

· 药学前沿 ·

中药代谢组学研究进展

吴昱铮, 王广基, 郝海平*

(中国药科大学药物代谢动力学重点实验室, 南京 210009)

摘要 代谢组学是继基因组学和蛋白质组学之后发展起来的一个新的科学的研究热点。由于其研究思想和中药作用的整体性相吻合,使得代谢组学成为了中药现代化研究的良好平台。本文通过综述近年相关的研究文献,讨论了中药代谢组学的定义、研究范畴、应用领域等热点问题,结合实际应用分析,探讨了中药代谢组学在中药现代化及国际化发展中的作用与意义。

关键词 中药; 代谢组学; 应用; 中药化学物质组学; 中药效应代谢组学

中图分类号 R285 **文献标志码** A **文章编号** 1000–5048(2014)02–00129–07

doi:10.11665/j.issn.1000–5048.20140201

Advances of metabolomic research of traditional Chinese medicine

WU Yuzheng, WANG Guangji, HAO Haiping*

Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Metabolomics is a newly developed research hot spots, with the hypothesis that is perfectly matched with the theory of traditional Chinese medicine (TCM). It has become a powerful tool to study TCM in a modern way. In this paper, the concept, research area and application of metabolomics in TCM are discussed. Moreover, the impact of intensive application of metabolomic approach to the modernization and internationalization of TCM is also explored.

Key words traditional Chinese medicine; metabolomics; application; herbal chemicalomics; herbal efficacy metabolomics

This study was supported by Jiangsu Provincial Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics Project (No. BM2012012)

代谢组学(metabonomics/metabolomics)是后基因组学时代兴起的一门新的“组学”学科,是系统生物学的重要组成部分。代谢组学效仿基因组学和蛋白质组学的研究思想,利用现代先进的分析手段对生物体液(血浆、尿液、组织提取液等)中的一些小分子物质进行系统的测量和分析。通过分析外源性物质(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及生化状态,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)。

代谢组学表征生物体整体功能状态的特点,与中药的“多组分、多靶点、整体调节,协同作用”的特点相吻合,因此是研究系列中药现代化关键科学问题的重要手段。近年来,代谢组学研究思路与方法在中药药效作用、临床疗效、质量控制、药效物质基础、体内代谢等研究领域得到了广泛应用^[1]。但是由于中药的多重复杂性,中药研究与代谢组学的结合研究中,存在概念不清、科学问题不明确、缺乏机制性探索等问题。本文试在分析近年来中药代谢组学在中药物质基础研究、中药体内代谢研究以及中药整体药效作用研究等方面应用的基础上,探讨中药代谢组学的准确定义、适用领域和应用前景。

* 收稿日期 2014-03-03 *通信作者 Tel: 025–83271179 E-mail: hhp_770505@hotmail.com

基金项目 江苏省药代动力学重点实验室平台提升计划资助项目(No. BM2012012)

1 中药代谢组学的适用领域与定义

代谢组学的概念早在古希腊时期就已出现萌芽,那时的医生们根据病人尿液的颜色、气味、味道等来判断病人的身体状况^[2]。1971年,Horning首先提出代谢组学(metabolomics)的概念,是指可以用GC进行分析鉴定的用来表征代谢类型的化合物^[3]。2002年,Nicholson提出了新的代谢组学(metabonomics)概念^[4],特指用分析化学手段和数学模型检测和表征机体在疾病、药物或毒物影响下体内化学物质发生的变化。在这一概念的指引下,随后又派生出药物代谢组学(pharmacometabolomics)、细胞代谢组学(cellular metabolomics)等与药效研究、生物化学等学科相结合的概念。尽管Metabolomics和Metabnomics在研究对象和研究目的上有本质的不同,但由于研究方法的相通性,现在已基本上混用。

代谢组学已在中药物质基础分析、体内外代谢以及活性研究等中药现代化多个领域得以应用,虽然研究技术方法相似,但研究对象和目的具有本质不同,因此将代谢组学在中药研究领域中的应用统称为“中药代谢组学”(herbometabolomics)不妥,概念混淆可能阻碍代谢组学思路方法在中药关键科学问题研究中的深入应用。

