

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250631

代谢组学在中医药防治肝衰竭中的应用进展

胡梦玲¹, 李炯汾¹, 曾阳玲¹, 张日云¹, 毛德文²

1 广西中医药大学研究生院, 南宁 530001

2 广西中医药大学第一附属医院肝病科, 南宁 530023

通信作者: 毛德文, mdwboshi2005@163.com (ORCID: 0000-0001-9438-9325)

摘要: 随着中医药和代谢组学在肝衰竭诊疗中的同步发展, 依靠磁共振、质谱、色谱技术、代谢流分析、生物信息学等技术, 可以定性或定量分析肝衰竭动物模型和患者体内的内源性小分子代谢产物, 并找到特定的生物标志物, 以便于早期诊断和临床干预。本文对近年来代谢组学在肝衰竭早期诊断、生物标志物的发现、中医证候的鉴别以及中医药治疗方面的应用研究进展进行综述, 以期为肝衰竭的中医药诊疗提供依据。

关键词: 肝功能衰竭; 代谢组学; 生物标记; 中医药疗法

基金项目: 国家自然科学基金(82360912, 81960841, 82274434); 广西自然科学基金(2023GXNSFBA026190); 广西中医药大学博士科研启动基金(2021BS028); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2022KY0299); 广西中医药大学第一附属医院科研项目(2021QN004)

Progress on the application of metabolomics in the prevention and treatment of liver failure using traditional Chinese medicine

HU Mengling¹, LI Jiongfen¹, ZENG Yangling¹, ZHANG Riyun¹, MAO Dewen²

1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

Corresponding author: MAO Dewen, mdwboshi2005@163.com (ORCID: 0000-0001-9438-9325)

Abstract: With the concurrent development of traditional Chinese medicine (TCM) and metabolomics in the diagnosis and treatment of liver failure, techniques such as nuclear magnetic resonance, mass spectrometry, chromatography, metabolic flux analysis, and bioinformatics enable the qualitative or quantitative analysis of endogenous small molecule metabolites in animal models of liver failure and patients with liver failure. These methods help identify specific biomarkers for early diagnosis and clinical intervention. This article reviews recent advancements in metabolomics for the early diagnosis of liver failure, biomarker discovery, identification of TCM syndromes, and the application of TCM in treating liver failure, aiming to provide a basis for TCM-based diagnosis and treatment of liver failure.

Key words: Liver Failure; Metabolomics; Biomarkers; Traditional Chinese Medicine Therapy

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82360912, 81960841, 82274434); Guangxi Natural Science Foundation (2023GXNSFBA026190); Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Doctoral Research Foundation (2021BS028); Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Young Teachers' Scientific Research Foundation Ability Improvement Project (2022KY0299); The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Scientific Research Project (2021QN004)

肝衰竭病死率高,严重威胁人类健康。根据病程的不同,肝衰竭可分为急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)和慢性肝衰竭^[1]。在我国,肝衰竭的主要病因是肝炎病毒,尤其是HBV,其次是药物和肝毒性物质,如酒精和某些化学制剂。目前,肝衰竭的临床治疗缺乏特异有效的方法,且其发病机制尚不完全清楚。“肝衰竭”概念出现以前,我国以“重型肝炎”来定义类似疾病。中国传统医学无“肝衰竭”病名描述,但根据临床特征,可将其归属于中医之“急黄”“黄疸病”“瘟黄”等范畴^[2-3]。《诸病源候论·黄疸诸候·急黄候》中记载:“脾胃有热,谷气郁蒸,因为热毒所加,故卒然发黄,心满气喘,命在顷刻,故云急黄也”^[4]。急黄(或瘟黄)在发病过程中可出现“血证”“鼓胀”及“肝厥”等,其病机多为“正虚邪实”,黄疸贯穿病程,通常伴有神识昏迷。其基本病机集中在“毒、热、湿、虚、瘀”等方面^[5]。过建春教授指出,肝衰竭起病急骤,西医目前尚无特效药物和治疗方法,预后差、病死率高,这些仍是当前治疗中的主要难点^[6]。中医治疗肝衰竭在改善临床症状的同时可以保护相关靶器官,改善预后,相较单纯西医治疗具有一定的优势,但中医药发展因其作用机制难以解释而受到限制。

