

代谢组学与中医药现代研究

□ 齐炼文 李萍* 赵静

(中国药科大学现代中药教育部重点实验室、生药学教研室 南京 210038)

摘要:代谢组学是系统生物学的关键技术和研究方法,在方法学上具有融整体、动态、综合、分析于一体的特点,符合中医治疗疾病和中药作用的整体性原则。中医病证引起代谢物组的共性分析和生物标记物的发现,可促进“证”本质的研究和中医辨证的科学化和定量化,深层次理解中医脏象理论,预测疾病的发生,反应肠道内生态环境状况以及整体性评价中药及复方综合疗效、安全性和作用机制。中药体内代谢物组的分析,可促进中药效应物质基础的阐明,建立科学的中药质量控制方法,确保临床中药产品的安全、有效。代谢组学和中医药学的有效组合,一定能进一步加快中医药学研究的现代化进程。

关键词:代谢组学 中医药现代化 疾病诊断 作用机制 中药质量控制

随着“人类基因组计划”等重大科学项目的实施,人类中医药学研究进入了系统生物学的时代。代谢组学是上世纪90年代中期发展起来的一门新兴学科,是系统生物学的关键技术和研究方法,主要是系统研究在新陈代谢的动态过程中代谢产物的变化规律,揭示机体生命活动代谢本质^[2,3]。它的出现,为中医药复杂理论体系研究、中医药现代化提供了强有力的系统手段。

代谢组学技术用于中医药现代化研究的最大优势,是能在继承和发扬中医药优势和特色的基础上,借鉴国际通行的医药标准规范,研究生命体的规律,认识疾病的本质,阐明中药的作用机理和效应物质基础,实

现对中药的整体评价,增加中药的科技含量,确保中药能有效而安全地使用,从而有力地推动中医药的现代化、生产化、国际化进程。

一、代谢组学的概念

代谢物组是基因-蛋白-新陈代谢产物这样一个生命活动链的终点集合体,所反应的就是疾病、中药对生命体作用所产生效应的最终结果和表现。如果说,基因组学和蛋白质组学告诉我们生命体可能发生什么,而代谢组学则是告诉我们已经发生了什么。任何外源物质、病理生理变化或遗传变异的作用都会反映到各种生物学途径上,对内源性代谢物质的稳态平衡产生干扰,从而使内源性代谢物中的各种物质的浓度和比例发生变化。总之,代谢组学就是关于生物体系

收稿日期:2006-12-04

修回日期:2006-12-10

* 联系人:李萍,教授、博士生导师,教育部长江学者特聘教授、国家杰出青年基金获得者。研究方向:中药生药学、现代中药与天然药理学。Tel: 025-85391244, E-Mail: liping2004@126.com

代谢物质种类、数量及其变化规律的科学,是研究生物整体、系统或器官的代谢物质及其与内在或外在因素的相互作用。

代谢组学研究步骤包括:样品制备、代谢产物分离、检测与鉴定、数据分析与模型建立四个部分。其研究样品主要是尿液,血浆或血清,唾液,以及细胞和组织的提取液。主要技术手段是核磁共振(NMR),液-质联用(LC-MS),气-质联用(GC-MS),色谱(HPLC,GC)等。研究过程是通过检测一系列样品的谱图,再结合化学模式识别方法,量化一个生物整体代谢随时间变化的规律,建立内在和外在因素影响下,代谢整体的变化轨迹,来辨识和解析被研究对象的生理、病理状态及其与环境因子、基因组成等的关系,并有可能找出与之相关的生物标志物,从而达到从整体上把握人体健康状态和疾病治疗措施的效果。

二、代谢组学与中医药现代化研究的关系

国外在2005、2006年出版的几本有关中医药方面的著作及本实验室在2006年出版的《现代生药学》中均提及代谢组学在中医药研究中的重要作用^[4-6]。代谢组学创始人、英国帝国理工大学的Jeremy Nicholson教授认为,代谢组学与有着几千年历史的中医药学在许多方面有相近的属性,它们的有机结合研究将有力推动中医药的现代化进程。

从系统生物学的角度看,生命体所产生的疾病是因其基因调节和蛋白质网络被“扰动”而致,这一被“扰动”可通过生命体分泌的体液中内源性代谢物组的改变而反映出来。中药(尤其是复方)进入生命体后,起效的是中药中的原形成分或代谢产物,或与机体作用形成的新成分,三者构成体内中药成分的代谢物组。而中药代谢物组通过多靶点、多系统,协调干预人体内源性代谢物组来治疗疾病。

