

基于方证代谢组学的大承气汤干预大肠癌的作用机制研究

刘 畅¹, 尹凤婷¹, IHSAN Ullah², 李 晶³, 李杏花⁴, 孙 晖^{1*}, 闫广利¹, 王喜军^{1*}

1. 黑龙江中医药大学 国家中医药管理局中医方证代谢组学研究中心/国家中医药管理局中药血清药物化学重点实验室/经方与现代中药融合创新全国重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040
2. 华南理工大学生物医学科学与工程学院, 广东 广州 511442
3. 长春中医药大学吉林省人参科学研究院, 长春 吉林 130117
4. 长治医学院附属长治市人民医院, 山西 长治 046000

摘要: **目的** 基于大承气汤治疗大肠癌的药效, 探究大承气汤干预大肠癌的代谢物靶点, 明确大承气汤干预大肠癌的体内药效物质基础并揭示其作用机制。 **方法** 以 APC^{Min/+}转基因小鼠构建大肠癌模型, 通过一般体征指标、生理生化指标及组织病理学评价动物模型及大承气汤的干预作用; 利用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱 (ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight-tandem mass spectrometry, UPLC-Q-TOF-MS/MS) 技术, 表征大肠癌的代谢轮廓及生物标记物, 并以此揭示大承气汤在代谢层面上干预大肠癌的作用机制; 借助 UPLC-Q-TOF-MS^E 技术结合多种数据库表征大肠癌小鼠经大承气汤有效干预后的体内直接作用物质, 通过相关性分析, 挖掘与药效生物标记物高度关联的入血成分作为大承气汤干预大肠癌的药效物质基础。 **结果** 大承气汤显著抑制了模型小鼠的肠道腺瘤数量和体积 ($P < 0.01$), 显著回调血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 对血清中 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 水平具有回调趋势, 能够有效干预模型小鼠的组织病变。表征了 47 个有效状态下的体内直接作用物质, 其中厚朴木脂素 C、没食子酸、芦荟大黄素、芹菜素、木犀草素、橙皮素、川陈皮素等 14 个成分是大承气汤干预大肠癌的潜在药效物质基础。大承气汤通过改善花生四烯酸、吲哚衍生物及多种磷脂类内源性代谢物调节模型小鼠的色氨酸代谢、亚油酸代谢、花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢等代谢途径, 从而干预大肠癌的发生发展。 **结论** 利用方证代谢组学的理论和方法, 确定了大承气汤干预大肠癌的药效物质基础, 揭示了大承气汤干预大肠癌的作用机制, 为大承气汤的临床精准用药及新药创制提供科学依据。

关键词: 中医方证代谢组学; 大承气汤; 大肠癌; 炎症因子; 厚朴木脂素 C; 没食子酸; 芦荟大黄素; 芹菜素; 木犀草素; 橙皮素; 川陈皮素

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)08-2638-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.08.002

Mechanism of Dachengqi Decoction in intervention of colorectal cancer based on chinmedomics

LIU Chang¹, YIN Fengting¹, IHSAN Ullah², LI Jing³, LI Xinghua⁴, SUN Hui¹, YAN Guangli¹, WANG Xijun¹

1. National Chinmedomics Research Center, National Administration of Traditional Chinese Medicine Key Laboratory of Serum Pharmacochemistry of TCM, State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classical formula and Modern Chinese Medicines, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China
2. School of Biomedical Sciences and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 511442, China
3. Jilin Ginseng Academy, Changchun University of Chinese Medicine, Jilin 130117, China
4. Changzhi People's Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China

收稿日期: 2024-12-30

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81830110)

作者简介: 刘 畅, 助理研究员, 主要从事中药药效物质基础及作用机制研究。E-mail: lc_work_lc@163.com

*通信作者: 王喜军, 教授, 博士生导师, 从事中药药效物质基础及作用机制研究。E-mail: xijunw@sina.com

孙 晖, 教授, 博士生导师, 从事体内药物分析及中药血清药物化学研究。E-mail: sunhui7045@163.com

Abstract: Objective To reveal the metabolic targets, and elucidate the pharmacodynamic material basis *in vivo* and the mechanism of Dachengqi Decoction (大承气汤) based on its effectiveness in the intervention of colorectal cancer. **Methods** APC^{Min/+} mice were used to replicate the colorectal cancer model, the animal model and intervention effect of Dachengqi Decoction were evaluated through general physical indicators, biochemical indicators and histopathology. The ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight-tandem mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS/MS) technology was used to characterize the metabolic profile and metabolic biomarkers of colorectal cancer to reveal the intervention mechanism of Dachengqi Decoction on the metabolic level of colorectal cancer. UPLC-Q-TOF-MS^E combined with multiple databases was used to characterize the directly acting substances *in vivo* after effective intervention of Dachengqi Decoction in colorectal cancer mice. At last, the constituents absorbed into blood highly associated with biomarkers were identified as the pharmacodynamic material basis of Dachengqi Decoction in the intervention of colorectal cancer by correlation analysis. **Results** Dachengqi Decoction significantly inhibited the number and volume of intestinal adenomas in model mice ($P < 0.01$), significantly regulated the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) in serum ($P < 0.05$, 0.01), and showed a callback trend in interferon- γ (IFN- γ) level, thus effectively intervening the tissue lesions of model mice. A total of 47 direct effective constituents were characterized under effective states, and 14 components were significantly correlated with metabolic markers, such as magnolignan C, gallic acid, aloe emodin, apigenin, luteolin, hesperetin, nobiletin, which were the potential pharmacological substance basis of Dachengqi Decoction in the intervention of colorectal cancer. Dachengqi Decoction intervened the initiation and progression of colorectal cancer by regulating tryptophan metabolism, linoleic acid metabolism, arachidonic acid metabolism and glycerophospholipid metabolism in model mice by improving arachidonic acid, indole derivatives and various endogenous metabolites of phospholipids. **Conclusion** This study utilizes the theory and methods of chinmedomics to scientifically reveal the pharmacodynamic material basis and the mechanism of Dachengqi Decoction in the intervention of colorectal cancer. It provides scientific basis for the clinical precision medication and the innovative drug development of Dachengqi Decoction.

Key words: chinmedomics; Dachengqi Decoction; colorectal cancer; inflammatory factors; magnolignan C; gallic acid; aloe emodin; apigenin; luteolin; hesperetin; nobiletin

大承气汤出自《伤寒论》，由大黄、芒硝、枳实、厚朴组成，历经千年沿用至今，是泻下的代表方剂，主治阳明腑实证、大便秘结、腹满胀痛拒按、潮热谵语等^[1]。现代药理学研究表明，大承气汤具有抗炎、抗内毒素、调节胃肠功能、调节免疫功能等作用，临床上应用广泛，因其泻下之功主要用于肠梗阻、急性胰腺炎、联合治疗大肠癌等消化系统疾病^[2]。研究表明，联合大承气汤治疗可调节结直肠癌患者术后的肠道菌群，从而降低炎症反应和恢复胃肠道功能^[3-4]。本课题组前期利用超高效液相色谱-线性离子阱-轨道阱质谱联用仪（ultra-performance liquid chromatography-linear trap quadrupole-orbitrap mass spectrometry, UPLC-LTQ-Orbitrap-MS）技术共鉴定了大承气汤中的 73 个化学成分，主要包括黄酮类、木脂素类、蒽醌类等成分^[5]。目前，已有对大承气汤的化学成分及其调节肠道功能的机制研究^[6-9]，但其干预大肠癌的药效物质基础及作用机制尚不明确。

