

# 新世纪20年:现代生物体系下的中药炮制 机制的研究技术与方法

郭舒臣, 李得天, 梁士魁, 吴葳, 杨冰, 封亮\*, 贾晓斌\*

(中国药科大学 中药学院, 江苏 南京 211198)

**[摘要]** 解读中药炮制的机制是中药炮制引领中药实现现代化的关键。中药炮制研究的核心是探讨中药炮制增效、减毒、改变用药目的的机制。过去20年来,研究者们现代系统生物学体系下对中药炮制的机制进行了深入的探讨,主要集中在炮制引起的药性、药效的变化,常常使用到现代药理学与分子生物学技术、谱效相关技术、生物光子辐射技术。但是,这些技术未能真正符合中医药“整体观”内涵。随着系统生物学平台的引进,多组学技术(基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学)像雨后春笋般冒出,已经开始逐步应用于中药炮制机制研究,在整体性上凸显优势。该文聚焦20年来现代系统生物学体系下中药炮制机制的研究技术和方法,分析其中的局限性以及优势,指出整合系统生物学中多组学技术可重构中药炮制机制研究,为其进一步发展提供新的方向。

**[关键词]** 中药炮制机制; 增效减毒; 多组学; 系统生物学

## Twenty years in the 21st century: research approaches and techniques in modern system biology for mechanisms of Chinese medicinal processing

GUO Shu-chen, LI De-tian, LIANG Shi-kui, WU Wei, YANG Bing, FENG Liang\*, JIA Xiao-bin\*

(School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**[Abstract]** Clarifying the mechanisms of Chinese medicinal processing is pivotal to the modernization of Chinese medicine. Research on Chinese medicinal processing gives priority to the mechanisms of the processing in enhancing efficacy, reducing toxicity, and repurposing medicinals. During the past 20 years, scholars have carried out in-depth studies on the mechanisms of Chinese medicinal processing via modern system biology. They mainly focused on the changes of medicinal properties and efficacy caused by processing using techniques of modern pharmacology and molecular biology, spectrum-efficacy correlation, and biophoton emission. However, these techniques fail to reflect the holistic view of traditional Chinese medicine. With the introduction of system biology, multi-omics technologies (genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) have surged, which have been applied to the research on the mechanisms of Chinese medicinal processing. These multi-omics technologies have advantages in the research on holism. This study aims to summarize the research techniques and approaches in system biology for mechanisms of Chinese medicinal processing in the past 20 years and analyze the limitations and advantages of them. It is concluded that the multi-omics techniques of system biology can reconstruct the mechanisms of Chinese medicinal processing. This study provides a new direction for further research on the mechanisms of Chinese medicinal processing.

**[Key words]** mechanism of Chinese medicinal processing; efficacy enhancing and toxicity reducing; multi-omics; system biology

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20211216.601

**[收稿日期]** 2021-07-22

**[基金项目]** 国家重点研发计划项目(2018YFC1706900);国家自然科学基金项目(81573620);中国药科大学双一流建设创新团队项目(CPU2018GY11)

**[通信作者]** \*封亮,博士,副教授,博士生导师,研究方向为中药制剂与炮制,E-mail: wenmoxiushi@163.com; \*贾晓斌,博士,教授,博士生导师,研究方向为中药炮制与特色制药技术的传承与创新,E-mail: jiaxiaobin2015@163.com

**[作者简介]** 郭舒臣,博士,研究方向为中药炮制机制与中药制药技术,E-mail: gsc1060683539@163.com

炮制入药是中医用药的一大特色,中药通过炮制调整药性,引导药物直达病所,能使药物升降有序,补泻调畅,解毒纠偏,发挥药物综合疗效,对提高临床疗效具有重要作用<sup>[1]</sup>。目前,有关中药炮制机制的研究方法主要集中在 2 个方面<sup>[2]</sup>:一是通过研究炮制后体内物质基础的变化,探讨其物质基础的变化;二是分子生物学的引入,使得对中药炮制前后的药性、药效评价成为可能,从动物、器官、组织的评价过渡到细胞、分子、通路等,基本上能够较为明确地阐明部分中药饮片的炮制机制,使中药炮制机制研究取得了较大突破和发展。但是炮制后的中药同样具有多成分、多靶点的特征,进而对机体改变是多方面的;所以说这些研究方法较难地将单味药的研究结论应用到其他药物当中,其药性所阐释的科学解释也较为片面,二者的矛盾点是对生命本质、疾病的发生认知的差异,使得二者的差异不能互通兼容。因此,应探索以往的炮制内在规律,找到与现代研究方法的契合点。

系统生物学作为一门新型的蕴含着“整体论”思维的学科,融合了从 DNA-mRNA-蛋白质-细胞-器官-个体-群体的生物信息的流动,其研究特点与中医药的“整体观”“辨证论治”相互契合<sup>[3]</sup>。系统生物学中常采用基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学、网络药理学等多组学技术对生物体的信息进行获取和分析。目前,多组学技术对中药炮制机制的研究有了新的突破,并且在中医药研究方面应用已经非常广泛<sup>[4]</sup>。

