

# 代谢组学对中药作用机制的理解与认识\*

★ 吕倩倩<sup>1</sup> 杨晓男<sup>2</sup> 李飞<sup>2</sup> 颜冬梅<sup>1\*\*</sup> (1. 江西中医药大学 南昌 330004; 2. 中国科学院昆明植物研究所 昆明 650201)

摘要: 代谢组学因其具有的整体、动态、综合与分析的特点,与中医药的整体观、系统观和辨证论治思维方式不谋而合,与中医药认识和解释疾病的方法相一致,被越来越多地应用于中医药的研究。本文对代谢组学在中药作用机制方面研究的进展进行了总结和整理,以期为中药的作用机制研究提供新的思路和研究方法。

关键词: 代谢组学; 中药; 作用机制

中图分类号: R285 文献标识码: A

## Understanding Chinese Medicine's Action Mechanism by Metabolomics

LV Qian-qian<sup>1</sup>, YANG Xiao-nan<sup>2</sup>, LI Fei<sup>2</sup>, YAN Dong-mei<sup>1</sup>

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

2. Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences Kunming 650201, China.

**Abstract:** Metabolomics' overall, dynamic, comprehensive and analytical characteristics happens to have the same view with Traditional Chinese Medicine which has systematic, holistic, dialectic view. Also, both Metabolomics and Traditional Chinese Medicine have the same method to know and explain the disease. So, metabolomics was applied to study Traditional Chinese Medicine more and more. In this paper, the progress of metabolomics research on the mechanism of Traditional Chinese Medicine has been summarized and discussed, which hope to provide new ideas and research methods for the study of Chinese medicine's action mechanism.

**Key words:** Metabolomics; Traditional Chinese Medicine; Action Mechanism

代谢组学 (metabolomics) 是系统生物学 (system biology) 的重要组成部分,因以整体系统的研究方法阐明中医药对人体内环境的改变,已然成为解释中医药作用机制的重要工具,有力地推动了中医药的现代化和走向国际。

### 1 代谢组学概述

代谢组学作为系统生物学的重要分支,是在 20 世纪 90 年代中后期继蛋白质组学、基因组学和转录组学之后发展起来的一门新兴学科,其主要致力于研究生物体系 (细胞、组织或生物体) 在病理状态下或受外部因素干扰后代谢物的种类、数量及变化规律。代谢组学分析包括样品的制备及预处理、数据采集和数据分析等流程<sup>[1]</sup>,借助于现代生物分析技术 (如 NMR、LC-MS、GC-MS 等) 采集生物样品 (体液和组织提取液等) 中代谢物信息,再利用模式

识别技术 (非监督模式识别方法和有监督模式识别方法) 分析代谢组分的变化规律,从而揭示机体生命活动代谢本质。

### 2 代谢组学应用于中药作用机制研究的原因

目前,中药作用机制的研究方法主要还是以传统的植化分离结合整体动物或器官或细胞的药理药效研究为主,该方法很难全面诠释中药的整体综合作用。而代谢组学是以研究生物体整体代谢变化为出发点,全面反映中药物作用后引起的生物体内各个组织的代谢变化,进而阐明中药的作用机制,符合中医药整体性的特点,近年来被越来越多地应用于中药作用机制的研究,其优势主要有代谢组学方法能够通过特异性比较机体代谢图谱的变化情况,阐明中药发挥作用的物质基础、作用机制和变化规律,改变了传统中药作用机制研究方法的成分单一、单

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81360509, 81202911)。

\*\* 通信作者: 颜冬梅 (1980—), 博士, 讲师。研究方向: 中药学教学及科研。E-mail: yanli1999@163.com。

靶点的缺点,可以为阐明中药作用机制提供较为科学合理全面的解释;研究方法具有无损伤性,且不受采样时间和频率限制,所需动物较少,解决了传统动物实验中大量使用实验动物且以动物濒死或死亡为终点的伦理问题,增加了实验过程中的可控因素,提升了实验结果的可靠性;能即时、灵敏、客观表征在各种外界因素刺激下生物整体功能状态的应答与调节;可用于先导化合物的筛选,提高新药研发效率等。

