

中医药防治胃黏膜“炎－癌转化”研究进展*

刘金凤¹, 梁国英²

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要:胃癌的发生需经过“慢性萎缩性胃炎肠上皮化生－异型增生－胃癌”的“炎－癌转化”过程,因此,学者们一直致力于防治胃黏膜“炎－癌转化”的研究。目前,西药以根除幽门螺杆菌、抑酸、保护胃黏膜等对症治疗为主,不能从根本上阻止胃癌的发生发展;中医治疗该病具有更小的不良反应及不良反应,但其作用机制尚不完全明确。代谢组学作为新兴的组学技术,与中医药多靶点、多途径的作用特点相匹配。运用代谢组学探究中医药防治胃黏膜“炎－癌转化”的作用机制可知,中医药防治胃黏膜“炎－癌转化”过程的主要机制与调节能量代谢、氨基酸代谢和脂质代谢等通路关系紧密,这为从微观角度解读中医药的复杂机理和科学内涵提供了新的方法和理论视角。

关键词:“炎－癌转化”;胃黏膜;胃癌;代谢组学;脾虚证;脾胃湿热证;胃络瘀血证;脾胃虚寒证

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.08.275

中图分类号:R273 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2024)08-1670-09

Research Progress on TCM in Prevention and Treatment of Inflammation – Cancer Transition of Gastric Mucosa

LIU Jinfeng¹, LIANG Guoying²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang China 150040; 2. The First Affiliated Hospital to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang China 150040

Abstract: The occurrence of gastric cancer goes through the process of "chronic non-atrophic gastritis – chronic atrophic gastritis – intestinal metaplasia – dysplasia – gastric cancer", namely, the "inflammation – to – cancer transition" in brief. From this prospect, researchers have been committed to the study on the prevention and treatment of "inflammation – to – cancer transition" of gastric mucosa. At present, western medicine is focused on symptomatic treatment such as eradication of *Helicobacter pylori*, inhibition of acid and protection of gastric mucosa, which cannot fundamentally prevent the occurrence and development of gastric cancer. Traditional Chinese medicine has less adverse reactions and toxic side effects in the treatment of the disease, while the related mechanism is not completely clear. Metabolomics, as an emerging omics technology, matches the multi-target and multi-pathway characteristics of TCM. By using metabolomics to explore the mechanism of TCM in prevention and treatment of gastric mucosal "inflammation – cancer transformation", it is found that the main mechanism of TCM in the prevention and treatment of "inflammation – to – cancer transition" of gastric mucosa is closely related to the regulation of energy metabolism, amino acid metabolism and lipid metabolism, which provides new methods and theoretical perspective for interpreting the complex mechanism and scientific connotation of TCM on a micro level.

Key words: inflammation – to – cancer transition; gastric mucosa; gastric cancer; metabolomics; spleen deficiency syndrome; spleen – stomach damp heat syndrome; gastric congestion syndrome; spleen – stomach deficiency cold syndrome

世界卫生组织国际癌症研究机构发布的 GLOBOCAN 显示,2020 年全球新发癌症病例约

1 929 万例,中国占比近 23.7%,其中确诊病例中,消化系统癌症占比达 38.8%。中国所有癌症死亡率的年龄标准化比率(ASMR)为 129.4/10 万人,消化系癌症 ASMR 最高,其中胃癌占比约为 15.9/10 万人^[1]。这使得防治胃癌的发生成为学术界的研

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(LH2022H072);黑龙江省博士后科研启动基金项目(LBH-Q17169)

究热点。1863年,Rudolf等最先提出癌症发源于炎症部位(“炎-癌转化”)的观点,并强调“炎-癌转化”是炎症疾病“炎症-癌前病变-癌症”整个演变过程的统称^[2]。在世界范围内,约20%的恶性肿瘤由慢性炎症导致,学者们一直致力于“炎-癌转化”的防治研究。1988年,Correa提出,胃癌的发生发展模式是:慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌,其中肠上皮化生与异型增生称之为胃癌前病变(gastric precancerous lesions,GPL),该模式与“炎-癌转化”理论相应^[3]。针对胃黏膜“炎-癌转化”的研究逐渐成为学术界关注的焦点。

随着代谢组学的出现,使得学者对“炎-癌转化”过程中代谢物的研究逐渐深入,有研究通过构建胃黏膜“炎-癌转化”分子网络,结合胃黏膜“炎-癌转化”的基础与临床验证,发现代谢-免疫失衡能促进“炎-癌转化”,是导致“炎-癌转化”发生的机制之一^[4]。中医药治疗胃黏膜“炎-癌转化”的作用机制是多靶点、多方面的,而代谢组学具有完整性、实时性的特点,与中医理论具有相似性,运用代谢组学技术研究中医药对胃黏膜“炎-癌转化”的防治作用具有重要意义。为此,本文对运用代谢组学技术,通过中医药防治胃黏膜“炎-癌转化”的研究综述如下。