基于此,本文总结提炼现代系统生物体系下中药炮制机制研究内容及其关键技术,见图 1,并考虑到中药炮制过程中复杂物质基础引起的药性变化,指出系统生物学中多组学技术成为研究中药炮制机制的必然趋势,整合系统生物学技术重构中药炮制机制的研究将成为新的热点。

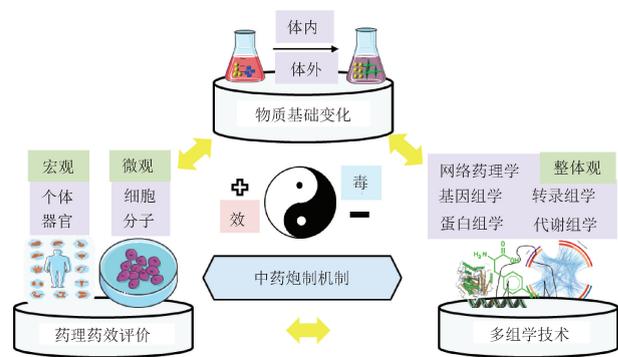


图 1 现代系统生物体系下中药炮制机制研究内容及其关键技术

Fig. 1 Research content and key techniques for mechanisms of Chinese medicinal processing under modern system biology

## 1 基于药性、功效评价技术在中药炮制机制研究中的应用

中药药性理论是中药理论的基础和核心,中药药性高度概括了中药的基本性质和特征,主要包括四气五味(寒热温

凉,辛甘酸苦咸)、升降沉浮、归经、毒性等<sup>[5]</sup>。中药经过炮制,中药药性发生一定的变化,其相应的功效发生相应的改变。中医利用不同中药的药性,补偏救弊,调整机体阴、阳、气、血的偏胜偏衰,恢复生理平衡,达到治疗疾病的目的。现代研究表明,中药炮制引起的药性改变与其内在物质基础的变化有关,以物质基础和毒效变化为重点的中药炮制机制的研究,是揭示药性变化的关键。炮制所致中药药性变化的研究历来是中医药乃至医药学界的难点,曾在 2011 年出版的《10 000 个科学难题·医学卷》一书中,将炮制所致中药药性变化科学内涵的揭示研究列入其中,可见其研究难度之大。但随着国家基础研究经费的投入,陆续有国家“973”课题、国家自然科学基金、国家发改委行业专项等项目立项支持,关于炮制的药性变化研究也逐渐开展起来,并取得了相应的成果和突破<sup>[6]</sup>。

在中药炮制机制的研究当中,中药炮制前后物质基础变化的研究俨然成为核心问题;而在物质基础相对不明确的前提下,则大多通过整体药理学与分子生物学,生物光子辐射技术等方式,揭示中药炮制前后的药性和药效差异。为了更好地研究炮制机制,目前以成分变化、药效作用变化相结合的思路为炮制机制提供科学的依据<sup>[7]</sup>。

### 1.1 现代药理学与分子生物学技术

近年来,学者们利用现代药理学与分子生物学技术对中药炮制的机制进行深入探讨,能够从整体动物、组织、器官、细胞分子等多个水平对中药炮制后增效、减毒的相关规律进行解读。

陈春梅<sup>[8]</sup>采取巴豆油建立小鼠耳肿胀炎症模型,考察热性吴茱萸汁炮制苦寒的黄连后对其抗炎药效的影响,结果发现,黄连炮制前后均可缓解小鼠耳肿胀程度,吴茱萸汁炮制对黄连抗炎药效并无明显影响,但可以减轻黄连寒性。除此之外,有学者采用血清生物化学、病理切片技术研究柴胡醋制前后对四氯化碳造成的小鼠肝损伤的保护作用,探讨柴胡醋制入肝的机制,结果表明,相比生柴胡,醋柴胡有着更好的保肝作用<sup>[9]</sup>。韩舒等<sup>[10]</sup>采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (quantitative real-time PCR)、酶联免疫吸附测定 (ELISA) 技术研究诃子制草乌通过瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 通道减轻 H9c2 心肌细胞毒性的作用机制。

采用药理学与分子生物学技术虽然一定程度上能从个体到微观地反应中药炮制药性、药效的变化,但是未能反应出中药“一物多效”的特点,提示有必要采用其他研究手段进行补充,才能得出完整的答案。

### 1.2 成分-功效相结合的谱效相关技术

“谱效相关”研究源于对中药质量控制的研究,其中“谱”主要指采用各种光谱学和色谱学技术建立的中药指纹图谱。将化学成分研究与药效相关联,则是一种更为具体、更为整体化的研究思路<sup>[11]</sup>。在研究中常常使用系统性化学分离鉴定<sup>[12]</sup>、液相色谱<sup>[13]</sup>、气相色谱<sup>[14]</sup>、质谱与色谱联

