

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.33.049

· 专论与综述 ·

代谢组学在中药研究中的应用进展 *

杨改红¹ 任 刚¹ 肖锡林² 黄 群¹ 余日跃¹ 杨武亮¹ 陈海芳¹ 袁金斌^{1△}

(1 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室 江西 南昌 330004; 2 南华大学化学化工学院 湖南 衡阳 421001)

摘要:代谢组学是功能基因组学和系统生物学研究不可或缺的重要组成部分,是通过考察生物体系受刺激或扰动前后代谢产物的动态变化,研究生物体系的代谢网络的一种技术。应用代谢组学高通量、整体性的研究思路来理解中药的作用过程,与中医药的整体、辩证观点是一致的。代谢组学已成为中药研发的一个重要途径和手段,为中药现代化在技术上提供巨大支持,有助于为中药现代化研究寻找更多有效的突破口。本文在前人综述的基础上,着重概括了中药代谢组学研究方法近3年来在中药有效物质基础和作用机制、药物作用模型的鉴别和确证、毒性研究和中药安全性评价等方面的应用情况,同时展望了代谢组学方法所面临的机遇和挑战。

关键词:代谢组学;中药研究;研究进展

中图分类号:Q-3,R28 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)33-6582-04

Progress of Metabonomics in TCM Research*

YANG Gai-hong¹, REN Gang¹, XIAO Xi-lin², HUANG Qun¹, YU Ri-yue¹, YANG Wu-liang¹, CHEN Hai-fang¹, YUAN Jin-bin^{1△}

(1 Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China; 2 College of Chemistry and Chemical Engineering, University of South China, Hengyang, Hunan, 421001, China)

ABSTRACT: Metabonomics is an indispensable important constituent of functional genomics and systems biology research, and a kind of technology which focus on the metabolic network of biosystem by investigating dynamic changes of the metabolites in the biological organism after the stimulation and disturbance. Metabonomics take an organic conception of the human body, which conforms to the way of thinking of traditional Chinese medicine (TCM). Metabonomics have become an important way and means in the research and development of traditional Chinese medicine, provided great technique support for the modernization of TCM, and could help to find more effective breakthrough for TCM modernization. Based on the previous reviews, This paper reviews the research progresses during the recent 3 years in the following fields such as material basis, mechanism of action, the identification and confirmation of the drug action model, toxicity research and the safety evaluation of TCM, and analyzes the future opportunities and challenges that would be confronted during the metabonomics research.

Key words: Metabonomics; Traditional Chinese medicine; Progress

Chinese Library Classification: Q-3; R28 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)33-6582-04

代谢组学是继基因组学、转录组学和蛋白质组学之后迅速发展起来的一门新兴学科,它以生物系统中的代谢产物(由于实际分析手段的局限性,目前主要针对相对分子质量1000以下的小分子)为分析对象,以高通量、高灵敏度、高分辨率的现代仪器分析方法为手段,结合模式识别等化学计量学方法,分析生物体系受刺激或扰动后,其代谢产物的变化或其随时间的变化规律^[1,2]。该学科的应用跨越生物技术和医药技术,具有广泛发展前景(疾病、治疗、诊断、药物),其研究与药物(药效和毒性)筛选、作用机制、治疗用药和安全性评价相关。应用代谢组学高通量、整体性的研究思路来理解中药的作用过程,与中医药的整体、辩证观点是一致的。代谢组学为中医药现代化研究提供了一条新的思路,是中国传统医学走向世界的一种助推器^[2,3]。

1 代谢组学在发现中药有效物质基础和作用机制方面的应用

代谢组学反应机体状况的分子集合与其功能之间的关系,所有对机体健康影响的因素均可反映在代谢组中,基因、环境、营养、药物(外源物)和时间(年龄)最终通过代谢组对表达施加影响,即代谢组学具有明显的整体反应性的特点。这一特点与中医治疗疾病的整体观念十分吻合。因此认为应用代谢组学方法研究中药的作用物质基础、作用机制,甚至安全性都是值得探索的。

1.1 基于代谢组学的中药药效物质基础研究

药效评价体系是中药“组效关系”中的重要组成部分。吴宏伟等基于代谢组学方法,构建了丹参成分组合和其抗氧化活性关系^[4]。李振坤等研究了川芎成分组合与血管活性的关系^[5]。结

