, 通过不同剂量茵陈四逆汤治疗后的阴黄证大鼠肝脏组织病理状态也得到了明显好转^[29], 由此证明茵陈四逆汤具有良好的退黄降酶保肝作用。又如当归补血汤, 最早记载于金代医学家李东垣的《内外伤辨惑论》, 由黄芪、当归组成, 是治疗血虚证的常用经典方剂。研究团队建立了由环磷酰胺和乙酰苯肼诱导的血虚证大鼠模型。运用方证代谢组学理论和方法, 在给予当归补血汤后, 发现大鼠外周血象、血液生化指标、能量代谢指标以及脾脏的病理状态得到显著的改善; 检测治疗前后大鼠体内代谢轮廓变化情况, 发现当归补血汤能显著纠正牛磺酸和亚牛磺酸、花生四烯酸、苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、 α -

亚麻酸等 36 个生物标记物的相对含量, 主要涉及花生四烯酸代谢、色氨酸代谢、酪氨酸代谢以及不饱和脂肪酸生物合成, 是当归补血汤发挥疗效的主要作用通路。通过回调的 36 个生物标记物与外周血象指标进行关联性分析, 最终发现调控 15-羟基二十碳-5Z,8Z,11Z,13E-四烯酸、白三烯 B₄ 和牛磺酸是当归补血汤治疗血虚证调控的主要生物标记物^[30]。以此为研究模式, 本团队完成了肾气丸、六味地黄丸、知柏地黄丸等 21 个经方有效性的科学解析^[31]。

2.2 中药药效物质基础研究

运用方证代谢组学理论和方法, 可科学揭示中药方剂的药效物质基础。以栀子白皮汤治疗中医证候湿热黄疸证为例, 以方证代谢组学为核心策略, 采用干姜和乙醇复合诱导建立湿热黄疸证大鼠模型。根据行为学、组织病理学和生化指标综合判定栀子白皮汤对湿热黄疸证大鼠具有良好的治疗效果, 能显著降低丙二醛、腺苷脱氨酶、ALT、AST 等 9 个临床湿热黄疸生化指标物的表达, 降低前白蛋白、总超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的水平。同时在 ig 栀子白皮汤的湿热黄疸证大鼠体内发现了四氢小檗碱、异芒柄花素、巴马汀、槲皮素-3-O-吡喃葡萄糖苷等 59 个潜在药效成分, 以及 D-尿胆素、牛磺胆酸、胆红素、12-酮脱氧胆酸等 29 个被显著回调的湿热黄疸证生物标记物; 将二者数据进行相关性分析, 最终确定黄柏内酯、异芒柄花素、3-O-阿魏酰奎宁酸、甘草酸、氧化小檗碱是栀子白皮汤治疗湿热黄疸证的药效物质基础。

运用方证代谢组学理论和方法,本团队对二妙散治疗类风湿性关节炎的药效物质基础开展了研究。首先对二妙散治疗类风湿性关节炎的疗效进行了系统性评价,发现二妙散能显著改善大鼠踝关节的肿胀体积,恢复大鼠免疫器官胸腺、脾脏的形态和脏器指数,减少血液中的炎症因子水平。在有效的前提下,运用代谢组学技术对类风湿性关节炎大鼠体内的代谢轮廓变化进行了监测,发现花生四烯酸、亚油酸、尿酸、5,6-二羟基吡啶等 36 个代谢物与健康大鼠具有显著性差异,将其作为类风湿性关节炎大鼠的生物标记物。在给予二妙散治疗后,发现在 36 个生物标记物中有 28 个生物标记物的含量得到了显著回调,主要涉及花生四烯酸代谢、亚油酸代谢、嘧啶代谢等通路。此外,在 ig 二妙散的类风湿性关节炎大鼠体内发现了小檗碱、黄柏内酯、苍术苷 A、黄芩苷、苍术内酯 II 等 54 个入血成分;将这些入血成分与 36 个生物标记物这二者的动态变化数据进行相关性分析,最终确定了黄柏碱、巴马汀、苍术内酯 III、苍术酮、小檗碱、药根碱等成分是二妙散治疗类风湿性关节炎的药效物质基础。通过分子对接和生物学技术验证,发现二妙散活性成分能抑制花生四烯酸通路中环氧化酶 2、前列腺素 E2 合酶、花生四烯酸脂氧合酶的活性,抑制花生四烯酸代谢紊乱,从而减少炎症反应发生^[32]。以此为研究模式,本团队完成了当归建中汤、黄芪桂枝五物汤、四妙勇安汤等 9 个古代经典名方药效物质基础及基准物质研究。

