

多组学联合分析在中药活性单体抗炎机制解析中的研究进展

欧雅诗¹, 易俊芳¹, 刘 鹏^{1,2}, 孙江婷¹, 邹 维¹, 廖曾睿¹, 冯育林^{1,2}, 吕 尚^{1,2*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006

摘 要: 系统性解析中药活性单体的抗炎调控机制, 是当前中医药科研领域的难点之一。而多组学联合分析技术通过多维度的解析策略, 可系统性阐释中药抗炎活性单体干预炎症性疾病的关键生物标志物、作用途径及不同维度间的生物标志物的调控网络, 为其抗炎机制的研究提供了创新方案。系统梳理了当前多组学分析技术的核心方法、多组学联合分析技术在中药抗炎活性单体机制研究中的实际应用及前沿的多组学联合分析策略, 并探讨了多组学联合分析技术在研究中药活性单体抗炎机制时存在的问题以及潜在处理问题的方法, 为中药抗炎活性单体的机制研究与开发利用提供新的视角, 促进中药现代化研究的进一步发展。

关键词: 中药抗炎活性单体; 组学技术; 多组学联合分析方法; 多组学联合分析策略; 生物标志物; 抗炎

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)22-8383-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.22.027

Research progress on multi-omics combined analysis on anti-inflammatory monomers of traditional Chinese medicine

OU Yashi¹, YI Junfang¹, LIU Peng^{1,2}, SUN Jiangting¹, ZOU Wei¹, LIAO Zengrui¹, FENG Yulin^{1,2}, LYU Shang^{1,2}

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China

Abstract: Systematic elucidation of the anti-inflammatory regulatory mechanisms of bioactive monomers derived from traditional Chinese medicine (TCM) remains one of the key challenges in the current field of TCM research. However, multi-omics integrated analysis, employing multi-dimensional strategies, can comprehensively elucidate the key biomarkers, signaling pathways, and regulatory networks involved in the intervention of TCMs anti-inflammatory monomers in inflammatory diseases, thereby offering an innovative approach to studying their anti-inflammatory mechanisms. This study systematically reviews core methods in multi-omics analysis, practical applications of multi-omics integrated analysis in probing the mechanisms of anti-inflammatory active monomers in TCM, and the latest advances in multi-omics combined analysis strategies. Furthermore, we critically examine the issues encountered in studying the anti-inflammatory mechanisms of TCM active monomers using multi-omics technologies and propose strategies to address these challenges. This work aims to offer fresh perspectives for studying the mechanisms and optimizing the utilization of anti-inflammatory active monomers in TCM, ultimately advancing TCM modernization research.

Key words: anti-inflammatory active monomers of traditional Chinese medicine; omics technology; multi-omics joint analysis method; multi-omics joint analysis strategy; biomarker; anti-inflammatory

炎症是一种机体对损伤或感染的防御性反应, 它与多种疾病的发生和发展有关^[1]。过度或持续的炎症反应会引起组织损害, 且有研究证实慢性炎症与不同恶性肿瘤的发展相关^[2-3]。目前临床上常用的甾

体类和非甾体类抗炎药物大多具有不良反应, 如非甾体类抗炎药物可诱发阿斯匹林三联征, 导致患者呼吸系统症状加重^[4]。并且此类药物长期应用会引起消化道出血、心血管、骨质疏松、慢性肾脏病等健康

收稿日期: 2025-05-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82204590); 国家自然科学基金资助项目(82560758); 江西省自然科学基金资助项目(20224BAB216099, 20252BAC240467); 中国博士后科学基金第七十三批面上资助(2023M731439); 江西省研究生创新专项资金项目(YC2024-S754)

作者简介: 欧雅诗, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: 664912078@qq.com

*通信作者: 吕 尚, 教授, 博士生导师, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: lupbao@163.com

问题, 因此不适合慢性炎症性疾病的治疗^[5-9]。为研发安全性与疗效更优的创新药物, 科研领域正积极探索具备抗炎活性的天然中药单体成分, 如从五味子中提取的双环醇已广泛用于治疗慢性肝炎, 且成功在多个国家上市销售^[10]。然而传统分子生物学方法难以全面揭示中药活性成分复杂的抗炎机制, 导致众多具有抗炎潜力的中药活性单体的研发进程因机制不明和临床证据不足受限, 如白头翁皂苷 B4 是从白头翁中提取出来的抗炎活性单体。有研究证实白头翁皂苷 B4 是一种有效抗细菌性肠炎的成分。它不仅对沙门氏菌感染引起的肠道炎症反应有显著的抑制作用, 还能降低肠道中的细菌载量及改善肠道黏膜损伤^[11]。同时, 还有研究发现白头翁皂苷 B4 同时具备抗高尿酸血症、抗痛风性关节炎、降尿酸、保肝护肾及镇痛等药理作用, 这使其成为抗痛风性关节炎理想的潜在有效成分^[12]。但目前尚无研究明确白头翁皂苷 B4 抗痛风性关节炎和细菌性肠炎的具体机制, 造成该成分的开发与利用受限。

组学技术的出现对全面解析中药抗炎活性单体的机制意义重大。组学技术包含转录组学、蛋白质组学及代谢组学等多个分支, 但是采用单一组学技术研究动态且相互关联的生物系统时, 存在一定的局限性, 如只从单一分子层面解释药物作用机制, 难以揭示多分子层级间的调控关系^[13-14]。因此, 在中药活性单体的抗炎机制研究领域, 由单组学技术向多组学技术的转变, 从局部分析向整体分析的转变是必然趋势。多组学技术是结合 2 种或 2 种以上组学技术, 探究复杂调控机制的方法^[15-16]。转录组学、蛋白质组学及代谢组学是生物学范畴的核心内容, 彼此紧密关联同时相互影响, 在药物机制研究领域应用广泛^[17]。鉴于此, 本文将重点讨论中药抗炎活性单体在转录组学、蛋白质组学及代谢组学之间联合分析的方法与实例, 并挖掘适合用于研究中药抗炎活性单体机制的前沿多组学分析策略。并就多组学分析方法现存的关键问题和相应的解决方法展开探讨。

1 组学技术的类型

随着生命科学研究的深入及相关技术手段的进步, 组学技术逐步在医药研究领域兴起, 其中传统组学技术中的转录组学、代谢组学和蛋白质组学在药物机制研究领域的应用最为广泛^[18]。此外, 单细胞组学及空间组学作为前沿的组学技术手段, 凭借独特的细胞特异性解析能力和空间定位优势, 有望

为中药抗炎活性单体的机制研究领域引入新视角。

1.1 转录组学

转录组学主要关注研究对象在接受中药抗炎活性单体干预前后的基因表达变化, 识别与药效相关的生物标志物。转录组学可研究生物系统内所有类型 RNA 分子的表达, 包括 mRNA 和非编码核糖核酸 (non-coding RNA, ncRNA)。ncRNA 包括长非编码 RNA、短非编码 RNA (如微小 RNA、小干扰 RNA、小核 RNA、piwi 相互作用 RNA 和增强子 RNA) 及环状 RNA^[19]。mRNA 是蛋白质合成的模板, 而 ncRNA 在细胞内参与多种关键生命活动, 包括基因表达调控、染色质的表观遗传状态调节及细胞内信号转导等^[20-21]。转录组学的研究工具主要包括基因芯片技术、第 2 代高通量测序技术 (next-generation sequencing, NGS) 及第 3 代高通量测序技术等^[22], 其中 NGS 因通量高、成本低及准确性高等特点, 成为转录组学中最常用的测序技术, 广泛用于医药领域的研究^[23]。

