

· 综述 ·

## 基于代谢组学技术的中药复方研究近况

郭慧<sup>1</sup>, 崔扬<sup>1</sup>, 王秋红<sup>2</sup>, 匡海学<sup>1\*</sup>

(1. 黑龙江中医药大学 教育部北药基础与应用研究重点实验室, 黑龙江省中药及天然药物  
药效物质基础研究重点实验室, 哈尔滨 150040; 2. 广东药科大学, 广州 510006)

**[摘要]** 代谢组学作为系统生物学的重要组成部分,其研究思路与中医的整体观和辨证论治特点相似。因此,将代谢组学技术应用于中药复方研究具有重要意义。本文通过对代谢组学技术的简述,以及代谢组学技术在中药复方的药效及作用机制研究、安全性评价研究、配伍研究等方面的应用进行阐述,初步分析并总结了近几年代谢组学技术应用于中药复方研究的概况;指出了其在应用过程中存在的问题,如技术操作不规范、药理研究与临床应用衔接薄弱等;同时认为代谢组学技术必将得到发展与完善,从而更好地为中药复方研究服务。

**[关键词]** 代谢组学; 中药复方; 药效及作用机制; 安全性; 配伍; 质量控制

**[中图分类号]** G353.11;R285.5;TQ450.2+6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)01-0213-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017010213

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160603.1126.004.html>

**[网络出版时间]** 2016-06-03 11:26

### Overview on Application of Metabonomics in Research on Chinese Medicine Compound

GUO Hui<sup>1</sup>, CUI Yang<sup>1</sup>, WANG Qiu-hong<sup>2</sup>, KUANG Hai-xue<sup>1\*</sup>

(1. Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Effective Substance Basis of Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine, Key Laboratory of Basis and Application Research of North Medicine, Ministry of Education, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;  
2. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** As an important component of systems biology, metabonomics has the research mentality which is similar to the overall concept as well as the syndrome differentiation and treatment system of traditional Chinese medicine (TCM). Therefore, the applying of metabonomics on the study of the TCM compound has the direct significance. This paper preliminary analyzes and sums up the metabonomics technology applied in TCM compound in recent years by introducing the metabonomics technology briefly, and as the same time sums up the application of metabonomics technology on Chinese medicine compound including efficacy and mechanism, security, compatibility and so on; this paper also summarizes the deficiencies of metabonomics on its application, technical operation is not standard, the connection of pharmacological research and clinical application is weak and so forth, meanwhile, this paper has faith in the development of metabonomics that it will be better to serve TCM compound research.

**[Key words]** metabonomics; traditional Chinese medicine compound; efficacy and mechanism; security; compatibility; quality control

**[收稿日期]** 20160322(003)

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2013CB531801)

**[第一作者]** 郭慧,在读博士,从事中药药性理论研究,Tel:13654529884,E-mail:174654295@qq.com

**[通讯作者]** \*匡海学,博士,教授,博士生导师,从事中药及复方药效物质基础研究、中药性味理论研究,Tel:0451-82193001,E-mail:hxkuang56@163.com

中药复方是中药临床应用的重要形式,通过多成分协同作用实现对人体疾病的调节与治疗,其作用靶点多,一般涉及多条代谢通路,并具有时效性。传统研究手段一般只针对复方的某一功效、主治开展药效和药理研究。相比之下,代谢组学结合了大规模信息提取技术和多元变量处理技术,针对机体所有代谢产物进行分析,其研究模式与复方作用机制相契合,故近年来被广泛应用于中药复方研究。本文回顾了近五年来代谢组学技术在中药复方研究中的应用,拟通过初步分析、总结其应用概况及研究成果,讨论可能存在的问题,并展望其研究前景。

## 1 代谢组学简介

**1.1 代谢组学的起源与发展** 代谢组学作为系统生物学的重要组成部分,起源于 1970 年代<sup>[1]</sup>。1999 年, Nicholson 等<sup>[2]</sup>受到核磁共振(NMR)技术分析大鼠尿液这一实验研究的启发,最先提出代谢组的概念,认为代谢组学是生物体对病理生理或基因修饰等刺激产生的代谢物质动态应答的定量测定。2000 年 Fiehn 等<sup>[3]</sup>定义了代谢组学,认为代谢组学是对限定条件下的特定生物样品中所有代谢产物的定性和定量分析。

**1.2 代谢组学的主要研究层次、研究对象及研究方法** 目前,代谢组学的研究层次<sup>[4-5]</sup>主要分为靶标分析、代谢轮廓分析、代谢物指纹分析及代谢组学分析,相比较而言,代谢组学分析更加系统化、完整化。代谢组学利用先进的分析手段对生物单元,如生物体液、细胞或组织提取物中的一些小分子物质(相对分子质量 < 1 kDa)进行系统的测量和分析。同时结合大规模信息提取技术和多元变量处理技术,分析外源性物质及因素(如药物、食物、环境等)对生物体所产生的整体效应,认识机体的生理、病理状态。最后,结合模式识别和专家系统等分析方法确定生理病理状态下及外源性物质刺激引起的内源性代谢物组的变化规律,获得表征生物体在特定时间和环境下的整体功能状态与生物标志物(群)。

