

现代组学技术在中药防治糖脂代谢紊乱机制探索中的应用

魏佳华¹, 方心怡², 苗润宇², 张艳娇², 张宇昕², 田佳星²

(1. 北京中医医院顺义医院, 北京 101399; 2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

摘要: 糖脂代谢紊乱加速了血管并发症的进展, 中药综合调整策略显示出巨大的治疗潜力。然而, 中药成分复杂、作用途径多样, 严重制约了中药的临床应用及现代化进程。现代组学技术的快速发展为中药治疗糖脂代谢疾病的机制探索创造了有利的条件, 使揭示中药治疗糖脂代谢疾病的科学内涵成为可能。近年来研究发现中药可以通过调节肠道菌群、降低炎症因子水平、抑制脂肪生成及脂质累积、减少胰岛β细胞的凋亡、提高胰岛素敏感性、改善胰岛抵抗等多靶点、多途径发挥防治糖脂代谢紊乱的作用。文章通过梳理现代组学技术在中药防治糖脂代谢紊乱机制探索中的应用进展, 为精准化、客观化揭示中药防治糖脂代谢紊乱的作用机制提供有益参考, 为中药临床应用及开发提供理论支撑。

关键词: 现代组学技术; 糖脂代谢紊乱; 机制探索

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1673-842X(2024) 10-0118-05

Application of Modern Omics Technology in Exploring the Mechanism of Preventing and Treating Glucose and Lipid Metabolism Disorders in TCM

WEI Jiahua¹, FANG Xinyi², MIAO Runyu², ZHANG Yanjiao², ZHANG Yuxin², TIAN Jiaying²

(1. Shunyi Hospital, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101399, China;

2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract: The disorder of glucose and lipid metabolism has accelerated the progression of vascular complications, and the comprehensive adjustment strategy of TCM shows enormous therapeutic potential. However, the complex composition and diverse pathways of action of TCM seriously constrain its clinical application and modernization process. The rapid development of modern omics technology has created favorable conditions for exploring the mechanism of TCM in treating glycolipid metabolism diseases, making it possible to reveal the scientific connotation of TCM in treating glycolipid metabolism diseases. In recent years, research has found that traditional Chinese medicine can regulate gut microbiota, reduce levels of inflammatory factors, inhibit fat generation and lipid accumulation, and reduce pancreatic islets β. Multiple targets and pathways play a role in preventing and treating glucose and lipid metabolism disorders, including cell apoptosis, increased insulin sensitivity, and improved pancreatic resistance. This article reviews the application progress of modern omics technology in exploring the mechanism of TCM in preventing and treating glucose and lipid metabolism disorders, providing useful reference for accurately and objectively revealing the mechanism of TCM in preventing and treating glucose and lipid metabolism disorders, and providing theoretical support for the clinical application and development of TCM.

Keywords: modern omics technology; disordered glucose and lipid metabolism; mechanism exploration

随着饮食结构和生活方式的改变, 我国2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、肥胖、血脂异常等糖脂代谢紊乱相关疾病的患病率呈现快速上升趋势。研究表明, 我国糖尿病合并代谢综合征患病率达50%以上^[1], 其中BMI ≥ 30 kg/m²患者糖尿病患病率20.1%^[2], 而合并血脂异常更是高达42%^[3]。糖脂代谢紊乱可进一步增加血管并发症的风险, 而在降糖的同时, 减轻体重、降低血脂可有效延缓糖尿病血管并发症进展^[4]。

中医药根植于传统中医理论, 以“整体观”与“辨证论治”为核心, 强调精准的个体化治疗, 在

临床实践中中药的功效不断展现出巨大的治疗优势^[5-6]。然而, 由于中药成分繁多、发挥效用的整体性和作用机制的复杂性, 限制了中药药效物质研究与临床应用。因此, 探索中药药效基础及作用机制, 是扩展中药治疗应用和促进中医药发展的关键。而日渐兴起的现代组学技术在中药的研究中备受关注, 已经成为探索中药作用机制的重要技术手段。

1 现代组学与中医药研究概述

组学技术可以通过对多维组学数据的整合, 既可从宏观角度分析整体, 亦可微观发现个体间的细微差异。通过组学技术方法探寻中药治疗疾病的潜

基金项目: 国家中医药多学科交叉创新团队项目(ZYYCXTD-D-202001); 首都卫生发展科研专项青年优才项目(CD2020-4-4155); 转化医学国家重大科技基础设施(上海)开放课题(TMSK-2021-407); 中国中医科学院优秀青年科技人才培养专项(ZZ13-YQ-026); 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A01601)

