

- clinical development of platelet thrombin receptor antagonists [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8(8): 1191-1200.
- [19] Chakraborty R, Pydi SP, Gleim S, et al. New Insights into structural determinants for prostanoid thromboxane A₂ receptor-and prostacyclin receptor-G protein coupling[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(2): 184-193.
- [20] Bhavaraju K, Lakhani PR, Dorsam RT, et al. G12/13 signaling pathways substitute for integrin $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ -signaling for thromboxane generation in platelets[J]. *PLoS one*, 2011, 6(2): e16586.
- [21] Vadász D, Sztriha LK, Sas K, et al. Aspirin and clopidogrel resistance: possible mechanisms and clinical relevance. Part II: Potential causes and laboratory tests[J]. *Ideggyogy Sz*, 2013, 66(1-2): 15-22.
- [22] Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9782): 2013-2022.
- [23] Richardson A, Sakariassen KS, Meyer JP, et al. Single ascending oral dose pharmacokinetics and pharmacodynamics study of EV-077: The specific inhibitor of prostanoid- and isoprostane-induced cellular activation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69: 459-465.
- [24] Ma D, Assumpção TCF, Li Y, et al. Triplatin, a platelet aggregation inhibitor from the salivary gland of the triatomine vector of chagas disease, binds to TXA₂ but does not interact with GPVI[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(1): 111.
- [25] Zhang SH, Zhang Y, Shen J, et al. Tumor vascular disrupting agent DMXAA inhibits platelet activation and thrombosis via inhibition of TXA₂ signaling and phosphodiesterase [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(10): 1855-1866.
- [26] Lee JG, Lee YY, Kim SY, et al. Platelet antiaggregating activity of ginsenosides isolated from processed ginseng[J]. *Pharmazie*, 2009, 64(9): 602-604.
- [27] Przyklenk K, Frelinger AL, Linden MD, et al. Targeted inhibition of the serotonin 5HT_{2A} receptor improves coronary patency in an in vivo model of recurrent thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(2): 331-340.
- [28] 王婕, 林成仁, 王敏. 中药对血小板功能影响的研究进展[J]. *北京中医药*, 2008, 27(11): 893-896.
- [29] Varga-Szabo D, Braun A, Nieswandt B. Calcium signaling in platelets[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(7): 1057-1066.
- [30] Wu H, Li J, Sheng R, et al. Synthesis of a series of glycine derivatives ligustrazine-aromatic acid and their inhibitory effects on platelet aggregation[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 8: 5.
- [31] Springer TA, Dustin ML. Integrin inside-out signaling and the immunological synapse[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2012, 24(1): 107-115.
- [32] Legate KR, Wickström SA, Fässler R. Genetic and cell biological analysis of integrin outside-in signaling[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(4): 397-418.
- [33] Bledzka K, Smyth SS, Plow EF. Integrin $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ From Discovery to Efficacious Therapeutic Target [J]. *Circ Res*, 2013, 112(8): 1189-1200.
- [34] 汤喜兰, 刘建勋, 李磊. 中药有机酸类成分的药理作用及在心血管疾病的应用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(5): 243-243.
- [35] Théorêt JF, Yacoub D, Hachem A, et al. P-selectin ligation induces platelet activation and enhances microaggregate and thrombus formation [J]. *Thromb Res*, 2011, 128(3): 243-250.
- [36] Japp AG, Chelliah R, Tattersall L, et al. Effect of PSI-697, a novel P-selectin inhibitor, on platelet monocyte aggregate formation in humans[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(1): doi: 10.1161/JAHA.112.006007.