中药代谢物组的作用都会反映到各种生物学途径上,对内源性代谢物组中某种或多种物质的浓度和比例发生变化。而内源性代谢物组变化特征模式,提供了药物作用机理和作用位点的信息。一方面,通过辨识和解析内源性代谢物组的变化,可以了解与生命体生理或病理状态相关的一系列生物学事件,甚至揭示

生物标志物,从而促进中医“证”本质的研究、中医辨证的科学化和定量化,深层次理解中医脏象理论,预测疾病的发生。另一方面,通过追踪中药体内代谢物组的组成和变化,可以整体性评价中国传统中药的疗效和安全性,阐明中药作用的机理,并解决中药现代化的瓶颈-中药效物质基础的阐明。

由此可见,生命体-疾病-中药作用,环环相扣,是一个动态的、紧密联系的整体过程,代谢组学则是连接的枢纽和中心。中医学“整体观念、辨证论治、形神统一”的理论和诊疗体系不同于西医因果对应的线性思维方式,中药现代化应当坚持以中医理论为指导,对中药进行全方位的研究,采用的方法有别于西药研究的方式,代谢组学全景式、整体互动性的特点与中医药的整体观念、证候的复杂体系及动态连贯性、中药作用的多靶点和突出整体效应不谋而合,是中医药现代化的最佳切入点。

三、代谢组学在中医药现代化研究中的应用

1. 植物的细胞代谢组学与中药质量控制模式

代谢组学的很多研究集中在植物的细胞代谢组学上,试图阐明植物次生代谢产物的类型和结构。植物的细胞代谢组学研究植物在不同生长环境、季节等因素的影响下的不同代谢产物组成、数量。我们可以把它的不同生长期含有的不同的化学物质作为一个整体,应用代谢组学技术对药材的整体代谢物组进行考察,用于评价药材的质量,因此,代谢组学技术在药用植物(中药)研究中有巨大的潜在应用价值。典型代表是Fiehn等人的研究工作^[7-9],他们利用GC/MS技术对拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)叶子脂溶性提取物进行了研究,一共定量了362个化合物,并确定了其中149个化合物的结构。此外,他们还对不同表型的阿拉伯芥的植物进行了细胞代谢组学分析,考察了433种代谢产物,并结合模式识别技术对这些植物的表型进行了分类,找到了4种在分类中起着关键作用的代谢产物。

将代谢组学运用在中药研究方面,可以归属为中药指纹图谱技术。一方面,针对中药及其制剂产品进行大量的指纹图谱研究,建立系统的测定方法和全面

的指标控制参数,寻找一定的数学模型,表征中药的特性,表达成品的质量,以达到对原药材和工艺操作的质量控制,达到指纹图谱的可操作性、稳定、量化的目的,提高中药质量控制的水平。另一方面,将传统的化学成分分离、纯化技术与现代的液相色谱-质谱联用技术对指纹图谱中的指纹峰进行系统的指认和定量研究,寻找指纹特征和药效的相关性,即“谱效关系”研究,探讨指纹图谱的生物等效性研究等,使指纹图谱技术更加合理可靠的控制中药质量。采用这种指纹图谱技术与多指标成分定量分析相结合的质量控制模式在中药及制剂中应用非常广泛,几乎囊括了所有常见的中药和相关的制剂产品,如本实验室对贝母、冬虫夏草、黄芪、四季青、金银花等中药及其相关复方的化学成分进行了深入研究,阐明了其有效部位和化学成分,建立了这些药材和复方的有效成分群化学指纹图谱和多个指标成分同时定量相结合的质量控制方法^[10-20]。

因此,基于代谢组学思想的化学分析平台得出的中药组分指纹图谱(数据库),包括了体现药效信息的多个有效部位的各种指纹图谱,作为通用的准则抢占国际标准的制高点,将更进一步解决如何体现中药和制剂的整体性和复杂性的难题,是中药现代化研究的一个基本突破口。

2. 中药体内的代谢组学研究

中药的体内代谢组学研究是指以中医的整体观念和辨证论治思维为指导,结合整体性思路的代谢组学方法,把中药作为一个有机的整体,对中药成分在体内的代谢变化情况进行动态跟踪检测、定量和分类,明确中药进入人体后转变成什么成分发挥作用,如何转变的,追寻中药提取物的原型“关联”成分(群),揭示中药成分结构-代谢-活性的相关性。中药体内的代谢组学研究,对于证实中国传统中医中药的疗效,阐明中药药效作用机理和效应物质基础,建立科学的中药质量控制体系,确保临床中药的安全和有效,具有重要的促进作用。

