

代谢组学在中医药研究中的应用进展

高鹏飞¹, 刘卫红¹, 吴俊珠¹, 尹爱武², 刘光明^{1*}

(1. 大理学院药学院, 云南 大理 671000; 2. 湖南科技学院生命科学与化学工程系, 湖南 永州 425100)

[摘要] **目的:**介绍近年来代谢组学在中医药研究中的应用。**方法:**通过检索中国知网数据库近年来代谢组学在中医药研究中应用的文献 32 篇, 对该领域进行总结归纳。**结果:**代谢组学能够揭示中医药治疗疾病过程中生物体系内所发生的代谢物的变化和代谢通路及途径的改变, 强调从整体角度研究生物体的功能水平, 与中医理论的“整体观”相一致, 符合中医药多组分、多靶点、整体综合效应的特点。广泛应用中医证候、经络与针刺、中药药效、作用机制和物质基础以及中药安全性评价等领域。在中医药研究中应用代谢组学的方法, 应进一步提高分析测定的水平、将适用的分析技术进行整合, 实现多种化合物的同时检测; 完善代谢组学数据库的建设; 加强代谢组学研究中的数据处理与分析的整合, 满足其高通量、大规模的数据处理要求。**结论:**代谢组学应用于中医药研究具有广阔的前景。

[关键词] 代谢组学; 中医证候; 经络与针刺; 作用机制; 安全评价

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0284-05

[DOI] CNKI:11-3495/R. 20110906. 1106. 001 **[网络出版时间]** 2011-09-06 11:06

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110906.1106.001.html>

Application Progress of Metabonomics in Study of Traditional Chinese Medicine

GAO Peng-fei¹, LIU Wei-hong¹, WU Jun-zhu¹, YIN Ai-wu², LIU Guang-ming^{1*}

(1. School of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, China;

2. Department of Life Science and Chemistry, Hunan University of Science and Engineering, Yongzhou 425100, China)

[Abstract] **Objective:** To summarize the application progress of metabonomics in study of traditional Chinese medicine (TCM). **Method:** Literature about application of metabonomics in the study of TCM in recent years was reviewed. **Result:** Metabonomics could reveal the changes of metabolites and metabolic pathway in the biological systems when using TCM to cure diseases. It laid stress on the studying the function level of organism in an overall perspective, which was in accord with the TCM theory of viewing human body as the unity and similar to its characteristics of multiple – components and targets and whole, combined effects also. It was widely used in the research of TCM syndromes, meridians and acupuncture, effect, mechanism, material basis and safety evaluation of TCM. When metabonomics was used to study TCM, it was important to raise further analysis and determination standards and to integrate useful analysis technology to make simultaneous detection of various chemicals coming true. Metabonomics database should be perfected also. It was vital to enhance the intergration of data processing and analysising to meet the high throughput and mass requirement in the study of metabonomics. **Conclusion:** Metabonomics has a vast potential for future application in the research of TCM.

[Key words] metabonomics; TCM symptoms; meridians and acupuncture; mechanism; safety evaluation traditional Chinese medicine

[收稿日期] 20110420(002)

[基金项目] 大理学院博士科研启动项目 (KYBS200913)

[第一作者] 高鹏飞, 博士, 工程师, 从事药物新剂型研究, Tel:0872-2257413, E-mail: gpf1113@126.com

[通讯作者] * 刘光明, 教授, 从事天然产物研究与开发, Tel:0872-2257390, E-mail: lgm888999@ yahoo.com.cn

代谢组学^[1-2]是继基因组学、转录组学、蛋白质组学后系统生物学的另一重要研究领域,因其与药物药效及毒性的筛选和评价、作用机制研究和合理治疗用药等均密切相关,在药学研究中受到普遍重视^[3]。将代谢组学应用到中医药研究,可以通过观察中医药治疗所引起的内源性代谢物的变化,寻找其与体内生化过程和状态变化的相关性,进而探究其作用机制,为解决中医药的整体效应和物质基础提供新思路和新方法。