1 代谢组学

近年来,代谢组学是除基因组学、转录组学和蛋白质组学之外的另一项新兴组学技术^[5],并在系统生物学研究中起着重要作用。它的核心价值在于对各种生物基质中的小分子代谢物进行定性和定量分析,从而揭示与生物代谢有关的关键科学问题,是研究机体在受到内外环境因子的干扰后,体内代谢产物的种类、数量和变化规律的科学。主要针对血液、尿液、痰液、唾液、粪便、组织和细胞等样本进行检测,常用的分析工具包括液相色谱-质谱(liquid chromatography mass spectrometry,LC-MS)、气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometry,GC-MS)、超高效液相色谱-质谱(ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry,UPLC-MS)及核磁共振(nuclear magnetic resonance,NMR)。结合主成分分析、偏最小二乘判别分析、正交偏最小二乘判别分析等数据处理方法,对比代谢组学数据库,进而筛选出差异代谢物,具有完整性、实时性、动态性的特点,常被运用在疾病诊断、中医药科学现代化、药物毒理及安全评价、营养卫生等

领域^[6]。代谢组学包含靶向代谢组学和非靶向代谢组学,往往研究首选非靶向代谢组学,通过非靶向代谢组学筛选差异代谢物,再运用靶向代谢组学针对几个或几种与生物学事件相关的差异代谢物进行分析和研究^[7],靶向代谢组学具有特异性强、检测灵敏度高和定量准确等特点,与非靶向代谢组学优势互补。正如Billy David所言:“基因组和蛋白质组学告诉你可能发生什么,而代谢组学则告诉你已经发生了什么”^[8]。运用代谢组学技术可将胃黏膜“炎-癌转化”过程中的代谢变化以及治疗药物在体内的作用进行更直观地展现,探寻中医证候的生物代谢本质,将为中医辨证论治思想提供理论依据。

2 胃黏膜“炎-癌转化”机制的代谢组学研究

正常细胞中存在一整套相对稳定的生物代谢过程,当肿瘤发生,肿瘤细胞使生物代谢过程朝着有利于自身增殖及迁移的方向发展,使得多种代谢路径发生紊乱。胃作为重要的消化器官,在发生“炎-癌转化”过程中也会发生葡萄糖、氨基酸和脂质等代谢通路异常^[9]。

2.1 糖代谢 葡萄糖是细胞最主要的物质和能量来源,通过糖酵解、三羧酸循环、磷酸戊糖等代谢方式产生能量和生物大分子供与细胞生长。在正常组织细胞中,糖代谢处于平衡状态,有氧状态下,葡萄糖转化成丙酮酸进入三羧酸循环,形成大量ATP为细胞供应能量,在缺氧状态下,葡萄糖通过糖酵解供给,丙酮酸被催化产生乳酸,释放少量ATP^[10]。但糖酵解途径较正常的有氧磷酸化产生ATP的速度更快,从而加速肿瘤细胞的增殖;另一方面,糖酵解中间产物如核苷酸、脂类、氨基酸等为细胞的合成代谢提供丰富的底物^[11]。即使在氧气供应充足的良好条件下,恶性肿瘤细胞也会消耗葡萄糖并产生大量乳酸以快速获取能量,这种代谢被称为有氧糖酵解或“Warburg效应”。“Warburg效应”的出现标志着“代谢重编程”是一个关键指标,这一发现提供了一个新的视角,以便更好地理解肿瘤的形成和演变过程。70%~80%人类癌症的代谢都有“Warburg效应”的参与,在胃癌发生发展过程中,“Warburg效应”同样存在^[12]。

2.2 氨基酸代谢 氨基酸是哺乳动物体内重要的化学元素,它们参与蛋白质的形成、嘌呤的产生、能量的转化以及氧化还原反应的调节,从而维持生物进程^[13]。研究发现,肿瘤细胞的氨基酸摄入量显著

增加,这暗示着它们正在迅速增殖^[14]。氨基酸代谢重编程可能会对肿瘤的发生和发展产生重要影响,并且可能成为肿瘤诊断和治疗的有效靶点。N-乙酰天冬氨酸是一种神经特异性物质,通过注射N-乙酰天冬氨酸可以促进多巴胺的释放,而多巴胺是一种可以抑制胃酸分泌、调节胃黏膜血流量和氧气供应的胃肠道神经递质^[15]。大量实验证明,谷氨酰胺是淋巴细胞增殖、细胞因子产生、巨噬细胞吞噬和分泌活性以及中性粒细胞细菌杀伤的必需营养素,是目前临床上广泛使用的一种营养支持剂^[16]。Cardaci等^[17]利用3-溴丙酮酸对谷氨酰胺代谢的抑制,发现谷氨酰胺代谢为肿瘤细胞非线粒体ATP的另一种来源。谷氨酰胺对胃癌细胞的生长有一定的促进作用,谷氨酰胺合酶在胃癌中的表达增加,谷氨酰胺合成酶的沉默能明显抑制胃癌的增殖^[18]。