### 3 代谢组学在中药作用机制研究中的应用

#### 3.1 对中药传统作用理论的理解与认识

中药是在中医药理论指导下用于预防、治疗、诊断疾病的药物,其具体功效应用与中医基础理论密不可分。药性理论是指导中药临床应用的核心,是中医基础理论与临床经验用药相结合的产物,其中四性五味是药性理论的重要组成部分。中医认为,中药因药性、滋味等不同表现出不同的治疗作用,如“寒者热之,热者寒之”、“甘能补能缓能和,有补益、和中、调和药性和缓急止痛的作用”就是基于中药性味指导的临床用药。目前,中药性味理论用于指导中药临床应用还缺乏科学证据支撑,而代谢组学作为一种新近发展起来的研究方法,因具有整体性、特异性、非靶向性、非破坏性等特点,适合研究中中药引起的生物体整体代谢物的变化,通过检测及分析获得体液中各组分代谢物变化规律,解释中药治疗的物质基础,进而阐明中药的作用机制,对研究中中药药效以及指导临床合理用药具有重要意义。

#### 3.1.1 中药四性的代谢组学研究

中药四性是指寒、热、温、凉四种不同的药性,是反映药物影响人体寒热病理变化以及阴阳盛衰的作用性质,是中药的重要性能之一。《神农本草经》指出“疗寒以热药,疗热以寒药”,即是利用药物寒热温凉偏性,以纠正疾病的寒热<sup>[2]</sup>。代谢组学用于寒热药性研究,可从寒热药物对机体内源性代谢物变化规律,解释寒热药性差异及用于热寒病证疾病治疗的效应物质基础,从而阐释寒热药性用于热寒病证治疗的作用机制。

刘树民等<sup>[3]</sup>利用 UPLC-Q-TOF/MS 技术研究寒性药黄芩清肺热的作用机制,发现了6个在模型组中上升,而在黄芩干预组尿液中有明显回调的特异性生物标志物,经鉴定其中2个生物标志物为 D-12-前列腺素 J2 和吲哚酚硫酸盐,可从机体内源性代谢物变化角度阐明黄芩具有清肺热作用,且作用机制与6个生物标志物的代谢途径有关。黄连、胆黄连的尿液代谢组学研究结果揭示胆黄连解

热作用机制与胆碱能神经递质、氨基酸代谢、嘌呤代谢相关联<sup>[4]</sup>。川芎对寒凝血瘀证大鼠的血浆代谢组学研究结果发现大鼠寒凝证的潜在生物标记物有 N-甲基花生四烯酰胺、二氢神经鞘氨醇、N-丙基花生四烯酰胺、花生四烯酰基溶血卵磷脂、亚油酰基甘油磷脂酰胆碱、十六烷酸溶血磷脂酰胆碱、油酰甘油磷脂酰胆碱、十六烷基甘油磷脂酰胆碱8种,而热性药川芎可能是通过影响磷脂酰胆碱代谢途径,使血瘀症状减轻而发挥治疗作用的<sup>[5]</sup>。吴宏伟<sup>[6]</sup>利用 GC-MS 血浆代谢组学对姜黄、郁金的寒热药性进行了评价,发现了34个差异代谢物,经鉴定主要为氨基酸、有机酸、脂肪酸和有机胺类物质,涉及到蛋白质、糖类、脂肪三大代谢产物,而这些物质与能量代谢途径密切相关,作者认为此可以从生物体内代谢层面阐明姜黄、郁金用于寒热病症治疗的作用机制与能量代谢途径相关。Kuang等<sup>[7]</sup>运用代谢组学分析方法研究六种典型寒性(黄连、黄芩、黄柏)、热性(附子、干姜、花椒)药物对正常大鼠代谢的干预作用,结果表明代谢组学方法可用于寒热药性潜在生物标记物的筛选,从整体角度评价寒性、热性药物体内代谢规律,可初步揭示中药四性的科学内涵,为中药药性理论的研究提供了新思路、新方法。

#### 3.1.2 中药五味的代谢组学研究

五味是指辛、甘、酸、苦、咸五种药味,是中药性能的一部分,除表示药物真实滋味外,主要是用以反映药物的某种作用特点。现代研究显示,中药辛、甘、酸、苦、咸五味的物质基础与其所含化学成分密切相关。中药通过五味,即与之相对应的化学物质作用于机体,发挥功效,以治疗疾病。代谢组学方法用于五味的研究,通过比较机体内源性物质代谢差异,能较全面地反应生物体的生理及代谢状态,为中医“证”的本质研究及药物药效评价提供了一种新方法。

