

代谢组学在中药注射剂研究中的应用概况

徐文峰 徐 硕 吴学军 金鹏飞

(北京医院国家老年医学中心,北京医院药学部,北京,100730)

摘要 代谢组学是基因组学、转录组学和蛋白质组学之后兴起的一门组学分支,以生命活动链条下游的代谢物集合“代谢物组”作为研究对象。代谢组学是生物体代谢网络、代谢产物整体变化及其变化规律的重要研究手段,与中医药的基本理论和诊疗思维相似,为中药现代化的研究进程提供了强大的技术支撑。本文综述了代谢组学在中药注射剂的作用机制、证候研究、安全性评价及疗效一致性评价等研究中的应用情况。

关键词 代谢组学;中药注射剂;研究进展

Application of Metabonomics in the Research of Traditional Chinese Medicine Injection

Xu Wenfeng, Xu Shuo, Wu Xuejun, Jin Pengfei

(National Center of Gerontology & Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

Abstract Metabonomics is a new branch in the omics-field following the development of genomics, transcriptomics and proteomics, with its research object being the collection of metabolites-metabolome and the downstream products of life. Metabonomics is a new method to study on the metabolic network and the relationship between body and environment, which conforms to the basic theory, diagnosis and treatment of traditional Chinese medicine (TCM), and provides powerful technical support in the modern study of TCM. This paper is to review the application of metabonomics in the research on the mechanism of TCM prescription injections, syndrome study and safety evaluation and consistency evaluation of TCM injections.

Key Words Metabonomics; Traditional Chinese medicine injection; Research progress

中图分类号:R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.11.073

中药注射剂的定义为在中医药理论和实践的基础上,应用现代科学技术与方法,从中药以及天然药物中经过提取、纯化、精制而成的可供注入体内的无菌制剂,注射方式包括肌肉注射、穴位注射、静脉注射以及静脉滴注。中药注射剂分为注射液、注射用无菌粉末和注射用浓溶液等^[1]。凭借起效快、生物利用度高等特点,中药注射剂在危重症领域内也逐渐发挥优势作用,为中医药事业的发展起到了极大的推动作用^[2]。但由于中药注射剂化学成分复杂,质量控制困难,体内药效物质基础及作用机制不明确等特点^[3],有效性目前依然是制约其发展的关键问题,而且随着中药注射剂在临床上的广泛使用,其安全性也越来越受到重视。

生物体的功能状态可被内源性代谢产物的变化所反映,这对于建立符合中药多成分、多靶点特征的药效及安全性评价体系具有重要的意义。代谢组学把一个完整生命系统作为研究对象,其研究特点与中医药学的整体观、系统观以及辨证论治思维相契合,借助于现代的研究手段,代谢组学已逐渐应用于中医药学的研究中,这为中医药现代化研究提供

了一个新的思路和契机^[4-6]。现将近年来代谢组学在中药注射剂研究中的应用情况综述如下。

1 代谢组学的概述

有关代谢组学的研究最早可追溯到上世纪70年代的代谢谱分析,这类代谢谱分析主要采用气相色谱质谱联用技术定性、定量分析患者体液中的内源性代谢产物,以达到对疾病进行筛选和诊断的目的^[7]。1999年,在二十多年生物系统代谢研究的基础上, Nicholson 和 Fiehn 相继提出了代谢组学 (Metabonomics, Metabolomics) 的概念。Nicholson 等^[8]将“Metabonomics”定义为“生物体对疾病生理或基因修饰等刺激产生的代谢物质动态应答的定量测定”。Fiehn 等^[9]将“Metabolomics”定义为“对限定条件下的特定生物样品中所用代谢产物的定性定量分析”。代谢组学发展到今天,科学界对于这2个名词的区分也日渐弱化,现基本已等同使用。

代谢物组是基因组的下游产物,即最终产物,是参与生物体新陈代谢、维持生物体正常功能以及生长发育的一些小分子化合物的集合,主要是相对分子质量 1 000 Da 以下的分子^[10]。代谢组学的核心

