

· 综述 ·

代谢组学及其在中药复方中的应用

胡耀华¹, 王淑萍², 姜 鹏², 向 丽², 张卫东², 柳润辉^{1,2} (1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350108; 2. 第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433)

[摘要] 代谢组学主要是通过分析生物体受到外界刺激后产生的相对分子量较低的代谢产物, 来推断生物体的生理病理状态。它是研究机体代谢网络以及代谢产物与机体所处环境之间联系的重要方法, 与中药复方的基本理论和诊疗思维有异曲同工之处。借助代谢组学的技术平台, 有助于解释中药复方作用机制、物质基础、量效关系等, 有望在中药复方的研究方面取得突破性进展。本文主要综述代谢组学及其在中药复方中的应用。

[关键词] 代谢组学; 中药复方; 作用机制; 量效关系

[中图分类号] R 28 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006- 0111(2010)06- 0401- 06

中药复方是中医临床治疗疾病的主要手段, 其安全有效性早已被两千多年的临床实践证实。随着疾病谱的发展, 西药在一些疾病尤其是慢性疾病的治疗方面显得越来越乏力, 而中药特别是中药复方则显示了其独特优势。近年来, 国内外研究者对中药特别是中药复方的研究逐渐重视, 掀起了一股中药研究的热潮。由于中药复方作用于人体的多维非线性的复杂效应^[1], 部分研究脱离了中医药理论的指导, 或者是利用西药的研究方法进行中药研究, 虽然取得了部分阶段性成果, 但在中药复方的配伍机理、组方原理及药效物质基础等方面仍没有取得突破性进展。

代谢组学是系统生物学的重要组成部分, 其研究思路与作为中医用药主要形式的中药复方有着许多异曲同工之处。代谢组学的全局、动态观念与中药复方的整体调节、药味药量随证加减相通, 它通过分析代谢产物反向追踪已经发生的病理生理和代谢通路的改变, 这与中医的“有诸内必形诸外”、“司外揣内”的诊断观点相同。因此, 运用代谢组学的技术方法来研究中药复方, 将为其提供崭新的思路和技术平台, 极大的促进中医药的发展。本文对代谢组学近年来在中药复方研究中的应用进行了综述。

1 代谢组学概述

代谢组学是系统生物学的重要组成部分, 它是继基因组学、蛋白质组学之后发展起来的一门新的学科, 以组群指标分析为基础, 以高通量检测和数据

(疾病或外源性物质干扰下)所有的内源性低分子量(分子量小于 1 000的氨基酸、脂肪酸、糖类、维生素和脂肪等)代谢产物同时进行定性和定量分析的一门新学科。它的概念最早由 Nicholson 教授及其同事提出^[2]。

1.1 代谢组学的研究步骤 代谢组学的研究对象主要是尿液、血浆、血清、唾液, 以及细胞和组织的提取液。代谢组学流程主要包括样品制备, 数据采集, 数据分析及解释。其中样品制备中样品的预处理是分析流程中最重要的一步, 因为基于代谢组学分析的系统性, 整个样品处理和分析过程应尽可能保留和体现样品中完整的代谢物组分信息, 所以样品的预处理就显得尤为重要。

1.2 代谢组学研究技术平台 各种新的分析技术的不断发展, 为代谢组学的研究提供了快速发展的契机。核磁共振及质谱等联用技术是代谢组学常用的研究方法。各种联用技术的出现极大的推动了代谢组学的发展。

核磁共振技术和质谱法各有其优缺点。核磁共振技术的优点是不会破坏样品的结构和性质; 样品预处理比较简单。其缺点是灵敏度不高。而质谱法优点在于: 高灵敏度、快速、超微量、能同时提供样品的分子量信息和结构信息, 既能定性分析又能定量分析^[3], 并且能有效的与各种色谱法联用。

1.3 代谢组学的研究层次 它包括以下 4 个研究层次, 即: ①代谢物靶标分析(即针对某种或某一组特定代谢产物进行分析); ②代谢谱分析(即对某一类结构、性质相关的化学物, 或某一代谢途径的特定代谢物进行定量分析); ③代谢组分析(即对某一生物或细胞所有小分子量代谢产物进行的定性和定量分析); ④代谢指纹分析(根据代谢产物来对有关生物或细胞进行分类和鉴定)^[4]。

