

# 组学技术在黄芪质量评价及药理作用机制研究中的应用

陆国弟, 侯嘉, 强正泽, 杨扶德\*

甘肃中医药大学, 兰州 730101

**摘要:** 黄芪为补气之要药, 临床应用广泛。但因各种因素导致黄芪质量参差不齐现象突出, 且现行评价方法难以从整体上把控黄芪药材的质量优劣, 未能有效的与不同复方中黄芪功效定向关联, 严重影响其临床疗效及安全用药。针对上述问题, 探索具有整体性和系统性特点的组学技术在中药材黄芪质量优劣性评价中的应用迫在眉睫。鉴于此本文查阅近年文献, 对组学(代谢组学、转录组学、基因组学、蛋白质组学)技术应用于中药材黄芪质量控制(品种、产地、种植方式、逆境、炮制加工)以及药理作用(抗疲劳、抗心衰、防治内分泌疾病、抗肿瘤)机制方面的研究进行综述, 提出未来研究的方向与趋势, 旨在为临床合理用药建立其全面系统的质量评价体系提供新的思路及方法。

**关键词:** 组学技术; 黄芪; 质量评价; 药理作用; 机制

中图分类号: R932

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2024)7-1257-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2024.7.018

## Application of omics technologies in the quality evaluation and pharmacological mechanism study of Astragali Radix

LU Guo-di, HOU Jia, QIANG Zheng-ze, YANG Fu-de\*

Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730101, China

**Abstract:** Astragali Radix, a widely used herbal medicine in traditional Chinese medicine, is extensively employed in both food and medicine. However, the inconsistent quality of Astragali Radix remains a significant issue due to various factors. The current evaluation method makes it challenging to control the quality of Astragali Radix, and it fails to effectively correlate with the efficacy of Astragali Radix in different compound formulas. This seriously impacts its efficacy and safety in clinical use. Therefore, it is urgent to explore the application of omics technologies, which possess holistic and systematic characteristics, in evaluating the quality of Astragali Radix. This study offers an overview of recent research findings, lighting the application and progress of omics technologies, including metabolomics, transcriptomics, genomics, and proteomics, in the quality control of Astragali Radix. It delves into various aspects such as variety, origin, cultivation method, adversity, and concoction processing. Furthermore, it examines the pharmacological mechanisms of action, including anti-fatigue, anti-heart failure, prevention and treatment of endocrine diseases, and anti-tumor properties. Finally, it offers thoughtful reflections on the future of omics technologies in the field of Astragali Radix research. This study aims to provide new ideas and methods for the establishment of a comprehensive and systematic quality assessment system for clinical rational drug use.

**Key words:** omics technologies; Astragali Radix; quality evaluation; pharmacological action; mechanism

黄芪来源被《中国药典》2020版一部规定为蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiaode 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根<sup>[1]</sup>。具很高

药用及食用价值。也是预防新冠用药处方中使用频次最高的单味药<sup>[2]</sup>。近年来, 由于不同生态环境、栽培管理及采收加工技术的差异, 导致黄芪质量良莠不齐现象突出<sup>[3]</sup>, 现有质量控制模式主要以传统鉴别与有效(指标)成分含量测定为主<sup>[4]</sup>。此外, 中药质量标志物概念近年被提出, 应用于药材质量综合评价<sup>[5]</sup>。然而传统鉴别是通过长期反复实践总结出来的一种经验型技术, 其评价指标难以客观准确地量化, 导致质量评判一致性难以把控。且单一

收稿日期: 2023-11-07 接受日期: 2024-01-30

基金项目: 甘肃省科技厅自然科学基金(22JR5RA592); 甘肃省教育厅青年博士基金(2022QB-099); 2021年度甘肃高等学校产业支撑计划(2021CYZC-40); 2018年度甘肃省委组织部人才发展专项(甘组[2018]23号)

\* 通信作者 Tel: 86-931-5161159; E-mail: E-mail: gszzyfd@163.com

指标成分或有限成分的含量测定也不能全面、准确地反映药材质量的优劣及其对复方的配伍贡献。因为中药具多成分、多靶点、整体发挥等特点,需建立其化学成分整体质量评价方法才能精准控制中药材的质量<sup>[6]</sup>,确保临床疗效及用药安全。这也一直是中药质量控制研究的热点和难点问题。

组学技术是生物学领域中基于高通量分析检测技术的一种研究方法,主要包括转录组学、代谢组学、蛋白质组学、基因组学等<sup>[7]</sup>。可利用其技术同时测量生物体的蛋白质、基因、代谢产物,并在短时间内获得大规模数据。通过对所有组学的集体分析,可揭示生物体整个组成部分的结构和功能<sup>[8,9]</sup>。基于此技术可更好地帮助中药及复方解决药物作用的物质基础及中药复杂体系问题。更加系统、全面、精准地阐明药物发挥治疗作用的机制,科学地评估其临床应用价值。将其应用于药材质量控制、药理作用机制及安全性评价等研究,可极大地推动中药

的科学研究及临床应用,促进中药的现代化<sup>[10]</sup>。

鉴于此,本文查阅近年文献,围绕多组学技术(代谢组学、转录组学、基因组学、蛋白质组学)在药材黄芪质量控制、药理作用机制方面的研究进行系统的梳理总结,阐述多组学技术揭示影响黄芪质量(品种、产地、种植方式、逆境、炮制加工)、药理作用(抗疲劳、抗心衰、防治内分泌疾病、抗肿瘤)机制的研究应用、成效及不足,并提出未来研究的方向与趋势。旨在为临床合理用药建立其全面系统的质量评价体系提供新的思路及方法。

## 1 组学技术在黄芪质量控制研究中的应用

中药的质量受到多种因素的影响,例如品种、产地、种植方式、种植环境、炮制等,如何更全面地评价中药质量,一直受到中药研究领域的持续关注。而具有整体性和系统性特点的组学技术的出现,为整体上把控中药的质量带来了新的契机,成为中药质量控制强有力的手段<sup>[11,12]</sup>。其分析流程如图1所示。