GC-MS 代谢组学研究结果表明辛味药柴胡解热作用的机制可能是神经递质、糖脂代谢、氨基酸及能量代谢等多层面协同发挥作用<sup>[8]</sup>。对甘味药巴戟天的代谢组学研究结果显示,巴戟天可通过增强阳虚机体甲基转移反应、改善能量代谢和逆转氨基酸代谢紊乱起到补肾阳作用,但对肠道菌群无明显作用<sup>[9-10]</sup>。而甘味药当归补血作用的代谢组学研究结果显示当归是通过改善能量代谢、氨基酸代谢,抑制脂肪酸代谢起到补血作用的<sup>[11]</sup>。血竭咸,能活血化瘀,代谢组学研究结果表明,血竭可通过回调血瘀证大鼠中乳酸、D-3-羟基丁酸、缬氨酸、异亮氨酸、肌酐、赖氨酸、谷氨酰胺、柠檬酸等差异代谢物,从而起到活血化瘀作用<sup>[12]</sup>。酸味药石榴皮鞣质对

慢性肾小球肾炎有改善作用,代谢组学研究结果揭示该作用机制与氨基酸代谢和三羧酸循环有关<sup>[13-14]</sup>。与此同时,药学工作者也利用代谢组学研究了苦寒性药物黄芩、金银花清热作用的机制,通过抑制代谢通路发挥作用<sup>[15-16]</sup>。

3.2 对中药药理药效作用的理解与认识 中药是通过调整机体功能,从而起到防病和治疗的作用,即中药的药理作用。近年来,随着 LC-MS、GC-MS、NMR 等现代分析技术的发展,代谢组学方法广泛用于中药药理作用的研究。

3.2.1 单味中药药理作用机制研究 代谢组学用于单味中药功效的研究,可从机体代谢层面阐明中药的作用机制,为中药功效的解释提供了科学依据。Lin 等<sup>[17]</sup>利用 UPLC-Q-TOF-MS 代谢组学方法探讨了人参治疗气虚证的作用机制,发现了 15 个潜在生物标记物,涉及色氨酸代谢、三羧酸循环、胆汁酸合成、牛磺酸和次-牛磺酸代谢等途径,推测人参治疗气虚证的作用机制与以上代谢途径有关。研究者通过分析当归对血虚证动物尿液中内源性生物代谢的影响,发现葡萄糖、丙酮酸、柠檬酸、乳酸、丙氨酸、乙酰乙酸等六种物质与血虚证相关,而当归可显著下调这些生物标志物的表达,由此推测当归补血的作用机制涉及到酮体的合成和降解,丙酮酸代谢,三羧酸循环和糖酵解等途径<sup>[18]</sup>。而代谢组学研究结果显示骨碎补治疗肾阳虚的作用机制与氨基酸、能量代谢和肠道菌群代谢途径有关<sup>[19]</sup>,但肉苁蓉治疗肾虚病证的机制是通过儿茶酚胺类物质生成,使体内代谢恢复正常<sup>[20]</sup>,同时骨碎补可通过调节 LPC 水平、色氨酸和苯丙氨酸代谢发挥预防骨质疏松作用<sup>[21]</sup>,而淫羊藿是通过调节能量代谢、氨基酸代谢、肠道菌群代谢、脂质和磷脂代谢等途径预防糖皮质激素性骨质疏松<sup>[22]</sup>。

此外,药学工作者<sup>[23-24]</sup>也利用代谢组学方法研究了中药黄连、五味子治疗 II 型糖尿病、糖尿病肾病的作用机制,结果表明黄连可以回调氨基丙二酸、L-抗坏血酸等 7 个与糖尿病相关的标志代谢物,从而发挥降糖和降血脂的作用,同时发挥的抗氧化作用在一定程度上可能会抑制糖尿病并发症的发生和发展;而五味子治疗糖尿病肾病的作用机制与色氨酸、嘌呤、脂肪酸代谢和肠内菌群代谢等通路有关,其中嘌呤代谢、肠内菌群代谢通路可能是五味子发挥治疗作用的重要途径。李春雨等<sup>[25]</sup>还利用代谢组学技术研究了大黄治疗慢性肾功能衰竭(CRF)的作用机制,结果显示大黄是通过减少 CRF 大鼠血