2.3 解决中药质量相关科学问题

中药质量对于中医药的传承与发展至关重要,但因其成分复杂且复方使用的独特性,当前的质量标准难以充分确保临床治疗效果。刘昌孝院士^[33-34]提出的中药质量标志物概念及其基本特性为中药质量标准的研究开辟了新的路径。“方证代谢组学”作为一种理论策略,在方证对应疗效验证的基础上,探索与临床效果相关联、反映方剂配伍原则,并能追溯体内代谢及制备流程的中药药效物质基础,再根据中药质量标志物的五原则,最终发现中药质量标志物。对此,本团队完成了栀子柏皮汤^[35]、茵陈蒿汤^[36]、知柏地黄丸^[37]、六味地黄丸、固阴煎^[38-39]、生脉散^[40]、四君子汤^[41]等经典方剂,以及男仕胶囊^[42]、AS1350^[43]等中药保健品的质量标志物的揭示^[44]。

以知柏地黄丸为例,知柏地黄丸由知母 40 g、

黄柏 40 g、熟地黄 160 g、山茱萸(制) 80 g、牡丹皮 60 g、山药 80 g、茯苓 60 g、泽泻 60 g 组成。依据《中国药典》2020 年版的规定,对知柏地黄丸的含量测定是以山茱萸和牡丹皮为指标,要求知柏地黄丸(大蜜丸)中马钱苷的质量分数不得低于 3.6 mg/丸,丹皮酚的质量分数不得少于 5.0 mg/丸。然而知柏地黄丸作为一个由多种药材构成的复杂方剂,其化学组分极为繁复,仅凭这 2 种化学成分的标准难以全面、精确地评估其整体质量。此外,文献资料及实验研究结果显示,知柏地黄丸组方中的关黄柏与知母才是发挥药效的关键组成中药,由此知柏地黄丸的质量控制指标有待进一步丰富和完善。对此本团队以方证代谢组学理论为核心策略,寻找知柏地黄丸治疗肾阴虚的质量标志物,以提高知柏地黄丸的质量控制标准。研究发现知柏地黄丸显著调节肾阴虚大鼠体内 5-羟基-6-甲氧基吡啶葡萄糖苷酸、6-羟基己酸、胆酸、5-羟基丙戊酸、白三烯 A₄、花生四烯酸等 19 个生物标记物;同时追踪到 47 个血中移行成分,其中没食子酸、泽泻醇 B 单乙酸酯、四氢胡萝卜素-O-葡萄糖醛酸盐、小檗碱-O-硫酸盐-O-葡萄糖醛酸盐、棉子糖、藤本代谢物等 11 个成分与肾阴虚生物标记物高度相关,被鉴定为知柏地黄丸治疗肾阴虚证的药效物质基础。再根据中药质量标志物的相关原则,确定丹皮酚、没食子酸、棉子糖、芍药苷、药根碱、泽泻醇 B-单乙酸酯这 6 种成分为知柏地黄丸治疗肾阴虚证的质量标志物^[45]。以此建立了知柏地黄丸治疗肾阴虚的质量控制指标,为“方证对应”理论下的中药质量控制做出了典范。

2.4 中成药及相关上市药品有效性评价

上市药品的有效性研究是药品全生命周期研究的重要组成部分。2020 年颁布并实施的《中华人民共和国药品管理法》^[46]中专设“药品上市后管理”一章,明确要求药品上市许可持有人应主动开展上市后研究,对药品的安全性、有效性和质量可控性进行进一步确证。鉴于药品在上市前的研究通常具有一定的局限性,中成药往往面临适应证范围过广、临床应用场景模糊的问题,中成药的有效性研究显得尤为重要,需进一步明确中成药的临床针对性及验证其治疗效果^[47]。基于方证代谢组学理论和方法,本研究团队对中成药及相关上市药品有效性及安全性进行再评价,完成了云南白药、男仕口服液^[48]、刺五加注射液、芪蛭胶囊、肾气丸、六味