(编辑: 梁进权)

代谢组学在中药毒理学研究中的应用

黄群, 杨改红, 袁金斌, 杨武亮, 陈海芳, 严志宏 (江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 江西南昌 330004)

摘要: 代谢组学是近年来发展起来的用于研究生物体系受外部刺激所产生的所有代谢产物变化的一门新兴技术。由于其具有与中医理论整体观类似的特点, 并可根据代谢物组的图谱变化发现生物标志物, 阐明中药毒性的整体效应, 近几年代谢组学方法在中药毒理学研究中广泛应用。本文综述代谢组学在中药单味和配伍的毒理学研究以及中药毒性成分研究的进展。

关键词: 代谢组学; 中药毒性; 中药毒理学; 安全性评价

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)03-0383-06

收稿日期: 2013-09-23

作者简介: 黄群, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药物质基础与质量控制。Email: huangqun0126@163.com。通讯作者: 袁金斌, 理学博士, 副教授, 研究方向: 中药物质基础与质量控制。Email: kings2008@163.com。

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

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.03.036

Application of Metabonomics in Toxicology Research of Traditional Chinese Medicine

HUANG Qun, YANG Gaihong, YUAN Jinbin, YANG Wuliang, CHEN Haifang, YAN Zhihong (Ministry of Education Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004 Jiangxi, China)

Abstract: Metabonomics is a kind of newly emerging subject in recent decades, which focuses on the changes of all the metabolites produced by external stimulus in biosystem. For metabonomics is consistent with the theory of the holism concept of traditional Chinese medicine (TCM), and can track the biomarkers according to the changes of the metabolic fingerprint and illuminate the overall effect of TCM toxicity, now metabonomic methods have been widely employed in TCM toxicology research in recent years. This paper briefly presents the research status of TCM toxicology and summarizes the applications of metabonomics in the toxicity of single herb and compound recipe as well as the toxic ingredients of TCM.

Keywords: Metabonomics; TCM toxicity; TCM toxicology; Safety evaluation

中医药应用有着悠久的历史,形成了独特的中医药理论。与单一靶点驱动的西药相比,中药以其整体和协同作用的特点调节机体的阴阳失衡,使机体的功能和内环境恢复正常,其作用平稳可靠^[1]。自1993年起在全世界范围内发生“马兜铃酸事件”和“龙胆泻肝丸事件”以来,中药安全性的问题引起了国内外的广泛重视。寻找能够确切、快速、敏感反映外源性化合物对生物体毒性作用的新型药物毒性评价技术,解决以往毒性评价体系不能阐明的毒性物质基础、毒性机制、毒性进程,已成为当前药物安全性评价亟待解决的重大问题^[2]。代谢组学技术是一种有巨大应用潜力的毒理评价方法。运用代谢组学技术可以建立符合中医药特色的中药安全性评价标准^[3]。

1 代谢组学概述

代谢组学是通过观察生物体系受刺激或干扰后,其代谢产物的变化或代谢产物随时间的变化,来研究生物体系代谢途径的一门新兴学科^[4]。它借助现代分析技术,分析细胞、组织和其他生物样本如血液或尿液中内源性代谢物整体组成,并通过定性定量地分析生物系统中内源性代谢物复杂的、动态的变化来辨识和解析被研究对象的生理病理状态,从系统生化谱的角度整体地研究生物体对外界刺激的调节及应答机制。

先进的分析检测技术结合模式识别和专家系统等计算分析方法是代谢组学研究的基本方法。目前用于代谢组学的检测技术包括:核磁共振(NMR)、

液相色谱-质谱(LC-MS)、气相色谱-质谱(GC-MS)、超高效液相色谱-质谱(UPLC-MS)、毛细管电泳-质谱(CE-MS)、傅立叶变换红外光谱-质谱(FTIR-MS)等^[5-7]。其数据分析方法^[8]有:主成分分析(PCA)、自组织投影(SOM)、聚类分析(CA)、判别分析(DA)、偏最小二乘法(PLS)、人工神经网络(ANN)等。近年这些技术平台和分析方法为药物毒理学研究中的应用奠定了实验技术基础。

代谢组学方法与常规方法相比具有以下优点^[6-7]:①反映内源产物多,具有整体性;②可以对机体进行动态观察;③可以找到传统方法所提取不到的特征代谢物。因此代谢组学方法更具灵敏性和科学性。此外,代谢组学多以尿样、唾液和血浆等为样本,对机体没有侵入性和破坏性,所得到的结果更能反映实际的毒性作用。正是由于以上优点,代谢组学已经被广泛地应用到在植物学、微生物学、食品学、疾病诊断学、药物研究等领域^[6-8]。