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81060326, 31200140);江西省教育厅科研项目(GJJ09277)

作者简介:杨改红(1987-),女,硕士研究生

△通讯作者:袁金斌,男,副教授,研究方向为中药物质基础与质量控制, E-mail: kings2008@163.com

(收稿日期:2013-12-06 接受日期:2013-12-29)

果表明,以代谢组学研究中“组效关系”的药效活性,能体现中药“多成分、多靶点”整合作用特点^[45],为较全面的构建中药“组效关系”提供了可能。谢宝刚等^[6]在提取获得六味地黄丸亲水或亲脂成分物质组分的基础上,采用测定角叉菜胶致炎大鼠后右爪肿胀度和代谢组学方法对这两物质组的抗炎药效作用进行研究,研究结果表明代谢组学方法可用于六味地黄丸的抗炎药效评价,具有灵敏、整体等优点。芦林林等^[7]基于¹H NMR(核磁共振)的代谢组学技术对慢性温和不可预知应激模型及逍遥散5个不同极性组分干预后的大鼠血浆进行¹H NMR代谢组学研究,发现石油醚组分是逍遥散起抗抑郁作用的有效组分。

Yu等^[8]采用代谢组学的研究方法,对中药彭县雪胆对抗金黄色葡萄球菌的抗菌模式进行了探索性研究。研究结果表明彭县雪胆的作用模式与万古霉素的作用模式类似,都是作用于细胞壁合成方面,通过抑制细胞壁的合起来抗菌,且说明雪胆素甲是彭县雪胆抗菌的主要活性物质。他们又用同种方法研究了中药尖萼楼斗菜^[9]和金果榄^[10],发现木兰花碱是尖萼楼斗菜中抗菌的主要活性物质^[9],而生物碱类成分巴马汀和药根碱是金果榄抗菌的主要活性成分^[10]。李发美等^[11]采用代谢组学研究策略对大鼠代谢物谱和淫羊藿的化学成分谱及其进入体内的成分和代谢物谱进行分析,发现淫羊藿苷和朝藿定C可能为淫羊藿的主要药效物质基础,从而为研究中草药药效物质基础和作用机制提供了可行的方法。

1.2 基于代谢组学的中药作用机制探索

梁晓萍等^[12]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,通过超高效液相色谱-飞行时间质谱建立了大鼠血清的代谢指纹谱,采用主成分分析和正交-偏最小二乘-判别分析法分析了对照组和各给药组之间的代谢物谱差异,结果表明,蟾酥导致心脏损伤的途径可能是通过阻碍自由脂肪酸再酯化或激活蛋白激酶通路,干扰了脂质代谢,该结果为阐述蟾酥毒性作用机理提供了新思路。杨琪伟^[13]等通过比较赤芍和白芍对角叉菜胶致大鼠足趾肿胀的影响及内源性代谢物分析,其代谢组学初步研究结果与传统药理试验结果有相关性,为进一步深入探讨赤芍和白芍的作用机制异同奠定基础。孟宪生等^[14]阐释了热性药川芎对寒凝血瘀证大鼠的作用机制,可能是通过抑制使磷脂酰胆碱转化为花生四烯酸的磷脂酶A2,使血栓素的合成水平降低,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。李春雨等^[15]以高分离度快速液相色谱-质谱为核心分析技术,以主成分分析法为数据解析手段,筛选出CRF(慢性肾功能衰竭)特征性内源代谢产物,表明大黄通过减少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。汪洋^[16]利用¹H NMR技术研究苍耳子处理后大鼠尿液和血浆中内源性代谢产物谱的变化,该课题将代谢组学与传统毒理学研究方法相结合,初步揭示了中药苍耳子毒性作用的肝损伤机制。

2 基于代谢组学的药物作用模型的鉴别和确证

新药的发现最终必须在整体动物的药理和疾病模型上予以证实,才能将生物活性化合物转化为候选化合物进入开发研

究。代谢组学作为一种系统方法,能在鉴别和确证药理和疾病模型上发挥作用。代谢组学图谱能全面反映代谢网络途径的大量化合物,区别不同种属、不同品系动物模型的代谢状态,鉴别人体疾病状态的差异,寻找人类疾病、药效和毒性的适宜动物模型,最终给出新药药理药效和人体毒理方面的综合数据。