应用代谢组学研究技术,揭示中药物质基础时,其研究对象是中药本身所含有的化学成分,研究目的是揭示中药因产地、储藏、炮制、制剂等因素所产生的化学物质基础的差异,宜称为中药化学物质组学(herbal chemicalomics或herbalomics)。中药及其各种制剂在进入生物体(动物、人)后,其所含的化学成分易在生物体液环境、菌群及各种代谢酶的作用下发生广泛代谢,形成中药成分在生物体内的代谢产物组(herbal metabolome),代谢组学技术方法有利于揭示中药在生物体内形成的复杂代谢产物组,这一应用可称为中药代谢组学(herbal metabolomics)。利用代谢组学方法研究中药对模式生物和人体内源性小分子代谢产物的影响,从而表征中药的整体生物学效应,则宜称为中药效应代谢组学(herbal efficacy metabolomics)。目前代谢组学在中药研究中的应用,均可归纳为这3种类型。根据研究对象和研究目的明确区分代谢组学的概念和定义,有利于推动其在中药学不同科学问题研

究中的合理应用。

2 代谢组学研究技术

色谱质谱联用技术具有高分辨率、高灵敏度、高精确度等特点,目前已广泛应用于中药品质组学的研究。应用比较广泛的气相色谱-质谱技术(GC-MS)具有传质速度快、分离效能好、检测灵敏度高等优点,广泛应用于挥发油、生物碱、糖类、脂肪酸类、甾体化合物的分析研究^[5]。液相色谱-质谱(LC-MS)的优点非常显著,它不仅灵敏度高、选择性好,而且与GC-MS相比,大大拓宽了可分析样品的范围,对于一些热不稳定的不易挥发的样品以及一些生物大分子都可进行实时分析。另外,最近几年发展起来的杂交质谱技术(如LC/MS-Q-TOF, LC/MS-IT-TOF)以其高灵敏度、高分辨率的特点为复杂的中药代谢组分析开启了新的篇章^[6]。

由于毛细管电泳分析技术对极性化合物和带电化合物分析效率较高,近年来,其在代谢组学研究中的应用日益广泛。毛细管电泳通过与质谱仪联用更加提高了分析的灵敏度,使其具备了分离效率高、快速和所需样品量少(仅需纳升级)的特点^[7]。

由于代谢组学所研究的对象常常是一些生物样品,在质谱分析时经常遇到基质干扰。基质辅助激光解吸附离子化飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)的问世使这一问题得到了解决。MALDI是一种软电离质谱技术,它可以直接用于混合物的分析,在痕量和超微量分析方面有其他技术无法匹敌的优势^[8]。另外,核磁共振技术(NMR)在代谢组学研究中应用也非常广泛。该技术不会破坏样品的分子结构,分析速度快,能提供较详细的分子结构信息,对代谢物的结构鉴定非常有用。但是,该技术需要的样品量比较多,通常为毫克级^[9]。

3 中药化学物质组学

3.1 中药化学物质组学研究新方法及策略

基于色质联用和核磁共振等现代化分析技术的中药代谢组学研究会产生海量的数据,如何快速有效地对这些高维数据进行解析,并从中鉴定出不同中药材的特征成分是中药代谢组学研究中的重要环节。一般的代谢组学数据处理过程包括^[10-11]:验证数据的可靠性;用模式识别(PCA)等