作者简介: 魏佳华(1993-), 女, 吉林蛟河人, 医师, 博士, 研究方向: 中医药防治内分泌代谢病的研究。

通讯作者: 田佳星(1987-), 女, 辽宁抚顺人, 副主任医师, 博士, 研究方向: 代谢性疾病的中医药临床与基础研究。

在机制,切合中医治疗疾病的整体观与辨证论治思想,可高度还原中药方剂治疗的分子机制^[10]。随着医疗体系的不断发展和进步,以前沿医疗技术为支撑的精准医学,借助转录组、蛋白质组及代谢组等多组学技术可助力探索疾病的发病机制,挖掘疾病生物标志物以及药物治疗疾病的关键靶点,从而达到根据疾病和个体特性,制定个性化治疗方案,实现精准治疗。可以说现代组学是打开中医药奥秘的密钥,可助力揭示中医药的科学内涵。

2 现代组学技术助力揭示中药治疗糖脂代谢紊乱疗效机制

对个体最有效的治疗方案可以通过组学途径实现。随着高通量测序技术的不断更新发展,通过组学分析技术是获取生物信息的重要手段,是对中药治疗疾病的作用机制研究方法的变革与创新。代谢性相关疾病是一组复杂综合征,与机体新陈代谢显著相关的疾病,尤其是以葡萄糖、脂肪代谢障碍为表现的肥胖、糖尿病、血脂异常等。其中的疾病变化发展涉及多个系统、机体信号通路的参与。因此,运用组学技术是探索生物体系统调控代谢机制的有效方法,更加有利于阐释生物学问题,有利于促进中药临床上更加高效、广泛地应用,推动中医药的创新和发展。

2.1 基因组学在中药调节糖脂代谢紊乱机制探索中的应用

基因组学是研究人体全基因组的科学,依托生物信息学及计算机网络技术,在全基因组整体水平层面探索生物体内的活动规律^[11]。中药研究中常见的基因组技术包括基因芯片技术、DNA 分子标记技术、PCR 技术及 DNA 测序技术等^[12]。基因组学在代谢性疾病如糖尿病预测、预防和诊断以及治疗药物等方面应用广泛^[13-14]。

研究表明,通过对小檗碱干预后的肥胖小鼠肠道细菌种类进行全基因组测序鉴定,结果发现,小檗碱显著增加布特劳氏菌的富集,刺激短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)的产生,从而具有调节血脂的功能^[15]。SU 等^[16]通过宏基因组分析发现,拟杆菌、普雷沃菌、副萨特氏菌等经过黄芩干预后显著富集,这可能是黄芩调节糖脂代谢的重要途径。研究显示,参连汤可以减少与脂多糖生物合成、核黄素代谢和过氧化物酶体相关的普雷沃氏菌、理研菌、螺旋杆菌的丰度,这表明参连汤降低血糖的机制可能与其调节肠道微生物相关^[17]。宏基因组分析表明,中药汤剂糖耐康可改善肥胖,其调节糖脂代谢的作用与脂肪酸合成途径密切相关^[18]。

2.2 转录组学在中药调节糖脂代谢紊乱机制探索中的应用

转录组是指生物体在特定发育阶段或生理、病理条件下所有转录物的集合,其中包括信使 RNA(mRNA)、核糖体 RNA(rRNA)、转运 RNA 及非编码 RNA^[19]。而转录组学是以高通量测序技术为支撑,研究基因转录与调控规律的情况,是探索细胞表型和功能的重要手段之一^[20]。环境和其他因素影响基因的表达,可影响个体的表型,增加代谢疾病的风险^[21]。基因表达转录是基因型产生表型的最基本水平^[22],而运用转录组学技术能够从整体水

平上探究中药干预前后组织或细胞中基因的转录情况,从而可以获得中药治疗的关键靶点及核心途径。最常见的转录组研究技术是二代测序技术,以 Illumina 的 NGS 测序平台为主流^[23]。目前转录组学已经广泛应用于中药药理机制探索的研究中,揭示了治疗糖脂代谢紊乱的经典方剂、现代复方、单味药的作用机制,发现药物干预的关键靶点及通路,显示出中药治疗糖脂代谢、改善胰岛素抵抗等方面的独有优势。

