

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.08.002

多组学技术在中医药领域中的应用现状与前景分析

彭红叶^{1,2}, 鲁春丽³, 黄晓强³, 黄淑霞¹, 赵墨¹, 刘婧¹, 吕文良¹✉

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053; 2. 北京中医药大学; 3. 广东药科大学广东省代谢病中西医结合研究中心(中医药研究所)

[摘要] 由于中医临床干预的复杂性和中药成分的多样性, 基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等单一组学往往无法全面解析中医药的科学内涵。系统生物学驱动的多组学技术可从基因及其表达、蛋白、代谢物等不同层面解析中医药理论内涵和应用机制, 与中医整体观相契合, 有助于推动中医药现代化发展。通过回顾组学技术应用于中医药领域的文献, 发现多组学技术被广泛应用于中医药的病证结合、中药质量评价、药效机制和药物毒理等领域, 能够多角度、全方位地阐释中医药的作用机理, 突破了单一组学的局限, 已取得显著成就。同时, 多组学技术也面临成本投入高、数据量巨大带来的分析困难、研究成果转化不足等问题。未来有望通过加强多学科合作, 开展长期、动态的临床研究, 标准化和规范化数据分析流程, 采用恰当合理的多组学搭配模式, 建立中医药多组学数据库, 揭示中医药的个体化特征、治疗机制和疾病调节网络, 以进一步推动中医药的现代化发展。

[关键词] 多组学技术; 系统生物学; 病证结合; 生物信息学; 药效机制; 药物毒理; 中医药现代化

中医学是依托古代哲学思想, 以整体观和辨证论治为特色, 集诸多医学大家之所成而形成的医学瑰宝。如何充分发挥中医药优势, 推动中医药现代化, 仍是亟待重点攻克的科学问题。由于中药成分的多样性和中医干预方式的复杂性, 单一组学技术往往无法全面解析中医病证的复杂调控网络和中药的药理毒理机制, 而系统生物学驱动的组学技术的出现能够通过整合不同层面的生物信息弥补这一不足, 为用现代科学解读中医学原理的实现提供了方法学指导^[1]。近年来, 多组学研究被广泛应用于中医药领域, 并取得了丰硕的成果。本文通过分析相关文献, 总结多组学技术在中医药领域的应用情况, 并对当前研究中存在的问题和不足进行分析, 以期对中医药多组学研究提供思路。

1 多组学技术在中医药领域中的应用现状、存在问题及解决对策

组学, Omics, 词根“-ome”, 即某一类系统性

的集合或整体。作为由系统生物学驱动的新兴技术, 组学通过对生物体多个组分(如基因、蛋白质、代谢产物等)进行全面分析和解读, 揭示其在生物体生理病理过程的综合作用和相互关系。其中, 基因组学是研究基因组(包括基因和非编码DNA序列)的结构、功能、变异和相互作用的学科, 侧重于遗传因素对生物体的影响^[2]; 转录组学是从整体水平上研究基因转录、转录调控的学科, 更关注于基因的表达和动态变化^[3]; 蛋白质组学是研究细胞、组织或生物体内蛋白质组成、结构、功能和相互作用的科学, 相比于基因组学和转录组学, 其更接近于表型、现象, 是发现新的生物标志物或药物靶点的重要方法^[4]; 代谢组学通过对代谢物组成和变化进行定性定量分析, 进而达到了解代谢物与生物体状态或疾病间关联的目的^[5]。

单一组学研究无法对生物体进行多维度表征, 故存在一定的局限性。系统生物学驱动的多组学技术联合应用则可获得更全面、系统的信息。具体到中医药领域, 多组学技术联合应用可以从不同层面解析同一疾病不同个体间的分子水平差异, 阐明中医证候本质^[6]; 同时可用于揭示中药的遗传特征、

基金项目: 北京市自然科学基金(7222295); 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程); 中国中医科学院科技创新工程(CI2021A00801, CI2021A00802)

✉ 通讯作者: lvwenliang@sohu.com

活性成分、体内代谢差异,辅助判断中药品种和质量^[7];还可以动态观察中药如何调节基因表达,以及影响细胞内代谢产物的生成、代谢途径的活性以及肠道菌群结构等,进而揭示中药在调节人体阴阳平衡和治疗疾病方面的作用机制^[8-11]。