多元统计分析手段对数据进行数据降维和变量分析;分析代谢组数据的动态变化过程以及发现生物标记物,并对其代谢途径进行定位。

在中药代谢组学研究中,数据可靠性验证,数据降维和变量分析可以采用常规的代谢组学数据处理软件,而对于大量的中药材特征成分的鉴定,则需要一些数据分析的策略来提高效率。由于中药的成分组成常以系列化合物为主,大多数中药的成分组成类别及其母核结构已基本明确。另外,具有相同母核结构的系列化合物在质谱裂解模式中会产生相似的碎裂途径以及共有的与母核相关的诊断离子^[12],基于中药成分的这些特点,有学者提出了具有普适性的质谱信息处理方法——诊断离子延伸策略。该策略最关键的一步是通过对部分对照品的质谱研究发现系列组分的诊断离子(即与母核相关的特征性碎片离子),用诊断离子快速地筛选出中药复杂组分中所含的相应的系列组分,进一步运用“结构延伸”的方法来对筛选出的系列组分进行结构鉴定。

然而中药成分众多,很多对照品难以获得,因此建立具有普遍适用性的中药未知成分分析与结构鉴定方法对于其质量控制和药效物质研究具有更加重要的意义^[13]。中药复杂非靶标性成分快速检出与结构鉴定策略以前期诊断离子延伸策略为基础,将中药所含成分分成若干组,且各组间有共有成分(即桥连成分)出现,进而通过桥连成分将各成分组连接成成分网络。一旦该网络中有化合物可以通过数据库搜寻或对照品比对鉴定出来,那么网络中其他化合物便可通过诊断离子和桥联成分进行鉴定^[14]。

在有些研究中,可以运用基于质量亏损的质谱信息过滤策略对一些具有明确药理作用的化合物,比如黄酮类、皂苷类、萜类、甾体化合物等,进行快速的提取筛选。该策略曾用于麦冬药材中的麦冬黄酮和麦冬皂苷类成分群的快速筛选。通过对样品的质谱图进行过滤,噪音被降低,掩埋在背景噪音中痕量的药物成分的色谱峰被充分暴露,从而简化了对指纹图谱的分析,实现了快速筛选麦冬归属性成分的目的^[15]。

3.2 中药化学物质组学与质量控制

植物代谢物是中药材发挥药效的物质基础,植物代谢物种类繁多,超过20万种,除维持植物生命

活动和生长发育所必须的初生代谢物外,还有利用初生代谢物生成的与植物生长特性相关的次生代谢产物,且产生和分布通常有属、器官、组织以及生长发育时期的特异性。另外,中药材由于采收季节、储藏方式以及加工炮制方法不同,也会造成其中代谢物成分的改变。诸多因素的影响为中药材质量控制和中药药效物质基础的阐明带来了许多困难。代谢组学能够较为全面地研究植物复杂代谢过程及其产物,以组群指标分析为基础,运用高通量检测和数据处理手段,从宏观整体的角度研究中药材的代谢物变化,从而为中药成分和药效的研究提供了良好的技术平台^[16]。

杨丰庆等^[17]用GC-MS对中国药典收载的来自于3种基原(分别为蓬莪术、温郁金和广西莪术)的18个莪术样品进行了指纹图谱研究,结果表明3种基源的莪术化学成分差异显著,且蓬莪术和温郁金均不含有莪术药材主要成分——莪术醇。另外,课题组还借助“中药色谱指纹图谱计算机相似性评价系统”和SPSS聚类分析建立了温郁金和蓬莪术的指纹图谱共有模式,为不同基源莪术药材的识别提供了依据。由于植物次级代谢产物的种类和含量受其生长环境影响很大,所以来自不同产地的中药材质量也有所差别。Yao等^[18]利用代谢组学研究中常用的多元数据统计的方法对来自两个不同地区的银杏叶药材活性成分进行比较。实验采用高分辨率,高灵敏度和高分析速度的UPLC-PDA-TOF/MS,在得到样品的保留时间和准确质量数之后,用OPLS-DA对两组样品进行整体比较,并得出S-plot,分散在S-plot两端的样本点即为两种药材中的差别成分。通过对这些样本点进行结构鉴定,共得到5个可能的区分两药材的生物标记物。该方法可以对不同产地的药材进行快速鉴别,并且对中药材质量监控和中药材市场的规范化具有重要意义。有些中药材因生长年限不同,其药性、药效以及商业价值有很大差别。这些药材有时从外形上难以区分,因此需借助现代化的分析手段对其进行质量控制。Kim等^[19]用UPLC-QTOF/MS的先进技术检测了60个生长期为1~6年的人参样品体外物质组。通过PCA和分层聚类分析对数据进行统计学分析,根据选取的606个特征代谢物对不同生长年限的人参进行了区分。这种方法可以对临床最常用4年、5年和6年生长期的人参