蒲公英甾醇是一种具有保肝、抗炎和抗氧化作用的活性单体, Wang 等^[24]通过 NGS 检测蒲公英甾醇干预前后实验动物肝组织的基因和信号通路的变化。发现蒲公英甾醇通过调控 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导与转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路和细胞凋亡, 预防脂多糖诱导的暴发性肝炎。Yin 等^[25]通过 NGS 研究 α -山竹素减少脂多糖诱导的大鼠小肠隐窝上皮细胞炎症的机制。发现在 α -山竹素刺激后, 细胞内炎症相关基因表达降低, 抗炎基因表达升高, 说明 α -山竹素抗炎作用与调节多种炎症基因的表达有关。此外, Debsharma 等^[26]利用转录组学分析和实验验证, 确定和厚朴酚能够有效保护非甾体类抗炎药引起的胃黏膜损伤, 其机制可能与激活沉默信息调节因子 3 (silent information regulator 3, SIRT3)、减少氧化应激和抑制炎症反应有关。

1.2 代谢组学

代谢组学能够直接反映在中药抗炎活性单体处理前后生物体内生化活动的变化。代谢组学主要关注生物体中相对分子质量小于 1 000 的代谢物在代谢过程中的动态变化^[27-28]。代谢组学根据研究对象的不同分为极性代谢组学和脂质组学^[29]。而根据研究目的代谢组学可以分为非靶向代谢组学和靶

向代谢组学。非靶向代谢组学通过对生物体内源性代谢物无偏向的全面分析,发现潜在的药效生物标志物。靶向代谢组学进一步验证和深入研究非靶向代谢组学分析发现的潜在生物标志物^[30]。代谢组学的常用技术包括核磁共振、气相色谱-质谱联用技术及液相色谱-质谱联用技术(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)^[31]。其中 LC-MS 因其广泛的代谢物覆盖范围、能够同时分析极性代谢物和非极性脂质及高灵敏度而被广泛应用^[32]。Wu 等^[33]利用基于 LC-MS 的血清代谢组学技术,研究没食子酸治疗急性炎症的作用机制。发现没食子酸可调节亚油酸代谢、抗坏血酸和醛糖酸代谢等途径的关键生物标志物,逆转急性炎症的病理过程。为没食子酸抗炎作用机制及其临床治疗炎症性疾病的潜在药用价值提供理论依据。此外,木犀草素是一种天然黄酮类化合物, Li 等^[34]利用代谢组学分析发现,木犀草素缓解溃疡性结肠炎的机制可能与增加血清中超氧化物歧化酶的活性及抗氧化能力有关。而 Huang 等^[35]采用代谢组学、网络药理学和分子对接等方法,综合分析发现川续断皂苷 VI 的抗炎作用可能与调节苯丙氨酸代谢和花生四烯酸代谢等途径相关。

1.3 蛋白质组学

蛋白质是大多数中药抗炎活性单体的主要药效靶标,该技术的发展为药效生物标志物的发现提供了强大支持^[36]。蛋白质组学借助样品制备、分离、鉴定及数据库构建等方法,可分析研究对象在中药抗炎活性单体干预前后蛋白质的表达谱和修饰状态的变化^[37]。蛋白质组学的起源与双向电泳的兴起相关,双向电泳能凭借蛋白质的等电点和相对分子质量分离成千上万种蛋白质,该技术为蛋白质组的分离和比较分析提供了基础。但是随着质谱技术的不断更新迭代,双向电泳技术在蛋白质组学中的应用日益减少^[38]。LC-MS 凭借其针对生物样本中蛋白质的高精度鉴定与定量分析能力,在蛋白质组学领域广泛运用^[39-40]。

连翘素是一种从木犀科连翘属植物连翘中分离的木脂素类成分,其显示出明显的抗炎活性。Zhou 等^[41]借助蛋白质组学技术和分子对接,发现连翘素对核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路中的大多数蛋白具有亲和力。经蛋白质印迹法证实连翘素可抑制脂多糖诱导的 NF- κ B 相关通路和炎症基因的表达,由此展现出显著的抗炎活性。

鼠尾草酸是从丹参植株里提取的天然酚类二萜, Wang 等^[42]经过蛋白质组学分析显示,鼠尾草酸可负调控脂多糖诱导的 217 种蛋白质,这些蛋白质主要参与丝裂原活化蛋白激酶、叉头框蛋白 O 和 NF- κ B 信号通路等多种炎症相关过程。经实验进一步证实鼠尾草酸可通过抑制上述信号通路,发挥其抗炎作用。此外, Cai 等^[43]通过蛋白质组学分析等方法,研究和厚朴酚的抗炎作用分子机制。结果显示和厚朴酚可能通过降低转运到细胞和溶酶体中的 L-亮氨酸含量来阻断哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,触发溶质载体家族 3 成员 2 抑制 NOD 样受体热蛋白结构域 3 炎症小体激活,从而发挥抗炎作用。

1.4 单细胞组学

单细胞组学是近年来生命科学领域迅速发展的技术,它通过酶解或机械分离的方法将组织解离成单个细胞,从而在单个细胞的层面深入探究基因、蛋白质和代谢等分子特征。包括单细胞转录组学、单细胞蛋白质组学、单细胞代谢组学及单细胞染色质开放性分析等。单细胞组学技术能以单细胞分辨率解析样本的细胞异质性,有利于发现中药抗炎活性单体作用的关键细胞亚群^[44]。通过伪时序分析可构建关键细胞的分化轨迹,揭示中药抗炎活性单体干预前后细胞的动态变化。同时,借助细胞通讯分析工具(如 CellChat)可构建细胞间交互网络,阐明细胞间的通讯机制^[45]。2009 年,第 1 个单细胞转录组测序方法被提出,该方法将样本制备成单细胞悬液,利用微流控芯片或微孔板分离单个细胞并捕获 mRNA 分子。随后将捕获的 mRNA 经逆转录生成互补 DNA,再经过核酸扩增、文库构建和高通量测序进行检测,可大规模描绘单个细胞的转录组学信息^[46-47]。单细胞转录组学技术快速发展的同时也促进了其他单细胞组学的探索。

Chen 等^[48]为探究迷迭香酸治疗糖尿病肾病的作用机制,对正常小鼠、糖尿病肾病模型小鼠及迷迭香酸干预后的糖尿病肾病模型小鼠的肾脏组织进行单细胞转录组学分析,结果表明迷迭香酸可通过保护近曲小管 S1 段和足细胞,改善糖尿病肾病引起的肾脏损伤。同时迷迭香酸可调节氧化应激和炎症相关基因的表达,显著减少糖尿病肾病中促炎性巨噬细胞和自然杀伤细胞的细胞间通讯,重塑糖尿病肾病模型小鼠的肾脏免疫微环境。