用<sup>[15]</sup>等分析技术对物质基础进行研究;在构建谱效关系中,常涉及相关性分析<sup>[16]</sup>、回归分析<sup>[17]</sup>、主成分分析<sup>[17]</sup>、聚类分析<sup>[17]</sup>、灰色关联度分析<sup>[18]</sup>、人工神经网络模型分析<sup>[19]</sup>等数学模型。对于中药炮制改变药性、药效的研究,有关学者则从中药本身的物质基础即化学成分的改变出发,构建成分与药效的“谱效关系”,来研究其炮制过程引起变化规律的原因,解读炮制机制<sup>[20]</sup>。

大黄,味苦,性寒。生大黄苦寒沉降,气味重浊,走而不守,直达下焦,泻下作用峻烈;酒大黄,可缓和苦寒泻下作用;而熟大黄不仅泻下作用缓和,还可增强活血祛瘀之功,因此大黄炮制体现在寒热药性上,即为缓和生大黄的寒性。ZHU T T等<sup>[21]</sup>采用UHPLC-Q-TOF-MS结合PCA发现大黄在炮制缓和寒性过程中,15种蒽醌苷类成分下降,这可能是大黄寒性缓和的主要原因。大黄经过炮制后,寒性泻下作用降低,而活血化瘀效果增强,高分辨质谱UPLC-ESI-Q-TOF-MS研究结合灰度关联的方法进行熟大黄活血化瘀有效成分的探究发现大黄酸及大黄酸的代谢产物都与全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原有较好的相关性,即可能为产生活血化瘀的物质基础。除此之外,有研究认为生品莪术具有活血化瘀作用,经醋制后活血化瘀的作用增强<sup>[22]</sup>。研究者<sup>[23]</sup>采用中药谱效学的研究方法,通过UFLC-Q-TOF-MS建立蓬莪术生品与醋制品抑制小鼠尾血栓形成作用的谱效关系,探讨莪术醋制后活血化瘀作用发生改变的原因。研究结果表明去氢木香内酯、 $\alpha$ -脱氢姜黄烯、(R)-(-)- $\alpha$ -姜黄烯为抑制小鼠尾血栓形成的指标性成分,为阐明中药在炮制前后产生活血化瘀作用变化提供新的依据。

谱效相关技术能够利用化学计量学手段将炮制过程中的化学变化信息和随之带来的药效指标变化信息相结合,构建“谱效关系”,有利于揭示中药炮制的机制。该方面能全面、综合地反应中药有效成分与药效之间的相对关系,较好地体现出中药成分的复杂性和相关性。但是对于有效成分

的选择和辨识、药效毒性观察指标的设计、数据的处理方法还值得进一步探究。

### 1.3 生物光子辐射技术

生物光子辐射又称为超微弱生物发光(UPE),广泛存在于各类生物体中,对生物体内部的微小变化非常灵敏,与生物体内的信息传递、光合作用、细胞分裂等基本生命过程密切相关,能够在一定程度上反映生物体内物质代谢水平,在医学研究等领域得到广泛应用<sup>[24]</sup>。目前,有研究者以栅藻作为生物指示剂,采用YPMS-2生物光子测量仪检测加入不同炮制方式的连翘煎煮液后栅藻的激发延迟发光强度(K波动范围),结果表明清蒸连翘会改变连翘的寒性<sup>[25]</sup>。

生物光子辐射技术能够通过生物指示剂间接反应中药炮制引起的寒热药性的变化,其仪器操作简单、快速灵敏,但是无法深入地表征寒热药性变化的机制。为此,想要探究寒热药性变化中生物机制,仍需要通过其他方法进行辅助研究。

## 2 系统生物学中多组学技术在中药炮制机制研究的应用

### 2.1 系统生物学中多组学技术的发展及其概述

系统生物学是研究生物系统所有组分的构成与相互关系的学科,不仅仅针对单一的基因和蛋白,它研究的是各个生物系统内部所有组分的结构与功能(如与细胞信号转导、代谢通路、细胞器、细胞、生理系统与生物等相关的基因和蛋白网络),期望最终能够建立整个系统的可理解模型,以及为有机体绘制完整图谱<sup>[26]</sup>。为了表征生物系统内部各种分子的结构和功能,发展了一系列的测试技术平台(多组学技术),包括基因组学技术,转录组学技术,蛋白组学技术,代谢组学技术。同时采用生物信息学技术分析平台实现对数据的整合、计算、分析、预测,如网络药理学技术。这些技术平台能够筛选疾病的特征性生物标志物,寻找药物的治疗靶点;对疾病的诊断及预后进行评估,评价药物的疗效和毒性<sup>[27]</sup>。所以,利用系统生物学中多组学技术解读机体应答势在必行,系统生物学基本的研究思路,见图2。

