

## 代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的应用

李萌, 吴涛, 季光, 郑培永

李萌, 季光, 郑培永, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032  
吴涛, 上海中医药大学中医方证和系统生物学研究中心 上海市 201203

郑培永, 研究员, 研究生导师, 主要从事中医药防治代谢性疾病的基础与临床研究。

上海市中医药事业发展三年行动计划重大基金资助项目, No. ZYSNXD-CC-ZDYJ042

作者贡献分布: 本文文献检索、资料分析及撰写由李萌完成; 文章修改由吴涛完成; 选题、指导、审校由季光与郑培永完成。

通讯作者: 郑培永, 研究员, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科, 上海中医药大学脾胃病研究所. [zpychina@sina.com](mailto:zpychina@sina.com)

电话: 021-64286261 传真: 021-64286261

收稿日期: 2015-01-04 修回日期: 2015-01-29

接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-08

### Applications of metabolomics technology in traditional Chinese medicine treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Meng Li, Tao Wu, Guang Ji, Pei-Yong Zheng

Meng Li, Guang Ji, Pei-Yong Zheng, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Tao Wu, Center of Chinese Medicine Therapy and Systems Biology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: the Major Project of Plan of Three Years Action for Development of Traditional Chinese Medicine Project in Shanghai, No. ZYSNXD-CC-ZDYJ042

Correspondence to: Pei-Yong Zheng, Researcher, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. [zpychina@sina.com](mailto:zpychina@sina.com)

Received: 2015-01-04 Revised: 2015-01-29

Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-08

### Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has

become the most common chronic liver disease and is related to many insulin resistance-related diseases such as obesity, type 2 diabetes, hyperlipidemia and hypertensive disease, seriously threatening human health. Metabolomics focuses on understanding functional activities from an integrated perspective; it is similar to the holistic thinking of traditional Chinese medicine (TCM). Metabolomics in TCM is mainly applied to the prevention and diagnosis of diseases, classification of syndromes and evaluation of therapeutic efficacy. In this article, we will review the applications of metabolomics technology in disease diagnosis, pathogenesis research, risk evaluation, syndrome classification and therapy of NAFLD based on TCM theory. Furthermore, we suggest that metabolomics could be used to provide a basis for TCM treatment of NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metabolomics; Non-alcoholic fatty liver disease; Syndrome differentiation

Li M, Wu T, Ji G, Zheng PY. Applications of metabolomics technology in traditional Chinese medicine treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1045-1051  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1045.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1045>

### 摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是常见的慢性肝脏疾病之一, 往往与肥胖、糖尿病、高脂血症、高血压病等胰岛素抵抗相关性疾病并存, 严

### 背景资料

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性紧密相关的代谢应激性肝损伤。中医药在治疗NAFLD上有着独特的理论和方法。代谢组学作为一门揭示机体生命活动代谢本质的科学, 已逐渐在中医药治疗NAFLD的研究中展现出优势。

### 同行评议者

陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

# 研发前沿

代谢组学在NAFLD现代研究中的运用可涉及证候分类、中药药理、整体疗效、药物安全性、药物质量控制与个性化治疗等方面。如果能用整体性思路的代谢组学技术与中医整体观念进行有效组合,将会进一步加快中医药对NAFLD研究现代化进程。

重威胁着人类的健康。代谢组学从整个生物学系统的角度理解其功能活动,被认为与中医学的整体思维具有高度一致性,已广泛应用于健康监测、疾病诊断、证候分类、疗效评价等各个方面。本文以NAFLD为例,综述了代谢组学在疾病诊断、发病机制、风险评估、证候分类、药物治疗效果评价等各个方面,旨在推动中医药治疗NAFLD的进展。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 代谢组学; 非酒精性脂肪性肝病; 证候分类

**核心提示:** 本文对近年来代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中的研究应用进行了综述,重点强调了代谢组学应用于NAFLD的证候分类及中医药治疗机制研究方面的可行性。

李萌, 吴涛, 季光, 郑培永. 代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1045-1051 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1045.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1045>