1.5 空间组学

空间组学根据分析对象的不同,可分为空间转

录组学、空间代谢组学及空间蛋白质组学等。该技术能在组织原位环境中,分析研究对象的基因、蛋白和代谢物等生物分子的表达变化及其在组织微环境中的空间分布特征。空间组学的常用技术包括测序技术(如激光捕获显微切割和原位捕获测序芯片的测序等)和成像技术(如荧光原位杂交、免疫荧光、质谱成像和多重离子束成像等)[49-51]。

当前空间组学在中药抗炎活性单体的机制研究中的应用较少,但其在解析筛选生物标志物方面的潜力已得到展示。如 Zheng 等^[52]利用激光显微切割技术和数据独立采集质谱技术,分析狼疮性肾炎患者肾脏不同区域的蛋白质组学特征及免疫浸润情况。基因本体论和京都基因与基因组百科全书分析显示,肾小球和肾间质区域的差异蛋白主要富集于免疫相关生物学过程,而肾小管区域则主要与代谢过程相关。通过蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络分析,分别在肾小球、肾间质和肾小管区域筛选出 7、8 和 9 个关键免疫相关基因。进一步的相关性分析发现,白蛋白、组织蛋白酶 B、脂质运载蛋白 2、 $\alpha 2$ -巨球蛋白、细胞分裂周期蛋白 42 (cell division cycle 42, CDC42) 等关键因子与免疫细胞浸润水平及临床指标显著相关,提示其可作为狼疮性肾炎诊断和病情监测的潜在生物标志物。

2 多组学联合分析方法

单一组学技术因受研究维度的限制,难以全面呈现中药抗炎活性单体对研究对象的动态调控,为此在该领域开展多组学联合分析显得尤为重要。最初的多组学联合分析仅是将不同组学分析所获得的数据进行简单的联合讨论^[53]。随着生物信息学和深度学习算法的进步,多组学联合分析方法不断涌现,为多组学数据的联合分析提供了新动力。多组学联合分析的首要步骤是对各组学的原始数据进行标准化与质控,以消除批次效应及实验技术偏差等。在经过数据处理后采用机器学习、统计学相关性分析、富集途径分析及整合与动态建模分析等联合分析方法,可深度剖析生物体内的多层次的调控机制^[54-55]。这些多组学联合分析方法的运用,常依托于 R 语言、Python 等专业编程工具,及 GraphPad Prism、SPSS、Cytoscape 等统计与可视化分析软件。随着 MetaboAnalyst、OmicShare Tools 和 ExpOmics 等,可自动整合多元数据及高质量可视化的分析平台出现,推动了多组学联合分析手段在机制研究领

域的广泛推行与高效应用^[56-59]。

2.1 机器学习

机器学习主要分为无监督学习、监督学习和迁移学习等。无监督学习主要包括降维和聚类分析,其中无监督学习的降维分析在中药抗炎活性单体的机制研究领域的应用较为广泛,如采用主成分分析(principal component analysis, PCA)和偏最小二乘分析(partial least squares analysis, PLS)等方法将数据进行简单的降维分析。这种方法虽然简便、效率高,但是不能从多组学数据中挖掘深层次的联系。因此引入其他多组学联合分析技术,整合多模态生物信息,可为后续解析中药抗炎活性单体的复杂生物分子调控网络提供有力支持。

无监督学习中的降维分析可分为线性或非线性降维方法。其中 PCA 和 PLS 属于线性降维,不仅可以初步筛选药效相关分子,为差异分析提供方向,还能提升计算效率和提高数据质量为非线性降维分析提供基础^[60]。 t 分布随机邻域嵌入、统一流形近似与投影(uniform manifold approximation and projection, UMAP)和多组学因子分析(multi-omics factor analysis, MOFA)等方法属于非线性降维方法,此类方法更适合捕捉非线性结构的复杂数据特征^[61]。Iperi 等^[62]借助 MOFA 方法整合转录组学、代谢组学及临床数据,发现不同数据间的差异和共有特征。在简化数据维度后,可以结合串联聚类、聚类的聚类及交互式聚类等方法,对多组学数据进行整合分析,挖掘出潜在的结构与模式^[63]。非负矩阵分解(non-negative matrix factorization, NMF)属于串联聚类方法,可将不同组学的数据拆解为 2 个非负矩阵,识别数据中的核心特征,但是该方法对噪声干扰敏感^[64-65]。相似性网络融合(similarity network fusion, SNF)属于聚类的聚类方法,该方法是先构建每个组学数据的样本相似性矩阵,然后融合为一个相似性矩阵进行分析^[66]。该方法的抗噪声干扰能力强,但需检验聚类结果的稳定性以确保分析结果的可靠性。

监督学习技术可借助基因、蛋白质及代谢物表达等多组学数据作为特征,以鉴别与中药抗炎活性单体响应相关的生物标志物,如随机森林、回归方法和深度学习模型等^[67-68]。优先弹性网络算法属于分层回归方法,它将弹性网络回归方法和分层结构相结合,可处理多组学数据中的层次关系和特征选择问题,该算法在处理高维数据及复杂生物网络方

面有重要意义^[69-70]。此外, STRIDE (spatial transcriptomics reconstruction via interpretable deconvolution and embedding) 是一种基于深度学习的空间转录组数据解卷积方法,旨在通过整合单细胞 RNA 测序数据,实现对空间转录组数据中细胞类型组成和空间分布的解析,从而揭示关键细胞类型在组织空间中的分布状况^[71]。

跨模态标签迁移属于机器学习技术中的迁移学习,它凭借识别不同组学数据间的锚点细胞构建出跨模态映射模型,提升数据的利用率及分析的精确水平。如在单细胞多组学联合分析中,整合同一组织的不同组学数据存在挑战,而 scJoint (joint analysis of scRNA-seq and ATAC-seq data) 作为一种先进的跨模态标签迁移方法,可克服不同数据模式存在的差异,实现单细胞转录组学数据跟单细胞染色质开放性分析数据在图谱层面的异构整合,为单细胞的多组学分析提供了有力支持^[72]。

2.2 统计学相关性分析

统计学相关性分析通常采用计算皮尔逊 (Pearson) 或斯皮尔曼 (Spearman) 相关性系数,并结合研究背景与数据类型设定相关性系数的阈值,以初步探索不同组学间的数据关联。基于统计学相关性分析所获得的差异分子对,可进一步实施共表达分析及相互作用网络分析,进而解析多组学差异分子间的协同调控规律。如有研究利用加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA) 明确了特征基因与代谢物强度间的关联,并系统筛选出与疾病或药效显著相关的“基因-代谢物”共表达分子对^[73-74]。

2.3 富集途径分析

富集途径分析可筛选出多个组学的数据所共同显著富集的通路和功能模块,从而解析中药抗炎活性单体如何调控差异分子发挥其抗炎活性^[54]。如利用富集途径分析方法进行转录组与代谢组联合分析,可将关键差异基因所涉及的代谢通路 with 差异代谢物关联,从而揭示中药抗炎活性单体对“关键基因-代谢通路-代谢物”轴的调控情况。值得注意的是, MetaboAnalyst 平台可自动将关键差异基因的折叠变化信息和代谢物强度数据整合到代谢途径中,并筛选出丰度显著变化的代谢物^[75]。

