

代谢组学在病证相关中药复方研究中的应用

郭宇 魏玮 杨俭勤

【摘要】 代谢组学作为系统生物学的一个分支,是一种基于全局观点的整体性研究方法。基于代谢组学研究中药复方,既符合中医的整体观、动态观、辩证观等指导思想,又能与现代科学先进技术相结合,被广泛应用于病证相关领域研究,具有整体性、动态性等研究优势。

【关键词】 代谢组学; 中药复方; 病证结合; 综述

【中图分类号】 R289.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.11.042

Application of metabonomics in the study of disease integrating with syndrome and Chinese compound medicine GUO Yu, WEI Wei, YANG Jian-qin. Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, China

Corresponding author: YANG Jian-qin, E-mail: 26191102@qq.com

【Abstract】 As a branch of systems biology, metabonomics is a holistic study method based on the overall viewpoint. In the study of modern traditional Chinese compound medicine, this method not only accords with guiding concepts in traditional Chinese medicine (TCM), such as holistic view, dynamic view and syndrome differentiation, but also combines TCM with modern scientific and advanced technology, which is widely used in studies related to disease integrating with syndrome and has prominent advantages in integrality and dynamics.

【Key words】 Metabonomics; Traditional Chinese compound medicine; Disease and syndrome combination; Review

中医药是中国传统文化重要组成部分,作为朴素唯物主义哲学观与数千年临床经验相结合的实践产物,拥有独特的方法学、认识论及理论体系。在整体观念、辩证论治等经典理论的指导下,中医药拥有多组分、多靶点、整体综合效应等特点,然而这也为应用现代科学技术手段阐释中医药作用物质及机理提出难题。随着系统生物学(systems biology)的提出,代谢组学(metabonomics)这一新兴

概念也逐渐进入人们的视野,因其具有整体性、动态性的研究特点,并与传统中医药的整体观念、辩证论治的思想相吻合,被广泛应用于中医证候、药效机制、中药毒理、针刺疗效等方面的研究^[1-3],成为揭示中医药作用物质基础及阐释效应机理的有力工具。

中药复方是中医临床用药的基本形式,病证结合作为中现代医学结合研究的重要模式对中药复方的临床应用产生深远影响。基于病证相关概念的中药复方研究日渐增多,但在研究过程中仍存在诸多困境,一方面中药复方成分多而复杂,另一方面中药作用机制复杂且靶点众多,因而传统的研究方法难以实现全面、有效的研究及观察。代谢组学作为系统生物学的一个分支,其所特有的整体观、动态观与中医复方研究中的指导思想相吻合,在病证相关研究中具有独特优势,逐渐成为中药复方研究领域内的新热点。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81273746);中国中医科学院中央级公益性科研院所科研基本业务费自主选题(ZZ0715)

作者单位:100700 北京中医药大学东直门医院[郭宇(博士研究生)];中国中医科学院望京医院脾胃病科(魏玮、杨俭勤)

作者简介:郭宇(1987-),女,2013级在读博士研究生。研究方向:中西医结合防治脾胃病。E-mail: guoyu_2013@yeah.net

通讯作者:杨俭勤(1977-),女,博士,主治医师。研究方向:功能性胃肠病的临床与基础研究。E-mail: 26191102@qq.com

1 病、证、病证结合相关内涵

病症是指机体一定条件下,由病因与机体相互作用而产生一个损伤与抗损伤斗争的有规律的过程,患者体内发生一系列形态、功能、代谢的改变,临床表现出多种不同的症状和体征,是机体与外界环境间的协调发生障碍^[4-5]。

病证是中医特有概念,是指在疾病发生发展过程中,某一阶段病因、病位、疾病性质及正邪斗争消长变化的病理概括,是机体对内外环境变化、致病因素作出反应的一种功能状态,临床表现为一组相互关联的症状和症候群^[6]。

病证结合,即指现代医学辨病与中医辨证相结合,是借助于现代医疗检测手段、现代医学理论及思维方法对患者做出疾病诊断,在此基础上应用中医辨证思维进行临床辨证,指导治法、组方、用药,最终达到提高临床疗效的目的^[7]。病证结合的临床诊疗与研究思路体现了疾病共性规律与患病个体个性特征的有机结合,病证结合的临床模式为在科学层面开展中医药学的研究提供了可能^[8]。

2 代谢组学在中药复方研究中的优势

代谢组学属于系统生物学研究范围^[9],是一门检测、鉴定、量化、评估一个生物整体内代谢物质随时间变化的规律以反映其在内在和外在因素影响下所发生的某种病理或生理过程的学科^[10]。

