

- [2] 中国中西医结合学会心血管学会. 冠心病中医辨证标准[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(5): 257-258.
- [3] 李鸥, 徐浩, 高铸焯. 1072 例冠心病住院患者中医证候分布特点的多中心横断面研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(4): 385-386.
- [4] 毕颖斐, 毛静远, 陆一竹, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病临床分型中医证素分布特征的初步调查[J]. 环球中医药, 2011, 4(6): 434-437.
- [5] 唐艳梅. 冠心病心绞痛中医辨证分型研究[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(9): 77-78.
- [6] 袁敬柏, 董绍英, 王阶, 等. 2689 例冠心病心绞痛证候要素的文献统计分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(5): 100-101.
- [7] 张晓英, 郭利平. 冠心病心绞痛中医证型分布在性别上的差异性[J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(6): 406-407.
- [8] 董国菊, 刘建刚, 王承龙, 等. 300 例冠心病患者中医证型分布特点分析[J]. 环球中医药, 2009, 2(2): 96-98.

(收稿日期: 2013-05-06)

(本文编辑: 黄凡)

基于代谢组学技术研究艾灸治疗溃疡性结肠炎的思考

陆嫒 吴璐一 黄任佳 施茵 杨玲 窦传宇 冯辉 刘慧荣

【摘要】 目前西医治疗溃疡性结肠炎缺乏理想手段, 而艾灸治疗该病显示出独特优势, 但其起效机制尚未完全阐明。代谢组学是一种整体性的研究方法, 与艾灸的整体性调节效应相契合。目前已有研究证实将代谢组学应用于溃疡性结肠炎发病机制的研究、诊断及鉴别诊断、疗效评价等方面的可行性。笔者认为可以从探索艾灸治疗该病的腧穴配伍规律以及通过临床与动物实验分析溃疡性结肠炎相关代谢物谱或特异性生物标记物等方面着手, 探讨将代谢组学技术应用于艾灸治疗溃疡性结肠炎的研究, 旨在为揭示其调控机制及提高临床疗效提供思路与方法。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 代谢组学; 艾灸; 思考

【中图分类号】 R254.6 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.06.019

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)是一种病因未明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 属于难治性疾病。艾灸治疗溃疡性结肠炎具有优势, 但以往的研究多停留在对某些物质、某些部位和某些通路的研究层面, 未涉及到艾灸治疗该病的整体性调节特点。代谢组学(metabolomics)是一门在新陈代谢的动态进程中系统研究代谢产物变化规律, 揭示机体生命活动代谢本质的科学。本文旨在探讨应用代谢组学技术来研究艾灸治疗溃疡性结肠炎疗效机制的思路与方法, 为进一步揭示溃疡性结肠炎发病机理及艾灸整体性调节特点提供实验资料与科学依据。

作者单位: 201203 上海中医药大学针灸经络研究所[陆嫒(博士研究生)、施茵、窦传宇、刘慧荣]; 上海市中医药研究院脑神经生物三级实验室(吴璐一); 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院[黄任佳(硕士研究生)]; 复旦大学力学与工程科学系(杨玲); 光华中西医结合医院康复科[冯辉(博士研究生)]

作者简介: 陆嫒(1986-), 女, 2012 级在读博士研究生。研究方向: 针灸治疗胃肠疾病的临床与基础研究。E-mail: luyuan_sh@163.com

通讯作者: 吴璐一(1984-), 女, 硕士, 中医师。研究方向: 中医药治疗炎症性肠病。E-mail: luyitem@163.com

1 艾灸治疗溃疡性结肠炎的特色和优势

溃疡性结肠炎是一种主要累及直肠、结肠黏膜和黏膜下层的慢性非特异性炎症, 临床主要表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便等^[1]。西医主要以对症治疗为主, 存在用药量大、副反应多等弊端。艾灸治疗溃疡性结肠炎具有独特优势, 目前多种灸法如隔药饼灸、隔姜灸、隔药铺灸^[2]、热敏灸^[3]、艾箱灸^[4]等已广泛应用于临床。诸多研究显示隔药饼灸对轻、中度溃疡性结肠炎患者腹痛、腹泻、粘液脓血便、肠鸣、腹胀、矢气等症状均有较好的改善作用^[5-6]; 隔姜灸对溃疡性结肠炎临床症状亦有明显的改善, 尤其是脾肾阳虚型溃疡性结肠炎患者, 有效率均显著高于西药对照组^[7-8]。

