

# 维药异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型肝癌模型作用机制的血清代谢组学研究

哈木拉提·吾甫尔<sup>1</sup>, 买合木提·米吉提<sup>2</sup>, 斯坎德尔·白克力<sup>2</sup>, 艾来提·米吉提<sup>1</sup>, 凯丽比努尔·艾尔肯<sup>2</sup>, 阿迪力·阿不都肉苏力<sup>2</sup>, 郭霞<sup>3</sup>

1. 新疆医科大学维吾尔医药系, 乌鲁木齐 830011
2. 新疆医科大学基础学院, 乌鲁木齐 830011
3. 新疆医科大学新疆地方病分子生物学重点实验室, 乌鲁木齐 830011

**摘要** 依托核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H-NMR)技术, 探讨异常黑胆质成熟剂(ASM)对异常黑胆质型肝癌模型代谢谱的变化及其作用机制。根据维吾尔医学理论, 建立维吾尔医异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型, 运用核磁共振氢谱技术检测以不同剂量ASM灌胃大鼠的血清代谢物含量变化, 分段积分后采用正交偏最小二乘判别(OPLS-DA)对<sup>1</sup>H-NMR谱数据进行模式识别分析。将<sup>1</sup>H-NMR谱信息用PLS-DA分析可以把异常黑胆质型肝癌组和ASM低、中、高剂量组之间大鼠血清代谢谱变化区分开, 发现与异常黑胆质肝癌组相比, 在ASM低剂量组大鼠的血清中 $\alpha$ -葡萄糖、 $\beta$ -葡萄糖和牛磺酸的含量上升, 而在ASM中剂量组大鼠的血清中同样这三者也有升高, 并且一些必需氨基酸, 如亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、组氨酸含量升高, 乳酸降低, 并且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而在ASM高剂量组大鼠的血清中变化无此趋势。异常黑胆质成熟剂通过提高支链氨基酸的含量, 加速糖异生提高能量供应, 降低乳酸堆积来调节异常黑胆质型肝癌模型的氨基酸代谢, 糖代谢等能量代谢紊乱。

**关键词** 异常黑胆质成熟剂; 异常黑胆质肝癌模型; 代谢组学; 维吾尔医学

**中图分类号** R291.5

**文献标志码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.03.013

## Effect of abnormal savda munziq on abnormal savda rat with hepatocarci based on serum metabonomic analysis

UPUR Halmurat<sup>1</sup>, MIJIT Mahmut<sup>2</sup>, ISKANDAR Bakri<sup>2</sup>, MIJITI Ailaiti<sup>1</sup>, ARKEN Kalbinur<sup>2</sup>, ABDURUSU Adil<sup>2</sup>, GUO Xia<sup>3</sup>

1. Faculty of Traditional Uyghur Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
2. College of Preclinical, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
3. Xinjiang Key Laboratory of Molecular Biology and Endemic Diseases, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

**Abstract** Using nuclear magnetic resonance spectroscopy, this paper studies the effect of abnormal savda munziq (ASM) on serum metabolic changes and the mechanism. According to the theory of traditional Uighur medicine, an abnormal savda rat model is established. <sup>1</sup>H-NMR technique is used to determinate serum metabolites in different doses of ASM. After break points, orthogonal partial least-squares discriminant analysis (OPLS-DA) is dopted for pattern recognition analysis of <sup>1</sup>H-NMR spectrum to distinguish changes in metabolic profiling of abnormal savda rat with hepatocarcinoma between the low, medium and high dose groups. Compared with abnormal savda rat with hepatocarcinoma, increased concentration levels of  $\alpha$ -glucose,  $\beta$ -glucose, taurine are found in the ASM

收稿日期: 2014-08-20; 修回日期: 2014-10-14

基金项目: 国际合作项目(87E2A0313397); 国家自然科学基金项目(81160545)

作者简介: 哈木拉提·吾甫尔, 教授, 研究方向为新疆重大疾病的中维西医干预, 电子信箱: halmurat@263.net; 买合木提·米吉提(共同第一作者), 硕士研究生, 研究方向为新疆重大疾病的中维西医干预, 电子信箱: mahmutjan0996@hotmail.com; 郭霞(通信作者), 副研究员, 研究方向为新疆重大疾病的中维西医干预, 电子信箱: myshow0504@163.com

引用格式: 哈木拉提·吾甫尔, 买合木提·米吉提, 斯坎德尔·白克力, 等. 维药异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型肝癌模型作用机制的血清代谢组学研究[J]. 科技导报, 2015, 33(3): 79-83.

low dose group. For the serum of rats in the ASM medium dose group, this is also true while lactic acid is decreased and some essential amino acids are increased. However, no such changes are seen in the serum of the ASM high dose group. Abnormal savda munziq may regulate amino acid metabolism, glucose metabolism such as energy metabolism of abnormal savda rat model with hepatocarcinoma by increasing the content of branched-chain amino acids, accelerating gluconeogenesis to increase energy supply, and reducing accumulation of lactic.