中药复方是中药临床用药的主要形式,而“方从法出,法随证立”则是中医重要的组方思路,可见“证”是临床遣方用药的基础。随着病证结合诊疗观念的提出,中药临证组方思路亦发生了深刻的变化。在临证用药时,不仅强调针对证的病机进行整体调节,同时强调结合某种疾病的特定病理变化进行针对性治疗,以取得在临床治疗上的最佳效果^[7]。用现代科学方法研究中药复方已久,但在中药作用机理研究方面仍存在困境^[11]。

代谢组学作为系统生物学领域内研究生物体在不同因素影响下整体功能状态变化的一门科学,其所特有的整体观、动态观与中医复方研究中的指导思想,如整体观念、系统生物学的思考模式、复杂性科学等观念^[12]相契合。通过采集证候样本或模型动物生物标本进行代谢产物谱分析,找出特异的标志性代谢产物,可比较中药复方在治疗相应证候或疾病前后机体内代谢产物的变化,即用反证方

式验证方药的作用机制以及进行方证相关性的研究。因而,代谢组学是研究病证本质和药效机制适宜的技术手段^[13]。

3 代谢组学在病证相关中药复方研究中的应用

代谢组学在病证相关中药复方研究中的应用主要集中在针对中医证候、现代医学病种、病证结合相关中药复方三方面的研究。

3.1 中医证候相关中药复方研究

应用代谢组学评价中药复方作用于中医证候的研究逐年增多。代谢组学的介入,一方面为解释中医传统定义下的“证”引入了“现代语言”,即用直观数据归类“证”的本质;另一方面也为中药复方作用于“证”的疗效提供了客观评价指标及作用研究基础^[14]。

Zheng Xiaofen 等^[15]基于¹H-NMR 技术和 PCA 分析方法,研究补中益气汤在脾虚证大鼠模型中的“补益”机制,发现补中益气汤通过调节缬氨酸、亮氨酸、O-乙酰糖蛋白、乳酸等内源性代谢物以影响能量、蛋白质、糖酵解等代谢,从而发挥“补脾”之用。Wang Ping 等^[16]应用 UPLC-HDMS 技术、OPLS-DA 分析方法,探讨六味地黄丸对于由甲状腺素和利血平联合诱导的肾阴虚证的治疗效果,在研究发现 20 种差异代谢物基础上,证实应用六味地黄丸治疗肾阴虚证较分开应用“三补”“三泻”治疗与对照组相比具有更为相近的代谢轮廓,为应用代谢组学研究中药复方的整体效应提供了有力证据。

李伟霞等^[17]基于 UPLC/Q-TOF MS 技术、PLS-DA 分析方法,研究佛手散干预血虚证小鼠模型血浆的代谢指纹图谱变化,发现佛手散养血补血的作用机制可能是基于对硫胺代谢、鞘脂代谢、花生四烯酸代谢、烟酸和烟酰胺代谢、半胱氨酸和蛋氨酸代谢、组氨酸代谢、色氨酸代谢、酪氨酸代谢、糖代谢和柠檬酸循环等 11 条代谢通路的调节。王穆等^[18]采用 NMR 技术及 PCA 分析方法,研究四物汤干预环磷酸胺所致血虚证小鼠血清、组织提取物的代谢谱变化,发现四物汤治疗血虚证的机制可能与调节脂肪酸 β 氧化和糖酵解功能、维持细胞内外渗透压平衡相关。

