

针灸疗效、机制与转化研究专栏

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2025.z20250612002

代谢组学技术在针灸治疗疾病效应机制研究中的应用进展

张睿灵¹, 谢楠希², 董心怡², 王 晨¹, 张 弘^{1,3}, 陈艳焦^{2,4}

1. 成都中医药大学(四川 成都 611137); 2. 上海中医药大学(上海 201203); 3. 上海市虹口区江湾医院(上海 200086); 4. 上海市针灸经络研究所(上海 200030)

【摘要】 针灸作为中医特色疗法,其研究长期面临作用机制的分子层面阐释不足与疗效评价的客观化缺失两大瓶颈,影响其标准化推广与国际社会认同度。代谢组学技术凭借其动态追踪生物系统代谢网络变化的能力,与针灸效应分子机制研究的核心需求高度契合,为揭示针灸效应机制及建立客观疗效评价体系等提供了可能的方法和途径。对近年国内外应用代谢组学技术研究针灸治疗疾病效应机制的文献进行多维度解析,重点探讨疾病研究类型、样本采集策略和技术整合应用方面的特点,并探讨目前研究中存在的问题及对未来研究的展望,旨在为建立针灸代谢调控机制研究的标准化范式提供理论支撑,推动中医现代化研究向精准医学方向纵深发展。

【关键词】 针灸;代谢组学;作用机制;疗效评价;精准医学;中医现代化

Application progress in metabolomics for studying acupuncture and moxibustion's disease treatment mechanisms

ZHANG Ruiling¹, XIE Nanxi², DONG Xinyi², WANG Chen¹, ZHANG Hong^{1,3}, CHEN Yanjiao^{2,4}

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 611137, China; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3. Jiangwan Hospital of Hongkou District, Shanghai 200086, China; 4. Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridians, Shanghai 200030, China

Abstract: As a characteristic therapy of traditional Chinese medicine (TCM), acupuncture and moxibustion has long been confronted with two major bottlenecks in its research: insufficient elaboration on its mechanism of action at the molecular level, and lack of objectivity in efficacy evaluation. These limitations have hindered its standardized promotion and international recognition. Metabolomics technology, with its ability to dynamically track changes in metabolic networks of biological systems, is highly consistent with the core needs of research on the molecular mechanism of acupuncture effects. It provides potential methods and approaches for revealing the mechanism of acupuncture effects and establishing an objective efficacy evaluation system. This paper conducts a multi-dimensional analysis of domestic and foreign literatures on the application of metabolomics technology in studying the mechanism of acupuncture and moxibustion in treating diseases in recent years, focusing on the characteristics of disease research types, sample collection strategies, and technical integration and application. It also discusses the existing problems in current research and prospects for future research, aiming to provide theoretical support for establishing a standardized paradigm for research on acupuncture metabolic regulation mechanisms and promote the in-depth development of TCM modernization research towards precision medicine.

Keywords: acupuncture and moxibustion; metabolomics; mechanism of action; efficacy evaluation; precision medicine; traditional Chinese medicine modernization

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82105013);上海市自然科学基金项目(23ZR1459900)

[作者简介] 张睿灵,女,硕士研究生,主要从事针灸治疗哮喘等相关研究工作

[通信作者] 张弘,主任医师,硕士研究生导师;E-mail: freoiter@outlook.com。陈艳焦,副研究员,硕士研究生导师;E-mail: cyjb1018@163.com

针灸作为中医辨证论治体系中的核心干预手段,其“整体调节、多靶点干预”的特性在疾病治疗中展现出独特优势^[1-2]。然而,在生物医学主导的现代科研范式下,针灸研究面临双重科学挑战。首先,传统针灸理论中的“得气效应”“穴位-脏腑相关”等核心概念目前仍缺乏分子层面的生物学诠释^[3-4],且现有针灸机制研

究多聚焦单一分子靶点,难以系统阐释针灸对神经-内分泌-免疫网络的整体调控规律^[5]。其次,临床疗效评估依赖主观量表,无法区分针灸特异性效应与安慰剂效应,造成循证医学证据等级受限^[6]。由于缺乏可量化的生物标志物体系,导致针灸治疗方案标准化、个体化均缺乏科学依据^[7]。以上问题极大制约了针灸疗法的标准化推广及应用。

代谢组学这一概念由英国皇家理工大学 Nicholson 教授首次提出,是指对一个生物系统的细胞在特定时间和条件下所有小分子代谢物质的定量分析,从而定量描述生物内源性代谢物质的整体及其对内因和外因变化应答规律的科学^[8]。代谢组学关注的是生物体系受外部刺激所产生的所有代谢产物变化,反映的是外界刺激或遗传修饰的细胞或组织的代谢应答变化,完整映射生物系统的功能状态,其技术特性与针灸分子机制研究需求高度契合。通过全面分析针灸干预前后的代谢物变化,代谢组学能够揭示针灸通过调节神经-内分泌-免疫网络发挥的整体作用。同时,利用代谢组学技术比较针刺不同穴位或不同针刺手法对代谢谱的影响,有助于揭示穴位特异性和手法特异性等问题。此外,代谢组学还可作为一种临床疗效评估的客观生物标志物检测手段,例如将针灸干预后的代谢谱变化作为次要指标。因此,代谢组学技术不仅有助于对传统理论进行生物学诠释,还可以通过多靶点、多通路的研究模式阐释针灸的整体调控作用,并提高疗效评估的客观性。近年来,代谢组学技术已逐步渗透至针灸研究领域,代谢组学的应用可以实现多系统调控机制的解析^[9],揭示针灸对神经系统^[10]、内分泌系统^[11]、免疫系统^[12]等的网络化调节机制,并通过多变量分析筛选潜在疗效标志物,为针灸疗效评估提供客观量化指标。

本研究以“代谢组学”“针灸”“acupuncture”“moxibustion”“metabolomics”等为关键词,检索 PubMed、中国知网等数据库,对 2020 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日期间国内外应用代谢组学研究针灸效应机制的文献进行多维度解析,包括研究对象、疾病研究类型、针灸干预方案、生物样本类型及代谢组学技术路径等,重点探讨疾病研究类型、样本采集策略和技术整合应用方面的特点,并探讨目前研究中存在的问题及对未来研究的展望,旨在为建立针灸代谢调控研究的标准化范式提供理论支撑,推动中医现代化研究向精准医学方向纵深发展。

1 代谢组学技术在针灸治疗疾病效应机制研究中的应用现状

本研究共检索出中文文献 149 篇、英文文献 498

篇,共计 647 篇,排除重复文献、综述、非主题相关文献等 574 篇,最终纳入 73 篇文献,其中中文文献 27 篇、英文文献 46 篇。

文献分析结果显示,近 5 年来,代谢组学技术在针灸治疗疾病效应机制研究中的应用呈现多系统探索趋势。研究领域分布显示:消化系统疾病(约 20.5%)已成为该技术应用的主要方向,重点关注针灸对肠道菌群及代谢物的分子机制解析;神经系统疾病(约 13.7%)与精神障碍疾病(约 12.3%)的研究次之,神经系统疾病聚焦针灸干预影响神经可塑性和神经递质代谢等研究内容,精神障碍疾病重点关注针灸干预对代谢通路及能量代谢的影响;女性生殖系统疾病(约 11%)和内分泌系统疾病(约 9.6%)的代谢组学研究紧随其后;此外,心血管、免疫、呼吸、运动、泌尿等系统疾病(约 17.8%)以及眼科、皮肤科等专科领域(合计 4.1%)均有相关探索性研究涌现。上述分布情况显示出代谢组学技术在针灸研究中的拓展潜力。研究对象方面,目前仍以啮齿类动物(大鼠、小鼠)模型为主,临床人体研究相对有限(约 31.5%)。

1.1 消化系统疾病中的应用

胃肠道疾病的病因病机复杂多样,近年来代谢组学在胃肠道疾病治疗评价方面的作用受到广泛关注,涉及疾病种类包括肠易激综合征(IBS)、慢性萎缩性胃炎(CAG)、胃溃疡等。

