

# 代谢组学在中药研究和抗肿瘤研究中的应用进展

王 刚,杜士明,常明泉,杨金霞,张秀华,叶立红

(鄖阳医学院附属太和医院药理学部,湖北十堰 442000)

**[摘 要]** 代谢组学是近年来快速发展的“组学”,是代谢控制论提升的学科,是评价细胞和体液的內源性和外源代谢物浓度与功能关系的学科。代谢组学是后基因时代的一门新兴的独立学科。该学科的应用跨越生物技术和医药技术,具有广阔发展前景。代谢组学与药物药效和毒性筛选及评价研究和安全性评价、作用机制研究与合理治疗用药密切相关。从代谢组学技术用于中药研究的可行性、代谢组学的整体观念与中药作用的整体观念的一致性、代谢组学应用于恶性肿瘤的研究等 3 个方面阐述代谢组学与中药研究及抗肿瘤研究的关系,为代谢组学在中药研究和恶性肿瘤诊断方面的应用及其机制研究提供新的研究方法和思路。

**[关键词]** 代谢组学;中药研究;抗肿瘤研究;作用机制

**[中图分类号]** R965.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2010)03-0339-04

代谢组学(metabonomics/metabolomics)是定量测量生物体基因修饰和受病理生理刺激所产生的与时间相关的多元代谢产物,通过分析生物体处于不同发育阶段或不同生长环境中的化合物,跟踪其代谢路径,以期能描绘出基因、蛋白和代谢产物之间各种复杂的相互作用全图,系统地对生物体功能进行阐述。以基因、mRNA、蛋白质、代谢产物为研究对象的基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学,是一个有机的整体,它们都是分子系统生物学研究的重要组成部分,系统生物学是后基因组研究最具挑战性的一个研究领域<sup>[1]</sup>。

代谢组学是近年来快速发展的“组学”,是代谢控制论提升的学科,是评价细胞和体液的內源性和外源代谢物浓度与功能关系的学科。该学科应用跨越生物技术和医药技术,具有广阔发展前景<sup>[2]</sup>。代谢组学与药物的药效、作用机制和安全性、作用的物质基础、治疗用药等密切相关,为中药的基础和应用研究的前沿问题和关键科学问题提供了技术支撑。

## 1 代谢组学技术用于中药研究的可行性

代谢组学是一个新的研究系统。代谢组学测定的对象是生物标本——生物体液(如血液、尿等),细胞提取物,细胞培养液和组织等。测定代谢物变化——研究系统生化谱和功能调节,应用代谢物组信息——进行生物信息、化学计量学、统计学分析。其分析思路与基因组学相似,代谢组学研究细胞或生物样品的所有代谢物的综合表现。代谢组学通常采用绘图 Profiling 技术,现代分析测定方法如磁共振(NMR)、高效液相色谱法(HPLC)、质谱法(MS),应用计算技术和统

计方法,完成“指纹图谱”(fingerprint),以高通量的实验和大规模的计算为特征<sup>[3]</sup>。

HPLC、HPLC-MS、液相色谱-质谱联用(LC-MS)等色谱分离技术逐渐被广泛地用于代谢组学的研究中<sup>[4]</sup>。采用 HPLC 强大的分离能力,可增强其分辨率,特别是对低丰度的分析物,可以提供更丰富的信息;与 MS、NMR 的联用可以得到代谢组分的结构信息。应用这一具有反映整体思想的代谢组学研究中药,对中药的有效作用的物质基础、作用机制、作用靶标、安全性、组方依据和配伍规律,以及中药种植资源研究等,以现代科学方法和标准认识中药,对于确保中药的合理、安全、有效用药均有理论意义和实用价值。这一新学科在现代中药研究中应用,对于提高我国中药研究水平具有重要意义。

国内代谢组学的研究近年来已受到极大的重视,国内知名大学和科研院所开展了相关研究,在相关国家自然科学基金项目、国家“863”和“973”项目中应用代谢组学理论和方法开展了卓有成效的研究,在博士研究课题中用代谢组学方法研究中药资源、作用机制、安全性以及疾病诊断等方面获得了进展。国内研究者发表的相关论文也反映其研究起步情况<sup>[5]</sup>,上述活动也推动了国内代谢组学的发展。