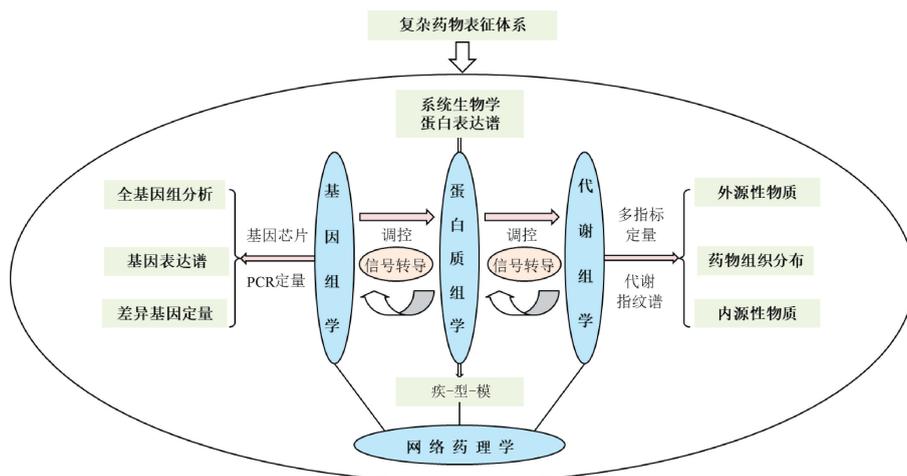


图2 系统生物学中多组学技术解读机体应答研究思路

Fig. 2 Research ideas of body response interpreted by multi-omics technologies of system biology

在多组学中,基因组学(genomics)主要通过 DNA 分子标记技术、基因芯片技术、PCR 技术和 DNA 分子测序技术对基因组进行序列分析、基因定位与功能分析<sup>[28]</sup>。与基因组不同,转录组学(transcriptomics)采用基因表达序列分析、基因芯片、高通量测序等技术<sup>[29]</sup>,从整体动态水平上研究不同物种、不同个体、不同细胞、不同发育阶段及不同生理病理状态下的基因转录情况及转录调控规律<sup>[30]</sup>。蛋白质组学(proteomics)目的是研究在特定环境、不同生理和病理条件、不同细胞类型或组织的全基因编码的蛋白质,主要涉及双向凝胶电泳技术、多维液相色谱质谱的蛋白质分析技术<sup>[31]</sup>。代谢组学(metabolomics)是后基因组时代的一个重要研究领域,常采用仪器分析技术结合化学计量学方法研究生物体内源性代谢物质的整体及其变化规律的科学,适用于生命科学研

究中复杂样品的小分子的分析<sup>[32]</sup>。网络药理学(network pharmacology)技术是以系统生物学和多向药理学为理论基础,利用生物分子网络分析方法,选取特定节点进行相关靶点分析的新兴学科<sup>[33]</sup>。李梢等<sup>[34]</sup>将网络药理学与中医药结合在一起,从多成分、多靶点的角度将药物靶标、疾病和生物系统网络相结合,从整体角度对中药进行研究。

### 2.2 系统生物学中多组学技术在中药炮制机制研究的应用

中药炮制改变了药物的性质,近些年来,系统生物学中多组学技术在中药炮制机制研究中已经有所应用。目前热点多定位到炮制前后对肠道菌群 DNA 或 RNA 的变化;炮制前后对机体蛋白组、代谢组的影响;以及预测炮制前后成分变化引起的靶点变化。目前应用系统生物学中多组学技术助力研究中中药炮制的现状与趋势,见图 3。