**Keywords** abnormal savda munziq; abnormal savda rat model with hepatocarcinoma; nuclear magnetic resonance; traditional Uighur medicine

异常黑胆质成熟剂(ASM, 国家发明专利: ZL02130082.8) 是维吾尔医复方制剂, 由牛舌草、红枣、小茴香、破布木、地锦草、甘草等10味药材组成, 含有生物碱、酚、有机酸和氨基酸、皂苷黄酮、糖、香豆素或内酯等多种有效成分, 机体出现异常黑胆质病症时, 机体内分泌功能紊乱, 免疫功能低下, 生物膜脂质过氧化, 膜蛋白和受体变性, 从而引起肿瘤等各种疑难杂症疾病<sup>[1]</sup>, 异常黑胆质成熟剂在临床上广泛应用于肿瘤等复杂性疾病的治疗, 取得了良好的疗效<sup>[2]</sup>。异常黑胆质的增加是体液发生异常变化的主要特征<sup>[3]</sup>。体内代谢变化与异常体液质的出现过程也密切相联<sup>[4]</sup>。异常黑胆质所致疾病的治疗原则是根据引起疾病的异常体液的性质, 先使用成熟制剂, 再使用清除制剂清除异常黑胆质, 继而恢复损伤器官的功能直至体液平衡, 身体恢复<sup>[5]</sup>。本品原方以汤剂在临床上使用多年, 疗效确切, 对由异常黑胆质所导致的各种肿瘤有良好的预防和治疗作用。<sup>1</sup>H-NMR方法很适合研究代谢产物中的复杂成分<sup>[6]</sup>代谢组学中最常用的化学分析检测技术<sup>[7]</sup>。本研究在建立维吾尔医异常黑胆质证载体大鼠模型基础上, 采用二乙基亚硝胺(DEN)诱发肝癌, 建立维吾尔医异常黑胆质型肝癌证大鼠模型, 以不同剂量ASM对大鼠进行灌胃治疗, 运用代谢组学核磁共振氢谱技术检测以不同剂量ASM灌胃大鼠的血清代谢物含量变化, 阐释ASM引起异常黑胆质型肝癌模型代谢谱的变化的机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与试剂

RQH-350型人工气候箱(上海精宏实验设备有限公司产品); JXDT-1型小鼠跳台仪器(上海精宏实验设备有限公司); 核磁共振波谱仪(德国Bruker公司); 重水、二乙基亚硝胺(DEN)均购自Sigma公司。

### 1.2 动物模型构建与血清标本收集

Wistar大鼠216只, 清洁级, 雄性, 体重(150±30)g, 由新疆医科大学实验动物, 中心提供(许可证号: SCXK(新)20032001)。按照课题组既往研究方法<sup>[14, 15]</sup>, 采用干寒环境(温度(6±1)°C, 相对湿度25%~32.8%)、干寒属食喂养(普通饲料、大麦和芫荽子在干寒属性的饲料中所占质量比为7:1.5:1.5)、慢性间断足底电刺激间断足底电刺激(第1周每次30 min, 电压35 V, 1次/d; 第2周每次35 min、电压40 V, 1次/d; 第3周每次45 min、电压45V, 1次/d)、制动(第1周每次45