1 代谢组学简介

代谢组学是一种新兴技术,主要用于测量低分子量代谢物。目前,代谢组学已广泛应用于研究与疾病进展相关的病理生理过程,并且在发现新的疾病诊断和预后生物标志物方面具有重要意义^[7]。通过代谢组学可以了解生物系统内<1 500 Da的小分子代谢物或代谢组的相互作用,以不同的方式描述生物系统的状态^[8]。在过去10年里,代谢组学研究已识别出几种与肝病相关的生物标志物,这些标志物能够揭示复杂疾病背后的多系统(如肝脏、肠道)异常,从而更全面地诊断疾病。一项长期、多中心前瞻性研究显示,代谢生物标志物显著提高了对HBV相关ACLF发生及其临床结局的预测能力^[9]。

2 代谢组学和中医理念的潜在联系

代谢组学作为一种全面检测人体代谢物的方法,有助于实现更精确的诊疗——根据每个人的基因特点、生活环境、生活习惯差异,制定个性化的治疗方案^[10]。这与中医学的整体观念相契合,中医强调人体内外环境的和谐、协调与统一,认为人体是一个有机整体,既关注内部环境的统一性,也注重人与外界环境的和谐。正如

《黄帝内经·素问》第五篇中所言:“阴阳者,天地之道也,万物之纲纪,变化之父母,生杀之本始,神明之府也”,这一理念体现了阴阳在自然界和人体健康中的核心作用。治病必求于本,代谢组学全面检测这一特性与中医的整体思维相吻合,表明代谢组学可能有助于对循证中医背后理论的理解。

3 代谢组学与肝衰竭相关生物标志物

研究表明,肝衰竭可影响多种器官组织的代谢物含量及比例^[11]。目前,已有的肝脏疾病早期诊断的标志物敏感度和特异度往往较差,因此寻找到可应用于临床肝脏疾病早期诊断的、灵敏度和特异度高的生物标志物至关重要^[12]。一项纳入97例ACLF患者、35例肝硬化患者、45例慢性乙型肝炎患者的研究,采用非靶向超高压液相色谱联合四极杆飞行时间质谱方法对血清样本进行代谢组学检测,结果显示,ACLF组患者的外周血清中磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、棕榈烯酸、甘氨酸、牛黄胆酸水平均较高,而磷脂酰胆碱水平较低,证明高水平血清磷脂酰丝氨酸可作为一个预后评价标志物^[13]。另外一项研究利用氢磁共振的代谢组学技术对比肝衰竭患者人工肝治疗前后的生物标志物,发现乳酸/肌酐对患者1个月内生存情况具有更高的诊断效能,提示乳酸/肌酐可以作为人工肝疗效评价的生物标志物^[14]。近年来,代谢组学在肝脏疾病生物标志物发现中的作用备受关注,推动了其在肝病临床诊断、治疗及预后评估中的广泛应用。

4 肝衰竭中医证型的代谢组学研究

传统的肝衰竭中医临床分类系统,例如肝郁脾虚、湿热蕴结、肝肾阴虚、瘀血阻络等,通常基于患者临床表征进行判断。然而,不同证型之间的物质基础尚不清楚,相较于现代医学的多种病理血清检测,传统医学仅靠症状判断疾病阶段的方式存在一定局限性,通过结合临床信息、影像学数据和病理学检测等多维度信息,可以初步有效提高诊断的准确性,为临床实践提供指导。现有研究发现,氨基酸、胆汁酸、脂肪酸、有机酸等代谢物与肝衰竭发病风险之间存在关联。部分研究对不同证型之间具有生物学意义的代谢物改变也进行了分析。一项最新的靶向氨基酸代谢组学研究分别对HBV-ACLF湿热瘀黄证组和气虚瘀黄证组患者的血清氨基酸代谢谱进行分析,发现两组患者在氨基酸代谢及炎症反应方面表现出明显的异质性,并且二者之间存在相互关联^[15]。此外,有学者使用超高压液相色谱联合四极杆飞行时间质