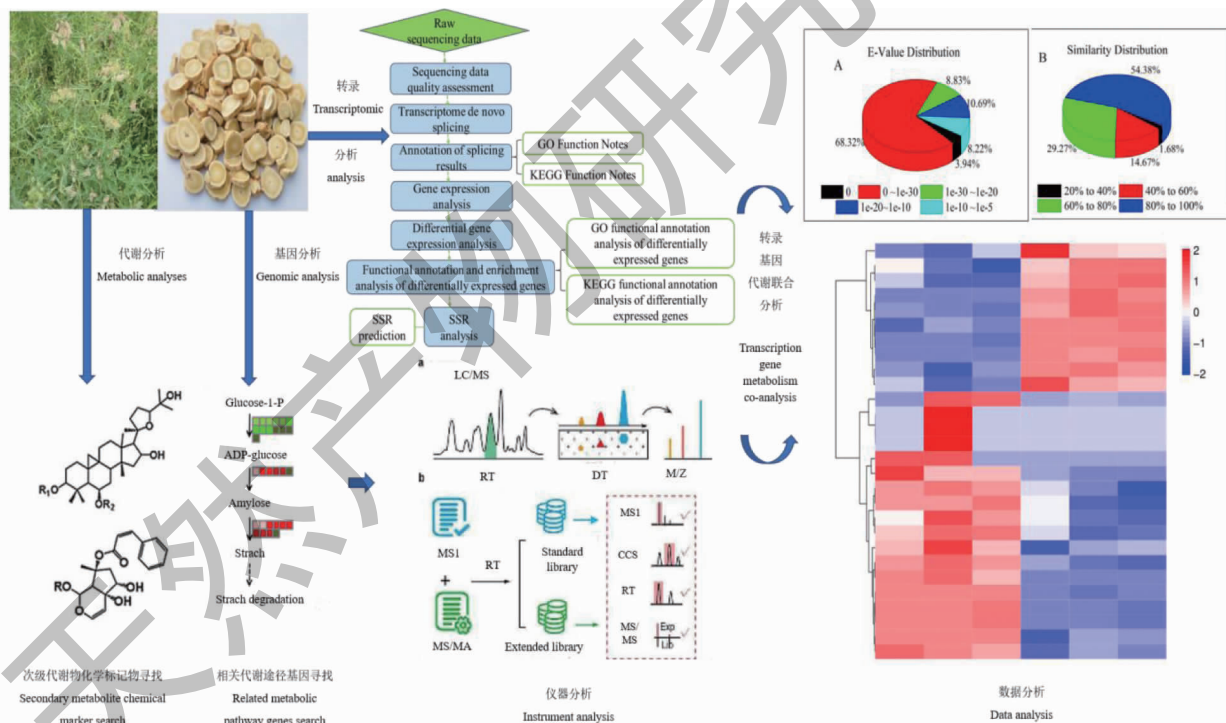


图1 黄芪品质研究的组学分析流程图

Fig. 1 Omics technology analysis process for Astragali Radix quality research

### 1.1 在黄芪品种、产地及种植方式方面的应用

黄芪为补气之圣药,广泛应用于临床,具有“十药九芪”之称。目前含有黄芪的中成药达200多种<sup>[13]</sup>。此外,黄芪是保健品中的一种重要成分,在食品和化妆品行业中起着关键作用。正是黄芪的药

效作用和健康价值,使得国内外市场对黄芪的需求量不断增加<sup>[14]</sup>。为满足市场需求,各地开始大面积的引种栽培,由于生长环境、遗传和种植方式的不同,形成了250多种品种<sup>[15]</sup>,致使黄芪来源复杂,品种混淆严重,且质量参差不齐,影响了临床用药的准

确性和疗效稳定性。因此,如何更好的对其品种和产地进行识别鉴定显得尤为重要。而不同品种、不同产地黄芪在长期的环境演变下形成了各自特有的遗传信息及代谢物指纹信息,通过代谢组学或多组学联用技术对其差异基因及代谢物进行表征,数据整合分析,可解决黄芪遗传背景复杂、野生与栽培药材、不同产地药材鉴别困难的问题。

初级代谢产物在维持植物生命活动和生长发育方面起着重要作用<sup>[16]</sup>。由于生长环境等因素的不同,使得不同药用植物体内形成的初级代谢产物种类及含量有所差异。基于此,许多学者利用代谢组学技术寻找差异初级代谢产物,区分不同栽培类型(野生和栽培)、不同品种或生长年份、不同产地黄芪<sup>[17,18]</sup>。基本上不同类型黄芪变化比较明显的初级代谢物主要是氨基酸和有机酸类,属于糖代谢的中间产物,主要来源于植物的光合作用。随着检测水平的提高,数据分析方法的多元化和深入化,与药效关系密切的次级代谢产物被挖掘,进行分析,作为区分不同类型、不同品种等黄芪的一项指标。Zheng等<sup>[19]</sup>基于NMR代谢组学,通过寻找黄芪主要次级代谢产物皂苷和异黄酮的化学标记物,区分了来自吉林、黑龙江、内蒙古、河北、山西、新疆及山东不同产地的黄芪。而Wang等<sup>[20]</sup>采用MS代谢组学鉴定出53个区分蒙古黄芪和膜荚黄芪的化学区域。主要包括黄芪甲苷I~III、黄芪甲苷IV、香豆素酸、芒柄花素、槐苷等成分。

综上发现不同产地、品种、种植类型黄芪存在相似的代谢途径,但是其相同代谢途径中代谢物种类和变化程度不同。分析可能是生境不同,植物的光合能力不同,使得形成糖类、脂类、核酸和蛋白质等初级代谢产物量不同,导致次级代谢产物合成提供前体物质和所需能量不同<sup>[21]</sup>,从而引起不同类型、产地黄芪初级代谢产物和次级代谢产物含量上产生差异。