目前中药的体内代谢组学研究主要从四个层次进行:①单一活性成分的代谢研究。即从天然植物中提取、分离、纯化得到单一活性分,或经化学方法合成后进行代谢研究。如车庆明等^[21]从口服黄芩苷的人尿

液中,发现并鉴定了3个主要代谢产物的化学结构,证明黄芩苷苷元是主要药物代谢产物的中间体,他们在体内共存,构成黄芩苷的药效。②有效部位的代谢研究。即从天然药物中提取的有效的类别成分或其组合,非单一化学成分,其代谢研究仍在探索中。雷厉等^[22]首次探讨了管花肉苁蓉苯乙醇苷类成分在胃肠道的代谢规律。从狗的粪便中分离鉴定了4个化合物,并对不同时间内胃肠内容物和粪便中这4种成分进行了相对含量测定;马海英等^[23,24]通过观察离体和整体人、大鼠肠内菌对黄山药总皂苷的代谢作用,表明甾体总皂苷容易被人和大鼠消化道菌群代谢,推测甾体总皂苷口服后以薯蓣皂苷元的形式入血。③单味药材的代谢研究。因为许多药材的化学成分或有效成分尚不明确,且临床上多以复方用药,故当前以单味药材作为整体进行代谢的研究鲜见报道。方永奇等^[25]利用GC-MS分析了石菖蒲挥发油透过大鼠血脑屏障的成分。④中药复方的代谢研究。日本学者较早开展了复方中药中汤剂的代谢研究。Kano Y等^[26]在口饲中药方剂甘草附子汤后大鼠的血中分析出桂皮酸和6E, 12E-十四碳二烯-8,10-二炔-1,3-二醇,而未检测到甘草中的成分,由此推断这两个化合物可能是活性化合物;安田高明等^[27]在大鼠尿中鉴定出5个葛根汤代谢物,而在人尿中则只有一个代谢物;本间真人等^[28]对柴朴汤在体内的代谢产物及其活性进行了解析。国内谭锐^[29]对麻黄标准汤在人工胃、肠液中和大鼠灌胃给药后的不同时间段胃、肠、血液中的活性成分变化进行了比较,进一步证实了麻黄碱和甘草酸作为活性成分能被机体迅速吸收;王喜军^[30]的研究表明,茵陈蒿汤口服给药后,只有6,7-DME被吸收,血中未检出其它成份,认为其是茵陈蒿汤的效应物质基础。本实验室对丹七方的体内代谢物组进行了系统研究^[31-32]。采用高效液相色谱-电喷雾离子阱质谱法,能够高效的分离、灵敏的检测和全面的鉴定复方丹参方中多类成分及其在家兔和小鼠的血浆、尿和粪便中的多种代谢产物。复方丹参方中三七和丹参的多类成分在家兔、小鼠体内的代谢情况存在较大差异,三七皂苷类成分可原形存在或脱去糖链后形成含有一个葡萄糖的皂苷及皂苷元;丹参酚酸类成分不以原形存在,而会

发生羟基化,或与葡萄糖醛酸、硫酸形成结合型代谢产物;丹参二萜醌类成分可能仅在同类成分间转化,不会生成新的成分。

3. 代谢组学用于中药作用机制研究

中药多成分、多靶点和作用的多样性的特点,给其作用机制的研究带来相当的困难,一直是困扰中医药现代化的瓶颈问题之一。代谢组学是反应机体状况的分子集合与其功能之间的关系,病理生理、中药作用最终通过代谢组对表达施加影响。中药治疗疾病就是多成分系统调控生命体的代谢网络,使代谢网络中的缺陷部分正常化,同时又不得干扰其它维持健康所必须代谢途径的调控。中药作用机制的研究就是要阐明中药在这种调控作用中所起的作用和如何起作用。代谢组学通过认识体液“代谢指纹图谱”变化的原因,阐明中药作用的靶点或受体。