谱方法对 ACLF 患者血清代谢谱进行分析,共发现 10 种血清代谢物可作为诊断 ACLF 的潜在生物标志物^[16]。该研究不仅为 ACLF 患者的早期准确诊断提供了血清分子标志物,还为湿热和寒湿类型的分类提供了潜在的临床生物标志物。这些分子标志物有望使中医诊断体质分类不再仅凭经验,而是基于客观的科学依据。

5 中医药治疗肝衰竭

目前,肝衰竭的中医治疗研究涉及多个方面,已发现并证明有治疗效果的药物包括一些中医方剂、中药单体及中药提取物等。

5.1 中医方剂

5.1.1 麻黄汤 麻黄汤出自《伤寒论·辨太阳病脉证并治中》,常用于治疗外感风寒表实证的肺部疾病^[17]。有研究显示,麻黄可以通过抑制 TNF- α 的产生和半胱天冬酶活性,显著抑制肝细胞凋亡^[18]。另有研究表明,从麻黄中提取的有效成分麻黄碱和伪麻黄碱可能通过抑制 TNF- α 的产生,对 D-氨基半乳糖(D-GalN)/脂多糖(LPS)诱导的 ALF 大鼠产生有效的抗炎作用^[19]。Liao 等^[20]基于超高效液相色谱仪联合 Q Exactive Orbitrap 质谱开展代谢组学研究。在 D-GalN/LPS 诱导的 ALF 模型中,血清标本共鉴定出 36 种代谢产物,其中 27 种代谢物的异常被麻黄汤(MHD)改善。代谢途径分析表明,麻黄汤的治疗作用可能与调节氨基酸等代谢物代谢、循环与合成有关。该研究首次证明麻黄汤主要通过调控三羧酸循环和氨基酸代谢对 ALF 发挥保护作用,凸显了代谢组学在研究药物靶向代谢途径中的重要性。

5.1.2 截断逆挽法 截断逆挽法由钱英教授提出,将“截断法”和“逆挽挽舟法”两法融合于一体,针对慢性重型肝炎本虚标实病机特点,以《内经》“上工就其萌芽”为指导思想^[21]。此方由叶下珠、瓜蒌、生黄芪、金钱草、槲寄生、莪术、三七、丹参、生地黄、炮附子组成^[22]。近年来,该方临床常用于治疗 ACLF,且疗效显著,但其作用机制尚不够明确,正在逐步探索中^[23-26]。现有学者引入代谢组学对截断逆挽法的作用机制进行解释。例如,Liang 等^[27]应用超高效液相色谱结合三重四极杆质谱技术对截断逆挽法的化学特性进行表征,通过液相色谱和串联质谱以及多因素分析法对肝脏代谢物进行分析,结果表明,截断逆挽法对肝功能、凝血功能、炎症、氧化应激和线粒体酶活性均有显著改善作用。

5.1.3 解毒化瘀颗粒 解毒化瘀颗粒是毛德文教授根据其对于肝衰竭“毒”“瘀”“虚”病机的认识所创方剂,临床

疗效显著。该方具有清热利湿,解毒化瘀的功效,主治毒瘀互结证,可调节 ACLF 肠道菌群失衡并改善肝功能。龙富立等^[28]应用液相色谱和质谱对 ALF 大鼠尿液样本进行检测,结合质谱信息和公共数据库检索对检测到的代谢物进行鉴定,结果显示,经解毒化瘀颗粒干预后,6 个生物标志物上调,2 个生物标志物下调,表明该方可部分恢复和改变 ALF 大鼠体内血清代谢产物和尿液中代谢物水平,初步揭示了 ALF 发病的可能机制,同时为解毒化瘀颗粒治疗 ALF 提供了新的科学依据。

5.2 食物提取物

自古以来,中医即强调药食同源的理念。唐代《黄帝内经太素》指出:“空腹食之为食物,患者食之为药物”,体现了食物和药物之间的密切关系。因此,已有研究者对药食同源中的提取物的药理活性物质、营养成分的生物活性和药理作用及药食两用价值等方面进行探讨,以期为 ALF 药食同源资源的开发利用提供有益的信息。