2 代谢组学在中药毒理学中的应用

代谢组学的研究对象是机体整个代谢网络的终端产物,它反映了机体的真实状态并能代表机体整体功能,这一点与中医药治疗疾病时强调整体性、辨证性的思想不谋而合^[8]。代谢组学所具有的整体性、动态性、非靶向等特点都决定它适于研究中药及其复方,适于研究中药毒性反应的动态过程。应用具有反映整体思想的代谢组学技术可以弥补中药毒理学研究方法的不足,推动中药毒理学的发展。近年来,代谢组学已经被广泛地应用于毒理学研究

中，并因此形成一门新型的学科分支——毒理代谢组学^[9]。代谢组学是研究生物体受刺激或扰动后其代谢物的改变，而生物体在中药毒副作用下其毒理信息也是通过代谢物的变化体现出来的，所以，代谢组学能够被广泛地应用于中药毒理学的研究。

2.1 代谢组学在中药毒理学研究中的一般流程 采用代谢组学的方法研究中药安全性就是将受试物作用于动物(细胞、组织)后，收集所需的代谢物，采用各种分析平台(包括 NMR、GC-MS、LC-MS 等)得到内源性代谢物指纹图谱，再用生物信息学的手段分析处理所获得数据，从谱图差异中得到某些中药对特定靶部位的损伤信息，研究中药产生毒副作用的机制，进而对毒性未知的候选新药的毒性靶部位和毒性机制进行预测^[6,10]，其基本流程如图 1。

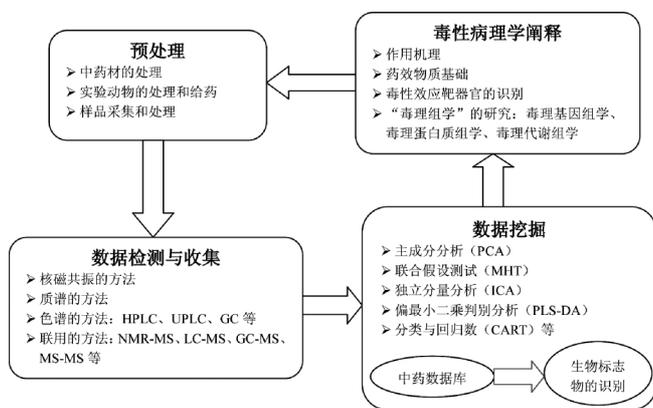


图 1 代谢组学在中药毒理学研究中的基本流程
Figure 1 Primary process for metabonomics study on TCM toxicology

2.2 单味中药的毒理学研究

2.2.1 毒性作用机制的研究 毒物作用机制研究就是研究毒物在毒性损伤中所起的作用及如何发挥作用。代谢组学技术应用于药物毒性作用机制的研究，其基本原理是药物毒性破坏正常细胞的结构功能，改变代谢途径中内源性代谢物的稳态，从而通过直接或间接效应改变靶组织或体液中内源性生物标志物信息的图谱。生物体液的谱图检测到的成百上千种代表着不同代谢路径的化合物，这些在代谢层面上反映机体改变和损伤的信息能很好地表征这种改变和损伤。用代谢组学方法揭示的生物化学变化能与传统手段的测定结果相联系，更容易发现药物作用的生物化学物质基础和作用机制。梁晓萍等^[11]运用代谢组学方法结合心电图检查研究蟾酥对大鼠急性毒性作用，发现蟾酥导致心脏损伤的途径可能是通过阻碍自由脂肪酸再酰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。徐婷婷等^[12]采用 GC/MS 的代谢组学技术分析多次给予商陆水煎液后大鼠尿液中内源性代谢产物随时间的变化，对差异代谢产物进行代谢途径的分析。分析结果发现，商陆肾毒性机制可能与大鼠能量代谢紊乱、细胞凋亡及氧化应激等有关。吴谦等^[13]也采用代谢组学方法研究大鼠的尿液及血清代谢物，对山豆根的肝毒性作用机制进行了探讨。