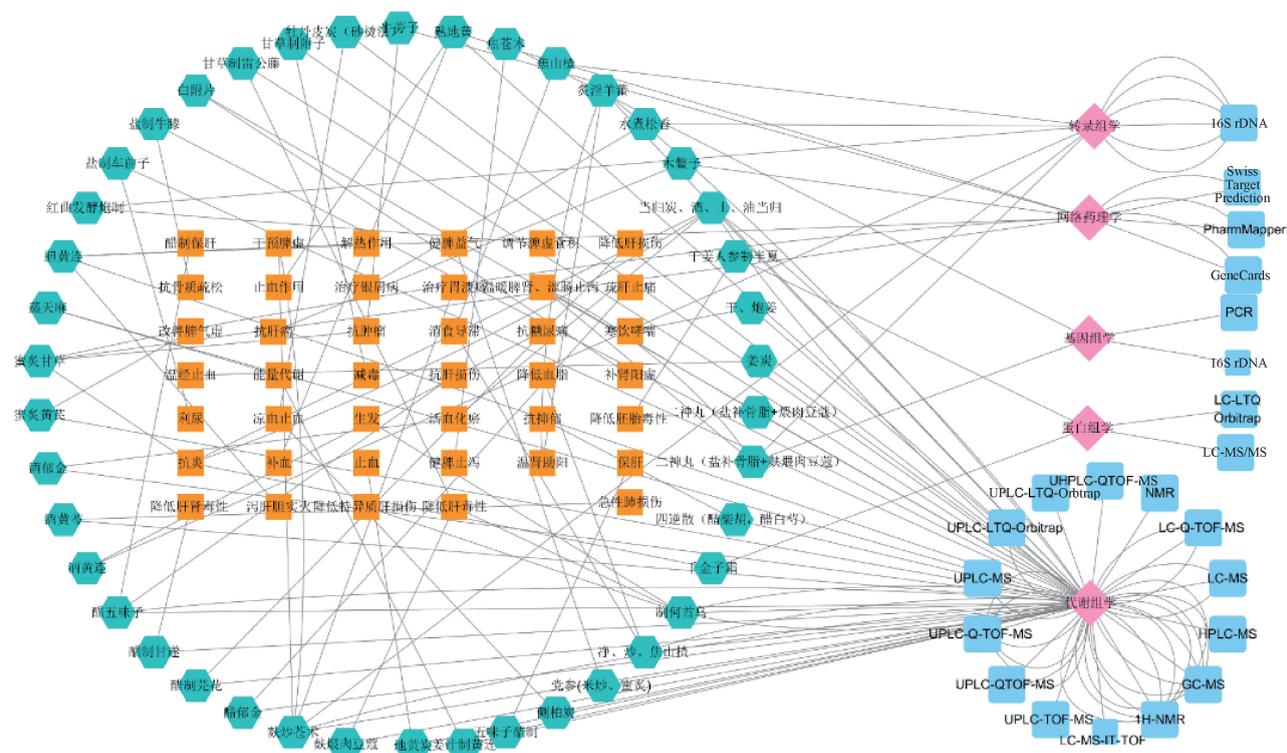


图 3 系统生物学中多组学技术助力中药炮制研究拓扑网络

Fig. 3 Topological network of Chinese medicinal processing research by multi-omics technologies of system biology

**2.2.1 基因组学与转录组学技术** 肠道菌群是宿主中最重要的生物屏障,起到了免疫、代谢、营养等重要的功能。调节肠道菌群微生态是目前研究中药成分机制的热点。二神丸,由补骨脂和肉豆蔻组成,功效温肾暖脾、涩肠止泻,为观察中药炮制对其药效的影响,胡昌江研究团队将炮制前后的饮片分别组方二神丸,从中医临床入手,结合脾肾阳虚泄泻模型,采用基因组学中荧光定量 PCR 技术比较炮制前后药物对脾肾阳虚泄泻大鼠肠道菌群影响<sup>[35]</sup>。造模后肠道菌群与造模

前相比发生明显变化,说明脾肾阳虚泄泻大鼠肠道微生态平衡遭到破坏,菌群失调。二神丸各组对脾肾阳虚泄泻大鼠肠道菌群的失调有明显的调节和改善作用,表明二神丸对肠道菌群的调节可能为其治疗作用的机制之一。比较补骨脂、肉豆蔻炮制前后组成二神丸,炮制品组的综合疗效最好。其中补骨脂盐炙引药入肾,增强温肾助阳、纳气止泻;肉豆蔻煨制可增强固肠止泻的作用,这可能是造成炮制品组药效最佳的原因所在,可为临床正确选用炮制品提供一定理论依据。

相关研究者通过转录组学中 PCR 和高通量测序技术对各组大鼠粪便中肠道菌群 16S rRNA 片段进行分析,以期从调节肠道菌群以及菌群-宿主共代谢角度探讨苍术干预脾虚以及麸炒后增效的作用机制<sup>[36]</sup>;研究人员通过空白组和模型组的 LEfSe 差异检验,筛选得到与脾虚密切关联的肠道菌属,与正常组相比,脾虚模型组大鼠的肠道菌群组成结构发生显著变化,生制苍术干预后明显改善。在属水平上筛选和鉴别出 9 个脾虚关联肠道菌属,其中在 *Parasutterella* 菌属的调节上生制苍术显著优于麸炒苍术,在 *Bacteroides*、*Escherichia-Shigella*、*Phascolarctobacterium*、*Incertae-Sedis* (Deffluvia-taleaceae Family)、*Incertae-Sedis* (Erysipelotrichaceae Family) 菌属的调节上麸炒苍术显著优于生制苍术。所以研究得出苍术麸炒增效的作用机制可能和麸炒苍术对这些菌群有较好的调节有关。

除此之外,湖北中医药大学李水清教授团队在“基于肠道菌群的焦苍术抗腹泻药效及其作用机制”课题研究中,采用基因组学中 PCR 和高通量测序技术对大鼠肠道内容物或粪便中微生物 16S rDNA 基因片段进行分析,明确其结构及丰度组成,进一步明确焦苍术对肠道微生态的影响<sup>[37]</sup>。研究发现一些有害菌如变形菌门 Proteobacteria 和螺杆菌 *Helicobacter* 是肠黏膜对细菌感染更加敏感的主要诱因,并且焦苍术醇提物能够减少有害菌群的数量,而使与炎症和感染等呈负相关的有益菌如乳杆菌 *Lactobacillus* 和艾克曼嗜黏蛋白球菌 *Akkermansia* 的数量显著增加,表明焦苍术醇提物可以通过抑制有害菌的生长来缓解腹泻的症状达到减轻腹泻的作用,为焦苍术治疗腹泻提供了一个新的方向和思路。