5.2.1 黑蒜 黑蒜是生大蒜在高温(60~90℃)和高湿度(70%~90%)条件下经过一段时间的 Millard 反应制得的一种陈年大蒜。研究报道显示,与热处理后的新鲜大蒜相比,黑蒜中的水溶性抗氧化剂化合物(S-烯丙基半胱氨酸、S-烯丙基-巯基半胱氨酸)、5-羟甲基糠醛、有机硫化物、多酚、挥发性化合物和其他 Millard 反应产物的含量更高^[29]。有研究称,黑蒜具有抗炎和抗癌的治疗作用,其药用机制主要在于减少促炎细胞因子的产生、清除自由基以及诱导细胞凋亡。此外,其所含的植物化学物质具有抗增殖和抗血管生成特性,可抑制癌细胞的生长^[30]。Wu 等^[31]使用黑蒜提取物(Se-BGE)(1.0 g/mL)对 ALF 大鼠进行治疗,氢磁共振分析结果显示,大鼠血清乳酸、丙酮酸、甜菜碱、胆碱、牛磺酸和甘氨酸水平恢复,大鼠肠道菌群的组成和数量趋于健康水平。

5.2.2 漆黄素 漆黄素广泛存在于各种水果(如苹果、草莓、芒果、柿子、葡萄和猕猴桃)、蔬菜(如洋葱、西红柿和黄瓜)、坚果以及葡萄酒中,具有抗氧化、抗炎、抗癌、抗糖尿病和神经系统保护等作用^[32-34]。对乙酰氨基酚(APAP)过量是临床上导致药物性 ALF 的主要原因。Zhao 等^[35]从内源性代谢和体外代谢的角度研究漆黄素对 APAP 诱导的肝毒性的保护作用 and 机制。基于液相色谱和质谱研究体内和体外的代谢指纹图谱,使用主成分分析和正交偏最小二乘判别分析搜索潜在的生物标志物。结果表明,26 种体外代谢物和 60 种体内代谢物中大多数在漆黄素治疗后降至正常水平,表明漆黄素可有效阻止 APAP 诱导的肝毒性,从而发挥治疗 ALF 的作用。

6 肝衰竭前期的中医药治疗

在病情进展至亚急性肝衰竭和 ACLF 之前,存在“肝衰竭前期”这一临床干预的黄金窗口期。在此期间的早期识别和干预,可有效降低肝衰竭的发病率和病死率^[36]。《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[37]对肝衰竭“前期”作出明确定义。从病理生理机制而言,肝衰竭前期对应于急性肝损伤/急性失代偿、炎症因子风暴/免疫紊乱阶段。

6.1 中药单体及其提取物 Li等^[38]通过代谢组学分析鉴定出42种潜在的生物标志物,这些生物标志物导致初级胆汁酸生物合成和脂肪酸生物合成的代谢途径出现异常,而龙胆苦苷可使这些代谢途径恢复平衡,揭示了龙胆苦苷对小鼠非酒精性脂肪性肝炎的作用机制。Su等^[39]研究探讨五味子保护酒精性肝损伤(ALI)的潜在机制,采用超高效液相色谱联合四极杆飞行时间质谱探索潜在的生物标志物,在ALI大鼠血浆样本中鉴定出21种潜在生物标志物,在胆汁样本中鉴定出20种潜在生物标志物。这些生物标志物主要与炎症以及氨基酸和能量代谢功能障碍有关,这些功能障碍的恢复在一定程度上促成了五味子对ALI的治疗作用。