针对 IBS,付伊萌等^[13-14]发现针刺联合艾灸治疗可通过抑制炎症介质,如前列腺素 E2(PGE2)的过度产生,减轻大鼠肠道炎症和内脏高敏感性,并发现该方法可通过影响模型大鼠体内环氧合酶 2(COX2)/PGE2 和花生四烯酸代谢通路发挥作用。邱宇驰等^[15]检测出针刺干预后 IBS 模型大鼠结肠组织中肉碱 C13:0 水平、L-苯丙氨酸-L-亮氨酸等物质降低,甘油 2-磷酸等水平升高,发现针刺可通过影响肉碱稳态和氨基酸代谢,调节卟啉与叶绿素代谢通路,从而调节神经系统反应,维持血管稳态,抑制炎症反应,改善 IBS 临床症状。

在 CAG 研究中,曹佳男等^[16]、尹鸿智等^[17]分别证实针刺联合艾灸或单独针刺可调节 CAG 模型大鼠“足三里”穴区组织代谢物,使乳酸等含量回调,甜菜碱、天冬氨酸等含量下降。Liu 等^[18]对比了针刺与艾灸对胃组织代谢物的影响,推测艾灸可能主要调节大鼠体内表皮生长因子、细胞外信号调节激酶的信号通路,针刺则可能主要影响激酶信号通路,为进一步研究针灸治疗 CAG 的分子机制提供了方向。

在胃溃疡研究中,Wei 等^[19]探究麦粒灸和悬起灸对模型大鼠的影响,发现两者均能有效调节能量代谢,纠正葡萄糖、乳酸等代谢物水平;麦粒灸能上调谷氨酸、牛磺酸等神经递质浓度,恢复受损胃功能,在调节神经递质相关代谢方面效果更优,悬起灸可改善肝脂质代

谢和内皮脂肪酸转运,主要调节脂质代谢。同时,魏谷行等^[20]对模型大鼠艾灸后的血浆和胃组织进行分析,发现艾灸可降低缬氨酸、甘氨酸等浓度,促进游离氨基酸合成蛋白质,帮助细胞膜磷脂更新和完整性维护,为胃黏膜细胞的增殖和再生创造了有利条件,促进胃黏膜组织的修复。

在胃部其他疾病研究中,针对胃黏膜病变,Huang等^[21]发现电针可通过调节模型大鼠体内能量代谢、神经递质代谢、抗氧化代谢等修复胃黏膜。杨锦兰等^[22]研究发现:艾灸对胃热证和胃冷证大鼠具有双向调节作用,在胃热证中使腺苷含量下降,抑制过度活跃的新陈代谢,减少能量消耗;在胃冷证中使腺苷含量上升,增强能量代谢,提高机体的功能状态。

在克罗恩病中,何灏龙等^[23]发现艾灸能上调结肠组织中甜菜碱含量,从而调节结肠细胞能量代谢,改善因肠上皮细胞损伤导致的能量代谢障碍。在功能性便秘的研究中,鄢香芸等^[24]发现针刺能有效促进患者体内组氨酸、生物素的生成,增加抗炎细胞因子白细胞介素(IL)-10水平及改善肠道动力,从而缓解便秘。Wu等^[25]发现针刺可以调节患者的血清代谢表型,升高甘油酸和L-鸟氨酸水平,从而保护胃黏膜。马嘉泽等^[26]发现电针可以提高模型大鼠粪便中短链脂肪酸的含量,由此促进肠道功能。Xu等^[27]发现电针可提高重症急性胰腺炎模型大鼠盲肠中丁酸的水平,促进肠上皮屏障修复,从而治疗疾病。

针灸治疗消化系统疾病时,其代谢组学特征显著体现在对肠道屏障及其代谢产物的深刻调控上。上述研究揭示,针灸能系统性地改变短链脂肪酸、氨基酸、能量代谢物(如葡萄糖、乳酸)以及脂质代谢物的谱系。例如,在IBS中,针灸通过降低促炎介质和特定氨基酸水平,并调节花生四烯酸等关键代谢通路,有效缓解肠道炎症和内脏高敏感;对于CAG,针灸则侧重于回调异常的乳酸水平,改善胃组织微环境;而在胃溃疡的治疗中,不同灸法(麦粒灸与悬起灸)展现出对能量代谢和神经递质/脂质代谢的不同侧重,共同促进胃黏膜修复。这些变化共同表明,针灸可通过多靶点、多通路的代谢网络调节,恢复消化系统的稳态与功能。其应用汇总表1。

1.2 神经系统疾病中的应用 代谢异常不仅会直接影响神经元的正常功能,还可能通过免疫调控和微环境改变加剧疾病进展,深入研究这种关系,有助于开发针对神经系统疾病的新疗法。近年来,神经系统疾病中,缺血性脑卒中和神经退行性疾病是代谢组学技术应用的热点。

针对缺血性脑卒中,曹玉婷等^[28]研究经颅磁刺激(rTMS)联合针刺对缺血性脑卒中患者的影响,发现该

表1 消化系统疾病的针灸代谢组学研究应用

对象	疾病名称	治疗方式	样本名称	检测技术	发表年份
人	功能性便秘	电针	血清	GC-MS	2023 ^[25]
人	功能性便秘	针刺	粪便	LC-MS	2024 ^[24]
大鼠	功能性便秘	电针	粪便	LC-MS	2022 ^[26]
大鼠	肠易激综合征	针刺+艾灸	结肠组织	LC-MS	2024 ^[15]
大鼠	肠易激综合征	针刺+艾灸	血清	LC-MS	2023 ^[13]
大鼠	肠易激综合征	针刺+艾灸	血清	LC-MS	2023 ^[14]
大鼠	慢性萎缩性胃炎	针刺	足三里穴区组织	¹ H-NMR	2021 ^[17]
大鼠	慢性萎缩性胃炎	针刺+艾灸	足三里穴区组织	¹ H-NMR	2020 ^[16]
大鼠	慢性萎缩性胃炎	针刺+艾灸	胃组织	¹ H-NMR	2020 ^[18]
大鼠	胃溃疡	艾灸	血浆和胃组织	¹ H-NMR	2023 ^[19]
大鼠	胃溃疡	艾灸	血清和胃组织	¹ H-NMR	2021 ^[20]
大鼠	克罗恩病	艾灸	结肠组织	¹ H-NMR	2023 ^[23]
大鼠	重症急性胰腺炎	电针	盲肠内容物	GC-MS	2024 ^[27]
大鼠	胃黏膜病变	电针	大脑皮质和髓质	¹ H-NMR	2022 ^[21]
大鼠	胃热证和胃冷证	艾灸	胃组织	¹ H-NMR	2020 ^[22]

注:GC-MS为气相色谱-质谱联用技术,LC-MS为液相色谱-质谱联用技术,¹H-NMR为核磁共振氢谱技术。

治疗方法能调节患者血清代谢物如葡萄糖6-磷酸的水平,对患者的神经保护具有积极作用。陈林玲等^[29]对缺血性脑卒中患者针刺治疗后代谢物水平进行分析,结果显示针刺能够显著降低患者血清中脯氨酸、甲硫氨酸等物质的含量,同时调节溶血卵磷脂和肌醇的水平,并能纠正氨基酸代谢和磷脂代谢通路异常,帮助恢复机体的正常代谢平衡。Xian等^[10]发现针刺联合脑脉通可增高缺血性脑卒中模型大鼠血浆代谢物水平,如异黄酮类植物雌激素、葡萄糖醛酸苷等,从而减轻炎症反应和氧化应激,改善缺血性脑卒中病理状态。

在神经退行性疾病中,Hu等^[30]发现针刺可调节帕金森病小鼠脂肪酸代谢、色氨酸代谢等通路,进而治疗疾病。在神经退行性认知障碍疾病中,徐佳等^[31]发现针刺能增加痴呆模型小鼠肠道丁酸、醋酸等短链脂肪酸水平,从而改善疾病。He等^[32]发现艾灸可调节阿尔茨海默病小鼠体内氨基酸、嘧啶、烟酸和烟酰胺的生物合成,从而改善小鼠脑中能量代谢、氮和氢的代谢途径以及核酸代谢等。