## 2 基于代谢组学的中药复方药效及作用机制研究

代谢组学技术的引入,为复方药效及作用机制研究提供了新思路和新方法,有助于科研得到更加全面、准确、动态的结果,促进了这一研究领域的发展。

**2.1 临床研究** 在临床应用方面,代谢组学能够实现对血液、尿液、粪便以及唾液、精液、眼泪等生物样品的检测,与传统检测手段相比,代谢组学技术具有非破坏性,能够更全面、更快速地得到检测结果,从

而提高患者的依从性。同时,代谢组学技术提供的动态分析结果,符合中药复方辨证论治的诊疗特点,能够更好地为临床服务。

林燕等<sup>[6]</sup>研究玉屏风颗粒对反复上呼吸道感染肺卫气虚证患者的药效作用机制,研究基于液质联用技术检测患者血浆,结果表明疾病组在治疗前的代谢谱和健康组存在明显不同,经玉屏风颗粒干预后其代谢谱向健康组回归;半胱氨酸、苏氨酸、焦谷氨酸和 L-蛋氨酸 4 种物质为潜在证候标志物,说明玉屏风颗粒对纠正患者氨基酸代谢紊乱有重要作用。崔志新等<sup>[7]</sup>通过 NMR 代谢组学技术考察参附注射液给药后心肺复苏患者尿液代谢物的改变,发现治疗组尿样中脯氨酸、亮氨酸、缬氨酸、葡萄糖水平平均上升,治疗组与对照组的代谢谱有明显差异,表明参附注射液联合常规治疗对心肺复苏患者具有明显的保护作用。施旭光等<sup>[8]</sup>将补中益气汤用于慢性浅表性胃炎脾气虚证患者的治疗,结合代谢组学技术研究发现脾气虚证患者存在着糖、脂质、氨基酸代谢和核酸代谢异常;研究共鉴定出甲基琥珀酸等 10 种生物标记物,说明其作用机制可能与提高机体能量代谢、调整肠道菌群代谢有关。毕建璐等<sup>[9]</sup>将补中益气丸用于健康气虚质患者并考察其血浆代谢产物的变化,发现其差异代谢产物主要与三羧酸循环相关,说明补中益气丸调节了气虚质的能量代谢异常;同时补中益气丸通过调节伽马氨基丁酸、磷脂酰胆碱和血氨浓度来改善疲劳与记忆力下降等症状。于晓红等<sup>[10]</sup>考察不稳定型心绞痛患者口服养心汤后血浆代谢物的变化,发现患者神经酰胺、甘氨酸、别胆酸、石胆酸及白三烯 B<sub>4</sub> 与健康志愿者有明显区别,说明神经酰胺等可能为不稳定型心绞痛的生物标记物。张开泰等<sup>[11]</sup>考察新血府逐瘀汤对冠心病心血瘀阻证患者小分子代谢谱的影响,发现乳酸、组氨酸、丙氨酸、葡萄糖、极低密度脂蛋白、亮氨酸、苏氨酸、柠檬酸等可能为冠心病心血瘀阻证的生物标记物;用药后患者糖类、脂肪、氨基酸等物质代谢回调,从而产生治疗作用。Liu 等<sup>[12]</sup>考察香附四物汤对原发性痛经患者的药效作用机制,发现其主要影响甘油磷脂代谢、脂类代谢和甾类激素生物合成,给药后各物质代谢回调到正常水平。

**2.2 药理学研究** 基于代谢组学的中药复方药效及作用机制研究是近年来的研究热点。研究内容不仅涉及传统经方的药效及作用机制分析,更涵盖了许多医院制剂及新药的开发;研究手段方面包含了整体研究与离体研究;样本检测也从传统的仅选取

血液、尿液样本,逐渐扩展到组织、组织液、生物膜等样品的检测分析。在整体研究方面,田俊生等<sup>[13]</sup>,耿放等<sup>[14]</sup>,GAO 等<sup>[15]</sup>,张宁等<sup>[16-17]</sup>分别采用抑郁大鼠模型及肝损伤动物模型探讨逍遥散作用机制,结果发现逍遥散对机体氨基酸代谢及能量代谢有回调作用,同时还可调节肠道菌群。陈阿丽等<sup>[18]</sup>,杨永霞等<sup>[19]</sup>,WANG 等<sup>[20]</sup>,YUE 等<sup>[21]</sup>,ZHANG 等<sup>[22]</sup>分别选取胰岛素抵抗大鼠模型、脑卒中大鼠模型及关节炎大鼠模型探讨黄连解毒汤药效机制,发现黄连解毒汤可以调控机体能量代谢,减轻肝损伤。陈磊等<sup>[23]</sup>,施旭光等<sup>[24-25]</sup>,ZHENG 等<sup>[26]</sup>等选取脾虚大鼠模型探讨补中益气汤的作用机制,结果表明补中益气汤可回调能量代谢及氨基酸代谢。蒋怀周等<sup>[27-29]</sup>、张娟等<sup>[30]</sup>基于代谢组学技术研究肝豆灵药效作用机制,研究发现其对 Wilson 病大鼠的能量代谢及氨基酸代谢有调节作用。黄美艳等<sup>[31]</sup>、李伟霞等<sup>[32]</sup>等分别选取血虚及血瘀动物模型研究佛手散的药效作用机制,结果表明其对模型动物的氨基酸代谢有调节作用。李慧等<sup>[33-34]</sup>研究表明正天丸可以调节神经细胞信息传递,提高疼痛阈值。刘志刚等<sup>[35-36]</sup>选取肺气虚型慢性阻塞性肺疾病大鼠模型探讨六味补气胶囊的药效作用机制,发现其对组胺、精胺、双氢神经酰胺等有回调作用。见表 1。