地黄丸、渴络欣、精制冠心病片、罗珍胶囊、男仕胶囊、刺五加片^[49]、鸡骨草胶囊^[50]、五加生化胶囊^[51]等上市品种的有效性评价研究。

2.5 驱动创新药物开发研究

根据原国家食品药品监督管理总局颁布的《药品注册管理办法》和《中药注册管理补充规定》中药新药发现的途径可以归纳为 5 个途径：中药有效成分及其创新药物、中药有效部位及其复方制剂、基于经典名方的创新药物、基于临床有效方剂的创新药物、基于名优中成药的创新药物^[52]。方证代谢组学理论和方法在中药有效部位、中药方剂、中成药疗效机制研究中的应用和成果也不断驱动着中药创新药物的发现研究。以黑龙江省的道地药材，具有“龙九味”之首美誉的刺五加为例，其总产量约占全国总量的 80% 左右，但刺五加的利用度不高，刺五加叶、果实等部位往往在采收时被舍弃^[53]。为了充分利用刺五加这一黑龙江特色资源，本团队基于方证代谢组学理论和方法对刺五加根茎、叶、果实的化学成分进行分析对比，并进行综合开发利用。通过对刺五加根茎中的总木脂素进行富集，共表征了刺五加昔 E、刺五加酮、丁香树脂酚等 39 个木脂素类成分，发现总木脂素对骨质疏松大鼠腰椎骨密度具有一定的恢复作用；对刺五加果实提取物药效学研究发现其对血虚证大鼠和小鼠模型均具有一定的补血作用，发现异嗪皮啉、刺五加昔 B、刺五加昔 E 等成分是关键疗效成分^[54]。

3 方证代谢组学理论的发展

3.1 整合运用大数据人工智能（artificial intelligence, AI）分析技术

近年来，随着大数据与 AI 等技术的快速发展，诸如 AI 算力基础设施的建设、数据平台的完善以及信息智能管理系统的应用，正加速推动中医临床诊疗与中医药研究步入数字化、信息化及智能化的新阶段。一方面传统中医临床诊断深深根植于系统论与整体观，通过“望、闻、问、切”四诊合参的方法进行个性化治疗，然而这一过程高度依赖于医生的个人经验与主观判断，可能导致诊断结果受到一定限制，精准度存在提升空间。针对这一挑战，方证代谢组学理论基于广泛的证候与疾病要素以及临床患者的生化指标大数据，结合 AI 的强大数据学习与分析能力，实现了对临床证候与疾病要素的精确诊断，为中医诊断的精准化提供了新的路径。另一方面，方证代谢组学未来将基于 AI 深度学习，

建立并不断完善中医证候/疾病大数据模型，其中将进一步涵盖不同层面的关键生物信息。以临床证候大数据为基础和标准，桥接并建立更加符合临床患者体内状态的动物模型，通过临床与实验室研究相结合，以获得更加可靠的实验数据和结论。此外，方证代谢组学通过 AI 建立中药活性成分及其靶标信息的大数据，实现中药研究中的药效物质基础的快速鉴定和识别，大大提高了研究效率和精准度。AI 的引入为中医药的传承与创新创造了巨大空间，未来推动中医药和 AI 协同发展也是加强顶层规划的必要条件^[55]。

3.2 整合空间组学解码中药有效性

色谱-质谱联用技术作为代谢组学领域的 1 项重要工具，对于解析中药复杂化学成分及其变化模式发挥着关键作用。然而传统的代谢组学研究通常聚焦于均质化处理后的样本，其所得实验结果主要反映了化合物在组织或器官中的整体平均浓度，难以精准捕捉这些化合物在器官组织内部的空间分布差异。近年来，质谱成像技术（mass spectrometry imaging, MSI）的兴起，成为探究化合物空间分布特性的核心手段之一，有效弥补了色谱-质谱联用技术在空间解析能力上的局限，为生物医药研究开辟了新的广阔视野^[56]。2023 年以来，本团队以方证代谢组学为核心，引入基质辅助激光解吸电离（matrix assisted laser desorption ionization, MALDI）质谱成像技术，揭示证候/疾病生物标记物在药物效应靶器官中的空间分布和含量变化情况，发现中药活性小分子发挥疗效的靶标空间分布和富集情况，能够更加真实、直观地阐明中药药效物质基础及作用机制。方证代谢组学理论和方法整合空间代谢组学实现对证候/疾病生物标记物及关键疗效成分的高灵敏度、高分辨率原位表征，打开了一个空间维度，为阐明中药药效机制提供了一个全新的研究视角。

3.3 整合多组学技术多维度揭示中药功效机制

与多组学技术的整合应用进一步提升了方证代谢组学理论的深度和广度。基因组学研究生物体基因组的组成、结构、功能和变异，为理解中药作用下基因的表达情况提供了基础信息和依据。转录组学研究生物体在特定条件下所有转录产物的种类、数量和功能，有助于揭示中药干预下基因表达的调控机制。蛋白质组学研究生物体所有蛋白质的种类、数量、结构和功能，可以分析中药对蛋白质合成、修饰和降解的影响。代谢组学研究生物体内