3.2 现代医学疾病相关中药复方研究

凭借代谢组学技术研究中药复方治疗现代医学定义下“疾病”的作用机制是目前研究的主要热点,一方面是由于相较于“病证”来说“病症”的概念

在一定层面上更具有普识度,另一方面也是由于在基于“病症”的概念下更易于将代谢组学与中医药的临床研究相结合。

3.2.1 循环系统疾病 目前代谢组学较多应用于循环系统相关疾病的研究。Liu Yuetao 等^[19]基于 UPLC/Q-TOF MS 技术和 OPLS-DA 分析方法,研究发现心可舒胶囊通过调节脂肪酸 β 氧化通路、鞘脂代谢、甘油磷酸酯代谢及胆汁酸的生物合成以发挥对动脉粥样硬化的干预效果。Liang Xiaoping 等^[20]应用 UPLC/TOF-MS 技术及 PCA、PLS-DA 分析方法,研究双龙胶囊治疗心肌梗塞大鼠的尿液代谢差异,发现双龙胶囊通过影响心肌能量代谢中的柠檬酸循环和磷酸戊糖途径以改善心肌损伤。于晓红等^[21]将代谢组学与临床研究相结合,基于 LS/MS 技术、PCA 及 PLS 分析方法,研究养心汤对不稳定型心绞痛患者血浆代谢谱的影响,证实其通过调节神经酰胺、甘氨酸、别胆酸、石胆酸、白三烯 B₄ 等代谢标志物以发挥生物效应。Dai Weidong 等^[22]基于 UPLC/MS-IT-TOF 技术及 PCA 分析方法,对通心络胶囊干预血管内皮功能障碍大鼠的尿液进行代谢组学研究,发现相较于斯伐他汀仅显示调节 1 条代谢通路,通心络胶囊通过调节脂肪酸氧化、胶原蛋白水解、腺嘌呤、苯基丙氨酸、卟啉等多种代谢通路对血管内皮功能障碍起到改善作用。

3.2.2 消化系统疾病 同时,代谢组学在消化系统相关疾病的研究亦有较多应用。彭树灵等^[23]应用 GC/MS 技术、PCA 及 PLS-DA 分析方法,研究维胃方作用于胃溃疡模型大鼠的胃黏膜匀浆代谢物谱的变化,发现维胃方通过调节能量代谢、氨基酸代谢及脂类代谢以促进胃溃疡的愈合。Gou Xiaojun 等^[24]采用 GC/MS 技术、PCA 及 PLS-DA 分析方法,研究下瘀血汤作用于肝纤维化大鼠的尿液代谢组特征,发现下瘀血汤通过影响能量代谢、微生物菌群代谢、氨基酸代谢和脂肪酸代谢以发挥治疗效果。邱云平等^[25]基于 GC/MS 技术及 PCA、PLS-DA 分析方法,研究发现金复康口服液对于二甲胍诱发的大肠癌前病变有一定的逆转作用,其可能机制为通过影响三羧酸循环、色氨酸循环、多胺代谢及肠道菌群代谢等代谢过程。

3.2.3 其他系统疾病 此外,代谢组学还应用于免疫系统疾病、妇科疾病及精神心理疾病等方面的研究中。Zhang Huawei 等^[26]采用 LC/Q-TOF-MS 技术、PLS-DA 分析方法,证实黄连解毒汤及其主要成

分通过调节能量代谢、氨基酸代谢及氧化应激以实现对于胶原诱导性关节炎的治疗作用。Xue Liming 等^[27]应用¹H-NMR 技术、PCA 和 PLS-DA 分析方法,通过研究去卵巢大鼠尿液及血浆中的代谢物差异,发现二仙汤通过调节脂质代谢、能量代谢、氨基酸代谢及提升抗氧化能力以实现对绝经后骨质疏松症的良好治疗效果。Liu Pei 等^[28]凭借 UHPLC/Q-TOF-MS 技术手段、PLS-DA 分析方法,研究香附四物汤作用于原发性痛经模型大鼠血浆中代谢物的差异,发现香附四物汤通过调节溶血磷脂从而影响鞘脂代谢以发挥生物效应。

Liu Xiaojie 等^[29]基于¹H-NMR 技术、PLS-DA 分析方法,选用慢性轻度不可预知应激抑郁(chronic unpredictable mild stress, CUMS)模型研究逍遥散的抗抑郁机制,发现逍遥散通过调节 N-氧三甲胺、丙氨酸、 β -羟丁酸、缬氨酸、亮氨酸/异亮氨酸、N-乙酰糖蛋白等代谢物以发挥抗抑郁的作用。Gao Xiaoxia 等^[30]则是通过 GC/MS 技术、PCA 分析方法研究逍遥散作用于 CUMS 模型大鼠血浆的代谢物质变化,研究发现氨基酸代谢、能量代谢和糖代谢参与逍遥散的抗抑郁机制。Su Zhiheng 等^[31]应用 UPLC/Q-TOF-MS 技术和 PLS-DA 分析方法,选用慢性可变应激(chronic variable stress, CVS)模型研究柴胡疏肝散的抗抑郁机制,发现柴胡疏肝散发挥抗抑郁机制的物质基础可能是通过改善能量代谢、色氨酸代谢及骨质流失、肝脏解毒功能。

3.3 病证结合相关中药复方研究

无论是对于中医证候的研究还是对于西医病症的研究,将两者有机结合即基于病证结合的研究将是今后中医药研究的主要方向。目前应用代谢组学技术探寻中药复方干预病证机制的相关研究较少,却也为今后代谢组学更广泛地应用于中药复方领域的研究提供了更多的可能。