2.4 整合与动态建模分析

整合建模分析可将不同组学的数据整合成统一的模型进行分析,而动态建模分析可构建定量动

力学模型揭示多组学数据随时间变化的规律。如基因组规模代谢模型 (genome-scale meta-bolic models, GEMs) 可将转录组和代谢组的数据整合成一种条件特异性模型,通过模拟生物体内代谢物的变化揭示生物系统在不同条件下 (如给药前后) 代谢的动态变化。而通用酶中心敲除模型是在 GEMs 的基础上将蛋白质组学的数据也整合到模型内,为研究代谢网络的动态变化提供更全面的视角^[76]。此外,动态建模分析中的伪时间轨迹分析可将代谢 RNA 标记的时间分辨单细胞转录组学与空间转录组学进行联合分析,实现从“时间动态”到“空间定位”的全面解析^[77]。

多组学联合分析方法的核心内容见图 1。

3 多组学联合分析在中药抗炎活性单体研究中的应用

3.1 转录组学与代谢组学联合

非靶向代谢组学与转录组学联合分析可揭示中药抗炎活性单体对“基因-代谢物”轴的动态调控情况。而靶向代谢组学可验证上述多组学联合分析所得出的结果^[56,78]。Xiao 等^[79]通过开展非靶向代谢组学与转录组学研究揭示了环黄芪醇缓解帕金森病的潜在机制。通过统计相关性分析,计算出差异表达基因和差异代谢物之间的 Pearson 相关性系数,且构建“基因-代谢物”网络。其次,对差异表达基因和差异代谢物进行共有富集途径分析,找出二者共同涉及的通路和功能模块。经过这些分析和实验验证发现环黄芪醇可能通过靶向激活甲酰胺受体 2 的表达,调控 Toll 样受体 4/NF- κ B 相关信号通路,进而缓解神经炎症和增强神经元活力。同时, Han 等^[58]采用同样的联合分析策略和联合方法研究了异甘草素缓解急性咽炎的作用机制,发现异甘草素通过抑制咽组织内趋化因子配体 5 的表达,下调三羧酸循环途径内促炎代谢物苹果酸与富马酸的水平,由此改善急性咽炎相关症状。并且, Zhang 等^[80]通过分析转录组学与代谢组学共同涉及的途径,发现栀子苷可能通过调控胆汁分泌途径和谷胱甘肽代谢途径和关键基因 (ATP 结合盒转运体 G5、中性胆固醇酯水解酶 1、有机阴离子转运体 3、谷胱甘肽 S-转移酶),抑制肝内胆汁淤积导致的肝脏炎症反应和氧化应激。此外, Yang 等^[59]在研究蜂毒素抗风湿性关节炎的机制时,虽然也通过统计学相关性分析和共有富集途径分析等方法,对转录组学和非靶向代谢组学的数据进行联合分析。但是,此研究是基于

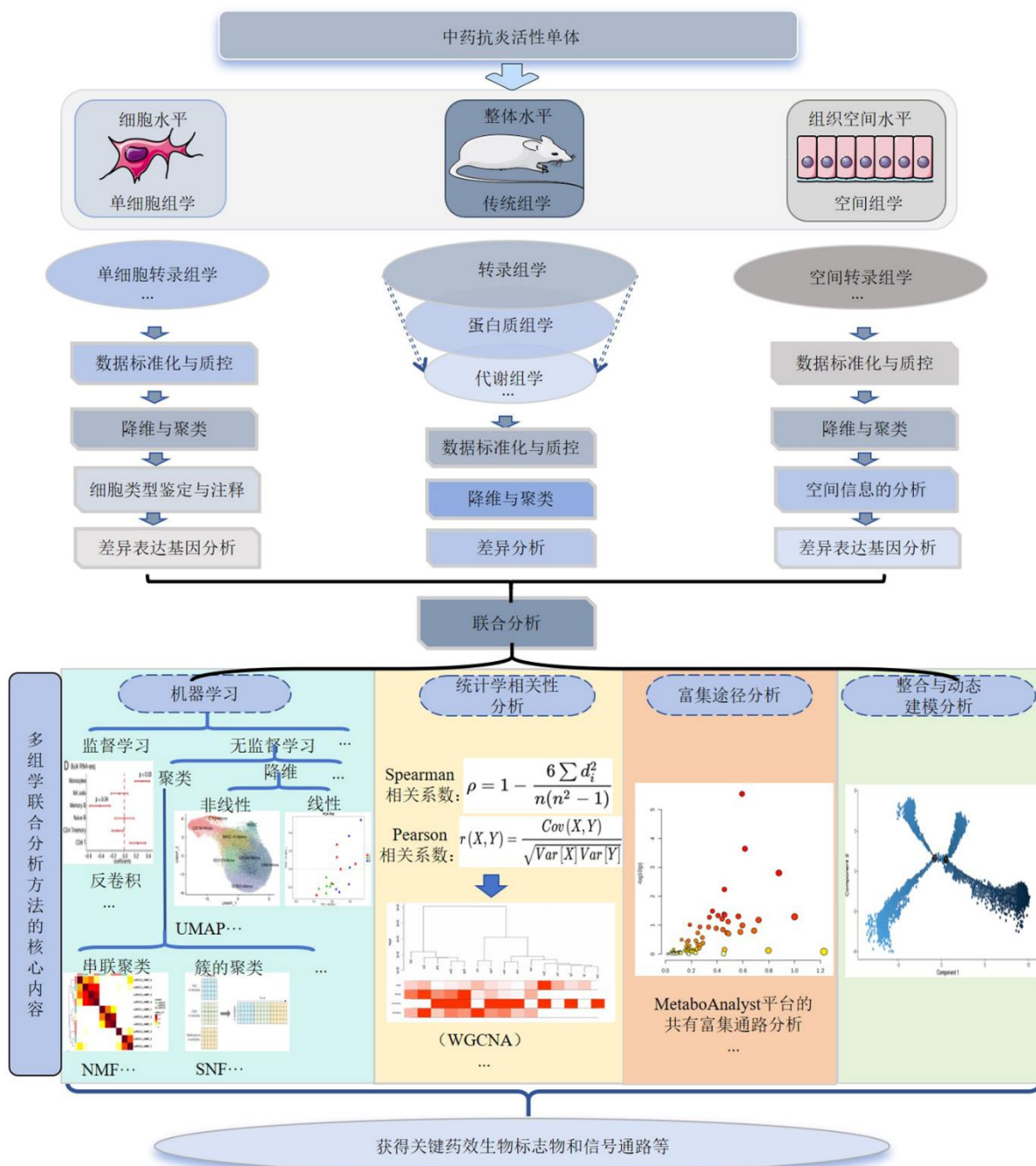


图 1 多组学联合分析方法的核心内容

Fig. 1 Core content of multi-omics joint analysis method

MetaboAnalyst 6.0 平台开展的差异基因和差异代谢物的共有富集途径分析。结果发现蜂毒素抗风湿性关节炎的作用机制与下调白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、JAK2、STAT3 和正五聚蛋白-3 等炎症相关基因水平, 及调节鞘磷脂、脂肪酸和类黄酮等代谢生物标志物有关。