严蓓等^[17]采用异丙肾上腺素造模,通过对大鼠血浆和心肌的内源性代谢物组分析,利用模式识别进行数据处理,发现心肌缺血涉及能量代谢、糖代谢、脂代谢、核苷酸代谢和氨基酸代谢异常,并与氧化应激密切相关,提示代谢组学可以检测体内多种代谢、循环状态,是评价ISO(异丙肾上腺素)诱导的心肌缺血模型大鼠体内代谢变化的有效工具。苏梦翔等^[18]以生物核磁共振技术结合模式识别和偏最小二乘一辨别分析法(PLS-DA)测定和分析灌胃不同剂量雷公藤多苷片混悬液后正常大鼠尿液内源性代谢物的变化,研究表明雷公藤多苷片对正常大鼠代谢过程具有显著影响,其机制可能与肝线粒体功能受损及羧酸循环中能量代谢异常有关,并导致葡萄糖代谢紊乱。

3 基于代谢组学的毒性研究和中药安全性评价

Jiang等^[19]采用基于高效液相色谱-飞行时间质谱联用(HPLC-TOF-MS)的代谢组学方法找到早期急性心肌梗塞老鼠血浆中的14种生物标记物,通过对这些生物标志物的通路分析,发现炎症、肥大、氧化伤害可以认为是早期急性心肌梗塞最主要的病理变化。Chan等^[20]采用HPLC-TOF-MS方法研究了服用马兜铃酸后大鼠尿液的代谢图谱,发现犬尿尿酸和马尿酸为反映药物毒性的生物标志物,可用作评价马兜铃酸毒性的生物学指标。梁琦等^[21]应用基于NMR的代谢组学方法,分析口服广防己后不同时间点大鼠尿液中内源性代谢产物,结果广防己引起大鼠尿液代谢变化涉及的主要代谢物有柠檬酸、牛磺酸、马尿酸盐、肌酐、肌酸等。进一步研究表明广防己配伍黄芪可使降低的马尿酸盐、葡萄糖,升高的肌酸/肌酐恢复正常;降低的柠檬酸、2-酮戊二酸,升高的TMAO(氧化三甲胺)含量接近正常水平,表明黄芪有对抗广防己的肾损害作用^[22]。广防己、粉防己的大鼠代谢组学研究^[23]表明广、粉防己给药早期即有一定肝脏毒性作用,涉及糖、脂代谢和肝线粒体功能的受损,其中粉防己表现出急性肝损伤作用。

曹敏等^[24]以苍耳子致肝损伤模型大鼠为研究对象,观察了苍耳子对模型大鼠尿液代谢轮廓和整体表征的影响,结果提示高剂量苍耳子水提取液对大鼠肝脏有毒性作用,低剂量组在给药28天时出现聚类,说明内源性代谢物发生了变化,可能存在潜在肝毒性,提示即便按照临床常用剂量给予患者苍耳子制剂,也不宜服用时间过长。崔立然等^[25]研究经黄药子染毒后大鼠尿液的代谢表的改变及其与血浆生化指标的相关性,建立了尿液内源性小分子代谢物评价黄药子的肝损伤的评价体系并验证了代谢组学方法用于黄药子毒性评价的可行性,从代谢物组的角度诠释了传统中药黄药子的肝毒性。李伶^[26]对附子的主要毒性成分乌头碱、新乌头碱及次乌头碱对大鼠代谢水平的影响进行了研究,其研究表明,采用代谢组学方法能够对附子及其主要毒性生物碱对大鼠的代谢变化的影响进行很好的表征和描述,能够对其毒性作用进行说明,试验结果也表明代谢组学技术用于中药毒性评价,具有良好的应用前景。

4 中药的品质资源和生产质量控制研究

生物的个体特征除决定于先天遗传因素外,还受其生存环境等诸多因素影响,这些内外因素决定了生物个体的总体特征-代谢表型。利用代谢组学技术可研究不同产地药材的差异组分,这些差异组分很可能是疗效不同的物质基础。如果把代谢组学技术运用到中药的生产、加工过程,可筛选优化栽培方式、采集方法、炮制过程,既有利于提高中药材的质量,又可加速特征图谱、标准品的构建。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。