针对其他神经系统疾病的应用,崔莹雪等^[33]鉴定出针刺治疗原发性失眠的机制与调节机体内5-羟色胺的水平有关。Li等^[34]发现针刺可通过调节偏头痛患者脑中星形胶质细胞的糖酵解过程,由此改善患者脑部能量代谢,从而发挥治疗作用。陈栋等^[35]证实针刺联合康复治疗可调节脑瘫患儿体内氨基酸代谢通路,尤其是下调L-组氨酸和L-瓜氨酸水平,进而改善患儿的认知功能。Li等^[36]发现艾灸治疗慢性疲劳综合征模型大鼠可调节能量代谢、胆汁酸和维生素代谢等紊乱,从

而改善疾病。

在神经系统疾病的治疗中,针灸的代谢组学效应主要聚焦于神经递质平衡和能量代谢的精细调节。针灸能够显著影响 5-羟色胺等关键神经递质及其前体氨基酸的水平,同时调控磷脂、葡萄糖、肌醇等与神经元功能密切相关的代谢物。例如,对于缺血性脑卒中,针灸通过纠正氨基酸和磷脂代谢的紊乱,减轻炎症和氧化应激,改善脑部微环境;在神经退行性疾病中,针灸则调节脂肪酸、色氨酸等代谢通路,以改善能量供应和神经递质平衡。此外,针灸还能通过调节 5-羟色胺水平改善失眠,纠正氨基酸/脂质代谢异常来缓解偏头痛,并针对脑瘫、慢性疲劳综合征等调节特定的氨基酸或能量代谢通路,展现出对神经系统多方面代谢网络的调节潜力。其应用汇总见表 2。

表 2 神经系统疾病的针灸代谢组学研究应用

对象	疾病名称	治疗方式	样本名称	检测技术	发表年份
人	缺血性脑卒中	针刺+西医治疗	血清	LC-MS	2022 ^[29]
人	缺血性脑卒中	针刺+rTMS	血清	LC-MS	2021 ^[28]
人	偏头痛	针刺	血清	LC-MS	2023 ^[34]
人	原发性失眠	针刺	尿液	LC-MS	2021 ^[33]
人	脑瘫	针刺+康复训练	血清	LC-MS	2021 ^[35]
大鼠	慢性疲劳综合征	艾灸	粪便	LC-MS	2023 ^[36]
大鼠	帕金森病	针刺	粪便	LC-MS	2024 ^[30]
大鼠	缺血性脑卒中	针刺+脑脉通	血浆	LC-MS	2023 ^[10]
小鼠	阿尔茨海默病	艾灸	尿液	LC-MS	2020 ^[32]
小鼠	痴呆	针刺	粪便	GC-MS	2022 ^[31]

注:GC-MS 为气相色谱-质谱联用技术,LC-MS 为液相色谱-质谱联用技术,rTMS 为经颅磁刺激。

1.3 精神障碍疾病中的应用 在精神障碍疾病中,抑郁症为代谢组学研究的最热点疾病。抑郁症与代谢的交互作用呈现“代谢异常-神经损伤-行为改变-代谢恶化”的恶性循环,其核心机制涉及能量代谢失衡、炎症级联反应及肠道-脑轴失调。

在以人为对象的研究中,曾锐等^[37]发现针刺联合 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)类药物治疗可通过调节苯丙氨酸代谢等,促进维生素 B6 的合成,进而提高 5-羟色胺水平,从而缓解抑郁症;同时发现该疗法可以调节三羧酸循环中柠檬酸等中间产物的代谢,为患者大脑提供足量能量支持,从而缓解抑郁症症状,从能量代谢和物质调控两个角度解释了针刺联合 SSRIs 类药物治疗抑郁症的机制。此外,敖与天等^[38]发现电针可促进抑郁症患者体内谷氨酸、 γ -氨基丁酸等物质合成,由此起到缓解抑郁的作用。

在以鼠为对象的研究中,徐雪娇等^[39-41]对针刺模型大鼠的不同穴位进行研究,发现针刺“百会”可影响大鼠脑中半胱氨酸、嘧啶等代谢通路,针刺“百会”加“四

神聪”可影响大鼠盲肠内甘氨酸、丝氨酸等代谢通路,针刺“印堂”加“百会”可调节大鼠血清中苏氨酸、天冬氨酸等代谢物水平;同时不同治疗时间均可调节氨基酸代谢,从而发挥抗抑郁作用^[42]。Duan 等^[43]发现电针可改善模型大鼠体内脂质代谢通路,由此起到抗抑郁作用。针对慢性压力抑郁症,Ma 等^[44]发现电针可升高模型大鼠体内的葡萄糖、丙氨酸水平,降低缬氨酸水平,纠正模型大鼠的糖代谢紊乱,从而治疗抑郁症。Duan 等^[45]证明穴位埋线可促进氨基酸(如亮氨酸)的合成,从而增加神经递质的产生,此外穴位埋线还可上调模型小鼠脑组织中的逆行内源性大麻素信号传导,从而缓解抑郁症。

针灸干预精神障碍疾病,特别是抑郁症,其代谢组学变化清晰地指向了神经递质合成与能量供应的改善。核心变化体现在 5-羟色胺等神经递质水平的上调,以及氨基酸代谢(如谷氨酸、甘氨酸)、能量代谢(如葡萄糖、丙氨酸)和脂质代谢的系统性调节。针灸能够激活 5-羟色胺合成相关的代谢途径,并可能通过调节三羧酸循环来提供充足的能量支持。同时,其还可纠正抑郁症患者常见的糖代谢紊乱和脂质代谢异常。上述研究提示,不同穴位的选择和针刺时机可能影响特定氨基酸代谢通路的调节效率,这为针灸治疗抑郁症的个体化方案提供了代谢层面的依据。其应用汇总见表 3。

表 3 精神障碍疾病的针灸代谢组学研究应用

对象	疾病名称	治疗方式	样本名称	检测技术	发表年份
人	抑郁症	针刺+SSRIs	血浆	LC-MS	2023 ^[37]
人	抑郁症	电针	血清	LC-MS	2024 ^[38]
大鼠	抑郁症	针刺	全脑	GC-MS	2020 ^[39]
大鼠	抑郁症	针刺	盲肠内容物	GC-MS	2020 ^[40]
大鼠	抑郁症	针刺	血清	GC-MS	2020 ^[41]
大鼠	抑郁症	针刺	血清	GC-MS	2021 ^[42]
大鼠	抑郁症	电针	血清	LC-MS	2024 ^[43]
大鼠	抑郁症	电针	血清	¹ H-NMR	2020 ^[44]
小鼠	抑郁症	穴位埋线	脑组织	LC-MS	2021 ^[45]

注:LC-MS 为液相色谱-质谱联用技术,GC-MS 为气相色谱-质谱联用技术,¹H-NMR 为核磁共振氢谱技术,SSRIs 为 5-羟色胺再摄取抑制剂。

1.4 女性生殖系统疾病中的应用 代谢组学技术在女性生殖系统疾病研究中的应用日益广泛,尤其在痛经、多囊卵巢综合征、卵巢早衰以及不孕症等领域取得了进展。

在原发性痛经研究中,Liu 等^[46]使用液相色谱-质谱联用技术(LC-MS),发现石墨烯暖宫穴位贴可上调模型大鼠子宫内维生素 B6 合成途径,缓解神经性疼痛,同时穴位贴还可增加大鼠子宫中苯酚含量,从而缓解模型大鼠子宫平滑肌的收缩,发挥镇痛作用。Wang

等^[47]利用 LC-MS 发现穴位光疗不仅可通过调节患者血浆中花生四烯酸代谢通路、减少前列腺素合成来缓解痛经,而且可同时通过增加胆绿素的产生,起到抗氧化应激作用,提示穴位治疗可对生殖系统炎症与氧化应激发挥双重调节作用。Wang 等^[48]运用 LC-MS 对痛经模型大鼠进行研究,结果显示大鼠肠道中类固醇激素生物合成、生物素代谢等通路得到显著改善。

在多囊卵巢综合征的研究中,Yang 等^[49]利用 LC-MS 发现针刺可以通过调节糖酵解中的三羧酸循环通路,来改善多囊卵巢综合征患者的代谢紊乱。Yu 等^[50]基于 LC-MS,发现穴位贴敷联合短效促性腺激素释放激素类似物(GRnH-a)治疗,可下调 DL-乳酸、苯酚水平,进而调节丙酮酸代谢、蛋白质消化吸收等通路。