1 中医证候

1.1 肝郁证 徐舒等^[4]采用“肝郁证”大鼠模型,运用¹H-NMR技术和主成分分析(PCA)、偏最小二乘-判别分析(PLS-DA)对大鼠血清进行代谢组学检测分析。结果表明,与对照组相比,模型组血浆中葡萄糖和肌酸的含量明显偏高,而3-羟基丁酸、谷氨酰胺、磷脂酰胆碱、磷酸胆碱和不饱和脂肪酸的含量明显偏低,说明肝郁证模型与对照组大鼠血清代谢组分存在明显差异,这些差异小分子物质构成“肝郁证”的代谢标志物群,成为肝郁证代谢水平的物质基础。

王伟明等^[5]建立大鼠肝气郁结证模型,运用¹H-NMR和PCA与PLS-DA技术,观察与分析大鼠尿液小分子代谢物组的差异性变化谱。结果成功区分了模型组与正常组大鼠的尿液,初步得到其证型的代谢表型与差异性代谢物;与正常组相比,模型组大鼠尿液马尿酸、 α -酮戊二酸、柠檬酸、异柠檬酸和乌头酸的含量降低,肌酸酐、丙酮、乙酸、肌酸、烟酸和5-羟(基)吲哚-3-乙酸的谱峰相对积分面积明显增高,在尿液中的含量显著升高。说明通过尿液代谢组学的变化可以反映大鼠的生理病理基础,有助于阐述肝气郁结证的生物学本质。

罗和古等^[6]采用¹H-NMR结合PCA方法,通过研究慢性束缚应激大鼠(肝郁脾虚模型)的血浆代谢表型改变,研究肝郁脾虚证候的生物学本质。大鼠血浆¹H-NMR谱的主成分分析显示,各组动物代谢谱各不相同,与已知应激状态下动物体内代谢的调节过程及结果相一致。正常组与模型组相比,醋酸、乳酸、酪氨酸、低密度脂蛋白和 3.44×10^{-6} 的未知化合物的谱峰峰形改变较为明显。这些发生改变的代谢物可以作为肝郁脾虚证的生物标志物做进一步研究。

1.2 高血压病阴虚阳亢证 范群丽等^[7]选取阴虚阳亢证、肝火亢盛证和痰湿壅盛证的原发性高血压病患者,应用气相色谱-飞行时间质谱(GC-TOF-MS)测定阴虚阳亢证与健康人、阴虚阳亢证与其他证型患者的血清内小分子,采用PCA和PLS-DA方法研究中医证型的组间差异并鉴定差异化合物。结果发现不但可以区分高血压病阴虚阳亢证与健康人群,还显示阴虚阳亢证病人体内绝大部分小分子水平显著低于健康组及其他证型($P < 0.05$)。这说明高血压病阴虚阳亢证病人体内小分子类物质基础明显不同于其他证型。

蒋海强等^[8]采用¹H-NMR结合PCA方法研究高血压病肝阳上亢证患者和健康志愿者的血液成分谱差异,寻找可能的生物标记物,结果显示,¹H-NMR谱数据可以在得分图实

现分类,与健康志愿者相比,患者机体相关代谢发生显著变化,体内部分氨基酸代谢和葡萄糖代谢明显异于健康志愿者,这可以为高血压病肝阳上亢证的证候本质和诊断该类病证提供科学依据。

1.3 冠心病

1.3.1 心血瘀阻证 简维雄等^[9]利用GC-MS结合PCA与PLS-DA综合分析冠心病(CHD)心血瘀阻证的代谢途径。结果发现,花生四烯酸、硬脂酸、乳酸、尿素、柠檬酸、 β -羟基丁酸、油酸、葡萄糖、丙氨酸为CHD心血瘀阻证患者的血浆代谢产物谱;CHD心血瘀阻证与脂质代谢、糖代谢相关,同时也与缺氧、剧痛引起的应激相关。这为探讨心血瘀阻证的病理生理学基础、阐明其生物学本质提供了新思路。

1.3.2 心绞痛中医证型 张红栓等^[10]对冠心病心绞痛痰浊证和血瘀证患者的血浆代谢产物采用¹H-NMR检测,利用PCA与PLS-DA处理图谱数据,研究其代谢物图谱的差异。结果显示,痰浊证患者和血瘀证患者血浆样本代谢物差异显著,痰浊证组乳酸、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白、脂类化合物、酮体、葡萄糖、半乳糖、*N*-乙酰糖蛋白、天门冬氨酸、异亮氨酸、谷氨酰胺、白蛋白赖氨酸的含量高于血瘀证组,而丙氨酸、高密度脂蛋白、不饱和脂肪酸、丙氨酸、瓜氨酸、精氨酸、脯氨酸的含量低于血瘀证组。说明两组血浆样本的¹H-NMR代谢物图谱存在差异,可以从中找出特异的标志性代谢物,在一定程度上区分冠心病心绞痛的不同中医证型。