3.2 转录组学与蛋白质组学联合

转录组学与蛋白质组学联合分析可揭示中药

抗炎活性单体对基因表达和蛋白质功能之间复杂调控机制。如 Han 等^[8]为研究藤黄中的活性成分藤黄素治疗阿尔茨海默病的具体机制, 利用韦恩图对蛋白质组学和转录组学的差异蛋白质和差异基因进行简单的重叠分析。结果表明藤黄素通过调控分泌型磷蛋白 1、核受体亚家族 4A 成员 1、磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸依赖性 Rac 交换因子 2 和 Krüppel 样因子 4 的表达, 抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶

B (protein kinase B, Akt) 信号通路, 从而缓解阿尔茨海默病。此外, Dou 等^[82]在相同的多组学分析策略下, 采用重叠分析、统计学相关性分析和共有富集途径分析等多组学方法, 研究木糖苷 V 缓解肺部炎症的机制。结果表明木糖苷 V 可抑制免疫球蛋白重链恒定区 $\gamma 1$ 、免疫球蛋白重链恒定区、JAK1、STAT1 及 NF- κ B 等关键调控分子, 阻断 NF- κ B 和 JAK/STAT 信号通路, 从而缓解肺部炎症的效果。

3.3 蛋白质组学与代谢组学联合

蛋白质组学与代谢组学联合分析能够构建“代谢物-蛋白质”的调控网络, 揭示中药抗炎活性单体可能调节的关键蛋白质、代谢物及相关通路。如胰岛素抵抗与慢性炎症密切相关, 而人参皂苷 Rg₃ 具有显著的抗氧化和抗炎活性^[57,83]。Ni 等^[57]利用重叠分析、统计学相关性分析及共有富集途径分析等方法对非靶向代谢组学与蛋白质组学进行联合分析, 研究人参皂苷 Rg₃ 缓解胰岛素抵抗的作用机制。结果表明人参皂苷 Rg₃ 可能通过调节 NF- κ B、JAK1、STAT1、葡萄糖转运蛋白 4、胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1)、Akt1、TBC1 结构域家族成员 4 及丙酮酸脱氢酶激酶 4 等关键蛋白, 影响糖酵解和糖异生途径, 从而改善心肌糖代谢和胰岛素抵抗。并采用靶向代谢组学对糖酵解和三羧酸循环中的 17 种关键代谢物进行定量分析, 结果进一步验证了联合分析的结论。同时, Hu 等^[84]通过相同的联合分析策略和方法, 研究芍药苷治疗溃疡性结肠炎的作用机制。结果表明芍药苷治疗溃疡性结肠炎的机制可能与改善亚油酸代谢和靶向 CDC42 阻断 CDC42/JNK 信号通路, 从而抑制氧化应激、炎症和修复结肠上皮损伤有关。

4 中药抗炎活性单体研究中多组学联合分析的前沿视角

随着组学技术的飞速发展, 新兴的组学技术不断涌现。当前, 单细胞转录组学与其他组学开展的联合分析是科研领域较为前沿的技术手段^[85]。其中, 单细胞转录组学与传统转录组学的联合分析、单细胞转录组学与空间转录组学的联合分析在研究疾病的机制领域, 展现出了强大机制解析能力。因此, 尽管此类分析策略在解析中药抗炎活性单体机制中尚不多见, 但有望推动该领域的研究迈向新阶段。

4.1 单细胞转录组学与传统转录组学联合分析

单细胞转录组学可在单细胞的维度解析特异基因的表达变化及识别与药效相关的特异性细胞

亚群。而传统转录组学可解析整体细胞群体层面的基因表达变化。单细胞转录组学与传统转录组学的联合分析可从宏观至微观的不同层面深入探究中药抗炎活性单体的机制, 这种分析策略可能为该领域的研究提供新思路。

Zheng 等^[86]利用单细胞转录组学与传统转录组学联合分析研究白塞氏病的发病机制, 对传统转录组学的数据进行差异表达分析, 并将获得的关键差异基因跟单细胞转录组学的数据中已鉴定的相关细胞类型进行关联映射。同时采用反卷积算法将传统转录组学的数据分解为单细胞特征矩阵, 借此推算各样本中不同细胞类型的比例, 进而锁定与疾病发生发展相关的关键细胞类型。

4.2 单细胞转录组学与空间转录组学联合分析

单细胞转录组学与空间转录组学联合分析不仅可揭示细胞的异质性, 还能阐释关键基因和特定细胞类型在组织微环境中的空间分布特性, 这种多维度的分析策略为全面剖析中药抗炎活性单体的作用机制拓展了新办法。

Garrido-Trigo 等^[87]利用单细胞转录组与空间转录组学联合分析探究炎症性肠病中巨噬细胞和中性粒细胞的异质性及空间分布情况。研究者利用空间共定位分析发现巨噬细胞和中性粒细胞的空间特征和潜在相互作用。采用空间映射与注释的方法发现关键基因的空间异质性分布。并通过转录因子分析、基因共表达网络分析及细胞间通讯分析, 构建跨组学的基因调控网络, 系统地解析了巨噬细胞和中性粒细胞在炎症性肠病中的相互作用机制。此外, 有研究经过验证后发现广义整合多模态变分推断、空间基因表达预测及 Tangram (一种用于将单细胞 RNA 测序数据映射到空间转录组数据的深度学习工具) 这 3 种工具与其他相关工具相比, 在单细胞组学数据与空间转录组学数据的整合分析及空间映射方面展现出更高效和准确性更高的特点^[88]。鉴于这些工具出色的表现, 有望在单细胞转录组学与空间转录组学的联合分析中发挥重要作用。

5 多组学联合分析在中药抗炎活性单体机制研究中的挑战与应对方法

5.1 数据整合方面的挑战与应对方法

多组学的多元数据在分析过程中面临高噪音、高维数据及批次化效应等挑战^[89-90]。不同测序技术获得的组学数据在数据融合时可能会出现大量噪音干扰。同时多元数据通常包含多维度的生物学特

征,但受限于较小的样本量,导致高维度数据与低样本量并存,增加了数据解析的复杂性。此外,跨场所和时间点采集的组学数据可能存在批次化效应,影响分析结果的可重复性和稳定性。

为应对这些挑战,可采取以下方法:(1)在联合分析前通过深度学习和集成学习等方法,对各组学的原始数据进行滤过和归一化等预处理,以减少背景噪音。(2)预先筛选出显著差异表达分子,再通过降维方法降低数据维度,以去除不相关和冗余的数据。(3)使用专门的批次效应校正算法,去除批次效应带来的差异,如批次效应校正等^[91]。值得注意的是,定向 P 值合并方法在整合多组学数据集的基因和通路时,可同时降低噪声影响、数据维度及批次效应差异,提高多组学联合分析结果的准确性^[92]。定向 P 值合并方法不仅可以优先选择在多个组学数据集中一致变化的基因,降低数据维度。还能结合基因的 P 值和方向性变化,计算方向性加权分数,优先选择方向一致的基因,降低噪声影响。此外,研究者根据研究目的定义方向约束向量,指定数据集间的预期方向关联,整合不同批次的数据,减少批次效应的影响。