在于研究比较外源物刺激或基因变异后体液中代谢物组的变化规律,进而研究生物体系的代谢途径^[11]。

1.1 代谢组学的研究方法 基于现代分析测定技术,代谢组学定性、定量研究细胞提取物、组织提取物和生物体液(尿液、血清、唾液等)中的内源性代谢产物,并结合模式识别等化学计量学方法分析机体在不同状态下(病理状态、给药前后等)内源性代谢产物的整体差异及其相应的变化规律,揭示机体在特定时间、环境等因素下生命活动的代谢过程。代谢组学研究流程一般分为样品的采集与制备、数据的测定和分析以及代谢途径分析和结果阐述。

1.1.1 样品采集和制备 代谢组学的研究对象一般包括生物体液、细胞及组织提取物,通常以尿液和血液最为常见。样品的采集和制备是影响代谢组学可重复性的关键步骤,首先需要采集足够数量的代表性样本以避免生物个体差异对分析结果的影响,得到有统计学意义的数据^[12]。其次样品采集的一致性和及时冷冻保存会大大降低分析误差,保证数据的准确性。通常血液样品在处理成血清或血浆之前,置于 4 ℃ 保存最佳。代谢组学一次需要测试很多样品,数据采集不可能在一天之内完成,未测试的样品最好置于 -80 ℃ 条件下保存。

样品的制备方法根据研究对象、目的和分析测试技术的不同而各异。NMR 只需对样品做简单的预处理即可分析。尿液样品采样时一般加入叠氮钠(NaN_3)以抑制细菌产生,在测试之前加入磷酸盐缓冲液调节 pH 值、重水作为锁场信号、三甲基硅烷基钠(TSP)作为内标;血清样品离心后加入重水和 TSP 可直接测试。LC-MS 常用的样品制备方法包括液-液萃取法、固相萃取法、有机试剂沉淀蛋白法等。GC 或 GC-MS 测试前,样品需要进行衍生化,增加其挥发性。

1.1.2 数据的测定与分析 代谢组学研究中应用最多的数据采集手段是磁共振成像技术(NMR)和色谱-质谱联用(LC-MS, GC-MS)这两大主流技术。

首先,需要将测试仪器采集得到的谱图经过软件处理转变成可计算的数据,主要包括溶剂峰消除、相位与基线校正、分段积分、归一化以及标准化等。分段积分是将去除溶剂峰、相位与基线校正好的谱图按照等间隔积分,将峰面积作为变量,每一个积分段对应的值是谱图中该段的积分面积的大小。由于生物样品中内源性组分复杂、含量各异,低含量化合物的变化容易被含量高的化合物所掩盖,使得一些

含量虽低但具有重要生物学意义的代谢物不能被识别,这就需要对分段积分得到的数据进行归一化和标准化处理^[13]。归一化主要针对单个样本,是将来自一个生物样本的所有变量除以该样本的变量之和,使其总和等于 1,归一化的目的在于一定程度上消除样本的浓度差异对分析结果的影响。标准化针对的是所有样本的同一个变量,意在突出与生物信息相关的信号,同时削弱干扰信号的影响,使得样本与样本之间更具可比性。

谱图经过处理后得到的数据需要应用化学计量学和多元统计分析方法进行分析,即模式识别^[14]。模式识别主要起两方面作用:一是分组,可将不同性质的样本进行正确的组间划分;二是信息提取,即发现导致组间差异的重要代谢产物。目前应用最为普遍的模式识别方法为主成分分析(PCA)和偏最小二乘判别分析(PLS-DA)。PCA 直接对测定的样品进行分类,不需要事先确定样本的归属类型,所以称之为“非监督”模式;PLS-DA 提前知道样品的分类情况,在分析过程中对组内的差异尽量忽略,而重点分析组间的差异,所以称之为“有监督”模式^[15]。PCA 和 PLS-DA 均以得分图和载荷图的形式输出分析结果。得分图得到的是样本的分组信息,图中代表样本的点之间的距离越小,表示样本之间的差异越小,得分图可直观的展示样本的分类情况,实现对样本的预测和划分。载荷图可提供对样本分组有贡献的差异性变量及不同变量对分组结果贡献的大小,从而发现可作为潜在生物标志物的变量。