此外,不同物种基因会呈现多态性,根据功能基因的多态性区分不同类型黄芪。Chen等<sup>[22]</sup>基于3'非翻译区序列的扩增多态性的快速分子遗传学方法快速准确地将其黄芪正品与非正品区分开。Ma等<sup>[23]</sup>利用5S-rRNA基因间隔区DNA序列和限制酶图谱的多样性区分了膜荚黄芪、蒙古黄芪、黎曼黄芪、霍安奇黄芪以及红芪。

## 1.2 在逆境方面的应用

药用植物受到逆境胁迫(生物或非生物)时,其

正常的生长发育会受到抑制,影响其产量和质量。因此,研究植物对逆境胁迫的响应和防御,揭示其应答逆境机理,有助于提高药用植物产量及培育抗逆品种。通常认为,植物响应逆境是通过复杂的转录调控网络和代谢网络实现的<sup>[24-26]</sup>。整合组学技术,尤其是代谢组与基因组关联分析在揭示植物对适应逆境胁迫的遗传基础、提高其产量等方面提供了可靠的研究手段。

研究认为,黄芪植物主要通过渗透调节、抗氧化代谢、碳和氮代谢以及应激信号分子参与的代谢产物积累,来应对外界刺激,适应环境的改变。具体表现为逆境诱导黄芪转录组的差异表达,促使相关基因上调或下调,来响应环境的胁迫。Jia等<sup>[27]</sup>发现干旱胁迫诱导了黄芪植物中P5CS、PDH、MDH、锌指蛋白基因、热休克蛋白基因和细胞色素P450基因的差异表达,这些基因可能决定黄芪对干旱胁迫的耐受性。同时引起了参与重要糖酵解、TCA循环、蔗糖和淀粉代谢的代谢产物的改变,以及谷氨酸介导的脯氨酸生物合成途径发生的代谢产物改变。而這些基因表达量的改变会刺激黄芪初级或次级代谢相关合成途径中代谢产物发生改变,尤其是促进与药效紧密相关的酚类成分的积累,是黄芪适应能够产生更多有效成分的胁迫条件,进而提高其品质。其中碳和氨基酸代谢在非生物胁迫下发生了广泛变化。但不同的胁迫条件,响应的代谢物累积存在差异。且同种逆境条件下响应代谢物存在着物种和组织特异性,其代谢物的积累程度也不相同。Chen等<sup>[28]</sup>研究发现干旱胁迫促使异黄酮O-甲基转移酶在叶片中大量表达,致使合成产物毛蕊异黄酮和毛蕊异黄酮葡萄糖苷在根部积累增加,提升黄芪品质。Pan等<sup>[29]</sup>研究显示,低温胁迫促进黄芪植物中合成毛蕊异黄酮及其糖苷的IFS基因显著高表达。而Hua等<sup>[30]</sup>发现,低温胁迫促使蒙古黄芪中PAL、4CL基因的高表达。但Liu等<sup>[31]</sup>揭示蒙古黄芪在增强UV-B环境中的对酚类化合物合成代谢机制做出了不同的说明。认为酚类化合物中,以C6C3碳水化合物为代价促进C6C1碳水化合物(叶片中的酚酸)和C6C3C6碳水化合物(叶中的黄酮和根中的异黄酮)的积累,以获得更强的UV-B吸收和抗氧化能力。这种积累主要是通过上调相关基因而非苯丙氨酸激活的,从而揭示了组织特异性的变化以及次级代谢策略对UV-B辐射的响应机制。

### 1.3 炮制方面的应用

利用代谢组学技术,基于化学和药理探析黄芪炮制的本质、原理,对于明确黄芪生熟异用的临床应用原则,更好地指导其临床使用具有重要意义。研究表明,黄芪蜜炙主要通过改变或者干预初级和次级代谢产物的产量,调控参与机体有关的物质能量代谢、氨基酸代谢、脂肪酸代谢等机体代谢途径的代谢产物,改善或促进机体代谢状态,达到炮制增效的目的。Cai 等<sup>[32]</sup>利用 HPLC/Q-TOF-MS 研究发现,蜂蜜的加入改变了黄芪的化学轮廓,促进其化学成分溶出,并增加苷元向苷的转化,且改善小鼠免疫能力优于生黄芪。Wang<sup>[33]</sup>明确蜜炙黄芪部分提高的成分为黄芪甲苷、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷;并对生黄芪和炙黄芪血清代谢组学分析表明,两者发挥抗衰老作用的代谢途径存在差异,其中炙黄芪抗衰老相关的前 5 个代谢途径为甘油磷脂代谢,花生四烯酸代谢,鞘脂代谢,亚油酸代谢和  $\alpha$ -亚麻酸代谢,而生黄芪为甘油磷脂代谢,色氨酸代谢,亚油酸代谢, $\alpha$ -亚麻酸代谢和鞘脂代谢。P13K/Akt 通路分析显示,炙黄芪激活 PI3K,促使 Akt1 蛋白表达,抑制细胞凋亡能力强于生黄芪。研究报道,花生

四烯酸、甘油磷脂酸与疾病的发生及治疗有密切的关系<sup>[34]</sup>。花生四烯酸代谢途径经过单氧化酶 P450 代谢途径产生具有生物活性的代谢产物<sup>[35,36]</sup>,这些生物活性物质可参与机体的生理功能调节,发挥一定的药效作用。Liu 等<sup>[37]</sup>研究表明蜜炙黄芪可通过调控花生四烯酸和甘油磷脂酸代谢来改善脾气虚证大鼠的免疫功能,同时通过调控三羧酸循环来改善脾气虚证大鼠的能量供应与物质运输。其改善脾气虚证功效的特征成分主要为毛蕊异黄酮葡萄糖苷、黄芪甲苷、黄芪皂苷 I 等。为黄芪的临床应用奠定了基础。