min, 1次/d; 第2周每次60 min、1次/d; 第3周每次90 min, 1次/d)、强迫游泳(水温(20±5)°C, 1次/d, 每次5 min)等多因素复合作用3周, 建立维吾尔医学异常黑胆质证载体动物模型, 再分为: 1) 异常黑胆质证肝癌模型组(24只): 用灭菌食用水配制浓度0.1 mg/mL DEN溶液自由饮用, 每天更换1次, 连续饮用11周停药; 2) 异常黑胆质成熟剂高剂量组(24只): 用灭菌食用水配制浓度0.1 mg/mL的DEN溶液自由饮用, 每天更换1次, 同时按照每只老鼠的体重给予浓度为0.52 g/mL的异常黑胆质成熟剂; 3) 异常黑胆质成熟剂中剂量组(24只): 用灭菌食用水配制浓度0.1 mg/mL的DEN溶液自由饮用, 每天更换1次, 同时按照每只老鼠的体重给予浓度为0.26 g/mL的异常黑胆质成熟剂; 4) 异常黑胆质成熟剂低剂量组(24只): 用灭菌食用水配制浓度0.1 mg/mL的DEN溶液自由饮用, 每天更换1次, 同时按照每只老鼠的体重给予浓度为0.13 g/mL的异常黑胆质成熟剂。各组大鼠建模周期完成后, 分别在麻醉状态下腹主动脉采血, 4°C离心分离血清, 分离血清放置在-80°C保存待测。

### 1.3 血浆核磁共振氢谱的测试

取200 μL血清样本与400 μL用重水配制的生理盐水混合, 室温放置10 min, 以4°C, 10000 r/min离心10 min, 取上清液550 μL置于5 mm核磁管中待测。采用500 Hz核磁共振波谱仪调用CPMG(Carr-Purcell-Meiboom-Gill)脉冲序列(RD-90°-τ-180°-2τ-180°-2τ-180°...-ACQ)进行氢谱测定。对<sup>1</sup>H核共振频率为500.13 MHz, 测试温度25°C, 采用预饱和方法压制水峰。

### 1.4 数据处理与分析

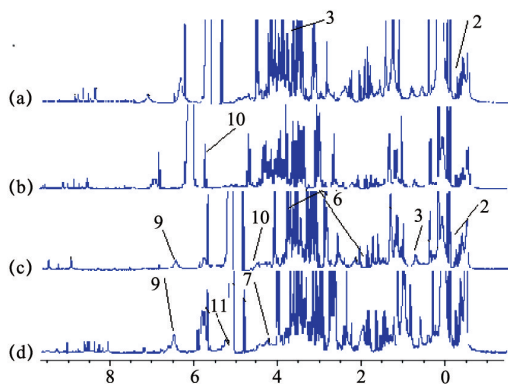
氢谱以α-葡萄糖5.233的质子信号为标准定标<sup>[12, 13]</sup>, 用Topskin软件对谱图的基线进行校正和相位校正并在傅里叶变换前乘以增宽因子为1.0 Hz的指数窗函数进行处理。在8.5~0.5范围内把谱图以每段为0.003分成2668段进行自动积分, 积分值进行归一化处理后的积分数据转化为Excel数据格式, 用于模式识别分析。用(瑞士Umetrics公司)SIMCA-P+11软件进行正交偏最小二乘判别分析(Orthogonal partial least-squares discriminant analysis, OPLS-DA)。以 $R^2X$ 、 $R^2Y$ 和 $Q^2$ 作为所建立的模型的质量评价指标。 $R^2X$ 描述模型的优化程度,  $R^2Y$ 描述反应变量 $Y$ 的变异百分比, 用交叉核实参数 $Q^2$ 描述模型的累积预测程度、表示预测结果的真实性。0.5 <  $Q^2$  ≤ 0.9被认为模型的预测结果“良”,  $Q^2$  > 0.9被认为模型的预

测结果“优”。

本研究通过代谢物相关系数(correlation coefficient)确定药物干预组与异常黑胆质型肝癌大鼠组的差异性代谢成分,检验标准为 $P=0.05$ 。通过pearson相关系数显著性差异检测(pearson's product moment correlation coefficient)确定0.707作为代谢物含量变化是否具有显著性的阈值( $n=50$ ),相关系数 $r>0.273$ 所代表的代谢物是统计学上有显著性差异( $P<0.05$ )的代谢物, $r$ 值越大表示差异性越大,反之越小。