中药复方有效成分繁杂，作用机制模糊不清，亟需建立有效的研究策略来科学地对其进行系统研究。方证代谢组学整合代谢组学技术和中药血清药物化学技术，在明确病证生物标记物的基础上，

评价复方效应，确定复方有效状态下的体内活性成分，通过分析生物标志物与体内活性成分的相关关系，揭示作用机制并识别有效物质，既促进了临床病证的精准诊断，又提升了中药新药的开发创制能力^[10-13]。从 2011 年提出至今，该策略揭示了当归补血汤^[14]、乌头汤^[15]、当归建中汤^[16]、茵陈蒿汤^[17]等复方的作用机制，并明确了其药效物质基础，是阐明药效物质基础及其协同机制的有力手段。据此，本研究基于方证代谢组学策略，通过 APC^{Min/+} 小鼠大肠癌模型，利用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱（ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight-tandem mass spectrometry, UPLC-Q-TOF-MS/MS）技术明确大肠癌生物标记物及大承气汤对其的影响，同时表征大承气汤的体内直接作用物质，阐明其药效物质基础及作用机制，为临床精准用药及新药创制提供科学依据。

1 材料

1.1 动物

4 周龄的雄性 C57BL/6J 小鼠及 APC^{Min/+}-C57BL/6J 转基因小鼠购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司，许可证号 SCXK（苏）2018-0008。动物实验经黑龙江中医药大学实验动物伦理委员

会批准(批准号 2021102907)。

1.2 药材

大黄(批号 200201)、芒硝(批号 200201)、厚朴(批号 20201020)、枳实(批号 200701)均购自北京同仁堂药店,经黑龙江中医药大学王喜军教授鉴定分别为蓼科植物药用大黄 *Rheum officinale* Baill. 的干燥根和根茎,硫酸盐类矿物芒硝族芒硝 *Natrii Sulfas* 经加工精制而成的结晶体,木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 的干燥干皮、根皮及枝皮,芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 的干燥幼果。

1.3 药品与试剂

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)检测试剂盒(批号分别为 234889-020、283498-009、273429-006)均购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;4%多聚甲醛(批号 BL539A)购自广州赛国生物科技有限公司;色谱级甲醇(批号 R142633)购自美国 DIKMA 公司;色谱级乙腈(批号 BL539A)购自美国 Fisher 公司;色谱级甲酸(批号 F112034)购自上海阿拉丁试剂有限公司。

1.4 仪器

SynaptTM G2-Si-HDMS 质谱仪、AcquityTM UPLC 液相色谱仪(美国 Waters 公司);UNIQUE 实验室多功能纯水系统(厦门锐思捷科学仪器有限公司);FlexA-200 型酶联免疫分析仪(杭州奥盛仪器有限公司)。

2 方法

2.1 大承气汤的制备

依据原方记载的用量,经度量衡考证,确定大承气汤用量为大黄 55.2 g、厚朴 110.4 g、枳实 65.0 g 和芒硝 48.0 g,制法为“厚朴、枳实加水 2 000 mL,煮至药液剩 1 000 mL,去滓,加入大黄,煮至药液剩 400 mL,去滓,加入芒硝后,文火 2 个沸腾(1 min)”,得到的大承气汤水煎液,浓缩至 120 mL(生药量 2.32 g/mL)。

2.2 动物分组及给药

小鼠适应性饲养 3 周后,选取 10 只 C57BL/6J 小鼠作为对照组,将 20 只 APC^{Min/+}-C57BL/6J 转基因小鼠随机分为模型组和大承气汤(23.2 g/kg)组。给药组 ig 大承气汤(10 mL/kg),1 次/d,连续给药 3 周。对照组及模型组 ig 等体积蒸馏水。

2.3 生物样本采集及制备

末次给药前 12 h 禁食不禁水,于末次给药 1 h 后,通过摘眼球收集小鼠血液样本,室温下静置 30 min 后,4 ℃、3 000 r/min 离心 10 min,取上清于 -80 ℃ 保存备用。取各组小鼠小肠和结直肠组织,用生理盐水清洗肠道后纵向剖开,备用。

2.4 一般体征检测

实验期间每天观察各组小鼠的精神状态、皮毛颜色变化、便秘及便血情况,并且每隔 3 d 称量小鼠的体质量并记录。于解剖镜下观察腺瘤在肠道上的分布并计数;测量腺瘤直径(D),计算腺瘤体积。

$$\text{腺瘤体积} = \pi \times (D/2)^3$$

2.5 血清 IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 水平检测

取血清样本于室温解冻后,按照 ELISA 试剂盒说明书分别检测各组小鼠血清中 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-10 水平。

2.6 结肠组织病理观察

取结肠段,于 4%多聚甲醛中固定,按照病理学检测程序依次进行脱水、包埋、切片,进行苏木素-伊红(hematoxylin eosin, HE)染色,封片后,于光学显微镜下观察并拍照。

2.7 血液代谢组学分析

2.7.1 样品处理 血清样本于室温解冻后,4 ℃、13 000 r/min 离心 10 min,取 100 μ L 上清液,加入 300 μ L 甲醇,涡旋 3 min,4 ℃、13 000 r/min 离心 10 min,取上清,经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过后进样分析。

2.7.2 色谱条件 采用 Acquity UPLCTM HSS C₁₈ 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m);流动相 A 为 0.1% 甲酸水溶液, B 为 0.1% 甲酸乙腈溶液,梯度洗脱:0~1.5 min, 2%~16% B; 1.5~2.0 min, 16%~20% B; 2.0~4.0 min, 20%~60% B; 4.0~4.5 min, 60%~65% B; 4.5~8.0 min, 65%~70% B; 8.0~10.0 min, 70%~100% B; 柱温 40 ℃; 体积流量 0.3 mL/min; 进样体积 4 μ L; 样品仓温度 10 ℃。

2.7.3 质谱条件 在正、负离子模式下,毛细管电压 2.5 kV; 脱溶剂气体积流量 800 L/h; 脱溶剂气温度 400 ℃; 锥孔反吹气体积流量为 50 L/h; 离子源温度为 110 ℃; 锥孔电压为 40 V; 质量扫描范围 m/z 50~1 200, 扫描时间 0.2 s。采用 1 ng/ μ L 亮氨酸脑啡肽溶液进行质量实时校正。

2.8 大承气汤体内成分分析

2.8.1 样本前处理 血清样本于室温解冻后,

4 ℃、13 000 r/min 离心 10 min，取 100 μL 上清液，加入 3 倍量甲醇，涡旋 3 min，4 ℃、13 000 r/min 离心 15 min，取上清于 40 ℃氮气吹干，残渣用 100 μL 80%甲醇复溶后离心 10 min，取上清，经 0.22 μm 微孔滤膜滤过后进样分析。

2.8.2 色谱条件 采用 Acquity UPLC™ HSS C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm)；流动相为 0.1% 甲酸-水溶液 (A)-0.1%甲酸-乙腈溶液 (B)；梯度洗脱：0~0.5 min, 1% B；0.5~2.0 min, 1%~10% B；2.0~5.0 min, 10% B；5.0~13.0 min, 10%~20% B；13.0~20.0 min, 20%~35% B；20.0~25.0 min, 35%~100% B；柱温 35 ℃；体积流量 0.4 mL/min；进样体积 4 μL；样品仓温度 10 ℃。