1.1 在病证结合研究中

证候是中医药辨证论治的核心,而明确证候诊断是治疗的前提。近年来,病证结合已成为中医药证候研究领域的热点^[12]。“病证结合”旨在揭示证候与疾病之间的内在联系,通过分析证候与疾病病因病机间的关系,深入理解疾病的本质和辨证施治的规律,进而使中医药更好地适应个体化治疗需求。多组学技术可以弥补传统四诊方法的局限,通过整合多层次的数据信息,从分子水平到整体水平全面解析证候的特点和机制。

有研究^[6]采用转录组学、蛋白质组学和非靶向代谢组学策略,基于 90 例临床样本构建了冠心病痰瘀互结证的“基因-蛋白质-代谢”网络以探讨其生物学基础,发现痰瘀互结证患者以 C-JUN 末端激酶 1 (JNK1)、激活蛋白 1 (AP-1) 低表达,花生四烯酸 (AA) 高表达为特征。这一研究从多个角度证实了痰瘀互结证作为冠心病的一个中医证型,可能具有独特的分子特征。另有研究^[13]利用多组学技术结合网络药理学方法发现,血清对氧磷酶/芳基酯酶 1、脂联素表达下调可能是冠心病寒凝气滞证的潜在生物标志物特征变化,载脂蛋白 E、载脂蛋白 A1 表达下调可能是冠心病气滞血瘀证的潜在生物标志物特征变化,为解析不同证候的分子基础、精准辨识证候类型以及个体化治疗提供了依据。此外,基于非靶向代谢组学和靶向代谢组学的整合分析发现,冠心病实证和虚证的生物学基础可能涉及多条代谢通路,具体而言,实证涉及炎症、生物活性磷脂和抗氧化分子水平异常,而虚证涉及长链不饱和脂质神经酰胺和胆汁酸代谢异常^[14]。这些研究成果深入分析了不同证候之间的分子差异和生物过程的变化,有助于从现代医学角度解读“证候”的生物学本质。有研究者认为,基因组学和蛋白质组学可以提示什么可能会发生,而代谢组学则可以提示什么确实发生^[15]。证候是基于望、闻、问、切等表现现象总结而来,与代谢组学在理论和应用方面具有一定的相似性。故而,目前中医证候本质的大多数研究主要依托于代谢组学。

值得注意的是,我们需要谨慎解读多组学技术应用于病证结合领域的研究结果。原因如下:一方

面,在进行多组学研究时,通常是选择一定数量的代表性样本来进行分析和比较,而这些样本可能无法覆盖所有的相关证候人群;另一方面,个体之间存在遗传、环境、生活方式等差异,这些因素可能会对组学结果产生一定影响。因此,扩大样本量、开展多中心临床研究和进行配对样本分析可能有助于控制偏倚,提高研究的可靠性和可重复性,更准确地揭示病证结合的本质。

1.2 在中药质量控制研究中

中药的产地、种属、采集、加工等因素都会对其质量和药效产生影响,而质量的把控直接关系到中药的临床疗效。传统的中药质量控制往往依赖于常规的检测技术,如薄层色谱、高效液相色谱等。由于中药成分的复杂性、多样性、动态性等,目前常规技术难以对中药进行全面、准确的分析^[16]。多组学技术的应用为中药质量控制提供了可靠的技术支撑,可以从不同层面对中药的复杂成分进行研究。通过基因组学和转录组学的研究,可以揭示中药的遗传特征和基因表达变化,帮助判定中药的品种和品质^[17]。蛋白质组学方法可以分析中药中的蛋白质成分,了解中药的功能和药效^[18]。代谢组学则可研究中药在人体内的代谢过程和代谢产物,揭示中药的药代动力学和药效机制^[19]。故而,多组学技术可以从中药的遗传特征、基因表达变化、蛋白质成分、代谢物差异等不同的层面剖析不同质量中药的复杂成分,指导制药行业或临床实践中的中药材选择。