5.2 临床转化方面的挑战与应对方法

目前,多组学联合分析在中药抗炎活性单体的研究多集中于动物实验的基础研究阶段,并且基础研究成果的临床转化率较低。同时,因为不同物种间生物学背景差异较大,非临床阶段中药抗炎活性单体的组学研究数据与现有数据库中的临床组学数据结合较少且结合程度较浅。如 Gouda 等^[93]将蛋白质组学数据与 GEO 数据库中单细胞转录组学临床数据集的进行简单 PPI 网络分析,研究姜黄素对 IL-17A 诱导的急性肺损伤的调节作用。此方法虽然能够融合基因表达与蛋白互作信息,构建疾病进程网络,推测中药活性成分是如何调控“基因-蛋白”网络发挥作用。但是,简单的 PPI 网络分析难以全面整合多组学数据中蕴含的丰富信息。因此开发跨物种多组学整合分析方法显得十分有必要。跨物种多组学整合分析方法不仅能实现中药抗炎活性单体的组学研究数据与临床组学数据的深度整合分析,而且能提升研发效率,降低研究成本,推动基础研究成果向临床转化。

值得注意的是,物种不可知论迁移学习技术支持跨物种的多组学数据整合。该技术利用异构域适应方法可将不同物种的数据关联到一个共享的潜

在空间内^[94]。在跨物种的单细胞转录组分析中物种不可知论迁移学习技术可不依赖基因同源性信息,筛选出不同物种间功能相似的特征基因,减少了因基因 ID 的转换导致的信息损失。该技术可能为跨物种多组学联合分析提供通用框架。

6 结语与展望

炎症与许多疾病的发生发展密切相关,当前多数抗炎药物存在一定副作用,促使人们将目光投向具有抗炎作用的中药抗炎活性单体中。目前多数有潜力的中药抗炎活性单体作用机制不明,导致其研发进程受阻。在机制解析层面,多组学联合分析相较于单一组学的优势在于能够从多个分子维度分析问题,表现出更强药效机制解析能力,并且不同组学的的数据可以相互验证和补充,提升分析结果的可信度和准确性。随着机器学习、统计学相关性分析、富集途径分析及整合与动态建模分析等联合分析方法的出现,多组学联合分析已从最初对不同组学结果的简单联合探讨,逐步迈向深度融合分析的新阶段。当前,多组学联合分析在中药抗炎活性单体研究中的应用主要集中在转录组学、代谢组学和蛋白质组学之间,并且大多是基于重叠分析、统计学相关性分析及共有富集途径分析等方法开展联合分析。值得注意的是,尽管单细胞转录组学与其他组学的联合分析在中药抗炎活性单体的机制研究中的应用尚不广泛,但这种分析策略在探究机制方面展现出巨大潜力,未来有望在中药抗炎活性单体的机制研究领域广泛应用。

目前,多组学联合分析在中药抗炎活性单体的机制研究中仍存在许多问题有待解决。在整合多组学数据阶段可能存在高噪音、高维数据及批次化效应等问题。此外,随着高通量检测技术的发展,及生物信息学研究成本的不断降低,大量的高维数据在临床疾病数据库中不断涌现。但是,临床组学的数据集往往呈现体量庞大、结构复杂的特征,其与非临床阶段的中药抗炎活性单体的组学数据相比,在规模及种属类型(跨物种)上可能存在较大差异,导致在中药抗炎活性单体的机制研究领域对临床疾病数据库的利用不足。在生物信息学的相关方法和技术不断迭代升级的背景下,这些问题有望被成功攻克,进而推动多组学联合分析在中药抗炎活性单体机制研究领域的广泛应用,促进中药现代化的发展进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang J, Feng Y J, Han S Q, *et al.* *Incarvillea compacta* Maxim ameliorates inflammatory response via inhibiting PI3K/Akt pathway and NLRP3 activation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1058012.
- [2] Nowell C S, Odermatt P D, Azzolin L, *et al.* Chronic inflammation imposes aberrant cell fate in regenerating epithelia through mechanotransduction [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(2): 168-180.
- [3] Greten F R, Grivennikov S I. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences [J]. *Immunity*, 2019, 51(1): 27-41.
- [4] Haimel P, Bernhardt U, Schindela S, *et al.* Inflammatory macrophage memory in nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(2): 587-599.
- [5] Huang D D, Jiang S G, Du Z N, *et al.* Analgesic and anti-arthritic activities of polysaccharides in *Chaenomeles speciosa* [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 744915.
- [6] Moreira R, Jervis P J, Carvalho A, *et al.* Biological evaluation of naproxen-dehydrodipeptide conjugates with self-hydrogelation capacity as dual LOX/COX inhibitors [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 122.
- [7] Xue M T, Sheng W J, Song X, *et al.* Atractylenolide III ameliorates spinal cord injury in rats by modulating microglial/macrophage polarization [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(7): 1059-1071.
- [8] Li L L, Guo J W, Wang Y Q, *et al.* A broad-spectrum ROS-eliminating material for prevention of inflammation and drug-induced organ toxicity [J]. *Adv Sci*, 2018, 5(10): 1800781.
- [9] Ahmad T B, Rudd D, Kotiw M, *et al.* Correlation between fatty acid profile and anti-inflammatory activity in common Australian seafood by-products [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(3): 155.
- [10] 双环醇临床应用专家委员会. 双环醇临床应用专家共识——2020 版 [J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2020, 14(3): 177-185.
- [11] 覃兰迁. 白头翁皂苷 B4 对沙门氏菌诱导的肠道炎症的影响及机制初探 [D]. 南宁: 广西大学, 2023.
- [12] 梁晓伟, 何佳, 高翔, 等. 白头翁皂苷 B4 栓剂改善大鼠痛风药效学研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(7): 1466-1474.
- [13] Tan P, Wei X J, Huang H M, *et al.* Application of omics technologies in studies on antitumor effects of traditional Chinese medicine [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 123.
- [14] Yan J W, Risacher S L, Shen L, *et al.* Network approaches to systems biology analysis of complex disease: Integrative methods for multi-omics data [J]. *Brief Bioinform*, 2018, 19(6): 1370-1381.
- [15] 王力文, 黄德华, 秦雪梅, 等. 基于 PBMCs 多组学技术的抑郁症发病机制研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 206-212.
- [16] Zhang W T, Zeng Y, Jiao M, *et al.* Integration of high-throughput omics technologies in medicinal plant research: The new era of natural drug discovery [J]. *Front Plant Sci*, 2023, 14: 1073848.
- [17] Hang J R, Chen Y, Liu L K, *et al.* Antitumor effect and metabonomics of niclosamide micelles [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(18): 4814-4824.
- [18] Pulley J M, Rhoads J P, Jerome R N, *et al.* Using what we already have: Uncovering new drug repurposing strategies in existing omics data [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 333-352.
- [19] 刘斯洋, 林星辰, 程丝, 等. 多组学大数据与医学发展 [J]. 科技导报, 2024, 42(12): 51-74.
- [20] Wang K C, Chang H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904-914.
- [21] 方靖文. PIRCh-seq 研究非编码 RNA 和染色质结合的功能与机制 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2019.
- [22] Micheel J, Safrastyan A, Wollny D. Advances in non-coding RNA sequencing [J]. *Noncoding RNA*, 2021, 7(4): 70.
- [23] 董艳, 李军, 张振鹏, 等. 中药作用靶点及分子机制的转录组学研究思路与方法 [J]. 世界中医药, 2023, 18(14): 2081-2087.
- [24] Wang G, Yin Y F, Lv R, *et al.* Taraxasterol extracted from *Ixeridium gramineum* (Fisch.) Tzvel. Attenuated D-GalN/LPS-induced fulminant hepatitis by modulating the JAK/STAT and TNF signalling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340: 119256.
- [25] Yin P, Zou W S, Li J D, *et al.* Using high-throughput sequencing to explore the anti-inflammatory effects of α -mangostin [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15626.
- [26] Debsharma S, Pramanik S, Bindu S, *et al.* Honokiol, an inducer of sirtuin-3, protects against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric mucosal mitochondrial pathology, apoptosis and inflammatory tissue injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(18): 2317-2340.
- [27] Begger R D, Dunn W, Schmidt M A, *et al.* Metabolomics enables precision medicine: “A white paper, community perspective” [J]. *Metabolomics*, 2016, 12(10): 149.
- [28] Piano S, Cardenas A. Metabolomics to predict acute kidney injury in cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2339-2341.
- [29] Heiles S. Advanced tandem mass spectrometry in