在卵巢早衰的研究中,Chen 等^[51]采用核磁共振氢谱技术(¹H-NMR),观察到电针可升高模型小鼠肝脏中赖氨酸、牛磺酸等代谢物水平,并升高肾脏中乳酸、甘油的水平,由此改善肝肾的能量代谢,影响神经递质,进而调节卵巢功能。Yan 等^[52]采取 LC-MS 对卵巢早衰

模型大鼠进行分析,发现针刺可以改善胆汁分泌、类固醇激素合成、嘧啶代谢等代谢通路的生物合成。此外,在育龄妇女不孕症研究中,Xia 等^[53]运用 LC-MS 发现针刺可通过调节视黄醇、甘氨酸代谢等影响卵母细胞发育的通路,从而改善不孕症。

针灸对女性生殖系统疾病的影响,在代谢组学上表现为对类固醇激素相关代谢物、维生素及氨基酸等多重代谢网络的调节。在痛经治疗中,针灸通过调节花生四烯酸代谢(减少前列腺素生成)、胆绿素代谢(发挥抗氧化作用)及类固醇激素生物合成等通路来缓解症状。对于多囊卵巢综合征,针灸侧重于改善糖酵解、三羧酸循环等基础代谢紊乱。在卵巢早衰和不孕症中,针灸则通过调节视黄醇、甘氨酸等影响卵母细胞发育的代谢通路,以及胆汁分泌、类固醇激素合成等途径,来改善生殖内分泌环境。这些发现凸显了针灸在调节生殖系统复杂代谢网络中的独特作用。其应用汇总见表 4。

表 4 女性生殖系统疾病的针灸代谢组学研究应用

对象	疾病名称	治疗方式	样本名称	检测技术	发表年份
人	原发性痛经	LLLT	血浆	LC-MS	2023 ^[47]
人	不孕症	针刺+GRnH-a	卵泡液	LC-MS	2023 ^[53]
人	多囊卵巢综合征	针刺+Diane-35	血清	LC-MS	2023 ^[49]
人	多囊卵巢综合征	穴位贴 1+GRnH-a	卵泡液	LC-MS	2022 ^[50]
大鼠	卵巢早衰	针刺	血清	LC-MS	2024 ^[52]
大鼠	原发性痛经	穴位贴 2	粪便	LC-MS	2024 ^[48]
大鼠	原发性痛经	穴位贴 2	子宫组织	LC-MS	2024 ^[46]
小鼠	卵巢早衰	电针	肝脏和肾脏组织	¹ H-NMR	2022 ^[51]

注:LC-MS 为液相色谱-质谱联用技术,¹H-NMR 为核磁共振氢谱技术,LLLT 为穴位低水平光疗,GRnH-a 为促性腺激素释放激素激动剂,Diane-35 为炔雌醇环丙孕酮片,穴位贴 1 为自制穴位贴(成分为苍术、香附、枳实、陈皮、茯苓、大黄、厚朴、制半夏、甘草、天花粉、芥子、蜂蜜),穴位贴 2 为石墨烯暖宫穴位贴。

1.5 内分泌系统疾病中的应用 内分泌系统疾病与代谢紊乱密切相关,代谢组学技术在该领域的应用日益广泛。近年来,代谢组学技术已被广泛应用于内分泌系统疾病的机制解析与针灸干预研究,涉及肥胖、高脂血症等多种疾病类型。

在肥胖的研究中,朱露露等^[11]发现针刺能够调节牛磺酸和亚牛磺酸代谢通路,并可能通过激活三羧酸循环,从而促进能量消耗,增加脂肪氧化,由此帮助减少脂肪积累和减轻体质量。Kim 等^[54]分析肥胖患者的血清样本,发现电针可升高机体内个别肉碱的水平,如左旋肉碱及肉碱 C2、C4 等,推测针刺可能通过此途径改善肥胖。Si 等^[55]发现电针可使肥胖小鼠体内代谢物如磷脂酰胆碱、胆酸等恢复至正常水平,推测电针可通过影响甘油磷脂代谢和初级胆汁酸生物合成等代谢途径,从而改善肥胖。

在其他代谢异常相关疾病研究中,Shao 等^[56]鉴定出艾灸治疗后高脂血症患者血浆中的差异代谢物如磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺等降低,并认为其可以作为潜在的治疗靶点;同时认为艾灸控制高脂血症是通过调节机体内总胆固醇、三酰甘油水平,进而发挥治疗作用。Ding 等^[57]证实电针可通过调节代谢紊乱模型大鼠体内三羧酸循环、氨基酸代谢等,改善异常能量代谢,缓解代谢紊乱症状。屈媛媛等^[58]发现电针可使骨质疏松模型大鼠胆汁分泌代谢通路向正常组回归。连晓阳等^[59]认为针刺联合疏辛酸治疗可通过调节糖尿病周围神经病变患者体内血脂代谢中的甘油磷脂代谢,进而改善症状。

针灸治疗内分泌系统疾病时,其代谢组学变化主要围绕脂质代谢、能量代谢和氨基酸代谢的重新平衡。在肥胖和高脂血症等代谢综合征相关疾病中,针灸(包

括电针和艾灸)能够显著调节肉碱、磷脂酰胆碱、胆汁酸等脂质代谢物的水平,促进脂肪酸氧化和能量消耗。例如,针灸上调特定肉碱水平以增强脂质代谢,艾灸则降低磷脂酰胆碱等以改善血脂。此外,针灸还能调节

与骨质疏松相关的胆汁分泌代谢,以及糖尿病周围神经病变中的甘油磷脂代谢。这些变化共同指向针灸通过改善能量代谢和脂质稳态来干预内分泌紊乱的潜力。其应用汇总见表5。

表5 内分泌系统疾病的针灸代谢组学研究应用

对象	疾病名称	治疗方式	样本名称	检测技术	发表年份
人	肥胖	壮医经筋疗法	血清	¹ H-NMR	2023 ^[11]
人	肥胖	电针	粪便	LC-MS	2022 ^[55]
人	肥胖	针刺+电针	血清	—	2021 ^[54]
人	高脂血症	麦粒灸	血浆	LC-MS	2020 ^[56]
人	糖尿病周围神经病变	针刺+硫辛酸	血清	LC-MS	2024 ^[59]
大鼠	骨质疏松	电针	粪便	LC-MS	2024 ^[58]
大鼠	肥胖	电针	肝脏组织	GC-MS	2023 ^[57]

注:LC-MS为液相色谱-质谱联用技术,¹H-NMR为核磁共振氢谱技术,GC-MS为气相色谱-质谱联用技术,“—”表示文中未提供。

1.6 其他系统疾病中的应用 其他系统疾病涉及的有心血管系统、免疫系统、呼吸系统、运动系统、泌尿系统等疾病。心血管系统疾病研究中,吴欣等^[60]通过LC-MS发现,电针调节心肌缺血模型大鼠体内植物鞘胺醇等代谢物水平,并调节鞘脂代谢,从而改善心肌缺血。Yang等^[61]利用LC-MS筛选出针刺治疗高血压后的13种差异代谢物,涉及精氨酸-脯氨酸等通路,表明针刺可能通过促进一氧化氮合成而调节血管张力。Shen等^[62]采取LC-MS发现电针可降低动脉粥样硬化模型家兔体内反式不饱和脂肪酸水平,进而消除动脉粥样硬化斑块,缓解动脉粥样硬化。徐璇等^[63]通过LC-MS发现电针“内关”和“膻中”均可对慢性心力衰竭模型大鼠体内天冬氨酸、丁酸酯代谢及柠檬酸循环等生物合成通路进行改善,从而起到治疗作用。

免疫系统疾病方面,郭耀光等^[12]采用GC-MS发现,类风湿关节炎患者经针刺治疗后,丙氨酸、天冬氨酸及苯丙氨酸代谢通路相关代谢物呈现向健康组回调趋势。Miao等^[64]基于GC-MS,发现艾灸可显著降低类风湿关节炎模型大鼠心肌组织中油酸、硬脂酸、脯氨酸、异亮氨酸等代谢物,其调控效果略低于使用针刺,同时认为这些氨基酸可作为潜在的生物标志物。Chen等^[65]通过LC-MS对类风湿关节炎模型小鼠血浆进行分析,结果显示针刺“足三里”能调节小鼠血浆中花生四烯酸及磷酸戊糖代谢通路,进而缓解关节炎症。Xu等^[66]运用LC-MS发现,穴位艾灸与非穴位艾灸强直性脊柱炎模型小鼠均能调节氨基酸如牛磺酸、腺苷酸等,由此调节三羧酸循环、脂质代谢、氨基酸代谢等,从而改善软骨损伤,缓解脊柱炎症。