## 2 代谢组学的整体观念与中药作用的整体观念的一致性

代谢组学测定的对象是生物标本,生物体液(如血液、尿等)、细胞提取物、细胞培养液和组织等测定代谢物变化,研究系统生化谱和功能调节的整体效果,应用代谢物组信息进行生物信息、化学计量学、统计学分析能够获得反映代谢物组对生物体功能的科学信息。这点与中药作用的整体观念一致,适于解决中药难以认识的整体效应和认识药物作用的物质基础问题。因此值得在中药现代化研究开展此项课题。在研

**[收稿日期]** 2009-06-23

**[修回日期]** 2009-

10-09

**[作者简介]** 王 刚(1975-),男,湖北十堰人,副主任药师,硕士,研究方向:中药药理与新制剂开发。电话:0719-8801103,E-mail:wangan139@163.com。

究方法上,代谢组学研究的样本采集和处理的方法简单,测定快速,并能进行动态连续研究。用代谢组学方法研究所揭示的生物化学变化很容易与传统手段的测定结果联系,更容易评价药效作用和发现药物作用的生物化学物质基础和作用机制。

利用代谢组学研究磷酸二酯酶 IV 抑制药 C 形成的血管损伤与炎症反应的关系,发现该化合物引起的尿代谢组图谱改变是血管损伤造成的,与炎症反应无关<sup>[4]</sup>。又如抗糖尿病药物罗格列酮对脂质代谢物组的影响的实验中,发现其作用机制是抑制动物肝脏-血液的脂交换<sup>[6]</sup>。从成功的例子不难看出,用代谢组学方法研究所揭示的生物化学变化很容易与传统手段的测定结果联系,更容易评价药效作用和发现药物作用的生物化学物质基础和作用机制。

### 3 代谢组学应用于恶性肿瘤的研究

恶性肿瘤是一种多因素参与造成机体各系统功能平衡紊乱的复杂疾病,其代谢作用与正常组织明显不同。通过代谢组学在给定的时间和条件下对某一生物系统所有小分子代谢物质的定量分析,可以对生物内源性代谢物的整体情况进行定量或对造成其内因和外因变化的规律进行分析。

在系统生物学中,代谢组学已经超越了传统的新陈代谢以及代谢疾病的研究,可以监测基因转录上调或下调的效应变化,在基因组学、转录组学、蛋白质组学平台基础上加入代谢组学等新内容,逐步形成了较完整的系统生物学技术平台,从生物系统整体水平研究结构和功能各异的各种分子及其相互作用<sup>[7]</sup>,使人们能更好地从系统生物学水平揭示肿瘤的病因和机制,发掘新的诊断工具与方法。

**3.1 恶性肿瘤的微环境及代谢特点** 肿瘤组织在生物体中并不是孤岛,周边细胞群对肿瘤细胞存在各种的化学或者物理外力,即肿瘤微环境,直接或间接影响着肿瘤的生长与转移。正常细胞与癌细胞,尤其是后者,都存在于一个复杂的细胞生态系统中。实体瘤组织的微环境与相应的正常组织之间存在一些显著的差异<sup>[8]</sup>,如高间质液压、低氧压和细胞外低 pH 值等。与其他的组学研究方法相比,代谢组学研究能更为灵敏地鉴定出基因和环境因素作用而产生的特定代谢型,在环境变化对机体产生作用的研究中具有优势。

恶性肿瘤组织的代谢作用较正常组织旺盛。COSTILLO 等<sup>[9]</sup>认为,恶性肿瘤细胞在生物体内以一种类似寄生生物的方式生存,通过比线粒体氧化磷酸化快 100 倍的糖酵解方式获取能量。李桂源等克隆的一个在鼻咽癌等多种实体瘤下调的新基因,在体外低氧诱导的

细胞中表达上调,是一个受氧浓度调节的基因,研究显示,该基因参与了糖酵解途径。

文献表明<sup>[10]</sup>,与健康人比较,肝硬化、肝癌患者血清中代谢物组改变情况,这与疾病状态下体内物质代谢紊乱和细胞生理活动异常有关。肝硬化患者血清中低密度脂蛋白(LDL)含量减少与肝硬化大鼠血清代谢检测结果相同;而肝癌患者血清中极低密度脂蛋白(VLDL)、LDL 含量减少与二乙基亚硝胺(DEN)诱导的兔肝癌组织代谢检测结果相同<sup>[11]</sup>,这提示肝硬化或癌变后肝细胞内正常的脂类代谢被破坏。