进行准确区分,为人参药材的质量控制和等级分类提供了有力的手段。

为了充分发挥中药预防和治疗疾病的作用,并且减少某些药材的不良反应,一些中药材在入药之前必须根据病人病情和方剂组方需要,采用不同的方法对药材进行炮制。中药炮制的手段多种多样,包括火制、水火共制以及发酵、发芽等,炮制后中药材的活性成分通常会发生明显的变化,从而造成中药材药效的不同。比如据中医文献记载,远志生用会产生“令人闷”、“刺激人咽喉”的不良反应,因此临幊上常用蜜远志、甘草制远志两种炮制品。采用基于¹H NMR 及 UPLC 的代谢组学技术对生远志及其两种炮制品进行分析,结果显示生远志与蜜远志、甘草制远志化学成分明显不同,三者中部分氨基酸、有机酸及糖类等初级代谢产物的量变化较大,与生远志相比,蜜远志中总皂苷量几乎不变,甘草制远志则有所上升。从代谢组学的整体角度,说明炮制可以改变中药的成分组成,从而改变其药性,最终可能导致其功效各不相同^[20]。

4 中药代谢组学研究

中药制剂成分多样,在体内的作用机制和作用靶点不尽相同。一些中草药成分能够被 CYP450 酶和/或 UGT 酶快速代谢,另一些成分由于是 P-糖蛋白等转运体的底物而透过了生物屏障,进入血液循环从而分布到各个组织器官发生更加广泛的代谢^[21],还有一些中药成分则需要经过代谢转化后才能发挥治疗疾病的作用。例如,中药西洋参,其主要活性成分——人参皂苷,在人体肠道菌群的作用下,进行脱糖基、脱水等代谢转化后,才能透过肠黏膜进入血液发挥药效^[22-23]。因此,对中药代谢物的解析对阐明中药的作用机制是非常重要的。

然而,如何更加全面快速的解析中医药物质组在生物体内的代谢变化并将代谢物与相应的原药成分进行关联,是中药代谢组学研究中亟待解决的问题。Gong 等^[24]建立了中药多组分的化学物质组与代谢物组相互关联策略,该策略可以将体内药源性成分的代谢物与其相应的原药成分进行关联,从而预测原药成分和代谢物之间的代谢关系。该策略主要分为 5 个步骤:首先,通过比对给药生物样品谱和空白生物样品谱的保留时间和准确相对分子质量,扣除生物样品的空白基质干扰,得到药源

性成分谱;第二步,以保留时间、准确分子量和碎片离子为标准比较药源性成分谱和药物成分数据,将体内药源性成分分为药源成分组和代谢产物组;第三步,将体内代谢产物组的所有成分与体外全部的原药成分进行一一比对,将具有相同的碎片离子或一致的中性丢失的一对原药成分和代谢产物视为潜在的“原药-代谢物”化合物对,将所有具有关联性的化合物对构建成为“物质组-代谢组”关联网络;第四步,将网络中每一对具有关联性的化合物的准确分子量差值与代谢反应库中的基本代谢反应进行匹配,获得不同类型、不同步数的候选代谢途径;最后用二者的碎片离子进行人工的候选途径验证,确保预测途径的正确性。该策略的前 4 步都可以用该研究团队自主开发的《复杂成分及药物代谢的多级质谱数据处理与挖掘系统软件》实现自动化操作,从而实现了中医药物质组分和代谢物组的快速关联。