天津药物研究院与天津中医药大学进行的由钩藤等多味中药组成的多动合剂的生物化学机制研究中^[33],应用代谢组学方法,采用 HPLC 测定给药动物血清中多种内源性神经递质的动态变化,从代谢物组成和含量的经时变化发现具有疗效的生物标志物,认为药物的整体作用产生的生物化学物质(神经递质)是其药效的基础物质,证明这 3 种药物的作用机制与脑内多巴胺受体有关;运用代谢组学方法研究参麦注射液的生化机制和代谢基础,分析体内多肽和多种细胞因子与给药的经时变化关系,发现该中药能够激发机体形成洋地黄样的多肽物质,证明该种多肽是缓解心衰的物质基础^[2,34]。四君子汤临床上可以治疗腹泻和便秘,这种可治疗截然相反的两个疾病的方剂使用在西医里是不可思议的,运用代谢组学方法和各种药理模型,发现该方剂具有增加胃肠细胞表面黏液蛋白、拮抗乙酰胆碱、促进肝糖原合成、抗氧化作用等多种作用。并且证明了四逆汤是通过多种成分、多层次、多靶点地对代谢“网络性”损伤进行修复,从而达到治疗疾病(甚至是相反的疾病的)效果^[35,36]。

4. 代谢组学与中药的临床前安全性和毒性评价

随着中药及其制剂在世界范围的广泛应用,关于中药的安全性问题的报道在增多,尤其是关木通和含有关木通的中成药如龙胆泻肝丸等,引起的肾毒性更

为人们普遍重视。并致使美国、加拿大、英国、日本等不少国家先后限制了含有马兜铃酸的中药的进口,对中药的安全性评价、中药市场、中医的世界信誉和中药现代化均有负面影响。

代谢组学研究大大缩短了新药安全性研究的周期,它能够快速、有效地分析多条代谢通路,帮助定位靶组织及判定毒副作用程度,推导出毒性的生化机理,发现损伤的发生、发展和消失过程中的生物标志物。主要采用的仍是 NMR 技术,借助在计算机基础上发展起来的数据分析模型,包括对各种体液、组织或组织提取液进行分析。

代谢组学已经作为一种独立的技术被广泛地应用于候选药物的毒性评价^[37-48]。2002 年美国毒理学学术年会对此进行了广泛的专题讨论^[39-41]。美国食品与药品管理局(FDA)已经接受代谢组学研究的结果作为新药申报和注册的重要参考指标^[42]。Nicholson 教授创建的基于 NMR 代谢组学方法在化学药物的肾毒性和肝毒性评价方面已取得显著成就,其工作涵盖分析平台的建立^[43]、结果的重现性分析和改进^[44]、基因改变及相应代谢响应的特性研究^[45]、化学计量学方法^[46]等;Zhang X 等^[47]以马兜铃酸及相关中药作为典型研究对象,寻找马兜铃酸肝肾毒性的代谢模式特征,发现新的肝肾毒性生物标志物并研究马兜铃酸致肝肾毒性的分子机理,在此基础上建立了用代谢组学评价中药肝肾毒性的新方法;代谢组学还被 Pfizer 等六家制药公司纳入其药物研发方案中^[48],利用 1H-NMR 技术、模式识别和专家系统,根据已知毒性物质的病理效应对被检测的生物组织进行分类,寻找各类生物标志物,建立毒性预测的专家系统,以缩短药物研发时间,减少损失。

综上所述,应用最新的具有反应整体思想的代谢物组学研究中草药的毒性,对中草药毒性进行科学的、综合的评价研究,以现代研究来认识中草药毒性,对于确保中药的合理、安全、有效用药,建立现代中药的生理、毒理评价体系,指导临床拟订合理的临床用药方案、剂量和时间均有理论意义和实用价值。

5. 代谢组学用于中医疾病诊断

生命体是一个完整的体系,整个生物体中的生物

分子在组织和调控水平上相互依赖、相互联系。由于病理生理紊乱造成机体的变化,使得机体的代谢物组在成分、浓度等方面也产生了某种相应的变化,因此对这些由疾病引起的代谢产物的种类和数目进行分析,就能区分出不同的代谢状态,得到生命体的一些病理生理信息,能够帮助人们更好的理解病变过程和机体内代谢物组的关联,有助于疾病的生物标志物的发现,有利于对疾病进行预防和辅助临床诊断,指导临床病理生理学研究。