[作者简介] 胡耀华(1984), 男, 硕士研究生, E-mail huyaohua2004@126.com

[通讯作者] 柳润辉, Tel (021) 81871251, E-mail lyinh@126.com

1.4 代谢组学的优势 Billy认为:一个生物体内,基因组学告诉人们可能会发生什么,蛋白质组学告诉人们正在发生什么,而代谢组学则告诉人们已经发生了什么。相比于基因组学和蛋白质学,代谢组学有着其独特的优势^[5-7]:①它是其微小变化的放大;②种类也远比前两者少,检测起来工作量相对较少;③代谢组学所需生物样品容易采集,对研究对象几乎没有创伤,并可实时、动态地采集样品,减轻患者的痛苦;④可以高通量快速检测,并且检测技术更加经济通用。

2 代谢组学与中药复方研究的相关性

中药复方是祖国医学中理、法、方、药的重要组成部分,是在中医思维方法的指导下,通过四诊(望、闻、问、切),辨明证候,选择药味,按照君、臣、佐、使的配伍原则组成复方,在整体上调节人体平衡和内环境的稳态。人体的某一部分是整体中的部分,都具有整个生命活动的全部信息,局部实际上是整体的缩影。中药复方注重从整体上来调节人体的平衡,通过复方中的多成分作用于人体的五脏六腑,不仅能够治疗主证,从整体上来调节各个相互联系的脏腑、组织、器官,同时能治疗兼证,最终起到标本兼治的目的。在中医思维方法指导下的中药复方具有以下特点:注重从宏观上、整体上来调节人体,可以治疗由一个器官病变引起的相互关联的器官的变化。

代谢组学主要是通过分析机体受到外界干扰后所分泌的各种体液内的代谢产物的变化趋势来反映人体代谢网络的变化趋势,它具有整体、动态、综合与分析的特点,强调用动态观点^[8]来研究生物体。代谢组学把人体作为一个完整的系统进行研究,通过分析及与疾病相关的生物标记物的变化来阐明药物可能的作用机制和疾病的机理。

中药复方主要是通过其所包含的多组分发挥多途径、多靶点的协同作用,从整体上来调节人体的平衡。而代谢组学是研究药物引起机体内源性代谢物的全局和系统性变化,直接反映体内生化过程和状态的整体变化,两者的研究思路不谋而合。借助于代谢组学先进的研究方法和技术平台,在中医药理论的指导下从不同角度不同层次上整体系统地研究中药复方,为中药复方的现代研究提供了崭新的思路,将有助于从更高的层次上去研究中药复方。

3 代谢组学在中药复方研究中的应用

3.1 代谢组学对中药复方作用机制的研究 中药复方治疗疾病一直处于黑箱状态,只知道其有疗效,

但是对其产生疗效的具体过程并不清楚。代谢组学作为一种系统方法,主要研究药物引起的机体内源性代谢物的变化,而内源性代谢物的变化能直接反映体内生化过程和状态的变化。通过检测获得体液的“代谢指纹图谱”和分析引起代谢谱变化的原因,可以探明药物的作用机制。

代谢作为功能和形态的基础,是多种疾病发生的重要环节,而中药复方要产生疗效也必然会弥补或纠正代谢网络中缺陷部分。中药复方是多种有效成分(原形成分或代谢产物)通过多靶点、多系统协调干预人体内源性代谢物组,调节代谢网络来治疗疾病的^[9,10],通过对比不同状态的代谢图谱的差异,可以从中看出人体内的生物化学过程和状态的变化,结合其它指标发现药物作用的靶点或受体。因此,采用代谢组学的技术和策略在人体系统水平上解释和评价多组分、多靶点整合作用的复方作用机制和整体性治疗效果成为可能。代谢组学技术将成为中药复方作用机制研究的最佳平台与切入点。