所有小分子代谢产物的种类、数量和功能,能够直接反映中药干预后体内代谢状态的变化。微生物组学研究生物体内微生物群落的组成、结构、功能和动态变化,有助于揭示中药对肠道菌群等微生物群落的影响。通过整合这些多组学数据,方证代谢组学能够更全面地解析中药功效的复杂机制。实现了“代谢物-蛋白-基因”多层面、多维度揭示生物学现象背后的分子机制。

4 结语与展望

方证代谢组学作为连接传统中医药理论与现代医学的技术桥梁,创新地融合了中药血清药物化学与代谢组学技术^[57]。中药血清药物化学用于揭示口服中药方剂后能够吸收入血的潜在有效成分;代谢组学技术用于揭示不同证候/疾病状态下机体体内的代谢谱轮廓,表征异常生物标记物,并运用人体代谢大数据进行匹配确认,阐明证候/疾病的生物学本质;将潜在有效成分与生物标记物的动态变化数据进行关联性分析,最终获得中药方剂的药效物质基础及功效靶点,揭示了中药功效的科学内涵和作用机制。以此作为中药功效机制研究的共性技术,将为国际社会提供更多中医药的科学证据和理论依据。未来,将继续以方证代谢组学为核心,通过引入 AI 技术,建立包含证候/疾病要素、基因、蛋白、代谢物的中医证候大数据模型及方剂干预下的证治数据模型。通过中药方剂对证候“态”的调节,以及显效成分对疾病“靶”干预,发现其调控的大数据信息指标,开展基于多维药效指标及多成分的药代学标志物的方剂药动学-药效学(pharmacokinetics-pharmacodynamics, PK-PD)研究,阐释方剂生物药理学等科学问题,创建方证药理学(chinmedology)。在此基础上,方证代谢组学理论和方法有望在技术融合与创新、精准诊断与个性化治疗、中药新药研发与质量控制以及推动中医药国际化进程等方面实现更深层次的突破,将为中医药事业的传承和发展注入新的活力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王喜军, 张爱华, 孙晖, 等. 基于中医方证代谢组学的中医证候精准诊断及方剂疗效精准评价 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(1): 30-34.
- [2] 王喜军. 中药血清药物化学 [M]. 北京: 科学出版社, 2010: 1-66.
- [3] 涂兴佩. 跨越之路——记黑龙江中医药大学副校长王

喜军教授 [J]. 中国科技奖励, 2016(12): 42-43.

- [4] Wang X J, Sun H, Zhang A H, *et al.* Pharmacokinetics screening for multi-components absorbed in the rat plasma after oral administration traditional Chinese medicine formula Yin-Chen-Hao-Tang by ultra performance liquid chromatography-electrospray ionization/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry combined with pattern recognition methods [J]. *Analyst*, 2011, 136(23): 5068-5076.
- [5] 王喜军, 孙文军, 张宁, 等. 六味地黄丸血中移行成分的分离及结构鉴定 [J]. 中国天然药物, 2007, 5(4): 277-280.
- [6] 王喜军, 陈曦, 杨舸, 等. 枳术丸口服给药后血中移行成分分析及其定量研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(2): 54-57.
- [7] Cao H X, Chen X, Sun H, *et al.* Pharmacokinetics-based elucidation on disparity in clinical effectiveness between varieties of Zhi Zhu Wan, a traditional Chinese medical formula [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(3): 606-610.
- [8] 杨波, 张爱华, 董巍, 等. 酸枣仁汤的血清药物化学及不同配伍变化对血中移行成分的影响研究 [J]. 中医药信息, 2013, 30(4): 44-47.
- [9] 吴芳芳, 王喜军, 韩莹, 等. 基于 UPLC-HDMS 技术的生脉散血清药物化学初步研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(4): 657-665.
- [10] Yan G L, Zhang A H, Sun H, *et al.* An effective method for determining the ingredients of Shuanghuanglian formula in blood samples using high-resolution LC-MS coupled with background subtraction and a multiple data processing approach [J]. *J Sep Sci*, 2013, 36(19): 3191-3199.
- [11] Wang P, Yin Q W, Zhang A H, *et al.* Preliminary identification of the absorbed bioactive components and metabolites in rat plasma after oral administration of Shaoyao-Gancao decoction by ultra-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(40): 497-502.
- [12] 曹洪欣, 王喜军, 于友华, 等. 中药复方安替威血清药物化学和抗 SARS 病毒试验研究 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(3): 93-94.
- [13] Wang X J, Sun W J, Sun H, *et al.* Analysis of the constituents in the rat plasma after oral administration of Yin Chen Hao Tang by UPLC/Q-TOF-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 46(3): 477-490.
- [14] 王喜军, 孙文军, 孙晖, 等. 茵陈蒿汤不同配伍变化对大鼠血中移行成分的影响 [J]. 中国天然药物, 2008, 6(1): 43-47.