1.1.3 代谢途径分析和结果阐述 结合谱图分析载荷图中贡献较大的变量可以归属代谢产物信息,从而获得全面的内源性代谢产物信息及代谢紊乱标志物,结合生物、化学和医学手段可以进行药理分析、药物毒性跟踪和疾病诊断等^[16-17]。

2 代谢组学在中药注射剂研究中的应用

2.1 在作用机制研究中的应用 由于中药的疗效多数来源于临床经验的判断及总结,其治疗疾病的作用机制一直都处于并不十分明确的状态^[18]。代谢组学通过发现中药所引起的机体内源性代谢物组的变化,并分析引起差异性变化的原因,可揭示其潜在生物标志物并探明相应的作用机制^[19]。

雷礼姣^[20]运用 GC-MS 代谢组学技术对柴胡注射液的退热机制进行研究。实验所用动物模型为脂多糖(LPS)所致发热大鼠。作者利用多变量统计方法对空白组、模型组和柴胡注射液观察组大鼠的尿液样品测试数据进行分析,筛选出与发热相关的生

物标志物为棕榈酸、二羟丁酸、羟基丁酸、乳酸、苏氨酸、硬脂酸、葡糖酸、延胡索酸等化合物,而柴胡注射液可将模型组大鼠尿液中二羟丁酸和硬脂酸含量均上调至接近空白对照组水平。硬脂酸是糖异生的中间产物,由脂肪代谢而产生,在充足的供氧条件下,可氧化分解为 CO_2 和 H_2O ,释放大量的能量,发热大鼠尿液中硬脂酸含量下降,表明其脂肪代谢受阻,柴胡注射液对硬脂酸的上调作用提示柴胡注射液对发热大鼠受损的脂肪代谢网络具有修复趋势。

杜婷等^[21]运用 HPLC-MS 代谢组学技术探讨了参附注射液对心源性休克大鼠血浆中内源性物质的影响。作者将 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、阳性对照组以及给药组,每组 8 只。除空白组外,大鼠心源性休克模型以结扎左冠状动脉法制造。空白组和模型组给予生理盐水,阳性对照组给予 0.82 mg/kg 多巴胺注射液,给药组给予 10 mL/kg 参附注射液。给药 45 min 后,心尖取血,采用 HPLC-MS 对大鼠体内内源性物质进行分析,采用 PCA 及 PLS-DA 分析组间差别和可能的生物标志物。PCA 结果显示空白组、模型组、对照组和给药组之间无样本点重合。PLS-DA 显示大鼠血浆中溶血磷脂质、3-羟基丁酸、肌酸、花生四烯酸等物质在实验各组间发生了变化,提示参附注射液可明显影响心源性休克模型大鼠整体状态及其血浆中内源性代谢产物,溶血磷脂质、3-羟基丁酸、肌酸、花生四烯酸等内源性代谢产物可能是其治疗心源性休克的潜在生物标志物。

Guo Zhili 等^[22]应用氨基酸代谢组学的方法对丹红注射液治疗脑缺血大鼠剂量依赖性代谢机制进行了研究。36 只 SD 大鼠被作者随机分为 6 组:空白对照组,大脑中动脉阻塞(MCAO)脑缺血模型组,丹红注射液按给药剂量分为 4 组(Danhong-1:1 mL/kg;Danhong-2:2.5 mL/kg;Danhong-3:5 mL/kg;Danhong-4:10 mL/kg)。模式识别结果显示模型组大鼠与正常组大鼠比较血清游离氨基酸代谢谱存在差异;脑缺血大鼠被丹红注射液治疗后,血清氨基酸代谢轮廓逐渐向正常组转化;血清中 20 种氨基酸相对浓度的变化与丹红注射液剂量的变化具有相关性,变化规律最明显的 3 个氨基酸为谷氨酸、天冬氨酸、丝氨酸。成倍降低丹红注射液给药剂量,大鼠血清中上述 3 种氨基酸的相对含量呈逐渐增加趋势。丝氨酸在区分各个观察组的贡献最明显,其浓度变化显示了量效关系,可以被认为是潜在的生物标志物。