罗和谷^[11]首次采用代谢组学技术阐释了逍遥散多途径、多靶点、双向调节的作用特点。研究发现逍遥散可使代谢终产物乳酸、胆碱、NAC、饱和脂肪酸、血糖下降,不饱和脂肪酸、HDL等化合物含量升高,表现为明显的代谢终产物的调节效应。其作用的靶点包含肝、脑、肾、肌肉、胃肠、脂肪组织、红细胞等多脏器组织细胞,但是调节主要干扰何种代谢物或代谢途径而改变代谢终产物还需进一步研究确认。有利于进一步研究逍遥散的作用机制。

谢宝刚等^[12]采用 HPLC-UV 和代谢组学的方法,以主成分分析法来分析图谱,通过比较分别对正常组大鼠灌胃给予水和六味地黄片后和角叉菜胶引起的大鼠炎症模型灌胃给予水和六味地黄片后的得分图,发现炎症模型组远离正常组和模型六味地黄片干预组,并且发现对炎症模型用六味地黄片进行干预后,比较接近正常组,有向正常组恢复的趋势,说明六味地黄片可以调节由于炎症引起的代谢网络的紊乱,有利于生物标记物的寻找及作用机制的阐明。

戴云涛等^[13]采用 GC-MS 和代谢组学的方法对逍遥散和阿米替林干预后的抑郁症老鼠模型的尿液代谢图谱与模型组的尿液代谢谱进行比较,发现通过比较空白组和模型组大鼠尿液代谢图谱确定的 13 个与抑郁症相关的生物标记物中,逍遥散与阿米替林有 9 个生物标记物相同(其中草酸,己二酸,2-β-咪喃甲酸的水平升高,甘氨酸,马尿酸,苯基丙酮酸,8,10-十八碳二烯酸等 6 个代谢物的水平降低),另外 4 个都不相同,这些共同的和特有的代谢物提

示一些共同的和特有的代谢途径可能与逍遥散和阿米替林的治疗抑郁症的机制有关。

王喜军等^[14]通过对比正常组、CCl₄诱导的肝损伤模型组及茵陈蒿汤干预 CCl₄诱导的肝损伤大鼠的代谢谱,发现给予茵陈蒿汤后,大鼠 5个生物标记物与正常组比较,除个别大鼠外均无变化或无明显变化,样品间代谢物组无明显差异,代谢组呈回调趋势,并逐渐恢复到正常状态的水平。王喜军等^[15]基于代谢组学理论,以 UPLC-ESI-Q-TOF MS为核心技术,以主成分分析方法为数据解析手段,研究空白大鼠、乙醇诱导肝损伤大鼠和茵陈蒿汤干预乙醇诱导肝损伤大鼠的尿液中代谢物组时量的轨迹变化 and 对应关系,初步确定 4个 [文章初步鉴定出两个标记物: 1, 1'-(1, 8-naphthylene) bis(1H-1, 2, 3-triazole-4, 5-dicarboxylic acid) tetra-tert-butyl ester和 N, N-二乙酰基胍,另外两个生物标记物有待进一步确定]能够表征酒精性肝损伤发生、发展和恢复状态的内源性生物标记物,且茵陈蒿汤对 4个内源性生物标记物代谢轨迹的扰动具明显的回调作用。

吕永海等^[16]采用代谢组学和偏最小二乘法判别分析的方法研究假手术组大鼠、心肌缺血模型组大鼠及采用中药复方(复方丹参片)和阳性对照组(卡托普利、维拉帕米、普萘洛尔、曲美他嗪、硝酸异山梨酯)干预心肌缺血大鼠的代谢谱。用 UPLC/Q-TOF MS研究心肌缺血模型大鼠的内源性代谢物,鉴定了 22个与心肌缺血相关的生物标记物。同时应用偏最小二乘法判别分析复方丹参片的对心肌缺血的保护效应,结果显示复方丹参片可以通过回调潜在的生物标记物(黄嘌呤,次黄嘌呤,肌苷,尿酸素, L-异亮氨酸-L-脯氨酸, 15(S)-羟基二十碳四烯酸等)至假手术组水平来发挥保护效应,有利于阐明复方丹参片治疗心肌缺血的作用机制。

3.2 代谢组学对中药复方药效物质基础的研究

中药复方药效物质基础研究可以从本质上阐明复方配伍的科学内涵,使中药复方向标准化和规范化发展。由于中药复方的成分复杂以及多途径、多靶点的作用特点,用传统的方法研究起来费时费力,且无法体现出复方的整体性。采用代谢组学的研究方法,可以快速筛选多种活性组分,有助于揭示中药复方产生药效的物质基础。