**2.2.2 蛋白组学与代谢组学在中药炮制机制研究的应用**  
 蛋白组学能够全面监测机体蛋白表达谱的变化,蛋白组学方法应用到炮制中药研究中,将会为中药炮制机制研究提供全新的技术平台和方法。ZHANG Y 等<sup>[38]</sup>采用同位素标记相对和绝对定量 (iTRAP) 结合液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 定量蛋白组学技术研究千金子霜降低肠道毒性的研究。结果表明千金子霜能够通过降低血管生成素-4 和激活 STAT1 蛋白的表达来缓解由千金子引起炎症反应。所以这些目标蛋白是千金子霜在蛋白组学维度解毒的关键蛋白。

炮制可能增加某些成分在机体的利用度,或者通过辅料更加精准地直达病位以增强临床疗效。代谢组学分析的目标是分析所有的样本整体中所有的代谢物,同时可以研究炮制前后对机体代谢的影响。课题组前期利用 GC-MS、NMR 2 种检测技术结合多元统计学手段,研究肾阳虚证大鼠服用淫羊藿及其不同炮制品后,尿液、血浆中内源性代谢产物的变化,并在此基础上寻找、鉴定了 41 个肾阳虚相关性的生物标志物,9 条代谢通路<sup>[39]</sup>;提示“加热”和“羊脂油”是淫羊藿炮制增效必不可少的因素,从机体系统上评价其温肾助阳作用。探讨炙淫羊藿干预肾阳虚证的代谢通路,从一个全新的视角揭示炙淫羊藿温肾助阳增效机制,阐明淫羊藿炮制机

制,为现代药理学的确证和补充提供理论支撑。

**2.2.3 网络药理学技术在中药炮制机制研究的应用**  
 由于中药炮制之后其化学成分发生规律性变化,中药质量标志物 (Q-marker) 概念的兴起是解读中药炮制机制的关键,因此,如何对 Q-marker 进行验证则是人们研究的重要问题,具有构建“成分-靶点-疾病”分析特征的网络药理学的引入则成为快捷验证的利器。

醋制是中药炮制中常见的方法,苏联麟等<sup>[40]</sup>采用 UP-LC-Q/TOF-MS 解析生、醋五味子饮片结合多元统计方法筛选出炮制前后潜在 4 种差异性化学标记物,进一步通过网络药理学以及生物信息学分析显著差异成分相关的主要作用靶点和通路,构建“成分-靶点-通路”网络关系,预测生、醋五味子潜在的质量标志物。

同样,南京中医药大学石芸等<sup>[41]</sup>通过 PharmMapper 等研究牛蒡子炮制前后质量标志物 (牛蒡苷、牛蒡苷元、绿原酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B 和异绿原酸 C) 的潜在作用靶标,这些靶标的药理学作用多为抗肿瘤,为阐明牛蒡子的炮制机制提供科学依据。

### 3 讨论与结语

#### 3.1 药性、功效评价技术在中药炮制机制研究存在的问题

在中药炮制机制的药性、功效评价研究当中,运用现代药理学以及物质基础评价方法多层次的技术方法,的确很深入地解读了炮制过程中引起的一系列变化,取得了一定的进展。但是中药炮制是在中医药理论指导下经过长期临床实践积累起来的传统药学,中医药理论的一个显著特点是辨证论治,而炮制药理研究中,多数以“症”为基础,而不是中医的“证”,所以,单纯运用现代药理学的实验指标分析炮制原理是否准确也值得研究。

另外,在炮制对机体的影响方面,未能真正阐明其机制,一方面来源于炮制方法的多元化,另一方面归于中药本身物质基础复杂变化,致使中药具有“一物多效”的特点。如果仅仅从物质基础和药理效应出发来研究炮制机制,并不能阐明其本质。因此,基于中医药的“整体观”的思想,采用现代的系统生物学技术平台来研究中药炮制的机制势在必行。

#### 3.2 系统生物学中多组学技术成为研究中药炮制机制的必然性

随着现代化学结构鉴定与分析技术及其分子生物学技术的发展,对中药炮制的研究已经相对全面,从个体、组织、器官到细胞、分子,从宏观深入到微观,从“整体论”向“还原论”过渡,这是一种从“上至下”的策略;但是整个机体是一个系统,具有时空动态特征,更加需要采用一种“自下而上”的研究策略对系统逐级重建,这是一种可行的系统论<sup>[42]</sup>。它是一个“活”系统,可拆分的,它使传统策略和方法论有机衔接,使得还原论和整体论可以优势互补、相得益彰,同时弥补两者的不足。系统生物学中多组学技术蓬勃发展恰好逢时,能够为中药炮制提供全新的技术手段和整体的研究思