5 中药效应代谢组学

代谢组学的研究强调从整体来把握生物体的功能状态,传统中医药是对生物体的外在表现及内在联系的抽象,根据“由外及内”的思想方法了解生物体的整体功能状态,二者的学术思想方法具有内在相通性。因此,代谢组学是联系中医药与现代医学的桥梁,是两者沟通的“语言”^[25]。代谢组学为传统中医辨证理论中的“心血淤阻症”和“气阴两虚症”的研究提供了良好的平台。心肌缺血模型鼠与假手术组相比,其血浆中的羟脯氨酸、苏糖酸、谷氨酰胺以及柠檬酸含量都发生了不同程度的变化。两“证”之间,缬氨酸、丝氨酸、苏氨酸、鸟氨酸、羟脯氨酸、呋喃半乳糖、肌醇等含量差异明显,可以作为区分两证的生物标记物。这项研究为中医“症型”理论的现代医学解释奠定了基础^[26]。

中医在“辩证立法”的基础上通过配伍组方形成了中药方剂,中药方剂是中医用药的主要方式,具有“多组分、多途径、多靶点协同、整体作用”的特点。这与代谢组学研究思想相吻合,使得代谢组学在中药方剂药效作用评价中具有突出优势^[27]。因此,中药效应代谢组学的研究比较活跃,并且逐渐形成了一套比较完整的研究思路,概括起来主要分为以下 3 步:首先,根据实验需要选择合适的动物模型;其次,将中药制剂或其提取物给予模型动

物组及空白对照组;第三步,用先进的分析技术对血浆、尿液等体液中的小分子内源性代谢物进行分析;最后,用PCA、PLS-DA、及OPLS-DA等代谢组学数据分析手段对结果进行分析,寻找到由于药物作用而发生改变的代谢物,并由此提示相应的代谢通路及药物作用机制。例如,中药复方双龙汤的研究采用代谢组学的手段对各组大鼠尿液中代谢物

的变化进行PCA和PLS-DA检测,结果提示,双龙汤可能通过调节TCA及磷酸戊糖途径的代谢而发挥心肌保护作用,并且代谢组学分析结果与血浆生化指标以及心脏免疫组化结果相吻合,说明双龙汤中人参和丹参在心肌保护方面具有协同作用^[28]。近年来,中药效应代谢组学的相关研究还有很多,列表1如下。

表1 近年来中药效应代谢组学研究进展情况

中药材及方剂名称	适应证	实验对象	数据统计方法	参考文献
香附四物汤	月经失调、痛经	痛经模型大鼠	PLS-DA、t-检验	[29~30]
人参,热证方剂	热证	大鼠	PCA	[31]
黄连	糖尿病	糖尿病模型大鼠	PCA	[32]
血府逐瘀汤	高血脂	高脂模型大鼠	PCA	[33]
骨碎补	骨质疏松	骨质疏松模型大鼠	PCA、PLS-DA	[34]
双龙方	心肌缺血	心肌缺血模型大鼠	PCA、PLS-DA	[28]
麝香保心片	心肌缺血	心肌缺血模型大鼠		[35~37]
四逆汤	心肌缺血	心肌缺血模型大鼠	PCA、PLS、Elastic Net	[38~40]
心迪软胶囊	急性血栓	急性血栓病人	PLS-DA、PCA	[41]
黄连解毒汤	关节炎	关节炎模型大鼠	PLS-DA	[42]
复方金景口服液	缺氧、焦虑	大鼠	PCA、PLS-DA、OPLS-DA	[43]
冬虫夏草	慢性肾病	大鼠	PCA、OPLS-DA	[44]
甘草	代谢调控	大鼠	PLS-DA	[45]
平肝方	自发性高血压	大鼠	PCA	[46]

6 结论与展望

代谢组学的概念用于中药研究,应被细分为3个方面,即中药化学物质组学、中药代谢组学及中药效应代谢组学。中药化学物质组学的发展首先得益于分析技术的不断突破,对样品进行高速灵敏的分析是中药化学物质组学研究的第一步。中药成分复杂,中药材活性成分的组成和含量决定着药效,借助代谢组学的研究方法,可以比较快速全面地对其质量进行监控。中药成分多样,在体内进行着广泛复杂的代谢,中药代谢组学可以快速揭示中药体内代谢组的变化。中药效应代谢组学将中药的作用机制与代谢组学理论有机结合,关注整体协调,通过检测内源性物质的整体变化趋势,提示了可能受到中药作用的相关代谢途径,从现代医学角度揭示中药的作用机制。