2.8.3 质谱条件 在正、负离子模式下，锥孔电压 40 V；脱溶剂气体积流量 700 L/h；脱溶剂气温度 350 ℃；锥孔反吹气体积流量 50 L/h；离子源温度 110 ℃；锥孔电压为 0 V；质量扫描范围 m/z 50~1 200，扫描时间 0.2 s；正离子模式下毛细管电压 2.8 kV、负离子模式下毛细管电压 2.6 kV。采用 1 ng/μL 亮氨酸脑啡肽溶液进行质量实时校正。

2.9 数据处理

2.9.1 统计学分析 采用 Graphpad Prism 8.0 软件对数据进行单因素方差分析 (one-way ANOVA)，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2.9.2 代谢组学分析 将采集的 MS^E 代谢数据通过 Progenesis QI 软件进行数据降维、峰值归一化和自动对齐后，利用 Ezinfo 软件，进行主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和正交偏最小二乘分析 (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA)，在 t 检验中选取 $P<0.05$ 以及组间的差异倍数 (fold change, FC) > 1.2 的分子离子，结合分子式、相对分子质量、保留时间和碎片离子等信息，通过人类代谢数据库 (human metabolome database, HMDB) 及京都基因和基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and

genomes, KEGG) 等数据库进行检索，确定生物标记物，通过代谢通路分析 (metabolic pathway analysis, MetPA) 数据库对相关代谢通路进行拓扑特征分析。

2.9.3 体内直接作用物质表征 自建大承气汤化学成分数据库，通过 Progenesis QI 软件，对 MS^E 数据进行降维、归一化及自建数据库匹配，结合标准物质比对，表征大承气汤吸收原型入血成分。选择 Masslynx V4.1 软件中的 Metabolynx 模块，通过设置化学成分体内代谢方式为甲基化、乙酰化、羟基化+葡萄糖醛酸结合、硫酸盐结合、去甲基化、脱水、脱乙基等，挖掘大承气汤的入血成分。

2.9.4 关联性分析 通过皮尔逊双变量相关性分析，得到度量生物标记物与外源性血中移行成分之间的相关系数 (r)，将 r_1 设置为 0.6， r_2 设置为 0.7，若 $0.6<|r|<0.7$ ，表示生物标记物与入血成分呈高度正 (负) 相关，若 $0.7<|r|\leq 1$ ，表明二者为极度正 (负) 相关。

3 结果

3.1 大承气汤对大肠癌早期发生的干预作用

对各组小鼠的一般体征进行观察，发现与对照组比较，模型组小鼠实验后期出现白毛、足趾发白、粪便体积大、粪便颜色发黑、便秘现象。给予大承气汤治疗后，小鼠白毛、足趾发白的现象减少，便血有所好转，便秘程度明显改善。给予大承气汤干预后各组小鼠体质量变化见表 1，与对照组比较，模型组小鼠体质量增长速度较快，于给药后第 16 天体质量具有显著性差异 ($P<0.05$)；经大承气汤给药后，可减缓 APC^{Min/+} 小鼠体质量的生长。给予大承气汤干预后，APC^{Min/+} 小鼠的腺瘤数量、直径和体积均显著降低 ($P<0.01$ ，表 2)，抑瘤率为 76%。生化指标检测结果显示 (图 1)，与对照组比较，模型组小鼠血清中 IL-10 水平显著降低 ($P<0.01$)，IFN- γ 和 TNF- α 水平显著升高 ($P<0.05$ 、0.01)；与模型组比较，大承气汤组小鼠血清中 IL-10、TNF- α

表 1 给予大承气汤后各组小鼠的体质量变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Changes in body weight of mice in each group after administering Dachengqi Decoction ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体质量/g							
		第 1 天	第 4 天	第 7 天	第 10 天	第 13 天	第 16 天	第 19 天	第 22 天
对照	—	22.99±0.69	23.32±0.77	23.58±0.71	23.86±0.68	24.09±0.67	24.36±0.21	24.52±0.71	24.63±0.56
模型	—	23.04±0.68	23.42±0.25	23.76±0.30	24.14±0.23	24.53±0.55	24.87±0.54*	25.21±0.36*	25.39±0.47**
大承气汤	23.2	23.02±0.69	23.39±0.35	23.70±0.46	24.04±0.32	24.37±0.45	24.74±0.59	24.96±0.43	25.07±0.39

与对照组比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group.

表 2 各组小鼠的肠道腺瘤数量、直径及体积 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Number, diameter and volume of intestinal adenomas of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)				
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	腺瘤数量/ 个	腺瘤直径/ mm	腺瘤体积/ mm ³
对照	—	—	—	—
模型	—	9.17±0.98**	2.68±0.34**	4.59±1.39**
大承气汤	23.2	3.33±1.03##	1.04±0.12##	1.09±0.45##

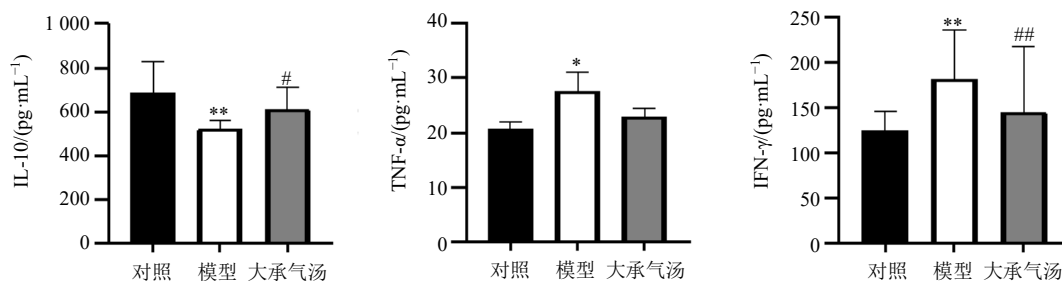
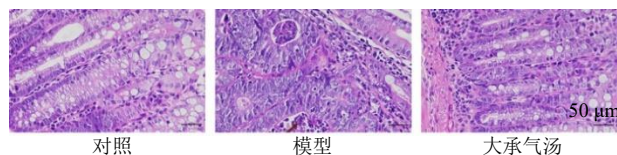
与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: ## $P<0.01$ 。** $P<0.01$ vs control group; ## $P<0.01$ vs model group.与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与模型组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$ 。* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ vs model group.图 1 各组小鼠血清中 TNF-α、IFN-γ 和 IL-10 水平 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Fig. 1 Levels of TNF-α, IFN-γ and IL-10 in serum of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

图 2 各组小鼠结肠组织的 HE 染色结果 (HE, ×400)

Fig. 2 HE staining results of colon tissue of mice in each group (HE, ×400)

腺瘤细胞数量减少, 胞质疏松减弱, 腺管内偶见坏死细胞碎片; 周围可见轻度的结缔组织增生, 淋巴细胞浸润现象降低。

3.2 大承气汤体内生物标记物及代谢通路

利用 UPLC-Q-TOF-MS 技术采集各组小鼠的

水平显著升高 ($P<0.05, 0.01$), IFN-γ 水平降低但无统计学差异。

HE 染色结果如图 2 所示, 模型组小鼠的结肠组织局部可见腺瘤; 腺瘤细胞呈腺管状排列, 核质比高, 胞质嗜碱性增强, 较多胞质疏松, 可见腺瘤细胞点状坏死, 胞核碎裂或溶解, 腺管内可见坏死细胞碎片; 周围可见结缔组织增生, 伴有淋巴细胞点状浸润。给予大承气汤后, 上述现象有所好转,