### 2 组学技术在黄芪药理作用机制研究方面的应用

中药成分复杂,发挥药效是多种成分的协同作用,因此仅从化学成分或药理学出发确定治疗疾病的药效物质基础难度较大,也会经常出现中药评价“量、效”脱节的问题。从而制约了中药的现代化进程。而组学方法的出现,可从整体上对生物体内代谢产物变化进行有规律的认识,从而全面阐释中药对疾病的治疗机制<sup>[38-40]</sup>。在黄芪药理作用机制方面的应用见表 1。其一般分析流程如图 2 所示:

表 1 组学技术在黄芪药理作用机制方面的应用

Table 1 Application of omics technology in the pharmacological mechanism of Astragali Radix

药理作用 Pharmacological action	中药 Traditional Chinese medicine	研究技术及方法 Research techniques and method	代谢通路 Metabolic pathway	文献 Ref.
抗疲劳 Anti-fatigue	黄芪 Astragali Radix	<sup>1</sup> H NMR 代谢组学	牛磺酸代谢、次牛磺酸代谢	42
	黄芪注射液 Astragali injection	LC-MS 代谢组学	亚油酸代谢、苯丙氨酸代谢、酪氨酸代谢、色氨酸代谢、苯丙氨酸代谢	48
	黄芪 Astragali Radix	UHPLC-MS/MS 代谢组学	D-谷氨酰胺代谢、D-谷氨酸代谢、丙氨酸代谢、天冬氨酸代谢、谷氨酸代谢、果糖代谢、甘露糖代谢、氨基酸代谢、核苷酸葡萄糖代谢、精氨酸代谢、脯氨酸代谢	49
	黄芪 Astragali Radix	<sup>1</sup> H NMR 代谢组学	牛磺酸代谢、次黄嘌呤代谢、氧化三甲胺代谢	43
抗心衰 Anti-heart failure	黄芪 Astragali Radix	<sup>1</sup> H NMR 代谢组学	脂肪酸 $\beta$ 氧化、酮体代谢、糖代谢、氨基酸代谢、甲胺代谢、肌酸代谢和苯丙氨酸代谢	51
	芪参益气滴丸 Qishen Yiqi dropping pills	<sup>1</sup> H NMR 代谢组学	肉碱代谢、谷氨酰胺代谢、肌酸代谢、脯氨酸代谢、高瓜氨酸代谢、乳酸代谢、牛磺酸代谢、丙氨酸代谢	53
	芪参颗粒 Qishen granules	mRNA 转录组学	Hippo 途径	52
防治内分泌疾病 Prevention and treatment of endocrine diseases	黄芪 Astragalus membranaceus	转录组学	脂肪酸代谢、胆汁酸代谢	54

续表 1 (Continued Tab. 1)

药理作用 Pharmacological action	中药 Traditional Chinese medicine	研究技术及方法 Research techniques and method	代谢通路 Metabolic pathway	文献 Ref.
	黄芪-桑叶 Astragali Radix -Mulberry Folium	LC-MS 非靶向代谢组学、转录组学和蛋白质组学	视黄醇代谢、细胞色素 P450、类固醇激素生物合成、花生四烯酸代谢、亚油酸代谢	55
抗肿瘤 Anti-tumor	黄芪 Astragali Radix	转录组学	矿物质吸收	56
	黄芪 Astragalus membranaceus	基因共表达	囊泡转运中的陷阱相互作用、焦点粘附、ECM 受体相互作用、糖胺聚糖生物合成硫酸乙酰肝素、细胞因子-细胞因子-受体相互作用、N 聚糖生物合成、小细胞肺癌、结节样受体信号通路、药物代谢其他酶	60

