

# 中医的辨证论治与肿瘤的代谢组学

刘杨青, 邹 玺

**[摘要]** 代谢组学是通过研究机体受外界影响后其内在环境代谢产物的变化来研究生物体系的代谢通路的一种技术,可以对生物机体内或者是细胞中所有低分子量代谢物进行定性、定量分析。代谢产物的变化能够体现细胞或组织对外来刺激或基因改变的应答规律,从而找到疾病及药物作用在体内的变化规律。辨证论治是中医诊治疾病的基本原则,整体化及个体化治疗是其精髓,这与代谢组学的研究本质相通,掌握他们之间的关系有助于更好的建立临床思维。

**[关键词]** 辨证论治;肿瘤;代谢组学

**[中图分类号]** R273

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 2095-3097(2019)03-0189-03

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2019.03.016

## Discussion of metabolomics and the treatment based on syndrome differentiation in tumor therapy

LIU Yangqing<sup>1</sup>, ZOU Xi<sup>2</sup>

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210023, China;

2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210029, China)

**[Abstract]** Metabolomics is a technology studying the metabolic pathways of biological system through changes of body metabolic product with the influence by the outside world and its internal environment changes. It can analysis all the low molecular weight metabolites with qualitative and quantitative of biological organism or cell. The changes of metabolites can reflect the response laws of cells or tissues to external stimuli or gene changes, thus we can find out the rules of diseases and drugs in the body. Treatment based on syndrome differentiation is the basic principles for Traditional Chinese Medicine to understand and treat disease. Integrated and individualized treatment is the essence. The essence of the two is the same. We can build a better clinical thinking by grasping the relationship between them.

**[Key words]** Treatment based on syndrome differentiation; Cancer; Metabolomics

代谢组学是研究代谢组——在某一时刻细胞内所有代谢物的集合——的一门学科<sup>[1]</sup>。其焦点在于机体代谢过程中小分子物质的变化,包括糖类、脂质、氨基酸、维生素等初生代谢产物,以及黄酮类、生物碱、酚类等次生代谢产物,这些小分子的变化能够体现细胞或组织对外来刺激或基因改变的应答规律<sup>[2]</sup>。生命的存在就会伴随着代谢过程的发生,而代谢过程中产生的各种小分子物质是我们了解生命变化的重要媒介,代谢组学作为一种研究工具可以很直接而且很快速的使我们检测出这些媒介的动态变化,从而更好的解释疾病作用于人体的生理病理的变化,有助于疾病的诊断和发病机制的研究。目

前已经被成熟的应用到了肿瘤、心脏病、糖尿病等重大疾病研究当中<sup>[3]</sup>。

辨证论治是中医诊治疾病的核心原则,是通过望闻问切四诊后对疾病发展的整体认识,其包括辨证和论治两个过程,据四诊所收集的资料,分析综合辨别疾病的病因、性质、部位以及正邪之间的关系,从而全面、深刻、正确的揭示疾病的本质,确定相应的治疗方法。所有影响机体的因素均可反映在代谢组中,基因、环境、营养、药物和时间、年龄等都可影响代谢组的表达<sup>[4]</sup>,它通过代谢产物的变化实时监测由外源性因素引起的机体内在产物和功能的变化,其整体性、动态性、即刻性的特点与中医辨证施治有明显的共性,反映人体内环境致病因子作用后的反应与变化,表达整体过程中某一阶段病理变化的本质和发展趋势<sup>[5]</sup>。中医治疗历来以各家经验为主,缺乏确切的循证医学证据和统一客观的标准而在国际化道路上举步维艰。作为基因组学、蛋白

**[基金项目]** 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2015090);江苏省临床医学科技专项(BL2014100)

**[作者单位]** 210023 江苏 南京,南京中医药大学(刘杨青);210029 江苏 南京,南京中医药大学附属医院(邹 玺)

**[通讯作者]** 邹 玺, E-mail: zxyery@126.com

组学后的新的研究方法,代谢组学适合于中医中药多靶点、多系统的整体研究。

## 1 代谢组学

代谢组学的研究对象多相对复杂,生物样品预处理应该根据生物样本、检测技术的不同选择不同的提取方法<sup>[6]</sup>,需要通过各种分析手段来检测所采集的标本中代谢物。由于生物样本中代谢产物相当复杂,单一的分析技术难以满足研究的需求,因此,分析技术也变得越来越完善,以满足代谢组学研究的要求<sup>[6]</sup>。分子技术主要包括核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、质谱(mass spectrometry, MS)以及各种与MS联用的多种分析技术<sup>[5]</sup>。通过各种分析检测技术采集到样品的大量的原始信息,解释其代谢组的意义需要转化可分析的实验数据。经过数据的预处理,将原始图谱数据经过计算机软件的处理转变成可计算的数据;然后对数据进行模式识别,筛选最能反映代谢物变化的主要成分以及代谢物鉴定,需要运用不同数据处理方法,最终找到代谢物来寻找生物标志物<sup>[7]</sup>,并加以分析阐述机体在内、外因素作用下代谢物改变的机制。