近几年来,代谢组学在对冠心病、糖尿病、肝癌、乳腺癌、先天性代谢缺陷、肿瘤类组判断、神经变性疾病、移植病人的排斥性评估等疾病的诊断和预测方面发挥了重要作用^[49-56]。Brindle等^[49]应用¹H-NMR技术,以36例严重心血管病患者和30例心血管动脉硬化患者的血清和血浆为研究对象,建立了代谢组学分析,结合模式识别技术建立了判别心血管疾病及其严重程度的新诊断方法。该方法的灵敏度及专一性高于90%并且有最小限度的侵入性,仅需几滴血液,就可利用核磁共振指纹谱和计算机模式识别技术,判断出心脏病的严重程度。它优于传统的血管造影术,用于检测心脏病时具有快速、廉价、安全的优点且副作用少。许国旺等采用毛细管电泳方法,通过代谢靶标分析,以尿中13~15种核苷浓度为数据矢量,用主成分分析法处理数据,对分别患有10多种癌症的68位癌症病人和54位正常人进行分类研究,识别率达72%^[50-52];以血浆中的脂肪酸为矢量,对2型糖尿病患者进行研究,识别率达80.8%^[53];以尿液中的代谢指纹图谱为对象,对肝炎、肝硬化和肝癌病人进行研究,运用简单的HPLC-UV检测技术,成功地区分肝炎、肝硬化、肝癌病人和正常人,对癌症和其它疾病新的生物标志物的揭示具有重要的意义^[54]。本实验室正在进行代谢组学与贫血疾病诊断的研究,建立了四种不同的血虚证动物模型及代谢谱,并通过与正常动物代谢谱的比较来确定与血虚相关的生物标志物,从而明确不同血虚类型产生的原因。

6. 代谢组学与肠道菌群微生物学

人体是真核细胞与原核细胞组成的“超生物体”。共生菌群通过与肝脏和免疫系统的相互作用,直接影

响人体的健康和参与药物的代谢,特别是传统中药的药效大多需要肠道菌群的代谢转化,人体对药物的反应有60%以上与其共生菌群的结构有关。建立考虑共生菌群代谢作用的新的中药研发平台,构建带有人体菌群的动物模型,实现宿主遗传特性和菌群结构的标准化,可以通过对体液和组织的代谢组学特征研究,准确评价药物特别是中药的药理药效,为中药代谢机理研究和研发技术的标准化奠定基础。

在正常情况下肠道菌群之间存在着复杂的动态平衡关系,此种平衡生命体的多种生理功能(尤其是代谢)乃至生命活动亦至关重要,也就是说肠道微生物群落实际上参与了人体的生理生化、病理、病理生理和药理(毒理)过程,形成了人类代谢网络中重要的组成部分。“大多数非感染性疾病如癌症和Ⅱ型糖尿病、心血管疾病等从某种程度上讲,都是由于肠道菌群异常引起的”,尼科尔森教授称,“从某种程度上讲,中药其实就是通过调节人体的整体环境,调节人体肠道菌群的代谢情况,来治疗疾病的”。中医从整体出发研究人体的平衡与失调问题;并通过中药使失调恢复平衡,与肠道内微生态环境的平衡理论有异曲同工之处。大多数中药的给药途径是通过口服经过消化道在局部起作用或通过吸收在全身起作用。

中医药的整体观虽然与西医相比具有其特殊性,但是与现代微生物生态学具有一致性,因此在中药现代化研究中要高度重视肠道菌群的影响。肠道菌群微生物学和代谢组学的结合很可能成为打开中医药奥秘大门的一把金钥匙。

四、展 望

从神农遍尝百草,黄帝著述《内经》至今,中医药已经走过了五千年的沧桑历程,它为华夏儿女战胜疾病,为炎黄子孙生息繁衍,为中华民族兴旺昌盛,做出了不可磨灭的突出贡献。传承祖国中医药文化,拓展属于我国中医药的国际市场,树立中医药在世界医药之林的地位和尊严,引领中医药的现代化,是每一位炎黄子孙义不容辞的神圣职责和历史使命。大业在肩,任重而道远。

代谢组学这门新兴学科,在药物作用靶点的发

现、新药的开发、毒理学研究、疾病的预防和诊断等方面的重要性越来越明显。它是一种较全面系统的研究技术,在方法学上具有融整体、动态、综合、分析于一体的特点,符合中医整体性原则。中医病证引起代谢物组的共性分析和生物标记物的发现,可促进“证”本质的研究、中医辨证的科学化和量化,深层次理解中医脏象理论,预测疾病的发生,反应肠道内生态环境状况,整体性评价中药复方综合疗效、安全性和作用机制,阐明中药的效应物质基础,建立科学的中药质量控制方法,确保临床中药产品的安全、有效。代谢组学和中医药学的有效组合,一定能进一步加快中医药学研究的现代化进程。