6.2 中药复方 Liu等^[40]采用生化指标检测、肝脏指数测定和组织病理学分析评估茵陈四逆汤对 α -萘异硫氰酸酯诱导的胆汁淤积性肝损伤大鼠的保护作用,并采用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱串联质谱对茵陈四逆汤在血清和肝脏中的移行成分(包括原型成分和代谢成分)进行分析。代谢组学研究表明,茵陈四逆汤通过调节初级胆汁酸和生物合成,苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成,牛磺酸和次牛磺酸代谢以及花生四烯酸代谢4条代谢途径,发挥抗胆汁淤积性肝损伤的作用,揭示了茵陈四逆汤的多种作用机制。Zheng等^[41]采用超高效液相色谱-Q-Exactive 聚焦质谱和高效液相色谱鉴定小补肝汤中的主要化合物,证实小补肝汤通过减少炎症反应和抑制细胞凋亡发挥保肝作用。Wang等^[42]使用超高效液相色谱结合四极杆飞行时间质谱对ALF大鼠血清和肝组织进行非靶向代谢组学分析,分别在血清和肝组织中鉴定出10种和38种参与急性肝损伤的差异代谢物,其中大多数经菖草治疗后得到调节或恢复。

7 总结与展望

肝衰竭是一种临床治疗困难、预后极差的重症疾病。在诊断阶段,代谢组学研究可初步对血清、尿液、粪便等进行检测,发现其潜在的生物标志物;不仅有助于

更好地进行中医诊断,还能为诊断结论提供事实依据。在中药治疗阶段,代谢物含量的变化可揭示中药在患者体内的作用机制和有效成分。将代谢组学与基因组学、转录组学和蛋白质组学研究相结合,将深化对疾病机制和目标临床表型病理生理学的理解。此外,借助新手段新技术寻找可靠的切入点,仍是目前肝衰竭诊治研究的有效策略。

现有研究仍存在以下不足:(1)目前的代谢组学技术和工具只能检测部分代谢物,许多与临床相关的代谢物仍然无法通过现有方法检出。(2)除内治法外,针灸、艾灸、灌肠等外治法亟待引入代谢组学解释其作用机制。未来,相关代谢组学研究不仅可阐明中药治疗原理,还能够为肝衰竭证型的科学判别提供依据,为肝衰竭治疗开辟新途径。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 胡梦玲负责课题设计,资料分析,撰写论文;李炯汾、曾阳玲、张日云参与收集数据,修改论文;毛德文负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] XU HQ, LI CY, TANG SH. Research progress on the clinical classification correlation between liver cirrhosis and liver failure[J]. Med J Chin PLA, 2024, 49(3): 355-359. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.0972.2023.1020.
徐华谦,李春燕,汤善宏.肝硬化与肝衰竭临床分类的相关性研究进展[J].解放军医学杂志,2024,49(3):355-359. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.0972.2023.1020.
- [2] SHU FM, HUANG Y, MAO DW. Exploration and practice of detoxifying, resolving stasis, and warming Yang method to restore immune balance in HBV-related liver failure[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(11): 2668-2673. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.11.023.
舒发明,黄英,毛德文.解毒化痰温阳法重建HBV相关肝衰竭免疫平衡的探索与实践[J].临床肝胆病杂志,2023,39(11):2668-2673. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.11.023.
- [3] WU FL, MAO DW, WANG MG, et al. Exploring role of pyroptosis in pathogenesis of immune inflammation based on theory of dampness and liver stasis[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2024, 51(10): 8-11. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2024.10.003.
吴凤兰,毛德文,王明刚,等.基于“湿毒瘀”病机理论探讨细胞焦亡在肝衰竭免疫炎症发病机制中的作用[J].辽宁中医杂志,2024,51(10):8-11. DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2024.10.003.
- [4] ZENG MH, DU S, TANG NH, et al. Effect of Yinchenhao Tang and Yinchen Zhufu Tang combined formula on Treg/Th17 Cells in patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure in vitro[J/OL]. Chin J Exp Med Formul, 2024: 1-10.
曾孟晖,杜珊,谭年花,等.茵陈蒿汤与茵陈术附汤合方对乙肝相关性慢加急性肝衰竭患者Treg/Th17细胞体外培养的影响[J/OL].中国实验方剂学杂志,2024:1-10.
- [5] HUANG CH, GUO JC, XUN YH. Exploring Guo Jinchun's medication experience in treating acute-on-chronic liver failure based on the Traditional Chinese Medicine inheritance assistance platform[J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2023, 33(8): 769-775.