液中儿茶酚胺类物质生成、磷酸酯类物质分解、炎症介质产生,使体内 D-谷氨酰胺、D-谷氨酸代谢和蛋氨酸循环恢复正常而发挥治疗 CRF 的作用。

3.2.2 中药复方药理作用机制研究 代谢组学因具有整体性、非靶向性研究特点可以用来研究中药复方引起的机体内源性代谢组分变化规律,通过分析引起这种变化和差异的原因,从而揭示中药复方作用机制。尿液代谢组学研究结果表明补中益气汤治疗脾虚型慢性浅表性胃炎的作用机制与提高机体能量代谢、调整肠道菌群代谢有关<sup>[26]</sup>。中药复方平肝方的血浆代谢组学的研究结果则表明其对高血压的干预作用可能与干扰脂质代谢有关<sup>[27]</sup>。血清中生物代谢物的改变表明,四逆汤用于治疗甲状腺功能减退症涉及三羧酸循环、苯丙氨酸代谢、鞘脂代谢和磷脂代谢等代谢通路<sup>[28]</sup>,而其抗凝血、治疗心肌缺血的作用机制,则与能量代谢、氨基酸代谢和脂质代谢相关<sup>[29-30]</sup>。

此外,科学家们也对一贯煎的抗炎活性、逍遥散的抗抑郁作用机制从代谢组学层面进行了解释,结果表明一贯煎的抗炎作用与调节脂肪酸代谢、氨基酸代谢和三羧酸循环等途径有关,逍遥散的抗抑郁作用可能涉及调节能量代谢中的功能障碍、氨基酸代谢和肠道菌群代谢<sup>[31-32]</sup>。

#### 4 小结与讨论

近年来,随着生物分析技术和数据处理技术的发展,代谢组学技术也迅速发展起来,并广泛应用于新药研发、疾病诊断、药物毒性及安全性评价、植物代谢等多个领域。当然,代谢组学作为一种新的研究思路与研究手段在中药作用机制研究中扮演着重要角色。代谢组学用于研究中药作用机制优势在于,可从整体、动态、综合分析中药体内代谢物变化规律,全面反映中药作用后引起的生物体内各个组织的代谢变化,进而阐明中药的作用机制,为中药药效评价提供了一种新方法,促进中医药现代化。然而,作为一门新兴的学科,代谢组学仍处于不断发展和逐步完善的阶段,在研究领域、研究思路和技术方法上都有待开拓和创新。就中药研究来说,笔者认为代谢组学还存在以下问题:(1) 中药及其复方成分复杂,这就要求高通量、高灵敏度、高分辨率的分析检测仪器,目前的分析检测技术和数据处理技术还有待提高;(2) 中药及其复方药效特点是成分复杂、多途径、多靶点的整体调节,因此,中药药效机制研究单靠代谢组学方法只能解决一部分问题,需多学科交叉联用,包括分析化学、中药药物化学、药理学、细胞生物学、系统生物学、生物信息学等;(3) 由

于检测技术和数据分析方法的不同,阻碍了代谢组学数据库的建立,应将代谢组学进行整合,建立代谢组学完善的数据库及标准化代谢操作过程。解决以上代谢组学问题,将有利于中药药效评价及开发利用,有力地推动中药的科学化和国际化进程。

#### 参考文献

- [1] Li N, Song YP, Tang HR, et al. Recent developments in sample preparation and data pretreatment in metabolomics research [J]. ARCH BIOCHEM BIOPHYS, 2016(589):4-9.
- [2] 王建. 中医学概论[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 108-109.
- [3] 刘树民, 柳长凤, 祖金祥, 等. 基于生物标志物变化的黄芩干预肺热证候研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(9): 1 212-1 216.
- [4] 王静, 陈悦, 袁子民, 等. 基于尿液代谢组学研究黄连和胆黄连对热证药效作用机制的差异性[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(14): 2 638-2 645.
- [5] 孟宪生, 姜民, 罗国安, 等. 基于代谢组学的中药川芎对寒凝血瘀证大鼠作用机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(2): 218-221.
- [6] 吴宏伟. 基于代谢组学的姜黄、郁金寒热药性差异研究[D]. 北京:中国中医科学院中药研究所, 2011.
- [7] Kuang HX, Wang YY. Metabolomics research of the four properties in traditional Chinese medicine based on UPLC-Q-TOF-MS system [J]. Chin Med, 2011(11): 13-28.
- [8] 王东琴, 李晓伟, 张福生, 等. 基于GC-MS代谢组学技术的狭叶柴胡解热作用研究[J]. 中草药, 2013, 44(5): 574-580.
- [9] 龚梦鹃, 叶文华, 谢媛媛, 等. 巴戟天补肾阳作用的血清代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(11): 1 682-1 685.
- [10] 邹忠杰, 谢媛媛, 龚梦鹃, 等. 巴戟天补肾阳作用的尿液代谢组学研究[J]. 药学学报, 2013, 48(11): 1 733-1 737.
- [11] 孙红国. 基于代谢组学的当归补血作用研究[D]. 兰州:甘肃农业大学动物医学院, 2013.
- [12] 鄱科明, 滕中秋. 血竭活血化瘀作用的GC-MS代谢组学初步研究[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(7): 1 169-1 177.
- [13] 周本宏, 涂杰, 刘苗苗, 等. 石榴皮鞣质对慢性肾小球肾炎的改善作用[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(21): 1 739-1 743.
- [14] 涂杰, 刘苗苗, 吴玥, 等. 石榴皮鞣质对慢性肾小球肾炎大鼠内源性代谢物的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(8): 673-678.
- [15] 汪娜, 柳长凤, 刘树民, 等. 基于代谢组学研究黄芩对干酵母热证模型的影响及苦寒性效关系[J]. 中草药, 2013, 44(18): 2 556-2 562.
- [16] 王亚琼, 陈卫, 钟水生, 等. 金银花清热解暑作用的血清代谢组学研究[J]. 中药材, 2016, 39(5): 1 129-1 133.
- [17] Lin H, Pi ZF, Men LH, et al. Urinary metabolomic study of Panax ginseng in deficiency of vital energy rat using ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. J ETHNOPHARMACOL, 2016(184):10-17.
- [18] Wang T, Sun HG, Hua YL, et al. Urine metabolomic study for blood-replenishing mechanism of Angelica sinensis in a blood-deficient mouse model [J]. CJNM, 2016, 14(3): 210-219.