代谢组学在各个领域应用的日益增多,其分析技术得到逐步改进,主要包括NMR、MS以及各种分析技术与MS相结合。目前常用的有气相色谱-质谱、液相色谱-质谱和毛细管电泳-质谱联用等。需使用专业的数据分析平台对代谢组学试验取得的数据进行转换、整理、统计和结果分析,在此期间将使用一系列统计分析方法,主要包括2种类型:非监督学习方法和监督学习方法;前者主要有主成分分析、自组织映射图、非线性映射等;后者主要有偏最小二乘法、偏最小二乘法-显著性分析联合法、显著性分析、判别函数分析等。目前主成分分析、显著性分析、偏最小二乘法-显著性分析联合更常用于代谢组学分析。

## 2 代谢组学在中医肿瘤研究中的应用

2.1 代谢组学在肺癌证候研究中的应用 周贤梅和尤寅骏<sup>[8]</sup>将入组21例痰湿蕴肺组、21例气阴两虚组、20例健康对照组利用气相色谱-质谱技术分析肺癌痰湿蕴肺证和气阴两虚证患者的呼出气冷凝液代谢产物,发现痰湿蕴肺组与气阴两虚组的代谢产物有明显区分,3-氨基-2-苯甲酰基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩为痰湿蕴肺组特有代谢物,而1-(苯基磺酰基)吡咯为气阴两虚组特有代谢物。结果表

明,代谢组学研究方法有可能成为诊断不同中医证型的肺癌的临床客观化指标,表明了中医证型肺癌科学客观化的可行性。

2.2 代谢组学在胃癌证候研究中的应用 谷建钟等<sup>[9]</sup>采用气相色谱-质谱联用技术对25例健康对照组、25例胃癌术前肝胃不和证组和25例胃癌根治术后患者的血清进行代谢组学检测,应用主成分分析法和偏最小二乘判别分析法分析发现,胃癌术前肝胃不和证组与健康对照组比较有5种代谢化合物表达上调和8种代谢化合物表达下调,上调者为2-氨基丁酸、乳酸、亮氨酸、脯氨酸和乙醇胺,下调者为甘氨酸、葡萄糖、苯甲酸、棕榈酸、反式油酸甲酯、硬脂酸、花生四烯酸、胆固醇。结果显示,与健康对照组比较,胃癌根治术前肝胃不和证患者的血清代谢化合物存在差异,分析其变化原因可考虑为肿瘤组织中糖酵解增强,葡萄糖消耗所致,这种差异性具有诊断和阐述中医证候本质的潜在可能。

2.3 代谢组学在大肠癌证候研究中的应用 马乃霞<sup>[10]</sup>运用高效液相色谱-质谱技术为平台,利用单维数据分析了肠癌偏实证与偏虚证患者之间的差异性代谢物,结果显示两组之间可鉴定出6种代谢物,偏实证组中异亮氨酸、天冬氨酸、牛磺酸含量上升,而偏虚证组中丙酮、乙酰乙酸、阿洛酮糖含量较高。表明两种证型的分布有一定分离趋势,可能与肿瘤有氧糖酵解、谷氨酰胺代谢旁路相关。蒋鑫超<sup>[11]</sup>基于偏最小二乘法-显著性分析联合法得到得分图及相应的S-plot图,利用得分图分析大肠癌脾虚湿郁证的肿瘤标志物(如血浆中的甘氨酸、L-丝氨酸、胆碱、精氨酸、柠檬酸;尿液中的丙氨酸、柠檬酸、苯乙酰基谷氨酰胺等),发现三羧酸循环及色氨酸的代谢通路发生了变化,其结果可为中医辨证分型提供依据。

2.4 代谢组学在肝癌证候研究中的应用 刘雅荣<sup>[12]</sup>基于NMR技术将肝癌患者中脾虚湿盛证组与健康人组的血浆谱进行了模式识别分析,结果表明,肝癌脾虚湿盛证和非脾虚湿盛证的血浆代谢物含量差异显著,脾虚湿盛证肝癌可能的代谢产物的标志物是亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、甘氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、肌酸、肌酸酐、乳酸、丙酮、 $\beta$ -葡萄糖、 $\alpha$ -葡萄糖、不饱和脂类等化合物。表明肝癌患者体内的糖类、脂肪和氨基酸的代谢均出现异常。另有陈群伟<sup>[13]</sup>应用基于核磁共振波谱技术对原发性肝癌患者的阳虚证和非阳虚证各21例进行分析,发现6种差异性代谢物(异