孙晖等^[27]采用主成分分析、偏最小二乘-判别分析和正交-偏最小二乘-判别分析及代谢标识物鉴别相结合的最新研究技术,对不同性别类型的中药刺五加进行区分,发现了11个次生代谢产物贡献于两个不同性别类型的刺五加,通过监测高表达的代谢物,可选择性地栽培具有较高药用相关成分的刺五加。梁镇标^[28]构建了胡属药用植物化学成分代谢组学专属数据库,以方便对柴胡研究资料的利用,有助于推动柴胡药材的种植、加工、销售等规范化管理,推进柴胡类药材的现代化研究。罗尚华等^[29]用核磁共振仪测定不同产地的泽泻样品,获得¹H NMR谱图,建立了泽泻药材的¹H NMR指纹图谱,发现四川产地的泽泻药材质量最优,且与福建产地的泽泻药材有统计学差异($P < 0.05$),用基于¹H NMR的代谢组学方法可以有效的区分出不同产地的泽泻药材及对其进行质量评价。向铮^[30]研究了温莪术、蓬莪术及广西莪术的代谢轮廓,建立三种不同植物来源的莪术质量控制标准,筛选了4个分类化学标志物莪术酮、吉马酮、莪术二酮及表莪术酮,并成功用于商品莪术药材的来源鉴别和质量控制。Choi等^[31]利用定向代谢组学区分具有不同储存年限的陈皮,发现两种酚酸组分为其差异成分,据此区分样品的储存年限。Liu等^[32]研究发现艾草和黄花蒿提取物像氯喹、奎宁、青蒿素一样具有良好的抗疟原虫作用,提出用NMR代谢组学技术来区分这两种药用植物和进行质量控制。

5 代谢组学的挑战和机遇

生物体系的复杂性决定了生物体液以及生物组织代谢物组成的复杂性,这是对分析方法的分辨率和通量以及物质归属和精确定量的巨大挑战;代谢组中各代谢物的浓度差异巨大,对现有方法的检测灵敏度和动态范围构成挑战;虽然科研工作者已经得到了大量与重要生理病理变化或基因变异等有关的标志性代谢物,但是建立用于临床的可预测性诊断专家系统,从而实现诊断常规化,又是一重要挑战。

传统中药仍存在许多关键性的科学问题未取得突破性进展,如中药的体内作用物质基础、药效与毒性评价、多靶点机制研究等,因此严重阻碍了中药现代化与国际化进程,寻求新的研究思路与研究手段是解决这些问题的关键。中药代谢组学研究可以助推这些领域取得较大进展。

参考文献(References)

- [1] Lindon JC, Nicholson JK. Analytical technologies for metabolomics and metabolomics, and multiomic information recovery [J]. *Trends in Analytical Chemistry*, 2008, 27 (3): 194-205
- [2] 刘昌孝,司端运,万仁忠,等.代谢组学与天然药物和中药研究[J].中国

天然药物, 2008, 6(2): 82-87

Liu Chang-xiao, Si Duan-yun, Wan Ren-zhong, et al. Metabonomics in research of natural drugs and traditional Chinese medicine [J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2008, 6(2): 82-87