参考文献

- 曹永艳,丁敏. 试述蛋白质组学在中医药现代化中的应用. 实用中医药杂志, 2006, 22(5): 310-312.
- 刘昌孝. 代谢组学的发展与药物研究开发. 天津药学, 2005, 17(2): 1-6.
- 陈慧梅. 代谢组学及其研究方法和应用. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2005, 14(1): 59-63.
- Zohara Y. Handbook of medicinal Plants. Haworth Press, USA, 2005. 1.
- Leung PC. Current review of Chinese medicine: Quality control of herbs and herbal material. World Scientific Publishing, 2006. 1.
- 李祥. 现代生药学. 科学出版社, 2006. 7.
- 张尊建,许凤国,刘颖. 基于色谱及其联用技术的代谢组学研究进展. 中国药科大学学报, 2006, 37(增刊): 166-171.
- Fiehn O. Link between genotype and phenotype. Phytochemistry, 2002, 48(2): 155-171.
- Fiehn O. Metabolic networks of cucurbita maxima phloem. 2002, 62(6): 875-886.
- Li HJ, Jiang Y, Li P. Chemistry, bioactivity and geographic character of steroidal alkaloids from the Liliaceae family. Natural Product Reports, 2006, 23: 735-752.
- Lin BQ, Ji H, Li P, et al. Inhibitors of acetylcholine esterase in vitro - screening of Steroidals from Fritillariae species[J]. Planta Medical, 2006, 72: 814-818.
- Jiang Y, Li P, Li HJ, et al. New steroidal alkaloids from the bulbs of Fritillaria puziensi. Steroids, 2006, 71: 843-846.
- Liao LP, Li SL, Li P. Simultaneous determination of triterpenoids and triterpenoid saponins in Ilex chinensis Sims leaves by high - performance liquid chromatography coupled with evaporative light scattering detection. Journal of Separation Science, 2005, 28(16): 2061-2066.
- Li P, Zeng LJ, Li SL, et al. The extraction of imperialine and imperialine-3- β -glucoside from Fritillaria pallidiflora Schrenk and quantitative determination by HPLC - evaporative light scattering detection. Phytochem Analysis, 2002, 13: 158-161.
- Lin Ge, Li P, Li SL, et al. Chromatographic analysis of Fritillaria isosteroidal alkaloids, the active ingredients of Beimu, the antitussive traditional Chinese medicinal Herb. Journal of Chromatography A, 2001, 935: 321-338.
- Li SP, Li P, Dong TTX, et al. Determination of Nucleosides in Natural Cordyceps sinensis and Cultured Cordyceps Mycelia by Capillary Electrophoresis. Electrophoresis, 2001, 22(1): 144-150.
- Li SL, Lin Ge, Chan SW, Li P. Determination of the major isosteroidal alkaloids in bulbs of Fritillaria by high - performance liquid chromatography coupled with evaporative light scattering detection. Journal of Chromatography A, 2001, 909: 207-214.
- Qi LW, Yu QT, Li P, et al. Quality evaluation of Radix Astragali through a simultaneous determination of six major active isoflavonoids and four main saponins by high - performance liquid chromatography coupled with diode array and evaporative light scattering detectors. Journal of Chromatography A, 2006, 1134: 162-169.
- Chai XY, Li SL, Li P. Quality evaluation of Flos Lonicerae through a Simultaneous Determination of Seven Saponins by HPLC with ELSD. Journal of Chromatography A, 2005, 1070: 43-48.
- Chen J, Li SL, Li P, et al. Qualitative and quantitative analysis of active flavonoids in Flos Lonicerae by capillary zone electrophoresis coupled with solid - phase extraction, Journal of Chromatography A, 2005, 28(4): 365-372.
- 车庆明,黄新立,李艳梅,等. 黄芩苷的药物代谢产物研究. 中国中药杂志, 2001, 26(11): 768-769.
- 雷厉,宋志宏,李寅,等. 管花肉苁蓉苯乙醇总苷在狗胃肠道内的生物转化. 药学学报, 2001, 36(6): 432-435.
- 马海英,周秋丽,王本祥. 黄山药总皂苷肠内菌代谢及其代谢产物吸收的研究. 中国药房, 2002, 13(4): 204-206.
- 马海英,周秋丽,王继彦,等. 大鼠肠内菌对黄山药总苷代谢及其代谢产物鉴定. 中国中药杂志, 2002, 27(9): 680-683.
- 方永奇,魏刚,柯雪红. GC/MS 分析石菖蒲挥发油透大鼠血脉屏障的成分研究. 中药新药与临床药理, 2002, 13(3): 181-182.
- Kano Y. 植物药剂的药理学特性/口饲中药方剂甘草附子汤后大鼠门静脉血中的药物成分. 国外医学, 中医中药分册. 1990, 12(4): 236-238.
- 安田高明. 关于大鼠、人、口服葛根汤尿中的排泄成分. 国外医学, 中医中药分册, 1996, 18(4): 42-43.