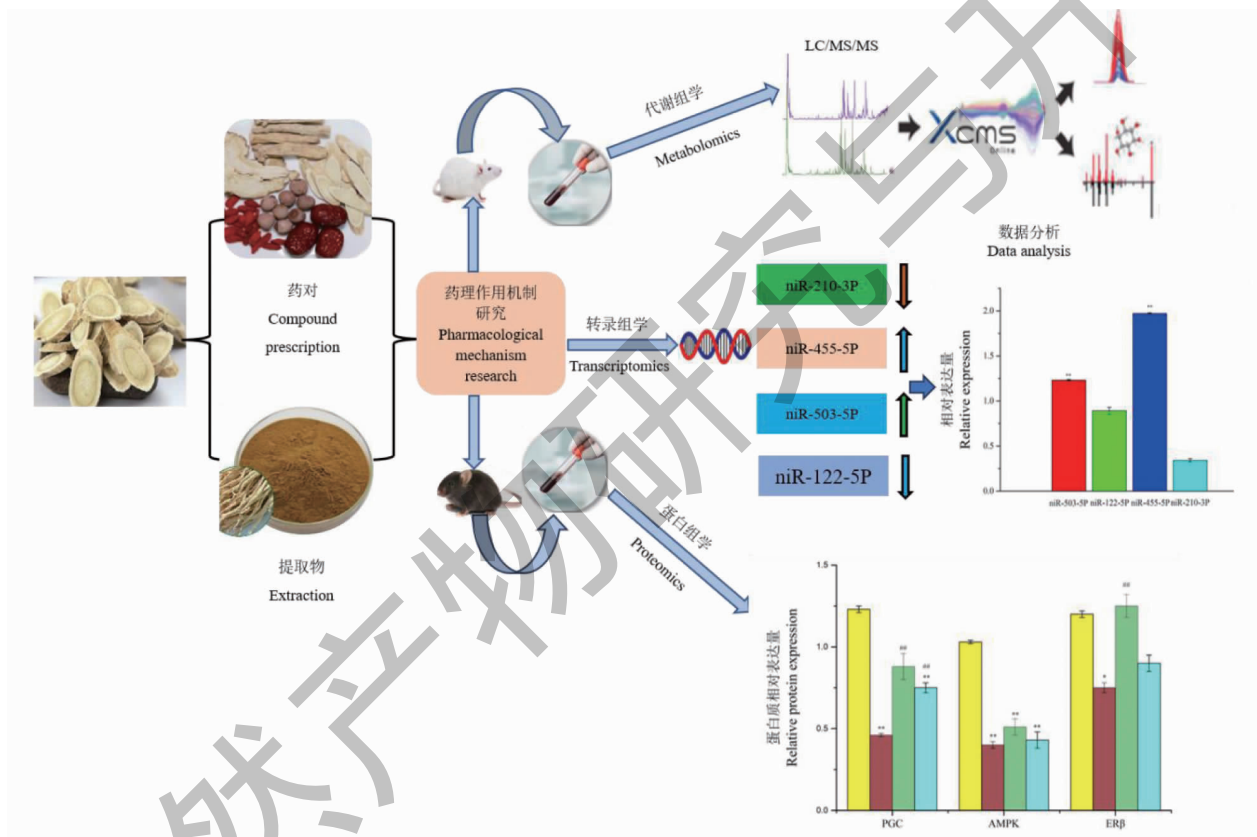


图 2 黄芪药理作用机制研究的组学技术分析流程

Fig. 2 Omics technology analysis process for Astragali Radix pharmacological mechanism research

### 2.1 抗疲劳

研究表明黄芪通过涉及多种成分、多种靶点和多种途径发挥抗疲劳作用<sup>[41]</sup>。大部分信号通路与氨基酸代谢有关,除此之外与能量代谢、抗氧化反应等有关。

Dan 等<sup>[42]</sup>、Zhang 等<sup>[43]</sup>研究发现,黄芪可通过调控 GAD1 干预牛磺酸及次牛磺酸代谢来发挥抗疲劳作用,其中受黄芪调控的差异代谢物 34 个。而牛磺酸是一种保健和治疗作用的内源性氨基酸,具有

抗氧化、缓解疲劳、提高免疫力等生物功能<sup>[44,45]</sup>。其中,GAD1 作为生物体内存在的酶,具有调控牛磺酸及次牛磺酸代谢的作用<sup>[46]</sup>,Liu 等<sup>[47]</sup>证明了上述观点,发现疲劳状态下肌肉中的 GAD1 会上调,使得牛磺酸水平上升,达到缓解疲劳的作用。Liu 等<sup>[48]</sup>基于 LC-MS 代谢组学进一步证明,黄芪发挥抗疲劳作用与氨基酸代谢有关。但具体涉及的代谢途径、靶点有所不同。而 Zhang 等<sup>[49]</sup>研究认为黄芪水提取物抗疲劳主要是通过提高机体能量代谢、触发抗氧



化反应等发挥作用的。

## 2.2 抗心衰

在全球范围内,心血管疾病是目前发病率和致死率最高的疾病,研究认为心衰病的发生主要与病久累积于心,导致气血亏虚,运行受阻有关,治疗原则就是补气活血。而黄芪作为补气之圣药,在保护心肌损伤、改善心肌能量代谢、抑制心肌组织凋亡等方面具有一定作用<sup>[50]</sup>。Niu<sup>[51]</sup>应用核磁代谢组学和心肌靶组织代谢组学技术,研究发现黄芪可干预心衰的代谢紊乱涉及脂质代谢紊乱、能量失衡、氧化应激等多个病理过程,发挥心肌保护作用。Zhang等<sup>[52]</sup>利用转录组学发现黄芪可抑制促凋亡关键蛋白 P-53 和纤维化相关蛋白 TGF- $\beta$ 1、SMAD3 和 CTGF 的表达,使得促凋亡功能的 MST1、P-MST1、P-LATS1 和 RASSF1A 下调,以达到治疗心脏衰竭作用。Lu等<sup>[53]</sup>基于代谢组学和网络药理学,表明芪参益气滴丸通过改善心衰大鼠心脏能量代谢:调控糖、脂、ATP 和蛋白质代谢发挥治疗作用。

## 2.3 防治内分泌疾病

随着饮食和生活方式的改变,获得性高脂血症的发病率逐年上升。中医认为高脂血症发病主要是脾胃虚弱、痰湿内生所引起。通过补虚扶正,辅助活血化瘀、降浊、泄热、行气等可达到治疗高脂血症的作用。黄芪具有益气活血、扶正祛邪的功效,通过活性成分槲皮素、山柰酚、异鼠李素、芒柄花素等作用于高脂血症、糖尿病多个靶点,调控 AGE-RAGE、TN 等关键代谢通路,参与脂质代谢、氨基酸代谢、糖代谢、氧化还原、信号转导、炎症反应等多种生物过程,发挥治疗高脂血症、糖尿病作用。Wang等<sup>[54]</sup>通过网络药理学和生物学信息,发现获得性高脂血症相关靶点主要富集在 AGE-RAGE 和 p53 信号通路中。而槲皮素、山柰酚、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花素和异鼠李素被确定为黄芪治疗获得性高脂血症的候选活性成分。动物实验进一步验证表明,黄芪提取物通过减少脂肪生成、增加脂肪分解和脂质  $\beta$ -氧化,改善了高脂饮食喂养小鼠的脂质分布,这与 AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 和细胞周期蛋白 D1 的下调以及肝脏和脂肪组织中 VEGFA 和 ESR1 的上调有关。说明,黄芪通过调节脂质代谢减轻获得性高脂血症。而 AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1、血管内皮生长因子 A、细胞周期蛋白 D1 和雌激素受体 1 可能是发挥作用的关键靶点。它们与脂肪生成、脂肪酸代谢和胆汁酸代谢密切相关。Zhang<sup>[55]</sup>等联合转录组学和蛋白组学从基因与蛋白水平 2 个层面,分析

发现黄芪-桑叶治疗糖尿病主要是通过调控 Tap1、Ncoa4、Alas2 蛋白的表达,参与视黄醇代谢、类固醇激素生物合成、花生四烯酸代谢通路,下调 Fabp2、Hmox1,上调 Hmger、Cyp7a1 等基因,进而影响胆汁酸分泌、缓解铁死亡的发生从而促进糖脂类物质代谢与合成,发挥抗氧化作用,调节机体的糖脂代谢水平,维持机体的葡萄糖在稳定的范围内。