## 0 引言

中医是研究人体生理、病理, 以及疾病的诊断和防治等的一门学科。如今中医药在世界各地越来越受欢迎, 特别是在早期干预、联合治疗、疾病控制、个性化用药方面显示了巨大的优势<sup>[1]</sup>。中医治疗的有效性在于辩证的准确性, 辨证以“四诊法”(望、闻、问、切)为基础<sup>[2]</sup>, 具有主观性、多变性的特点<sup>[3]</sup>。由于辨证法缺乏有据可依的理论解释和可靠的证据, 不可避免的需要探索中医辩证的生物学基础。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种临床综合征, 与许多疾病密切相关, 现已经普遍被认为是代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的主要组成部分, 是MS在肝脏中的表现<sup>[4]</sup>。从整体上把握NAFLD的病理变化以及相关细胞信号通路的变化情况, 研究NAFLD发生时的单一作用机制以及多方面作用机制以及相互的关系, 成为亟待解决的问题。

1999年Nicholson博士首次提出代谢组学概念<sup>[5,6]</sup>, 代谢组学对生物体内所有代谢物进行定量分析, 以定量描述生物体内代谢物动

态多参数变化为目标, 并寻找代谢物波动与生理病理变化的相关关系, 进而寻找用于疾病早期预测的生物标志物(biomarkers), 这与中医学的整体思维具有高度一致性, 科学家们也渐渐意识到基于代谢组学技术的诊断原则可以作为中医和传统疗法之间的桥梁<sup>[7]</sup>。代谢组学已经在某些中医病症中找到了差异物: 如血瘀型冠心病<sup>[8,9]</sup>, 阳虚型原发性肝癌<sup>[10]</sup>, 肝阳上亢型、阴虚阳亢型和阴阳两虚型高血压等<sup>[11,12]</sup>。目前代谢组学应用于中医药治疗NAFLD的研究并不多。

## 1 代谢组学应用于非酒精性脂肪肝的诊断、发病机制和风险评估研究

目前广泛应用于医学诊断的标准为存在肝细胞脂肪变的影像学或组织学。肝活检是临床诊断的决定性诊断, 至今仍是NAFLD的诊断和分型的金标准, 但他是一种有创技术, 患者难以接受, 况且因为采样误差和标本穿刺偏移等原因, 他仍存在假阳性的可能<sup>[13]</sup>。影像学诊断脂肪肝价格昂贵、非特异性且存在一定程度的假阴性, 无法区分单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)<sup>[14,15]</sup>。代谢组学作为一个新的学科领域, 在NAFLD领域中的应用已具雏形。现有报道运用多种技术, 色谱<sup>[16]</sup>、质谱<sup>[17]</sup>、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)<sup>[18]</sup>等为分离分析手段及其组合都出现在针对NAFLD的代谢组学研究中。目前代谢组学在NAFLD中的应用主要包括疾病诊断、疾病的发病机制和疾病的风险评估3个方面, 从而帮助理解NAFLD的发展进程, 帮助阐明疾病的发生机制, 预测和防止其进一步发展。

**1.1 用于NAFLD的诊断** Barr等<sup>[19]</sup>对人和小鼠NAFLD血液进行非靶标测定, 发现NAFLD小鼠中有6种饱和甘油磷脂显著增加, 而在人类NASH患者中也发现两种类似的卵磷脂显著增加, 另外还发现NAFLD机体中胆汁酸的含量也显著上升。Yang等<sup>[20]</sup>对肝炎、肝硬化和肝癌患者尿液的代谢指纹图谱进行分析, 能够有效地将肝炎、肝硬化患者从肝癌患者中区分开, 在肝癌诊断方面显示出比传统的肿瘤标志物(甲胎蛋白)更好的相关性。Ariz等<sup>[21]</sup>建立了NT(nash test), 运用结合了血清中甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇等13个参数的水平来诊断NAFLD。Li等<sup>[22]</sup>采用胆碱和蛋氨

酸缺乏饲料(methionine and choline deficient, MCD)诱导小鼠NAFLD, 取血清样本分析, 选定了血糖、乳酸、谷氨酸/谷氨酰胺、牛磺酸4个潜在的脂肪肝生物标志物. 其不同组合的上升可以区分单纯性脂肪肝、脂肪肝合并坏死性炎症和NASH. Kalhan等<sup>[23]</sup>通过分析提出了可用于诊断NAFLD/NASH患者的血浆标志物: 谷胱甘肽代谢物、胆酸和氨基酸, 但他们不能有效区分单纯性脂肪肝和NASH. 这些研究对NAFLD的诊断、监护和治疗提供了新思路.