呼吸系统疾病方面,赵舒梅等^[67]通过LC-MS检测患者血清发现,咳喘停穴位贴敷联合西药可调节哮喘患者甘氨酸/丝氨酸及乙醛酸代谢通路,提示代谢组学对针灸复方干预的机制解析具有潜力。苟小军等^[68]基

于GC-MS,通过检测患儿尿液,揭示刺络疗法联合舒利迭缓解小儿哮喘的机制,即通过调节组氨酸代谢,减少组胺生成,从而缓解哮喘。上述为针刺治疗小儿哮喘的效应提供了分子层面的证据。

运动系统疾病方面,Chen等^[69]基于LC-MS发现,针刺可以下调椎间盘退变大鼠的髓核干细胞中L-酪氨酸、L-色氨酸等代谢物合成,增强细胞周期相关酶抑制剂的稳定性,由此抑制细胞周期并延缓髓核干细胞的衰老。Fu等^[70]采用LC-MS分析出艾灸可通过激活骨关节炎模型小鼠血清中环磷酸腺苷通路,抑制蛋白激酶A水平下降,从而缓解骨关节炎。

泌尿系统疾病方面,Zhang等^[71]利用GC-MS研究压力性尿失禁患者,发现电针可改善患者膀胱中丁酸酯代谢、三羧酸循环等代谢途径,从而治疗疾病。

在心血管、免疫、呼吸、运动、泌尿等多个系统的疾病中,针灸也展现出独特的代谢组学调节模式。心血管系统方面,针灸可调节鞘脂、谷氨酸代谢以改善心肌能量代谢,影响精氨酸-脯氨酸通路而促进一氧化氮合成。免疫系统方面,针灸能回调炎症相关氨基酸代谢,调节花生四烯酸、腺苷等通路以减轻炎症。呼吸系统方面,针灸调节甘氨酸/丝氨酸、组氨酸代谢以缓解症状。运动系统方面,针灸通过下调特定氨基酸代谢物、激活环腺苷酸通路来发挥效应。泌尿系统方面,电针可改善膀胱相关的能量代谢。这些广泛的代谢调节效应,反映了针灸作为一种整体疗法,对多系统疾病具有潜在的代谢干预价值。

1.7 其他疾病中的应用 近年来,代谢组学技术已逐步在其他疾病领域研究中得到运用,涉及的疾病包括皮肤病、肿瘤、疲劳等。

在皮肤病研究中,Du等^[72]采用LC-MS对皮肤损伤模型大鼠进行研究,发现电针可纠正脂质代谢紊乱,涉及磷脂、脂肪酰、类固醇脂质等代谢通路,从而促进皮

肤修复。Huang 等^[73]利用 ¹H-NMR 发现艾灸可通过抑制银屑病小鼠皮肤组织中葡萄糖、天冬氨酸介导的细胞过度增殖,缓解炎症损伤。癌症方面,Wan 等^[74]运用 LC-MS 证实电针可纠正三阴性乳腺癌小鼠体内的甲基乙二醛糖酵解代谢通路,由此起到抗肿瘤作用。Ke 等^[75]通过 LC-MS 进行研究,探明针刺配合硼替佐米可通过降低鸟氨酸的水平,进而提高多发性骨髓瘤模型小鼠的存活时间。

疲劳相关研究方面,Lv 等^[76]运用 LC-MS 证实,针刺可通过调节苯丙氨酸、色氨酸等合成代谢通路,改善乳腺癌相关疲劳。Song 等^[77]采用 LC-MS 对运动性疲劳大鼠肌肉组织进行检测,提示穴位埋线可降低模型大鼠血液乳酸脱氢酶水平,升高游离脂肪酸、花生四烯酸等水平,从而缓解运动性疲劳。

在眼科、脑外科等专科领域,代谢组学为理解针灸的作用机制提供了新颖的视角。例如,饶军等^[78]运用 LC-MS 明确了针刺治疗干眼症通过特异性影响眼中氨酰转运 RNA 生物合成途径,调节蛋白质合成与分泌,从而发挥对干眼症的治疗作用,这为针灸改善眼表功能提供了直接的代谢学证据。此外,林友益等^[79]采取 ¹H-NMR 对脑外伤大鼠进行研究,发现电针可通过上调氨基酸代谢通路,从而促进脑外伤大鼠苏醒。

上述研究表明,针灸能够针对特定组织或器官的精细代谢过程进行调节,为治疗局部性疾病开辟了新的思路。

2 针灸代谢组学研究中的问题

近年来,代谢组学技术凭借其整体性、动态性特征,逐渐成为解析针灸效应机制的重要工具。通过系统分析近年国内外相关研究,发现代谢组学在揭示针灸对神经-内分泌-免疫网络调控、筛选疗效生物标志物等方面展现出独特优势。然而,当前研究仍面临多重挑战,亟需通过技术创新与范式革新推动领域发展。根据对近年研究的分析,总结出以下两方面问题。

2.1 研究对象与样本采集的局限性 现有研究过度依赖啮齿类动物模型,临床人体研究仅占 31.5%。动物实验虽能控制变量,但无法完全模拟人体复杂的代谢调控网络^[80]。动物模型虽然可以提供重要的机制见解,但其结果能否适用于人类仍存在疑问。此外,现有研究中使用的动物模型种类单一,缺乏对不同物种间代谢差异的考虑,这可能限制了研究结果的普适性。例如,在涉及针灸等依赖主观感受(如“得气”)的治疗方法时,在动物模型中很难精确复制和评估这种关键的治疗状态,且动物的应激反应(如对束缚、操作的不适)难以避免,这些因素均会显著干扰实验结果,使得动物实验的结论与人体实际情况产生偏差。又如,在脂质

运输方面,小鼠主要通过高密度脂蛋白颗粒运输胆固醇,而人则主要依赖低密度脂蛋白;在糖代谢方面,小鼠中肝脏在葡萄糖处置中起主导作用,但人类中骨骼肌在葡萄糖处置中起主导作用。^[81]这进一步凸显了在人体研究中直接获取数据的必要性,而代谢组学作为一种能够全面、动态地反映人体内源性代谢物变化的技术,在深入理解人体复杂生理病理状态、评估干预措施(包括针灸等)真实效果方面,展现出不可替代的重要性,其研究结果更具直接的临床参考价值。

样本采集方面,血液、尿液等外周生物样本占主导(58.2%),而直接反映靶器官代谢变化的组织样本仅占 41.8%,且存在两大典型问题。

(1)实验样本处理流程尚未标准化。研究样本的质控对针灸代谢组学研究的影响是最为根本、直接的^[82]。代谢组学本身的结果受样本处理步骤的影响较大,一些实验缺乏对检测样本如血液、粪便等的采集和处理的详细阐述^[40, 62]。尤其有的实验缺少说明样本在处理(如离心)中使用的温度,是否采取了合适的温度以避免代谢物在处理过程中发生降解或变化^[65]。同时样本采集要求中缺乏标准化采集时间窗口设定,或缺乏具体详细的采集时间点描述,导致代谢时序变化规律难以捕捉^[29, 33, 67]。此外,仪器使用方面存在问题。一些实验仅列出仪器品牌及大致类型,却未给出确切的关键参数。仪器参数对代谢物的分离至关重要。缺失明确的实验参数,造成对实验数据的可靠性难以评估,同时导致实验的可重复性降低,其他研究者难以依据现有文献复现实验结果^[13, 20, 80]。