- [3] 许国旺.代谢组学—方法与应用[M].北京:科学出版社, 2008: 333
- Xu Guo-wang. *Metabonomics—Methods and Application* [M]. Beijing: Science Press, 2008: 333
- [4] 吴宏伟,陈建新,杨洪军,等.丹参成分组合与抗氧化活性相关性分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(3): 68-71
- Wu Hong-wei, Chen Jian-xin, Yang Hong-jun, et al. The relationship between compositions of salvia miltiorrhiza and antioxidative capacity [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2009, 15(3): 68-71
- [5] 李振坤,陈建新,杨洪军,等.基于LARS算法的川芎成分组合与血管活性关系分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(3): 24-27
- Li Zhen-kun, Chen Jian-xin, Yang Hong-Jun, et al. Association between rhizome Chuanxiong constituents combinations and vasodilatation activity based on least angle regression algorithm [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2009, 15(3): 24-27
- [6] 谢宝刚,方修忠,陈颖,等.基于HPLC-UV的代谢组学方法对六味地黄丸的抗炎药效评价[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(17): 2635-2638
- Xie Bao-gang, Fang Xiu-zhong, Chen Ying, et al. Estimation of effects of Liuwei Dihuang Wan on anti-inflammation in rat by HPLC-UV based metabonomic method [J]. *Chinese Journal of Chinese Materia Medica*, 2012, 37(17): 2635-2638
- [7] 芦林林,周玉枝,马致洁,等.应用基于¹H NMR的代谢组学评价逍遥散的抗抑郁有效组分[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2012, 26(2): 225-230
- Lu Lin-lin, Zhou Yu-zhi, Ma Zhi-jie, et al. Antidepressant-like active fraction of Xiaoyaosan by metabonomics based ¹H NMR spectroscopy [J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2012, 26(2): 225-230
- [8] Yu Y, Yi ZB, Liang YZ. Validate antibacterial mode and find main bioactive components of traditional Chinese medicine *Aquilegia oxysepala* [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17(7): 1855-1859
- [9] Yi ZB, Yu Y, Liang YZ. Investigation of antimicrobial model of *Hemsleya pengxianensis* W.J. Chang and its main active component by metabolomics technique [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2008, 116(1): 89-95
- [10] Yu Y, Yi ZB, Liang YZ. Main antimicrobial components of *Tinospora capillipes*, and their mode of action against *Staphylococcus aureus* [J]. *FEBS Letters*, 2007, 581(22): 4179-4183
- [11] Li FM, Lu XM, Liu HP, et al. A pharmacometabonomic study on the therapeutic basis and metabolic effects of *Epimedium brevicornum* Maxim on hydrocortisone-induced rat using UPLC-MS [J]. *Biomedical Chromatography*, 2007, 21(4): 397-405
- [12] 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*, 2012, 32(1): 38-43
- Liang Xiao-ping, Zhang Zheng, Hu Ping, et al. Metabonomic study on the acute toxicity of Toad Venom [J]. *Chemical Journal of Chinese Universities*, 2012, 32(1): 38-43
- [13] 杨琪伟,杨莉,熊爱珍,等.赤芍和白芍抗炎作用的UPLC-MS代谢