1.4 肾虚证 高岗等^[11]应用¹H-NMR结合PCA研究肾虚证大鼠和空白对照大鼠的尿液成分谱差异。结果显示,两组大鼠的数据可以在得分图实现分类,与对照组比较肾虚组大鼠相关代谢发生显著变化,乳酸代谢发生堆积;二甲胺的含量增加,天冬氨酸、牛磺酸、马尿酸和肌氨酸等的相对积分面积明显下降;琥珀酸和柠檬酸含量降低。本研究为中医的肾虚证和该类疾病临床诊治的研究提供了有价值的证据。

孙永宁等^[12]利用GC-MS和PCA研究糖尿病肾阴虚证模型大鼠尿液的代谢组学变化,结果发现:与正常组比较,模型组大鼠的尿液中的甘氨酸、琥珀酸含量显著升高($P < 0.05$),十六烷酸、胆固醇含量显著下降($P < 0.05$)。这说明模型大鼠的尿液代谢谱发生了明显变化,为进一步的糖尿病肾阴虚证研究提供了依据。

2 经络与针刺

谢潇侠等^[13]利用大鼠帕金森病模型,头针组选取“百会”旁“舞蹈震颤麻痹区”埋线,探讨头皮针埋线治疗帕金森病的作用机制。结果提示,模型大鼠脑组织中丙二醛(MDA)的含量显著降低($P < 0.01$)、一氧化氮(NO)的含量显著增加($P < 0.01$),超氧化物歧化酶(SOD)的活性无明显差异;其行为学和脑组织形态学方面均有明显改善。这说明头皮针埋线对帕金森病大鼠体内抗氧化酶系统具有调整作用,对脑组织细胞形态具有明显的改善作用。

刘莉等^[14]通过超高效液相色谱与串联四级杆飞行时间质谱仪联用技术(UPLC-Q-TOF-MS)结合PLS-D检测分析空

白组、卵蛋白致敏的豚鼠哮喘模型组及中药穴位贴敷组豚鼠尿液代谢物图谱,研究“冬病夏治”方药穴位贴敷法治疗哮喘豚鼠的机制,初步确认氮 4-乙酰基胞苷、6-甲基腺苷以及未确定化合物(m/z 365.14)为哮喘发作潜在的生物标志物,而甲基戊二酸、1-甲基次黄苷为冬病夏治方治疗哮喘潜在的生物标志物。

吴巧凤等^[15]采用基于¹H-NMR 的代谢组学方法分别观察针刺阳明经穴与他经穴位对健康男性血浆代谢产物的影响,运用模式识别方法(PCA 和 PLS-DA)分析阳明经穴是否具有共性,与他经穴位是否具有差异性。研究结果提示,¹H-NMR 和模式识别相结合的代谢组学方法能较好地地区分出足三里组、阳陵泉组、委中组,针刺阳明经穴位主要影响血浆中的小分子代谢物,与能量代谢通路密切相关;针刺阳陵泉主要影响血浆代谢物中的大分子物质,与脂代谢、脂转运密切相关;针刺委中对血浆代谢物影响不大。

周思远等^[16]将代谢组学应用于针刺临床研究领域,针对人体代谢物易受外界刺激干扰的特点,设计了该技术在针刺研究中的质量控制方法,包括严格筛选受试对象,适当控制受试对象的饮食、运动、昼夜节律,规范样本的采集、处理和保存以及统一针刺刺激量等措施,以减少干扰,突出针刺作用。这些研究思路和方法为针刺领域的研究提供了借鉴。

3 中药药效、作用机制和物质基础

3.1 中药单味药 Gu Y 等^[17]运用代谢组学的方法,结合指纹分析和目标分析,研究黄连素对于 2 型糖尿病和血脂异常治疗作用的潜在机制。结果显示,采用正交信号校正-偏最小二乘-判别分析(OSC-PLS-DA)处理数据,与安慰剂相比,患者使用黄连素治疗前和治疗后的数据都可以在得分图中实现分类,其中,游离脂肪酸变化明显;通过 UPLC-Q-TOF-MS 分析,结果得到进一步证实,伴随黄连素的治疗,脂肪酸 13 的浓度显著下降,脂肪酸 10 的浓度与安慰剂组也有明显不同。研究结果提示,黄连素可能通过下调的高水平的游离脂肪酸含量,在 2 型糖尿病的治疗中发挥重要作用。