重楼属植物是临床治疗关节疼痛、类风湿关节炎和抗肿瘤常用中药之一。有研究^[7]基于蛋白质组学和代谢组学分析了不同重楼品种的组分变化,发现与滇重楼、球药隔重楼相比,华重楼具有更高的蛋白质丰度和丙酮酸含量,在糖代谢途径中具有更高的蔗糖利用率。该研究从蛋白质和代谢的角度阐明了重楼不同品种之间的生物化学变化和代谢途径差异,有助于探索不同品种的药用活性成分,为药物研发和应用提供指导。另有研究^[20]通过代谢组学和转录组学方法揭示黄芪的化学成分、代谢产物的生物合成以及复杂的代谢网络,为深入了解黄芪的药效机制提供了依据。此外,组学技术结合其他领域新兴技术也是当前研究中药质量的热点方法。化学计量学是将数学和计算机科学应用于化学的一门新兴交叉学科,目前被广泛应用于中药质量评价。如采用代谢组学结合化学计量学方法鉴定不同品种贝母、马齿苋、紫珠属的代谢物概况、成分

差异,发现与浙贝母相比,川贝母和平贝母关系更为密切,化学特征更为相似^[21];在马齿苋品种分类方面,从马齿苋中提取的4种化合物马齿苋酰胺A、马齿苋酰胺C、马齿苋酰胺K、马齿苋酰胺N的贡献最为显著^[22];广东紫珠、大叶紫珠、裸花紫珠并非相互等效的替代品,并据此提出了标准化中药的鉴别策略^[23]。这些研究通过分析不同品种植物的化学成分和代谢物差异准确地判定其品种、质量和功效,为中药的系统比对分析提供了标准化的生化组学分析方法。

总体而言,代谢组学在中药材质量评价方面占据重要地位^[24]。单一组学方法无法从药效和基因层面进行深层次解析,将代谢组学与其他组学联用,可以完善中药材质量评价体系。然而,目前组学技术在中药质量控制中的应用仍存在一些不足,其中样本选择和数据处理是影响组学结果准确性和可靠性的两个重要因素,而样本选择的标准化和数据处理的规范化仍需要进一步研究和改进。因此,在研究设计阶段,应充分考虑样本的多样性和代表性,确保所选样本能够准确地反映中药的品种、产地、生长环境等因素;开发和采用统一的数据处理流程和标准操作程序是保证结果的可比性和可重复性的关键;积极推动学术界和行业制定共识标准,规范组学在中药质量控制中的应用。此外,在中药质量控制研究的基础上,应积极开展临床和基础研究验证组学结果的准确性和可靠性,将研究成果进行转化,并进一步完善组学技术在中药质量控制中的应用策略。

1.3 在中药药效机制研究中

中药及其复方成分复杂,物质基础和作用机制难以用传统的实验技术阐明,限制了中医药在国际范围内的可接受度。多组学技术的出现使中药研究从“单靶点、单药”转向“多靶点、多组分”,有望推动中医药现代化发展。

1.3.1 转录组学与代谢组学的联合应用 转录组学和代谢组学可以揭示药物处理后基因表达和代谢产物的变化,通过二者联合分析,可以鉴定与药物作用相关的潜在靶点或生物通路,从而发现新的药物靶点或识别已知靶点的新功能。如有研究基于转录组学和代谢组学整合分析探讨了山稔根^[25]和花椒^[26]改善非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的作用机制,发现山稔根可通过调节肝脏炎症反应相关基因的mRNA水平、Toll样受体4(TLR4)/核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路、炎症相关代谢通路等发

挥改善NAFLD的作用;花椒可通过调节脂肪酸和胆固醇代谢、肠道菌群和代谢谱改善NAFLD。深入了解中药的分子机制可以加强对其药效的认识,从而为中药的合理应用提供参考。有研究^[27]采用多组学技术探讨糖尿病肾病(DKD)的发病机制及丹参的药理作用,血清和尿液代谢组学结果发现DKD涉及的异常代谢途径主要为类固醇激素生物合成和鞘脂代谢,肾组织转录组学共发现727个差异基因,多组学结果表明丹参可能通过调节转化生长因子 β (TGF- β)/Smad和磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/叉头状转录因子O亚家族蛋白(FoxO)信号通路改善糖尿病肾损伤。这为理解DKD的发病机制以及丹参的药理作用提供了支持,对于指导DKD的治疗和中药的应用具有重要意义。