代谢数据, PCA 得分图 (图 3) 显示, 与对照组比较, 模型组小鼠的代谢轮廓发生改变; 给予大承气汤干预 3 周后, 给药组有向对照组回调的趋势。通过多元统计分析结合 HMDB 数据库进行检索, 最终确定了大肠癌模型小鼠的 35 个血液生物标记物, 主要涉及 11 个代谢通路。给予大承气汤后, 花生四烯酸、白三烯 B₄、视黄酯、油酸及多种溶血磷脂等 26 个生物标记物被显著回调, 生物标记物在各组的水平变化见表 3。MetPA 结果表明, 大承气汤可调节大肠癌小鼠的花生四烯酸代谢、亚油酸代谢、苯丙氨酸代谢、不饱和脂肪酸的生物合成等关键代谢通路, 见图 4。

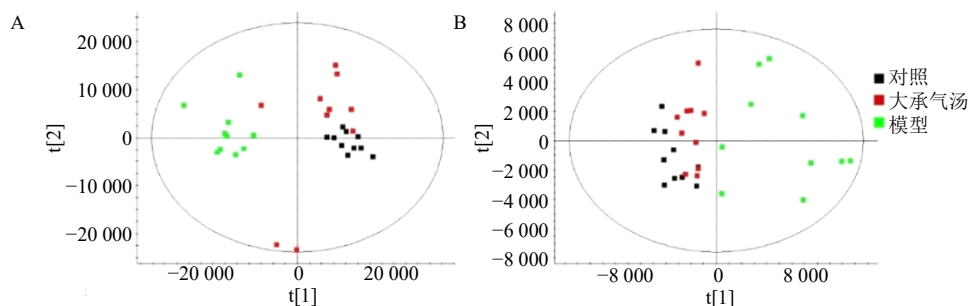
图 3 正 (A)、负离子 (B) 模式下大承气汤治疗 APC^{Min/+} 小鼠的血液样本的 PCA 图Fig. 3 PCA plots of blood samples from APC^{Min/+} model mice treated with Dachengqi Decoction in positive (A) and negative (B) ion modes

表 3 大承气汤对 APC^{Min/+}小鼠血液生物标记物的影响

Table 3 Effect of Dachengqi Decoction on blood biomarkers of APC^{Min/+} mice

序号	加和离子	生物标记物	tr/min	m/z	分子式	模型组 vs 对照组	大承气汤组 vs 模型组
1	M-H	抗坏血酸	0.91	175.024 3	C ₆ H ₈ O ₆	↑**	↓##
2	M+H	烯醇-苯丙酮酸	1.49	165.055 9	C ₉ H ₈ O ₃	↑**	↓##
3	M+H	2-苯基乙酰胺	1.50	136.076 8	C ₈ H ₉ NO	↑**	↓##
4	M+H	吲哚乙酰胺	1.76	160.077 0	C ₁₀ H ₉ NO	↑**	↓
5	M-H	L-苯丙氨酸	2.05	164.072 0	C ₉ H ₁₁ NO ₂	↑**	↓##
6	M-H	焦谷氨酸	2.75	128.035 4	C ₅ H ₇ NO ₃	↑**	↓##
7	M-H	N-乙酰-L-苯丙氨酸	3.62	206.082 3	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	↑**	↓##
8	M-H	3-(3-羟基苯基)丙酸	3.63	165.056 7	C ₉ H ₁₀ O ₃	↑**	↓##
9	M-H	血栓素 B ₂	4.42	369.227 8	C ₂₀ H ₃₄ O ₆	↑**	↓##
10	M-H	11,12,15-三羟基二十碳三烯酸	4.89	353.231 7	C ₂₀ H ₃₄ O ₅	↑**	↓##
11	M-H	12,13-二羟基-9Z-十八碳烯酸	5.67	313.238 1	C ₁₈ H ₃₄ O ₄	↑*	↓#
12	M+H	溶血磷脂酰胆碱(14:0/0:0)	5.73	467.301 8	C ₂₂ H ₄₆ NO ₇ P	↑**	—
13	M-H	肉豆蔻酸	5.80	227.200 7	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	↓*	—
14	M+Na	溶血磷脂酰胆碱[20:4(5Z,8Z,11Z,14Z)/0:0]	5.81	566.324 5	C ₂₈ H ₅₀ NO ₇ P	↑**	↓##
15	M+H	溶血磷脂酰胆碱[16:1(9Z)/0:0]	5.99	494.325 1	C ₂₄ H ₄₈ NO ₇ P	↑**	—
16	M-H	亚油酸	6.21	279.233 2	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	↓**	—
17	M-H	白三烯 B ₄	6.22	335.222 6	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	↑*	↓
18	M-H	二十二碳六烯酸	6.32	327.233 1	C ₂₂ H ₃₂ O ₂	↑*	↓#
19	M-H	花生四烯酸	6.39	303.233 3	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	↑*	↓#
20	M+H	溶血磷脂酰胆碱[20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)/0:0]	6.40	542.322 4	C ₂₈ H ₄₈ NO ₇ P	↓**	—
21	M-H	13-羟基十八碳二烯酸	6.70	295.228 0	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	↑*	↓#
22	M-H	磷酸二甲基乙醇胺	6.78	168.042 9	C ₄ H ₁₂ NO ₄ P	↓**	—
23	M+H	溶血磷脂酰胆碱[20:3(5Z,8Z,11Z)/0:0]	6.88	545.349 7	C ₂₈ H ₅₂ NO ₇ P	↓**	—
24	M-H	8,9-环氧二十碳三烯酸	6.89	319.227 8	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	↑*	↓#
25	M-H	9,10-环氧十八碳烯酸	6.99	295.229 3	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	↑*	↓#
26	M+H	视黄酸酯	7.19	302.226 1	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	↑**	↓##
27	M-H	15-羟基二十碳四烯酸	7.28	319.228 6	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	↓**	↑
28	M-H	油酸	7.53	281.249 0	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	↓**	↑
29	M-H	白三烯 A ₄	7.55	317.212 5	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	↑**	↓##
30	M-H	12,13-环氧十八碳烯酸	7.70	295.228 7	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	↑**	↓##
31	M+H	溶血磷脂酰胆碱[20:2(11Z,14Z)/0:0]	7.92	547.364 5	C ₂₈ H ₅₄ NO ₇ P	↑**	—
32	M+H	溶血磷脂酰胆碱[P-18:1(9Z)/0:0]	8.78	506.360 8	C ₂₆ H ₅₂ NO ₆ P	↑**	↓#
33	M+H	溶血磷脂酰胆碱(15:0/0:0)	9.20	481.318 2	C ₂₃ H ₄₈ NO ₇ P	↑**	↓##
34	M+H	溶血磷脂酰胆碱[20:1(11Z)/0:0]	9.57	549.380 0	C ₂₈ H ₅₆ NO ₇ P	↓**	—
35	M+H	溶血磷脂酰胆碱(20:0/0:0)	9.81	552.403 4	C ₂₈ H ₅₈ NO ₇ P	↓**	↑

与对照组比较: **P*<0.05 ***P*<0.01; 与模型组比较: #*P*<0.05 ##*P*<0.01。

P*<0.05 *P*<0.01 vs control group; #*P*<0.05 ##*P*<0.01 vs model group.