相应的机制研究发现艾灸具有多水平、多靶点的调节作用。隔药灸不仅能明显下调结肠黏膜 TNF- α 、TNF- α R1、TNF- α R2、IL-8、ICAM-1、COX-2 等多种炎症细胞因子的表达^[5,9-10], 显著降低溃疡性结肠炎患者过高的 IgM 含量, 而且可以抑制或消除溃疡性结肠炎患者肠上皮细胞 HLA-DR 抗原表达^[11], 增加 T8⁺ 细胞数, 调节失调的 T 细胞亚群比例。热敏灸也可以使患者明显降低的 CD4⁺ T 细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显升高, 接近正常水平^[3]。

已有的研究成果从形态学、基因水平、免疫炎症相关因

子等角度作为评价指标,对艾灸起效机制进行了阐释,但尚未完全揭示艾灸治疗溃疡性结肠炎的疗效机制及整体性调节特点。

2 代谢组学技术的应用有利于揭示艾灸治疗溃疡性结肠炎的机制

2.1 代谢组学的研究方法与应用

代谢组学由英国 Nicholson 教授等于 1999 年提出,是继基因组学 (genomics)、蛋白质组学 (proteomics) 之后发展起来的研生物系统的组学方法,是系统生物学的重要组成部分^[12-13]。代谢组学具有高通量、高灵敏度、高精确定性的优势,能定性或定量动态检测人体分子量 < 1000 的小分子代谢物的变化,具有整体性和动态性^[14-16]。目前,代谢组学运用的各项检测手段中以 NMR 和 MS 较为常用,其工作流程分为样品收集、数据检测、优化统计、结果验证四个部分。代谢组学采集的样品主要为各类代谢产物,常用到尿液、血清、粪便提取物等,还包括局部病理组织。在数据处理过程中,一般采用多变量数据分析方法,如主成分分析和偏最小二乘判别分析法。目前代谢组学在炎症性肠病、严重慢性腹泻症、肝性脑病、丙型肝炎、各类消化道恶性肿瘤中得到广泛的应用。

作为中医针灸学重要组成部分的艾灸疗法,其继承和创新,需要应用现代科学技术与方法对其疗效机理进行全方位的研究,以阐释艾灸疗效机制的科学内涵。代谢组学这种具有生命科学整体水平和总联系的研究方法的出现,与艾灸的整体性调节效应相契合,符合中医整体观和动态平衡观。因此,基于代谢组学研究艾灸治疗溃疡性结肠炎的效应与作用机制,更符合研究的实际需要,将有利于从生物系统的整体水平深入、系统地阐释艾灸治疗溃疡性结肠炎的作用机制,推动艾灸疗法的临床运用。

2.2 代谢组学在溃疡性结肠炎研究中的应用

代谢组学在溃疡性结肠炎中的研究主要集中在近几年,初步研究成果证实将代谢组学运用于溃疡性结肠炎发病机制、疗效评价等方面的可行性,其潜在的应用价值得到了研究者的一致认可。英国 Williams 等^[17]报导:溃疡性肠病患者与克罗恩病和健康志愿者尿液代谢物谱存在差异,克罗恩病患者、溃疡性结肠炎患者、健康志愿者三者尿液代谢物苯酰胺基醋酸盐水平存在显著差异,克罗恩病患者的苯酰胺基醋酸盐水平最低,甲酸盐水平高于溃疡性结肠炎患者和健康志愿者,4-甲基苯酸水平低于溃疡性结肠炎患者和健康志愿者。丹麦 Bjerrum 等^[18]对溃疡性结肠炎患者与正常人结肠活检进行代谢组学研究,结果显示:活动期溃疡性结肠炎患者结肠抗氧化剂和氨基酸类物质水平高,脂质、甘油磷酸胆碱、肌醇和甘氨酸三甲内盐水平低,20% 非活动期溃疡性结肠炎患者与活动期溃疡性结肠炎患者代谢物谱相似。

新疆医科大学课题组采用溃疡性结肠炎大鼠模型观察到血浆中亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等支链氨基酸、苯丙氨酸、丙酮酸、羟丁酸、肌酸等小分子化合物含量明显降低,而