黎莉等^[31]基于 UPLC/Q-TOF-MS 技术及 PCA、PLS-DA、OPLS-DA 分析方法研究白香丹胶囊干预经前期综合征肝气逆证模型大鼠血清内源性代谢物变化,发现白香丹胶囊通过调节糖皮质激素、雌激素、神经递质、氨基酸等代谢标志物,从而达到治疗目的。Sun Shujun 等^[32]应用 GC/MS 技术及 PLS-DA 分析方法研究不同证型乙型肝炎后肝硬化内源性代谢物差异,并证实扶正化瘀片对脾虚湿盛证、肝肾阴虚证患者的疗效优于肝胆湿热证、血瘀证。

4 讨论

代谢组学研究小分子物质的产生和代谢,是一系列生命活动事件的最终结果,在研究复杂生物体系中提出一种“由上而下”的整体观念,是基因组学和蛋白质组学的延伸和终端,因而被认为是“组学”研究的最终方向^[33]。随着精准医疗(precision medicine)概念的提出,基因组学、蛋白质组学、代谢组学、信号组学等高通量分析技术,作为寻找疾病驱动分子(molecular driver)的研究手段,为实现精准的诊断、治疗创造了条件,并逐渐成为研究热点^[34]。

代谢组学作为一种基于全局观点的整体性研究方法,适用于中医药的整体效应评价,基于代谢组学研究中药复方不仅局限于相关中医证候、西医疾病、病证结合等方面,同时代谢组学亦可应用于研究中药复方自身药效机制的探寻以及配伍规律、复方毒理、煎煮方法等方面的研究^[35-38]。

功能性疾病,其中以功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)为代表,临床以存在消化系统症状、但经传统检验手段证实无相关器质性病变或不能用器质性病变解释相关症状为特点,在临床诊断、疗效评价等方面尚缺乏特异性评价指标,因而在开展临床研究、动物实验等方面存在评价困境。随着功能性胃肠病研究的逐渐深入以及系统生物学等相关概念的提出,很多学者认识到应从整体系统生物学角度认识疾病以及病证的发生与转归,通过借助高效高通量分析技术,以基因组、蛋白质组、代谢物组等整合的多层次网络方式表征各种病理、生理状态,揭示疾病、病证本质,一方面实现评价在中医药理论指导下的病证结合药理模型的合理性,另一方面依据系统生物学所揭示的相关特异性指标建立系统水平的药理评价方法^[39]。目前,以蛋白质组学为代表的系统生物学研究手段已被应用于功能性胃肠病的相关中药复方研究中。如魏玮教授等^[40]开展功能性消化不良的蛋白质组学研究,发现中药复方胃康宁能够上调谷胱甘肽 S-转移酶 Pi2、超氧化物歧化酶-2、 α -烯醇化酶及电压依赖性阴离子通道-1 的表达,推测胃康宁通过改善抗氧化能力、能量代谢及线粒体的功能从而发挥生物效应。吕宾教授等^[41]应用蛋白质组学技术开展肠易激综合征相关研究,发现痛泻药方通过上调 Transgelin 蛋白、乙醛脱氢酶 2 及下调角蛋白 8,从而降低大鼠内脏敏感性。代谢组学与蛋白质组

学、基因组学相较,具有放大基因及蛋白质表达变化从而简化检测、代谢物种类较少、物质分子结构相对简单、技术可通用等优势^[42]。因此在今后的研究中,可将代谢组学技术与功能性胃肠病研究相结合,在探寻疾病、病证本质及机理的同时,提供以此为依据的科学评估方法,一方面可作为发展诊疗手段、制定诊疗方案的基础,另一方面可为开展相关研究提供科学的评价依据。国内已有学者提出中医方证代谢组学(chinmedomics)这一概念^[43],即将“中医证候生物标记物-方剂体内直接作用物质-药效生物标记物”研究有机结合,建立血清中外源性中药成分与内源性标记物群 2 组变量相关(plotting of correlation between marker metabolites and serum constituents, PCMS)分析方法,形成方剂整体药效生物评价体系,推动中医方-证相关研究应用策略,为中药复方即方剂相关研究的关键问题带来方法学的创新。