**1.2 用于NAFLD发病机制** García-Cañaveras等<sup>[24]</sup>在描述人体组织的NAFLD代谢轮廓, 发现了能量代谢、脂质代谢、胆酸和氨基酸内稳态调节异常, 肝脏的抗氧化能力受损. Dumas等<sup>[25]</sup>对易患脂肪肝的129S6小鼠进行血清和尿液代谢表型分析, 显示高脂饮食的129S6小鼠NAFLD的形成与体内胆碱代谢紊乱是相伴随的. 129S6小鼠体内微生物群使得胆碱向甲胺转变, 并且降低了胆碱的生物利用度, 进而引起NAFLD. van Ginneken等<sup>[26]</sup>研究了24 h禁食后引起的肝脏脂肪变性大鼠模型发现, 模型组血浆游离胆固醇(free cholesterol, FC)较正常组增长至192%, TG增长至456%, 胆固醇脂类(cholesterol esters, CE)至268%; 同时发现肝组织匀浆中的磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)较正常组降低至90%, CE增长至157%和TG增长至331%. 说明哺乳动物中肝脏脂质是一个动态系统, 容易被如饥饿等环境因素所调节. Debois等<sup>[27]</sup>分析了少数NAFLD患者肝组织中的脂质的变化情况, 结果发现TG、甘油二酯、一酰甘油、脂肪酸和豆蔻酸大量积聚, Vitamin-E丢失和选择性的大空泡性胆固醇出现在脂肪肝的脂肪变性区域. Barr等<sup>[28]</sup>发现NAFLD患者和小鼠血浆中的有机酸、游离脂肪酸、卵磷脂、溶血卵磷脂、鞘磷脂、胆酸升高, 这些改变可能由肝功能障碍及肝细胞炎症所致.

**1.3 用于NAFLD风险评估** Kim等<sup>[16]</sup>对高脂和普通饲料喂养的小鼠肝脏和血清进行研究, 发现高脂饮食增加了脂质代谢产物, 但减少了脂类代谢中间体, 降低了NAD/NADH率, 表明高脂饮食引起的血脂和能量代谢异常通过降低 $\beta$ 氧化从而造成了脂肪堆积. Shi等<sup>[17]</sup>检测不同脂肪含量和不同暴露因素组别的小鼠的代谢物峰值, 证实了多氯联苯153(polychlorinated

biphenyl 153, PCB153)致肝脂肪变的作用需要在高脂饮食协同下才可实现. Vinaixa等<sup>[18]</sup>研究发现, 饮食中胆固醇能够增加TG、胆固醇和十八烯酸在低密度脂蛋白基因敲除(low density lipoprotein receptor gene knock out, LDLr<sup>-/-</sup>)小鼠肝脏中的浓度, 降低了多不饱和脂肪酸/单不饱和脂肪酸在肝脏中的比例. 他们报道了一些在LDLr<sup>-/-</sup>小鼠肝脏中浓度具有显著性变化的氨基酸及其衍生物, 如牛磺酸、谷胱甘肽、蛋氨酸和左旋肉碱.

## 2 代谢组学应用于非酒精性脂肪肝的证候分类研究

辨证法基于中医理论识别和诊断疾病或患者的身体失调, 而证候的发生与发展反映了其在某些阶段的病理变化, 不可避免地影响人类的新陈代谢和改变体液的化学物质. 从系统生物学的角度来看, 一个综合症可能是一个蛋白质网络和基因调控网络被扰乱的特定状态, 这种扰乱可能反映在内源性成分的变化上, 而这些成分可以分泌到血液和尿液中去<sup>[29]</sup>. 在传统医学中没有NAFLD的记载, 但根据其临床表现, 众多学者将其归属于中医学的“积证”、“痞满”、“胁痛”、“痰癖”、“眩晕”、“瘀血”、“痰湿”等范畴<sup>[30]</sup>, 并初步提出辨证分型为: 肝郁脾虚、痰湿阻滞、肝胆湿热、肝阴不足等证<sup>[31]</sup>. 代谢组学技术可用于判断NAFLD的不同证型, 为从生物代谢的视角认识中医药在治疗NAFLD领域及其证候特点的现代内涵提供可靠依据.