- [15] Lv H, Sun H, Sun W, *et al.* Pharmacokinetic studies of a Chinese triple herbal drug formula [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(11): 993-1001.
- [16] Liu X Y, Zhang A H, Fang H, *et al.* Serum metabolomics strategy for understanding the therapeutic effects of Yin-Chen-Hao-Tang against Yanghuang syndrome [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(14): 7403-7413.
- [17] Zhang A H, Sun H, Wang X J, *et al.* Simultaneous *in vivo* RP-HPLC-DAD quantification of multiple-component and drug-drug interaction by pharmacokinetics, using 6,7-dimethylesculetin, geniposide and Rhein as examples [J]. *Biomed Chromatogr*, 2012, 26(7): 844-850.
- [18] 苏红娜, 张爱华, 孙晖, 等. 中医方证代谢组学研究进展及其应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(8): 1279-1286.
- [19] Sun H, Yang L, Li M X, *et al.* UPLC-G2Si-HDMS untargeted metabolomics for identification of metabolic targets of Yin-Chen-Hao-Tang used as a therapeutic agent of dampness-heat jaundice syndrome [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1081/1082: 41-50.
- [20] Zhou X H, Zhang A H, Wang L, *et al.* Novel chinmedomics strategy for discovering effective constituents from ShenQiWan acting on ShenYangXu syndrome [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(8): 561-581.
- [21] Li W X, Zhang A H, Zhou X H, *et al.* High-throughput liquid chromatography mass-spectrometry-driven lipidomics discover metabolic biomarkers and pathways as promising targets to reveal the therapeutic effects of the Shenqi pill [J]. *RSC Adv*, 2020, 10(4): 2347-2358.
- [22] Zhang Q, Zhang A, Wu F, *et al.* UPLC-G2Si-HDMS untargeted metabolomics for identification of Yunnan Baiyao's metabolic target in promoting blood circulation and removing blood stasis [J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3208.
- [23] Zhang A H, Sun H, Han Y, *et al.* Exploratory urinary metabolic biomarkers and pathways using UPLC-Q-TOF-HDMS coupled with pattern recognition approach [J]. *Analyst*, 2012, 137(18): 4200-4208.
- [24] Yang B, Zhang A H, Sun H, *et al.* Metabolomic study of insomnia and intervention effects of Suanzaoren Decoction using ultra-performance liquid-chromatography/electrospray-ionization synapt high-definition mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 58: 113-124.
- [25] Wang X J, Zhang A H, Han Y, *et al.* Urine metabolomics analysis for biomarker discovery and detection of jaundice syndrome in patients with liver disease [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(8): 370-380.
- [26] 王喜军. 中药药效物质基础研究的系统方法学: 中医方证代谢组学 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 13-17.
- [27] Wang X J, Zhang A H, Sun H. Future perspectives of Chinese medical formulae: Chinmedomics as an effector [J]. *OMICS*, 2012, 16(7/8): 414-421.
- [28] Han Y, Sun H, Zhang A H, *et al.* Chinmedomics, a new strategy for evaluating the therapeutic efficacy of herbal medicines [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107680.
- [29] 佟欣, 王喜军, 孙晖. 茵陈四逆汤对阴黄证模型大鼠的治疗作用研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(1): 87-92.
- [30] Zhang Y, Yang Y, Ren J L, *et al.* Chinmedomics strategy for elucidating the effects and effective constituents of Danggui Buxue Decoction in treating blood deficiency syndrome [J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11: 1376345.
- [31] 刘鸿达, 孙晖, 闫广利, 等. 中医理论视域下创新中药发现策略和实践 [J]. 中国科学基金, 2024, 38(3): 483-491.
- [32] Liu H D, Kong L, Cao D D, *et al.* Efficacy and mechanism of the Ermiao San series of formulas for rheumatoid arthritis based on chinmedomics strategy [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155903.
- [33] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [34] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [35] Wei W F, Sun H, Liu S B, *et al.* Targets and effective constituents of Zhizi Baipi Decoction for treating damp-heat jaundice syndrome based on chinmedomics coupled with UPLC-MS/MS [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 857361.
- [36] Sun H, Zhang A H, Yang L, *et al.* High-throughput chinmedomics strategy for discovering the quality-markers and potential targets for Yinchenhao Decoction [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 328-338.
- [37] Liu S B, Lu S W, Sun H, *et al.* Deciphering the Q-markers of nourishing kidney-Yin of *Cortex Phellodendri Amurense* from Zhibai Dihuang Pill based on chinmedomics strategy [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153690.
- [38] Ge N, Li Z N, Yang L, *et al.* Development and validation of a UPLC-MS/MS method for the quantification of components in the ancient classical Chinese medicine formula of Guyinjian [J]. *Molecules*, 2022, 27(23): 8611.
- [39] Chen G, Ge N, Yang L, *et al.* Rapid characterization of the constituents in classic Chinese medicine formula Guyinjian using ultra-high-performance liquid