汤喜兰等^[18]运用 LC-MS-MS 的代谢组学技术结合 OSC-PLS-DA 的模式识别方法,研究花椒水提物灌胃对大鼠内源性代谢产物影响。结果发现:花椒水提物给药 15 d 对尿样代谢产物的影响最大;与空白组相比,给药组大鼠尿样中与抗肿瘤、镇痛、降血脂等药理作用相关物质的代谢发生显著变化。这为进一步阐释花椒药性的研究工作提供了依据。

张启云等^[19]采用 LC-MS-MS 分析方法测定给药组和对照组大鼠的尿样,结合 PCA,PLS-DA 分析,研究吴茱萸水提液灌胃给药对大鼠内源性代谢产物的影响。结果显示,给药组与对照组相比,大鼠尿液代谢物白细胞三烯、棕榈酰乙醇胺、二十二碳六烯酸、8(*R*)-氢过氧亚油酸、花生酸等有明显变化。实验结果说明吴茱萸水提物灌胃对正常大鼠机体代谢产生影响,为进一步阐释吴茱萸的药性提供了依据。

Raina K 等^[20]利用基于定量高分辨率质子核磁共振光谱的代谢组学方法,对水飞蓟宾治疗 TRAMP 前列腺癌小鼠

模型肿瘤的效果进行了研究。结果发现,水飞蓟宾抗肿瘤的作用是伴随着 TRAMP 前列腺癌小鼠模型肿瘤的代谢物的改变实现的:葡萄糖含量增加 6 倍($P = 0.016$)、乳酸水平下降 48% ($P = 0.015$);柠檬酸的水平增高 3 倍($P = 0.01$),胆固醇和磷脂含量分别下降 61% 和 50% ($P < 0.01$),研究结果将有助于确定水飞蓟宾治疗时的代谢标志物,而且当临床活检或无创性磁共振光谱检测时发现上述代谢标志物时,可以帮助监测水飞蓟宾对恶性前列腺癌的疗效。

3.2 中药复方 霍超等^[21]通过检测综合放血法所致血虚证及用四物汤干预治疗后小鼠内源性代谢物的变化,结合模式识别方法(PCA 及 PLS-DA),确定综合放血法所致血虚证小鼠的血清及组织相关的生物标记物,从代谢组学角度研究四物汤的作用机制。结果显示,与对照组相比,模型组的血清及各组织的内源性代谢物中乳酸、胆碱、牛磺酸、丙氨酸、低密度脂肪酸、甘油、不饱和脂肪酸、肌酐、乙酰乙酸盐、丙氨酸及 β -羟基丁酸的含量有明显变化,这些变化在四物汤治疗组中有不同程度的回调。

柳长风等^[22]应用代谢组学技术,利用 UPLC-Q-TOF-MS 系统,采用 PCA 和 PLS-DA 分析方法,研究黄连解毒汤对 2,4-二硝基苯酚和干酵母诱导的热病证候的干预作用。结果显示,2 个模型在同一得分图中呈现明显的聚类分组,说明 2 个模型所致机体代谢的改变不同;分别给予黄连解毒汤干预后,2 个模型的各实验组代谢物在得分图中聚类于模型恢复的路线上,表明黄连解毒汤能加快热病证候的恢复并使其向健康方向发展。表明黄连解毒汤对不同原因诱导的热病证候有良好的治疗作用。

彭树灵等^[23]采用 GC-MS 和 PCA,PLS-DA 研究维胃方对大鼠实验性胃溃疡的疗效机制。结果显示,模型组与正常对照组的胃黏膜代谢物谱差异有统计学意义,生物标记物包括有机酸、脂肪酸、氨基酸等物质,表明胃溃疡大鼠的胃黏膜出现能量代谢与物质代谢异常,维胃方通过调节胃黏膜的代谢功能,达到有效治疗胃溃疡的目的。