董姝<sup>[32]</sup>发现肝郁脾虚型患者其核酸代谢物、糖代谢物、氨基酸代谢物、脂肪代谢物以及维生素代谢物与正常人的尿代谢组学存在显著差异. 并发现核酸代谢和维生素代谢中的次黄嘌呤和乳清酸含量变化显著, 次黄嘌呤的代谢会导致脂质过氧化<sup>[33]</sup>, 乳清酸可以引起肝脏内TG积累<sup>[34]</sup>, 进而导致NAFLD的发生; 而肝胆湿热组患者尿液中的羟谷氨酸、乳清酸和核酸类物质的含量均成下降趋势, 氨基酸代谢中间物含量均升高. 另外还检测到一种磷酸盐的含量升高, Tanaka等<sup>[35]</sup>已有研究发现患有NASH的小鼠体内, 磷脂和胆汁酸平衡被打破, 认为可能与肝细胞炎症有一定联系.

袁洋<sup>[36]</sup>发现与NAFLD组以及各主要证型

**□ 相关报道**  
NAFLD生物标本的代谢组学分析表明, 不同证型或不同中药治疗的NAFLD患者之间小分子代谢物存在差异, 提示这些差异物可作为NAFLD证候分类的潜在标志物, 从而更有效地指导NAFLD中医药基础和临床研究.



### 创新盘点

本文总结了近几年有关代谢组学运用于NAFLD的中医药治疗进展及相关机制的研究报道, 同时归纳了代谢组学在NAFLD的诊断、发病机制和风险评估研究中的应用。代谢组学技术将可能为NAFLD的中医药研究提供更广阔的平台和更强有力的支持。

相比, 正常人肌酸酐含量较高, 而肌酸酐是肌酸的代谢产物, 肌酸是一种氨基酸, 是磷酸肌酸的前体物质, 通过人体的肝脏来实现他的功能, 主要存在于肝脏中, 两者均与能量代谢密切相关。肌酸酐等物质的改变可能与NAFLD中线粒体能量产生和储备障碍明显异常引起肝脏能量代谢障碍有关, 他可能既是NAFLD的结果, 也是导致进一步损伤的重要环节。

董姝<sup>[32]</sup>发现与肝胆湿热组相比, 肝郁脾虚组患者的尿液中吡啶-3-醋酸、尿酸的含量下降。研究<sup>[34]</sup>表明, 尿酸为氧自由基的清除剂, 一定量的尿酸对肝脏细胞具有保护作用。此外, Zalokar等<sup>[37]</sup>研究表明, 尿酸与TG的代谢有相关性。NAFLD患者中肝郁脾虚型与肝胆湿热型之间存在着显著的代谢差异, 主要表现为氨基酸类物质的代谢失衡, 可进一步研究, 有望找出用于鉴别此两证型的特异性生物标志物。

Dai等<sup>[38]</sup>通过采用血液和尿液代谢组学方法研究湿热型NAFLD和慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者发病的分子机制的共性, 研究发现湿热型与非湿热型NAFLD患者的代谢物谱有着明显的差别, 湿热型NAFLD主要影响了次生代谢物的生物合成、能量代谢、核苷酸代谢和外源性物质的降解与代谢等的通路。湿热型NAFLD和CHB患者的血清合并尿代谢物谱显示了硫酸代谢、氮代谢、氨基氨基酸代谢和丁酸甲酯代谢受到抑制, 代谢物水平下调, 揭示了两者的相通之处, 这与中医理论中的“异病同治”相吻合, 提示了可以通过探测两种或两种以上具有相同证候的不同疾病的不同点找到潜在的证候标志物。