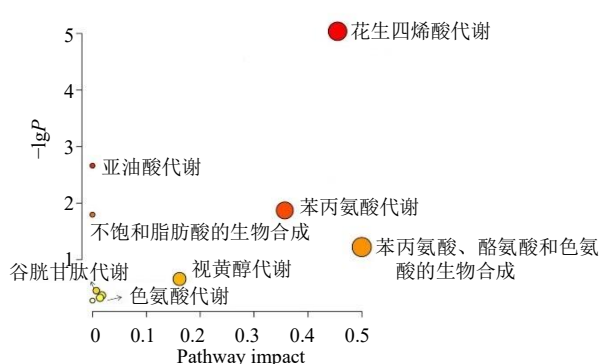


图 4 大承气汤干预 APC^{Min/+}小鼠的代谢通路分析
Fig. 4 Metabolic pathway analysis of intervention of Dachengqi Decoction on APC^{Min/+} mice

3.3 大承气汤体内直接作用物质

对数据进行分析,共表征了 35 种原型入血成分(表 4)及 12 种代谢入血成分。35 种原型成分中有 14 个成分来自大黄,5 个成分来自厚朴,16 个成分来自枳实。12 种代谢成分(表 5)中 3 个成分来自大黄,3 个成分来自厚朴,7 个成分来自枳实。

3.4 大承气汤干预大肠癌的潜在药效物质基础

如图 5 所示,有 17 种成分为高度关联的药效成分,其中 3 种代谢成分分别为厚朴木脂素 C 的脱水产物、川陈皮素的去乙酰化产物和芹菜素的葡萄糖醛酸化产物,它们在体内可能单独或与原型成分一同发挥治疗作用,因此将厚朴木脂素 C、厚朴木

表 4 APC^{Min/+}小鼠经大承气汤干预后原型入血成分
Table 4 Prototype components in blood of APC^{Min/+} mice after intervention of Dachengqi Decoction

序号	tr/min	加和离子	实测值 (m/z)	理论值 (m/z)	误差 (×10 ⁻⁶)	碎片离子 (m/z)	化合物	分子式	来源
1	2.27	M-H	169.012 5	169.013 7	-4.27	126.023 4, 125.034 3, 124.048 5	没食子酸 ^[18]	C ₇ H ₆ O ₅	大黄
2	5.18	M-H	290.078 5	290.079 0	-1.88	245.038 1, 203.934 2, 151.992 0, 123.007 0, 109.038 7	(-)-儿茶素 ^[18]	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	大黄
3	7.19	M+H	209.080 4	209.081 4	-2.06	178.155 9, 163.065 5, 135.078 8, 151.631 8	芥子醛 ^[19]	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	厚朴
4	9.93	M+H	149.059 8	149.060 3	0.56	148.223 5, 133.127 7, 57.661 0	肉桂酸 ^[20]	C ₉ H ₈ O ₂	大黄
5	12.47	M-H, 2M-H	580.180 0	580.179 2	1.38	525.716 9, 343.873 9, 285.105 2, 165.019 4, 149.045 2	柚皮芸香苷 ^[21]	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄	枳实
6	12.59	M-H	231.064 9	231.065 7	-4.15	187.925 4, 145.929 0, 69.800 8	决明酮 ^[22]	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	大黄
7	13.23	M+FA-H	477.104 1	477.103 3	0.50	383.776 9, 265.867 8, 177.017 9, 125.034 3, 83.023 6	芦荟大黄素葡萄糖苷 ^[18]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	大黄
8	14.18	M-H	255.070 0	255.065 7	-3.61	255.070 1, 237.866 9, 227.962 3	血竭素 ^[23]	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	大黄
9	16.07	M-H	301.070 3	301.071 2	-0.08	271.966 4, 255.913 4, 237.961 6, 225.954 5	橙皮素 ^[21]	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	枳实
10	16.36	M-H	149.059 0	149.060 3	-4.94	122.031 0, 108.021 0	2-甲氧基-4-乙烯基苯酚 ^[24]	C ₉ H ₁₀ O ₂	枳实
11	16.52	M-H	301.040 0	301.034 8	4.45	271.966 4, 253.833 0, 225.954 5, 207.925 0	槲皮素 ^[21]	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	枳实
12	16.68	M-H	609.182 9	609.181 9	0.68	443.768 0, 311.831 4, 267.845 0, 239.966 6, 165.074 8	新橙皮苷 ^[21]	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	枳实
13	17.47	M-H	431.097 5	431.097 8	-2.07	381.796 1, 301.828 7, 269.819 3, 221.864 8, 193.086 5	大黄素-8 葡萄糖苷 ^[18]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	大黄
14	18.06	M-H	269.044 1	269.045 0	-4.44	239.899 0, 225.057 4	芹菜素 ^[21]	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	枳实
15	18.11	M+H	361.090 6	361.092 3	-3.34	256.286 3, 149.049 8, 105.045 0	泽兰素 ^[25]	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	大黄
16	18.42	M+H	273.075 5	273.076 3	-0.78	253.217 3, 227.789 1, 153.612 8	柚皮素 ^[21]	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	枳实
17	18.68	M-H	299.128 0	299.128 3	-2.88	239.444 7, 221.864 8	厚朴木脂素 C ^[26]	C ₁₈ H ₂₀ O ₄	厚朴
18	18.76	M-H	215.033 6	215.034 4	-4.46	197.888 3, 159.065 9, 131.034 5	佛手柑素 ^[21]	C ₁₂ H ₈ O ₄	枳实
19	19.04	M+H	271.060 0	271.060 6	-0.42	270.583 8, 241.526 2, 227.382 5, 197.146 0, 181.132 7	染料木素 ^[27]	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	大黄
20	19.70	M+FA-H	447.132 8	447.126 9	4.81	291.873 5, 253.833 3, 239.444 7, 221.864 8	川陈皮素 ^[21]	C ₂₁ H ₂₂ O ₈	枳实
21	20.15	M-H	285.039 4	285.039 9	-3.59	222.860 3, 133.034 0	木犀草素 ^[28]	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	枳实
22	20.65	M+H	373.128 1	373.128 7	-0.09	225.636 8, 196.253 7, 153.612 8	异甜橙素 ^[29]	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	枳实
23	20.72	M+H	373.128 1	373.128 7	-0.09	343.597 4, 207.057 6, 175.177 0	橘皮素 ^[21]	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	枳实
24	20.79	M-H	297.112 3	297.112 7	-3.07	253.833 0, 233.866 3, 225.954 5	厚朴木脂素 E ^[26]	C ₁₈ H ₁₈ O ₄	厚朴
25	21.06	M-H	269.081 1	269.081 4	-3.21	225.954 5, 152.893 4	阿米定 ^[30]	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	枳实
26	21.44	M-H	269.043 8	269.045 0	-4.29	239.899 0, 225.910 4	芦荟大黄素 ^[18]	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	大黄
27	22.20	M-H	283.023 4	283.024 3	-4.90	239.966 6, 211.071 8	大黄酸 ^[18]	C ₁₅ H ₈ O ₆	大黄
28	22.64	M-H	281.117 0	281.117 8	-4.79	223.084 2, 197.057 2	兰大醇 ^[26]	C ₁₈ H ₁₈ O ₃	厚朴
29	22.82	M+FA-H	517.207 4	517.205 2	-1.21	270.864 0, 245.038 1, 107.028 3	去乙酰诺米林 ^[31]	C ₂₆ H ₃₂ O ₈	枳实
30	23.10	M-H	269.043 8	269.045 0	-4.29	250.856 8, 224.958 9	大黄素 ^[18]	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	大黄
31	23.15	M-H	281.116 4	281.117 8	-4.63	263.863 0, 240.090 6, 223.084 2	厚朴酚 ^[26]	C ₁₈ H ₁₈ O ₃	厚朴
32	23.18	M+H	389.123 2	389.123 6	0.38	357.107 5, 269.074 6, 105.045 0	5-氧-去甲基川陈皮素 ^[21]	C ₂₀ H ₂₀ O ₈	枳实
33	23.22	M+H, M+Na	418.126 6	418.126 4	0.60	281.087 6, 173.116 7, 123.059 1, 119.060 1	夏橙素 ^[32]	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	枳实
34	23.89	M-H	253.049 0	253.050 1	-4.55	253.833 0, 225.954 5	大黄酚 ^[18]	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	大黄
35	24.52	M+H	285.074 9	285.076 3	-2.84	149.049 8, 121.530 5, 107.072 2, 93.698 7	大黄素甲醚 ^[18]	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	大黄