## 2.4 抗肿瘤

黄芪及复方常用于多种肿瘤的治疗,包括肝癌、肺癌、喉癌、卵巢癌等。主要利用黄芪活性成分黄酮类等成分作用于各癌症靶点,调控癌症、p53、TNF、PI3K-Akt 及 MAPK 等通路的相关基因表达<sup>[56-58]</sup>,通过提高机体免疫力、抑制肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡途径发挥治疗作用。Liu等<sup>[59]</sup>应用转录组和蛋白组学研究发现黄芪通过影响肝癌的矿物质吸收,促使基因 MT1F 下调,或刺激大豆苷元直接下调 MT1G,以促进肝癌细胞的凋亡达到治疗作用。在探明黄芪治疗喉癌的作用机制中,Dong等<sup>[60]</sup>利用基因共表达网络和分子对接揭示其治疗的重要靶点为 MMP1、MMP3 和 MMP10HQ,活性成分为槲皮素、芦丁和绿原酸。说明,黄芪中黄酮类成分在治疗胃癌、喉癌、肺癌及胰腺癌方面发挥了关键作用。除此之外,学者对黄芪治疗宫颈癌的作用机制进行了分析。Hu等<sup>[61]</sup>认为黄芪注射液治疗宫颈癌是通过上调转录因子 T-bet mRNA 的表达,调节辅助性 T 淋巴细胞 Th2/Th1 平衡向 Th1 偏移,发挥其治疗作用。

综合上述文献结果表明,基于复杂的代谢通路和网络关联,结合多组学,整合不同角度不同层次的数据,更全面的评价中药质量,同时更加精确的筛选出治疗相关物质,揭示其治疗的机理,为临床合理用药,选择更有效的治疗途径,准确治疗疾病提供比较全面的信息。

## 3 总结与展望

组学技术可对生物体进行全面的定性定量分析,可看到生物系统的全貌,而不是各部分的总和,契合了中药多成分、多靶点、整体性的特点。通过对来自不同组学的数千个数据进行有效的整合,阐明分子成分,感知潜在的细胞过程,预测这些系统在不同时间和条件下的变化,并提出解决的方案。因此数据集成对于数据的解释非常重要。数据的有效集成能够实现准确和稳健的结果,但由于数据集成是通过计算及数据组合或多个数据集上的多个变量同时分析得到的,因此提高组学存储数据的全方位、全覆盖,对于获得准确可靠结果非常重要<sup>[62]</sup>。目前我

们组学技术在中药材质量控制及药效评价方面还处在发展阶段和不断完善的过程中,在收集数据的过程中,存在许多问题,如数据的异质性、与许多参数相比样本量小、由于生物系统中的许多相互作用而导致的数据确认和解释的信息不足,使得全面分析的准确性有待进一步地提高。为了能够解决这些问题,需要不断的改进新的统计方法,建立快速、高效的数据处理技术来提升鉴定及解析物质的能力。同时扩大所测样本量,不断完善组学数据信息,形成标准化的中医药组学研究体系,提高分析的准确性。此外,召开组学数据会议,以审查当前的数据技术和整体分析方法的可靠性和准确性。为克服不同组学在分析样本所带来的弊端(基因组学:很难预测DNA的最终生物学效应;转录组学:翻译后修饰导致数据不足,转录组的变化不能显示“最终产物”模式的变化;蛋白组学和代谢组学:基于不同方法(质谱、核磁、气质联用、液质联用等)的蛋白组学和代谢组学存在翻译后修饰导致的结果不同、低分辨率、蛋白质信息缺乏、条件限制等缺点),最好将多组学整合,且重要的是选择一种可以消除另一种方法缺点的方法进行同时分析,实现对中药有效性和质量控制等方面的准确研究。黄芪目前主要应用于质量及药效机理分析的技术是代谢组学和转录组学,将来应将基因组学、蛋白组学纳入进来,实现多组学数据的成功整合,进而不断的拓展代谢物数据库,更快速、准确地解决中药有效性、安全性问题。

目前,黄芪药材主要来自于栽培生产,栽培过程中化肥、农药的过度使用,使得外源性有害物质在黄芪中不断蓄积,影响了黄芪的安全性使用。研究重金属胁迫下对药用植物体内物质(初级代谢、次级代谢)的变化规律及其调控功能,了解重金属胁迫下植物代谢途径的变化响应,明确植物对重金属耐受性和适应性机理,并提出解决的方案,是确保临床用药安全有效的关键。虽然已有报道代谢组学在植物重金属胁迫研究中的应用<sup>[63]</sup>,但具体应用到药用植物上的研究目前是空白(黄芪),限制了组学技术在药物安全性评价中的进一步应用。今后应加大这方面的研究,从而更好地把好中药安全关,促进中医药健康、可持续发展。

此外,应用组学技术对中药炮制机理阐释时,应考虑将其技术与相应的黄芪复方和中医证候模型结合,进行炮制学研究,不仅有利于对中药炮制理论科学内涵进行全面的解释,同时有助于探讨临方炮制科学的内涵。利用分子手段探讨黄芪抗肿瘤机制时

缺乏动物或细胞的验证实验。在未来的研究中,应将这些候选成分进行毒理学、药效学实验,并进行体内和体外实验,对潜在的关键基因进行生物学验证。从而更清晰准确地揭示黄芪及复方抗癌的机制,为新药开发及临床应用提供强有力的理论指导。总之,随着组学技术的快速发展,未来可更好地解决中药黄芪质量把控不全面,与药效评价相脱节的问题,同时更加精准地指导临床有效用药。