2.3 脂质代谢 脂质的代谢途径主要包括四个方面:脂质摄取、从头合成、运输和降解。脂肪酸合成酶发挥着细胞内脂类和脂肪酸的合成作用,一部分脂肪酸在肝脏形成胆固醇,或是在脂肪组织中酯化成甘油三酯,把能量储存在脂肪滴中,需要时通过 β 氧化而产热;其他的部分可以构成生物体,也可以充当信号分子,来调节各种信号途径,调控细胞的增殖、凋亡、生长、分化、炎症等。在正常的细胞内,脂质的合成、脂滴的储存以及脂肪酸的氧化是一种动态的平衡,但肿瘤细胞中的脂质合成通路具有缺陷,包括不平衡的脂肪酸代谢和脂肪酸的氧化损伤,肿瘤细胞在增殖过程中对能量的需求较大,通过游离脂肪酸的合成满足对能量的需求。短链脂肪酸是一种在消化系统中含量较高的代谢产物,通过膳食纤维核梭杆菌在生长过程中释放的短链脂肪酸,可诱导游离脂肪酸受体2触发人中性粒细胞的趋化,从而参与炎症反应。研究发现,胃癌细胞需要大量的脂肪酸以维持细胞膜的合成和能量的生成,造成血清中的脂肪酸过量消耗^[19]。

3 中医学与代谢组学的内在联系

代谢组学所研究的是由于各种外界刺激或机体内在变化影响人体而产生的所有代谢物质应答情况,具有整体性的特点,这与中医学的整体观念相合。同时,代谢产物也是机体一切变化的外部直观体现,犹如中医学经典的藏象学说。“藏象”二字,首见于《素问·六节藏象论》,“藏”是指隐藏于人体内的脏腑器官,即内脏。“象”一词有二义,一是指脏腑的形状和构造,《医宗必读·改正内景脏腑图》中有“心象尖圆,形如莲花”之说;二是指人体内器

官的生理机能活动及病理改变在外在呈现出来的一种现象,见微知著,司外揣内。再者,中医的“证”为病“象”,所展现的是人体感受致病因素后的整体表现,包含病位、病性、病因、病势等多方面内容,类似于身体在各种内外因素作用下所产生的各种代谢产物。

3.1 舌象的代谢组学研究 在中医望诊中,舌诊是非常重要的部分,舌象可以将人体在生命运动过程中所产生的生理、病理信息反映出来,查舌苔、舌质,知病所在。临床发现,在慢性胃炎的发病过程中,舌体的改变是缓慢的,而舌苔的改变是迅速而显著的,是判断疾病严重程度和进退的灵敏标志。Mu等^[20]研究舌苔中与慢性胃炎相关的内源性小分子的代谢机制,采用UHPLC-Q/TOF-MS技术对慢性胃炎的舌苔进行非靶向代谢组学分析,发现舌苔中油酰胺、肌苷、N-乙酰葡萄糖胺、腺苷、黄嘌呤可能成为潜在的诊断慢性胃炎的生物标志物;与慢性胃炎相关的主要代谢通路为嘌呤代谢、氨基酸代谢、鞘脂代谢和能量代谢,提示慢性胃炎患者体内氧自由基和能量代谢发生改变,这些发现为慢性胃炎的发病机制及其定量诊断提供了新的依据。

李福凤等^[21]利用UPLC-MS技术分析慢性胃炎患者赋苔中的代谢成分,发现赋苔与正常淡红舌、薄白苔的差异在3-酮基乳糖、白细胞三烯A、维生素D2、UDP-D-半乳糖等物质之间明显;非赋苔与赋苔的差异在变视紫红(质)、UDP-D-半乳糖、2-脱氧-D-核糖、3-酮基乳糖、抗坏血酸盐、吡啶甲酸、组氨酸物质之间显著,提示以糖代谢为主的代谢物质可能是慢性胃炎形成赋苔的主要代谢成分。

3.2 辨证分型的代谢组学研究

3.2.1 脾虚证与脾胃湿热证 中医认为,“脾主运化”“脾为后天之本,气血之源”,说明脾在消化、吸收、代谢等过程中发挥着非常关键的作用。脾虚会导致人体的运化功能不全,脾虚生湿,湿郁化热,使人体内代谢异常,从而导致病症发生。杨泽民等^[22]对CSG脾虚证与脾胃湿热证患者胃黏膜的DNA芯片数据进行深入挖掘和生物信息学分析,从机体整个物质能量代谢水平探讨脾的生理功能和脾虚证引发CSG的患病机制,利用BRB ArrayTools和IPA软件分析发现了56个与能量代谢相关的基因,为总差异表达基因的71%,包括45个下调基因,主要有关物质能量代谢的相关基因包括6类,涉及脂类、蛋白质、核酸、糖类、微量元素和能量代谢的各个生物学过程,由此提示,导致CSG脾虚证的发生与患者体内脂类、糖类、蛋白质、核酸、微量元素和能量代谢水

平明显下降有关系紧密。

施旭光等^[23]利用 NMR 对 CSG 脾气虚及脾胃湿热证患者尿液代谢组学变化进行分析发现,脾气虚患者与正常人比较,在葡萄糖、 α -酮戊二酸、谷氨酸、甲硫氨酸、肌酐、二甲基甘氨酸和牛磺酸 7 种代谢物质中存在差异;脾胃湿热证患者与正常人比较,在氧化三甲胺、2-羟基丁酸、马尿酸和牛磺酸 4 种代谢物质中存在差异;脾气虚证与脾胃湿热证患者比较,在甲硫氨酸、岩藻糖、 β -羟基丁酸、丙氨酸、谷氨酸、葡萄糖、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、马尿酸、肌酐 11 种代谢产物方面具有差异。总之,CSG 脾气虚证与脾胃湿热证患者的代谢差异可归类为糖代谢、脂类代谢、氨基酸分解代谢,表明在 CSG 辨证分型中 NMR 的代谢组学技术具有较强的指导作用,该方法可应用于对不同类型的中医证候进行分类研究。