**3.2 代谢组学在恶性肿瘤诊断中的应用** 与其他组学方法相比,代谢组学在肿瘤生物学研究中有 3 个主要优势:首先是在接受刺激后的几秒或更短的时间内代谢产物水平会有所改变,这种反应速度与肿瘤应对环境(药物处理、营养物质的缺乏等)改变的速度更为一致,更能反应体内的真实情况;其次,代谢产物是各种反应的终产物,能够提供研究者最佳的基因——环境相互作用或单方面由环境因素影响的信息;最后,一系列的基因和蛋白质的表达水平受各种不同中间环节的调节,研究对象比较庞大,相对于多个受体和信号通路来说,代谢物通路是最终的共同通路,整合分析信息比较简单。

YANG 等<sup>[12]</sup>以液相色谱-质谱联用(HPLC-MS)技术为平台建立起原发性肝癌与肝炎、肝硬化鉴别诊断的代谢组学方法。首先使用反相高效液相色谱法(RP-HPLC)采集尿中代谢物组色谱图,经谱峰校准(peak alignment)、图形识别(pattern recognition),选取 113 种代谢物进行主成分分析。结果表明该方法可较好鉴别诊断肝癌与肝硬化、肝炎,诊断准确率为肝癌 83.0%,肝硬化 88.9%,而肝硬化误诊为肝癌的发生率仅为 7.4%,灵敏度和准确度明显优于甲胎球蛋白(58.7%)、癌胚抗原(6.1%)、CA199(38.5%)、CA125(52.0%)等传统生物标志物。在此基础上,他们进一步采用 LC-MS-MS 技术对鉴别诊断中作用较大的代谢物组分进行结构鉴定,寻找潜在的生物标志物,并最终确定了 8 种成分在 3 种不同肝病间可能存在较大差异,为后续研究提供重要线索。

可见,代谢组学在肿瘤诊断方面具有独特优势和应用潜力。首先,在操作层面上,该技术只需采集血和尿,易于实现临床标准化操作和获得动态观察结果<sup>[13]</sup>;其次,从肿瘤标志物来源考虑,癌细胞的产生与肿瘤宿主微环境密切相关,调控癌细胞生长的各种蛋白、肽类、代谢物以及细胞分裂产物在组织液中的浓度远远大于细胞内<sup>[14]</sup>。

**3.3 代谢组学与抗癌药物个体化治疗的研究** 代谢

组学作为一种系统方法,在鉴别和确证药理作用上发挥重要作用。它不仅研究抗肿瘤药物本身的代谢变化,而且主要研究药物引起的内源性代谢物的动力学改变,更直接反映体内生物化学过程和状态的变化,可以指导肿瘤治疗的个体用药。代谢指纹检测他莫昔芬(tamoxifen)和其他雌激素受体调节药的作用,不同的药物处理人内膜腺癌细胞后,包括氨基乙醇、M-肌醇、尿嘧啶、腺嘌呤等 20 种代谢物发生改变,反映了膜的更新速度和基因转录水平的变化,上述药物的代谢指纹指导研究者针对不同肿瘤细胞来选择不同剂量、不同类型的雌激素受体调节药<sup>[15]</sup>。

通过代谢组学手段研究肿瘤的代谢机制并指导肿瘤的治疗以及预后判断的研究尚在起步阶段。IPPOLITO 等<sup>[16]</sup>通过 NMR 发现在前列腺神经内分泌癌(PNEC)细胞中相关的代谢标志物为  $\gamma$  氨基丁酸(GABA)和丙二醇,两者表达较高且与能量代谢相关,当 GABA、谷氨酰胺或甘氨酸的受体刺激激活,恶性 PNEC 细胞的增殖速度加快,将 3 种抑制 GABA 通路抑制剂的混合物注射 PNEC 裸鼠移植瘤,移植瘤的生长明显减慢,这项研究对于神经内分泌型肿瘤的治疗有重要指导意义。GRIMM 等<sup>[17]</sup>列通过基因治疗的方法处理大鼠脑胶质瘤细胞,增加了细胞凋亡,发现不饱和脂肪酸(PuFA)浓度升高,研究显示 PuFA 与细胞膜无关,可能是胞质脂泡的组成成分,NMR 可以方便地检测细胞胞质中的脂肪成分,因此检测大鼠脑胶质瘤细胞 PuFA 的浓度可以监测脑胶质瘤基因治疗的效果,为人脑胶质瘤的预后判断打下良好的基础。