研究者们运用 RNA-seq 和 16S rRNA 技术研究葛根芩连汤降糖机制,转录结果显示,显著差异基因主要富集于免疫调控、脂质代谢和碳水化合物代谢等,此外,经药物干预后肠道菌群结构发生改变,这表明葛根芩连汤可通过调控转录因子以及调节肠道菌群的结构显著改善糖脂代谢紊乱^[24]。研究发现,滋肾丸干预维持了葡萄糖稳态,显著增加了参与糖酵解相关基因的表达,包括己糖激酶 II(hexokinase2, Hk2)、己糖激酶 III(hexokinase 3, Hk3)、己糖激酶 IV(hexokinase4, GCK)的表达,并降低了葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase g-6-pase, G6pase)的表达,其调节代谢紊乱的机制可能是激活 PI3K/AKT 信号转导^[25]。FENG 等^[26]采用网络药理学与转录组学联合的分析方法,系统分析瓜蒌瞿麦丸治疗糖尿病的基因表达谱变化,结果发现其中下调基因与胰岛素分泌相关,而上调基因与炎症与脂质代谢紊乱相关,获得了与瓜蒌瞿麦丸调节关键的 18 个基因,其中视黄醇结合蛋白 4(retinol binding protein 4, RBP4)被证明与胰岛素抵抗密切相关。

HENG 等^[27]通过转录组分析发现,经高脂饮食诱导的大鼠模型组与空白对照组发现 257 个显著差异基因,而丹瓜配方干预组后大鼠的体质量降低、血糖与血脂指标均有显著下降,并且 392 个基因发生显著变化,其中烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, Nampt)、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)、脂肪酸结合蛋白 5(fatty acid-binding protein 5, FABP5)是丹瓜配方改善糖脂代谢的关键基因,而使用 Nampt 阻滞剂的大鼠体质量、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)水平显著升高,表明促进 Nampt 的活化可能是丹瓜配方调节糖脂代谢的机制之一。WU 等^[28]采用系统生物信息学与转录组学结合分析的方法,研究黄连人参汤抑制肝葡萄糖产生,改善糖脂代谢的作用机制,结果显示其可抑制肝葡萄糖生成,改善葡萄糖代谢,纠正血脂失调,可抑制 PEPCK 和 G6Pase 基因的表达,其机制可能是通过激活 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路实现。研究者发现青钱柳提取物可抑制炎症和凋亡途径相关的基因表达,包括可以抑制 TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 Beta, IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等相关因子表达,减少胰岛 β 细胞的凋亡,改善糖代谢,此外其还可调控 Srebf1, Mlxipl 和 miR-122/128/192 表达,减少脂质积累和肝损伤^[29]。中药石斛是一种潜在的改善糖脂代谢的药物,研究者通过转录组学分析发现,与 miR148a/375/9a 相互结合的 Stat/NF-KB/Lrf 家族中的

转录因子是石斛调节炎症反应和凋亡通路的关键因子,此外,石斛还可通过调控 miR375/9a/143/127/192 减少脂质积累,调节脂代谢^[30]。

2.3 蛋白质组学在中药调节糖脂代谢紊乱机制探索中的应用

蛋白质是直接执行大部分生物过程的基因产物,基于质谱技术的蛋白质组学因其高通量、高效率、高灵敏度和准确性的技术优势,可以全面了解蛋白质在执行生物过程中的工作模型和机制^[31-32]。

DAI等^[33]运用蛋白质组学及化学生物学方法,研究黄芩苷治疗肥胖的作用机制,发现其可以直接靶向调控肝脏中的肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase1, CPT1)蛋白,加速脂肪酸的氧化,促进脂质代谢,改善HFD诱导的肥胖和脂肪肝。研究表明银杏叶提取物是一种天然的抗氧化剂,可以显著调节与脂肪生成、线粒体功能、氧化应激和炎症反应相关的25个蛋白的表达,从而调改善肥胖^[34]。泽泻提取物通过激活法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)信号通路调节与胆汁酸稳态相关的蛋白质,增加胆汁酸的代谢和转运,减少胆汁酸的合成,从而改善脂质代谢^[35]。此外,蛋白质组学分析揭示了灵芝乙醇提取物可有效促进脂肪褐变,加速脂肪的燃烧。一项中药糖益康治疗糖尿病大鼠的蛋白质组学研究表明,经过益糖康干预后,大鼠的体质量、血糖等水平可显著降低,并且干预组与对照组比较存在40个差异蛋白,主要涉及能量转化、糖脂代谢等,表明益糖康可以通过调节相关蛋白水平改善糖脂代谢^[36]。天芪降糖胶囊显著调节了包括载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)、甲状腺素转运蛋白(transthyretin, TH)、结合珠蛋白(haptoglobin, HP)等蛋白的表达,发挥了降低糖尿病大鼠血糖的功效^[37]。研究表明降浊方可通过调节载脂蛋白B(apolipoprotein E, APOB)、ApoE和胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -Hydroxylase, CYP7A1)的表达改善脂质累积^[38]。