3.2.2 脾胃湿热证与胃络瘀血证 从整体上看,萎缩性胃炎各期的病证表现出由实到虚的变化,中医辨证该病中期以脾胃湿热为主;胃络瘀血症多为晚期。徐晓惠等^[24]对慢性萎缩性胃炎脾胃湿热证、胃络瘀血症及胃癌脾胃湿热证 3 种病证的代谢组学进行比较分析,运用 NMR 技术对患者的尿液进行检测,发现胃癌组与慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生组比较,有 14 种差异性代谢物,慢性萎缩性胃炎患者赖氨酸、柠檬酸等 7 种物质含量上升,甘油、岩藻糖等 7 种物质含量下降。胃癌脾胃湿热证组与慢性萎缩性胃炎胃络瘀血症组相比,后者柠檬酸、甘氨酸等 7 种物质含量提高;N-苯乙酰甘氨酸、甘油等 7 种物质含量下调。与健康对照组相比,脾胃湿热型慢性萎缩性胃炎组卡尼丁等 3 种物质含量上升,甘油、葫芦巴碱等 5 种物质含量下降,提示“慢性萎缩性胃炎脾胃湿热证-胃络瘀血症-胃癌”和“慢性萎缩性胃炎不伴肠上皮化生-伴肠上皮化生-胃癌”的代谢组学改变具有相似性,表明“炎-癌转化”的主要病机为湿热兼瘀。

3.2.3 脾胃虚寒证和脾胃湿热证 基于 NMR 技术,王亮等^[25]探讨 CAG 脾胃虚寒证和脾胃湿热证患者血浆代谢组学特征,通过多元统计分析,筛选出 11 种潜在生物标志物,其中 CAG 患者血浆中葡萄糖、缬氨酸、丙氨酸等含量较健康人高,谷氨酸、甘氨酸、乳酸、甜菜碱等较健康人低,脾胃湿热证组与脾胃虚寒证组相比,患者缬氨酸、乳果糖水平更高,异丁酸、甲酸、肌肽含量更低,综合来看,脾胃湿热证组与脾胃虚寒证组具有明显的糖代谢与氨基酸代谢异常,且两证型在糖代谢、脂代谢、核酸代谢、氨基酸代谢方面具有差异。

4 中医药防治胃黏膜“炎-癌转化”的代谢组学研究

4.1 中药复方 通过代谢组学角度揭示中医药治病的差异代谢物质,对样本尿液、血清、血浆、胃黏膜组织进行代谢物质检测及分析,从特异性差异代谢物中寻找中药治病可能的作用机制,是中医药现代化研究方式之一。慢性浅表性胃炎的常用方剂包括补中益气汤、香砂六君子汤等,针对 CSG 脾气虚证,发挥健脾益气的功用,为机体提供“气血”。香砂六君子汤通过上调琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶 C 含量,影响能量代谢水平,发挥治疗 CSG 的作用^[26]。治疗 CAG 方药包括柴芍六君汤、黄芪建中汤、连朴饮、胃痞消、莪蚕健胃方及益胃饮,研究其所调节的不同代谢通路,其中存在一定差异,胃痞消可能通过 HIF-1 α 调控 MCT4 的表达水平抑制糖酵解发展,改善缺氧环境,从而干预 GPL 的发生发展^[27]。黄柳向等^[28]发现,莪蚕健胃方可以下调 GPL 模型大鼠胃黏膜磷酸果糖激酶-2/果糖-2、6-二磷酸酶 3、肉碱脂酰转移酶 1A 及谷氨酰胺酶 1 蛋白表达,进而发挥莪蚕健胃方对 GPL 的治疗作用。防治胃癌的方剂有健脾养正消癥方及益气复生方,有研究认为,晚期胃癌的治疗要点是通过扶正健脾来调整气血阴阳,针对胃癌本虚标实,即正气不足为本,瘀毒内结为标的基本病机创立健脾养正消癥方;益气复生方通过调整胃癌中的氨基酸、脂类代谢,降低其不良反应,在临床上疗效显著。见表 1。

4.2 单味中药 近年来,有关中药单体物质代谢的研究也在不断深化,单一化学成分是中药代谢研究的基础,它的作用机制研究也是最普遍的,对特定的单一活性成分进行代谢分析也更为直观,消除复方多成分的影响。对党参、铁皮石斛水提物、苦参碱及川楝素均有代谢组学方面的研究。阮寅正等^[29]发现,苦参碱可以减少在 Warburg 效应中的重要代谢物乳酸的生成,而乳酸的生成则可以间接地反映代谢水平,进而推测,苦参碱可能通过抑制胃癌的糖酵解而影响胃癌生长。川楝素是从传统中药川楝子、苦楝皮中提取出来的一种成分,具有显著的抗癌作用,已有研究表明,它可以抑制葡萄糖吸收,减少乳酸产生,下调糖酵解中的重要调节分子 GLUT1、LDHA mRNA 的表达水平,调节胃癌细胞中的糖酵解水平,川楝素对肿瘤的抑制作用较大,并呈现出一定的剂量依赖性^[30],党参及铁皮石斛水提取物均具有阻滞“炎-癌转化”的能力,其作用机制可能与炎症控制和能量代谢调节有关。见表 2。