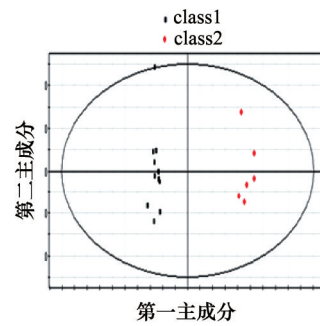
## 2 结果与分析

异常黑胆质型肝癌组,异常黑胆质成熟剂高剂量给药组,异常黑胆质成熟剂中剂量给药组,异常黑胆质成熟剂低剂量给药组血清的 $^1\text{H-NMR}$ 谱如图1所示。在每组血清对 $^1\text{H-NMR}$ 可以发现氨基酸、葡萄糖等内源性代谢产物。此物质存在于多种生化过程中葡萄糖代谢,能量代谢和氨基酸代谢,故其氢谱图可作为代谢谱用来说明异黑肝癌组、异黑成熟剂高剂量给药组、异常黑胆质成熟剂中剂量给药组、异常黑胆质成熟剂低剂量给药组血清中内源性代谢产物的变化。在各组血清对 $^1\text{H-NMR}$ 谱进行分段积分以后的积分值进行OPLS-DA分析(图2),获取3D空间分布图和得分图本次分析中, $R^2X=0.66, Q^2=0.49$ 。3D空间分布图(图3)显示各组均有明显空间区分,表明各组血清在代谢成分上有明显差异,从OPLS-DA分析相关系数中获取每两组的差异性代谢组分的化学位移并与相关系数 $r$ 结合确定差异程度,从获取图2可直观地显示出每个血清标本在空间上的位置,其中每个点代表一个谱峰段,获取图中异黑胆质型肝癌和异黑成熟剂中剂量标本明显分开,表明两组血清代谢物组存在显著的差异。根据以上信息及用 $^1\text{H-}^1\text{H}$ 同核相关谱(COSY谱),质子全相关谱(TOCSY谱),J-分解谱(J-Resolved谱)等核磁共振二位谱技术确定了各组大鼠血清差异性代谢成分(表1)。

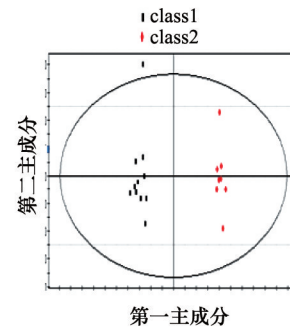


(a)表示异常黑胆质成熟剂高剂量给药组;(b)表示异常黑胆质成熟剂低剂量给药组;(c)表示表示异常黑胆质成熟剂中剂量剂量给药组;(d)表示异常黑胆质型肝癌组

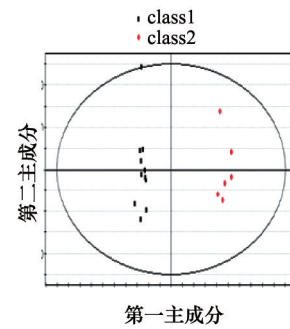
图1 血清核磁共振600 MHz  $^1\text{H-NMR}$ 谱  
Fig. 1 600 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spectra of serum



(a) 异常黑胆质成熟剂中剂量

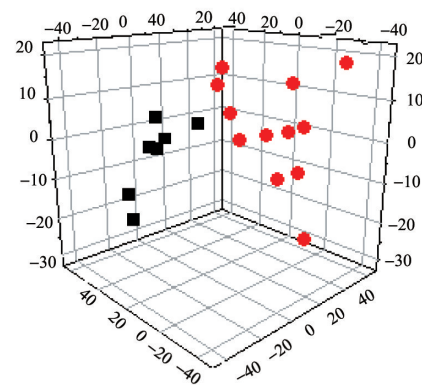


(b) 异常黑胆质成熟剂低剂量



(c) 异常黑胆质成熟剂高剂量

图2 血清样本 $^1\text{H-NMR}$ 谱OPLS-DA分析得分图  
Fig. 2 OPLS-DA score plots of  $^1\text{H-NMR}$  spectra



■表示异常黑胆质型肝癌组;●表示异常黑胆质成熟剂中剂量给药组

图3 血清样本 $^1\text{H-NMR}$ 谱OPLS-DA分析3D空间分布  
Fig. 3 OPLS-DA 3D plots of  $^1\text{H-NMR}$  spectra

表1 各组大鼠血清<sup>1</sup>H-NMR谱经过OPLS-DA分析获得的主要差异性代谢物及其相关系数

Table 1 Groups of rats serum <sup>1</sup>H-NMR spectrum after OPLS-DA differences between main metabolites and their correlation coefficients