吴宏伟等^[23]建立了以液相色谱-串联质谱为分

析技术的氨基酸代谢组学方法,对黄芪注射液治疗脑缺血的机制进行了研究。作者选取雄性 Wistar 大鼠进行分组,包括空白组、大脑中动脉阻塞模型组、黄芪注射液给药组。给药后立即进行造模实验,并于造模后 12 h 取大鼠血浆待测。测试结果通过 PLS-DA 统计发现,脑缺血 12 h 后大鼠血浆中的氨基酸代谢与空白组存在统计学意义,结合载荷图和质谱图确定天冬氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、甘氨酸、丝氨酸、色氨酸和谷氨酸为脑缺血生物标志物;采用黄芪注射液治疗后,脑缺血大鼠氨基酸代谢轨迹与模型组大鼠比较发生了较大变化,天冬氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸等 7 种生物标志物均向正常水平趋近。

2.2 在“证候”研究中的应用 证候研究是中医药学基础研究的又一个关键科学问题,中医证候问题始终处于中医药理论体系的核心地位。证候研究不仅起到链接临床和基础理论的桥梁作用,更是中医药现代化研究能够有所突破的关键^[24]。目前中医证候动物模型以及基于临床的证候类型一般采用代谢组学进行研究。

严蓓等^[25]为了探索“方证对应”的科学内涵,以气阴两虚证心肌缺血大鼠为动物模型,以基于气相色谱/飞行时间质谱(GC-TOF/MS)检测技术的代谢组学方法,对比分析了丹参注射液、生脉注射液和普萘洛尔对心肌的保护作用。模式识别显示,无论从 PLS-DA 散点图结果还是药物纠正的异常内源性代谢产物个数来看,生脉注射液都要优于其他 2 种药物,代谢组学的结果进一步用与心血管和睡眠密切相关的指标内皮素-1 进行了验证。通过对受到调节的内源性代谢产物及其相应代谢通路的分析,推测生脉注射液的治疗作用与调节能量代谢、脂代谢、氨基酸代谢等多条代谢途径有关,这为生脉“方”对应气阴两虚心肌缺血“证”提供了科学的证据。

2.3 在安全性评价研究中的应用 正常细胞的结构与功能会被有毒药物所破坏,导致细胞正常代谢过程中内源性代谢物的稳态发生相应的改变,流经靶组织的血浆成分会受到影响,因此药物的毒性损害可以将内源性代谢产物浓度的动态变化作为评价指标,上述为代谢组学研究中药毒性的原理。这比考察单一靶标具有更好地一致性和预见性,根据代谢物组的变化评价中药的毒性反应是中药毒性研究的新思路^[26]。

刘晓娟^[27]建立了采用超高效液相色谱四级杆串联飞行时间质谱(UPLC-QTOF/MS)作为分析技术的代谢组学方法,并通过模型豚鼠血清中内源性代

谢物的变化探讨了脉络宁注射液诱导的急性过敏反应。作者将空白组(健康豚鼠)、阳性对照组(牛血清蛋白致敏豚鼠)和模型组(脉络宁注射液致敏豚鼠)动物在 6 个实验采血点的血清样本进行非靶向代谢组学分析,鉴定了 13 个潜在生物标志物,包括 3 种溶血磷脂酰胆碱、4 种胆汁酸、3 种脂肪酸和 3 种神经鞘氨醇。实验结果说明脂肪酸代谢途径、固醇代谢途径、能量代谢和分子信号转导及免疫与炎症反应可能与脉络宁注射液致敏反应密切先关。