2.4 代谢组学在中药调节糖脂代谢紊乱机制探索中的应用

代谢物是生化反应的终端标志物,它可以有效反映生理或病理下细胞代谢以及不同代谢途径之间的相互作用,代谢组学已经成为一种具有潜力的探索疾病病理及药物机制的有效方法^[39-40]。代谢组学兼具整体性与系统性的特性,与中药多活性成分、多靶点、多途径的作用特点相一致,其位于其他组学的下游,可以表征中药干预引起机体内源性代谢物的变化,并补充其他组学分析,揭示其潜在的作用机制^[41]。最常见的代谢组学分析方法是核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、气相色谱与质谱共用技术(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)、液相色谱与质谱共用技术(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)^[42]。目前代谢组学研究已经发现许多与糖脂代谢紊乱发生相关的潜在生物标志物,如肉碱、支链氨基酸(BCAA)、芳香族氨基酸(AAA)和游离脂肪酸(FFA)等,且肥胖受试者的血清和尿液样本中BCAA水平也显示出了异常的特征变化^[43]。有证据显示,SCFA和BCCA在肥胖进展为糖尿病的过程中

发挥重要的作用。研究显示肥胖受试者BCAA代谢水平的增加大大提高了罹患糖尿病的几率^[44]。

HOU等^[45]研究发现普洱茶及其有效成分茶褐素可以改善昼夜节律紊乱,调节TG和亚油酸代谢,显著上调肝脏抗氧化剂SOD、谷胱甘肽(glutathione, GSH)的水平,下调肝脏炎症因子水平,如IL-1、IL-6、TNF- α 水平,调节SCFA含量,改善代谢综合征。研究发现,枸杞多糖(LBP)作为中药枸杞的主要活性成分,具有显著调节糖脂代谢的作用,经高脂饮食诱导STZ诱导的糖尿病模型大鼠中,肌醇水平降低, L-苹果酸、富马酸、D-阿拉伯糖醇、糖醇、核糖醇等代谢水平上升,而经过高剂量的枸杞多糖干预后,代谢物水平发生了相应的回调,这表明LBP可能影响了柠檬酸循环、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,乙醛酸和二羧酸酯代谢以调节糖尿病模型小鼠的糖脂代谢紊乱^[46]。血清代谢组学结果显示,荷叶碱干预后ob/ob小鼠血清代谢物出现了显著改变,进一步差异代谢物KEGG信号通路富集分析显示,两组间差异代谢物主要涉及胰岛素抵抗、泛醌及其他类萜醌的生物合成、mTOR信号通路^[47]。陈瑞等^[48]采用UPLC-Q-TOF-MS对不同组别小鼠的血液样本进行代谢组学检测,结果显示,花生四烯酸、左旋肉碱、溶血磷脂酰胆碱等代谢物水平在金芪降糖片的干预下发生了显著变化,这些代谢物变化显著富集于花生四烯酸代谢通路。PAN等^[49]运用LC-MS技术进行对肥胖糖尿病模型大鼠进行尿液代谢组学的分析,发现黄连汤可以通过调节多种代谢物及代谢途径发挥调节糖脂代谢的作用,可以显著调节二羧酸代谢、苯丙氨酸代谢和三羧酸(TCA)循环代谢,涉及胞嘧啶、L-肉碱、甜菜碱、苯丙氨酸、葡萄糖、柠檬酸盐、苯丙酮酸和马尿酸等差异代谢产物。红参提取物对T2DM有一定的治疗作用,可能是通过调控D-精氨酸和D-鸟氨酸代谢、D-谷氨酰胺和D-谷氨酸代谢、牛磺酸和低牛磺酸代谢等代谢途径发挥治疗作用^[50]。LIU等^[51]运用靶向代谢组学方法研究西洋参提取物治疗T2DM的作用机制,发现其显著上调了94个代谢物的水平,影响了包含D-谷氨酰胺和D-谷氨酸代谢、牛磺酸和次牛磺酸代谢、精氨酸生物合成和色氨酸代谢以及D-精氨酸和D-鸟氨酸代谢在内的与氨基酸和脂质代谢相关的9种代谢途径,表明西洋参提取物可能是通过调控上述代谢物与代谢途径,发挥改善T2DM作用。MA等^[52]基于代谢组学探究桑叶治疗T2DM机制,结果发现桑叶的干预改变了T2DM大鼠血清中多种代谢物的水平,表明桑叶可通过调节糖脂代谢、氨基酸代谢、减少氧化应激和炎症等改善糖尿病胰岛抵抗。