然而,代谢组学在中药研究中的应用仍然存在一些问题。例如:中药化学物质组学和中药效应代谢组学研究比较活跃,而中药代谢组学研究则较为缺乏;另外,中药效应代谢组学研究仍主要局限于表型的描述性研究,缺乏对生物标记物群的生物学

解释和机制链接。因此,中药代谢组与效应代谢组的结合研究,建立中药复杂成分的药动-药效结合研究新模式,阐明中药的体内药效物质基础、多成分多靶标多节点的协同整合作用机制,是亟待突破的关键科学问题。

参 考 文 献

- [1] Lao YM, Jiang JG, Yan L. Application of metabolomic analytical techniques in the modernization and toxicology research of traditional Chinese medicine [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, **157** (7): 1 128~1 141.
- [2] Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: metabolomics [J]. *Nature*, 2008, **455** (7 216): 1 054~1 056.
- [3] Gates SC, Sweeley CC. Quantitative metabolic profiling based on gas chromatography [J]. *Clin Chem*, 1978, **24** (10): 1 663~1 673.
- [4] Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. So what's the deal with metabolomics [J]? *Anal Chem*, 2003, **75** (17): 384A~391A.
- [5] Zou HY, Chen ZJ, Zheng JM. The application of GC-MS in the study of traditional Chinese medicine [J]. *Modern Business Trade Industry*(现代商贸工业), 2010(9): 362~364.
- [6] Wu L, Hao H, Wang G. LC/MS based tools and strategies on qualitative and quantitative analysis of herbal components in complex matrixes [J]. *Curr Drug Metab*, 2012, **13** (9): 1 251~1 265.