序号	代谢物	化学位移	归属	相关系数		
				异常黑胆质型肝癌组与低剂量		异常黑胆质型肝癌组与高剂量
				R <sup>2</sup> X	Q <sup>2</sup>	
				0.66	0.66	0.69
				0.49	0.49	0.42
1	亮氨酸	0.95(d), 0.97(d), 1.72(m)	δ-CH <sub>3</sub> , δ-CH <sub>3</sub> , β-CH <sub>2</sub> , CH		0.68	
2	缬氨酸	1.03(d)	CH <sub>3</sub>		0.69	
3	乳酸	1.32(d), 4.11(q)	CH <sub>3</sub> , CH			
4	丙氨酸	1.47(d), 3.76(q)	CH <sub>3</sub> , α-CH		0.87	
5	糖蛋白	2.03(s)	NHCO-CH <sub>3</sub>			-0.84
6	谷氨酸	2.13(m), 3.75(t)	β-CH <sub>2</sub> , α-CH		0.88	
7	肌酸	3.03(s), 3.93(s)	CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>			-0.75
9	甲基组氨酸	7.05(s), 7.78(s)	H <sub>4</sub> , H <sub>2</sub>		0.68	
10	α-葡萄糖	3.53 (dd), 3.72(dd), 5.23(d)	CH <sub>2</sub> , halfCH <sub>2</sub> -CH <sub>6</sub> , CH <sub>1</sub>	0.84	0.83	
11	β-葡萄糖	3.40(t), 3.89(dd), 4.64(d)	CH <sub>4</sub> , halfCH <sub>2</sub> -CH <sub>6</sub> , CH <sub>1</sub>	0.83	0.83	0.74
12	牛磺酸	3.25(t)	CH <sub>2</sub> NH	0.71	0.72	0.69

注:s为单峰,d为双重峰,t为三重峰,q为四重峰,m为多重峰,dd为双重双重峰,ddd为双重双重双重峰。

每组大鼠血清多种代谢组分有明显的差异。与异常黑胆质肝癌组比较,有差异性的代谢物中相关系数为正值则表明该组血清中上升的代谢物,相关系数为负值则代表血清中减少的代谢物。异常黑胆质型肝癌大鼠血清中缬氨酸、亮氨酸、甲基组氨酸、丙氨酸、谷氨酸、α-葡萄糖、β-葡萄糖、牛磺酸的含量显著减少,与给药组相差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与异常黑胆质型肝癌组相比,异常黑胆质成熟剂(ASM)小剂量给药组大鼠的血清中α-葡萄糖、β-葡萄糖和牛磺酸的含量上升,与异常黑胆质型肝癌组相比,异常黑胆质成熟剂(ASM)中剂量给药组大鼠血清中同样这三者也显著增多,并且必需氨基酸亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、组氨酸含量上升,乳酸减少,并且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而在ASM高剂量给药组大鼠的血清中变化无此趋势。

### 3 讨论

系统生物学包括基因组学,代谢组,蛋白质组学和转录组学等一系列“组学”技术,以整体性和系统性研究为特征,是当前生命复杂体系研究比较公认的科学思维方式和研究手段<sup>[8]</sup>。它的崛起给包括维医在内的传统医学的研究带来新的机遇。维医理论最具特色的就是“整体观”、“动态观”、“辨证观”为基础的体液论,与系统生物学的研究思路不谋而合,积极引入系统生物学等新思路新方法,将会为推动维医药的现代化探索一个突破口。

根据研究异常黑胆质型体液导致肿瘤等疑难性疾病的危险性比其他体液高<sup>[9]</sup>,故研究与异常黑胆质型体液有关的疾病体液代谢组学特点,将有助于阐明肿瘤等难治性疾病发生,发展过程中的体液变化过程,有助于发现与疾病相关的特异性代谢标志物。异常体液质的出现过程也与体内代谢紊乱性变化密切相关。代谢的紊乱性变化会在血液等体液的代谢组中得到表现<sup>[10,11]</sup>。代谢组学主要在机体新陈代谢的动态过程中,系统研究一个细胞、组织或器官所有代谢组份,以揭示机体生命活动的代谢本质。本研究正是利用代谢组学的<sup>1</sup>H-NMR技术,以维医异常黑胆质型大鼠肝癌模型的血清为研究对象,按照维医方证对应的原则,选择异常黑胆质成熟剂,建立病证结合的药效评价模型,探讨异常黑胆质成熟剂干预对异常黑胆质型大鼠肝癌模型代谢调控及代谢标志物、代谢通路变化的影响,从而在系统生物学水平上诠释维医病证理论的生物学基础及其对应方药的作用机制。