任何外源物质、病理生理变化或遗传变异的作用都会反映到各种生物学途径上,对内源性代谢物质的稳态平衡产生干扰,从而使内源性代谢物中的各种物质的浓度和比例发生变化。相反,内源性代谢物组的变化是通过中药体内代谢物组的变化而引起的,追踪中药体内代谢物组的组成和变化,阐明其

与内源性代谢物组变化的关系,可以证实中国传统中医中药的疗效,阐明中药作用机制,并解决中药现代化的瓶颈——中药药效物质基础的阐明^[9]。

余雁等^[17-19]采用 HPLC-DAD-MS和代谢组学的研究方法,对中药彭县雪胆对抗金黄色葡萄球菌的抗菌模式进行了探索性研究。通过将彭县雪胆的乙醇提取物、雪胆素甲与已知作用模式的 9种常用抗菌素处理后的金黄色葡萄球菌培养基中获得的金黄色葡萄球菌的 HPLC-DAD-ES/MS代谢谱进行比较,并进行主成分分析,结果显示彭县雪胆乙醇提取物、雪胆素甲与万古霉素的投影点聚集在一起,表明彭县雪胆的作用模式与万古霉素的作用模式类似,都是作用于细胞壁合成方面,通过抑制细胞壁的合成为抗菌,且说明雪胆素甲是彭县雪胆抗菌的主要活性物质。他们又用同种方法研究了中药尖萼蒺斗菜和金果榄,结果显示尖萼蒺斗菜与氯霉素、琥乙红霉素、林可霉素、链霉素和四环素的投影点聚集在一起,表明尖萼蒺斗菜的作用模式与这些抗菌素的作用模式类似,都是作用于蛋白质的合成方面,而且说明木兰花碱是尖萼蒺斗菜中抗菌的主要活性物质;金果榄的投影点与利福平和诺氟沙星的投影点聚在一起,它们都是作用于核酸的合成方面,并且发现金果榄中的生物碱类成分巴马汀和药根碱是其抗菌的主要活性成分。研究结果表明,在已知 9种作用模式的抗生素的基础上,用代谢谱结合主成分分析探究中药可能的作用机制和寻找其主要的生物活性物质,是一种简单易行的方法。

3.3 代谢组学对中药复方量效关系的研究 中药尤其是中药复方,虽然其疗效显著,但是由于其只能定性不能定量,特别是量效关系不清楚,严重制约其走向世界。而一个复方的疗效不仅与构成该复方的药味有关,更与各单味药的药量有着极大的关系,药量过大不仅不会有治疗作用,反而会产生副作用,加重疾病的发展。目前按照研究西药的方法来研究中药,不能全面的反映中药的量效关系。

代谢组学研究可以同时测定成百上千个代谢物,描绘一定病因下的病理发展过程,以及药物干预下机体向健康平衡状态回归过程的代谢组特征模式变化轨迹^[20-21],其中每一个代谢物的时量变化都承载着机体状态的相关信息。代谢组学能够准确、灵敏地反映生物体系的整体功能状态,同时克服了传统中医依赖医生个人经验进行诊疗的不确定性。中药复方剂量的变化对其疗效乃至功用的改变都将在代谢组图谱的不同变化趋势中得到体现,从而能够对复方的量效关系及其物质基础给出全新的解释,获得深入系统的认识。针对目前复方量效关系研究

中,复方的疗效评价只能定性不能定量,导致量效关系不明的困境。邓海山等^[22]提出以代谢组学技术作为复方的整体疗效评价方法,通过追踪代谢组在病理发展过程中以及药物干预下的变化,开展中药复方量效关系研究的新思路。研究发现:治疗同一证候的疾病,方药剂量不同,能导致疗效甚至功用发生改变,因而代谢组特征模式的变化轨迹也将相应呈现出显著的差异。某一证候的疾病,同的剂量表现出明显不同的疗效。反过来说,若采用相同的方药剂量治疗不同证候的疾病,由于不同的证候呈现不同的代谢组特征模式,因而药物干预过程中的变化轨迹也不相同,最终只有对证用药者能够回复到健康平衡状态。欲使不同证候的疾病均能回复到健康平衡状态,就应分别给予相应的不同剂量之方药。