- [7] Seger C, Sturm S, Stuppner H. Mass spectrometry and NMR spectroscopy: modern high-end detectors for high resolution separation techniques—state of the art in natural product HPLC-MS, HPLC-NMR, and CE-MS hyphenations [J]. *Nat Prod Rep*, 2013, **30**(7): 970–987.
- [8] Madler S, Boeri EE, Zenobi R. MALDI-ToF mass spectrometry for studying noncovalent complexes of biomolecules [J]. *Top Curr Chem*, 2013, **331**: 1–36.
- [9] Fan TW, Lorkiewicz PK, Sellers K, et al. Stable isotope-resolved metabolomics and applications for drug development [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, **133**(3): 366–391.
- [10] Goodacre R. Making sense of the metabolome using evolutionary computation: seeing the wood with the trees [J]. *J Exp Bot*, 2005, **56**(410): 245–254.
- [11] Ren HC, Wang GJ, A JY, et al. The advancement of metabolomics analytical techniques and data statistics [J]. *J Clin Pharmacol Ther* (中国临床药理学与治疗学), 2007, **12**(12): 1 332–1 338.
- [12] Zheng CN. Homologue family based strategy for metabolism and pharmacokinetic research of herb medicine: metabolic rules research of ginsenosides in Sheng-mai compound prescription (以同系成分群为结构单元的中药药代动力学:生脉方中人参总皂苷代谢处置规律研究) [D]. Nanjing: China Pharmaceutical University, 2006.
- [13] Cui N. *In vitro* and *in vivo* herblome strategy based complicated components metabolism and pharmacodynamic materials research of *Mai-Luo-Ning* injection(基于体内外物质组策略的脉络宁注射液复杂成分代谢与药效物质研究) [D]. Nanjing: China Pharmaceutical University, 2006.
- [14] Hao H, Cui N, Wang G, et al. Global detection and identification of nontarget components from herbal preparations by liquid chromatography hybrid ion trap time-of-flight mass spectrometry and a strategy [J]. *Anal Chem*, 2008, **80**(21): 8 187–8 194.
- [15] Xie T, Liang Y, Hao H, et al. Rapid identification of ophiopogonins and ophiopogonones in *Ophiopogon japonicus* extract with a practical technique of mass defect filtering based on high resolution mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2012, **1 227**: 234–244.
- [16] Yin H, Li SG, Bai XF. The research method and application of botanic metabolomics [J]. *Chin Bull Bot* (植物学报), 2005, **22**(5): 532–540.
- [17] Yang FQ, Li SP, Chen Y. The fingerprint of Ezhu by GC-MS [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2005, **40**(11): 1 013–1 018.
- [18] Yao X, Zhou G, Tang Y, et al. UPLC-PDA-TOF/MS coupled with multivariate statistical analysis to rapidly analyze and evaluate *Ginkgo biloba* leaves from different origin. LID - 10. 1002/dta. DOI 10. 1002/dta. 1477.
- [19] Kim N, Kim K, Choi BY, et al. Metabolomic approach for age discrimination of *Panax ginseng* using UPLC-Q-TOF MS [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, **59**(19): 10 435–10 441.
- [20] Wang XJ, Li ZY, Xue SY, et al. Quality control over different processed products of *Polygalae radix* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2012, **43**(9): 1 727–1 737.
- [21] He SM, Chan E, Zhou SF. ADME properties of herbal medicines in humans: evidence, challenges and strategies [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, **17**(4): 357–407.
- [22] Wang CZ, Kim KE, Du GJ, et al. Ultra-performance liquid chromatography and time-of-flight mass spectrometry analysis of ginsenoside metabolites in human plasma [J]. *Am J Chin Med*, 2011, **39**(6): 1 161–1 171.
- [23] Wan JY, Liu P, Wang HY, et al. Biotransformation and metabolic profile of American ginseng saponins with human intestinal microflora by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2013, **1 286**: 83–92.
- [24] Gong P, Cui N, Wu L, et al. Chemicalome and metabolome matching approach to elucidating biological metabolic networks of complex mixtures [J]. *Anal Chem*, 2012, **84**(6): 2 995–3 002.
- [25] Wang GJ, Zha WB, Hao HP, et al. The application future of the metabolomic technique in the research of Chinese traditional medicine [J]. *J Nat Med* (中国天然药物), 2008, **6**(2): 89–97.
- [26] Yan B, A J, Hao H, et al. Metabonomic phenotype and identification of “heart blood stasis obstruction pattern” and “qi and yin deficiency pattern” of myocardial ischemia rat models [J]. *Sci China C Life Sci* [科学:生命科学(英文版)], 2009, **52**(11): 1 081–1 090.
- [27] Wang GJ, Hao HP, A JY, et al. The application and prospects of traditional Chinese medicine research with metabolomic technique [J]. *J Nat Med* (中国天然药物), 2009, **7**(2): 82–89.
- [28] 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]. *J Proteome Res*, 2011, **10**(2): 790–799.
- [29] Liu P, Duan JA, Guo JM, et al. Plasma metabolic profiling of normal and dysmenorrhea syndrome rats and the effects of *Xiang-Fu-Si-Wu* decoction intervention [J]. *Pharm Biol*, 2014, **52**(5): 603–613.
- [30] Liu P, Duan J, Wang P, et al. Biomarkers of primary dysmenorrhea and herbal formula intervention: an exploratory metabonomics study of blood plasma and urine [J]. *Mol Biosyst*, 2013, **9**(1): 77–87.
- [31] Wang Y, Ma L, Sun Y, et al. Metabonomics study on the hot syndrome of traditional Chinese medicine by rapid resolution liquid chromatography combined with quadrupole time-of-flight tandem-mass spectrometry [J]. *Arch Pharm Res*, 2013. DOI: 10. 1007/s12272-013-0250-z.
- [32] Wang J, Yuan Z, Kong H, et al. Exploring the mechanism of *rhi-zoma coptidis* in treating type II diabetes mellitus based on metabolomics by gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Se Pu*, 2012, **30**(1): 8–13.
- [33] Song X, Wang J, Wang P, et al. (1)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, **78-79**: 202–210.