### 3 代谢组学应用于非酒精性脂肪肝的中医药治疗机制研究

目前还没有找到有效治疗NAFLD的方法<sup>[39]</sup>, 中药治疗为中医理论指导下的辩证施治。在对中药单味药及复方的研究中, 发现许多单味药如刺五加<sup>[40]</sup>、泽泻<sup>[41]</sup>、五味子<sup>[42]</sup>、银杏叶<sup>[43]</sup>、山楂叶<sup>[44]</sup>、葛根<sup>[45]</sup>、黄连<sup>[46]</sup>、三七<sup>[47]</sup>等及复方药如调脂养肝汤<sup>[48]</sup>、强肝胶囊<sup>[49]</sup>、茵陈蒿汤<sup>[50]</sup>等具有防治非酒精性脂肪肝的作用, 从这些治疗作用确切的中药中提取活性成分, 并进行NAFLD代谢机制的干预研究有较为广阔的前景。代谢组学能够帮助考察这

些单味药或复方药如荷叶生物碱、五味子提取物、祛湿化痰方及血府逐瘀汤对NAFLD的作用机制, 以从中找出更有效治疗疾病的药物。

禹志领等<sup>[51]</sup>从五味子中分离出了五味子乙素, 并通过代谢组学技术合并分子生物学研究发现五味子乙素在游离脂肪酸诱导的脂肪性变肝细胞模型上能抑制脂肪分化相关蛋白(adipose differentiation related protein, ADRP)与固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1)的表达, 而在高脂饲料引起的脂肪肝小鼠模型上能通过 $\alpha$ 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )依赖性地抑制SREBP-1的表达而降低脂肪酸合成酶的表达, 提示他对非酒精性脂肪肝的治疗有潜在价值。

袁洋<sup>[36]</sup>借助代谢组学技术发现荷叶生物碱主要通过调节极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)的合成和分泌而减少TG在肝内大量堆积, 并能降低外周血中TG, 总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的含量, 同时降低尿液中丙酮、肌酸和肌酸酐等代谢产物含量从而调节脂质和能量代谢紊乱, 缓解氧化应激、脂质过氧化损伤并抑制大鼠肝脏脂肪性病变、炎症反应以及肝脏胶原沉积, 对大鼠NAFLD具有一定治疗作用。

冯琴等<sup>[52]</sup>对祛湿化痰方(虎杖、田基黄、姜黄、茵陈、栀子等)干预前后NAFLD患者的尿代谢组学进行研究, 检测到代谢物丁酸、腐胺、甘氨酸在用药后均已恢复正常, 从而表明祛湿化痰方对脂肪肝大鼠尿代谢物谱紊乱有纠偏作用, 并可能与调节脂肪酸代谢、氨基酸代谢有关。

Song等<sup>[53]</sup>在研究血府逐瘀汤治疗高脂饮食诱导的高脂血症的血清代谢组学时发现, 多不饱和脂肪酸在高脂血症组中的含量显著下降, 这可能是由于氧化应激使得多不饱和脂肪酸的过氧化反应增多, 氧化应激是NAFLD患者重要的发病机制。血府逐瘀汤能够增加多不饱和脂肪酸的含量, 提示了他有治疗NAFLD的潜能。

这些研究为中医理论指导下的中医药治疗NAFLD提供了依据, 从生物代谢的视角认识中医药治疗NAFLD的本质, 表明代谢组学

技术是从系统生物学角度全面考察中医药治疗NAFLD效果, 开发高效、安全的治疗型药物的科学依据。

#### 4 结论

在探索不同方法评价中医治疗效果的过程中存在一些问题。首先中医辨证研究需要对证型诊断标准化。由于中医主观性的特点, 不同的医生诊断同一患者结果会有较大的变异性, 因此需要保证诊断的一致性。其次由于中医症状动态变化的特点, 尤其是在中医治疗时需要对整个治疗过程进行评价, 发展和应用高通量方法, 如代谢组学技术, 在中医治疗疾病过程的动态研究上很有必要。最后应用代谢组学技术的中医治疗应该更加关注临床实践。以往的大多数研究都是动物实验, 并不能很好的反映人的状况, 而且中医治疗的动物模型并不成熟。