戴云涛等^[13]采用代谢组学的方法来研究中药复方逍遥散高中低剂量和西药阿米替林对抑郁症大鼠干预后的尿液的代谢图谱的变化,发现高剂量逍遥散对抑郁症大鼠模型治疗效果最显著,中剂量逍遥散的效果和西药阿米替林相当,但是都没有高剂量逍遥散的效果好,说明中药复方的疗效与剂量是相关的,只有剂量合适时才可以产生明显的回调趋势。

赵鑫杰等^[23]利用 UPLC-Q = TOF/MS 技术和代谢组学方法研究了心地软胶囊对急性血瘀症引起的代谢紊乱的作用,发现心地软胶囊对急性血瘀症引起的代谢紊乱具有逆转作用,通过模式识别法分析尿中代谢产物,发现给药组呈现剂量依赖性,高剂量和中剂量比低剂量可以更有效的将紊乱的状态调至正常,说明高剂量比低剂量更有效,可以从一定程度上说明中药复方的量效关系。

3.4 代谢组学对中药安全性的评价 几千年的临床实践证实了中药复方的显著疗效,但是其毒性也不可忽视,尤其近年来其毒副作用开始引起了人们的重视。应用代谢组学和全面性系统策略来理解中药的毒性过程,与中医药的整体观念思维方式不谋而合。代谢组学的分析技术简便快捷,具有动态性和无伤害性,通过研究不同时间点的生物机体的体液,在毒性的“终点”位置分析代谢谱的改变,通过模式识别方法,确定毒性靶组织、毒性作用过程、机制以及生物标志物^[24]。特别值得提出的是,中药的毒性不仅与药物自身性能有关,还涉及到其所作用的对象。应用代谢组学研究方法,探查比较中药复方对不同证的作用差异,发现与毒性相关的生物标志物^[25],对于认识中药复方药效,毒与证的关系具有重要意义。

Nicholson及辉瑞等各知名药企于 2002年联合

组建的毒理代谢组研究联盟 (COMET: 用于评价药物毒性的专家系统)^[26-27]在药物毒性评价中做了很多卓有成效的工作。刘昌孝院士^[28]认为用代谢组学的技术来认识中草药毒性,对于确保中药的合理、安全、有效用药,建立现代中药的药理、毒理评价体系,指导临床拟订合理的临床用药方案、剂量和时间均有理论意义和实用价值,将极大的促进中药毒性的研究。

李建新等^[29]利用代谢组学方法研究雷公藤甲素,发现大鼠尿液的代谢物谱与雷公藤甲素对肾脏造成的损害作用密切相关,通过比较与肾毒性相关的生物标记物,发现在给药第 1天醋酸盐升高,导致肾脏皮层 S1段受损伤,第 3天甜菜碱升高,导致肾乳头受损,而在第 7天丙酮含量的大幅度增高,表明肾皮层 S3段受到损伤。实验结果表明利用代谢组学方法来分析雷公藤甲素的肾脏毒性,不仅快速而且简便。

张晓宇等^[30]以马兜铃酸及相关中药作为研究对象,采用核磁共振技术和模式识别等代谢组学方法来寻找马兜铃酸肝肾毒性的代谢模式特征,通过比较已知毒素和马兜铃酸对大鼠在不同时间段的尿液代谢图谱的影响,发现马兜铃酸会引起肾近端小管和肾乳头的损伤,还会造成轻微的肝脏损害,模式识别显示马兜铃酸主要造成肾近端小管的损伤,并且马兜铃对肾的损伤是一个渐进的过程,随着马兜铃酸在肾脏的积累对肾的损伤不断加大,实验中还发现了新的肝肾毒性生物标志物并探讨了马兜铃酸致肝肾毒性的分子机制,在此基础上建立了用代谢组学评价中药肝肾毒性的新方法。