1.3.2 基因组学与代谢组学的联合应用 中药多糖作为机体活动中必不可少的生物大分子,已成为保健品和药物研发领域的热点^[28]。中药多糖种类繁多,结构复杂,具有多种生物活性基团,可以通过多途径、多环节影响机体功能,在调节多个生理过程和药效机制方面具有广泛的潜力。但多糖分子量大、结构复杂,而人体内缺乏消化其的代谢酶,中药多糖需要通过肠道菌群消化、代谢生成次级代谢物发挥药效^[29]。近年来,采用16sRNA测序/宏基因组学和代谢组学联合技术探讨多糖与肠道菌群的相互作用的研究日益增多^[30-32]。例如,麦门冬多糖可以降低厚壁菌门/拟杆菌门的比值,改变优势菌(台湾乳杆菌和鼠乳杆菌)的体外代谢谱从而发挥抗肥胖作用^[32],提示肠道菌群可能是中药多糖治疗疾病发挥效应的重要环节,为今后中药的药物开发和优化提供了参考。

1.3.3 蛋白质组学和代谢组学的联合应用 蛋白质组学和代谢组学联合应用可以从蛋白质和代谢产物两个水平的变化阐释药物的干预机制,但是无法观测基因层面的改变。有研究^[33]基于生物化学、代谢组学和蛋白质组学技术发现栀子苷治疗肝损伤大鼠的作用机制涉及多条代谢途径及靶点,涵盖抗氧化、信号转导、能量产生、免疫和代谢多个环节。因此我们认为,多组学技术是探索生物途径与中药反应之间复杂关系的适用工具。另有研究^[34]基于代谢组学和蛋白质组学探讨茵陈蒿汤改善大鼠肝损伤的作用机制,发现将茵陈、栀子、大黄(此三种中药活性成分分别为6,7-二甲基七叶亭、栀子苷、大黄酸)组合用药,比单独使用其中任何一种或两种时治疗效果更佳,该结果表明上述三种药物

间存在协同作用,可为中药复方配伍研究提供科学依据。通过深入理解中药间的协同效应,可以更精确地指导中医药的配方设计和应用,从而提升疗效、减少不良反应。

组学技术的出现为系统、科学地阐明中药药效物质基础和科学原理提供了方法。然而综合分析上述相关研究发现,目前多组学研究尚处于初步探索阶段,仍存在不足:其一,多组学研究数据量庞大,目前的研究结果尚未能完全挖掘和剖析所有数据的潜在价值;其二,多数多组学技术的联合应用研究尚停留于表面,仍局限于罗列单个组学研究结果,与系统生物学的“融合”理论尚有一定差距。因此,发展更精准的数据分析技术,如将人工智能技术应用于组学领域,将有助于从海量数据中发现更深层次的信息。此外,跨学科合作,注重不同组学层面之间的关联与交互,搭建系统性更强的研究框架,将多组学数据整合为一个完整的系统,会有助于更深入地理解中药药效的复杂性和科学性。

1.4 在药物毒理研究中

1.4.1 中药毒性的多组学研究 中药的安全性和毒理特性也是中药开发和应用中需关注的重点。某些中药可能具有潜在毒副作用,分析原因:其一,中药往往由多种天然成分组成,其中可能存在有毒或有害成分;其二,中药配伍不当,药物间相互作用可能产生不良反应甚至产生毒性;其三,药材的来源把控、制备工艺和药品制剂的质量控制等不过关可能引起不良反应甚至毒性反应;其四,个体差异可能导致某些群体更容易出现不良反应。目前常用的中药毒性评价方法无法全面分析可能的分子机制。多组学技术的应用可以测定中药的特定成分、特定的基因或蛋白或代谢物表达,相较传统手段可以在毒物含量较低和毒性发生较早期检测特定标记分子,对毒性机制进行全面而详细的分析^[35-36],有助于发现中药产生不良反应的物质基础,提升中药的安全性标准和应用。

细辛性温、味辛,是临床解表散寒、祛风止痛的常用药,具有小毒。有研究者^[37]采用毒理基因组学、代谢组学、网络药理学技术进行研究,发现细辛肺毒性的机制可能与差异表达基因影响腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)/NF- κ B 通路、B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 信号通路、炎症和免疫相关的补体等,进而引起免疫损伤激活炎症反应有关,阐释了细辛毒性的物质基础,可为临床安全用药提供依据。黄药子和补骨脂是临床常用的解毒消肿和补肾药物。有