鲁莹等^[24]收集小鼠的尿液与血清,采用基于¹H-NMR 的代谢组学的方法,利用 PCA 进行数据分析,探讨昆仙胶囊对 MRL/lpr 小鼠狼疮性肾炎的影响及作用机制。结果发现,昆仙胶囊组给药后,与模型组比较,小鼠尿蛋白浓度、血清抗 ANA 抗体及抗 ds-DNA 抗体水平显著降低,且尿液中乳酸、柠檬酸、葡萄糖、谷氨酰胺、丙氨酸等含量降低, α -酮戊二酸、肌酐/肌酐、马尿酸盐含量升高。这提示昆仙胶囊可以明显改善 MRL/lpr 小鼠的免疫状况和肾脏功能。

连方等^[25]通过二至天葵颗粒与六味地黄颗粒的对比,探讨体外受精-胚胎移植(IVF-ET)周期人卵泡液代谢组学及 Ca^{2+} 浓度、胆碱脂酶、肌酐对卵细胞质量及妊娠结局的影响,研究二至天葵颗粒提高卵细胞质量的机制。结果发现试验组治疗后肾虚证候积分、受精率、卵裂率和优质胚胎率都优于对照组($P < 0.05$)。PCA 分析两组卵泡液代谢组学,试验组主要分布在 I 区,对照组主要分布在 II 区,两组卵泡液

代谢组学有明显差异。试验组 Ca^{2+} 浓度显著高于对照组 ($P < 0.05$), 碱脂酶、肌酐高于对照组, 但差异无统计学意义。通过代谢组学及 Ca^{2+} 的测定, 提示二至天癸颗粒提高卵泡质量可能与患者卵泡液的代谢水平及 Ca^{2+} 有关。

4 中药安全性评价

Liu Y 等^[26] 利用基于¹H-NMR 的代谢组学方法, 通过研究由黄药子导致的雄性 SD 大鼠尿毒性引起的尿液中代谢产物的变化, 以确定其与组织病理学/生物化学的相关性和肝脏毒性的生物标志物。尿液代谢组学分析显示, 牛磺酸、肌酸、甜菜碱、二甲基甘氨酸、醋酸盐和甘氨酸的含量升高; 琥珀酸、2-酮戊二酸、柠檬酸、马尿酸和尿素水平下降。利用 PLS-DA 对数据进行分析表明, 控制组和黄药子治疗组的代谢物变化明显不同。

刘霞等^[27] 利用 PCA 处理图谱数据, 通过分析 C57BL/6J 小鼠尿样的代谢特征, 研究马兜铃酸 I (AA I) 导致急性肾毒性的分子机理及其在雌性和雄性小鼠上差异的根源。结果显示 AA I 的急性肾毒性主要来自 AA I 给药后抑制了体内的三羧酸循环和能量代谢, 破坏了体内肠道菌群的生态平衡, 改变了肾脏细胞内外的渗透压, 从而引起了肾小管的损伤; 同时雄性小鼠对 AA I 的肾毒性比雌性小鼠更敏感, 可能源于雄性小鼠本身更低的能量代谢。

梁琦等^[28] 采用基于¹H-NMR 的代谢组学方法, 利用 PCA 与 PLS-DA 处理图谱数据, 比较广防己、粉防己血、尿代谢表型差异, 结合常规毒理学指标探讨广防己、粉防己的毒性差异。研究显示广防己、粉防己组大鼠尿液中主要变化代谢物有柠檬酸、2-酮戊二酸、牛磺酸、马尿酸盐、肌酐等; 血液中主要变化代谢物有不饱和脂肪酸、3-羟基丁酸、丙酮、乙酰乙酸、肌酐等, 广防己、粉防己均可引起肝、肾损害, 且随给药时间延长损伤加重; 粉防己的肝、肾毒性较广防己重。

梁晓萍等^[29] 利用 UPLC-TOF-MS, 运用代谢组学方法结合心电图分析对蟾酥导致的大鼠急性毒性进行了研究, 通过 PCA、OSC-PLS-DA 处理数据, 分析对照组和各给药组之间的血清代谢物谱差异, 通过变量重要性投影和 *t* 检验选取潜在的生物标志物, 结合质谱同位素分析、数据库检索以及标准品对照法对潜在生物标志物进行鉴定。结果显示, 蟾酥可导致大鼠心脏心率减慢、心律失常、甚至出现心肌梗塞现象, 其导致心脏损伤的途径可能是通过阻碍自由脂肪酸再酰化或激活蛋白激酶通路干扰了脂质代谢。