基于代谢组学的离体药理学研究具有实验期短、样本获得相对容易等特点,是近年来复方药理研究的新方向之一。袁娟娜等<sup>[67]</sup>研究表明香莲外洗液对白念珠菌体外生物膜具有抑制作用,主要涉及糖代谢、氨基酸代谢途径。查旭山等<sup>[68]</sup>研究发现中药复方银屑 1 号能有效降低羟基苯乙酸、胆固醇、脱氧次黄苷含量,增高甘油磷酸胆碱、碘化酪氨酸、醛固酮和 7-去氢胆固醇的含量。

基于代谢组学技术特点,将其引入中药复方的研究中,既能够从整体观角度考察中药复方的疗效,又能从生物标记物及代谢通路层面考察中药复方的作用机制,与传统研究手段相比较,代谢组学技术更适合中药复方的药效及作用机制研究。

### 3 基于代谢组学的中药复方安全性研究

用药安全一直是药物研究的重要问题,近年来随着中药复方在世界范围内的广泛应用,其安全性尤其含有有毒中药复方的用药安全问题更引起了极大的关注和重视。科学地阐释复方安全性问题将直接影响中医药的应用及推广。代谢组学技术能够动态监测机体的生理、病理变化,能够及时发现毒性物质及毒性规律,在监测毒性反应方面发挥了重要

作用。

WANG 等<sup>[69]</sup>基于核磁共振技术选用正常大鼠为动物模型,考察朱砂安神丸中朱砂的毒性作用,研究表明与单独应用朱砂相比,复方条件下可有效降低朱砂毒性,发挥其药理作用,同时调节牛磺酸、肌酐含量。Xu 等<sup>[70]</sup>和 Wang 等<sup>[71]</sup>均选用正常大鼠为动物模型,考察牛黄解毒片中雄黄的毒性作用,研究表明牛黄解毒片能调节胆碱代谢、能量代谢及氨基酸代谢,调节肠道菌群,显著降低雄黄毒性。何家乐等<sup>[72]</sup>、赵佳伟等<sup>[73]</sup>研究发现,参附合并组与合煎组相比,泛醌、马尿酸的含量下降,甲硫氨酸含量上升,泛醌、泛酸、核黄素、甲硫氨酸等可能通过抗氧化方式来减轻附子的毒性;同时发现柠檬酸、谷胱甘肽、磷脂酰胆碱、尿酸可作为心脏毒性的潜在标记物。李莹等<sup>[74]</sup>基于代谢组学技术,采用心肌缺血-再灌注损伤大鼠心肌细胞,研究四逆汤中附子-甘草配伍的减毒增效机制,结果表明二者配伍是通过调节糖酵解、脂质代谢和三羧酸循环,同时调节氨基酸代谢中氮的代谢来发挥减毒机制。

### 4 基于代谢组学的中药复方配伍研究及其他

复方配伍是中医药理论体系的重要组成部分,基于代谢组学技术对中药复方配伍进行生物学表征,可以逐层明晰复方配伍的作用机制<sup>[75]</sup>。此外,中药复方成分复杂,其药物组成、各药效组分含量及复方中各单味药的品种、产地及炮制条件均对复方的有效成分含量有重要影响。

施旭光等<sup>[76]</sup>基于代谢组学技术比较不同配伍条件下补中益气汤的药效作用机制,结果发现与升柴加剂量组、去升麻柴胡组相比,补中益气汤原方药效作用最强,通过调节能量代谢、糖代谢及氨基酸代谢等途径改善脾气虚证。孙慧敏等<sup>[77]</sup>应用<sup>1</sup>H-NMR 技术比较红柴胡和北柴胡分别配伍制备逍遥散后的药效物质基础差别,研究共指认代谢产物 19 种,与含红柴胡的逍遥散相比,北柴胡配伍后苏氨酸、丙氨酸、琥珀酸、谷氨酰胺含量相对更高,牛磺酸、果糖、蔗糖含量较低。