表 5 APC^{Min/+}小鼠经大承气汤干预后入血代谢成分
Table 5 Metabolic components in blood of APC^{Min/+} mice after intervention of Dachengqi Decoction

序号	tr/min	加和离子	实测值 (m/z)	理论值 (m/z)	误差 (×10 ⁻⁶)	碎片离子 (m/z)	化合物	分子式	来源
1	8.03	M-H	243.028 8	243.029 3	-2.3	226.936 6, 153.894 3, 151.042 0	柚皮素脱乙基化	C ₁₃ H ₈ O ₅	枳实
2	10.90	M-H	447.092 8	447.092 7	0.1	271.966 4, 255.070 1, 237.961 6	大黄素蒽酮羟基基化葡萄糖醛酸结合	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	枳实
3	11.80	M+H	803.225 3	803.224 6	0.9	611.246 9, 510.309 6, 451.151 7	橙皮素羟基基化葡萄糖醛酸苷	C ₃₄ H ₄₂ O ₂₂	枳实
4	13.88	M-H	461.069 8	461.072 0	-2.2	285.105 2, 269.819 3, 239.444 7, 225.086 4	芹菜素羟基基化葡萄糖醛酸苷	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	枳实
5	14.02	M-H	445.110 8	445.113 5	-0.5	269.078 3, 125.940 6	甲基化芦荟大黄素葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	大黄
6	14.40	M-H	487.084 7	487.087 7	-4.1	445.817 4, 437.790 8, 341.818 0, 290.870 0	乙酰化大黄酸-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₂₃ H ₂₀ O ₁₂	大黄

表 5 (续)

序号	tr/min	加和离子	实测值 (m/z)	理论值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	碎片离子 (m/z)	化合物	分子式	来源
7	15.41	M-H	457.148 3	457.149 9	-3.5	391.191 2, 350.856 0, 265.867 8, 247.936 1	羟基化葡萄糖醛酸苷	C ₂₄ H ₂₆ O ₉	厚朴
8	16.79	M-H	381.026 7	381.028 0	-3.5	301.828 7, 279.857 1, 255.913 4, 235.923 9	硫酸化橙皮素	C ₁₆ H ₁₄ O ₉ S	枳实
9	18.55	M-H	281.117 7	281.117 8	-0.3	215.050 2, 195.393 3, 119.020 4	脱水厚朴木脂素 C	C ₁₈ H ₁₈ O ₃	厚朴
10	19.16	M+H	255.065 0	255.065 7	-2.8	255.834 4, 180.143 9, 171.123 9	脱水柚皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	枳实
11	21.72	M+H	389.122 0	389.123 6	-4.2	334.347 3, 269.074 6, 257.905 3, 237.248 5	去甲基川陈皮素	C ₂₀ H ₂₀ O ₈	枳实
12	21.86	M-H	445.110 6	445.113 5	-3.8	432.800 4, 283.854 2, 269.872 0	甲基化大黄素-8-葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	大黄

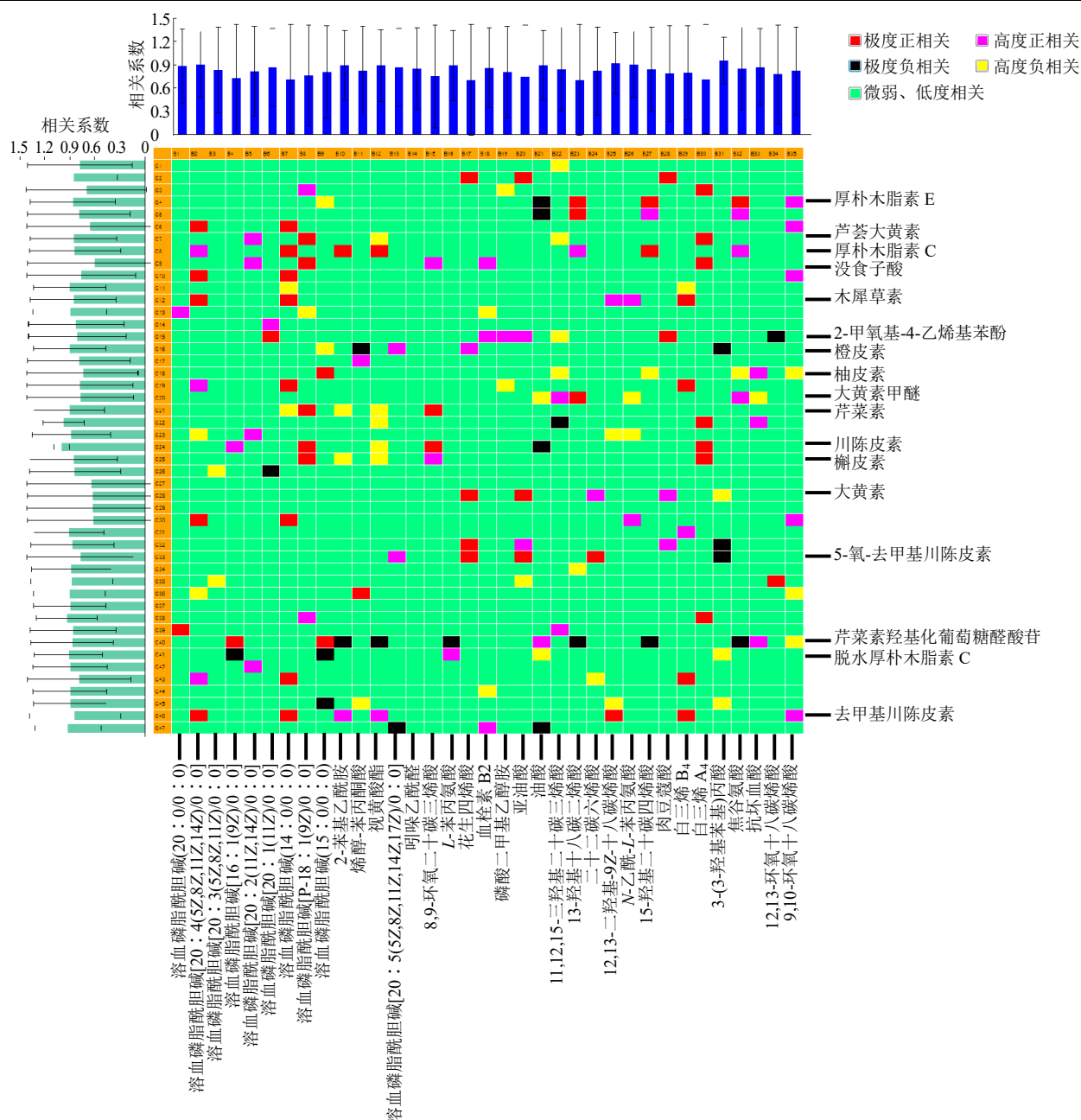


图 5 APC^{Min/+}小鼠生物标记物与大承气汤血中移行成分相对峰面积的关联性分析

Fig. 5 Correlation analysis between biomarkers of APC^{Min/+} mice and relative peak area of components absorbed into blood from Dachengqi Decoction