表 1 中药复方防治胃黏膜“炎－癌转化”的代谢组学研究

病名	方剂	样本	检测方法	胃黏膜损伤生物标记物	潜在治疗生物标记物	可能作用机制	参考文献
慢性胃炎	补中益气汤	患者尿液	NMR	下调: 甲基琥珀酸、 α -酮戊二酸、 β -羟基丁酸、缬氨酸、肌酐、酪氨酸、苯乙酰甘氨酸、马尿酸; 下调: 葡萄糖、尿苷	上调: 甲基琥珀酸、 α -酮戊二酸、 β -羟基丁酸、缬氨酸、肌酐、酪氨酸、苯乙酰甘氨酸、马尿酸; 下调: 葡萄糖、尿苷	糖代谢, 脂质代谢, 核苷酸代谢	[32]
				下调: 泛酸、2-羟基丁酸、亮氨酸、丁酮、甲基丙二酸、甲硫醇、乳酸、N-甲基- α -氨基异丁酸、溶血磷脂酰胆碱、谷氨酸、N-乙酰基天冬氨酸、顺式 5-四氢十六烷基肉碱、 α -D-葡萄糖 1,6-二磷酸、腺苷、脂质	上调: 泛酸、2-羟基丁酸、甲硫醇、乳酸、N-甲基- α -氨基异丁酸、溶血磷脂酰胆碱、谷氨酸、N-乙酰基天冬氨酸、顺式 5-四氢十六烷基肉碱、腺苷、脂质	D-谷氨酰胺和 D-谷氨酸代谢, 丙氨酸, 天冬氨酸和谷氨酸代谢, 精氨酸生物合成代谢	[33]
慢性萎缩性胃炎	柴芍六君汤	大鼠胃黏膜	NMR	下调: 胆碱、肌酸、脯氨酸、甜菜碱、精氨酸、牛磺酸、瓜氨酸、甘油、甘氨酸、 β -葡萄糖、 α -葡萄糖、糖原; 上调: 3-羟基丁酸、乳酸、醋酸、琥珀酸、甘油磷酸胆碱、缬氨酸	上调: 3-羟基丁酸、乳酸、醋酸、琥珀酸、胆碱、肌酸、甘油磷酸胆碱、缬氨酸、甜菜碱、甘油	脂肪酸代谢, TCA 循环, 缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸生物合成和甘油代谢通路, 糖代谢, 精氨酸-脯氨酸代谢, 甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢通路	[34]
胃癌前病变	连朴饮	大鼠血清	高效液相色谱-质谱联用技术(HPLC-MS)	下调: Biochanin A、5'-S-Methylthioadenosine、Oxypurinol、Pyridoxamine、Indole-3-carboxyaldehyde、3-4-Hydroxyphenyllactic acid; 上调: O-Acetyl-L-carnitine、N-alpha-Acetyl-L-ornithine、4-Pyridoxic acid	上调: 5'-S-Methylthioadenosine、Indole-3-carboxyaldehyde	烟酸和烟酰胺代谢, 氨基酸代谢	[35]
				下调: 17 α , 21-二羟基孕烯醇酮、1 β -羟孕酮、20 α -羟基-4-孕烯-3-酮; 上调: 22-羟基二十二碳六烯酸酯、脱氧胆酸、3 α , 12 α -二羟基-5 β -胆固醇-6-烯酸酯、甘氨酸脱氧胆酸、牛磺胆酸、焦谷氨酸、胆酸、甘氨酸脱氧胆酸-7-硫酸盐、甘氨酸胆酸盐、(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二碳六烯酸、L-亮氨酸、二十碳五烯酸、神经鞘氨醇、2-喹啉羧酸、花生四烯酸、1L-苯丙氨酸、鞘氨醇、前列腺素 E2、N-甲酰基甘氨酸、甘氨酸胆酸盐、酪胺、牛磺胆酸	上调: 11 β -羟孕酮、20 α -羟基-4-孕烯-3-酮、17 α , 21-二羟基孕烯醇酮; 下调: 22-羟基二十二碳六烯酸酯、焦谷氨酸、(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二碳六烯酸、L-亮氨酸、二十碳五烯酸、神经鞘氨醇、花生四烯酸、鞘氨醇、前列腺素 E2、N-甲酰基甘氨酸	不饱和脂肪酸的生物合成, 缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸的生物合成, 鞘脂代谢, 花生四烯酸代谢, 类固醇激素合成代谢	[36]