研究采用蛋白质组学和代谢组学的方法研究二者对大鼠肝损伤的潜在作用机制,发现黄药子主要通过影响嘌呤代谢、嘧啶代谢、牛磺酸和次牛磺酸代谢、胆汁酸代谢等损伤肝细胞^[38];白三烯 B₄、牛磺胆酸、亚油酸和胆酸等代谢物可作为补骨脂肝毒性的潜在生物标志物^[39]。这些发现不仅有助于深入了解中药肝毒性的作用机理,也证明多组学技术可用于中草药诱导肝损伤标志物鉴定。有研究者^[40]通过生化和组织学检测发现大黄素的毒代动力学特征具有时间和性别差异,进一步借助代谢组学和转录组学技术发现这种差异可能是通过体内 UDP-葡萄糖醛酸转移酶 2B7 和多药耐药蛋白-2 的偶联介导的,提示医者在遣方用药时需考虑性别和时间因素,以减少潜在的风险。通过认识中药代谢途径和影响因素,有助于更精确地制定个性化用药方案,确保药物的安全性和疗效。

1.4.2 高通量组学数据的处理 在药物毒理研究中多组学技术的应用可以产生全面、系统的数据,从基因水平到代谢水平展示药物的毒理机制及评估药物的安全性,有助于加速新药研发,并提高评估效率和准确性。多组学方法借助先进的技术和平台,如下一代测序、质谱和芯片技术等,能够在短时间内对数以千计的基因、转录本、蛋白质和代谢物进行全方位和深入的分析,产生大量数据,即“高通量组学数据”。这些数据的产生是揭示药物的组成、功效及毒副作用的强有力证据支撑^[41],但如何对高通量组学数据进行全面评估和认识,仍是目前多组学技术应用的难点。高通量组学数据的分析往往需要跨多个学科领域,如医学、生物学、统计学、计算机科学、人工智能等,故建立多学科团队,充分利用各专业领域的专业知识,可以更全面地解读数据。此外,数据可视化方法可以更清晰地呈现数据结果的特点和趋势,有利于全面展示中药的毒理机制,并为决策提供支持。因此,将多组学技术与数据可视化方法有效结合,可以促进科研人员和临床医生之间的沟通,加快中药研究成果的临床转化,为中药的安全性评估提供有力的科学依据。

2 多组学技术在中医药研究中的应用成果与展望

随着现代科学技术的发展,多组学技术相关研究在中医药领域已取得了显著成就。如多组学技术在青蒿素研究中发挥着重要作用,基因组学研究揭示了青蒿素的生物合成途径和耐药性机制^[42],转录组学测序揭示了影响青蒿素产量的遗传图谱^[43],蛋白质组学技术鉴定了与青蒿素作用相关的蛋白质

标志物和靶点^[44]，代谢组学研究评估了青蒿素的药代动力学和毒性风险^[45]。这些研究为青蒿素的应用和优化提供了科学基础，推动了中医药的现代化发展。而未来多组学技术或许有望在个体化中医药治疗中有所突破。个体间遗传背景、基因表达水平、代谢能力都不尽相同，因此对中药的疗效可能存在个体差异，多组学技术可以通过对个体样本的分析，为个体化中医药治疗提供指导。

尽管多组学技术在中医药领域研究中具有巨大的潜力，但在实际应用中仍然存在瓶颈并面临挑战。首先，多组学技术研究在人员和费用方面成本较高，可靠的结果需要基于大样本临床研究，同时需要对不同的生物样本进行及时且合规的处理和保存，根据研究目的和组学的需要，开展不同且复杂的实验分析流程。这不仅需要临床研究相关人员的参与，还需要基础研究相关人员的通力配合，对许多科研机构是一个挑战。其次，中药本身的复杂性、多样性给多组学技术的应用带来了一定的困难。中药材的成分复杂多样，存在互相干扰的问题，同时中药的药效作用也可能受到产地、采集时间、存储方式、宿主差异等多个因素的影响。再次，将多组学研究成果转化为临床应用是长期且复杂的过程，而中医药的个体化特征和临床实践的多样性增加了这一过程的复杂程度，为相关研究带来挑战。

在应用多组学技术时，如何有效处理中医药的复杂性、多样性、动态性，全面深入理解中医药的作用机制和优化临床应用，是亟待解决的科学问题。据此，我们提出以下优化策略：1) 开展跨学科合作，组织涉及医学、药学、生物学、统计学、生物信息学等领域专家的学术探讨与科研合作，有望共同解决中医药复杂性和多样性带来的科研难点；2) 中药的效果可能随时间而变化，也受患者的生理状态、疾病进程等因素影响，要充分理解这种动态性，可能需要进行长期、动态的临床研究，并利用多组学技术跟踪和分析这些变化；3) 发展更先进的化学分析技术，实现样本采集和测试流程的标准化、规范化，有助于优化实验设计和样本选择，实现研究成果的再现性和可比性；4) 建立中医药多组学数据库，可以帮助研究人员共享数据、方法和结果，加速研究的进展、降低成本。