- metabolomics and lipidomics: Methods and applications [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2021, 413(24): 5927-5948.
- [30] Yang X, Yang X, Li B, *et al.* Combined non-targeted and targeted metabolomics reveals the mechanism of delaying aging of Ginseng fibrous root [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1368776.
- [31] Jacob M, Lopata A L, Dasouki M, *et al.* Metabolomics toward personalized medicine [J]. *Mass Spectrom Rev*, 2019, 38(3): 221-238.
- [32] Zhou J T, Yin Y X. Strategies for large-scale targeted metabolomics quantification by liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Analyst*, 2016, 141(23): 6362-6373.
- [33] Wu Y, Li K Y, Zeng M L, *et al.* Serum metabolomics analysis of the anti-inflammatory effects of gallic acid on rats with acute inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 830439.
- [34] Li B L, Guo Y X, Jia X M, *et al.* Luteolin alleviates ulcerative colitis in rats via regulating immune response, oxidative stress, and metabolic profiling [J]. *Open Med*, 2023, 18(1): 20230785.
- [35] Huang J, Liang X W, Zhao M R, *et al.* Metabolomics and network pharmacology reveal the mechanism of antithrombotic effect of asperosaponin VI [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116355.
- [36] Meissner F, Geddes-McAlister J, Mann M, *et al.* The emerging role of mass spectrometry-based proteomics in drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(9): 637-654.
- [37] 尹建宇, 张丽敏, 张淼, 等. 基于蛋白质组学中药药性理论的研究进展及展望 [J]. *中草药*, 2024, 55(16): 5669-5677.
- [38] Lee P Y, Saraygord-Afshari N, Low T Y. The evolution of two-dimensional gel electrophoresis - from proteomics to emerging alternative applications [J]. *J Chromatogr A*, 2020, 1615: 460763.
- [39] Maarten Altelaar A F, Munoz J, Heck A J R. Next-generation proteomics: Towards an integrative view of proteome dynamics [J]. *Nat Rev Genet*, 2013, 14(1): 35-48.
- [40] Waduge P, Tian H, Webster K A, *et al.* Profiling disease-selective drug targets: From proteomics to ligandomics [J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(3): 103430.
- [41] Zhou M T, Tang Y Q, Liao L, *et al.* Phillygenin inhibited LPS-induced RAW264.7 cell inflammation by NF- κ B pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 899: 174043.
- [42] Wang L C, Wei W H, Zhang X W, *et al.* An integrated proteomics and bioinformatics approach reveals the anti-inflammatory mechanism of carnosic acid [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 370.
- [43] Cai X Y, Jiang X Q, Zhao M, *et al.* Identification of the target protein and molecular mechanism of honokiol in anti-inflammatory action [J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154617.
- [44] Liu W, Liao X, Yang Y, *et al.* Joint dimension reduction and clustering analysis of single-cell RNA-seq and spatial transcriptomics data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(12): e72.
- [45] 杨鹏挥, 金丽君, 廖杰, 等. 基于单细胞组学的中药现代研究: 技术及思路 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(15): 3977-3985.
- [46] Yan M Y, Sun Z W, Wang J J, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals distinct chondrocyte states in femoral cartilage under weight-bearing load in Rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1247355.
- [47] Sun F Y, Li H Y, Sun D Q, *et al.* Single-cell omics: Experimental workflow, data analyses and applications [J]. *Sci China Life Sci*, 2025, 68(1): 5-102.
- [48] Chen J H, Zhang Q, Guo J N, *et al.* Single-cell transcriptomics reveals the ameliorative effect of rosmarinic acid on diabetic nephropathy-induced kidney injury by modulating oxidative stress and inflammation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(4): 1661-1676.
- [49] Vandereyken K, Sifrim A, Thienpont B, *et al.* Methods and applications for single-cell and spatial multi-omics [J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(8): 494-515.
- [50] 文科涵, 陈叶青, 范欣生. 组学及多组学联用于方剂研究应用的进展 [J]. *时珍国医国药*, 2025, 36(12): 2326-2331.
- [51] Huang L Y, Nie L X, Dai Z, *et al.* The application of mass spectrometry imaging in traditional Chinese medicine: A review [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 35.
- [52] Zheng F P, Tang D E, Li S S, *et al.* Spatial proteomics landscape and immune signature analysis of renal sample of lupus nephritis based on laser-captured microsection [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(8): 1603-1620.
- [53] Yang J Y, Li Y, Zhang Y, *et al.* Unraveling the core components and critical targets of *Houttuynia cordata* Thunb. in treating non-small cell lung cancer through network pharmacology and multi-omics analysis [J]. *Curr Pharm Des*, 2025, 31(7): 540-558.
- [54] Sanches P H G, de Melo N C, Porcari A M, *et al.* Integrating molecular perspectives: Strategies for comprehensive multi-omics integrative data analysis and machine learning applications in transcriptomics, proteomics, and metabolomics [J]. *Biology*, 2024, 13(11): 848.