赵剑宇等^[31]利用代谢组学方法研究关木通的毒性,分析了经关木通染毒后大鼠尿液的代谢表型改变及其与组织病理和尿液、血浆生化指标的相关性。染毒后,大鼠肾脏出现不同程度的炎症坏死,尿样中氧化三甲胺、柠檬酸、牛磺酸、肌酐、甜菜碱等代谢物均有不同程度的下降,而醋酸、丙氨酸则显著上升。主成分分析表明,给药组与对照组的代谢谱有明显差异,能够被区分开,而造成组间差异的主要影响因素是醋酸和氧化三甲胺的变化。结果表明关木通能够对肾脏造成损害,且大鼠尿液的代谢物谱与关木通毒性作用强度密切相关。

4 展望

相对于系统生物学其它组学来说,代谢组学还是一门新兴学科,由于其独特的性质和采用各种先进的分析技术和方法,代谢组学在中医药研究中的应用越来越广泛,但是它也存在着明显的不足,主要

体现在: ①如何对代谢组学得到的大量的信息进行处理, 并将结果与其它组学得到的信息整合起来, 合理解释, 很复杂; ②缺乏一种可以同时代谢组中所有化合物进行全面的定性和定量的技术; ③难以准确区分代谢图谱的改变是由环境影响还是病理学改变引起的; ④所需检测设备费用昂贵, 难以大范围推广; ⑤代谢物数据库还不完善。虽然现阶段代谢组学研究还存在着很多问题, 相信随着各种新的分析技术及其它学科的不断 发展, 它在各方面都会取得很大进展: 可以对所有的代谢物进行分析, 并且可以对由基因组学和蛋白质组学得到的信息进行整合, 结合完整的代谢物数据库, 对所得的信息给出合理的生物学解释。尽管在国内代谢组学还处于起步阶段, 随着不断的探索和努力, 代谢组学将为中药研究者提供崭新的思路。借助于代谢组学先进的分析技术, 有望在一定程度上阐明中药产生疗效的物质基础及其作用机制等, 从整体上评价中药的疗效和安全性, 大力的推动中医药现代化的步伐。

【参考文献】

[1] 韩旭华, 牛欣. 方剂药效物质系统与单味药成分之间的非线性关系 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(5): 289

[2] Nicholson JK, Lindon JC, 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): 181.

[3] Warwick BD, David IE. Metabonomics: Current analytical platforms and methodologies [J]. *Trends Analyt Chem*, 2005, 24(4): 85.

[4] Fiehn O. Metabonomics: the link between genotypes and phenotypes [J]. *Plant Molecular Biol* 2002, 48(1-2): 155

[5] Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Pattern recognition methods and applications in biomedical magnetic resonance [J]. *Prog Nucl Mag Res Sp* 2001, 39(1): 1.

[6] Taylor J, King RD, Altmann T, et al. Application of metabonomics to plant genotype discrimination using statistics and machine learning [J]. *Bioinformatics* 2002, 1(1): 1.

[7] Brindle JT, Antti H, Holmes E, et al. Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using ^1H NMR-based metabonomics [J]. *Nat Med* 2002, 8(12): 1439

[8] Tang HR, Wang YL. Metabonomics: a revolution in progress [J]. *Prog Biochem Biophys* 2006, 33(5): 401

[9] 李萍, 齐炼文, 闻晓东, 等. 中药效应物质基础和质量控制研究的思路和方法 [J]. *中国天然药物*, 2007, 5(1): 3

[10] 蒋宁, 周文霞, 张永祥. 应用代谢组学方法研究比较六味及八味地黄汤的作用机理 [J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(5): 45

[11] 罗和古. 基于代谢组学的逍遥散方证相关的机理研究 [D]. 北京中医药大学, 2007, 41

[12] Xie BG, Gong T, Gao R, et al. Development of rat urinary

HPLC-UV profiling for metabonomic study on Liuwei Dihuang pills [J]. *J Pharm Biomed Anal* 2009, 49(2): 492

[13] Dai Y T, Li Z Y, Xue I M, et al. Metabonomics study on the antidepressant effect of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. *J Ethnopharmacology*, 2010, 128(2): 482.