5 其他方面

许多学者在将代谢组学应用于中医药研究的其他领域方面也做了有益的尝试; 张明泉等对运用代谢组学技术研究中医气络的可行性进行了探讨, 刘萍等提出了应用代谢组学研究“肺与大肠相表里”理论的新思路, 范刚等对基于代谢组学技术的中药质量控制研究思路进行了研讨等^[30-32]。

6 代谢组学应用于中医药研究面临的挑战

以上研究显示, 代谢组学的研究步骤主要包括: 样品采集与制备、样品分析与鉴定以及数据处理与分析 3 个部分。

样品最常用的是尿液、血浆或血清和其他组织; 样品分析与鉴定最常用的分析技术是 NMR 和 GC-MS, LC-MS 等; 数据处理与分析以 PCA, PLS-DA 等最为常用, 仪器分析与化学信息分析是代谢组学研究的关键环节。

代谢组学应用于中医药研究, 目前主要是通过先进的分析技术获得大量的内源性代谢物信息, 然后采用 PCA, PLS-DA 等模式识别技术对数据进行处理与分析, 获得相关生物标志物群的信息。但现有的分析技术还不能实现对所有代谢物进行分析测定, 并且如何将生物标志物与疾病相联系、与中医药整体药效作用相联系, 如何根据代谢组学的研究结果, 定量表征中医药的整体作用强度以及中医证候研究中存在临床研究病例数偏少, 中医证候动物模型缺乏统一的的评价标准、与临床相应证型的关联性研究不足等, 这些都还是需要深入探讨的问题。

另外, 代谢组学对分析技术的要求比较高, 相应的检测分析费用也较高; 生物体代谢物组变化快, 影响生物代谢的因素较多, 导致数据稳定性、重现性和重复性较难控制。

这些挑战都对代谢组学在中医药研究中的应用带来了一定的影响。

7 展望

利用代谢组学药研究能够揭示中医药治疗疾病过程中生物体系内所发生的代谢物的变化和代谢通路及途径的改变, 强调整体角度研究生物体的功能水平, 与中医理论的“整体观”相一致, 符合中医药多组分、多靶点、整体综合效应的特点。其在中医证候、经络与针刺、中药药效、作用机制和物质基础以及中药安全性评价等领域中的应用进展表明, 代谢组学在中医药研究中具有广阔的应用前景。

今后, 在中医药研究中应用代谢组学的方法, 应进一步提高分析测定的水平、将适用的分析技术进行整合, 实现多种化合物的同时检测; 完善代谢组学数据库的建设; 加强代谢组学研究中的数据处理与分析的整合, 满足其高通量、大规模的数据处理要求; 加强代谢组学与蛋白组学、基因组学、转录组学及其他组学之间的交叉组合, 研究代谢物与基因、蛋白功能以及整体生物学功能状态之间的联系; 强化代谢组学与中药的生物药剂学与药物动力学的关联研究等。

同时在已有研究的基础上, 应关注“阴阳”、“寒热”、“异病同治”、“同病异治”等中医基础理论和中药质量控制、中药复方等的研究。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 夏建飞, 梁琼麟, 胡坪, 等. 代谢组学研究策略与方