- 黄创豪, 过建春, 荀运浩. 基于中医传承辅助平台探讨过建春治疗慢加急性肝衰竭用药经验[J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33(8): 769-775.
- [6] PROCOPET B, FISCHER P, FARCAU O, et al. Metabolomics: From liver chirography to personalized precision medicine in advanced chronic liver disease[J]. World J Hepatol, 2018, 10(3): 371-378. DOI: 10.4254/wjh.v10.i3.371.
- [7] LIU GF, WANG XZ, FAN XL, et al. Metabolomics profiles in acute-on-chronic liver failure: Unveiling pathogenesis and predicting progression [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 953297. DOI: 10.3389/fphar.2022.953297.
- [8] MUTHUBHARATHI BC, GOWRIPRIYA T, BALAMURUGAN K. Metabolomics: Small molecules that matter more[J]. Mol Omics, 2021, 17(2): 210-229. DOI: 10.1039/d0mo00176g.
- [9] ZHANG Y, TAN WT, WANG XB, et al. Metabolic biomarkers significantly enhance the prediction of HBV-related ACLF occurrence and outcomes[J]. J Hepatol, 2023, 79(5): 1159-1171. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.011.
- [10] JACOB M, LOPATA AL, DASOUKI M, et al. Metabolomics toward personalized medicine[J]. Mass Spectrom Rev, 2019, 38(3): 221-238. DOI: 10.1002/mas.21548.
- [11] CHEN L. Discovery and validation of prognostic markers for acute-on-chronic liver failure based on metabolomics[D]. Nanchang: Nanchang University, 2020.
- 陈玲. 基于代谢组学的慢加急性肝衰竭疾病预后标志物的发现和确证[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [12] ZHOU X, LAI Y. Research advances in the identification of clinical biomarkers for liver diseases using metabolomics based on ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry. [J] J Clin Hepatol, 2017, 33(5): 979-984. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.05.040.
- 周玄, 赖泳. 基于超高效液相色谱-质谱的代谢组学在肝脏疾病生物标志物发现中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(5): 979-984. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.05.040.
- [13] XUE Y, ZHANG XJ, LU JC, et al. Analysis of the characteristics of peripheral blood serum metabolomics in HBV-related acute-on-chronic liver failure[C]. The 11th National Conference on Difficult and Critical Liver Diseases. Changzhou, 2021.
- 薛源, 张秀军, 陆建春, 等. 乙肝病毒相关慢加急性肝衰竭外周血清代谢组学特点分析[C]. 第11届全国疑难及重症肝病大会. 常州, 2021.
- [14] ZHOU GL. Metabolomics research reveals that the serum lactate/creatinine ratio is a potential biomarker for artificial liver treatment in liver failure[D]. Nanchang: Nanchang University, 2019.
- 周观林. 代谢组学研究揭示: 血清乳酸/肌酐比值为肝衰竭人工肝治疗的潜在标志物[D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [15] ZHOU C, TANG Q, HE ZY, et al. Targeted amino acid metabolomics unveils the biological underpinnings of subtypes of jaundice in hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2024, 34(6): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.006.002.
- 周超, 唐巧, 何召云, 等. 基于靶向氨基酸代谢组学探讨乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭瘀黄证亚型的生物学基础[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(6): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.006.002.
- [16] YU M, ZHOU C, TIAN D, et al. Molecular classification and clinical diagnosis of acute-on-chronic liver failure patients by serum metabolomics[J]. J Pharm Biomed Anal, 2021, 198: 114004. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114004.
- [17] ZHU ZM, CUI BM, YANG JB, et al. Effect of Mahuang decoction on the immune barrier function of nasal mucosa in model rats[J]. China Pharm, 2024, 33(20): 38-45.
- 朱紫陌, 崔白梅, 杨居崩, 等. 麻黄汤对模型大鼠鼻黏膜免疫屏障功能的影响[J]. 中国药业, 2024, 33(20): 38-45.
- [18] YAMADA I, GOTO T, TAKEUCHI S, et al. Mao (Ephedra sinica Stapf) protects against D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced hepatic failure[J]. Cytokine, 2008, 41(3): 293-301. DOI: 10.1016/j.cyto.2007.12.003.
- [19] WU ZP, KONG XL, ZHANG T, et al. Pseudoephedrine/ephedrine shows potent anti-inflammatory activity against TNF- α -mediated acute liver failure induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 724: 112-121. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.11.032.