2.2.2 确定毒性作用的靶器官 在整体动物实验中，常用组织病理学方法观察全身器官和组织病理学改变，进而找到靶器官。代谢组学研究代谢指纹图谱，它不仅反映毒物本身的代谢变化，而且反映毒物引起的内源性代谢物的变化，更直接反映体内生物化学过程和状态的变化。将这些代谢信息与病理生理过程中的生物学事件关联起来，能快速地对毒性化合物潜在的靶点进行鉴别，提供有关靶器官的信息，从而确定发生这些变化的靶器官和作用位点^[14]。有研究者^[15-17]分别利用 ¹H-NMR 和 GC-Q-TOF/MS 的代谢组学技术对关木通染毒后大鼠尿液的代谢表型改变及其与组织病理和尿液、血浆生化指标的相关性进行研究，结果发现，关木通能够对肾脏造成损害，大鼠尿液、血浆中的代谢产物谱与关木通毒性作用的经时过程密切相关。崔立然等^[18]运用 UPLC-Q-TOF/MS 技术手段研究了经黄药子染毒后大鼠尿液的代谢表型的改变，从代谢物组的角度诠释了传统中药黄药子肝毒性。韩亮等^[19]用 UPLC-Q-TOF/MS 技术测定了蛇床子给药后大鼠的尿样，并对其数据进行主成分分析处理。结果发现，代谢组学分析组间表型差异明显，蛇床子对肝脏和肾脏均具有一定的毒性。

2.2.3 确定毒性作用的生物标志物 生物标志物是指能反映生物体系与环境因子相互作用所引起的任何可测定的改变，对生物标志物的研究是认识毒物的暴露水平，探讨毒物暴露与健康损害关系的一种重要手段。生物标志物对于临床不良反应(生物标志物的早期效应)发生前毒性事件的预见，毒性作用严重性(生物标志物的效应)的评估，以及对于病人病情的监控(生物标志物的暴露)都非常的有用^[20]。应用代谢组学技术可以发现候选新药在动物体内实验后出现的毒性、引起生物体的代谢组变化，从而发现药物毒性导致细胞组织损伤的生物标志物。王亮等^[21]采用代谢组学分析方法，对 SD 大鼠蛇床子给药组与对照组的尿样代谢物谱进行测定分析，通过 Metlin 质

谱数据库检测,结果发现了二十碳三烯酸、辅酶 Q 等 5 个可能的生物标志物,为其可能的毒性机制提供了依据。Li L 等^[22]利用基于核磁共振的代谢组学方法分析了黑顺片对大鼠代谢谱的影响,讨论了其毒性机制并筛选出了其毒性效应潜在的生物标志物。章斌^[23]采用 ¹H-NMR 技术研究藜芦对 SD 雄性大鼠尿液代谢谱的影响,分析了大鼠体内内源性代谢物组的变化轨迹。结果发现藜芦毒性作用的潜在生物标志物为醋酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐等。乔靖怡等^[24]采用基于 ¹H-NMR 的代谢组学的方法,分析黄药子致肝损伤大鼠的血清和尿液代谢产物随时间的变化。结果发现,黄药子致肝损伤血清中谷氨酸可作为肝损伤早期的血清标志物;尿液中乙酰乙酸、丙氨酸和 N-乙酰谷氨酸可作为肝损伤早期的尿液标志物。此外,也有研究者^[25-26]应用代谢组学技术对苍耳子处理后大鼠尿液内源性代谢产物进行了分析,筛选出了苍耳子毒性作用潜在的生物标志物。