中药复方成分复杂,不同炮制方法对复方中各单味药药效及整个复方药效的发挥均有显著影响。陈志敏等<sup>[78-79]</sup>基于代谢组学技术,研究发现二神丸的药效作用机制为调节能量代谢、氨基酸代谢等代谢途径,且盐炙补骨脂配伍麸煨肉豆蔻时药效最佳。李艺等<sup>[80]</sup>基于<sup>1</sup>H-NMR 代谢组学技术比较龟龄集中细辛在不同炮制条件下药效物质基础的差异,结果与生品相比,细辛醋制后部分化学成分的含量有所

表 1 基于代谢组学的中药复方药效及作用机制药理研究

Table 1 Application of metabonomics in pharmacological research on efficacy and mechanism of Chinese medicine compound

No.	复方	动物模型	样品	仪器	结果	文献
1	血府逐瘀汤	高血脂症大鼠模型	血浆	<sup>1</sup> H-NMR	下调酮体、糖蛋白含量,上调谷胱甘肽含量	[37]
2	消癌解毒方	W256 移植瘤大鼠模型	血浆	GC-MS	干预后色氨酸、赖氨酸回升;酪氨酸含量降低	[38]
3	心可舒	心肌梗塞大鼠模型	血浆	UPLC-Q-TOF/MS	调节氨基酸代谢、嘌呤代谢	[39]
4	香附四物汤	痛经综合症大鼠模型	血浆	UPLC-Q-TOF/MS	回调溶血磷脂,调节磷脂代谢	[40]
5	二至丸	急性肝损伤大鼠模型	血浆	RRLC-Q-TOF/MS	影响甘油磷脂代谢及甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸代谢	[41]
6	麻杏石甘汤	哮喘豚鼠模型	血浆	HPLC-MS/MS	花生四烯酸,9,10-DHOME 和前列腺素 E <sub>2</sub> 回调	[42]
7	大黄灵仙胶囊	胆石病兔模型	血浆	<sup>1</sup> H-NMR	降低低密度脂蛋白、谷氨酰胺、苹果酸、丙氨酸和甘油含量,提高胆碱、甘氨酸、牛磺酸含量	[43-44]
8	当归四逆汤	正常小鼠	血浆	<sup>1</sup> H-NMR	通过调节脂质代谢、能量代谢和氨基酸代谢影响血小板聚集功能和组织因子、纤维蛋白酶的表达	[45]
9	复方柴归方	慢性温和不可预知应激大鼠模型	血清	<sup>1</sup> H-NMR	调节神经内分泌功能以及糖代谢、氨基酸代谢、胆碱代谢等	[46]
10	桂枝煎剂	慢性心肌缺血大鼠模型	血清	<sup>1</sup> H-NMR	可降低慢性心肌损伤程度	[47]
11	气滞胃痛颗粒	反流性胃炎大鼠模型	血清	HPLC-MS/MS	影响体内色氨酸、苯丙氨酸及鞘磷脂代谢	[48]
12	香砂六君丸	糖尿病胃轻瘫大鼠模型	血清	GC-MS	影响 D-阿糖醇、草氨酸含量,对氨基酸代谢有调节作用	[49]
13	左归丸	正常大鼠	血清	<sup>1</sup> H-NMR	机体代谢机能提高;影响丙酮酸、乳酸、低密度脂蛋白和乙酸乙酯等物质含量	[50]
14	四逆散	急性肝损伤大鼠模型	血清	UPLC-MS/MS	调节氨基酸代谢、脂代谢、胆汁酸代谢及氧化-抗氧化作用平衡	[51]
15	温心方	心气虚大鼠模型	血清	UPLC-MS	调节糖酵解、糖异生、不饱和脂肪酸代谢、饱和脂肪酸代谢、嘌呤代谢	[52]
16	丹蛭降糖胶囊	2 型糖尿病大鼠模型	尿液	UPLC-Q-TOF/MS	降低模型动物血糖,修复胰岛细胞	[53]
17	通络醒脑泡腾片	Alβ <sub>25-35</sub> 海马注射痴呆大鼠模型	尿液	UFLC-MS	对吡哆-5,6-酮,4-羟基苯基丙酮酸,皮质醇和 3-硫代乳酸起回调作用	[54]
18	小儿腹泻外敷散	腹泻大鼠模型	尿液	UPLC-Q-TOF/MS	确定生物标记物马尿酸,柠檬酸,α-酮戊二酸,2-氨基苯甲酸,L-瓜氨酸,N-乙酰-5-羟色胺	[55]
19	柴归方(超临界 CO <sub>2</sub> 提取物)	抑郁大鼠模型	尿液	<sup>1</sup> H-NMR	甘氨酸,丙酮酸,醋酸,琥珀酸,2-氧化戊二酸和柠檬酸含量回调	[56]
20	下淤血汤	肝纤维化大鼠模型	尿液	GC-MS	调节能量代谢、微生物群落代谢、氨基酸代谢、脂肪酸代谢	[57]
21	解毒祛瘀滋阴方	系统性红斑狼疮小鼠模型	尿液、血清	HPLC-Q-TOF/MS	多维修复失衡的甘氨酸、苯丙氨酸和色氨酸代谢通路。调节不饱和脂肪酸代谢。	[58-59]
22	双黄连口服液	角叉菜胶致足肿胀大鼠模型	尿液、血清	<sup>1</sup> H-NMR	调节脂质和糖代谢失衡,调节肠道菌群	[60]
23	清伙灵	积滞化热大鼠模型	尿液、血清	<sup>1</sup> H-NMR	改善脂质和糖代谢失衡,调节肠道菌群	[61]
24	疏肝健脾方	肝纤维化大鼠模型	尿液、肝脏组织	GC-TOF/MS	调节能量代谢、嘧啶合成代谢、氨基酸代谢	[62-63]
25	清热降压胶囊	自发性高血压大鼠模型	海马组织	<sup>1</sup> H-NMR	改善二甲基甘氨酸、甘油磷酸胆碱、醛固酮和去甲肾上腺素代谢	[64]
26	平肝方药	高血压大鼠模型	额叶组织	<sup>1</sup> H-NMR	葡萄糖、半乳糖、多巴胺和琥珀酸回调	[65]
27	仙味保金方	过敏性支气管哮喘家兔模型	支气管肺泡灌洗液	GC-TOF/MS	回调甘氨酸、天冬氨酸、十四酸、半乳糖	[66]