VLDL 含量升高;结肠组织中丙酸、乳酸、牛磺酸、乙酸、脯氨酸、丙氨酸等小分子代谢物含量明显增加,认为这些代谢产物的差异显著,可作为溃疡性结肠炎的特异性标志物^[19-20]。Zhang XJ 等^[21]从溃疡性结肠炎模型大鼠血浆和尿液中检测出 7 种和 5 种与肠道屏障功能、微生物群内稳态、免疫调节和炎症反应相关的代谢产物,证明这种方法同样适用于溃疡性结肠炎的病理生理研究。Chi Chen 等^[22]运用血清代谢组学,研究溃疡性结肠炎的发病机理,发现用葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠血清中含有高水平的硬脂酰溶血卵磷脂和低水平的油酰溶血卵磷脂,证实葡聚糖硫酸钠可抑制硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 在肝脏中的表达,且这些改变在溃疡性结肠炎症状之前发生,与促炎症因子的表达关系密切,认为硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 和脂类等可以作为干预治疗炎症性肠病的疗效指标。

以上研究结果提示不同疾病,及同一疾病不同分期之间代谢物谱存在差异,有利于疾病的诊断和鉴别诊断;代谢组学因其非侵入性和取材方便的特点而受到越来越多的重视,其在溃疡性结肠炎的鉴别诊断和分期诊断以及机理研究方面具有很大的应用空间。

3 代谢组学应用于艾灸治疗溃疡性结肠炎的思考

代谢组学是以组群指标分析为基础,以高通量检测和数据处理为手段,以信息建模与系统整合为目标,通过对某些代谢产物进行分析,并与正常人的代谢产物比较,寻找疾病的生物标记物,以提供一种较好的疾病诊断方法与疗效判定方法的技术。如何将代谢组学技术应用于艾灸治疗溃疡性结肠炎疗效机制的研究,是研究人员关注的热点也是值得思考的问题。

3.1 基于代谢组学阐释艾灸治疗溃疡性结肠炎的腧穴配伍规律

艾灸疗效的产生依赖于穴位配伍和刺激方法的共同作用,不同的腧穴配伍、特定的刺激方法可以实现最优化的组合,达到最佳的治疗效果。穴位配伍是否合理,与艾灸疗效直接相关。良好的腧穴配伍可加强穴位之间的协同作用,减轻穴位之间的拮抗作用,提高艾灸临床疗效。基于代谢组学技术,从艾灸效应的整体性角度,揭示艾灸灸募、俞募、原络等不同配穴方法对溃疡性结肠炎产生不同效应的科学内涵,具体可以从临床与动物实验两方面着手:(1)采用组织学技术,观察比较不同腧穴配伍方法对溃疡性结肠炎患者及模型动物结肠黏膜组织病理学的影响;(2)运用代谢组学技术与方法,分析不同腧穴配伍方法对溃疡性结肠炎患者及模型动物结肠黏膜组织、血液、尿液代谢物谱表达的影响。在揭示艾灸起效机制的同时,筛选出优效的腧穴配伍,为提高艾灸治疗溃疡性结肠炎的临床疗效提供最佳腧穴配伍方法。

3.2 基于代谢组学研究艾灸治疗溃疡性结肠炎的疗效机制

关于艾灸治疗溃疡性结肠炎疗效机制的研究,也可从临床和动物实验两条途径着手:(1)联合多中心研究,建立溃疡性结肠炎生物标本及信息数据库,应用代谢组学技术,分

析不同病情分期、不同中医证型溃疡性结肠炎的结肠黏膜组织、血液、尿液代谢物谱的表达变化,寻找不同病情分期、不同中医证型的溃疡性结肠炎相关代谢物谱或特异性生物标记物,以利于更好地揭示溃疡性结肠炎病变过程及其异常代谢途径;(2)在此基础上,通过比较不同灸法,如温和灸、隔药饼灸、隔姜灸、麦粒灸、化脓灸等;不同灸量,如按壮数、按灸时等;不同灸材,如艾与其它灸材、道地艾与非道地艾等对不同病情分期溃疡性结肠炎患者、溃疡性结肠炎动物模型治疗前与治疗后临床症状的改善情况,结肠黏膜组织病理学的影响,以及对血液、尿液代谢物谱或特异性生物标记物表达的整体性调控效应的影响,揭示艾灸对溃疡性结肠炎代谢组学产生协同效应的科学内涵,为提高艾灸治疗溃疡性结肠炎的临床疗效提供科学依据。