续表 1 中药复方防治胃黏膜“炎-癌转化”的代谢组学研究

病名	方剂	样本	检测方法	胃黏膜损伤生物标记物	潜在治疗生物标记物	可能作用机制	参考文献
胃癌	健脾养正消癥方	小鼠血清	UPLC-Q-TOF/MS	下调:D-甘露糖、1,3-二甲基尿酸、十六碳二酸、花生四烯酸;上调:美睾酮	上调:D-甘露糖、十六碳二酸、花生四烯酸;下调:1,3-二甲基尿酸、美睾酮	激活的α-亚麻酸,亚油酸代谢,花生四烯酸代谢通路	[37]
				气相色谱-质谱技术(GC-TOFMS)	上调:半胱氨酸、丝氨酸、甘氨酸、N-乙酰谷氨酸、十六碳烯酸、庚酸;上调:胱氨酸、天冬氨酸、3-羟基丁酸、α-亚麻酸	上调:半胱氨酸、丝氨酸、甘氨酸、N-乙酰谷氨酸、十六碳烯酸、庚氨酸、脂类物质代谢	[38]

注:模型组与正常组比较,存在显著性差异的物质是胃黏膜损伤的生物标记物;治疗组与模型组比较,有显著差异的物质为潜在治疗生物标志物。

表 2 单味中药防治胃黏膜“炎-癌转化”的代谢组学研究

单味中药	样本	检测方法	胃黏膜损伤生物标记物	潜在治疗生物标记物	可能作用机制	参考文献
党参	大鼠胃组织	UPLC-MS/MS	上调:丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢、鸟氨酸、赖氨酸和烟酸衍生物碱的生物合成、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸的代谢、丙酸酯代谢、D-丙氨酸代谢、酪氨酸代谢、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成等通路	下调:丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢、鸟氨酸、赖氨酸和烟酸衍生物碱的生物合成、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸的代谢、丙酸酯代谢、D-丙氨酸代谢、酪氨酸代谢、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成等通路	氨基酸的代谢,糖酵解/糖异生,三羧酸循环	[39]
			下调:甲酰四氢呋喃、α-乳糖、咖啡因、氨基水杨酸、褪黑激素、芽子碱甲酯;上调:二氨基丁酸、甘油、癸二酸、3-羟基邻氨基苯甲酸、吡啶羧酸葡萄糖醛酸、原卟啉IX、白三烯、黄曲霉毒素 B1、对苯二酸、羊毛硫氨酸酮亚胺、对甲酚葡萄糖醛酸、胆红素、新蝶呤、2-hydroxydecanedioic acid、3-hydroxy-suberic acid	上调:黄曲霉毒素 B1、咖啡因、氨基水杨酸、芽子碱甲酯、甲酰四氢呋喃、褪黑激素、α-乳糖;下调:吡啶羧酸葡萄糖醛酸、原卟啉IX、白三烯、对苯二酸、羊毛硫氨酸酮亚胺、对甲酚葡萄糖醛酸、胆红素、新蝶呤、2-hydroxydecanedioic acid、3-hydroxy-suberic acid、二氨基丁酸、甘油、癸二酸、3-羟基邻氨基苯甲酸	半乳糖代谢,叶啉代谢,色氨酸代谢,叶酸和蝶呤生物合成代谢,花生四烯酸代谢通路	[40]

4.3 针灸疗法 中医传统外治疗法由于经济、方便、不良反应少,已被广泛用于临床,并显示出其优越性。针灸作为中医外治法之一,一直应用于临床。其机制可能通过刺激穴位、经络传导、药物渗透等多种作用,发挥祛风散寒、消肿止痛、活血化瘀等疗效,治疗脾胃疾病疗效显著。临床常用穴位包括足三

里、中脘等。《四总穴歌》曰:“肚腹三里留。”三里穴善治肚腹症疾,如腹痛、腹胀、恶心呕吐等,中脘为胃之募穴,八会穴之腑会,功用为健脾益胃、滋养后天,后世医家治疗脾胃疾病多取之。运用代谢组学技术分析各穴位治病的机理,有助于中医外治疗法的现代化应用。见表3。

表 3 针灸疗法防治胃黏膜“炎－癌转化”的代谢组学研究

方法	穴位	样本	检测方法	胃黏膜损伤生物标记物	潜在治疗生物标记物	可能作用机制	参考文献
针刺	足三里	大鼠	NMR	下调:赖氨酸、谷氨酰胺、琥珀酸、一磷酸腺苷、次黄嘌呤、富马酸;上调:磷酸胆碱/甘磷酸胆碱、天冬酰胺、天冬氨酸、N－乙酰天门冬氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、黄嘌呤、肌苷	上调:乳酸、甘氨酸、N－二甲基甘氨酸、一磷酸腺苷/三磷酸腺苷、腺苷、三磷酸腺苷;下调:天冬氨酸、苏氨酸、磷酸胆碱、甘磷酸胆碱、二磷酸腺苷	能量代谢,氨基酸代谢,糖酵解代谢,胆碱磷酸化	[41]
		穴位组织					
艾灸	足三里、中脘	大鼠	NMR	下调:亮氨酸、甜菜碱、磷酸胆碱、尿嘧啶;上调:乳酸谷胱甘肽、N－乙酰天门冬氨酸、尿苷二磷酸葡萄糖、肌糖	上调:磷酸胆碱、尿嘧啶;下调:谷胱甘肽、N－乙酰天门冬氨酸	脂代谢,能量代谢	[42]
		胃组织					
	足三里	大鼠	NMR	下调:谷氨酰胺、琥珀酸、赖氨酸、富马酸、次黄嘌呤、一磷酸腺苷;上调:磷酸胆碱/甘磷酸胆碱、天冬酰胺、天冬氨酸、N－乙酰天门冬氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、黄嘌呤、肌苷	上调:醋酸、腺苷、二磷酸腺苷;下调:丙氨酸、谷氨酸、丙氨酸、谷氨酰胺、N－乙酰天门冬氨酸、天冬酰胺、甲基甘氨酸、苏氨酸、琥珀酸、磷酸胆碱、甘磷酸胆碱、尿嘧啶、DNA糖基化酶、三磷酸腺苷、次黄嘌呤、肌苷	氨基酸、谷氨酰胺代谢,嘌呤代谢和D－谷氨酰胺、D－谷氨酸代谢	[43]
		穴位组织					