胡中慧^[28]采用代谢组学方法对莲必治注射液引起急性肾损伤的机制进行了研究,作者将 25 只雄性 SD 大鼠随机分为莲必治注射液 A(含亚硫酸氢钠穿心莲内酯 98.7%,其他相关物质 1.3%)低剂量组(400 mg/kg)、高剂量组(1 600 mg/kg);莲必治注射液 B(含亚硫酸氢钠穿心莲内酯 49.1%,其他相关物质 50.9%)低剂量组(100 mg/kg),高剂量组(400 mg/kg)和空白对照组(生理盐水)。各组动物均按单次 10 mL/kg 尾静脉给药。将各组大鼠给药前 12 h 及给药后 6 h、12 h、24 h 和 48 h 内各时间段尿液作为研究对象,测试其磁共振成像氢谱,通过模式识别分析发现各给药组大鼠尿样中内源性代谢产物相对于对照组所发生的变化,进而探讨动物机体受到莲必治注射液的影响。PCA 结果显示在给药 12 h 内,莲必治毒性作用强度可通过大鼠尿液中内源性代谢产物的变化程度所反映,高浓度莲必治注射液组大鼠内源性代谢产物的变化程度最为明显。给药组大鼠尿样中三甲胺以及二甲基甘氨酸浓度发生不同程度的升高, α -酮戊二酸和柠檬酸的浓度有所降低。作者推测高浓度莲必治注射液能通过影响肾髓质渗透压及干扰肾细胞中线粒体相关酶的活性从而导致肾脏损伤作用,并最终影响肾脏对原尿的浓缩和稀释作用。

2.4 在疗效一致性研究中的应用 高荣^[29]利用所建立的基于毛细管电泳的代谢指纹图谱方法对银黄注射液和银黄口服液对大鼠炎症反应模型的抗炎效果进行了对比研究。30 只 Wistar 大鼠(雌雄各半)被作者随机分为对照组、口服液组和注射液组。实验开始前两天,分别对口服液组和注射液组大鼠灌胃给予生理盐水 1 mL 后静注生理盐水 0.2 mL,2 次/d。实验的第 1 至第 4 天,对照组不做任何处理,口服液组灌胃给予银黄口服液 1 mL,注射液组静注银黄注射液 0.2 mL。实验第 5 天,于大鼠双后爪足趾皮下注射 0.1 mL 角叉菜生理盐水溶液(1%)造炎性反应模型。采集各组大鼠不同阶段的尿液,用毛

细管区带电泳分析采集的 150 份尿样,所得数据进行 PCA 及变量权重分析,结果如下:对照组尿样的 PCA 分析显示昼夜和性别等生理因素对数据分析不造成影响;造炎性反应模型后 0 ~ 36 h,各组组内 PCA 分析均无统计学意义,组间分析显示两给药组和对对照组比较差异有统计学意义,但灌胃组和静注组之间 PCA 分析则无统计学意义,说明 2 种给药方式均能产生抗炎效果,且疗效相当。

3 结语

综上,代谢组学技术已经在中药注射剂的作用机制、证候研究、安全性评价及疗效一致性评价等研究方面取得了一定的成绩与进展。未来随着各种新的样品分析测试技术的出现、数据多元统计方法的进步与完善,随着内源性代谢产物数据库的不断完善与更新以及各个组学数据库的整合,代谢组学必将更加有力的推动中药注射剂的研究进程。