(2)特异性样本选择失当。在样本选择之初,中医的整体观便提供了独特的视角。中医认为人体是一个有机的整体,局部病变往往是全身失调在局部的表现,疾病的发生、发展也与环境、情志、生活方式等密切相关。因此,明确研究目的时,不仅要考虑西医定义的疾病本身(如发现生物标志物、研究病理机制、评估药物疗效),还应思考该疾病在中医理论中属于何种“证候”(如气虚、血瘀、湿热等),以及其背后反映的整体失衡状态。这直接决定了样本选择不能仅仅局限于病灶局部,而应考虑能反映全身气血、阴阳、脏腑功能的样本。根据研究目的确定具体的检测目标,如检测某种代谢物、代谢途径或代谢网络的变化,这将有助于选择合适的样本类型和检测方法。很多疾病中使用的样本与疾病本身关系并不密切,并不能代表疾病的代谢变化。如神经系统依赖粪便、血清等非神经组织样本,难以直接反映脑区代谢变化。样本选择不当,可能导致错误的代谢物特征被归因于特定疾病,产生误导性的生物标志物和代谢通路分析结果。基于不合适样本的研究可能开发出无效或误导性的生物标志物,这会影响疾

病的早期诊断和个性化治疗。如儿科哮喘研究使用尿液检测,未能精准捕捉气道炎症相关的代谢标志物,中医认为哮喘多与“肺”“脾”“肾”三脏功能失调,以及“痰饮”内生有关,常涉及气滞、血瘀、寒热错杂等复杂证候;若仅使用尿液检测^[68],虽然尿液在中医属津液代谢,能反映部分肾与膀胱功能,但可能难以精准捕捉气道炎症(中医的“肺失宣降”“痰阻气道”)以及全身性免疫失衡、脾胃运化功能(影响气血生化之源)相关的更全面的代谢标志物,这便偏离了中医从整体出发理解哮喘的思路。又以骨质疏松为例^[58],中医理论认为其核心病理并非仅仅是西医所描述的骨吸收与骨形成失衡,更深层次地关联到“肾主骨”“脾主运化”(影响气血生化与精微物质输布)与“肝主筋”(与骨骼连接)等功能失调;骨密度变化虽然主要由成骨细胞与破骨细胞的活性平衡、钙磷代谢、激素水平等因素决定,但中医认为这些物质代谢的平衡依赖于肾精的充盈、脾胃运化的正常、气血的畅通,若研究仅采用粪便样本分析肠道菌群,这在中医看来,虽然肠道功能与“脾胃”密切相关,粪便能反映脾胃运化及肠道功能状态,但这仅仅是整体失调的一个侧面。粪便样本通常反映消化系统、肠道微生物群或其他相关代谢,而不是直接、全面地反映骨骼的健康状况及其与肾、肝、脾等脏腑功能的整体联系。在代谢途径上,粪便样本的代谢物主要来自肠道,缺乏与骨质疏松骨代谢相关的直接信息,忽略了骨质形成与血液中钙、磷等物质的直接关联,更忽略了肾精、脾气、肝血等中医概念的物质基础变化。此类偏差可能导致关键代谢通路被忽视,误将肠道菌群变化这一局部现象归因于疾病核心机制,影响生物标志物的临床转化价值。

2.2 代谢组学技术路径与数据结果分析运用的瓶颈 纵观近年的研究,代谢组学技术选择呈现碎片化特征:GC-MS 占 16.44%,LC-MS 占 64.38%,核磁共振(NMR)占 19.18%。以上几种常用的检测技术原理各不相同,其优势与局限性也各具特点:GC-MS 通过气化样品分离并以质谱分析,灵敏度高,适合小分子代谢物,但需衍生化且不适用大分子或热不稳定物质;LC-MS 在液相色谱分离后质谱分析,检测范围广、速度快、灵敏度高,适合复杂混合物及难气化、热不稳定物质,但存在基质效应且设备成本高等问题;NMR 基于原子核磁共振,可实现绝对定量,非破坏性,样品可回收,适合高丰度代谢物,但灵敏度低、检测种类有限且成本高。^[83]所以,不同平台检测灵敏度差异导致代谢物覆盖度参差不齐(GC-MS 可检测 300 至 500 种代谢物,LC-MS 可达 1 000 种以上)^[84-85],研究人员要根据具体的研究需求和样品特性来选择最合适的技术。

代谢组学数据具有高度复杂性,包含大量变量和

复杂关系,传统的统计分析方法难以有效处理。首先,目前统计分析多停留在主成分分析和偏最小二乘判别分析阶段,对深度学习等新型算法的应用不足,限制了对高维代谢数据的深度挖掘。其次,现有研究多局限于代谢通路富集分析,对关键代谢节点的功能验证率不足,这会导致对代谢变化及其生物学机制的理解不够深入,无法有效识别潜在的治疗靶点,同时会导致临床应用的受限。此外,仅少数的研究整合蛋白质组或转录组数据,难以建立“针刺刺激-代谢响应-基因表达调控”的完整证据链。由于针灸效应的多靶点、多层次特性,如何从复杂的代谢组数据中提取有意义的信息,仍然是一个亟待解决的问题。

代谢组学技术在针灸研究的运用方面,现有的研究大多聚焦于比较针灸干预前后受试者或动物模型的代谢谱差异,这种“终点式”的研究模式,虽然能观察到针灸干预后产生的“果”,即代谢物的变化,但无法捕捉针灸效应从启动、发展到最终显现的动态过程。针灸的疗效并非瞬时产生,而是涉及一系列复杂的生物化学反应和信号转导,目前利用代谢组学进行多时间点、连续性的动态监测研究相对较少。这导致我们对于针灸效应如何随时间演变、关键代谢转折点出现在何时以及不同阶段主导的代谢通路有何不同等关键问题,缺乏清晰的认识。对动态过程的研究不足,是限制我们全面理解针灸作用机制的一大瓶颈。

3 针灸代谢组学研究的展望

基于以上问题,我们提出有利于针灸代谢组学研究的以下建议。

(1)建立标准化的实验流程。针灸代谢组学研究应在实验设计、样本采集、数据分析等方面建立统一的标准化流程。例如,相同疾病研究应列出优先建议选择的样本采集类型,对不同样本采集时间的选择应建立规范标准,对不同组织采集量的要求、采集部位的要求、样本的处理与储存方法等方面进行标准化。通过建立标准化的实验流程,可以提高研究结果的可靠性和可重复性,为不同研究之间的比较和整合提供基础。

(2)优化代谢组学研究技术和分析方法。针对现有技术的局限性,应不断优化和完善代谢组学研究技术,采用多种代谢组学技术配合检测。此外,结合多组学数据(如基因组学、转录组学、蛋白质组学等)进行综合分析,可以更全面地揭示针灸的作用机制。随着代谢组学技术的不断发展,数据量和复杂性不断增加,传统的统计分析方法已难以满足需求。未来研究需要发展先进的数据分析方法,如人工智能技术(机器学习等),以便从复杂的代谢组数据中提取有意义的信息。

此外,需要进一步考虑整合针灸代谢研究数据,构建包含代谢物-通路-疾病关联关系的知识库。

4 结论

代谢组学技术为针灸研究注入了关键性的变革动力,其核心价值在于其高度契合针灸研究需求,以系统生物学的视角深度解析针灸对机体复杂代谢网络的精细调控,这直指针灸现代化进程中的两大核心瓶颈——机制阐释的模糊性与疗效评价的主观性。代谢组学技术不仅为针灸疗效的客观化提供了坚实的生物学基础,更是将针灸研究精准地锚定在向精准医学纵深发展的战略轨道上。尽管当前研究在样本代表性、方法学标准化及数据深度挖掘等方面仍面临挑战,但这恰是未来突破的关键所在。实现针灸代谢调控机制的系统解析,关键在于构建一套严谨、可重复、跨学科的标准化研究范式,并积极拥抱多组学融合、人工智能等前沿技术。进一步优化代谢组学的研究路径,有望推动针灸现代化取得实质性进展,使其中蕴含的东方智慧得以在当代科学语境下焕发新生,促进针灸的现代化和国际化发展,为中医现代化研究向精准医学方向纵深发展铺就更坚实的道路。

参考文献:

- [1] 邱曼丽,袁旭,陶杰,等. 针灸干预机体亚健康症状的运用与思考[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(3): 6-9.
- [2] 李沛琦,李凡莲,蔡飞鸿,等. 世界针灸学会联合会标准《针灸技术操作规范:电针》诠释与研制体会[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(11): 2-6.
- [3] 宿杨帅,景向红. 穴位——针灸国际研究的焦点与分歧[J]. 针刺研究, 2025, 50(5): 519-525.
- [4] 方智婷,陈艳焦,徐玉东,等. 论针灸医学的传承、挑战及创新发展[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(6): 3-6.
- [5] 马宁,刘佳惠,赵玮滢,等. 基于代谢组学技术的针灸效应机制研究进展及展望[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(12): 87-90.
- [6] LINDE K, STRENG A, JURGENS S, et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2005, 293(17): 2118-2125.
- [7] 蔡娟,张欣,纪军. 针灸治疗慢性荨麻疹疗效评定方法探析[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(11): 62-65.
- [8] NICHOLSON J K, LINDON J C, HOLMES E. Metabonomics: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. Xenobiotica, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [9] 王敏君,刘磊,胡玲,等. 基于代谢组学技术的针灸效应机制研究进展[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(5): 643-646.
- [10] 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 acupuncture and NaoMaiTong on ischemic stroke[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115281.
- [11] 朱露露,孙梅梅,陈思雨,等. 基于¹H NMR代谢组学技术研究壮医经筋疗法治疗单纯性肥胖的作用[J]. 针灸临床杂志, 2023, 39(6): 7-16.
- [12] 郭耀光,孙光伟,杨玲,等. 基于GC-MS的针刺治疗类风湿性关节炎的代谢组学研究[J]. 针刺研究, 2021, 46(2): 145-151.
- [13] 付伊萌,吴松,卢威,等. 标本配穴针灸干预COX2/PGE2信号通路改善腹泻型肠易激综合征大鼠内脏高敏感性[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(8): 2030-2034.
- [14] 付伊萌,梁凤霞,李佳,等. 基于TM广靶代谢组学探讨标本配穴针灸对肠易激综合征大鼠代谢模式的影响[J]. 针刺研究, 2023, 48(4): 339-346, 352.
- [15] 邱宇驰,韩红伟,张家玮,等. 基于代谢组学技术探究针灸抑制腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠道炎症反应的作用机制[J]. 环球中医药, 2024, 17(3): 384-392.
- [16] 曹佳男,钟欢,刘密,等. 温针灸对慢性萎缩性胃炎大鼠局部穴位组织代谢的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(9): 1054-1059.
- [17] 尹鸿智,钟欢,刘倩,等. 基于代谢组学技术探讨针刺对CAG大鼠足三里局部穴位组织代谢的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 1001-1004.
- [18] LIU M, SHEN J, LIU C, et al. Effects of moxibustion and acupuncture at Zusanli (ST 36) and Zhongwan (CV 12) on chronic atrophic gastritis in rats[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(5): 827-835.
- [19] WEI G, XIE Y, PEI M, et al. A comparative metabolomics study between grain-sized moxibustion and suspended moxibustion on rats with gastric ulcers[J]. Heliyon, 2023, 9(8): e19108.
- [20] 魏谷行,杨宗保,谢宇锋,等. 基于核磁共振氢谱技术评估精灸对胃溃疡大鼠代谢的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(10): 829-836, 850.
- [21] HUANG M, PENG Y, HE Q, et al. NMR-based metabolomics reveals the dynamic effect of electro-acupuncture on central nervous system in gastric mucosal lesions (GML) rats[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 37.
- [22] 杨锦兰,蔡润钿,余云进,等. 基于核磁共振氢谱技术研究艾灸对胃热证、胃寒证大鼠胃组织代谢的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(6): 446-453.
- [23] 何灏龙,张国山,肖山峰,等. 艾灸“天枢”“上巨虚”对克罗恩病大鼠结肠代谢物及炎性因子的影响[J]. 针刺研究, 2023, 48(8): 736-745.
- [24] 鄢香芸,姚俊鹏,李艳秋,等. 针刺对功能性便秘患者粪便代谢组学和血清炎症因子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(5): 2685-2691.
- [25] WU X, ZHOU Y, CHEN G, et al. Effect of electroacupuncture with different current intensities on the serum metabolomics of functional constipation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2023, 2023: 9693390.
- [26] 马嘉泽,陈鹏,张加敏,等. 电针“中髌”“下髌”对慢传输型便秘大鼠结肠5-羟色胺信号系统及粪便短链脂肪酸的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47(12): 1101-1106, 1112.
- [27] XU H, WEN Q, HU H, et al. Electroacupuncture at ST36 modulates the intestinal microecology and may help repair the intestinal barrier in the rat model of severe acute pancreatitis[J]. Microb Biotechnol, 2024, 17(2): e14401.
- [28] 曹玉婷,杨娅婕,赵宁. 经颅磁刺激联合针刺对缺血性卒中患者的血清代谢组学调节作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化,

- 2021, 23(11): 4327-4337.
- [29] 陈林玲, 杨丽红, 韩佳炜, 等. 针刺对急性基底节区脑梗死患者血清代谢组学研究[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(7): 160-164.
- [30] HU X M, SONG L Z, ZHANG Z Z, et al. Electroacupuncture at ST25 corrected gut microbial dysbiosis and SNpc lipid peroxidation in Parkinson's disease rats[J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1358525.
- [31] 徐佳, 陈奥, 史珊怡, 等. “原络通经”针法调节痴呆小鼠肠道菌群微生态及肠道 SCFA 代谢的机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(9): 161-166.
- [32] HE R, LIU J, HUANG C, et al. A urinary metabolomics analysis based on UPLC-MS and effects of moxibustion in APP/PS1 mice[J]. Curr Alzheimer Res, 2020, 17(8): 753-765.
- [33] 崔莹雪, 敖与天, 孙敬青. 针刺改善原发性失眠代谢组学研究[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(8): 1593-1597.
- [34] LI C, LI X, HE K, et al. Discovery of the mechanisms of acupuncture in the treatment of migraine based on functional magnetic resonance imaging and omics[J]. Front Med, 2023, 17(5): 993-1005.
- [35] 陈栋, 鲍超, 原萌谦, 等. 针刺联合康复训练对脑瘫儿童认知功能及氨基酸代谢的影响[J]. 中国针灸, 2021, 41(10): 1095-1102.
- [36] LI C R, YANG Y, FENG C W, et al. Integrated 'omics analysis for the gut microbiota response to moxibustion in a rat model of chronic fatigue syndrome[J]. J Tradit Chin Med, 2023, 43(6): 1176-1189.
- [37] 曾锐, 康冬妮, 王省, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 代谢组学分析针刺对抑郁症患者血浆代谢物变化的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(5): 411-419.
- [38] 敖与天, 董凯强, 王文博, 等. 基于代谢组学探讨“醒神解郁”法电针对抑郁症患者血清代谢物的影响[J]. 针刺研究, 2024, 49(11): 1181-1189.
- [39] 徐雪娇, 范文栋, 齐子棠, 等. 针刺百会穴对慢性不可预见性温和应激大鼠糖水消耗和脑代谢组学的影响[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(6): 66-70.
- [40] 徐雪娇, 李天英, 汤思乔, 等. 针刺对慢性温和刺激大鼠粪便代谢的影响[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(7): 55-59.
- [41] 徐雪娇, 李天英, 田家华, 等. 针刺治疗对 CUMS 抑郁大鼠行为和血清代谢组学的影响[J]. 中医药学报, 2020, 48(7): 58-62.
- [42] 徐雪娇, 李天英, 李欣, 等. 针刺治疗慢性不可预见性温和应激大鼠多时间点血清代谢组学的变化[J]. 针灸临床杂志, 2021, 37(2): 61-67.
- [43] DUAN D M, WANG Y C, HU X, et al. Effects of regulating gut microbiota by electroacupuncture in the chronic unpredictable mild stress rat model[J]. Neuroscience, 2024, 557: 24-36.
- [44] MA F Q, SUN C J, WEI J J, et al. Electro-acupuncture regulates glucose metabolism in chronic stress model rats[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 11281.
- [45] DUAN L, QIU W, BAI G, et al. Metabolomics analysis on mice with depression ameliorated by acupoint catgut embedding [J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 703516.
- [46] LIU W, ZHANG T, HU Z, et al. Metabolomics study of graphene nuangong acupoint plaster for primary dysmenorrhea [J]. Heliyon, 2024, 10(3): e25268.
- [47] WANG H, ZHU S, DING X, et al. Metabolomic study combined with the low-level light therapy of Chinese acupuncture points and combined oral contraceptives in treatment of primary dysmenorrhea: A prospective, multicenter, randomized controlled study[J]. Heliyon, 2023, 9(3): e13821.
- [48] WANG L, LI T, CAO W X, et al. To explore the mechanism of acupoint application in the treatment of primary dysmenorrhea by 16S rDNA sequencing and metabolomics[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1397402.
- [49] YANG N, MA K, LIU W, et al. Serum metabolomics probes the molecular mechanism of action of acupuncture on metabolic pathways related to glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome-related obesity [J]. Biomed Chromatogr, 2023, 37(10): e5710.
- [50] YU L, XIA Q, SUN Z, et al. Efficacy of acupoint application on *in vitro* fertilization outcome in patients with polycystic ovary syndrome: A UHPLC-MS-based metabolomic study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 9568417.
- [51] CHEN M, HE Q D, GUO J J, et al. Electro-acupuncture regulates metabolic disorders of the liver and kidney in premature ovarian failure mice[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 882214.
- [52] YAN J, FENG H M, FANG Q, et al. Effect on serum metabolomics of rats with premature ovarian insufficiency by Zhibian (BL54) through Shuidao (ST28) acupuncture[J]. J Tradit Chin Med, 2024, 44(4): 722-733.
- [53] XIA Q, YU L, SONG J, et al. The role of acupuncture in women with advanced reproductive age undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer: A randomized controlled trial and follicular fluid metabolomics study [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(36): e34768.
- [54] KIM K W, SHIN W C, CHOI M S, et al. Effects of acupuncture on anthropometric and serum metabolic parameters in premenopausal overweight and obese women: a randomized, patient- and assessor-blind, sham-controlled clinical trial [J]. Acupunct Med, 2021, 39(1): 30-40.
- [55] SI Y C, REN C C, ZHANG E W, et al. Integrative analysis of the gut microbiota and metabolome in obese mice with electroacupuncture by 16S rRNA gene sequencing and HPLC-MS-based metabolic profiling [J]. Am J Chin Med, 2022, 50(3): 673-690.
- [56] SHAO Q, CHENG J, LI Y, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry-based plasma metabolomics study of the effects of moxibustion with seed-sized moxa cone on hyperlipidemia [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 1231357.
- [57] DING L, TENG R, ZHU Y, et al. Electroacupuncture treatment ameliorates metabolic disorders in obese ZDF rats by regulating liver energy metabolism and gut microbiota [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1207574.
- [58] 屈媛媛, 杨添淞, 冯楚文, 等. 基于代谢组学探究电针干预去势大鼠骨质疏松的起效机制研究[J]. 针灸临床杂志, 2024, 40(4): 73-81.
- [59] 连晓阳, 王鸣, 原萌谦, 等. 针药结合治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效及对血清脂质代谢的影响[J]. 中国针灸, 2024, 44(5): 503-512.
- [60] 吴欣, 吴生兵, 左海燕, 等. 基于代谢组学探讨前额叶皮质参与针刺抗心肌缺血的相关分子机制[J]. 针刺研究, 2022, 47(11): 962-968.
- [61] YANG K, ZHANG P, LV T, et al. Acupuncture at Taichong and Zusanli points exerts hypotensive effect in spontaneously hypertensive