然而,基于代谢组学的病证相关中药复方研究仍存在不足之处。一方面,目前相关研究以动物实验居多,而病证结合动物模型在中医证候研究中的应用仍处于探索阶段且尚有不足之处,如同一证候存在多种造模方法,动物模型中的病理状态难以简单等同于人体某一证候,缺乏证候动物模型合理的评价标准和评价方式等^[44]。另一方面,代谢组学技术方法其本身也存在一定局限性,如现有的分析手段不足以获得全部的代谢信息,大量的数据处理所带来的困境,中医证候的生物标志物缺少在临床及生物学上的研究等。目前相关研究成果可体现出代谢组学在中医药研究中具有优势,但应用代谢组学在该领域研究仍处于起始阶段^[45],目前所面临的困境将是今后进一步深入研究的切入点。

参 考 文 献

- [1] Hu C, Xu G. Metabolomics and traditional Chinese medicine [J]. Trends in Analytical Chemistry, 2014, 61: 207-214.
- [2] 黄晓晨, 宿树兰, 郭建明, 等. 代谢组学在中医药若干科学问题研究中的应用与思考 [J]. 中草药, 2014, 45(2): 147-153.
- [3] Wang X, Sun H, Zhang A, et al. Potential role of metabolomics approaches in the area of traditional Chinese medicine: as pillars of the bridge between Chinese and Western medicine [J]. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2011, 55(5): 859-868.
- [4] 许颖智, 张军平. 病证结合在中医辨证论治中的地位 [J]. 中华中医药学刊, 2008, (11): 2362-2364.

- [5] 宋雅楠, 张永煜, 苏式兵. 代谢组学在“病证效”结合研究中的应用[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2013, 15(4): 628-633.
- [6] 周亚男. 基于“病证结合”模式的中医药临床疗效评价方法初探[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2012, 14(2): 1405-1407.
- [7] 王阶, 王永炎, 郭丽丽. 基于病证结合的中药组方模式研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(1): 1015-1017.
- [8] 陈可冀, 宋军. 病证结合的临床研究是中西医结合研究的重要模式[J]. 继续医学教育, 2007, 8(19): 12-15.
- [9] 罗国安, 梁琼麟, 王义明, 等. 中医药系统生物学发展及展望[J]. 中国天然药物, 2009, 7(4): 242-248.
- [10] Nicholson J K, Connelly J, Lindon J C, et al. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function[J]. Nature reviews Drug discovery, 2002, 1(2): 153-161.
- [11] 杜冠华. 中药复方有效成分组学研究[J]. 中成药, 2002, 24(11): 56-58.
- [12] 张英丰, 董宇, 朱晓新. 中药复方药代动力学研究的方法与思考[J]. 中国天然药物, 2008, 6(5): 321-324.
- [13] 徐璿, 许朝霞, 王又闻, 等. 基于病证结合的中医证候规范化研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(1): 14-16.
- [14] 罗和古, 陈家旭. 代谢组学技术与中医证候的研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 14(5): 3-5.
- [15] 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 ¹H-NMR-based metabonomics[J]. Journal of ethnopharmacology, 2014, 151(2): 912-920.
- [16] Wang P, Sun H, Lv H, et al. Thyroxine and reserpine-induced changes in metabolic profiles of rat urine and the therapeutic effect of Liu Wei Di Huang Wan detected by UPLC-HDMS[J]. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2010, 53(3): 631-645.
- [17] 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]. 药学报, 2013, 48(8): 1301-1306.
- [18] 王穆, 让蔚清, 张琪, 等. 四物汤对环磷酰胺所致血虚证治疗后的代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(5): 630-634.
- [19] Liu Y T, Peng J B, Jia H M, et al. UPLC-Q/TOF MS standardized Chinese formula Xin-Ke-Shu for the treatment of atherosclerosis in a rabbit model[J]. Phytomedicine, 2014, 21(11): 1364-1372.
- [20] Liang X, Chen X, Liang Q, et al. Metabonomic study of Chinese medicine Shuanglong formula as an effective treatment for myocardial infarction in rats[J]. Journal of proteome research, 2010, 10(2): 790-799.
- [21] 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.
- [22] Dai W, Wei C, Kong H, et al. Effect of the traditional Chinese medicine tongxinluo on endothelial dysfunction rats studied by using urinary metabonomics based on liquid chromatography - mass spectrometry[J]. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2011, 56(1): 86-92.
- [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): 1073-1077.
- [24] Gou X, Tao Q, Feng Q, et al. Urinary metabonomics characterization of liver fibrosis induced by CCl₄ in rats and intervention effects of Xia Yu Xue Decoction[J]. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2013, 74: 62-65.
- [25] 邱云平, 苏明明, 吴大正, 等. 金复康对大鼠大肠癌前病变的改善作用及尿液代谢物研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(22): 2653-2657.
- [26] 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-Tang[J]. Journal of ethnopharmacology, 2014, 154(1): 55-64.
- [27] Xue L, Wang Y, Liu L, et al. A ¹H-NMR-based metabonomics study of postmenopausal osteoporosis and intervention effects of er-xian decoction in ovariectomized rats[J]. International journal of molecular sciences, 2011, 12(11): 7635-7651.
- [28] Liu P, Duan J, Guo J, et al. Plasma metabolic profiling of normal and dysmenorrhea syndrome rats and the effects of Xiang-Fu-Si-Wu Decoction intervention[J]. Pharmaceutical biology, 2013, 52(5): 603-613.
- [29] Liu X J, Zhou Y Z, Li Z F, et al. Anti - depressant effects of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress: a plasma metabonomics study based on NMR spectroscopy[J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2012, 64(4): 578-588.
- [30] Gao X, Zheng X, Li Z, et al. Metabonomic study on chronic unpredictable mild stress and intervention effects of Xiaoyaosan in rats using gas chromatography coupled with mass spectrometry[J]. Journal of ethnopharmacology, 2011, 137(1): 690-699.
- [31] Su Z H, Li S Q, Zou G A, et al. Urinary metabonomics study of anti-depressive effect of Chaihu-Shu-Gan-San on an experimental model of depression induced by chronic variable stress in rats[J]. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2011, 55(3): 533-539.
- [31] 黎莉, 孙鹏, 梁琼麟, 等. 白香丹胶囊干预经前期综合征肝气逆证大鼠血清代谢组学研究[J]. 中成药, 2011, 33(5): 762-767.
- [32] Sun S, Dai J, Wang W, et al. Metabonomic Evaluation of ZHENG Differentiation and Treatment by Fuzhenghuayu Tablet in Hepatitis-B-Caused Cirrhosis[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2012, 2012(3): 453-503.
- [33] Nicholson J K, Lindon J C. Systems biology: metabonomics[J]. Nature, 2008, 455(7216): 1054-1056.
- [34] 肖飞. 从循证医学到精准医学的思考[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2014, (3): 123-128.
- [35] Xie B G, Zhang Z R, Gong T, et al. Application of metabonomic strategy to discover an unreported active ingredient in