- [19] Lu XM, Xiong ZL, Li JJ, et al. Metabonomic study on 'Kidney-Yang Deficiency syndrome' and intervention effects of Rhizoma Drynariae extracts in rats using ultra performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry [J]. Talanta, 2011, 83(3):700-708.
- [20] Qiu YP, Chen MJ, Su MM, et al. Metabolic profiling reveals therapeutic effects of Herba Cistanches in an animal model of hydrocortisone-induced kidney-deficiency syndrome [J]. Chin Med, 2008(10):1 186-1 193.
- [21] Liu XY, Zhang SS, Lu XM, et al. Metabonomic study on the anti-osteoporosis effect of Rhizoma Drynariae and its action mechanism using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J ETHNOPHARMACOL, 2012, 139(1):311-317.
- [22] Pan SN, Chen AL, Han ZH, et al. 1H NMR-based metabolomic study on the effects of Epimedium onglicocorticoid-induced osteoporosis [J]. J. Chromatogr. B 2016(1038):118-126.
- [23] 王静, 袁子民, 孔宏伟, 等. 基于气相色谱-质谱联用的代谢组学用于黄连治疗II型糖尿病的机理探索[J]. 色谱, 2012, 30(1):8-13.
- [24] 皮子凤, 门丽慧, 张静, 等. 五味子治疗大鼠糖尿病肾病作用机制的血清代谢组学研究[J]. 分析化学, 2015, 43(2):169-175.
- [25] 李春雨, 王平, 王张, 等. 基于代谢组学技术的大黄治疗慢性肾功能衰竭的作用机制研究[J]. 中草药, 2012, 43(2):312-315.
- [26] 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虚证的代谢组学研究[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(4):504-509.
- [27] Jiang HQ, Nie L, Li YL, et al. Application of ultraperformance liquid chromatography coupled with mass spectrometry to metabolomic study on spontaneously hypertensive rats and intervention effects of Ping Gan prescription [J]. J Sep Sci, 2012, 35(4):483-489.
- [28] 贾雨婷, 靳雨晨, 谭光国. 四逆汤治疗甲状腺功能减退症的血清代谢组学研究[J]. 药学实践杂志, 2016, 34(3): 237-240, 248.
- [29] 郑华, 秦霞, 宋慧, 等. 基于1H-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):4 088-4 093.
- [30] Tan GG, Liao WT, Dong X, et al. Metabonomic profiles delineate the effect of traditional Chinese medicine sini decoction on myocardial infarction in rats [J]. P LoS ONE, 2012, 7(4): 1-12.
- [31] Shui SF, Cai XR, Huang RQ, et al. The investigation of anti-inflammatory activity of Yi Guanjian decoction by serum metabolomics approach [J]. J PHARMACEUT BIOMED, 2017(133): 41-48.
- [32] Gao XX, Cui J, Zheng XY, 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):1 074-1 075.

(收稿日期: 2017-02-28) 编辑: 翟兴英