本研究发现异常黑胆质成熟剂中低剂量均可不同程度的上升大鼠的血清中α-葡萄糖、β-葡萄糖、牛磺酸以及一些必需氨基酸亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、组氨酸的含量,而使乳酸含量减少,并且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。亮氨酸、缬氨酸属于必需氨基酸也称支链氨基酸(branched-chain amino acid,BCAA),它可改善在各种病理状态下机体的负氮平衡,可经过有效地减少其他氨基酸经骨骼肌细胞流出,从而减少循环系统芳香氨基酸的数量,其中亮氨酸作用最明显,它是

反映机体合成代谢的重要因素,可以灵敏地监测机体蛋白质的代谢情况。异常黑胆质成熟剂干预后,支链氨基酸的上升说明,其可改善氨基酸代谢的紊乱,增加机体氨基酸的供给,减缓负氮平衡。恶性肿瘤由于其生长迅速,常常出现葡萄糖摄取量增高,消耗大量葡萄糖,肝损害导致糖原酶系不足或功能失常,引起 $\alpha$ -葡萄糖和 $\beta$ -葡萄糖含量减少。肿瘤细胞更偏好于采用糖酵解方式进行葡萄糖代谢,而不是产生ATP效率更高的线粒体氧化磷酸化方式,糖酵解增加会出现乳酸堆积现象致使血清中乳酸上升。异常黑胆质成熟剂干预后, $\alpha$ -葡萄糖, $\beta$ -葡萄糖,牛磺酸的增加而乳酸的减少,表明其可以调节糖代谢紊乱,促进糖再生,抑制糖酵解从而改善乳酸堆积现象。

综上所述,维吾尔医体液与异黑肝癌大鼠血清代谢密切相关。代谢组学方法在本研究中通过区分异黑肝癌组与异常黑胆质成熟剂不同剂量的给药组动物的模型,较好的解释了维吾尔医体液发生改变而引起的难治性疾病是因为机体各物质代谢发生了改变而引起的。

#### 4 结论

异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型肝癌大鼠有一定的疗效,也就是说药物的疗效可能通过作用的异常黑胆质型肝癌大鼠体内发生紊乱的糖代谢和氨基酸代谢而发挥治疗和预防异常黑胆质型肝癌。与此同时,充分利用代谢组学的优势,代谢组学的方法对肝癌动物模型进行研究,给出了肝癌代谢组学的特征,证明了用于证候研究的可行性。