[14] 王喜军, 孙文军, 孙晖, 等. CCL4诱导大鼠肝损伤模型的代谢组学及茵陈蒿汤的干预作用研究 [J]. *世界科学技术 - 医药现代化*, 2006, 8(6): 101

[15] 王喜军, 刘莲, 孙晖, 等. 乙醇诱导大鼠肝损伤的代谢组学和茵陈蒿汤的干预研究 [J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(4): 452

[16] Lv Y H, Liu X R, Yan S K, et al. Metabonomic study of myocardial ischemia and intervention effects of Compound Danshen Tablets in rats using ultra performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal* 2010, 52(1): 129

[17] Yan Y, Yi Z B, Liang Y Z. Validate antibacterial mode and find main bioactive components of traditional Chinese medicine Aquilegia oxysepak [J]. *Bioorg Med Chem Lett* 2007, 17(7): 1855

[18] Yi Z B, Yan Y, Liang Y Z. Investigation of antimicrobial mode of *Ham sleya pengxianensis* W. J. Chang and its main active component by metabonomics technique [J]. *J Ethnopharmacol* 2008, 116(1): 89.

[19] Yan Y, Yi Z B, Liang Y Z. Main antimicrobial components of *Tinospora capillipes* and their mode of action against *Staphylococcus aureus* [J]. *FEBS*, 2007, 56(7): 4179.

[20] Nicholson JK, Connelly J, Lindon JC, et al. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function [J]. *Nat Rev Drug Discov* 2002, 1(2): 153.

[21] Nicholson JK, Wilson D. Understanding global systems biology: metabonomics and the continuum of metabolism [J]. *Nat Rev Drug Discov* 2003, 2(8): 668.

[22] 邓海山, 段金殿, 尚尔鑫, 等. 代谢组学的研究现状及其在方剂量效关系中的应用 [J]. *国际药学研究杂志*, 2009, 36(3): 198.

[23] Zhao X J, Zhang Y, Meng X L, et al. Effect of a traditional Chinese medicine preparation Xindi soft capsule on rat model of acute blood stasis: a urinary metabonomics study based on liquid chromatography mass spectrometry [J]. *Chromatogr B*, 2008, 873(2): 151

[24] 朱勇飞, 张天宝. 代谢组学在毒理学研究中的应用 [J]. *国外医学 - 卫生学分册*, 2005, 32(3): 156.

[25] Espina R, Shockcor JP, Herron W J. Detection of in vivo biomarkers of phospholipidosis using NMR-based metabonomic approaches [J]. *Magn Reson Chem*, 2001, 39(9): 559.

[26] Nicholson JK, Lindon JC, 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.

[27] Lindon JC, Nicholson JK, Holmes E, et al. Contemporary issues in toxicology: the role of metabonomics in toxicology and its evaluation by the COMET project [J]. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003, 187(3): 137.

[28] 刘昌孝. 代谢组学的发展与药物研究开发 [J]. *天津药学*, 2005, 17(2): 1.

PS评分为 0-1分晚期 NSCLC 患者的一线治疗用药, 2009年版中又新增了“表皮生长因子受体 (EGFR) 的单克隆抗体西妥昔单抗 + 顺铂 + 长春瑞滨”。恩度于 2005 年在我国上市, II期临床研究表明^[13], 恩度与 NP 方案 (长春瑞滨 + 顺铂) 联合治疗晚期 NSCLC, 能够显著提高客观疗效, 延长患者的生存时间并改善生存质量。我国 2006 年版 NSCLC 指南中, 将恩度 + NP 方案作为治疗晚期 NSCLC 的一线用药。

本文对恩度联合化疗方案治疗 NSCLC 的疗效进行了 Meta 分析, 初步得出结果, 与单用化疗方案相比, 联用恩度在有效率 $OR_{\text{合并}} = 2.49$ (95% CI 1.83~3.40) 和疾病控制率 $OR_{\text{合并}} = 1.91$ (95% CI 1.40~2.59) 方面显示出更高的生存优势, 同时没有明显增加药物毒副作用。11 项研究均表明观察组和对照组的不良反应无显著统计学差异, 化疗方案联用恩度后, 不良反应主要为骨髓抑制和胃肠道反应, 表现为白细胞减少、粒细胞减少、呕吐等。