升高;与米醋制细辛相比,老陈醋制细辛中亮氨酸、丙氨酸、乳酸等物质的含量发生变化,表明米醋制细辛与老陈醋制细辛的代谢产物存在显著差异。此外,那丽丹等<sup>[81]</sup>基于<sup>1</sup>H-NMR 代谢组学技术对不同厂家生产的阿胶进行质量比较,发现亮氨酸、羟脯氨酸、精氨酸等氨基酸含量有所差异,提示代谢组学技术为阿胶化学成分的差异比较提供了新方法 & 新思路。

## 5 讨论

将代谢组学技术应用于中药复方研究中,有利于中医诊疗体系“病-证-方”科学内涵的阐释,促进了中医药的现代化,更加快了中医药的国际化进程。但在实际应用过程中,仍不可避免地存在一些问题。一方面,受限于科学技术水平及代谢组学的发展现状,想要实现对机体全部小分子代谢物的鉴定及分析仍存在困难;而且代谢组学应用过程中的一些关键步骤及技术仍未得到规范,实验条件的不同及人为因素都会给研究结果带来一定偏差。另一方面,现阶段针对复方的代谢组学研究仍多限于或止步于药理研究,不能很好地将药理研究与临床研究相结合,药理学研究成果尚不能很好地为临床服务,存在一定局限性。因此,笔者认为,想要将代谢组学工具化,不仅需要规范和强化研究人员自身实验操作技能,更要注重各研究团队及各学科领域间的交流,同时加强国际研讨与合作,相信随着科技的发展及研究人员的共同努力,代谢组学技术一定会不断完善,并在中医药研究领域,尤其中药复方的研究中发挥重要作用。

### [参考文献]

[ 1 ] Devaux P G, Horning M G, Hill R M, et al. *O*-benzoyloximes: derivatives for the study of ketosteroids by gas chromatography. Application to urinary steroids of the newborn human [ J ]. *Anal Biochem*, 1971, 41 ( 1 ): 70-82.

[ 2 ] Nicholson J K, Lindon J C, Holmes E. ‘Metabonomics’: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [ J ]. *Xenobiotica*, 1999, 29 ( 11 ): 1181-1189.

[ 3 ] Fiehn O, Kopka J, Dormann P, et al. Metabolite profiling for plant functional genomics [ J ]. *Nat Biotechnol*, 2000, 18 ( 11 ): 1157-1161.

[ 4 ] Fiehn O. Metabolomics-the link between genotypes and phenotypes [ J ]. *Plant Mol Biol*, 2002, 48 ( 1/2 ): 155-171.

[ 5 ] Taylor J, King R D, Altmann T, et al. Application of metabolomics to plant genotype discrimination using statistics and machine learning [ J ]. *Bioinformatics*, 2002, 18 ( 2 ): 241-248.

[ 6 ] 林燕,王亚利,王鑫国,等.反复上呼吸道感染肺卫气虚证的血浆代谢组学特征及玉屏风颗粒干预的临床疗效 [ J ]. *中医杂志*, 2015, 56 ( 15 ): 1302-1306.

[ 7 ] 崔志新,陈伟杰,张淑姬,等.基于 NMR 代谢组学的参附注射液的心肺复苏保护作用研究 [ J ]. *河北医学*, 2015, 21 ( 3 ): 357-359.

[ 8 ] 施旭光,邹忠杰,吴美音,等.补中益气汤治疗慢性浅表性胃炎脾气虚证的代谢组学研究 [ J ]. *广州中医药大学学报*, 2014, 31 ( 4 ): 504-509.

[ 9 ] 毕建璐,严美花,陈洁瑜,等.补中益气丸干预健康气虚质人群的血浆代谢组学研究 [ J ]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39 ( 8 ): 1124-1127.