- [20] LIAO WT, JIN QW, LIU JN, et al. Mahuang decoction antagonizes acute liver failure via modulating tricarboxylic acid cycle and amino acids metabolism[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 599180. DOI: 10.3389/fphar.2021.599180.
- [21] LI XH, YANG HS. Qian Ying's experience in the treatment of chronic severe hepatitis by 'Jieduan-Niwan formula method'. [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2006, 16(6): 362-365. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2006.06.017.
- 李秀惠, 杨华升. 钱英“截断逆挽法”治疗慢性重型肝炎的经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 16(6): 362-365. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2006.06.017.
- [22] HAO YL, YANG WL, HOU WX, et al. Regulation mechanism of Jieduan Niwan formula on E2F1 signaling pathway in rats with acute-on-chronic hepatic failure[J]. Glob Tradit Chin Med, 2018, 11(3): 321-326. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2018.03.001.
- 郝玉林, 杨文龙, 侯伟欣, 等. 截断逆挽方对慢加急性肝衰竭大鼠E2F1信号通路的调节机制[J]. 环球中医药, 2018, 11(3): 321-326. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2018.03.001.
- [23] CHEN H, LI XH. Professor Li Xihui's "Truncated Reversal Method" in the treatment of chronic liver failure[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2021, 31(1): 21-22, 25. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.01.005.
- 陈欢, 李秀惠. 李秀惠教授运用截断逆挽法治疗慢性肝衰竭案[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(1): 21-22, 25. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.01.005.
- [24] JIANG XJ, FANG X, HOU WX, et al. Study on the effect of JieDuan Niwan formula on the cell entering S phase in rats with acute-on-chronic liver failure[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2021, 31(1): 11-15. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.01.003.
- 姜雪娇, 方炯, 侯伟欣, 等. 截断逆挽方对慢加急性肝衰竭大鼠肝细胞进入S期关键蛋白的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(1): 11-15. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.01.003.
- [25] FANG X, JIANG XJ, HOU WX, et al. Study on the mechanism of Jieduan Niwan formula on cyclin D-E2F1 signaling pathway and transcription factor activation of rats with acute-on-chronic liver failure [J]. Glob Tradit Chin Med, 2021, 14(4): 549-555. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2021.04.001.
- 方炯, 姜雪娇, 侯伟欣, 等. 截断逆挽方对慢加急性肝衰竭大鼠cyclin D-E2F1信号通路及转录因子活化的机制研究[J]. 环球中医药, 2021, 14(4): 549-555. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2021.04.001.
- [26] DOU B, MA CY, HOU WX, et al. Effects of Jieduan Niwan Prescription drug containing serum on oxidative stress injury of L02 cells based on TLR4/NF- κ B/iNOS pathway[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2022, 29(4): 87-91. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202110034.
- 窦博, 马重阳, 侯伟欣, 等. 基于TLR4/NF- κ B/iNOS通路的截断逆挽方药物血清对L02细胞氧化应激损伤的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(4): 87-91. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202110034.
- [27] LIANG JJ, WEI XY, HOU WX, et al. Liver metabolomics reveals potential mechanism of Jieduan-Niwan formula against acute-on-chronic liver failure (ACLF) by improving mitochondrial damage and TCA cycle[J]. Chin Med, 2023, 18(1): 157. DOI: 10.1186/s13020-023-00858-x.
- [28] LONG FL, LIN Y, FENG F, et al. Analysis of urine metabolomics of acute liver failure rats treated with jieduanhuayu granule based on LC-MS[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 32(7): 1551-1555. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.07.04.
- 龙富立, 林镛, 冯逢, 等. 基于LC-MS分析解毒化痰颗粒对急性肝衰竭大鼠的尿液代谢组学的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1551-1555. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.07.04.