5 总结与展望

一直以来,中医药现代化研究备受学者关注。自代谢组学技术问世以来,给学者提供了新的研究方法,开辟出新的研究思路,譬如探寻舌苔、辨证分型及中医药治病的代谢机制。通过对文献的梳理发现,中医药防治胃黏膜“炎－癌转化”过程的主要机制与调节能量代谢、氨基酸代谢和脂质代谢等通路关系紧密。目前,该领域的机制研究尚存在一定的不足之处。第一,变量因素过多,运用代谢组学技术检测“炎－癌转化”不同时期、样本不同类型、不同技术方法,所检测出的生物标记物会有较大差异;第二,研究深度不足,多停留在表型数据高通量收集及初步分析阶段,缺乏针对性与特异性,与临床缺乏一定的联系性;第三,技术手段单一,鉴于目前的技术方法和生物化学认识上的限制,单纯运用代谢组学技术手段,未能更好地体现中医药治病“多成分、多靶点、多途径”的特点,以上这些可能成为未来代谢组学技术的重点研究方向。研究者可以对多个组学进行关联分析,将代谢组学与其他组学技术(如宏基因组学、蛋白质组学、转录组学)结合起来,可以

更好地揭示出寄主与内源、外源因素交互作用的机理,功能代谢组学或许可以解决上述与代谢相关的科学问题^[31]。在不同的病理生理学条件下,精确地识别内源性差异代谢物,并针对差异代谢物质上下游的关键酶、蛋白及基因进行功能验证,具有一定的完整性及系统性特点,可以更好地从代谢组学角度诠释中药治疗疾病的分子本质,为中医药防治胃黏膜“炎－癌转化”的研究提供更为精准牢靠的依据,以服务于临床,回馈于社会。

参考文献:

[1] QIU H B, CAO S M, XU R H. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time – trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020 [J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(10):1037 – 1048.

[2] ELINAV E, NOWARSKI R, THAISS C A, et al. Inflammation – induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(11):759 – 771.

[3] 王森蕾, 刘俊宏, 毛兰芳, 等. 胃癌前病变诊治中西医研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(1):171 – 174.

[4]孙庆生,黄彭,李希,等. NLRP3 介导的六君子汤治疗慢性萎缩性胃炎及炎癌转化的作用机制分析[J]. 中医学报,2023,38(11):2434-2442.

[5] MOSZAK M, SZULINSKA M, BOGDANSKI P. You are what you eat – the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders – a review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1096.

[6]陶嘉磊,汪受传,姜茗宸,等. 中医证候代谢组学临床研究进展与困境[J]. 中华中医药杂志,2020,35(8):3799-3803.

[7] ZAMBONI N, SAGHATELIAN A, PATTI G J. Defining the metabolome: size, flux, and regulation[J]. *Mol Cell*, 2015, 58(4): 699-706.

[8] GERMAN J B, BAUMAN D E, BURRIN D G, et al. Metabolomics in the opening decade of the 21st century: building the roads to individualized health[J]. *J Nutr*, 2004, 134(10): 2729-2732.

[9]杨仕仪,姚美莲,郝宇钧. 代谢重编程在胃癌中的研究进展[J]. 肿瘤,2021,41(11):768-780.

[10]张家祥,闫曙光,王文霸,等. 中药调控胃癌有氧糖酵解的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,8(20): 258-266.

[11] ZHANG J F, YANG J Y, LIN C Y, et al. Endoplasmic reticulum stress – dependent expression of ERO1L promotes aerobic glycolysis in pancreatic cancer[J]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8400-8414.

[12] HUANG S, GUO Y, LI Z X, et al. A systematic review of metabolomic profiling of gastric cancer and esophageal cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(1): 181-198.

[13] LIEU E L, NGUYEN T, RHYNE S, et al. Amino acids in cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(1): 15-30.

[14] VETTORE L, WESTBROOK R L, TENNANT D A. New aspects of amino acid metabolism in cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(2): 150-156.

[15]孙路,冯小燕,郑丽飞,等. 多巴胺受体在人与小鼠胃黏膜泌生长抑素细胞中的分布[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(3): 432-436.

[16] CRUZAT V, MACEDO R M, NOEL K K, et al. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1564.

[17] CARDACI S, CIRIOLO M R. TCA cycle defects and cancer: when metabolism tunes redox state[J]. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012: 161837.