3 小结

综上所述，系统生物学驱动的多组学技术突破了单一组学的局限，从基因及其表达、蛋白、代谢

物等不同层面解析中医药的理论内涵和应用机制，已被广泛应用于中医药的病证结合、中药质量评价、中药药效机制和药物毒理等研究领域，并取得显著成就。同时，多组学技术仍存在成本高、数据分析困难、研究成果转化不足等问题。未来应加强多学科合作，开展长期、动态的临床研究，标准化和规范化数据分析流程，建立中医药多组学数据库。通过上述举措有望逐步克服当前多组学技术研究中的难题，为中医药现代化研究提供更有力的科学支持。

参考文献

- [1] GUO R, LUO X, LIU J, et al. Omics strategies decipher therapeutic discoveries of traditional Chinese medicine against different diseases at multiple layers molecular-level [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104627. doi: 10. 1016/j. phrs. 2020. 104627.
- [2] SHERMAN RM, SALZBERG SL. Pan-genomics in the human genome era [J]. *Nat Rev Genet*, 2020, 21(4): 243-254.
- [3] RAO A, BARKLEY D, FRANÇA GS, et al. Exploring tissue architecture using spatial transcriptomics [J]. *Nature*, 2021, 596(7871): 211-220.
- [4] DING Z, WANG N, JI N, et al. Proteomics technologies for cancer liquid biopsies [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 53.
- [5] ADEREMI A, AVELESO A, OYEDAPO O, et al. Metabolomics: a scoping review of its role as a tool for disease biomarker discovery in selected non-communicable diseases [J]. *Metabolites*, 2021, 11(7): 418.
- [6] YANG G, ZHOU S, HE H, et al. Exploring the "gene-protein-metabolite" network of coronary heart disease with phlegm and blood stasis syndrome by integrated multi-omics strategy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1022627. doi: 10. 3389/fphar. 2022. 1022627.
- [7] LIU F, MENG Y, HE K, et al. Comparative analysis of proteomic and metabolomic profiles of different species of Paris [J]. *J Proteomics*, 2019, 200: 11-27. doi: 10. 1016/j. jprot. 2019. 02. 003.
- [8] ZHAO P, LI J, YANG L, et al. Integration of transcriptomics, proteomics, metabolomics and systems pharmacology data to reveal the therapeutic mechanism underlying Chinese herbal Bufe Yishen formula for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5247-5257.
- [9] XIAN M, SHEN L, ZHAN S, et al. Integrated 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics ascertained synergistic influences of the combination of acu-