2.2.4 含重金属矿物类中药的毒理学研究 Wei L 等^[27-28]用整合代谢组学方法,包括 ¹H-NMR 色谱、肝和肾的病理学检验和血清临床化学分析,探讨了朱砂和雄黄在大鼠中的毒理学机制。他们发现这两种中药都能扰乱能量代谢、损害氨基酸代谢并影响肠道微生物环境;还发现谷胱甘肽能成为雄黄诱导毒性损害的潜在生物标志物。有研究者^[29]利用代谢组学方法,从分子水平上对砒霜进行毒性研究,分析了砒霜给药后血清中内源性代谢物的变化,并对砒霜在体内的作用情况和急性毒性过程进行了研究。¹H-NMR 代谢组学对砒霜给药后大鼠血清的初步研究结果表明,砒霜 10 mg·kg⁻¹ 给药会对大鼠肝脏产生一定程度的损伤。

2.3 中药配伍的毒理学研究 中药复方配伍是中医临床应用的优势和特色,但这也给中药安全性评价工作及结果分析带来了相当的难度。中药复方由多种药味或多种组分配伍而成,涉及到多种成分之间的相互作用,可能由此引起毒性或者药效的改变。代谢组学法适宜研究中药毒性特别是复方整体的毒性,能更快、更准确地发现毒性物质及其毒性规律,尤其对于多靶点的综合性毒性反应,代谢组学可从多个角度进行全面评价^[30],可以对中药复方作用于机体的“黑箱”过程进行整体性解读,评价中药复方对机体的生物效应(药效和毒理作用)^[31]。梁琦等^[32-33]利用代谢组学技术研究了大鼠口服广防己及其配伍黄芪水煎液后尿液代谢图谱的变化,探讨了黄芪配伍

广防己对肾脏的减毒作用,结果发现黄芪一定程度减轻广防己对肾脏损伤。梁晓萍^[34]采用 UPLC-Q-TOF/MS 代谢组学技术,对不同剂量蟾酥及含蟾酥的中药复方麝香保心丸干预的大鼠血清样本进行了研究,结果发现,复方麝香保心丸能够消除或减弱蟾酥的毒性作用,体现了复方的配伍减毒作用。王海峰等^[35]采用基于 ¹H-NMR 技术的代谢组学方法,对服用朱砂安神丸、朱砂+黄连、朱砂+地黄、朱砂+甘草、朱砂+当归和单独服用朱砂的大鼠尿液及血液中的内源性代谢产物的变化进行统计学分析,结果发现,地黄、黄连、甘草、当归对朱砂引起的毒性均具有一定的解毒作用,4 味中药联合使用对朱砂的解毒作用强于单独使用任何一种单味药,说明在对朱砂的减毒作用中,朱砂安神丸中的其他 4 味中药之间具有一定的协同作用。Tsai D 等^[36]对“补肺阿胶汤(BFAJT)能降低含马兜铃酸中药的毒性”这一观点进行了验证,分别比较了马兜铃酸标准品、马兜铃药材、BFAJT 的马兜铃的毒性,代谢组学分析发现药物的配伍使用并不能减低马兜铃酸的肾毒性。

2.4 中药毒性成分的研究 中药品种繁多,其毒性物质也多种多样,其毒性物质有生物碱类,毒苷类、毒蛋白类、含砷及内酯、重金属等。由于近年中药所致中毒和不良反应事件频发,研究者对中药毒性成分进行了大量的代谢组学研究。Ni Y 等^[37]以基于 GC-MS 和 LC-MS 的代谢谱方法研究马兜铃酸,发现马兜铃酸能直接导致细胞毒性效应、酶抑制,并使肠道动力代谢物和能量代谢发生重要改变,最终导致与肾有关的代谢调节网络和肾功能紊乱。刘霞等^[38]基于 ¹H-NMR 的代谢组学方法,探讨了马兜铃酸 I (AAI)导致急性肾毒性的分子机理及其在雌性和雄性小鼠上差异的根源。还有研究者应用代谢组学对马兜铃酸毒性作用的潜在生物标志物进行了研究,发现了犬尿酸和马尿酸两种重要的生物标志物^[39]。李建新等^[40]利用核磁共振结合模式识别技术和主成分分析法探讨了雷公藤甲素口服给药对大鼠尿液内源性代谢产物的影响,发现大鼠尿液的代谢物谱与雷公藤甲素对肾脏造成损害作用密切相关,利用代谢组学方法可以迅速、简便地分析雷公藤甲素肾脏毒性。祁乃喜等^[41]利用核磁共振代谢组学技术分析了中药千里光中吡咯里西啶类生物碱对大鼠尿液内源性代谢物的影响,发现口服吡咯里西啶类生物碱能对大鼠肝脏及肾脏造成损伤,提示吡咯里西啶类生物碱存在肝肾毒性。张明等^[42]基于核磁共振的代谢组学技术