#### 参考文献(References)

- [1] 哈木拉提·吾甫尔,阿不都热依木·玉苏甫. 维吾尔医异常黑胆质新论[M]. 乌鲁木齐: 新疆科学技术出版社, 2005: 11-12.  
Upur Halmurat, Yusup Abdurehim. The new theory of Abnormal Savda hilit in Uyghur medicine[M]. Urumqi: Science and Technique Publishing Company in Xinjiang, 2005: 11-12.
- [2] 阿不都热依木·玉苏甫,古孜力努尔·依马木,努尔江·肉孜,等. 异黑成熟颗粒对免疫小鼠免疫功能的调节作用[J]. 科技导报, 2010, 28(3): 82-86.  
Yusup Abdiryiml, Imam Guzalnurl, Rozi Nurjanl, et al. Effects of immune regulation of abnormal Savda Munziq granular on immune suppressed mice[J]. Science & Technology Review, 2010, 28(3): 82-86.
- [3] 库热西江·托乎提,阿不都热依木·玉素甫,哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医正常体液与异常体液分型比较研究[J]. 中国民族医药杂志, 2004(3): 3-4.  
Tohti Kurax, Yusup Abdurehim, Upur Halmurat. Classify study on normal and unnormal physique fluid of uyghur traditional medicine[J]. Journal of Medicine and Pharmacy of Chinese Minorities, 2004(3): 3-4.
- [4] 艾斯克·吐拉洪,哈木拉提·吾甫尔,豪富华,等. 基于NMR的维吾尔医异常黑胆质型肿瘤患者血浆代谢组学分析[J]. 科技导报, 2009, 27(13): 27-31.  
Turahun Askar, Upur Halmurat, Hao Fuhua, et al. Metabonomic studies on abnormal Savda Syndrome patients with neoplasm using NMR spectroscopy[J]. Science & Technology Review, 2009, 27(13): 27-31.
- [5] 李林,哈木拉提·吾甫尔,陈艳,等. 异常黑胆质成熟剂和清除剂对氧化应急相关蛋白表达及其凋亡的影响[J]. 科技导报, 2008, 26(10): 43-48.  
Li Lin, Upur Halmurat, Chen Yan, et al. Influence of Abnormal Savda Munziq and mushil and oxidative stress induced damage and Bcl-2 expression in lymphocyte[J]. Science & Technology Review, 2008, 26(10): 43-48.
- [6] 庄华梅,何德. 核磁共振技术及其在生命科学中的应用[J]. 国际口腔医学杂志, 2005, 5(4): 582-621.  
Zhuang Huamei, He De.  $^1\text{H-NMR}$  nuclear magnetic resonance based metabonomics in life sciences[J]. International Journal of Stomatology, 2005, 5(4): 582-621.
- [7] 温锦波,杨叔禹,肖娴. 基于核磁共振的代谢组学数据预处理[J]. 厦门大学学报, 2007, 46(6): 783-787.  
Wen Jinbo, Yang Shuyu, Xiao Xian, et al. Metabolomics data preprocessing based on nuclear magnetic resonance (NMR)[J]. Journal of Xiamen University, 2007, 46(6): 783-787.
- [8] 凌葛卫红,傅丹丹,石婷婷,等. “组学”在中医药现代化中的应用概况[J]. 药学实践杂志, 2009(1): 11-14.  
Lingge Weihong, Fu Dandan, Shi Tingting, et al. Research on TCM syndromes and metabonomics[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2009(1): 11-14.
- [9] 哈木拉提·吾甫尔,阿不都热依木·玉苏甫,阿不都艾尼,等. 维吾尔医成熟剂和清除剂抗活性氧的作用研究[J]. 中国民族医药杂志, 2000, 6(3): 30-32.  
Upur Halmurat, Yusup Abdurehim, Abduheni, et al. Study on antioxidation of mature and cleaning prescriptions in Uighur medicine [J]. Journal of Medicine and Pharmacy of Chinese Minorities, 2000, 6(3): 30-32.
- [10] Xu J, Bjursell M K, Himrod J, et al. A genomic view of the Human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis[J]. Science, 2003, 299(5615): 2074-2076.
- [11] Nicholson J K, Holmes E, Wilson I D. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care [J]. Nature Reviews Microbiology, 2005, 3(5): 431-438.
- [12] 马俊旗,阿仙姑·哈斯木,巴吐尔·买买提明,等. 基于核磁共振代谢技术研究宫颈上皮内瘤样变患者血清代谢物[J]. 科技导报, 2010, 28(12): 36-37.  
Ma Junqi, Hasim Ayshangul, Mamtimin Batur, et al.  $^1\text{H-NMR}$  based metabonomics analysis of plasma samples with cervical intraepithelial neoplasia[J]. Science & Technology Review, 2010, 28(12): 36-37.
- [13] 徐卫方,哈木拉提·吾甫尔,李凤森,等. 基于代谢组学分析COPD肾虚痰瘀证与异常黑胆质证共性特征[J]. 科技导报, 2013, 31(24): 54-55.  
Xu Weifan, Upur Halmurat, Li Fengsen, et al. Common characteristics of COPD of traditional Chinese medicine kidney depletion-phlegm stasis Syndrome and Uygur medicine abnormal Savda syndrome based on metabonomics[J]. Science & Technology Review, 2013, 31(24): 54-55.
- [14] 哈木拉提·吾甫尔,艾斯卡尔·依米提,伊力哈木江·沙比提,等. ApoE基因多态性与异常黑胆质型疾病的关[J]. 中华医学遗传学杂志, 2003, 20(6): 549-550.  
Upur Halmurat, Askar himit, Elhamjian sabit, et al. The relationship between ApoE gene polymorphism and abnormal savda disease[J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2003, 20(6): 549-550.
- [15] 买吾拉尼江·依孜布拉,巴吐尔·买买提明,娜祖克·库尔班塔依,等. 基于HMR代谢组学方法研究异常黑胆质性2型糖尿病大鼠的作用机制[J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(4): 411-418.  
Zibulla Mavlanjan, Mamtimin Batur, Kurbantay Nazuk, et al. HMR metabonomics study of abnormal Savda Munziq mechanism of effect to the abnormal savda syndrom type 2 diabetis rats[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2013, 36(4): 411-418.

(责任编辑 吴晓丽)