- [55] Downing T, Angelopoulos N. A primer on correlation-based dimension reduction methods for multi-omics analysis [J]. *J R Soc Interface*, 2023, 20(207): 20230344.
- [56] Wang S X, Ju C E, Chen M G, *et al.* Combining untargeted and targeted metabolomics to reveal the mechanisms of herb pair *Anemarrhena asphodeloides* Bunge and *Phellodendron chinense* C. K. Schneid on benign prostatic hyperplasia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118539.
- [57] Ni J Y, Liu Z H, Jiang M M, *et al.* Ginsenoside Rg₃ ameliorates myocardial glucose metabolism and insulin resistance via activating the AMPK signaling pathway [J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(2): 235-247.
- [58] Han X X, Sun C T, Ding H Z, *et al.* Integration of transcriptomics and metabolomics reveals the mechanism of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma extract inhibiting CCL5 in the treatment of acute pharyngitis [J]. *Phytomedicine*, 2025, 137: 156360.
- [59] Yang L F, He X Y, Xue Y F, *et al.* Amelioration of melittin on adjuvant-induced rheumatoid arthritis: Integrated transcriptome and metabolome [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 270(Pt1): 132293.
- [60] Melaku Y A, Gill T K, Taylor A W, *et al.* A comparison of principal component analysis, partial least-squares and reduced-rank regressions in the identification of dietary patterns associated with bone mass in ageing Australians [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(5): 1969-1983.
- [61] Xia L, Lee C, Li J J. Statistical method scDEED for detecting dubious 2D single-cell embeddings and optimizing *t*-SNE and UMAP hyperparameters [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 1753.
- [62] Iperi C, Fernández-Ochoa Á, Pers J O, *et al.* Integration of multi-omics analysis reveals metabolic alterations of B lymphocytes in systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Immunol*, 2024, 264: 110243.
- [63] Zhang X Y, Zhou Z W, Xu H F, *et al.* Integrative clustering methods for multi-omics data [J]. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat*, 2022, 14(3): e1553.
- [64] Abe K, Shimamura T. UNMF: A unified nonnegative matrix factorization for multi-dimensional omics data [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 24(5): bbad253.
- [65] Jia C C, Wang T, Cui D T, *et al.* A metagene based similarity network fusion approach for multi-omics data integration identified novel subtypes in renal cell carcinoma [J]. *Brief Bioinform*, 2024, 25(6): bbae606.
- [66] Zhang S, Lv J L, Zhang J L, *et al.* Benchmarking multi-omics integrative clustering methods for subtype identification in colorectal cancer [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2025, 261: 108603.
- [67] Reel P S, Reel S, Pearson E, *et al.* Using machine learning approaches for multi-omics data analysis: A review [J]. *Biotechnol Adv*, 2021, 49: 107739.
- [68] Ballard J L, Wang Z X, Li W R, *et al.* Deep learning-based approaches for multi-omics data integration and analysis [J]. *BioData Min*, 2024, 17(1): 38.
- [69] Musib L, Coletti R, Lopes M B, *et al.* Priority-elastic net for binary disease outcome prediction based on multi-omics data [J]. *BioData Min*, 2024, 17(1): 45.
- [70] Li W R, Ballard J, Zhao Y Z, *et al.* Knowledge-guided learning methods for integrative analysis of multi-omics data [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2024, 23: 1945-1950.
- [71] Sun D Q, Liu Z Y, Li T W, *et al.* STRIDE: Accurately decomposing and integrating spatial transcriptomics using single-cell RNA sequencing [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(7): e42.
- [72] Lin Y X, Wu T Y, Wan S, *et al.* scJoint integrates atlas-scale single-cell RNA-seq and ATAC-seq data with transfer learning [J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(5): 703-710.
- [73] Wang Z Z, Zhang X M, He S P, *et al.* Transcriptome co-expression network and metabolome analysis identifies key genes and regulators of proanthocyanidins biosynthesis in brown cotton [J]. *Front Plant Sci*, 2022, 12: 822198.
- [74] Yang Y, Olah P, Radai Z, *et al.* Exploratory multi-omics analysis reveals host-microbe interactions associated with disease severity in psoriatic skin [J]. *EBioMedicine*, 2024, 105: 105222.
- [75] Pang Z Q, Chong J, Zhou G Y, *et al.* MetaboAnalyst 5.0: Narrowing the gap between raw spectra and functional insights [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(W1): W388-W396.
- [76] Domenzain I, Sánchez B, Anton M, *et al.* Reconstruction of a catalogue of genome-scale metabolic models with enzymatic constraints using GECKO 2.0 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3766.
- [77] Chen X Y, Lin S C, You H H, *et al.* Integrating metabolic RNA labeling-based time-resolved single-cell RNA sequencing with spatial transcriptomics for spatiotemporal transcriptomic analysis [J]. *Small Methods*, 2025, 9(3): e2401297.
- [78] Wang Z Y, Tang J Y, Jin E Z, *et al.* Metabolomic comparison followed by cross-validation of enzyme-linked immunosorbent assay to reveal potential biomarkers of diabetic retinopathy in Chinese with type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 986303.
- [79] Xiao S N, Liu L M, Qin X M, *et al.* Cycloastragenol targets Fpr2 to inhibit the TLR4/NF-κB signaling pathway and

- alleviate neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *Phytomedicine*, 2025, 139: 156462.
- [80] Zhang J Y, Chen Y T, Luo G M, *et al.* Molecular mechanism of geniposide against ANIT-induced intrahepatic cholestasis by integrative analysis of transcriptomics and metabolomics [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2025, 398(1): 765-779.
- [81] Han L, Chen W J, Zong Y, *et al.* Analysis of the mechanism of fibraureline alleviating Alzheimer's disease based on transcriptomics and proteomics [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2024, 28(4): 361-377.
- [82] Dou T, Wang J, Liu Y S, *et al.* A combined transcriptomic and proteomic approach to reveal the effect of mogroside V on OVA-induced pulmonary inflammation in mice [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 800143.
- [83] Li Y H, Wen K, Zhu L L, *et al.* Tautomerase activity-lacking of the macrophage migration inhibitory factor alleviates the inflammation and insulin tolerance in high fat diet-induced obese mice [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 134.
- [84] Hu Q C, Xie J, Jiang T, *et al.* Paeoniflorin alleviates DSS-induced ulcerative colitis by suppressing inflammation, oxidative stress, and apoptosis via regulating serum metabolites and inhibiting CDC42/JNK signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt A): 113039.
- [85] Wu X Y, Yang X, Dai Y H, *et al.* Single-cell sequencing to multi-omics: Technologies and applications [J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 110.
- [86] Zheng W J, Wang X M, Liu J J, *et al.* Single-cell analyses highlight the proinflammatory contribution of C1q-high monocytes to Behçet's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(26): e2204289119.
- [87] Garrido-Trigo A, Corraliza A M, Veny M, *et al.* Macrophage and neutrophil heterogeneity at single-cell spatial resolution in human inflammatory bowel disease [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4506.
- [88] Li B, Zhang W, Guo C, *et al.* Benchmarking spatial and single-cell transcriptomics integration methods for transcript distribution prediction and cell type deconvolution [J]. *Nat Meth*, 2014, 19: 662-670.
- [89] 杨松柏, 尹健, 侯旭晖. 中药复杂体系的多组学分析技术研究进展 [J]. 特产研究, 2024, 46(6): 178-185.
- [90] Bourgonje A R, van Goor H, Faber K N, *et al.* Clinical value of multiomics-based biomarker signatures in inflammatory bowel diseases: Challenges and opportunities [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2023, 14(7): e00579.
- [91] Novoloaca A, Broc C, Beloeil L, *et al.* Comparative analysis of integrative classification methods for multi-omics data [J]. *Brief Bioinform*, 2024, 25(4): bbae331.
- [92] Slobodyanyuk M, Bahcheli A T, Klein Z P, *et al.* Directional integration and pathway enrichment analysis for multi-omics data [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 5690.
- [93] Gouda M M, Balaya R D A, Modi P K, *et al.* Impact of curcumin on the IL-17A-mediated p53-fibrinolytic system: Mouse proteomics and integrated human fibrosis scRNAseq insights [J]. *Inflammation*, 2025, 48(4): 1957-1973.
- [94] Park Y, Muttray N P, Hauschild A C. Species-agnostic transfer learning for cross-species transcriptomics data integration without gene orthology [J]. *Brief Bioinform*, 2024, 25(2): bbae004.

[责任编辑 赵慧亮]