参考文献

- [1]符方梁,张欧.我院 2014 年中药注射剂处方及病历点评分析[J].海峡药学,2017,29(2):266-268.
- [2]王丹丹,朱金墙,叶乔峰,等.用新视角看待中药注射剂的不良反应[J].中国执业药师,2012,9(12):9-10.
- [3]侯湘梅,岳洪水,张磊,等.中药质量一致性评价探讨[J].药物评价与研究,2016,39(1):38-45.
- [4]赵珊,王鹏程,冯健,等.代谢组学技术及其在中医药研究中的应用[J].中草药,2015,46(5):756-765.
- [5]于牡丹,肖云峰,王玉华.代谢组学在中药复方研究中的应用进展[J].中南药学,2016,14(2):182-185.
- [6]唐丹丹,袁圣钧,张男,等.基于尿样代谢组学的中药药效及毒性研究进展[J].药物分析杂志,2016,36(1):1-8.
- [7]Gates SC, Sweeley CC. Quantitative metabolic profiling based on gas chromatography[J]. Clin Chem, 1978, 24(10):1663-1673.
- [8]Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. Xenobiotica, 1999, 29(11):1181-1189.
- [9]Fiehn O, Kopka J, Dormann P, et al. Metabolite profiling for plant functional genomics[J]. Nat Biotechnol, 2000, 18(11):1157-1161.
- [10]李连伟,张阿梅,马占山.代谢组研究的生物信息学方法[J].中国生物工程杂志,2017,37(1):89-96.
- [11]杨改红,任刚,肖锡林,等.代谢组学在中药研究中的应用进展[J].现代生物医学进展,2014,14(33):6582-6585.
- [12]齐亚军,刘健,曹云祥,等.基于代谢组学技术的强直性脊柱炎诊疗优势探讨[J].中华中医药杂志,2014,29(4):975-978.
- [13]Bijlsma S, Bobeldijk L, Verheij ER, et al. Large-scale human metabolomics studies: a strategy for data(pre-)processing and validation[J]. Anal Chem, 2006, 78(2):567-574.
- [14]Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Pattern recognition methods and applications in biomedical magnetic resonance[J]. Prog Nucl Mag Res Sp, 2001, 39(1):1-40.

796.

- [23] 郑嘉岗, 赵爱光, 顾纘, 等. 胃肠安对人胃癌细胞 SGC-7901 原位移植瘤细胞增殖和凋亡的影响[J]. 胃肠病学, 2006, 11(6): 336-339.
- [24] 赵海磊, 赵爱光, 尤圣富, 等. 健脾中药复方胃肠安对人胃癌裸小鼠原位移植瘤生长和转移的影响[J]. 中西医结合学报, 2005, 3(5): 378-381.
- [25] 赵爱光, 赵海磊, 杨金坤, 等. cDNA 微阵列技术检测胃肠安复方对人胃癌细胞基因表达谱的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12(2): 67-70.
- [26] 赵爱光, 杨金坤, 尤圣富, 等. 中药 WCA 对人胃癌细胞 SGC-7901 体内作用基因的筛选与验证[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(19): 2028-2036.
- [27] 赵爱光, 杨金坤, 尤圣富, 等. 中药胃肠安诱导裸鼠胃癌移植瘤细胞凋亡的途径及基因调控的研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 287-297.
- [28] 赵爱光, 杨金坤, 尤圣富, 等. 中药胃肠安诱导裸鼠胃癌移植瘤细胞凋亡的途径及基因调控的研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 287-297.
- [29] Zhao AG, Yang JK, You SF, et al. Effects of Chinese herbal recipe Weichang'an in inducing apoptosis and related gene expression in human gastric cancer grafted onto nude mice[J]. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao, 2007, 5(3): 287-297.
- [30] 姬颖华, 杨晓煜, 王萃楠. 中药复方胃肠安对人 SGC-7901 胃癌细胞裸鼠移植瘤的抑制作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(2): 160-164.
- [31] 陈彬, 慕晓艳, 赵爱光, 等. 胃肠安调控 PTBP3 对胃癌细胞中多基因表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(5): 481-487.
- [32] Chen B, Zhao AG, Shao J, et al. The effects of PTBP3 silencing on the proliferation and differentiation of MKN45 human gastric cancer cells[J]. Life Sci, 2014, 114(1): 29-35.
- [33] 韩颖盈, 沈克平, 杨金坤. 中药胃肠安对比格犬胃癌术后转移的抑制作用[J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22(4): 65-68.
- [34] 周浩. “胃肠安”对胃癌模型裸鼠肿瘤的抑制作用及其机理的初步研究[J]. 江苏中医药, 2007, 39(10): 70-72.
- [35] 沈克平. 胃肠安复方对人胃癌裸鼠原位移植瘤生长和转移的影响及其对血管生成的影响[C]. 上海: 第二十次全国中西医结合消化系统疾病学术会议, 2008.
- [36] 潘传芳, 梁未末, 顾贤, 等. 胃肠安复方对人胃癌生长、转移及血管生成和 MMP2 表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(1): 64-66.
- [37] 潘传芳, 梁未末, 顾贤, 等. 胃肠安复方对胃癌基质金属蛋白酶 9 及基质金属蛋白酶抑制因子 1/2 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(10): 438-441.
- [38] 王海永, 沈克平, 胡兵, 等. 胃肠安对人胃腺癌细胞 (SGC-7901) 裸鼠移植瘤 p-AKT 及 Twist 蛋白表达的影响[J]. 中医学报, 2011, 26(12): 1409-1411.
- [39] 赵爱光, 赵海磊, 杨金坤, 等. 人胃癌原位移植模型中宿主脾虚证的探讨[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(4): 198-204.
- [40] 苑伟, 陈彬, 赵爱光, 等. 健脾复方对人胃癌细胞株 MKN-45 裸小鼠皮下移植瘤模型非特异性免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2766-2770.
- [41] 刘静. 健脾为主中药对人胃癌移植瘤裸鼠肿瘤生长与转移及红细胞免疫功能影响的实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(2): 107-109.