参 考 文 献

- [1] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009)[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(5): 527-532.
- [2] 徐彦龙, 杜元灏, 徐秀梅, 等. 隔药饼灸治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎[J]. 中国针灸, 2010, 30(4): 289-291.
- [3] 郭翔, 郭菲. 悬灸热敏化腧穴疗法治疗溃疡性结肠炎[J]. 中国民间疗法, 2010, 18(2): 12.
- [4] 莫映霞, 王雪芳, 屈伟荣, 等. 艾箱灸疗法加中药灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 护理研究, 2010, 24(1)下旬版: 216-217.
- [5] 吴焕淦, 施征, 朱毅, 等. 隔药灸治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 上海针灸杂志, 2007, 26(4): 3-4.
- [6] 华雪桂, 潘英英, 吴焕淦, 等. 隔药饼灸治疗慢性非特异性结肠炎的疗效观察[J]. 现代康复, 2000, 4(8): 1250-1250.
- [7] 周菊华. 隔姜灸治疗溃疡性结肠炎 34 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2003, 24(10): 44-45.
- [8] 丁红, 王红, 张田, 等. 隔姜灸治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 武警医学院学报, 2009, 18(6): 509-511.
- [9] Zhou EH, Liu HR, Wu HG, et al. Down-regulation of Protein and mRNA Expression of IL-8 and ICAM-1 in Colon Tissue of Ulcerative Colitis Patients by Partition-Herb Moxibustion[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(10): 2198-2206.
- [10] 刘慧荣, 施达仁, 吴焕淦, 等. 隔药灸对溃疡性结肠炎患者结肠粘膜 COX-2、TNF- α 表达的影响[J]. 中医药学刊, 2005, 23(6): 1-4.
- [11] 吴焕淦, 谭卫林, 陈汉平, 等. 艾灸治疗溃疡性结肠炎疗效及对肠上皮细胞 HLA-DR 抗原的影响[J]. 针刺研究, 1999, 24(1): 12-16.
- [12] 夏建飞, 梁琼麟, 胡坪, 等. 代谢组学研究策略与方法的新进展[J]. 分析化学, 2009, 37(1): 136-143.
- [13] Nicholson J K, 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: 1181-1189.
- [14] Barton RH. A decade of advances in metabonomics[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2011, 7(2): 129-136.
- [15] Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: Metabonomics[J]. Nature, 2008, 455(7216): 1054-1056.
- [16] 许国旺, 路鑫, 杨胜利. 代谢组学研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2007, 29(6): 701-711.
- [17] Williams HR, Cox IJ, Walker DG, et al. Characterization of inflammatory bowel disease with urinary metabolic profiling[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(6): 1435-1444.
- [18] Bjerrum JT, Nielsen OH, Hao F, et al. Metabonomics in ulcerative colitis: diagnostics, biomarker identification, and insight into the pathophysiology [J]. J Proteome Res, 2010, 9(2): 954-962.
- [19] 努尔比亚·吾布力, 库热西·玉努斯, 买买提卡斯木·吾布力艾山, 等. 大鼠溃疡性结肠炎的代谢组学研究[J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(6): 593-596.
- [20] 雅森·米吉提, 阿地里江·阿布力米提, 库热西·玉努斯, 等. 大鼠溃疡性结肠炎模型结肠组织的代谢组学研究[J]. 新疆医科大学学报, 2011, 34(12): 1350-1354.
- [21] Zhang XJ, Choi FFK, Zhou Y, et al. Metabolite profiling of plasma and urine from rats with TNBS-induced acute colitis using UPLC-ESI-QTOF-MS-based metabonomics - a pilot study [J]. FEBS JOURNAL, 2012, 279(13): 2322-2338.
- [22] Chi Chen, Yatrik M. Shah, Keiichirou Morimura, et al. Metabolomics Reveals that Hepatic Stearoyl-CoA Desaturase 1 Downregulation Exacerbates Inflammation and Acute Colitis[J]. Cell Metab, 2008, 7(2): 135-147.

(收稿日期:2013-04-04)

(本文编辑:黄凡)

· 信息之窗 ·

本刊对标注作者单位和作者简介的有关要求

作者姓名全部列出,置于题名下方。所有作者单位须写全称(包括具体科室、部门)并注明省份、城市和邮政编码。投稿时要确定一名对文稿负责的通讯作者。如来稿没有特别注明,则视第一作者为通讯作者。来稿请注明第一作者和通讯作者姓名、性别、出生年、最高学位、职称、主要研究方向、联系电话、E-mail 地址。论著、综述类文稿均须附英文题名、前三名作者姓名汉语拼音,以及第一作者单位名称的英译。如作者中有在读研究生,请注明入学年份。