- 28 本间真人. 人体服用汉方药后基有效成分的探讨: 柴朴汤尿中排泄成分的构成解析. 国外医学, 中医中药分册. 1992, 14(2): 51-52.
- 29 谭锐, 郭力, 董晓萍. 麻黄汤体内代谢的比较研究. 中药药理与临床, 2002, 18(2): 1-4.
- 30 王喜军. 中药及中药复方的血清药物化学研究进展. 世界科学技术—中药现代化, 2002, 4(2): 1-4.
- 31 韦英杰, 李萍, 舒斌, 宋越. 高效液相色谱—电喷雾离子阱质谱法鉴定方剂丹参方化学及代谢成分. 分析化学, 2006, in press.
- 32 Wei YJ, Li P, Shu B, et al. Analysis of chemical and metabolic components in traditional Chinese medicinal combined prescription containing Radix Salvia miltiorrhiza and Radix Panax notoginseng by LC-ESI-MS methods. Biomedical Chromatography, 2006, in press.
- 33 黄玉荣, 魏广力, 龙红, 等. 钩藤多动合剂的药效作用及用代谢物组学方法研究其生化机制. 中草药, 2006, 36(3): 398-402.
- 34 刘昌孝. 代谢物组学在中药现代研究中的意义. 中草药, 35(6): 601-604.
- 35 刘平, 葛迎春, 马天舒, 等. 低氧条件下四逆汤及组方药提取物对大鼠血管内皮细胞释放 PGI₂, TXA₂ 和 NO 的影响. 中国中药杂志, 2004, 29(10): 988-992.
- 36 贾伟, 蒋健, 刘平, 等. 代谢组学在中医药复杂理论体系研究中的应用. 中国中药杂志, 2006, 31(8): 621-624.
- 37 Waters NJ, Holmes E, Williams A, et al. NMR and pattern recognition studies on the time-related metabolic effects of alpha-naphthylisothiocyanate on liver, urine, and plasma in the rat: an integrative metabonomic approach. Chemical Research Toxicology, 2001, 14(10): 1401-1412.
- 38 Coen M, Lenz EM, Nicholson JK, et al. An integrated metabonomic investigation of acetaminophen toxicity in the mouse using NMR spectroscopy. Chemical Research Toxicology, 2003, 16(3): 295-303.
- 39 Nicholson JK. Metabonomic approaches to understanding the consequences of drug toxicity and gene function. The Toxicologists, 2002, 66: 533.
- 40 Robertson DG. Metabonomic technology and the pharmaceutical industry: The comet consortium. The Toxicologists, 2002, 66: 536.
- 41 Zhang J, Herman EH, Robertson DG, et al. A comparative histopathology and metabonomic evaluation of vasculitis induced by SK&F95654, a phosphodiesterase III inhibitor, in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive Wistar-Kyoto (WKY) rats. The Toxicologists, 2002, 66: 1409.
- 42 Raamsdonk LM, Teusink B, Broadhurst D, et al. A functional genomics strategy that uses metabolome data to reveal the phenotype of silent mutations. Nature Biotechnology, 2001, 19: 45.
- 43 Nicholson JK, Bollard ME, Lindon JC, Holmes E. Metabonomics a platform for studying drug toxicity and gene function. Nat Rev Drug Disc, 2002, 1(2): 153-161.
- 44 Keun HC, Ebbels TMD, Antti H, et al. Physiological variation and analytical reproducibility in metabonomic urinalysis. Chemical Research Toxicology, 2002, 15: 1380-1386.
- 45 Holmes E, Nicholson JK, Tranter G. Metabonomic characterization of genetic variations in toxicological and metabolic responses using probabilistic neural networks. Chemical Research Toxicology, 2001, 14: 182.
- 46 Nicholls AW, Nicholson JK, Haselden JN, Waterfield CJ. A metabonomic approach to the investigation of drug-induced phospho-lipidosis: an NMR spectroscopy and pattern recognition study. Biomarkers, 2000, 5: 410-423.
- 47 Zhang X, Wu H, Liao P, Li X, Ni J, Pei F. NMR-based metabonomic study on the subacute toxicity of aristolochic acid in rats. Food Chemical Toxicology, 2006, 44: 1006-1014.
- 48 Lindon JC, Nicholson JK, Holmes E, et al. Contemporary issues in toxicology: The role of metabonomics in toxicology and its evaluation by the COMET project. Toxicol. Appl. Pharm. 2003, 187(3): 137-146.
- 49 Brindle JT, Antti H, Holmes E, et al. Rapid and noninvasive diagnosis of coronary heart disease using ¹H-NMR-based metabonomics. Journal of Natural Medicine, 2002, 8(12): 1439-1444.
- 50 Xu GW, Liebich H. Normal and modified nucleosides in urine as potential tumor markers analyzed by micellar electrokinetic capillary chromatography and high performance liquid chromatography. American Clinic Laboratory, 2001, 20(1): 22-32.
- 51 Yang J, Xu GW, Kong HW, Zheng YF, Pang T, Yang Q. Artificial neural network classification based on high performance liquid chromatography of urinary and serum nucleosides for the clinical diagnosis of cancer. Journal of Chromatography B, 2002, 780(1): 27-33.
- 52 Zheng YF, Xu GW, Liu DY, et al. Study of urinary nucleosides as biological marker in cancer patients analyzed by micellar electrokinetic capillary chromatography. Electrophoresis, 2002, 23(24): 4104-4109.
- 53 Yang J, Xu GW, Hong Q, et al. Discrimination of Type 2 patients from healthy controls by using metabonomics method based on their serum fatty acid profiles. Journal of Chromatography B, 2004, 813: 53-58.
- 54 Yang J, Xu GW, Zheng YF, et al. Diagnosis of liver cancer using HPLC-based metabonomics avoiding false-positive result from hepatitis and hepatocirrhosis diseases. Journal of Chromatography B, 2004, 813: 59-65.
- 55 沈朋, 康宇飞, 程翼宇. 乳腺癌代谢物组模式特征发现方法及 HPLC/MS/MS 分析. 高等学校化学学报, 2005, 26(10): 1798-1802.