亮氨酸、脂类、极低密度脂蛋白/低密度脂蛋白、葡萄糖/糖类、乳酸、胆碱)作为肝癌阳虚证潜在的生物标志物。

2.5 代谢组学在不同肿瘤“异病同证”证候研究中的应用 魏滨等<sup>[14]</sup>运用代谢组学气相色谱-质谱联用技术检测,采用主成分分析方法寻找大肠癌和肝癌术后肝肾阴虚证、脾虚证和湿热证“异病同证”的血浆共同代谢物,结果表明,在大肠癌和肝癌术后分型中:肝肾阴虚证的共同代谢物是甘氨酸,尿素,色氨酸和丙氨酸;脾虚证的共同代谢物是甘氨酸,尿素,色氨酸、葡萄糖、赖氨酸和肌醇;湿热证的共同代谢物是甘氨酸、尿素、色氨酸、葡萄糖、丙酸、甘露醇、山梨醇和赖氨酸,发现其主要以影响氨基酸的降解、糖类物质分解和供能过程为主要特征。

### 3 展望

精准医学是疾病预防与个体化诊治的临床思维,其综合考虑个人基因、环境与生活习惯的差异,而代谢组学则正是通过利用生物技术分析手段对代谢物的研究来客观的呈现出他们之间的差异。中医的整体观念和辨证论治,其实质上就是个体化的治疗,人是一个有机的整体,各个脏器的调和以及人与自然的统一,自然环境的变化也影响人体功能的相互协同。

代谢组学方法作为近年来的一门热点学科,已经成功地应用于多种恶性肿瘤的生物标志物的检测识别以及抗肿瘤药物作用机制研究等。但在查阅文献中发现目前研究大多处于差异代谢标志物的筛选和分析,仍然有一些未来可以完善的问题:①关于通路分析还处于较为表浅的层面,即基于数据库的变化轮廓描述及推断,还缺少细胞及上游分子水平的表征、验证及深入的机制探讨;②目前代谢组学的研究尚无大样本多中心的研究数据,距离真正应用于临床还有一定差距,需要建立更专业、系统的方法对所有能采集到的样本信息数据进行全面分析<sup>[15]</sup>;③另外代谢组学的检测相关分子数据量较大,一些代谢相关性疾病如高血压、糖尿病等会对代谢产物产生一定影响,无法排除疾病本身对代谢物的影响。

中医作为传统医学其临床思维对我们的疾病诊治有重要的指导意义,中医的现代化研究有助于我们更加清晰深刻的理解其精髓,代谢组学的相关研究可以从微观的视角通过代谢物的模式识别和生物标志物识别,作出疾病的预后诊断以及临床疗效的

评价,中医辨证论治从宏观角度指导临床思维,相辅相成。代谢组学提供的新的诊疗思路为以后疾病的诊治提供了新的靶点,这一领域将具有广阔的发展空间与前景。

### 【参考文献】

- [1] 周学灵,彭芳.基于药物代谢组学的个体化医疗研究进展[J].医学综述,2017,23(6):1166-1169.
- [2] 蒋振,张欣,王含彦,等.代谢组学技术在食管癌标志物研究中的应用[J].中国细胞生物学学报,2017,39(2):238-243.
- [3] 秦昆明,王彬,陈林伟,等.代谢组学在中药现代研究的应用与展望[J].中国中药杂志,2014,39(16):3010-3017.
- [4] 李娟,任路静,孙冠男,等.气相色谱-质谱联用技术及其在代谢组学中的应用[J].生物工程学报,2013,29(4):434-446.
- [5] 崔扬,郭慧,匡海学,等.代谢组学技术在中医证型研究中的应用概述[J].中华中医药杂志,2017,32(2):672-675.
- [6] 张爱华,孙晖,闫广利,等.中医方证代谢组学—中医药研究的新策略[J].中国中药杂志,2015,40(4):569-576.
- [7] 任向楠,梁琼麟.基于质谱分析的代谢组学研究进展[J].分析测试学报,2017,36(2):161-169.
- [8] 周贤梅,尤寅骏.肺痿痰湿蕴肺证、气阴两虚证患者呼出气冷凝液的代谢组学研究[J].辽宁中医杂志,2012,39(7):1214-1218.
- [9] 谷建钟,郑贤炳,李妍,等.胃癌根治术前肝胃不和证患者中医证候的血清代谢组学研究[J].浙江中医杂志,2016,51(4):241-243.
- [10] 马乃霞.健脾化痰方治疗晚期肠癌患者的血清代谢组学研究[D].南京:南京中医药大学,2018.
- [11] 蒋鑫超.基于代谢组学的方法对脾虚湿郁证大肠癌生物标志物的探讨[D].南京:南京中医药大学,2015.
- [12] 刘雅荣.基于核磁共振技术的脾虚湿盛证肝癌患者血浆代谢组学研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2016.
- [13] 陈群伟,黄雪强,杨根金,等.原发性肝癌阳虚证患者血清代谢组特征初步研究[J].中华中医药学刊,2012,30(3):526-529.
- [14] 魏滨,呼雪庆,宋雅楠,等.大肠癌和肝癌术后“异病同证”的代谢组学研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2016,18(9):1500-1506.
- [15] 洪静,陈金联.代谢组学分析技术及其在消化道肿瘤中的应用进展[J].世界华人消化杂志,2008,16(1):68-75.