研究发现,经丹荷颗粒治疗的高脂血症模型动物尿液与粪便中筛选出了23种和25种显著调节的标志物,涉及苯丙氨酸、色氨酸、TCA循环、氨基酸、不饱和脂肪酸合成、鞘脂和胆汁酸代谢途径^[53]。研究证实理脾调脂胶囊可有效改善高脂血症大鼠的脂代谢紊乱,并且对肌酸、异亮氨酸、缬氨酸等代谢物以及三羧酸循环、氨基酸及嘌呤代谢途径具有显著调节作用^[54]。基于代谢组学技术,发现红曲干预对初级胆汁酸生物合成、谷胱甘肽代谢、甘氨酸和苏

氨酸代谢具有显著调节作用,减轻肝脏脂质积累,改善小鼠机体脂代谢紊乱状态^[55]。研究表明芪健合剂可通过降低亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸及丙氨酸水平,对氨基酸代谢产生调节作用,促进胰岛素敏感性^[56]。此外,研究者们发现来自中药三七的三七皂苷 ft1 是治疗肥胖和胰岛素抵抗的潜在药物,ft1 可以通过拮抗回肠中的 FXR 转录来激活脂肪组织中 G 蛋白胆汁酸偶联受体 5 (takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5),从而提高血清中游离胆汁酸和牛磺酸结合胆汁酸的水平,发挥改善代谢紊乱的作用^[57]。

2.5 转录组学与代谢组学联合分析在中药调节糖脂代谢紊乱机制探索中的应用

多组学技术的应用提供了生物系统的全方位多层次视角,可以从多维角度展示机体组织药物干预前后的变化,深入阐释药物治疗的作用机制,使研究设计更加完整,证据更加充分,结果更具说服力。因此,转录组学与代谢组学联合分析的方法在揭示糖脂代谢紊乱疾病的机制以及中药干预的关键靶点等研究中发挥着十分重要的作用。

研究者运用高效液相色谱-串联质谱和 RNA 测序技术,研究发现苦荞干预的差异代谢物显著富集于脂肪消化吸收、胰岛素抵抗等代谢途径,并且通过调节 PIK3R1、LRP5、SLC10A2 和 FBXO21 基因的表达,激活 PI3K-AKT 信号通路提高对脂质和葡萄糖的代谢能力^[58]。CAO 等^[59]研究者们发现泽泻白术汤可以显著改善血糖与葡萄糖代谢,其主要作用机制为调控 Sirt1 和 AMPK 的表达,抑制脂肪生成促进脂肪酸氧化,以缓解脂质代谢紊乱。QIU 等^[60]发现竹节参提取物可显著缓解高脂饮食引起的肥胖,转录组学结果显示,30 多个基因发生显著改变,而代谢组学表明差异代谢物主要富集于嘌呤代谢、氨基酸生物合成和 AMPK 信号通路,提示竹节参提取物在转录组和代谢组水平上显著影响活化的 AMPK 通路,从而发挥抗肥胖作用。研究发现苦荞的摄入降低了对高脂饮食相关代谢综合征风险因素的易感性,部分是通过调节 PPAR 信号及其在昼夜节律过程中的下游靶标和胆汁酸生物合成等,从而干预脂肪过度生成、维持葡萄糖稳态^[61]。此外,有研究证实,中药苍术的活性成分苍术苷可以靶向调控苹果酸酶 1 (malic Enzyme 1, ME1)、苹果酸酶 2 (malic Enzyme 2, ME2) 和苹果酸脱氢酶 2 (malate Dehydrogenase2, MDH2) 表达,调节 A-酮基异戊酸、苹果酸、硫酸吡啶和 N-乙酰谷氨酸的代谢,有效改善 T2DM^[62]。