- LiuWeiDiHuang pills suppressing beta-glucuronidase [J]. Analytical & Bioanalytical Chemistry, 2014, 407:609-614.
- [36] 周本宏, 周静, 吴丽宁, 等. 天麻-川芎对偏头痛模型大鼠尿液内源性物质代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 104-108.
- [37] Xu W, Wang H, Chen G, et al. ^1H NMR-based metabonomics study on the toxicity alleviation effect of other traditional Chinese medicines in Niu Huang Jiedu tablet to realgar (As_2S_3) [J]. Journal of ethnopharmacology, 2013, 148(1): 88-98.
- [38] Wan J B, Bai X, Cai X J, et al. Chemical differentiation of Da-Cheng-Qi-Tang, a Chinese medicine formula, prepared by traditional and modern decoction methods using UPLC/Q-TOFMS-based metabolomics approach [J]. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2013, 83: 34-42.
- [39] 罗国安, 梁琼麟, 刘清飞, 等. 整合化学物质组学的整体系统生物学——中药复方配伍和作用机理研究的整体方法论[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2007, 9(1): 10-15.
- [40] Wei W, Li X, Hao J, et al. Proteomic analysis of functional dyspepsia in stressed rats treated with traditional Chinese medicine “Wei Kangning” [J]. Journal of gastroenterology and hepatology, 2011, 26(9): 1425-1433.
- [41] 丁莺, 吕宾, 孟立娜, 等. 痛泻要方对内脏高敏感大鼠结肠黏膜蛋白质表达谱的影响[J]. 胃肠病学, 2012, 17(11): 660-664.
- [42] 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(S2): S241-S248.
- [43] 张爱华, 孙晖, 闫广利, 等. 中医方证代谢组学——中医药研究的新策略[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 569-576.
- [44] 殷惠军, 黄焯. 病证结合动物模型的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1): 8-10.
- [45] Liu P, Liu S, Tian D, et al. The applications and obstacles of metabonomics in traditional Chinese medicine [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012, 2012(1): 945824.

(收稿日期: 2015-06-18)

(本文编辑: 蒲晓田)