- puncture and NaoMaiTong on ischemic stroke [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115281. doi: 10.1016/j.jep. 2022. 115281.
- [10] HU X, QI C, FENG F, et al. Combining network pharmacology, RNA-seq, and metabolomics strategies to reveal the mechanism of Cimicifugae Rhizoma-Smilax glabra Roxb herb pair for the treatment of psoriasis [J]. Phytomedicine, 2022, 105: 154384. doi: 10.1016/j.phymed. 2022. 154384.
- [11] DING H, WANG Y, LI Z, et al. Baogong decoction treats endometritis in mice by regulating uterine microbiota structure and metabolites [J]. Microb Biotechnol, 2022, 15(11): 2786–2799.
- [12] 王阶, 熊兴江, 张兰凤. 病证结合模式及临床运用探索[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(3): 297–299.
- [13] WU G, ZHAO J, ZHAO J, et al. Exploring biological basis of syndrome differentiation in coronary heart disease patients with two distinct syndromes by integrated multi-omics and network pharmacology strategy [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 109.
- [14] GUO N, WANG P, YANG J, et al. Serum metabolomic analysis of coronary heart disease patients with stable angina pectoris subtyped by traditional Chinese medicine diagnostics reveals biomarkers relevant to personalized treatments [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 664320. doi: 10.3389/fphar. 2021. 664320.
- [15] 贾伟. 代谢组学与精准医学[M]. 上海: 上海交通大学出版社, 2019: 4–5.
- [16] 赵磊, 姜大成, 金红宇, 等. 液质联用非定向筛查技术在中药质量控制中的研究进展[J]. 中国药物评价, 2023, 40(1): 42–45.
- [17] XIN T, ZHANG Y, PU X, et al. Trends in herbgenomics [J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(3): 288–308.
- [18] TANG YP, XU DQ, YUE SJ, et al. Modern research thoughts and methods on bio-active components of TCM formulae [J]. Chin J Nat Med, 2022, 20(7): 481–493.
- [19] 隗鑫瞳, 王杰, 陈威, 等. 代谢组学在中药炮制领域中的应用概述[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 593–602.
- [20] WU X, LI X, WANG W, et al. Integrated metabolomics and transcriptomics study of traditional herb Astragalus membranaceus Bge. var. mongolicus (Bge.) Hsiao reveals global metabolic profile and novel phytochemical ingredients [J]. BMC Genomics, 2020, 21(Suppl 10): 697.
- [21] LIU FJ, JIANG Y, LI P, et al. Untargeted metabolomics coupled with chemometric analysis reveals species-specific steroidal alkaloids for the authentication of medicinal *Fritillariae Bulbus* and relevant products [J]. J Chromatogr A, 2020, 1612: 460630. doi: 10.1016/j.chroma. 2019. 460630.
- [22] FARAG MA, SHAKOUR ZTA. Metabolomics driven analysis of 11 *Portulaca* leaf taxa as analysed via UPLC-ESI-MS/MS and chemometrics [J]. Phytochemistry, 2019, 161: 117–129. doi: 10.1016/j.phytochem. 2019. 02. 009.
- [23] CHEN ML, CHANG WQ, ZHOU JL, et al. Comparison of three officinal species of *Callicarpa* based on a biochemome profiling strategy with UHPLC-IT-MS and chemometrics analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 145: 666–674. doi: 10.1016/j.jpba. 2017. 07. 054.
- [24] 田淑云, 廖朝华, 周紫薇, 等. 植物代谢组学在药材质量评价中的研究进展与展望[J]. 药学学报, 2022, 57(6): 1734–1749.
- [25] WANG R, YAO L, LIN X, et al. Exploring the potential mechanism of *Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk fruit phenolic rich extract on ameliorating nonalcoholic fatty liver disease by integration of transcriptomics and metabolomics profiling [J]. Food Res Int, 2022, 151: 110824. doi: 10.1016/j.foodres. 2021. 110824.
- [26] HUANG X, YUAN Z, LIU X, et al. Integrative multi-omics unravels the amelioration effects of *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. on non-alcoholic fatty liver disease [J]. Phytomedicine, 2023, 109: 154576. doi: 10.1016/j.phymed. 2022. 154576.
- [27] XU Z, XIANG X, SU S, et al. Multi-omics analysis reveals the pathogenesis of db/db mice diabetic kidney disease and the treatment mechanisms of multi-bioactive compounds combination from *Salvia miltiorrhiza* [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 987668. doi: 10.3389/fphar. 2022. 987668.
- [28] 赖梦亭, 肖平, 方悦悦, 等. 中药多糖免疫调节作用机制研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(10): 3337–3348.
- [29] LI HY, ZHOU DD, GAN RY, et al. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: a narrative review [J]. Nutrients, 2021, 13(9): 3211.
- [30] ZHAO L, LI M, SUN K, et al. Hippophae rhamnoides polysaccharides protect IPEC-J2 cells from LPS-induced inflammation, apoptosis and barrier dysfunction in vitro via inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 155: 1202–1215. doi: 10.1016/j.ijbiomac. 2019. 11. 088.
- [31] HONG Y, SHENG L, ZHONG J, et al. *Desulfovibrio vulgaris*, a potent acetic acid-producing bacterium, attenuates nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. Gut microbes, 2021, 13(1): 1–20.
- [32] ZHANG Y, GU Y, REN H, et al. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOT study) [J]. Nat Commun, 2020, 11(1):