方法探讨了次乌头碱对大鼠代谢水平的影响,研究了次乌头碱对心肌细胞的毒性作用。吕天等^[43]运用 UPLC-MS 联用技术并结合主成分分析对柴胡总皂苷的毒性作用进行了探讨,发现柴胡总皂苷具有明显的急性和累积肝毒性。

3 总结与展望

近年来,代谢组学发展非常迅速,在中药现代化研究中已逐步显示出其独特的优势,也取得了许多令人瞩目的研究成果。将能反映机体整体功能的代谢组学应用于中药毒理学研究,对于中药用药的合理性和安全性,建立现代中药的药理、毒理评价体系,指导临床拟订合理的临床用药方案、剂量和时间均具有理论意义和实用价值。然而,作为一门新兴的学科,代谢组学正处在不断发展和逐步完善阶段,在理论和技术上还有很多问题有待解决。目前有关中药及其物质基础的药效代谢组学研究仍停留在模式判别阶;关于中药作用机制的生物标记物及代谢通路分析均是初步、局部的,难以得到较明确的结论;对中药毒性的代谢组学研究也不是系统性的,各种毒性特征标志物的归属还有待进一步完善^[44]。其次,目前尚无可靠的技术能够同时对所有代谢物进行分析,也没有有效的数据分析手段将所得到的全部信息进行分析和解释,代谢组学分析检测技术和数据处理技术还有待提高。第三,代谢组学研究尚缺乏统一的技术标准,需要建立一个容量充足且代表不同毒性作用机制的代谢产物表达变化的数据库。但是,应该相信,在现有代谢组学研究成果的基础上,伴随着各种高分辨、高通量和高灵敏度分析技术的产生,各种多元统计方法的更新和代谢数据库的不断完善,与其他组学(如基因组学、转录组学、蛋白质组学等)的充分整合利用,代谢组学在中药毒理学研究领域一定会有广阔的发展空间和前景^[45-47]。

参考文献:

[1] Wen Z, Wang Z, Wang S, et al. Discovery of molecular mechanisms of traditional Chinese medicinal formula Si-Wu-Tang using gene expression microarray and connectivity map[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e18278.

[2] 边育红, 庄朋伟, 王丽, 等. 药物潜在毒性发现技术及其在中药安全性评价中的应用展望[J]. *中草药*, 2011, 42(12): 2379-2385.

[3] 刘树民, 崔立然. 代谢组学技术在中药毒性研究中的应用前景[J]. *毒理学杂志*, 2008, 22(2): 155-158.

[4] Nicholson JK, Lindon J C, 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.

[5] Lindon JC, Nicholson JK. Analytical technologies for metabonomics and metabolomics, and multi-omic information recovery[J]. *Trends Anal Chem*, 2008, 27(3): 194-204.

[6] 许国旺. 代谢组学——方法与应用[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 333.

[7] Zhang A, Sun H, Wang P, et al. Modern analytical techniques in metabolomics analysis[J]. *Analyst*, 2012, 137(2): 293-300.

[8] 陆益红, 黄青, 樊夏雷. 代谢组学在中药安全性评价中的应用[J]. *药学进展*, 2010, 34(9): 406-409.

[9] Xie G, Zheng X, Qi X, et al. Metabonomic evaluation of melamine-induced acute renal toxicity in rats[J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(1): 125-133.