[ 10 ] 于晓红,周亚滨,孙静,等.养心汤对不稳定型心绞痛患者血浆代谢组学的影响 [ J ]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33 ( 2 ): 191-198.

[ 11 ] 张开泰,吉中强,纪文岩.新血府逐瘀汤对冠心病心血瘀阻证病人血浆小分子代谢产物代谢谱的影响 [ J ]. *青岛大学医学院学报*, 2013, 49 ( 3 ): 237-239, 242.

[ 12 ] LIU P, DUAN J, WANG P, et al. Biomarkers of primary dysmenorrhea and herbal formula intervention: an exploratory metabolomics study of blood plasma and urine [ J ]. *Mol Biosyst*, 2013, 9 ( 1 ): 77-87.

[ 13 ] 田俊生,左亚妹,孙海峰,等. GC-MS 代谢组学分析逍遥散干预抑郁模型大鼠盲肠代谢组的变化规律 [ J ]. *中草药*, 2015, 46 ( 13 ): 1931-1936.

[ 14 ] 耿放,张宁,方衡,等.逍遥散对急性肝损伤大鼠模型保护作用的代谢组学研究 [ J ]. *中药材*, 2014, 37 ( 2 ): 275-279.

[ 15 ] GAO X X, CUI J, ZHENG X Y, et al. An investigation of the anti-depressant action of Xiaoyaosan in rats using ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry combined with metabolomics [ J ]. *Phytother Res*, 2013, 27 ( 7 ): 1074-1085.

[ 16 ] 张宁,方衡,王雪,等.逍遥散对实验性肝纤维化大鼠模型干预作用的代谢组学研究 [ J ]. *药物分析杂志*, 2014, 34 ( 4 ): 588-594.

[ 17 ] 张宁,杨祎楠,刘海洋,等.逍遥散干预肝损伤小鼠的代谢组学研究 [ J ]. *中成药*, 2014, 36 ( 1 ): 171-175.

[ 18 ] 陈阿丽,杨永霞,李蔷薇.基于 NMR 代谢组学研究黄连解毒汤对胰岛素抵抗大鼠胰腺功能组织提取液的影响 [ J ]. *中国抗生素杂志*, 2015, 40 ( 10 ): 780-784.

[ 19 ] 杨永霞,王琳琳,郑凌云,等.基于核磁共振氢谱代谢组学研究黄连解毒汤对胰岛素抵抗大鼠棕色脂肪组织代谢组的影响 [ J ]. *高等学校化学学报*, 2014, 35 ( 9 ): 1883-1888.

[ 20 ] WANG P R, WANG J S, YANG M H, et al. Neuroprotective effects of Huang-Lian-Jie-Du-Decoction on ischemic stroke rats revealed by <sup>1</sup>H-NMR metabolomics approach [ J ]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 88: 106-116.