#### 参考文献

- 1 Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol. I (中华人民共和国药典:第一部)[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 302.
- 2 Yue P, et al. Analysis of pathogenesis and prescription formulating principle of traditional Chinese medicine prevention and treatment plan for COVID-19[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2020, 26: 13-19.
- 3 Liu DW, et al. Quality differences of medical material, raw decoction pieces, and processed products of *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2016, 47: 905-910.
- 4 Yang HJ, et al. Current status in studies on quality evaluation of *Astragali Radix* [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2014, 34: 570-576.
- 5 Dai YT, et al. Research progress on *Astragali Radix* and prediction of its quality markers(Q-Markers) [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2022, 47: 1754-1764.
- 6 Shen MR, et al. Development of chromatographic technologies for the quality control of traditional Chinese medicines in the Chinese pharmacopoeia [J]. J Pharm Anal, 2021, 11: 155-162.
- 7 Moin MA, et al. How to build personalized multi-omics comorbidity profiles [J]. Front Cell Dev Biol, 2015, 3: 28.
- 8 Dai X, et al. Advances and trends in omics technology development [J]. Front Med, 2022, 9: 911861.
- 9 Wang LL, et al. Application of systematic biology technology in research of traditional Chinese medicine based on overall research [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2020, 51: 5053-5064.
- 10 Zhang GJ, et al. Application of multi-omics combination in mechanism studies of traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2021, 52: 3112-3120.
- 11 Hu Y, et al. Integration of high throughput sequencing and widely targeted metabolomics reveals the aging mechanism of *Pericarpium Citri Reticulatae* 'Chachiensis' [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2022, 34: 553-562.

- 12 Jia L, et al. Simultaneous profiling and holistic comparison of the metabolomes among the flower buds of *Panax ginseng*, *Panax quinquefolius*, and *Panax notoginseng* by UHPLC/IM-QTOF-HDMS E-based metabolomics analysis [J]. *Molecules*, 2019, 24: 2188.
- 13 Yang M, et al. Ecological niche modeling of *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* medicinal plants in Inner Mongolia, China [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 12482.
- 14 Cheng M, et al. Analysis of status and problems of international trade of *Astragalus membranaceus* in China [J]. *Mod Chin Med (中国现代中药)*, 2019, 21: 424-428.
- 15 He YQ. *Prascursores Florae Astragalum sinensium* (L) [J]. *Bull Bot Nab North-East Forest Inst (东北林学院植物研究室汇刊)*, 1980, 3: 47-84.
- 16 Li Y, et al. Advances in liquid chromatography-mass spectrometry analysis of several important secondary metabolites in plant metabolomics [J]. *Chin J Biotechnol*, 2022, 38: 3674-3681.
- 17 Kwon YK, et al. An integrated analysis for determining the geographical origin of medicinal herbs using ICP-AES/ICP-MS and <sup>1</sup>H NMR analysis [J]. *Food Chem*, 2014, 161: 168-175.
- 18 Li AP, et al. Nuclear magnetic resonance based metabolomic differentiation of different *Astragali Radix* [J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15: 363-374.
- 19 Zheng L, et al. Investigation of chemomarkers of *Astragali Radix* of different ages and geographical origin by NMR profiling [J]. *Molecules*, 2015, 20: 3389-3405.
- 20 Wang Y, et al. Chemical discrimination of *Astragalus mongholicus* and *Astragalus membranaceus* based on metabolomics using UHPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS approach [J]. *Molecules*, 2019, 24: 4064.
- 21 Sun J, et al. Metabolite profiles provide insights into underlying mechanism in *Bupleurum* (Apiaceae) in response to three levels of phosphorus fertilization [J]. *Plants*, 2022, 11: 752.
- 22 Chen G, et al. Application of 3' untranslated region (UTR) sequence-based amplified polymorphism analysis in the rapid authentication of *Radix Astragali* [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53: 8551-8556.
- 23 Ma XQ, et al. Species identification of *Radix Astragali* (*Huangqi*) by DNA sequence of its 5S-rRNA spacer domain [J]. *Phytochemistry*, 2000, 54: 363-368.
- 24 Talamè V, et al. Barley transcript profiles under dehydration shock and drought stress treatments; a comparative analysis [J]. *J Exp Bot*, 2007, 58: 229-240.
- 25 Talamè V, et al. Mass spectrometry-based metabolomic fingerprinting for screening cold tolerance in *Arabidopsis thaliana* accessions [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405: 2671-2683.
- 26 Kaplan F, et al. Transcript and metabolite profiling during cold acclimation of *Arabidopsis* reveals an intricate relationship of cold-regulated gene expression with modifications in metabolite content [J]. *Plant J*, 2007, 50: 967-981.
- 27 Jia X, et al. Integrating transcriptomics and metabolomics to characterise the response of *Astragalus membranaceus* Bge. var. *mongholicus* (Bge.) to progressive drought stress [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17: 188.
- 28 Chen Y, et al. Differential expression of calycosin-7-O- $\beta$ -D-glucoside biosynthesis genes and accumulation of related metabolites in different organs of *Astragalus membranaceus* Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao under drought stress [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2022, 194: 3182-3195.
- 29 Pan H, et al. Evidence of calycosin-7-O- $\beta$ -D-glucoside's role as a major antioxidant molecule of *Astragalus membranaceus* Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao plants under freezing stress [J]. *Environ Exp Bot*, 2015, 109: 1-11.
- 30 Hua MY, et al. Analysis of differentially expressed gene profile under chilling stress in *Astragalus membranaceus* Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao [J]. *Acta Phytophysiol Sin (植物生理学报)*, 2017, 53: 581-590.
- 31 Liu Y, et al. UV-B radiation largely promoted the transformation of primary metabolites to phenols in *Astragalus mongholicus* seedlings [J]. *Biomolecules*, 2020, 10: 504.
- 32 Cai JY, et al. Systemic evaluation of effect of honey-processing on therapeutic basis of *Astragalus Radix* [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志)*, 2016, 22: 47-52.
- 33 Wang DN. Study on anti-aging effects of *Radix Astragali* and *Radix Astragali Preparata* based on network pharmacology and liquid chromatography coupled with mass spectrometry technology [D]. Shaanxi; Shaanxi University of Science and Technology (陕西科技大学), 2020.
- 34 Hartley P. On the nature of the fat contained in the liver, kidney, and heart; Part II [J]. *J Physiol*, 1909, 38: 353-374.
- 35 Yagami T, et al. Physiological and pathological roles of 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J<sub>2</sub> in the central nervous system and neurological diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 2227-2248.
- 36 Cao XT, et al. Effect of flavonoids extract of *Anemarrhenae Rhizoma* on the metabolism of arachidonic acid in benign prostatic hyperplasia rats based on targeted metabolomics [J]. *Chin J Pharm Anal (药物分析杂志)*, 2023, 43: 1195-1204.
- 37 Liu WP, et al. Pharmacodynamic study on characteristic components of honey-processed *Astragalus* by <sup>1</sup>H NMR and UPLC-Q-TOF/MS-based metabolomic techniques [C]//Spectrum Committee of Chinese Physical Society. Abstracts Collection of the 20th National Conference on Spectroscopy