**3.4 代谢组学结合系统生物学对肿瘤分子机制的分析** 肿瘤代谢与多种酶活性密切相关。CHIANG 等<sup>[18]</sup>将代谢组与蛋白质组学结合,发现一种新的乙醚脂代谢的关键酶 KIAA1363,作为血小板激活因子和磷脂酸连接通路,乙醚脂代谢在肿瘤细胞转移和生长中起重要作用,实验显示 KIAA1363 失活阻滞了肿瘤细胞的生长和转移。两种组学的结合使用进一步明确了肿瘤与酶相关代谢通路。

通过对基因表达谱的终点——生物代谢产物信息的研究,可以将基因的活动状态比较完整地展现出来,从而系统地研究生命现象及其本质<sup>[19]</sup>。对肿瘤等疾病的发病机制、诊断等的代谢组学研究,人们可以获得肿瘤基因转录、蛋白以及代谢水平的全景信息,从更高的水平理解生物系统的功能。代谢组学研究必将在揭示基因功能的功能基因组学研究中发挥更大的作用,它能帮助人们更好地了解生物体中各种复杂的相互作用、生物系统对环境 and 基因变化的响应,为人们提供一

个了解肿瘤疾病基因的独特途径。

代谢组是基因组、转录组和蛋白质组有力的补充,代谢组学在恶性肿瘤诊断方面的应用趋于成熟,机制研究也在进一步深入。随着代谢组学定量方法精确度的提高,以及各种组学数据的成功对接,代谢组学、基因组学、转录组学、蛋白质组学等系统生物学方法必将为全面揭示肿瘤发生、发展各个环节提供帮助。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.03.025

#### [参考文献]

- [1] AARDEMAM J, MACACGREGOR J T. Toxicology and genetic toxicology in the new era of "toxicogenomics": impact of "omics" technologies [J]. *Mutat Res*, 2002, 499(1): 13-25.
- [2] PUMB R S, STUMPF C L, GORENSTEIN M V, et al. Metabonomics: the use of electrospray mass spectrometry coupled to reversed phase liquid chromatography show a potential for the screening of rat urine in drug development [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2002, 16(20): 1991-1996.
- [3] HALL R, BEALE M, FIEHN O, et al. Plantmetabolomics: the missing link in functional genomics strategies [J]. *Plant Cell*, 2002, 14(7): 1437-1440.
- [4] LIU C X. Metabonomics in modern research of traditional Chinese medicines [J]. *Chin Trad Herb Drugs*, 2004, 35(6): 601-605.
- [5] WU X J, LIN Y P, SONG L N, et al. Application of principal component analysis for dataprocess in metabonomics studies [J]. *Asian J Drug Metab Pharmacokinet*, 2005, 5(4): 287-294.
- [6] SLIM R M, ROBERTSON D G, A JBASSAM M, et al. Effect of dexamethasone on the metabonomics profile associated with phosphodiesterase inhibitor induced vascular lesions in rats [J]. *Toxicol Appl Res*, 2003, 183(2): 108.
- [7] CONSTANTINOU M A, THEOEHRIS S E, MIKROS E. Application of metabonomics on an experimental model of fibrosis and cirrhosis induced by thioacetamide in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 218(1): 11-19.
- [8] CAIMNS R, PAPANDREOU I, DENKO N. Overcoming physiologic barriers to cancer treatment by molecularly targeting the tumor microenvironment [J]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4(2): 61-70.
- [9] COSTILLO L C, FRANKLIN R B. Why do tumour cells glycolyse? From glycolysis through citrate to lipogenesis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2005, 280(1-2): 1-8.
- [10] FAN T W, HIGASHI R M, LANE A N, et al. Integrating metabolomic and transcriptomics for probing SE anticancer mechanisms [J]. *Drug Metab Rev*, 2006, 38(4): 707-

732.

[11] ZHAO W D, GUAN S, ZHOU K R. Diagnosis of liver cancer using HPLC based metabonomics avoid false-positive result from hepatitis and hepatocirrhosis [J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131(9): 597 - 602.

[12] YANG Y, LI C, FENG X, *et al.* Metabonomic studies of human hepatocellular carcinoma using high-resolution magic-angle spinning 1-H-NMR spectroscopy in conjunction with multivariate data analysis [J]. *J Proteome Res*, 2007, 7(6): 5570 - 5578.

[13] HOLMES E, NICHOLSON J K, TRANTER G. Metabonomic characterization of genetic variations in toxicological and metabolic responses using probabilistic neural network [J]. *Chem Res Toxicol*, 2001, 14(2): 182 - 191.

[14] LIOTTA L A, KOHN E C. The microenvironment of the tumor-host interface [J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 375 - 379.