- [21] YUE R, ZHAO L, HU Y, et al. Rapid-resolution liquid chromatography TOF-MS for urine metabolomic analysis of collagen-induced arthritis in rats and its applications [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(2):465-475.
- [22] ZHANG H, FU P, KE B, et al. Metabolomic analysis of biochemical changes in the plasma and urine of collagen-induced arthritis in rats after treatment with Huang-Lian-Jie-Du-Tan [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(1):55-64.
- [23] 陈磊, 向欢, 邢婕, 等. 补中益气汤干预脾虚证模型大鼠脾脏<sup>1</sup>H-NMR代谢组学机制研究[J]. *药学学报*, 2014, 49(9):1320-1325.
- [24] 施旭光, 黄曼婷, 王闽予, 等. 补中益气汤治疗脾气虚证的血清代谢组学研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2013, 30(6):860-863.
- [25] 施旭光, 吴美音, 王闽予, 等. 脾气虚证大鼠尿液代谢组学异常及补中益气汤干预作用的研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2013, 24(6):552-554.
- [26] ZHENG X F, TIAN J, LIU P, et al. Analysis of the restorative effect of Bu-zhong-yi-qi-tang in the spleen-qi deficiency rat model using <sup>1</sup>H-NMR-based metabolomics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(2):912-920.
- [27] 蒋怀周, 王键, 许晶晶, 等. 肝豆灵干预铜负荷大鼠肾损伤的代谢组学研究[J]. *云南中医学院学报*, 2015, 38(6):8-12.
- [28] 蒋怀周, 危阳洋, 蒋昭雨, 等. 肝豆灵干预 Wilson 病模型大鼠 NMR 代谢组学研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2014, 16(9):37-40.
- [29] 蒋怀周, 王键, 董继扬, 等. 代谢组学技术比较肝豆灵片与青霉胺的排铜机制[J]. *中成药*, 2016, 38(1):12-18.
- [30] 张娟, 鲍远程, 谢道俊, 等. 肝豆灵对铜负荷大鼠肝纤维化血清代谢组学的影响[J]. *中医杂志*, 2014, 55(3):232-237.
- [31] 黄美艳, 唐于平, 李伟霞, 等. 采用代谢组学策略研究佛手散对急性血瘀大鼠的活血化瘀作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(20):3576-3582.
- [32] 李伟霞, 黄美艳, 唐于平, 等. 基于代谢组学研究佛手散对血虚小鼠的养血补血作用机制[J]. *药学学报*, 2013, 48(8):1301-1306.
- [33] 李慧, 吴艳华, 陈宝田, 等. 正天丸对偏头痛大鼠尿液 5-HIAA 和 PEA 的影响[J]. *山东中医药大学学报*, 2015, 39(5):450-452.
- [34] 李慧, 吴艳华, 陈宝田, 等. 正天丸对偏头痛大鼠的血浆代谢组学研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2014, 38(9):1046-1049.
- [35] 刘志刚, 李泽庚, 徐彬, 等. 六味补气胶囊对肺气虚慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺组织代谢物及代谢特征标志物影响代谢组学随机平行对照研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2015, 29(9):134-139.
- [36] 刘志刚, 李泽庚, 彭波, 等. 肺气虚型慢性阻塞性肺疾病大鼠模型及其中药干预的血浆代谢组学研究[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(3):793-797.
- [37] SONG X, WANG J, WANG P, et al. <sup>1</sup>H-NMR-based metabolomics approach to evaluate the effect of Xue-Fu-Zhu-Yu decoction on hyperlipidemia rats induced by high-fat diet [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, doi:10.1016/j.jpba.2013.02.014.
- [38] 杨静, 陈海彬, 周红光, 等. 消癌解毒方干预 W256 移植瘤大鼠的血浆代谢组学分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(23):77-82.
- [39] LIU Y T, JIA H M, CHANG X, et al. Metabolic pathways involved in Xin-Ke-Shu protecting against myocardial infarction in rats using ultra high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 90:35-44.
- [40] LIU P, DUAN J A, GUO J M, et al. Plasma metabolic profiling of normal and dysmenorrhea syndrome rats and the effects of Xiang-Fu-Si-Wu Decoction intervention [J]. *Pharma Biol*, 2014, 52(5):603-613.
- [41] 姚卫峰, 蒋叶娟, 蔡秀江, 等. 二至丸对四氯化碳致大鼠急性肝损伤血浆代谢组学研究[J]. *中国药理学杂志*, 2013, 48(10):808-813.
- [42] 张启云, 李冰涛, 李文宏, 等. 麻杏石甘汤对哮喘豚鼠的血浆代谢组学研究[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(1):12-15.
- [43] 俞渊, 唐乾利, 黄欣, 等. 大黄灵仙胶囊防治兔胆石病的代谢组学及超微病理研究[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(11):3359-3362.
- [44] 唐乾利, 黄欣, 俞渊, 等. 兔胆石症的代谢组学特征及大黄灵仙胶囊的干预作用[C]. 北京: 中华中医药学会学术年会, 2013.
- [45] 郑华, 秦霞, 宋慧, 等. 基于<sup>1</sup>H-NMR的当归四逆汤抗凝血作用的代谢组学研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(20):4088-4093.
- [46] 陈磊, 刘欢, 陈建丽, 等. 基于神经内分泌激素和代谢组学关联分析的复方柴胡方抗抑郁作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(20):4080-4087.
- [47] 刘镠, 韩林涛, 薛大权, 等. 基于核磁共振代谢组学法检测灌服桂枝煎剂大鼠的血清代谢物[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(18):80-84.
- [48] 于婷, 王帅, 孟宪生, 等. 气滞胃痛颗粒防治反流性胃炎的药效及作用机制初步研究[J]. *中药材*, 2015, 38(9):1933-1936.
- [49] 冯小可, 刘佳莅, 王岚, 等. 香砂六君丸对糖尿病胃轻瘫大鼠的血清代谢组学研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(23):87-91.
- [50] 王颖莉, 李亚妮, 许凯霞, 等. 左归丸对大鼠血清代谢物质组影响的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(23):121-125.
- [51] 杨丽娜, 温静, 孙毅, 等. 四逆散抗肝损伤作用的大鼠