- 法的新进展[J]. 分析化学, 2009, 37 (1): 136.
- [3] 刘昌孝. 代谢组学的发展与药物研究开发[J]. 天津药学, 2005, 17 (2):1.
- [4] 徐舒, 陈合兵, 李洪, 等. “肝郁证”大鼠模型的建立及代谢组学的初步研究[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(6): 787.
- [5] 王伟明, 黄育华, 熊振芳, 等. 肝气郁结证大鼠尿液代谢组学研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20 (2): 102.
- [6] 罗和古, 丁杰, 岳广欣, 等. 大鼠肝郁脾虚证的代谢组学研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5 (3): 307.
- [7] 范群丽, 王广基, 阿基业, 等. 高血压病阴虚阳亢证的代谢组学内涵研究[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(6): 409.
- [8] 蒋海强, 马斌, 聂磊, 等. 高血压病肝阳上亢证患者血清样品的核磁共振谱代谢组学研究[J]. 药学实践杂志, 2010, 28 (4): 258.
- [9] 简维雄, 袁肇凯, 黄献平, 等. 冠心病心血瘀阻证血浆代谢组学的检测分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30 (6): 579.
- [10] 张红栓, 贾钰华, 华何与, 等. 冠心病心绞痛痰浊证、血瘀证的血浆代谢组学研究[J]. 新中医, 2010, 42(6): 12.
- [11] 高岗, 杨根金, 娄子洋. 肾虚证大鼠尿液的核磁共振谱代谢组学研究[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30 (5): 565.
- [12] 孙永宁, 刘忠, 冯雯. 糖尿病肾阴虚证模型大鼠尿液的代谢组学研究[J]. 成都中医药大学学报, 2009, 32 (2): 69.
- [13] 谢潇侠, 锁堂, 蒲志宏, 等. 头皮针埋线对帕金森病大鼠 SOD, NO, MDA 的影响[J]. 中国针灸, 2007, 10 (27): 753.
- [14] 刘莉, 李慧, 孙学刚, 等. “冬病夏治”方药穴位贴敷治疗哮喘豚鼠的尿液代谢组学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 6 (15): 180.
- [15] 吴巧凤, 徐世珍, 颜贤忠, 等. 足阳明经穴特异性的代谢组学模式识别研究[J]. 上海针灸杂志, 2010, 29(9): 552.
- [16] 周思远, 吴巧凤, 李瑛, 等. 代谢组学技术在针刺研究设计中的质量控制[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37 (5): 838.
- [17] Gu Y, Zhang Y, Shi X, et al. Effect of traditional Chinese medicine berberine on type 2 diabetes based on comprehensive metabonomics [J]. Talanta, 2010, 81 (3): 766.
- [18] 汤喜兰, 徐国良, 李冰涛, 等. 花椒水提物给药大鼠尿液代谢组学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 127.
- [19] 张启云, 徐国良, 马晓雪, 等. 吴茱萸水提物给药大鼠尿液代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35 (1): 99.
- [20] Raina K, Serkova N J, Agarwal R. Silibinin feeding alters the metabolic profile in TRAMP prostatic tumors: ¹H-NMRS-based metabolomics study [J]. Cancer Res, 2009, 69(9): 3731.
- [21] 霍超, 马增春, 王穆, 等. 综合放血法所致血虚证小鼠模型及四物汤反证的代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(23): 3194.
- [22] 柳长凤, 汪娜, 刘树民, 等. 黄连解毒汤干预热病证候的代谢组学研究[J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(1): 60.
- [23] 彭树灵, 刘晓伟, 张真瑞, 等. 从代谢组学的角度探讨维胃方对大鼠实验性胃溃疡的疗效机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(10): 1073.
- [24] 鲁莹, 丁朝霞, 杨少锋, 等. 昆仙胶囊对 MRL/lpr 小鼠狼疮性肾炎的代谢组学研究[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(1): 78.
- [25] 连方, 赵斌, 吕雪梅, 等. 二至天葵颗粒对体外受精-胚胎移植患者卵泡液代谢组学及 Ca²⁺ 浓度的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(1): 22.
- [26] Liu Y, Huang R, Liu L, et al. Metabonomics study of urine from Sprague-Dawley rats exposed to Huang-yao-zi using ¹H-NMR spectroscopy [J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 52(1): 136.
- [27] 刘霞, 肖瑛, 高红昌, 等. 基于¹H-NMR 代谢组学方法分析马兜铃酸 I 诱导的雌雄小鼠急性肾毒性[J]. 高等学校化学学报, 2010, 31(5): 92.
- [28] 梁琦, 倪诚, 颜贤忠, 等. 广防己、粉防己的肝肾毒性及代谢组学比较研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2882.
- [29] 梁晓萍, 张政, 胡坪, 等. 蟾酥急性毒性的代谢组学研究[J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(1): 38.
- [30] 张明泉, 赵玉堂, 张再康, 等. 运用代谢组学技术研究中医气络的可行性探讨[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(11): 2905.
- [31] 刘萍, 程静, 陈刚, 等. 应用代谢组学研究“肺与大肠相表里”理论的思路和方法[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(3): 838.
- [32] 范刚, 周林, 赖先荣, 等. 基于代谢组学技术的中药质量控制研究思路探讨[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010, 12(6): 870.

[责任编辑 邹晓翠]