脂素 E、没食子酸、芦荟大黄素、芹菜素、木犀草素、4-乙烯基-2-甲氧基苯酚、橙皮素、柚皮素、川陈皮素、大黄素甲醚、槲皮素、大黄素和 5-氧-去甲川陈皮素，这 14 种原型成分认定为大承气汤干预大肠癌的潜在药效物质基础。

4 讨论

方证代谢组学通过全面分析生物体内代谢物的动态变化，系统揭示方证在多靶点、多途径上的整体调控机制，具有整体性、动态性和个体化的优势。它能够识别关键代谢物和通路，构建多层次代谢网络，结合多组学数据深入解析方证的作用机制，为中医药的精准治疗和临床应用提供科学依据。因此，本研究应用方证代谢组学策略，表征大承气汤的体内直接作用物质，通过对大肠癌代谢轮廓及生物标记物的分析，揭示大肠癌的代谢机制，将体内直接作用物质与生物标记物进行相关性分析，从而挖掘大承气汤干预大肠癌的药效物质基础及作用机制。

本研究结果显示，在大承气汤干预大肠癌小鼠的过程中，不仅 APC^{Min/+}小鼠的体质量、腺瘤数和组织病理指标得到显著改善，其代谢轮廓、代谢物及代谢通路的紊乱也有回调，在代谢层面验证了大承气汤对大肠癌的干预作用。APC^{Min/+}小鼠的花生四烯酸代谢发生了显著变化，花生四烯酸一方面可经酶的作用合成类二十烷酸，引发机体的慢性炎症，另一方面代谢为前列腺素，具有致癌作用^[33]。脂质代谢中的油酸可下调环氧合酶和 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达，从而促进大肠癌细胞的凋亡和分化^[34]。肉豆蔻酸通过使蛋白质酰化生成二氢神经酰胺 D4 去饱和酶而与大肠癌呈负相关，产生预防肿瘤的作用^[35]。生长状态的癌细胞持续进行氧化应激反应，需要更多的谷胱甘肽，因此谷胱甘肽代谢可作为诊断大肠癌的重要标志物^[36]。在结肠癌组织中，溶血磷脂酰丝氨酸可通过 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 信号激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路，增加大肠癌细胞的迁移^[37]。研究发现，结直肠癌患者中焦谷氨酸、犬尿氨酸水平显著升高，犬尿氨酸是色氨酸的代谢物，在激活芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 对肿瘤增殖和转移基因进行转录的同时也可直接诱导 T 细胞失活和凋亡，导致免疫逃避，因此，色

氨酸-犬尿氨酸-AhR 信号通路是诱发大肠癌的重要因素。

枳实中富含黄酮类物质，其中木犀草素和芦荟大黄素通过抑制脂氧合酶的活性而降低白三烯的水平，起到抑制炎症和肿瘤生长的作用^[38-40]。槲皮素一方面通过抑制结肠上皮细胞环氧化酶的表达而降低炎症水平，另一方面通过激活促凋亡蛋白和抑制抗凋亡蛋白而发挥抗癌作用^[41-42]。此外，槲皮素与芦荟大黄素可同时作用于结肠癌的核心靶点细胞周期素 B1 (recombinant cyclin B1, CCNB1)，CCNB1 既是 p53 信号通路的关键调节剂又可调节 E-钙黏蛋白的表达而改变肿瘤细胞的黏附性^[43]。芹菜素及槲皮素可干预肠癌细胞的侵袭和转移，芹菜素可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路和调控丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路，从而抑制大肠癌细胞增殖并促进细胞凋亡^[44]。陈皮素、柚皮素和橙皮素可通过降低脂肪酸合成基因固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c) 的表达而减少细胞中的脂质积累，从而减少癌细胞的分裂和血管的生成，发挥抗肿瘤作用^[45]。大黄素通过磷酸化活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 激活靶点以及调节核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 等致癌通路改变细胞氧化还原状态、促进癌细胞凋亡^[46-47]。2-甲氧基-4-乙烯基苯酚和没食子酸均具有抗炎以及调节癌细胞迁移的作用^[48-49]。目前已有研究表明，厚朴中厚朴酚、和厚朴酚、桉油醇和奥博瓦醇是厚朴抗结直肠癌的主要活性成分，尚缺乏厚朴木脂素 C 和厚朴木脂素 E 对结直肠癌的作用机制研究^[50]。本研究发现的 14 个大承气汤干预大肠癌的药效物质基础通过多途径多靶点的作用特点而发挥其疗效，但仍需进一步深入研究并验证其协同作用机制，为开发结直肠癌治疗药物提供科学依据。

综上，大承气汤中的木犀草素、槲皮素、大黄素、没食子酸等成分通过靶向干预亚油酸、花生四烯酸、焦谷氨酸、溶血磷脂酰丝氨酸、苯丙氨酸等核心标记物，进而对花生四烯酸代谢、氨基酸代谢、不饱和脂肪酸生物合成等通路进行调节，通过促进