- 血清 UPLC-MS/MS 代谢组学研究[J]. 药学学报, 2014, 49(3):368-373.
- [52] WANG X, WANG Q, ZHANG A, et al. Metabolomics study of intervention effects of Wen-Xin-Formula using ultra high-performance liquid chromatography /mass spectrometry coupled with pattern recognition approach [J]. J Pharm Biomed Anal, 2013, 74:22-30.
- [53] 高家荣, 庄星星, 魏良兵, 等. 基于 UPLC/QTOF-MS 技术的丹蛭降糖胶囊在 2 型糖尿病大鼠体内尿液代谢组学研究[J]. 中草药, 2015, 46(14):2096-2103.
- [54] 魏江平, 张荫杰, 马云桐, 等. 通络醒脑泡腾片抗痴呆的尿液代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(16):3287-3292.
- [55] 陈思伟, 陈云明, 刘莉, 等. 基于 UPLC/Q-TOF-MS 的“小儿腹泻外敷散”敷脐治疗腹泻大鼠的尿液代谢组学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(21):127-131.
- [56] 陈磊, 郑晓芬, 高晓霞, 等. 代谢组学研究复方柴归方超临界 CO<sub>2</sub> 提取物抗抑郁作用及其机制[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(14):2744-2750.
- [57] GOU X J, TAO Q, FENG Q, et al. Urinary metabolomics characterization of liver fibrosis induced by CCl<sub>4</sub> in rats and intervention effects of Xia Yu Xue Decoction[J]. J Pharm Biomed Anal, 2013, 74:62-65.
- [58] 胡金波, 谷恒存, 丁志山, 等. 解毒祛瘀滋阴方治疗系统性红斑狼疮小鼠的代谢组学研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(1):60-65.
- [59] 胡金波, 谷恒存, 丁志山, 等. 基于 HPLC-Q-TOF/MS 的代谢组学方法用于解毒祛瘀滋阴方对系统性红斑狼疮干预作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21):3747-3752.
- [60] 邹忠杰, 龚梦卿, 王淑美, 等. 双黄连口服液抗炎作用的代谢组学研究[J]. 中成药, 2013, 35(1):15-19.
- [61] 刘梅森, 林汉卿, 李钟, 等. 清伏灵对大鼠积滞化热证干预作用的代谢组学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5):118-122.
- [62] 姜辉, 吴芙蓉, 高家荣, 等. 疏肝健脾方对 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化大鼠尿液代谢组学的影响[J]. 中成药, 2014, 36(12):2457-2462.
- [63] 高家荣, 陈金锋, 姜辉, 等. 疏肝健脾方对四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠肝脏代谢组学的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(11):961-966.
- [64] 蒋海强, 聂磊, 李运伦, 等. 清热降压胶囊干预 SHR 海马区组织代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1):134-139.
- [65] 解君, 蒋海强, 李运伦. 基于<sup>1</sup>H-NMR 代谢组学分析研究平肝方药对高血压大鼠大脑额叶皮质区的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(5):935-941.
- [66] 陈馨馨, 李友林. 仙味保金方治疗过敏性支气管哮喘模型家兔的支气管肺泡灌洗液代谢组学研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(10):2098-2100.
- [67] 袁娟娜, 范瑞强, 谢婷, 等. 香莲方对白念珠菌生物膜体外模型的影响及代谢组学研究[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2015, 22(3):179-184.
- [68] 查旭山, 王键旋, 齐庆, 等. 中药复方银屑 1 号对 HaCaT 细胞影响的代谢组学分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(9):36-40.
- [69] WANG H F, BAI J, CHEN G, et al. A metabolic profiling analysis of the acute hepatotoxicity and nephrotoxicity of Zhusha Anshen Wan compared with cinnabar in rats using <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 146(2):572-580.
- [70] XU W, WANG H, CHEN G, et al. <sup>1</sup>H-NMR-based metabolomics study on the toxicity alleviation effect of other traditional Chinese medicines in Niuhuang Jiedu tablet to realgar (As<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(1):88-98.
- [71] WANG H F, BAI J, CHEN G, et al. A metabolic profiling analysis of the acute toxicological effects of the realgar (As<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) combined with other herbs in Niuhuang Jiedu Tablet using <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(3):771-781.
- [72] 何家乐, 赵佳伟, 马增春, 等. 基于代谢组学技术研究参附配伍对大鼠心脏毒性的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14):2743-2747.
- [73] 赵佳伟, 何家乐, 马增春, 等. 参附配伍减毒作用的尿液代谢组学研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1):1-5.
- [74] 李莹, 傅超美, 任波, 等. 基于 MI-R1 大鼠心肌细胞代谢组学研究四逆汤中附子配伍甘草解毒增效机制[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(16):3166-3171.
- [75] 贾伟. 医学代谢组学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2011:35.
- [76] 施旭光, 吴美音, 黄曼婷, 等. 基于代谢组学的补中益气汤“益气升阳”配伍机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(1):103-106.
- [77] 孙慧敏, 邢婕, 李震宇, 等. 含红、北柴胡的逍遥散的<sup>1</sup>H-NMR 代谢组学差异研究[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(5):363-367.
- [78] 陈志敏, 胡昌江, 熊瑞, 等. “二神丸”中补骨脂、肉豆蔻炮制前后对脾肾阳虚泄泻大鼠血清代谢组学的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(7):1400-1403.
- [79] 陈志敏, 崔园园, 张美, 等. 基于尿液代谢组学的二神丸中补骨脂、肉豆蔻炮制增效作用的机理研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(6):731-734.
- [80] 李艺, 范玛莉, 邢婕, 等. 龟龄集中细辛特殊炮制工艺的代谢组学研究[J]. 中草药, 2015, 46(16):2385-2393.
- [81] 那丽丹, 陈建丽, 秦雪梅, 等. 基于<sup>1</sup>H-NMR 代谢组学的阿胶化学成分差异性分析方法初探[J]. 中草药, 2015, 46(17):2573-2579.

[责任编辑 刘德文]