3 总结

千百年来,中医药以“整体观念”与“辨证论治”为遣方用药、治疗疾病的准则,在临床上收获了显著疗效,但其理论的科学内涵和中药配伍组合的内在机制仍需不断探索。现代组学与中医药具有共同的发展土壤,即整体观,符合中医药的研究思路,运用前沿的组学技术有利于助力中药机制的探索,为中药治疗疾病提供更加完整、系统的科学依据。然而,从目前的研究结果看,单一的组学研究无法深入探寻中药治疗疾病多靶点、多途径的内在机制,组学研究应当从多维角度出发,有机整合,科学分析,如此

才能更加有助于全面、系统地揭示中药效用的物质基础和作用机制。◆

参考文献

- [1] JING Y, HONG T, BI Y, et al. Prevalence, treatment patterns and control rates of metabolic syndrome in a Chinese diabetic population: China Cardiometabolic Registries 3B study [J]. J Diabetes Investig, 2018, 9 (4): 789-798.
- [2] LI Y, TENG D I, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 2020: 369.
- [3] HUANG Y, LI J, ZHU X, et al. CCMR-3B STUDY Investigators. Relationship between healthy lifestyle behaviors and cardiovascular risk factors in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a subanalysis of the CCMR-3B STUDY [J]. Acta Diabetol, 2017, 54 (6): 569-579.
- [4] CARLSSON L M S, SJÖHOLM K, KARLSSON C, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5 (4): 271-279.
- [5] 姜云耀,孙明谦,马博,等. 组学技术在现代中药药理研究中的应用与思考[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20 (8): 1287-1295.
- [6] GARNATJE T, PEÑUELAS J, VALLÈS J. Ethnobotany, phylogeny, and 'omics' for human health and food security [J]. Trends Plant Sci, 2017, 22 (3): 187-191.
- [7] 冯凯,魏铃,田梅. “数字化”人体的“可视化”:表型影像学[J]. 科学, 2022, 74 (1): 16-25.
- [8] 仝小林,何莉莎,赵林华. 助力精准医学:表型组学与中医学的借鉴与融合[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38 (3): 368-370.
- [9] 仝小林,赵林华,张博荀. 表型组学与中医药创新发展[J]. 科学, 2022, 74 (1): 22-25.
- [10] 段大跃. 中药方剂研究的组学基础 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32 (11): 836-837.
- [11] World Health Organization. Genomics and world health: Report of the Advisory Committee on Health Research [J]. World Health Organization, 2002, 2002: 537.
- [12] 陈士林,宋经元. 本草基因组学 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41 (21): 3881-3889.
- [13] FLOYD J S, PSATY B M. The application of genomics in diabetes: barriers to discovery and implementation [J]. Diabetes care, 2016, 39 (11): 1858-1869.
- [14] WANG J I, WANG Q I, LI L, et al. Phlegm-dampness constitution: genomics, susceptibility, adjustment and treatment with traditional Chinese medicine [J]. Am J Chin Med, 2013, 41 (2): 253-262.
- [15] YANG Y N, WANG Q C, XU W, et al. The berberine-enriched gut commensal *Blautia producta* ameliorates high-fat diet (HFD)-induced hyperlipidemia and stimulates liver LDLR expression [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113749.
- [16] XIAO S, LIU C, CHEN M, et al. *Scutellariae radix* and *coptidis rhizoma* ameliorate glycolipid metabolism of type 2 diabetic rats by modulating gut microbiota and its metabolites [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104: 303-317.
- [17] SUN R, HUANG W, XIAO Y, et al. Shenlian (SL) decoction, a traditional Chinese medicine compound, may ameliorate blood glucose via mediating the gut microbiota in db/db mice [J]. J Diabetes Res, 2022, 2022: 7802107.
- [18] TIAN P, WU L, KUDO M, et al. Tangnaikang, herbal formulation, alleviates obesity in diabetic SHR/cp rats through modulation of gut microbiota and related metabolic functions [J]. Pharm Biol, 2022, 60 (1): 2002-2010.
- [19] RODRIGUES D F, COSTA V M, SILVESTRE R, et al. Methods for the analysis of transcriptome dynamics [J]. Toxicology Research, 2019, 8 (5): 597-612.
- [20] D'AGOSTINO N, LI W, WANG D. High-throughput transcriptomics [J]. Sci Rep, 2022, 12 (1): 20313.
- [21] BOYCE W T, SOKOLOWSKI M B, ROBINSON G E. Genes and