癌细胞凋亡、减少肠道炎症及脂质积累等作用干预大肠癌的发生发展。本研究应用方证代谢组学策略,科学地阐明了大承气汤干预大肠癌的作用机制及药效物质基础,为大承气汤的新药创制及临床的精准用药提供实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陶凌辉, 陈明显, 傅睿, 等. 大承气汤的源流及历代应用探究 [J]. 中医文献杂志, 2022, 40(6): 39-42.
- [2] 魏江存, 陈勇, 谢臻, 等. 大承气汤的药理作用研究概况 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(21): 70-72.
- [3] 盖雨虹, 高菲, 周茜. 大承气汤联合隔药灸治疗结肠癌术后肠梗阻临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(13): 81-83.
- [4] 贾妙柱, 薛丽君, 赵大勇. 桃红四物汤合大承气汤联合肠内营养对结直肠癌术后患者肠道菌群及疼痛因子的影响 [J]. 四川中医, 2023, 41(4): 77-80.
- [5] 陆杰, 王婷婷, 梁琨, 等. UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 法分析大承气汤化学成分 [J]. 中成药, 2020, 42(12): 3275-3280.
- [6] 刘兴艳, 马舒伟, 黄玉凤, 等. HPLC-Q-TOF-MS/MS 分析大承气汤在人肠道菌群中的代谢产物 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(7): 1004-1011.
- [7] Xie M Z, Luo P, Ma B, *et al.* Interventional effects of Da-Cheng-Qi Decoction on enteric nerve system in a rat model of multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 20302-20308.
- [8] Li D T, Lv B, Wang D, *et al.* Network pharmacology and bioactive equivalence assessment integrated strategy driven Q-markers discovery for Da-Cheng-Qi Decoction to attenuate intestinal obstruction [J]. *Phytomedicine*, 2020, 72: 153236.
- [9] Jin W Y, Shen Y F. Da-Cheng-Qi Decoction alleviates intestinal injury in rats with severe acute pancreatitis by inhibiting the JAK2-STAT3 signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 3909468.
- [10] Wang M M, Yin F T, Kong L, *et al.* Chinmedomics: A potent tool for the evaluation of traditional Chinese medicine efficacy and identification of its active components [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 47.
- [11] 刘鸿达, 孔玲, 孙晖, 等. 方证代谢组学理论及方法的形成和发展 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2629-2637.
- [12] 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.
- [13] Zhang A H, Sun H, Yan G L, *et al.* Chinmedomics: A powerful approach integrating metabolomics with serum pharmacochimistry to evaluate the efficacy of traditional Chinese medicine [J]. *Engineering*, 2019, 5: 60-68.
- [14] 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.
- [15] Li T P, Wu F F, Zhang A H, *et al.* High-throughput chinmedomics strategy discovers the quality markers and mechanisms of Wutou Decoction therapeutic for rheumatoid arthritis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 854087.
- [16] Wang Y, Yang L, Zhang X W, *et al.* Quality marker discovery of Danggui Jianzhong Decoction for treating primary dysmenorrhoea based on chinmedomics strategy [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154724.
- [17] 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.
- [18] 康朝霞, 孙娥, 郭舒臣, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 研究掌叶大黄酒蒸前后的化学成分变化 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5033-5049.
- [19] 赵东云. 基于成分、药效探讨黄连-厚朴配伍作用机理 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [20] Huang Y Y, Sun A L, Qi Y Y, *et al.* Purification of hydroxyanthraquinones and cinnamic acid from the roots of *Rheum officinale* Baill [J]. *J Sep Sci*, 2008, 31(2): 283-287.
- [21] 支美汝, 吴红旗, 徐蓉. 枳实化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 中医药学报, 2024, 52(9): 107-114.
- [22] Chantong B, Wongtongtair S, Nusuetrong P, *et al.* Stability of barakol under hydrolytic stress conditions and its major degradation product [J]. *Planta Med*, 2009, 75(4): 346-350.
- [23] 刘佳, 李莉, 胡会娟, 等. 不同道地产区大黄功效组分含量的差异分析 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(5): 662-669.
- [24] Ren J N, Tai Y N, Dong M, *et al.* Characterisation of free and bound volatile compounds from six different varieties of *Citrus* fruits [J]. *Food Chem*, 2015, 185: 25-32.
- [25] Yang F, Li X H, Zhang Y J, *et al.* Prediction of potential mechanisms of rhubarb therapy for colorectal cancer based on network pharmacological analysis and molecular docking [J]. *Medicine*, 2024, 103(12): e37477.
- [26] Shen C C, Ni C L, Shen Y C, *et al.* Phenolic constituents from the stem bark of *Magnolia officinalis* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(1): 168-171.
- [27] Sharifi-Rad J, Quispe C, Imran M, *et al.* Genistein: An integrative overview of its mode of action, pharmacological properties, and health benefits [J]. *Oxid*

- Med Cell Longev*, 2021, 2021: 3268136.
- [28] Elmaidomy A H, Abdelmohsen U R, Sayed A M, *et al.* Antiplasmodial potential of phytochemicals from *Citrus aurantifolia* peels: A comprehensive *in vitro* and *in silico* study [J]. *BMC Chem*, 2024, 18(1): 60.
- [29] Soudani N, Rafrafi M, Ben Amara I, *et al.* Oxidative stress-related lung dysfunction by chromium (VI): Alleviation by *Citrus aurantium* L. [J]. *J Physiol Biochem*, 2013, 69(2): 239-253.
- [30] 谭润雅, 雷鹏, 周政, 等. HPLC 法同时测定枸橘中欧前胡素和异欧前胡素的含量 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(2): 255-258.
- [31] El-Feky A M, Aboulthana W M, El-Rashedy A A. Assessment of the *in vitro* anti-diabetic activity with molecular dynamic simulations of limonoids isolated from *Adalia lemon* peels [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 21478.
- [32] Itoigawa M, Takeya K, Furukawa H. Cardiotonic flavonoids from *Citrus* plants (Rutaceae) [J]. *Biol Pharm Bull*, 1994, 17(11): 1519-1521.
- [33] Kapral M, Wawszczyk J, Sośnicki S, *et al.* Modulating effect of inositol hexaphosphate on arachidonic acid-dependent pathways in colon cancer cells [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2017, 131: 41-48.
- [34] Piccinin E, Cariello M, De Santis S, *et al.* Role of oleic acid in the gut-liver axis: From diet to the regulation of its synthesis via stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2283.
- [35] Aglago E K, Murphy N, Huybrechts I, *et al.* Dietary intake and plasma phospholipid concentrations of saturated, monounsaturated and trans fatty acids and colorectal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort [J]. *Int J Cancer*, 2021, doi: 10.1002/ijc.33615.
- [36] Zhang C, Aldrees M, Arif M, *et al.* Elucidating the reprogramming of colorectal cancer metabolism using genome-scale metabolic modeling [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 681.
- [37] Kitamura C, Sonoda H, Nozawa H, *et al.* The component changes of lysophospholipid mediators in colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2019, 41(5): 1010428319848616.
- [38] Sharanya C S, Arun K G, Sabu A, *et al.* Aloe emodin shows high affinity to active site and low affinity to two other sites to result consummately reduced inhibition of lipooxygenase [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2020, 150: 106453.
- [39] Vo T T L, Jang W J, Jeong C H. Leukotriene A4 hydrolase: An emerging target of natural products for cancer chemoprevention and chemotherapy [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2018, 1431(1): 3-13.
- [40] Lajter I, Pan S P, Nikles S, *et al.* Inhibition of COX-2 and NF- κ B1 gene expression, NO production, 5-LOX and COX-1 and COX-2 enzymes by extracts and constituents of *Onopordum acanthium* [J]. *Planta Med*, 2015, 81(14): 1270-1276.
- [41] Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A. Potential targets for colorectal cancer prevention [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9): 17279-17303.
- [42] Wong T Y, Tsai M S, Hsu L C, *et al.* Traversal of the blood-brain barrier by cleavable l-lysine conjugates of apigenin [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(30): 8124-8131.
- [43] 张泽鑫, 林思其, 刘紫凤, 等. 基于网络药理学和生物信息学的大黄牡丹汤治疗结肠癌的分子靶点鉴定和预后模型构建 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(15): 1925-1937.
- [44] Daneshvar S, Zamanian M Y, Ivraghi M S, *et al.* A comprehensive view on the apigenin impact on colorectal cancer: Focusing on cellular and molecular mechanisms [J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(11): 6789-6801.
- [45] Su D X, Liu H S, Qi X Y, *et al.* Citrus peel flavonoids improve lipid metabolism by inhibiting miR-33 and miR-122 expression in HepG2 cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(9): 1747-1755.
- [46] Lee E H, Baek S Y, Park J Y, *et al.* Emodin in *Rheum undulatum* inhibits oxidative stress in the liver via AMPK with Hippo/Yap signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 333-341.
- [47] Zhang Y, Pu W, Bousquenaud M, *et al.* Emodin inhibits inflammation, carcinogenesis, and cancer progression in the AOM/DSS model of colitis-associated intestinal tumorigenesis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 564674.
- [48] Kim D H, Han S I, Go B, *et al.* 2-Methoxy-4-vinylphenol attenuates migration of human pancreatic cancer cells via blockade of FAK and AKT signaling [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(12): 6685-6691.
- [49] Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Mirzaei S, *et al.* Gallic acid for cancer therapy: Molecular mechanisms and boosting efficacy by nanoscopy delivery [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 157: 112576.
- [50] Zhang H, Tang J, Cao H L, *et al.* Effect and mechanism of *Magnolia officinalis* in colorectal cancer: Multi-component-multi-target approach [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 338(Pt 1): 119007.

[责任编辑 李亚楠]