- chromatography with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2024, 47(21): e70019.
- [40] Zhang A H, Yu J B, Sun H, *et al.* Identifying quality-markers from Shengmai San protects against transgenic mouse model of Alzheimer's disease using chinmedomics approach [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 84-92.
- [41] Zhao Q Q, Gao X, Yan G L, *et al.* Chinmedomics facilitated quality-marker discovery of Sijunzi Decoction to treat spleen qi deficiency syndrome [J]. *Front Med*, 2020, 14(3): 335-356.
- [42] 刘琦, 赵宏伟, 张爱华, 等. 基于中医方证代谢组学研究男仕胶囊治疗肾阳虚证的药效物质基础及作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2901-2914.
- [43] Liu Q, Zhang A H, Wang L, *et al.* High-throughput chinmedomics-based prediction of effective components and targets from herbal medicine AS1350 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38437.
- [44] 闫广利, 孙晖, 张爱华, 等. 基于中医方证代谢组学的中药质量标志物发现研究 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3729-3734.
- [45] 刘绍博, 孙晖, 卢盛文, 等. 基于中医方证代谢组学策略研究知柏地黄丸质量标志物 [J]. 中医药学报, 2021, 49(10): 14-22.
- [46] 中华人民共和国药品管理法 [N]. 人民日报, 2020-03-17(15).
- [47] 谢雁鸣, 孙晓波, 王志飞. 中成药上市后临床研究方法技术体系与应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 1-318.
- [48] Zhang A H, Liu Q, Zhao H W, *et al.* Phenotypic characterization of Nanshi Oral Liquid alters metabolic signatures during disease prevention [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19333.
- [49] Liu H D, Yang L, Wan C L, *et al.* Evaluation of the pharmacological effects and exploration of the mechanism of traditional Chinese medicine preparation Ciwujia Tablets in treating insomnia based on ethology, energy metabolism, and urine metabolomic approaches [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1009668.
- [50] He Y M, Zhang M L, Li T P, *et al.* Metabolomics analysis coupled with UPLC/MS on therapeutic effect of Jigucuo Capsule against dampness-heat jaundice syndrome [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 822193.
- [51] 张宁, 方衡, 张爱华, 等. 五加生化胶囊对早孕大鼠药物流产出血干预作用的代谢组学研究 [J]. 中医药学报, 2021, 49(7): 10-14.
- [52] 姜勇, 李军, 屠鹏飞. 再议新形势下中药创新药物的发现与研发思路 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(6): 892-899.
- [53] 丛克强, 郭玉莲, 王宇, 等. 黑龙江省中药资源产业化现状及发展对策 [J]. 黑龙江农业科学, 2023(11): 1-9.
- [54] Wan C L, Wang X J, Liu H D, *et al.* Characterization of effective constituents in *Acanthopanax senticosus* fruit for blood deficiency syndrome based on the chinmedomics strategy [J]. *Open Chem*, 2023, 21(1): 20220280.
- [55] 赵逸赫, 朱锦怡. 人工智能助力中医药开启现代化发展新篇章 [N]. 经济参考报, 2023-04-19(006).
- [56] 中华中医药学会. 2023 年度中医药十大学术进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16): 200-217.
- [57] Wang X J, Zhang A H, Sun H, *et al.* Chinmedomics: Newer theory and application [J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(4): 299-307.

[责任编辑 潘明佳]