- [29] AHMED T, WANG CK. Black garlic and its bioactive compounds on human health diseases: A review[J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 5028. DOI: 10.3390/molecules26165028.
- [30] STĘPIEŃ AE, TROJNIAK J, TABARKIEWICZ J. Anti-cancer and anti-inflammatory properties of black garlic[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1801. DOI: 10.3390/ijms25031801.
- [31] WU ZG, JIN N, DENG YF, et al. Protective action of selenium-enriched black garlic extract in rats with lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver failure[J]. *J Funct Foods*, 2024, 115: 106123. DOI: 10.1016/j.jff.2024.106123.
- [32] ZHOU CH, HUANG Y, NIE S, et al. Biological effects and mechanisms of fisetin in cancer: A promising anti-cancer agent[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 297. DOI: 10.1186/s40001-023-01271-8.
- [33] JIANG YZ, TANG XW, DENG P, et al. The neuroprotective role of fisetin in different neurological diseases: A systematic review[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(11): 6383-6394. DOI: 10.1007/s12035-023-03469-7.
- [34] ZOU TF, LIU ZG, CAO PC, et al. Fisetin treatment alleviates kidney injury in mice with diabetes-exacerbated atherosclerosis through inhibiting CD36/fibrosis pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(10): 2065-2074. DOI: 10.1038/s41401-023-01106-6.
- [35] ZHAO L, ZHANG J, PAN L, et al. Protective effect of 7, 3', 4'-flavon-3-ol (fisetin) on acetaminophen-induced hepatotoxicity in vitro and in vivo[J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152865. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152865.
- [36] ZHANG J, ZHOU XM. Artificial liver support therapy for patients with pre-liver failure[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(2): 229-232. DOI: 10.12449/JCH240202.
张静, 周新民. 肝衰竭前期的人工肝治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(2): 229-232. DOI: 10.12449/JCH240202.
- [37] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018)[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会
- 重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
- [38] LI ZY, ZHU XY, LI CH, et al. Integrated serum metabolomics, 16S rRNA sequencing and bile acid profiling to reveal the potential mechanism of gentiopicroside against nonalcoholic steatohepatitis in lean mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118526. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118526.
- [39] SU LL, MAO J, HAO M, et al. Integrated plasma and bile metabolomics based on an UHPLC-Q/TOF-MS and network pharmacology approach to explore the potential mechanism of *Schisandra chinensis*-protection from acute alcoholic liver injury[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1543. DOI: 10.3389/fphar.2019.01543.
- [40] LIU YR, CHEN H, YANG GJ, et al. Metabolomics and serum pharmacology combined with network pharmacology uncover the potential effective ingredients and mechanisms of Yin-Chen-Si-Ni Decoction treating ANIT-induced cholestatic liver injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 335: 118713. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118713.
- [41] ZHENG WW, NING K, SHI C, et al. Xiaobugan decoction prevents CCl₄-induced acute liver injury by modulating gut microbiota and hepatic metabolism[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156113. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.156113.
- [42] WANG C, FU RJ, XU DQ, et al. A study integrated metabolomics and network pharmacology to investigate the effects of Shicao in alleviating acute liver injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117369. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117369.

收稿日期: 2024-09-04; 录用日期: 2024-11-29

本文编辑: 刘晓红

引证本文: HU ML, LI JF, ZENG YL, et al. Progress on the application of metabolomics in the prevention and treatment of liver failure using traditional Chinese medicine[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(6): 1207-1212.
胡梦玲, 李炯汾, 曾阳玲, 等. 代谢组学在中医药防治肝衰竭中的应用进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(6): 1207-1212.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》论著类文章摘要的撰写要求

目的应避免与文题和引言重复,一两句话即可。

方法应包括以下因素:研究对象(病例收集时间和数量)→分组情况→处理因素→检测/调查方法→检测/观察指标(含统计分析方法)。

结果含以下部分:(1)定性指标的阳性(阴性)率;(2)定量指标应写明检测指标具体值、变化情况(与哪组比较指标的升高或降低)及显著性检验结果(给出 t 值、 F 值、 χ^2 值、 P 值等);(3)形态学观察结果应叙述主要的特征性改变。

结论应针对结果扣住目的,每一项结论都应有结果中的证据支持。一两句话即可,不必另分段落或设小标题。