维,尤其是解读中药炮制机制方面,近几年的研究更加注重整合,其全面检测、综合分析的特点对复杂生物机体的应答具有强大的分析能力;能够从系统的“DNA、mRNA、蛋白质、代谢物”多个维度对炮制机制进行研究。多组学技术的应用含义在于可通过数据挖掘或生信分析等方法归纳出中药多靶点、多途径的作用,并通过现代药理学和分子生物学技术进行进一步确证。

### 3.3 系统生物学中多组学技术在中药炮制机制研究中未能突破的技术障碍

目前的研究仍然存在很多不足,炮制中药成分复杂,为多靶点调控,药理机制不明确,现有的方法学知识难以满足具有高度系统性、复杂性的系统生物学研究需求;由于科研平台建立和费用问题,相较于代谢组学,基因组学、转录组测序技术的应用较少;总体上,现有数据库在规模及完整性、原创性方面明显不足,且数据的可靠性、准确性有待实验验证。此外,样本量较少、蛋白产物混杂、代谢产物种类较多、实验设计欠严谨、临床实用性欠缺等问题亦存在。网络药理学虽然说明了“差异性成分-靶点-网络”之间的关联,但是大多缺乏实验相关的验证。

### 3.4 整合系统生物学中多组学技术是重构中药炮制机制的关键

因此,在借鉴系统生物学中多组学技术解读中药炮制机制的时候,要具有批判性和创造性思维,构建大规模组学数据的设备和精准的算法,充分了解各种组学技术的差别及结合技巧,整合多项组学技术,从 DNA、mRNA、蛋白和代谢物等不同层次、多个变量来解读中药炮制机制及其科学内涵。同时,有必要构建综合数据平台,链接中药炮制领域中的知识资源,实现更全面的数据共享与传播。进一步把中药炮制体内外成分吸收转化、药效变化和组学变化进行整合,才能系统地重构中药炮制机制。除此之外,理应关注新兴组学研究技术的发展,如宏基因组、单细胞测序等,有利于推动中药炮制的理论和实践的创新走向生命科学的前沿。

### 3.5 结语

本文在现代系统生物体系下,从药性、功效变化和系统生物学中的组学变化 2 个角度总结中药炮制机制的一系列研究技术和方法。本文指出,药性、功效评价技术所包含的现代药理学、分子生物学、谱效相关、生物光子辐射技术对中药炮制后给生物体带来的变化未能真正阐释;而系统生物学中多组学技术,可从生物体的基因、蛋白、代谢物、生物通路多方面对中药炮制的机制进行解读。因此,整合多组学技术是重构中药炮制机制的关键,以守正创新的思维为中药炮制学科的发展提供有利的方向。

### [参考文献]

[1] 袁国卿. 张仲景中药炮制学术思想探析[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(6): 799.  
[2] 孙娥, 徐凤娟, 张振海, 等. 中药炮制机制研究进展及研究思

路探讨[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 363.

- [3] HOOD L. A personal view of molecular technology and how it has changed biology[J]. J Proteome Res, 2002, 1(5): 399.  
[4] 张鹤, 张允岭. 展望系统生物学助力中医药研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 31.  
[5] 钟凌云, 崔美娜, 杨明, 等. 炮制影响中药药性的现代研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23): 5109.  
[6] 医学编委会. 10 000 个科学难题:医学卷[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 1202.  
[7] 田刚强. 中药炮制机制的研究进展以及研究思路探讨[J]. 光明中医, 2020, 35(3): 463.  
[8] 陈春梅. 吴茱萸汁炮制对黄连抗炎药效和苦寒药性的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(89): 84.  
[9] LI Z Y, SUN H M, XING J, et al. Chemical and biological comparison of raw and vinegar-baked Radix Bupleuri[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 165: 20.  
[10] 韩舒, 包丽媛, 刘凯洋, 等. 基于 TRPV1 通道分析河子制草乌减轻 H9c2 心肌细胞毒性的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 173.  
[11] 朱岩, 戚进, 余伯阳. “谱效整合指纹图谱技术”在中药物质基础方面的研究进展及思考[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2019, 21(8): 1702.  
[12] 唐瑰琦, 严东, 夏伯侯, 等. 夏枯草不同药用部位抗炎活性的比较及其有效部位的筛选[J]. 中药与临床, 2021, 12(1): 19.  
[13] CHEN Y, PAN G, XU W, et al. Spectrum-effect relationship study between HPLC fingerprints and antioxidant activity of *Sabia parviflora*[J]. J Chromatogr B, 2020, 1140: 121970.  
[14] SONG S, YAO W F, CUI X B, et al. Spectrum-effect relationship analysis by binary chromatographic fingerprint to identify components responsible for the antibacterial activity of the essential oil from *Curcumae wenyujin*[J]. Int J Food Prop, 2018, 21(1): 546.  
[15] GUO S C, YU S, QIAN Y, et al. Correlation of antioxidant activity and volatile oil chemical components from *Schizonepeta tenuifolia* herbs by chemometric methods[J]. Int J Food Prop, 2017, 20(sup1): S1082.  
[16] 郭舒臣, 郭瑞, 夏翊腾, 等. 发酵柴胡地上部分定量分析及其抗菌活性成分预测[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(17): 4238.  
[17] 郭舒臣, 郑玉忠, 郭瑞, 等. 不同年份老香黄定量分析及其化学模式识别研究[J]. 分析测试学报, 2021, 40(1): 10.  
[18] 蒋思怡, 宋小英, 张丹丹, 等. 菝葜 UPLC 指纹图谱与其抗大鼠盆腔炎作用的谱效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(15): 3323.  
[19] 马雯芳, 王美琪, 姜建萍, 等. 基于 BP 神经网络分析滇桂艾纳香止血作用谱效关系[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1543.  
[20] 高飞, 傅超美, 胡慧玲, 等. 关于中药炮制机制研究现状与发展趋势的思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5):