- 组学初步研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 694-697
- Yang Qi-wei, Yang Li, Xiong Ai-zhen. Metabolomic study of anti-inflammatory action of Radix Paeoniae Rubra and Radix Paeoniae Alba by ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. Chinese Journal of Chinese Materia Medica, 2011, 36(6): 694-697
- [14] 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): 218-220
- Meng Xian-sheng, Jiang Min, Luo Guo-an, et al. Mechanism research of rhizoma ligustici wallichii on haemorrhological nature blood stasis rats based on metabolomics[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 39(2): 218-220
- [15] 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
- Li Chun-yu, Wang Ping, Wang Zhang, et al. Mechanism study of Rheum officinale on chronic renal failure based on metabolomics [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2012, 43(2): 312-315
- [16] 汪洋. 中药苍耳子的毒性物质基础及中毒机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2010
- Wang Yang. Investigation of the toxic constituents and toxicological mechanism of Fructus Xanthii [D]. Shanghai: The Second Military Medical University, 2010
- [17] 严蓓, 阿基业, 郝海平, 等. 基于血浆和心肌内小分子的代谢组学方法评价心肌缺血大鼠模型[J]. 药理学学报, 2013, 48(1): 104-112
- Yan Pei, A Ji-ye, Hao Hai-ping, et al. Evaluation of myocardial ischemia rat model based on metabolomic method of small molecule metabolites of plasma and cardiac muscle [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2013, 48(1): 104-112
- [18] 苏梦翔, 高璇, 宋敏, 等. 基于核磁共振代谢组学方法研究雷公藤多苷片对大鼠代谢的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(11): 1449-1453
- Su Meng-xiang, Gao Xuan, Song Min, et al. Study on influence of glucoside Tripterygium total tablets on metabolism in rats by NMR metabolomic technique [J]. Chinese Journal of Chinese Materia Medica, 2011, 36(11): 1449-1453
- [19] Jiang P, Dai WX, Yan SK, et al. Biomarkers in the early period of acute myocardial infarction in rat serum and protective effects of Shexiang Baoxin Pill using a metabolomic method [J]. Journal of Ethnopharmacology, 138(2): 530-536
- [20] Chan W, Cai ZW. Aristolochic acid induced changes in the metabolic profile of rat urine [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2008, 46(4): 757-762
- [21] 梁琦, 倪诚, 谢鸣, 等. 广防己的肾毒性及代谢组学研究[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(8): 746-751
- Liang Qi, Ni Cheng, Xie Ming, et al. Nephrotoxicity study of Aristolochina fangchi in rats by metabolomics [J]. Chinese Integrative Medicine, 2009, 7(8): 746-751
- [22] 梁琦, 谢鸣, 倪诚, 等. 广防己配伍黄芪肾毒性的代谢组学研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(1): 42-45
- Liang Qi, Xie Ming, Ni Cheng, et al. Nephrotoxicity study of Aristolochia Fangchi and its compatible with Astragali Radix in rats by metabolomics [J]. Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 2010, 34(1): 42-45
- [23] 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): 2882-2887
- Liang Qi, Ni Cheng, Yan Xian-zhong, et al. Comparative study on metabolomics and on liver and kidney toxicity of Aristolochia fangchi and Stephania tetrandra [J]. Journal of Chinese Materia Medica, 2010, 35(21): 2882-2887
- [24] 曹敏, 武斌, 马丁, 等. 苍耳子对大鼠肝脏毒性作用的代谢组学研究[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(5): 287-293
- Cao Min, Wu Bin, Ma Ding, et al. Metabolomics study on Fructus Xanthii-induced hepatotoxicity in rats [J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2011, 13(5): 287-293
- [25] 崔立然, 于栋华, 徐浩, 等. 基于代谢组学整体表征的黄药子肝毒性研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 1942-1943
- Cui Li-ran, Yu Dong-hua, Xu Hao, et al. Hepato toxicity studies of airpotato based on metabolomics of the overall representation [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2010, 21(8): 1942-1943
- [26] 李伶. 附子及其主要毒性成分对大鼠毒性的代谢组学研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007
- Li Ling. Metabolomic study of toxicity of Fu Zi and its main toxic components on rats [D]. Beijing: Military Medical Science Academy of Chinese people's Liberation Army, 2007
- [27] Sun H, Han Y, Zhang AH, et al. UPLC-MS based metabolic profiling of the phenotypes of Acanthopanax senticosus reveals the changes in active metabolites distinguishing the diversities of the plant grown in northeast area of China [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2012, 10(3): 196-206
- [28] 梁镇标. 柴胡属药用植物资源调查及基于代谢组学的质量评价研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2012
- Liang Zhen-biao. Resource investigation and metabolomics-based studies on quality evaluation of Bupleurum medicinal plants [J]. Guangzhou: Southern Medical University, 2012
- [29] 罗尚华, 吴四维, 范刚, 等. 基于¹HNMR对泽泻药材地源区分和质量评价的代谢组学研究[J]. 第三军医大学学报, 2013, 3(10): 996-1000
- Luo Shang-hua, Wu Si-wei, Fan Gang, et al. Application of ¹HNMR-based metabolomics of the species differentiation and quality evaluation of traditional Chinese medicine and Tibetan medicine from various species [J]. Journal of Third Military Medical University, 2013, 3(10): 996-1000
- [30] 向铮. 基于代谢组学的莪术类药材的质量控制[D]. 浙江: 浙江大学, 2012
- Xiang Zheng. Quality control of Curcuma zedoaria based on metabolomics[J]. Zhejiang: Zhejiang University, 2012
- [31] Choi MY, Chai C, Park JH, et al. Effects of storage period and heat treatment on phenolic compound composition in dried Citrus peels (Chenpi) and discrimination of Chenpi with different storage periods through targeted metabolomic study using HPLC-DAD analysis [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2011, 54(4): 638-645
- [32] Liu NQ, Cao M, Fré dé rich M, et al. Metabolomic investigation of the ethnopharmacological use of Artemisia afra with NMR spectroscopy and multivariate data analysis [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2010, 128(1): 230-235