- environments, development and time [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2020, 117 (38): 23235–23241.
- [22] MARMORSTEIN R. Transcription initiation at its most basic level [J]. *Cell*, 2003, 115 (4): 370–372.
- [23] 崔凯, 吴伟伟, 刁其玉. 转录组测序技术的研究和应用进展 [J]. *生物技术通报*, 2019, 35 (7): 1–9.
- [24] XU X, GAO Z, YANG F, et al. Antidiabetic effects of gegen qinlian decoction via the gut microbiota are attributable to its key ingredient berberine [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2020, 18 (6): 721–736.
- [25] WU Y, SUN B, GUO X, et al. Zishen pill alleviates diabetes in db/db mice via activation of PI3K/AKT pathway in the liver [J]. *Chin Med*, 2022, 17 (1): 1–13.
- [26] FENG J, ZHOU Y, LIAO L, et al. Network pharmacology and Transcriptomics Reveal the Mechanism of GualouQuMaiWan in Treatment of Type 2 Diabetes and Its Active Small Molecular Compound [J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 2736504.
- [27] HENG X, WANG Z, LI L, et al. Mechanisms of Danggua Recipe in Improving Glycolipid Metabolic Disorders Based on Transcriptomics [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28 (2): 130–137.
- [28] WU F, SHAO Q, XIA Q, et al. A bioinformatics and transcriptomics based investigation reveals an inhibitory role of Huanglian–Renshen–Decoction on hepatic glucose production of T2DM mice via PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 83: 153487.
- [29] LI J, ZHANG Q, ZENG W, et al. Integrating transcriptome and experiments reveals the anti-diabetic mechanism of Cyclocarya paliurus formula [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 13: 419–430.
- [30] ZHANG Q, LI J, LUO M, et al. Systematic transcriptome and regulatory network analyses reveal the hypoglycemic mechanism of Dendrobium fimbriatum [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 1–14.
- [31] DING C, QIN Z, LI Y, et al. Proteomics and precision medicine [J]. *Small Methods*, 2019, 3 (7): 1900075.
- [32] PARKER C G, PRATT M R. Click chemistry in proteomic investigations [J]. *Cell*, 2020, 180 (4): 605–632.
- [33] DAI J, LIANG K, ZHAO S, et al. Chemoproteomics reveals baicalin activates hepatic CPT1 to ameliorate diet-induced obesity and hepatic steatosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115 (26): 5896–5905.
- [34] HIRATA B K S, PEDROSO A P, MACHADO M M F, et al. Ginkgo biloba extract modulates the retroperitoneal fat depot proteome and reduces oxidative stress in diet-induced obese rats [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 686.
- [35] HUO X K, LIU J, YU Z L, et al. Alisma orientale extract exerts the reversing cholestasis effect by activation of farnesoid X receptor [J]. *Phytomedicine*, 2018, 42: 34–42.
- [36] 陈红瑾, 刘小溪, 连捷, 等. 中药益糖康治疗糖尿病大鼠的蛋白组学研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35 (2): 477–481.
- [37] ZHANG S X, SUN H, SUN W J, et al. Proteomic study of serum proteins in a type 2 diabetes mellitus rat model by Chinese traditional medicine tianqi jiangtang capsule administration [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 53 (4): 1011–1014.
- [38] PAN L, TIAN Y, SUN H, et al. TMT-based proteomics analysis reveals the efficacy of jiangzhuo formula in improving the lipid profiles of dyslipidemia rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113390.
- [39] FREDERICH M, PIROTTE B, FILLET M, et al. Metabolomics as a challenging approach for medicinal chemistry and personalized medicine [J]. *J Med Chem*, 2016, 59 (19): 8649–8666.
- [40] JACOB M, LOPATA A L, DASOUKI M, et al. Metabolomics toward personalized medicine [J]. *Mass Spectrom Rev*, 2019, 38 (3): 221–238.
- [41] HU C, JIA W. Multi-omics profiling: the way toward precision medicine in metabolic diseases [J]. *J Mol Cell Biol*, 2021, 13 (8): 576–593.
- [42] MIGGIELS P, WOUTERS B, VAN WESTEN G J P, et al. Novel technologies for metabolomics: More for less [J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2019, 120: 115323.