本文纳入评价的 11 项研究均有明确的诊断标准, 对研究对象均进行了基线一致性检验, 观察组和对照组具有可比性。但原始文献的质量并不高, 有 5 项研究表明使用了对随机化方法, 仅有两项研究描述了随机化方法, 11 项研究都未详细描述分配隐藏方法; 除文献 6 外, 其余 10 项研究的样本量较小, 因此发表文献的权重普遍不高, W 均在 10% 以下; 对于有效率和疾病控制率的报道均为阳性结果, 即恩度联用化疗组的有效率和疾病控制率显著高于单用化疗组。由于原始文献的质量不高, 导致了存在发表偏倚的可能性, 效应合并值可能被高估, 影响了 Meta 分析结果的真实性和可靠性, 从倒漏斗图可以看出, 散点虽然分布在直线两侧, 趋势分布并不明显, 但文献总有效率的趋势分布相比疾病控制率明显。

用随机效应模型对本研究进行敏感性分析, 其结果与固定效应模型之结果基本吻合, 说明本研究结果基本可靠。重组人血管内皮抑制素 (恩度) 在非小细胞肺癌的治疗中具有重要的意义, 从理论上讲, 恩度通过抑制血管生成而抑制肿瘤的生长和转移, 但不能消灭已有的肿瘤细胞, 因此, 临床上通常

采用与化疗、放疗或手术联合用药的方法。恩度的使用还有许多问题有待研究, 例如剂量大小与疗效的关系、在其他方案前或后使用与疗效的关系、用药周期与疗效的关系、药物不良反应等等, 尚需进一步扩大样本量的临床试验予以证明验证。由于本研究中符合纳入标准 11 项研究文献在样本量和质量上的局限, 尚需在今后的临床研究中进一步验证。

【参考文献】

- [1] 黄国胜. NP+恩度方案与热疗联合治疗非小细胞肺癌 [J]. 河南外科学杂志, 2007, 13(6): 1.
- [2] 宋子琰, 卞宝祥, 杨成喜. 恩度联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察 [J]. 肿瘤基础与临床, 2007, 20(6): 506.
- [3] 谢艳茹, 黄建瑾. 恩度联合 GP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29: 2035.
- [4] 陈绍俊, 黄海欣, 李桂生, 等. 恩度联合 NO 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 河北医科大学学报, 2008, 29(6): 819.
- [5] 杨一飞. 恩度联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(7): 421.
- [6] 王凯忠, 李长远, 李洋, 等. 恩度注射液联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 临床研究 [J]. 吉林医学, 2008, 29(13): 1059.
- [7] 金军. 恩度联合化疗在非小细胞肺癌治疗中的疗效观察 [J]. 中华中西医杂志, 2009, 7(1): 13.
- [8] 朱小生, 胡晓文, 操乐杰, 等. 化疗联合恩度治疗非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(2): 194.
- [9] 唐志, 余忠华, 杨志雄. 重组人血管内皮抑制素联合 TC 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(4): 341.
- [10] 吴标, 庄武, 黄诚, 等. 多西紫杉醇联合重组人血管内皮抑制素二线治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(7): 634.
- [11] 史鹤玲, 徐丽艳, 刘哲. 重组人血管内皮抑制素 (YH-16) 注射液治疗晚期非小细胞肺癌 II 期临床研究 [J]. 中国肺癌杂志, 2004, 7(4): 325.
- [12] Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis [J]. Sem in Oncol 2002, 29(6 Suppl 16): 15.
- [13] 王金万, 孙燕, 刘永煜, 等. 重组人血管内皮抑制素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 8(4): 283.

[收稿日期] 2010-04-02

[修回日期] 2010-05-09

(上接第 405 页)

- [29] 李建新, 华嘉, 何翠翠. 中药毒性的代谢组学研究 (I): 雷公藤甲素的肾脏毒性 [J]. 亚太传统医药, 2007, 3(7): 41.
- [30] Zhang XY, Wu HF, Liao PQ, et al. NMR-based metabolomic study on the subacute toxicity of aristolochic acid in rats [J]. Food

Chem Toxicol 2006, 44(7): 1006.

- [31] 赵剑宇, 颜贤忠, 彭双清. 关木通肾毒性的代谢组学研究 [J]. 中草药, 2006, 37(5): 725.

[收稿日期] 2010-06-03

[修回日期] 2010-07-12