[10] Lao YM, Jiang JG, Yan L. Application of metabonomic analytical techniques in the modernization and toxicology research of traditional Chinese medicine[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157(7): 1128-1141.

[11] 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*, 2011, 32(1): 38-43.

[12] 徐婷婷, 金若敏, 姚广涛. 商陆致大鼠肾损伤的代谢组学[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2013, 27(3): 493-494.

[13] 吴谦, 陈龙, 邓中平. 山豆根毒性物质基础及毒性机制研究[A]. 第二届中国药物毒理学年会论文集[C], 中国毒理学会等, 2012: 47.

[14] Ramirez T, Daneshian M, Kamp H, et al. Metabolomics in toxicology and preclinical research[J]. *Altex*, 2013, 30(2): 209-225.

[15] 赵剑宇, 颜贤忠, 彭双清. 关木通肾毒性的代谢组学研究[J]. *中草药*, 2006, 37(5): 725-730.

[16] 赵剑宇, 颜贤忠, 彭双清. 利用代谢组学技术研究中药关木通的肾毒性作用[J]. *世界科学技术——中医药现代化*, 2007, 9(5): 54-59.

[17] 樊夏雷, 刘文英, 王广基, 等. 基于 GC-TOF-MS 的关木通肾毒性代谢组学研究[J]. *毒理学杂志*, 2007, 21(4): 323.

[18] 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.

[19] 韩亮, 冯毅凡, 江涛, 等. 蛇床子超临界提取液肝肾毒性及代谢组学的初步研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2012, 23(2): 131-135.

[20] Roux A, Lison D, Junot C, et al. Applications of liquid chromatography coupled to mass spectrometry-based metabolomics in clinical chemistry and toxicology: A review[J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(1): 119-135.

[21] 王亮, 江涛, 冯毅凡, 等. 代谢组学评价蛇床子提取物对大鼠毒理作用的初步研究[J]. *亚太传统医药*, 2010, 6(10): 20-22.

[22] Li L, Sun B, Zhang Q, et al. Metabonomic study on the toxicity of Hei-Shun-Pian, the processed lateral root of *Aconitum Carmichaelii* Debx. (Ranunculaceae) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 116(3): 561-568.

[23] 章斌. 基于化学物质基础和代谢组学方法的中药藜芦毒性及藜芦人參配伍禁忌机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2012.