Metabonomics and Modernization of TCM Research

Qi Lianwen, Li Ping, Zhao Jing

Key Laboratory of Modern Chinese Medicines, Ministry of Education, and Department of Pharmacognosy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210038, China

Traditional Chinese Medicine (TCM), developed and refined over thousands of years through Chinese wisdom for disease prevention and treatment, is one of the greatest legacies of mankind. Making TCM part of the international medical care system, and promoting the modernization of TCM research is a sacred mission and responsibility of Chinese researchers in current generations. Metabonomics constitutes a key part of system biology, and is a key biotechnology that can be used to study TCM. Metabonomics mainly deals with end-metabolites, and biomarkers, which is fully in line with the approaches used in TCM research. Discovering biomarkers, and qualitative and quantitative analysis of metabolites facilitates the study of TCM system, allowing a quantitative and scientific understanding of the TCM theory. It also helps to predict and discriminate diseases, improving people's understanding of intestinal microflora ecology, in an attempt to achieve a sound evaluation of clinical efficacy, and safety and mechanisms of TCM. The study creates a material basis for medicinal effectiveness, and a scientific approach for quality control. The combination of metabonomics and TCM, will doubtlessly accelerate the modernization process of TCM.

Keywords: Metabonomics, modernization of TCM, mechanism of TCM actions, material basis of medicinal effectiveness, quality control

(责任编辑:王 瑀, 责任编辑:张志华, 责任译审:邹春申)

2007年《现代中药研究与实践》杂志

征订启事

《现代中药研究与实践》杂志是经国家科技部、国家新闻出版署批准的旨在宣传和推动中药现代化系列标准规范的研究、制定与实践的学术期刊。本刊由中华中医药学会中药鉴定委员会、安徽中医药高等专科学校联合主办,由胡世林教授担任主编。

主要设有:专论、药材生产、药理与药化、资源与鉴定、质量控制与管理、制药工艺、临床中药、综述等栏目。适宜各地制药企业、药材经营企业、中药材种植养殖企业以及中医药研究所、各类医药院校、食品药品监督管理局、药品检验所、医

院等单位及个人订阅。

本刊为国际标准大16开本,64页,双月刊,彩色封面,内页铜版纸精美印刷,逢双月下旬出版,全国邮局发行。国内统一刊号:CN34-1267/R。邮发代号:26-85;国外订阅:中国国际图书贸易总公司(北京399信箱),代号Q6347。2007年每期订价10.00元,全年60.00元;也可邮局汇款,直接从杂志社邮购。本刊还存有余刊,如需要者可一并邮购。

地址:安徽省芜湖市荆山西路16号《现代中药研究与实践》杂志社

邮编:241000

电话:0553-4836136

E-mail: jzzy@chinajournal.net.cn