[18] YE J X, HUANG Q, XU J, et al. Targeting of glutamine transporter ASCT2 and glutamine synthetase suppresses gastric cancer cell growth[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(5): 821-833.

[19] HIJOVA E. Gut bacterial metabolites of indigestible polysaccharides in intestinal fermentation as mediators of public health[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120(11): 807-812.

[20] MU X Y, JI C Y, WANG Q, et al. Non-targeted metabolomics reveals diagnostic biomarker in the tongue coating of patients with chronic gastritis[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 174: 541-551.

[21]李福凤,赵洁,钱鹏,等. 慢性胃炎患者腻苔的代谢指纹图谱研究[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(7): 757-765.

[22]杨泽民,陈蔚文,王颖芳. 慢性浅表性胃炎脾虚与脾胃湿热证患者物质能量代谢基因差异表达研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1180-1187.

[23]施旭光,邹忠杰,吴美音,等. 慢性浅表性胃炎脾气虚与脾胃湿热证患者尿液 1H-NMR 的代谢组学研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(12): 1427-1432.

[24]徐晓惠,孙易娜,杨琼,等. 基于代谢组学技术的慢性胃炎脾胃湿热证病机转化规律研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2021, 23(8): 2607-2615.

[25]王亮,曹云,李中峰,等. 慢性萎缩性胃炎脾胃湿热证和脾胃虚寒证患者的血浆代谢组学特征[J]. 中医杂志, 2019, 60(2): 131-136.

[26]倪菲,于睿,崔家鹏,等. 香砂六君子汤对脾气虚证浅表性胃炎大鼠线粒体能量代谢影响研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(2): 152-155.

[27]张成哲. 胃病消调控胃癌前病变大鼠有氧糖酵解代谢的信号通路研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.

[28]黄柳向,廖小年,贺玉琼. 基于血管内皮细胞代谢途径探讨蚕茧健胃方治疗大鼠胃癌前病变的机制[J]. 中医研究, 2022, 35(1): 60-67.

[29]阮寅正,甘甜,叶泽耀. 苦参碱调节胃癌细胞糖代谢改变其生物学特性的机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(10): 1201-1204.

[30]李锡丁,周永平,李旻昊,等. 川楝素对胃癌细胞糖酵解效应的影响及相关机制[J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(6): 501-505, 510.

[31] HU L L, LIU J J, ZHANG W H, et al. Functional metabolomics decipher biochemical functions and associated mechanisms underlie small-molecule metabolism[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2020, 39(5/6): 417-433.

[32]施旭光,邹忠杰,吴美音,等. 补中益气汤治疗慢性浅表性胃炎脾气虚证的代谢组学研究[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(4): 504-509.

[33]朱景茹,洪银洁,黄婉仪,等. 柴芍六君汤对慢性萎缩性胃炎肝郁脾虚证模型大鼠胃黏膜组织代谢物表达的影响[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2021,23(8):2672-2680.

[34]刘月涛,胡英还,秦雪梅. 黄芪建中汤治疗大鼠慢性萎缩性胃炎的代谢组学研究[J]. 中草药,2018,49(10):2312-2319.

[35]孙易娜,吕文亮,周姝含,等. 基于 LC-MS 技术的连朴饮干预慢性萎缩性胃炎模型大鼠血清代谢组学分析[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2021,23(8):2616-2625.

[36]董宇,赵丽沙,邱萍,等. 基于代谢组学和生物信息学的益胃饮干预胃癌前病变机制研究[J]. 中草药,2020,51(21):5478-5486.

[37]徐婷婷,熊玥,张婷,等. 基于液质联用技术的健脾养正消癥方治疗胃癌小鼠血清代谢组学分析[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(2):237-243.

[38]何娜娜,靳瑾,陈音. 益气复生方对胃癌患者代谢产物的影响及其临床治疗效果[J]. 中国医药,2018,4(9):1353-1356.

[39]贺茹蓓. 基于蛋白质组学和代谢组学的党参阻滞胃炎炎癌转化作用的药效评价和机制研究[D]. 兰州:兰州

大学,2021.

[40]王高玉,刘红宁,戈淑超,等. 铁皮石斛水提物对胃癌前病变作用的尿液代谢组学分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(21):77-85.

[41]尹鸿智,钟欢,刘倩,等. 基于代谢组学技术探讨针刺对 CAG 大鼠足三里局部穴区组织代谢的影响[J]. 时珍国医国药,2021,32(4):1001-1004.

[42]刘霞,余畅,钟欢,等. 基于代谢组学技术研究艾灸“足三里”对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织代谢物的影响[J]. 针刺研究,2019,44(2):113-119.

[43]刘倩,尹鸿智,金佳燕,等. 艾灸对慢性萎缩性胃炎大鼠局部穴区组织代谢的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2021,41(10):1498-1505.

收稿日期:2024-02-24

作者简介:刘金凤(1995-),女,黑龙江齐齐哈尔人,博士研究生,研究方向:中医药防治消化系统疾病。

通信作者:梁国英(1976-),女,博士研究生导师,研究方向:中医药防治消化系统疾病。E-mail:liangguoying1976@126.com

编辑:孙铮