- [24] 乔靖怡, 盛云华, 周璐, 等. 应用基于核磁共振的代谢组学研究黄药子致大鼠肝损伤的生物标志物[A]. 首届中国药物毒理学会(2011年)暨国际药物非临床安全性评价研究论坛论文集[C], 中国毒理学会等, 2011: 178-179.
- [25] 汪洋. 中药苍耳子的毒性物质基础及中毒机制的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [26] Lu F, Cao M, Wu B, et al. Urinary metabolomics study on toxicity biomarker discovery in rats treated with *Xanthii Fructus* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(1): 311-320.
- [27] Wei L, Liao P, Wu H, et al. Toxicological effects of cinnabar in rats by NMR-based metabolic profiling of urine and serum [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 227(3): 417-429.
- [28] Wei L, Liao P, Wu H, et al. Metabolic profiling studies on the toxicological effects of realgar in rats by ¹H-NMR spectroscopy [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 234 (3): 314-325.
- [29] 张盼盼, 廖沛球, 薛蓉, 等. 代谢组学方法对砒霜给药后大鼠血清的研究[A]. 第十七届全国波谱学学术会议论文集[C], 中国物理学会波谱学专业委员会, 2012: 245-246.
- [30] 王宇光, 马增春, 梁乾德, 等. 中药毒性研究的思路与方法[J]. *中草药*, 2012, 43(10): 1875-1879.
- [31] 周红光, 陈海彬, 王瑞平, 等. 代谢组学在中药复方研究中的应用[J]. *中国药理学通报*, 2013, 7(2): 161-165.
- [32] 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): 2882-2888.
- [33] 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.
- [34] 梁晓萍. 基于液质联用的代谢组学在中药复方疗效和安全性评价中的应用[D]. 上海: 华东理工大学, 2011.
- [35] 王海峰, 徐文峰, 陈刚, 等. 中药对降低硫化汞引起的肝肾毒性作用的代谢组学研究[A]. 中国化学会第9届天然有机化学学术会论文集[C], 中国化学学会, 2012: 165.
- [36] Tsai D, Kang J, Lee S, et al. Metabolomic analysis of complex chinese remedies: examples of induced nephrotoxicity in the mouse from a series of remedies containing aristolochic acid[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 1-10.
- [37] Ni Y, Su M, Qiu Y, et al. Metabolic profiling using combined GC-MS and LC-MS provides a systems understanding of aristolochic acid-induced nephrotoxicity in rat [J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(4): 707-711.
- [38] 刘霞, 肖瑛, 高红昌, 等. 基于¹H-NMR代谢组学方法分析马兜铃酸I诱导的雌雄小鼠急性肾毒性[J]. *高等学校化学学报*, 2010, 31(5): 927-932.
- [39] Chan W, Cai Z. Aristolochic acid induced changes in the metabolic profile of rat urine [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 46(4): 757-762.
- [40] 李建新, 华嘉, 何翠翠. 中药毒性的代谢组学研究(I): 雷公藤甲素的肾脏毒性[J]. *亚太传统医药*, 2007, 3(7): 41-45.
- [41] 祁乃喜, 刘玉梅, 何翠翠, 等. 中药毒性的代谢组学研究(II): 吡咯里西啶类生物碱的肝肾毒性[J]. *南京中医药大学学报*, 2012, 28(5): 448-451.
- [42] 张明, 孙博, 张琪, 等. 次乌头碱对心肌细胞毒性的代谢组学研究[A]. 第十七届全国波谱学学术会议论文集[C], 中国物理学会波谱学专业委员会, 2012: 263-264.
- [43] 吕天, 牟红元, 冯江江, 等. 中药柴胡总皂苷急性肝毒性的代谢组学研究[J]. *化学研究与应用*, 2013, 25(6): 789-792.
- [44] 高玉桥, 苏丹. 毒性中药的代谢组学研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(12): 3044-3045.
- [45] 孟岩, 崔洋, 朱梦楚, 等. 中药代谢组学研究与应用[J]. *中国药房*, 2012, 23(11): 1042-1045.
- [46] Ouedraogo M, Baudoux T, Stévigny C, et al. Review of current and "omics" methods for assessing the toxicity (genotoxicity, teratogenicity and nephrotoxicity) of herbal medicines and mushrooms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(3): 492-512.
- [47] Lan K, Xie GX, Jia W. Towards polypharmacokinetics: pharmacokinetics of multicomponent drugs and Herbal medicines using a metabolomics approach [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 1-12.

(编辑: 梁进权)

科技论文“前言”和“讨论部分”的写法

1. 科技论文“前言”的写法 (1)突出重点。在回顾前人所作的研究工作时, 应找具有代表性的、与本研究关系最密切的资料来阐述, 避免写成文献综述。(2)注意深度。在论述本人所作研究时, 一些普及的、为公众所熟知的原理和知识, 不必一一赘述, 如教科书中早已有的公式, 众所周知的基础理论等等。(3)审慎评价。(4)不列图表。

2. 科技论文“讨论部分”的写法 科技论文的“讨论”是对获得的科研资料进行分析、比较、解释、评价、综合判断, 从而得出具有独特性或创新结论的推理论证过程。其目的是为最终结论提供理论依据。

写作要点: ①设法提出结果中证明了的原理、相互关系, 并归纳性地加以解释, 但注意只应是对结果进行论述而不是重述; ②指出本论文所研究的结果和解释与以往发表的文献著作相一致或不一致的地方; ③论述自己研究工作的理论含义, 以及实际应用的各种可能性; ④指出可能出现的情况, 明确提出尚未解决的问题和今后探索的方向。

编辑部摘录