- [43] ZHAO X, FRITSCHKE J, WANG J, et al. Metabonomic fingerprints of fasting plasma and spot urine reveal human pre-diabetic metabolic traits [J]. *Metabolomics*, 2010, 6: 362–374.
- [44] LAFERRÈRE B, REILLY D, ARIAS S, et al. Differential metabolic impact of gastric bypass surgery versus dietary intervention in obese diabetic subjects despite identical weight loss [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3 (80): 80.
- [45] HOU Y, ZHANG Z, CUI Y, et al. Pu-erh tea and theabrownin ameliorate metabolic syndrome in mice via potential microbiota–gut–liver–brain interactions [J]. *Food Res Int*, 2022, 162: 112176.
- [46] XIA H, TANG H, WANG F, et al. An untargeted metabolomics approach reveals further insights of Lycium barbarum polysaccharides in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Food Res Int*, 2019, 116: 20–29.
- [47] 许瀚元. 荷叶碱在预防肥胖和减肥中的作用及其机制的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [48] 陈瑞, 马宁宁, 范姗姗, 等. 基于代谢组学分析金芪降糖片改善2型糖尿病大鼠脂代谢紊乱的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24 (20): 102–107.
- [49] PAN L, LI Z, WANG Y, et al. Network pharmacology and metabolomics study on the intervention of traditional Chinese medicine Huanglian Decoction in rats with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112842.
- [50] YANG Z, WANG D, LI Y, et al. Untargeted metabolomics analysis of the anti-diabetic effect of Red ginseng extract in Type 2 diabetes Mellitus rats based on UHPLC–MS/MS [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112495.
- [51] LIU T, WANG D, ZHOU X, et al. Study on the mechanism of American ginseng extract for treating type 2 diabetes mellitus based on metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 960050.
- [52] MA Q, LI Y, ZHAO R, et al. Therapeutic mechanisms of mulberry leaves in type 2 diabetes based on metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 2022: 13.
- [53] 武家杰. 基于PK–PD关联分析及代谢组学的丹荷颗粒治疗高脂血症的药效物质基础及作用机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [54] 潘琳琳, 孙启慧, 刘巨海, 等. 基于代谢组学探讨理脾调脂胶囊改善高脂血症大鼠脂代谢紊乱的作用机制 [J]. *四川中医*, 2019, 37 (11): 44–49.
- [55] HUANG Z R, CHEN M, GUO W L, et al. Monascus purpureus-fermented common buckwheat protects against dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease through the regulation of liver metabolome and intestinal microbiome [J]. *Food Res Int*, 2020, 136: 109511.
- [56] GAO K, YANG R, ZHANG J, et al. Effects of qjian mixture on type 2 diabetes assessed by metabonomics, gut microbiota and network pharmacology [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 93–109.
- [57] DING L, YANG Q, ZHANG E, et al. Notoginsenoside Ft1 acts as a TGR5 agonist but FXR antagonist to alleviate high fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11 (6): 1541–1554.
- [58] NAN G, LIU L, WU H, et al. Transcriptomic and metabonomic profiling reveals the antihyperlipidemic effects of tartary buckwheat sprouts in high-fat–Diet–fed mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70 (14): 13302–13312.
- [59] CAO Y, SHI J, SONG L, et al. Multi-omics integration analysis identifies lipid disorder of a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) mouse model improved by zexie–baizhu decoction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 858795.
- [60] QIU Y, YU H, HU Y, et al. Transcriptomic and metabonomic profiling reveal the anti-obesity effects of Chikusetsusaponin V, a compound extracted from Panax japonicus [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73 (1): 60–69.
- [61] REED D, KUMAR D, KUMAR S, et al. Transcriptome and metabolome changes induced by bitter melon (Momordica charantia)–intake in a high-fat diet induced obesity model [J]. *J Tradit Complement Med*, 2022, 12 (3): 287–301.
- [62] LI H, SHI X, JIANG H, et al. CMap analysis identifies Atractyloside as a potential drug candidate for type 2 diabetes based on integration of metabolomics and transcriptomics [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (13): 7417–7426.