- (2018 第二十届全国波谱学学术年会会议论文摘要集), 2018;2.
- 38 Liu GL, et al. Mechanism of Erzhi Pill against Alzheimer's disease based on serum metabolomics and network pharmacology [J]. Nat Pro Res Dev (天然产物研究与开发), 2023, 35:1027-1037.
- 39 Wu X, et al. iTRAQ-based quantitative proteomics and target-fishing strategies reveal molecular signatures on vasodilation of Compound Danshen Dripping Pills [J]. Chem Biol Interact, 2020, 316:108923.
- 40 Cui H, et al. Untargeted metabolomic analysis of the effects and mechanism of nuciferine treatment on rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Front Pharmacol, 2020, 11:858.
- 41 Lan S, et al. Network pharmacology-based screening of the active ingredients and mechanisms of Huangqi against aging [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100:e25660.
- 42 Dan CF, et al. Characterization of the antifatigue effect of Astragali Radix from the Shanxi Hengshan area and its association with taurine metabolism based on <sup>1</sup>H NMR metabolomic technology combined with network pharmacology [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2023, 58:1751-1760.
- 43 Zhang R, et al. <sup>1</sup>H NMR-based metabolomics analysis of the anti-fatigue effects of Astragali Radix based on muscle tissue [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2018, 53:782-790.
- 44 Hansen AW, et al. Correlations between subunits of GABA<sub>A</sub> and NMDA receptors after chronic alcohol treatment or withdrawal, and the effect of taurine in the hippocampus of rats [J]. Alcohol, 2020, 82:63-70.
- 45 Kondo Y, et al. Taurine inhibits development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2001, 28:809-815.
- 46 Santora A, et al. The effects of chronic taurine supplementation on motor learning [J]. Adv Exp Med Biol, 2013, 775:177-185.
- 47 Liu PY, et al. Role of glutamate decarboxylase-like protein 1 (GADL1) in taurine biosynthesis [J]. J Biol Chem, 2012, 287:40898-40906.
- 48 Liu T, et al. Study on the intervention effects of Huangqi injection on leukopenia model mice based on LC-MS metabolomics [J]. China Pharm (中国药房), 2020, 31:2627-2633.
- 49 Zhang J, et al. Aqueous extract from *Astragalus membranaceus* can improve the function degradation and delay aging on *Drosophila melanogaster* through antioxidant mechanism [J]. Rejuvenation Res, 2022, 25:181-190.
- 50 Zhang SZ, et al. Mechanism of Huangqi in preventing and treating cardiovascular diseases [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床), 2023, 39:115-124.
- 51 Niu QY. <sup>1</sup>H NMR based metabonomic study of the anti-heart failure effects of Radix Astragali [D]. Taiyuan: Shanxi University (山西大学), 2015.
- 52 Zhang J, et al. Antiapoptosis and antifibrosis effects of Qishen Granules on heart failure rats via hippo pathway [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:8569251.
- 53 Lü XQ, et al. A proposed mechanism by which Qishen Yiqi dropping pill improves cardiac energy metabolism in rats with heart failure based on metabolomics and network pharmacology [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2022, 57:1387-1395.
- 54 Wang L, et al. Mechanism of *Astragalus membranaceus* alleviating acquired hyperlipidemia induced by high-fat diet through regulating lipid metabolism [J]. Nutrients, 2022, 14:954.
- 55 Zhang S, et al. Mulberry Leaf and Radix Astragali regulates differentially expressed genes and proteins in the streptozotocin-induced diabetic mice liver [J]. Processes, 2021, 9:1898.
- 56 Li XJ, et al. Study on fecal metabolism of Astragali Radix and Dioscoreae Rhizoma in the treatment of type 2 diabetic rats [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol (中药新药与临床药理), 2019, 30:1434-1441.
- 57 Ye SS, et al. Exploration on the hub targets and molecular mechanism of Astragali Radix against non-small cell lung cancer based on network pharmacology and bioinformatics [J]. Pract Pharm Clin Rem (实用药物与临床), 2020, 23:876-885.
- 58 Wang YX, et al. Mechanism of action of *Astragalus membranaceus* in treatment of pancreatic cancer: an analysis based on network pharmacology [J]. J Precis Med (精准医学杂志), 2019, 34:518-523.
- 59 Liu Z, et al. Revealing the potential mechanism of *Astragalus membranaceus* improving prognosis of hepatocellular carcinoma by combining transcriptomics and network pharmacology [J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21:263.
- 60 Dong KY, et al. Mechanism of *Astragalus membranaceus* in the treatment of laryngeal cancer based on gene co-expression network and molecular docking [J]. Sci Rep, 2020, 10:11184.
- 61 Hu YJ, et al. Effects of astragalus on the expressions of GATA3 and T-bet mRNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with cervical cancer [J]. J Pract Med (实用医学杂志), 2010, 26:4419-4421.
- 62 Gomez-cabrero D, et al. Data integration in the era of omics: current and future challenges [J]. BMC Syst Biol, 2014, 8:11.
- 63 Wang JY, et al. The application of metabonomics in study of plant under heavy metal stress [J]. Biol Chem Eng (生物化工), 2020, 6:128-132.