- 5015.
- [33] WANG X, ZHANG A, YAN G, et al. Metabolomics and proteomics annotate therapeutic properties of geniposide: targeting and regulating multiple perturbed pathways [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71403.
- [34] WANG X, ZHANG A, WANG P, et al. Metabolomics coupled with proteomics advancing drug discovery toward more agile development of targeted combination therapies [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(5): 1226–1238.
- [35] GONZÁLEZ-RUIZ V, SCHVARTZ D, SANDSTRÖM J, et al. An integrative multi-omics workflow to address multifactorial toxicology experiments [J]. *Metabolites*, 2019, 9(4): 79.
- [36] 曼琼, 马骏, 邓毅, 等. 多组学技术在中药毒性及解毒研究中的应用[J]. *中草药*, 2020, 51(12): 3117–3125.
- [37] 李亚敏. 基于网络药理学和多组学的细辛肺毒性机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [38] ZHAO DS, JIANG LL, WANG LL, et al. Integrated metabolomics and proteomics approach to identify metabolic abnormalities in rats with *dioscorea bulbifera* rhizome-induced hepatotoxicity [J]. *Chem Res Toxicol*, 2018, 31(9): 843–851.
- [39] GUO Z, SHI Y, JIANG B, et al. *Psoraleae fructus* ethanol extract induced hepatotoxicity via impaired lipid metabolism caused by disruption of fatty acid β -oxidation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 4202861. doi: 10.1155/2023/4202861.
- [40] WU L, HAN W, CHEN Y, et al. Gender differences in the hepatotoxicity and toxicokinetics of emodin: the potential mechanisms mediated by UGT2B7 and MRP2 [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(9): 3931–3945.
- [41] AGRAWAL M, ALLIN KH, PETRALIA F, et al. Multi-omics to elucidate inflammatory bowel disease risk factors and pathways [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(6): 399–409.
- [42] WINZELER EA, MANARY MJ. Drug resistance genomics of the antimalarial drug artemisinin [J]. *Genome Biol*, 2014, 15(11): 544.
- [43] GRAHAM IA, BESSER K, BLUMER S, et al. The genetic map of *Artemisia annua* L. identifies loci affecting yield of the antimalarial drug artemisinin [J]. *Science*, 2010, 327(5963): 328–331.
- [44] WU G, CHENG B, QIAN H, et al. Identification of HSP90 as a direct target of artemisinin for its anti-inflammatory activity via quantitative chemical proteomics [J]. *Org Biomol Chem*, 2019, 17(28): 6854–6859.
- [45] SCOSSA F, BENINA M, ALSEEKH S, et al. The integration of metabolomics and next-generation sequencing data to elucidate the pathways of natural product metabolism in medicinal plants [J]. *Planta Med*, 2018, 84(12/13): 855–873.

Analysis of the Current Status and Prospects of Multi-Omics Technologies in the Field of Traditional Chinese Medicine

PENG Hongye^{1,2}, LU Chunli³, HUANG Xiaoqiang³, HUANG Shuxia¹, ZHAO Mo¹, LIU Jing¹, LV Wenliang¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Beijing University of Chinese Medicine; 3. Guangdong Provincial Research Center for Metabolic Diseases, Guangdong Pharmaceutical University (Institute of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Due to the complexity of traditional Chinese medicine (TCM) interventions and the diversity of herbal components, single-omics technologies such as genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics often cannot comprehensively elucidate the scientific connotations of TCM. Multi-omics technologies driven by system biology can analyze the theoretical connotations and application mechanisms of TCM from different levels such as genes, gene expression, proteins, and metabolites, in line with the holistic view of TCM, which helps to promote the modernization of TCM. By reviewing the literature on the application of omics technologies in the field of TCM, it is found that multi-omics technologies have been widely used in TCM for syndrome differentiation, evaluation of herbal quality, elucidation of pharmacological mechanisms, and drug toxicity assessment, providing comprehensive explanations of the mechanisms of action of TCM and overcoming the limitations of single-omics technologies, and having obtained significant achievements. However, multi-omics technologies also face challenges such as high cost, difficulties in data analysis due to large data volumes, and insufficient translation of research results. In the future, it is expected that through strengthening interdisciplinary cooperation, conducting long-term and dynamic clinical research, standardizing and normalizing data analysis processes, adopting appropriate and reasonable multi-omics integration patterns, establishing multi-omics databases for TCM, revealing the individualized characteristics, therapeutic mechanisms, and disease regulatory networks of TCM, the modernization of TCM will be promoted.

Keywords multi-omics technologies; systems biology; syndrome differentiation; bioinformatics; pharmacological mechanisms; drug toxicity; modernization of traditional Chinese medicine

(收稿日期: 2023-07-04; 修回日期: 2024-01-14)

[编辑: 焦 爽]