(2016-10-20 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2863 页)

- [15] 亓云鹏, 胡杰伟, 柴逸峰, 等. 代谢组学数据处理研究的进展[J]. 计算机与应用化学, 2008, 25(9): 1139-1142.
- [16] Brindle JT, Nicholson JK, Schofield PM, et al. Application of chemometrics to 1H NMR spectroscopic data to investigate a relationship between human serum metabolic profiles and hypertension[J]. Analyst, 2003, 128(1): 32-36.
- [17] Lindon JC, Nicholson JK, Holmes E, et al. The role of metabonomics in toxicology and its evaluation by the COMET project[J]. Toxicol Appl Pharm, 2003, 187(3): 137-146.
- [18] 蒋宁, 张永祥, 杜冠华. 新思路·新方法-中药药理学研究与中药新药研发[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(9): 893-909.
- [19] 吴修红, 赵闯, 孙晓兰, 等. 基于代谢组学方法的中药药效物质基础研究进展[J]. 中医学报, 2017, 45(1): 87-89.
- [20] 雷礼蛟. 柴胡注射液药效动力学及代谢组学研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2014.
- [21] 杜婷, 李冰涛, 张启云, 等. 参附注射液对心源性休克大鼠血浆内源性物质影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 254-257.
- [22] Guo ZL, Zhu Y, Su XT, et al. DanHong injection dose-dependently varies amino acid metabolites and metabolic pathways in the treatment of rats with cerebral ischemia[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(6): 748-757.
- [23] 吴宏伟, 高健, 李韶菁, 等. 基于液相色谱-串联质谱的氨基酸代谢组学方法研究黄芪注射液治疗脑缺血[J]. 分析化学, 2013, 41(3): 344-348.
- [24] 王恒和, 张富庚, 程刚, 等. “证治代谢组学”假说的研究思路与实践[J]. 中国全科医学, 2016, 19(19): 2344-2347.
- [25] 严蓓, 阿基业, 郝海平, 等. 气阴两虚证心肌缺血模型方证对应的代谢组学表征[J]. 药学报, 2011, 46(8): 976-982.
- [26] 王卓, 张青山, 毛茜, 等. 代谢组学在中药毒性评价中的应用[J]. 中医学报, 2014, 42(6): 85-89.
- [27] 刘晓娟. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 的代谢组学技术在脉络宁注射液急性过敏反应研究中的应用[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [28] 胡中慧. 莲必治注射液安全性再评价研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2010.
- [29] 高荣. 银黄注射液和银黄口服液在大鼠体内的药动学-药效学研究及代谢组学初步研究[D]. 成都: 四川大学, 2007.

(2016-07-13 收稿 责任编辑: 徐颖)