- [34] Liu X, Zhang S, Lu X, et al. Metabonomic study on the anti-osteoporosis effect of *Rhizoma Drynariae* and itsaction mechanism using ultra-performance liquid chromatography-tandem massspectrometry [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, **139**(1):311 – 317.
- [35] Xiang L, Jiang P, Zhan C, et al. The serum metabolomic study of intervention effects of the traditional Chinese medicine *Shexiang Baoxin* Pill and a multi-component medicine polypill in thetreatment of myocardial infarction in rats [J]. *Mol Biosyst*, 2012, **8**(9):2 434 – 2 442.
- [36] Jiang P, Dai W, Yan S, et al. Biomarkers in the early period of acute myocardial infarction in rat serum andprotective effects of *Shexiang Baoxin* Pill using a metabolomic method [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, **138**(2):530 – 536.
- [37] Jiang P, Dai W, Yan S, et al. Potential biomarkers in the urine of myocardial infarction rats: a metabolomic method and its application [J]. *Mol Biosyst*, 2011, **7**(3):824 – 831.
- [38] Tan G, Liao W, Dong X, et al. Metabonomic profiles delineate the effect of traditional Chinese medicine sinidecoction on myocardial infarction in rats [J]. *PLoS ONE*, 2012, **7**(4):e34157.
- [39] Tan G, Lou Z, Liao W, et al. Potential biomarkers in mouse myo-cardium of doxorubicin-induced cardiomyopathy: a metabonomic method and its application [J]. *PLoS ONE*, 2011, **6**(11):e27683.
- [40] Tan G, Lou Z, Liao W, et al. Hydrophilic interaction and reversed-phase ultraperformance liquid chromatography TOF-MS for serum metabonomic analysis of myocardial infarction in rats and its applications [J]. *Mol Biosyst*, 2012, **8**(9):2 434 – 2 442.
- [41] Zhao X, Zhang Y, Meng X, et al. Effect of a traditional Chinese medicine preparation *Xindi* soft capsule on ratmodel of acute blood stasis: a urinary metabolomics study based on liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2008, **873**(2):151 – 158.
- [42] Yue R, Zhao L, Hu Y, et al. Rapid-resolution liquid chromatography TOF-MS for urine metabolomic analysis ofcollagen-induced arthritis in rats and its applications [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, **145**(2):465 – 475.
- [43] Liu X, Zhu W, Guan S, et al. Metabolomic analysis of anti-hypoxia and anti-anxiety effects of *Fu Fang Jin Jing* oral liquid [J]. *PLoS ONE*, 2013, **8**(10):e78281.
- [44] Zhong F, Liu X, Zhou Q, et al. 1H NMR spectroscopy analysis of metabolites in the kidneys provides new insight into pathophysiological mechanisms: applications for treatment with *Cordyceps sinensis* [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, **27**(2):556 – 565.
- [45] Qiao X, Ye M, Xiang C, et al. Metabolic regulatory effects of licorice: a bile acid metabonomic study by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *Steroids*, 2012, **77**(7):745 – 755.
- [46] Jiang H, Nie L, Li Y, et al. Application of ultra-performance liquid chromatography coupled with massspectrometry to metabonomic study on spontaneously hypertensive rats andintervention effects of *Ping Gan* prescription [J]. *J Sep Sci*, 2012, **35**(4):483 – 489.



中國藥科大學 學報

中国精品科技期刊 中国高校精品科技期刊
中国中文核心期刊 中国科学引文数据库核心期刊

传播医药科技创新研究成果的优秀媒体

药学前沿

提供药学领域的前沿信息 反映最新的药学研究进展

创新成果

展示医药科技最新成果 构建学术交流的平台

研究论文

科学研究原创论文 国家重大药学研究基金产出论文

2014年扩版扩容，欢迎订阅，欢迎投稿！