- rats by metabolomic analysis [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2022, 1207: 123352.
- [62] SHEN Y, CHENG Z D, CHEN Y G, et al. Electroacupuncture inhibits atherosclerosis through regulating intestinal flora and host metabolites in rabbit [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 5790275.
- [63] 徐璇, 丁攀婷, 周竞颖, 等. 基于代谢组学探讨电针“内关”和“膻中”对慢性心力衰竭大鼠作用机制差异 [C]//中国针灸学会. 2024 中国针灸学会年会论文集. 天津: 中国针灸学会, 2024: 14.
- [64] MIAO W, YAN Z, HUI Z, et al. Moxibustion enables protective effects on rheumatoid arthritis-induced myocardial injury transforming growth factor $\beta 1$ signaling and metabolic reprogramming [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(6): 1190-1199.
- [65] CHEN Z, WANG X, DU S, et al. Acupuncture at the Zusanli acupoint can reduce the inflammatory response in AIA mice by regulating the arachidonic acid and pentose phosphate pathways [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2024, 1247: 124307.
- [66] XU X, SHI Y N, WANG R Y, et al. Metabolomic analysis of biochemical changes in the tissue and urine of proteoglycan-induced spondylitis in mice after treatment with moxibustion [J]. *Integr Med Res*, 2021, 10(1): 100428.
- [67] 赵舒梅, 龚晓燕, 胡骏, 等. 基于血清代谢组学与网络药理学研究哮喘停穴位贴敷治疗哮喘的效应物质与作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(24): 6780-6793.
- [68] 苟小军, 刘华, 姚俊丽, 等. 刺络联合舒利迭吸入疗法防治小儿哮喘的疗效观察 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(6): 861-868.
- [69] CHEN Q, YANG Q, PAN C, et al. Quiescence preconditioned nucleus pulposus stem cells alleviate intervertebral disc degeneration by enhancing cell survival via adaptive metabolism pattern in rats [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1073238.
- [70] FU L, DUAN H, CAI Y, et al. Moxibustion ameliorates osteoarthritis by regulating gut microbiota via impacting cAMP-related signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116031.
- [71] ZHANG Z, YANG M, YIN A, et al. Serum metabolomics reveals the effect of electroacupuncture on urinary leakage in women with stress urinary incontinence [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 190: 113513.
- [72] DU W, WANG Z, DONG Y, et al. Electroacupuncture promotes skin wound repair by improving lipid metabolism and inhibiting ferroptosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(16): 2308-2320.
- [73] HUANG F, ZHANG T, LI B, et al. NMR-based metabolomic analysis for the effects of moxibustion on imiquimod-induced psoriatic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115626.
- [74] WAN Y X, QI X W, LIAN Y Y, et al. Electroacupuncture facilitates vascular normalization by inhibiting Glyoxalase1 in endothelial cells to attenuate glycolysis and angiogenesis in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, 598: 217094.
- [75] KE M, QIAN J, HAO F, et al. Acupuncture synergized with bortezomib improves survival of multiple myeloma mice via decreasing metabolic ornithine [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 779562.
- [76] LV Z, LIU R, SU K, et al. Acupuncture ameliorates breast cancer-related fatigue by regulating the gut microbiota-gut-brain axis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 921119.
- [77] SONG Y, SHI X, GAO Z, et al. Acupoint catgut embedding improves lipid metabolism in exercise-induced fatigue rats via the PPAR signaling pathway [J]. *Animals (Basel)*, 2023, 13(4): 558.
- [78] 饶军, 刘铄川, 张林锋, 等. 针灸治疗干眼的代谢组学分析 [J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(3): 389-397.
- [79] 林友益, 何毅琪, 欧阳玉洁, 等. 基于非靶向代谢组学研究前额叶皮质参与电针促醒的相关作用机制 [J]. *针灸临床杂志*, 2024, 40(12): 55-62.
- [80] WONG S K, CHIN K Y, SUHAIMI F H, et al. Animal models of metabolic syndrome: a review [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2016, 13: 65.
- [81] FAROOQI I S, XU Y. Translational potential of mouse models of human metabolic disease [J]. *Cell*, 2024, 187(16): 4129-4143.
- [82] BROECKLING C D, BEGER R D, CHENG L L, et al. Current practices in LC-MS untargeted metabolomics: A scoping review on the use of pooled quality control samples [J]. *Anal Chem*, 2023, 95(51): 18645-18654.
- [83] 邓淑芳, 吴巧凤, 杨明晓, 等. 代谢组学技术及其在针灸关键科学问题研究中的应用 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(4): 472-476.
- [84] GARCIA A, BARBAS C. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)-based metabolomics [J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 708: 191-204.
- [85] ARTATI A, PREHN C, ADAMSKI J. LC-MS/MS-Based Metabolomics for Cell Cultures [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1994: 119-130.

编辑: 黄博韬

收稿日期: 2025-06-12