- 352.
- [21] ZHU T T, WU L, WANG X L, et al. Investigation on relationships between chemical spectrum and bioeffect of prepared rhubarb decoction in rats by UPLC-ESI-Q-TOF-MS method coupled with gray correlation analysis[J]. *J Funct Foods*, 2017, 31:104.
- [22] 李林, 陆兔林, 卞慧敏, 等. 莪术活血化癥有效物质研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2004(3): 40.
- [23] 宋琄, 顾黎云, 许金国, 等. 蓬莪术醋制前后 UFLC-Q-TOF-MS 色谱峰与抑制小鼠尾血栓形成作用的相关性研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(12): 2511.
- [24] 顾樵. *生物光子学*[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2012.
- [25] 荆绮, 杨美娜, 庞靖祥, 等. 基于栅藻延迟发光检测的不同产地及炮制方式连翘评价方法初探[J]. *生物医学工程研究*, 2021, 40(1): 49.
- [26] SRDJAN K. Rethinking the pragmatic systems biology and systems-theoretical biology divide: toward a complexity-inspired epistemology of systems biomedicine[J]. *Med Hypotheses*, 2019, 131: 109316.
- [27] HORGAN R P, KENNY L C. 'Omic' technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics[J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 13(3): 189.
- [28] SEMENOV G A, SAFRAN R J, SMITH C, et al. Unifying theoretical and empirical perspectives on genomic differentiation [J]. *Trends Ecol Evol (Amst)*, 2019, 34(11): 987.
- [29] VELCULESCU V E, ZHANG L, ZHOU W, et al. Characterization of the yeast transcriptome[J]. *Cell*, 1997, 88(2): 243.
- [30] MENG Y J, YU D L, XUE J, et al. A transcriptome-wide, organ-specific regulatory map of *Dendrobium officinale*, an important traditional Chinese orchid herb[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18864.
- [31] YOKOTA H. Applications of proteomics in pharmaceutical research and development[J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, 1867(1): 17.
- [32] GIKA H, VIRGILIOU C, THEODORIDIS G, et al. Untargeted LC/MS-based metabolic phenotyping (metabonomics/metabolomics): the state of the art[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1117: 136.
- [33] HOPKINS L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682.
- [34] 李梢, 王永炎, 季梁, 等. 复杂系统意义下的中医药学及其案例研究[J]. *系统仿真学报*, 2002, 14(11): 1429.
- [35] 陈志敏, 潘新, 张美, 等. 二神丸中药物炮制前后对肠道菌群和 UCP2 基因表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(14): 6.
- [36] 马善鹏. 基于肠道菌群以及菌群-宿主共代谢调节的苍术麸炒机理研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [37] 石坤. 基于肠道菌群的焦苍术抗腹泻药效及其作用机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [38] ZHANG Y, WANG Y Z, LI S J, et al. ITRAQ-based quantitative proteomic analysis of processed *Euphorbia lathyris* L. for reducing the intestinal toxicity[J]. *Proteome Sci*, 2018, 16: 8.
- [39] 侯健. 基于代谢组学的炙淫羊藿温肾助阳炮制机理研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2017.
- [40] 苏联麟, 李昱, 徐祯, 等. 基于多元统计分析和网络药理学的五味子醋制前后质量标志物预测分析[J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4643.
- [41] 石芸, 毛银雪, 金俊杰, 等. 牛蒡子炮制前后质量标志物的网络药理学研究[J]. *科学技术与工程*, 2020, 20(32): 13123.
- [42] 杨凌. *系统药代动力学*[M]. 北京: 科学出版社, 2017.

[责任编辑 丁广治]