[15] CARMICHEL P L. Mechanisms of action of antischistosomes: relevance to clinical benefits and risks [J]. *Cancer Invest*, 1998, 16(8): 604 - 611.

[16] IPPOLITO J E, MERRIN M E, BACKHED F, *et al.* Linkage between cellular communications, energy utilization, and proliferation in metastatic neuroendocrine cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(33): 12505 - 12510.

[17] GRIMM J L, KAUPPINEN R A. A metabolomics perspective of human brain tumours [J]. *FEBS J*, 2007, 274(5): 1132 - 1139.

[18] CHIANG K P, NIESSEN S, SAGHATELIAN A, *et al.* An enzyme that regulates ether lipid signaling pathways in cancer annotated by multidimensional profiling [J]. *Chem Biol*, 2006, 13(10): 1041 - 1050.

[19] BUNDY J G, IYER N G, GENTILE M S, *et al.* Metabolic consequences of p300 gene deletion in human colon cancer cell [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(15): 7606 - 7614.

## 非典型抗精神病药物的研究进展

倪 尉<sup>1</sup>, 周和平<sup>2</sup>, 项光亚<sup>1</sup>, 黄胜堂<sup>2</sup>, 戴 畅<sup>1</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院药学院, 武汉 430030; 2. 咸宁学院药学院, 湖北 437100)

**[摘要]** 查阅近年来有关非典型抗精神病药物的国内外文献。从药物作用机制和构效关系方面综述非典型抗精神病药物的最新研究进展。目前非典型抗精神病药物主要分为三大系列: ①具有代表性的非典型抗精神病药物; ②已经进入临床研究的非典型抗精神病药物; ③潜在的非典型抗精神病药物。多巴胺受体基因的多态性在精神病治疗中起到重要的作用, 是新的非典型抗精神病药物设计的研究方向。随着分子药理学和组合化学的发展、药物设计理论的进一步完善以及计算机辅助药物设计技术的广泛应用, 越来越多的新型非典型抗精神病药物将会在更短的时间内应用于临床, 更好地服务患者。

**[关键词]** 抗精神病药物, 非典型; 精神分裂症; 药物化学

**[中图分类号]** R971.4; R969

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2010)03-0342-05

精神分裂症 (schizophrenia) 是以基本个性改变, 思维、情感、行为的分裂, 精神活动与环境的不协调为主要特征的严重的精神疾病, 在人群中的发病率约为 1%。由此病引起的直接或间接经济损失每年 200 ~ 300 亿美元。在治疗精神分裂症的药物中以非典型抗精神病药物 (atypical antipsychotics, AA) 发展最快。此类药物在基础研究及新药研发方面均取得了令人瞩目的成绩<sup>[1]</sup>。笔者讨论近年该类药物的主要研究进展。

### 1 非典型抗精神病药的药理作用机制和构效关系

20 世纪 90 年代 AA 开始应用于临床, 这是精神分裂症治疗史上的一个重大突破。虽然医学界没有给予 AA 明确的定义, 但这类药物大都具有一些与氯氮平相似的特性, 多数神经药理学家认为 AA 类药物必须具有下述 3 个特征<sup>[2]</sup>: ①对精神分裂症有比较好的疗效; ②较少或不会引起锥体外系症状 (EPS); ③具有 5-羟色胺 (5-HT<sub>2</sub>) 和 D<sub>2</sub> 受体双重阻断作用。此外, AA 区别于经典抗精神病药的主要药理学特征是: 对 5-HT<sub>2A</sub> 受体的结合力都高于对多巴胺 D<sub>2</sub> 受体的结合力。这种性质用 K<sub>i</sub> (5-HT<sub>2A</sub>) / K<sub>i</sub> (D<sub>2</sub>) 比值表示。高的 K<sub>i</sub> (5-HT<sub>2A</sub>) / K<sub>i</sub> (D<sub>2</sub>) 比值是抗精神病药呈现非经典性 (atypicality) 的必需条件<sup>[3]</sup>。临床试验证明<sup>[4]</sup> 越来越多的精神分裂症患者对于 AA 具有很好的顺应性和耐

**[收稿日期]** 2009-05-07

**[作者简介]** 倪 尉 (1984 -), 男, 土家族, 湖北恩施人, 硕士, 专业方向: 药物合成。电话: (0) 13629742388, E-mail: niweisailing@163.com。

**[通讯作者]** 周和平 (1955 -), 男, 副教授, 硕士生导师, 从事药物化学教学与科研工作。E-mail: niweisailing@qq.com。