代谢组学技术在之前的中医研究中也存在着问题, 首先, 代谢组学技术还处在发展中, 能检测到的代谢物远少于整个代谢组; 其次, 之前的研究更多的在于定性研究, 缺乏定量研究, 这很难为中医辨证的科学性和准确性提供证据; 再次, NAFLD时, 由于胰岛素抵抗、激素和细胞因子的变化, 脂肪组织、骨骼肌肉系统都可能受影响<sup>[23]</sup>, 血浆代谢物则代表了不同组织和器官的总变化水平, 无法较好的反映肝脏靶向的特异性变化, 因此其生物标志物的特异性尚有待商榷; 最后, 体液代谢表型易受年龄、性别、昼夜变化等多种混杂因素的潜在影响。而且, 血浆标本相比于肝脏组织学标本易受干扰, 凝固时间、储存时间、温度都可以影响检测结果, 所以需要对标本的处理进行严格的质量控制。

尽管如此, 应用代谢组学技术对中医证候进行研究还是显示出了巨大的优势, 当人体某些生化指标还处于正常范围时, 代谢组学就已经可以检测到代谢异常的物质, 并能对患者与正常人群, 证型之间进行良好的判别。这对于早期预测疾病的发生发展、判断疾病的转归、辅助诊断治疗等方面都具有重要的意义。相信随着技术的进一步革新, 其在中医药治疗NAFLD乃至肝脏疾病领域必有广阔的应用前景, 从而找出新的各阶段肝脏疾病的早期特征性标志, 为其诊断、治疗及预后评价提供新的客观依据。因此, 代谢组学技术在中医诊断

和中医治疗上有广阔的应用前景。

#### 5 参考文献

- Zhang A, Sun H, Wang Z, Sun W, Wang P, Wang X. Metabolomics: towards understanding traditional Chinese medicine. *Planta Med* 2010; 76: 2026-2035 [PMID: 21058239 DOI: 10.1055/s-0030-1250542]
- Ryu H, Lee H, Kim H, Kim J. Reliability and validity of a cold-heat pattern questionnaire for traditional Chinese medicine. *J Altern Complement Med* 2010; 16: 663-667 [PMID: 20569034 DOI: 10.1089/acm.2009.0331]
- Hogeboom CJ, Sherman KJ, Cherkin DC. Variation in diagnosis and treatment of chronic low back pain by traditional Chinese medicine acupuncturists. *Complement Ther Med* 2001; 9: 154-166 [PMID: 11926429 DOI: 10.1054/ctim.2001.0457]
- de Wit NJ, Afman LA, Mensink M, Müller M. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 1370-1373 [PMID: 22796155 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.003]
- 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. *Xenobiotica* 1999; 29: 1181-1189 [PMID: 10598751 DOI: 10.1080/004982599238047]
- Goodacre R. Making sense of the metabolome using evolutionary computation: seeing the wood with the trees. *J Exp Bot* 2005; 56: 245-254 [PMID: 15596480 DOI: 10.1093/jxb/eri043]
- van der Greef J, van Wietmarschen H, Schroën J, Wang M, Hankemeier T, Xu G. Systems biology-based diagnostic principles as pillars of the bridge between Chinese and Western medicine. *Planta Med* 2010; 76: 2036-2047 [PMID: 20979015 DOI: 10.1055/s-0030-1250450]
- Jian WX, Yuan ZK, Huang XP. [Detection and analysis on plasma metabolomics in patient with coronary heart disease of Xin-blood stasis syndrome pattern]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2010; 30: 579-584 [PMID: 20815270]
- Wang J, Li ZF, Zhao HH, Chen JX, Chan C, Chai XL, Wang W. Characteristics of urine metabonomics in patients with blood stasis syndrome of CHN unstable angina. *J Univ Sci Technol B* 2012; 35: 284-288
- 陈群伟, 黄雪强, 杨根金, 戴卫星, 郎庆波, 严诗楷, 周俊, 张卫东, 凌昌全. 原发性肝癌阳虚证患者血清代谢组特征初步研究. *中华中医药学刊* 2012; 30: 526-529
- Lu YH, Hao HP, Wang GJ, Chen XH, Zhu XX, Xiang BR, Huang Q, A JY. Metabolomics approach to the biochemical differentiation of Traditional Chinese Medicine syndrome types of hypertension. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology Therapy* 2007; 12: 1144-1150
- Yang CH, Lin JM, Xie J. [Study on the metabolin difference of hypertension patients of gan-yang hyperactivity syndrome and yin-yang deficiency syndrome]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2012; 32: 1204-1207 [PMID: 23185759]
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling

#### 应用要点

以代谢组学作为NAFLD现代中医药研究的平台和支撑点, 将有可能对NAFLD的中医内涵和实质进行科学的诠释, 探索出中医学循证研究的新方法、新思维和新途径, 为其诊断、治疗及预后评价提供新的客观依据。

# 同行评价

该综述题目准确反映了研究工作的科学问题和特定内容, 简明而有特色。摘要明确指出了研究的背景与目的和重点科学问题。文章的科学性、可读性能较好, 能够反映代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的应用情况。论文书写条理分明, 文章指出了代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的未来方向, 对读者具有较好的参考价值。

- C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321 [PMID: 15915461 DOI: 10.1002/hep.20701]
- 14 Ratzliff V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898-1906 [PMID: 15940625 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.084]
- 15 Mato JM, Lu SC. Where are we in the search for noninvasive nonalcoholic steatohepatitis biomarkers? *Hepatology* 2011; 54: 1115-1117 [PMID: 21898494 DOI: 10.1002/hep.24642]
- 16 Kim HJ, Kim JH, Noh S, Hur HJ, Sung MJ, Hwang JT, Park JH, Yang HJ, Kim MS, Kwon DY, Yoon SH. Metabolomic analysis of livers and serum from high-fat diet induced obese mice. *J Proteome Res* 2011; 10: 722-731 [PMID: 21047143 DOI: 10.1021/pr100892r]
- 17 Shi X, Wahlang B, Wei X, Yin X, Falkner KC, Prough RA, Kim SH, Mueller EG, McClain CJ, Cave M, Zhang X. Metabolomic analysis of the effects of polychlorinated biphenyls in nonalcoholic fatty liver disease. *J Proteome Res* 2012; 11: 3805-3815 [PMID: 22686559 DOI: 10.1021/pr300297z]
- 18 Vinaixa M, Rodríguez MA, Rull A, Beltrán R, Bladé C, Brezmes J, Cañellas N, Joven J, Correig X. Metabolomic assessment of the effect of dietary cholesterol in the progressive development of fatty liver disease. *J Proteome Res* 2010; 9: 2527-2538 [PMID: 20402505 DOI: 10.1021/pr901203w]
- 19 Barr J, Caballería J, Martínez-Arranz I, Domínguez-Díez A, Alonso C, Muntané J, Pérez-Cormenzana M, García-Monzón C, Mayo R, Martín-Duce A, Romero-Gómez M, Lo Iacono O, Tordjman J, Andrade RJ, Pérez-Carreras M, Le Marchand-Brustel Y, Tran A, Fernández-Escalante C, Arévalo E, García-Unzueta M, Clement K, Crespo J, Gual P, Gómez-Fleitas M, Martínez-Chantar ML, Castro A, Lu SC, Vázquez-Chantada M, Mato JM. Obesity-dependent metabolic signatures associated with nonalcoholic fatty liver disease progression. *J Proteome Res* 2012; 11: 2521-2532 [PMID: 22364559 DOI: 10.1021/pr201223p]
- 20 Yang J, Xu G, Zheng Y, Kong H, Pang T, Lv S, Yang Q. Diagnosis of liver cancer using HPLC-based metabolomics avoiding false-positive result from hepatitis and hepatocirrhosis diseases. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 813: 59-65 [PMID: 15556516 DOI: 10.1016/j.jchromb.2004.09.032]
- 21 Ariz U, Mato JM, Lu SC, Martínez Chantar ML. Nonalcoholic steatohepatitis, animal models, and biomarkers: what is new? *Methods Mol Biol* 2010; 593: 109-136 [PMID: 19957147 DOI: 10.1007/978-1-60327-194-3\_6]
- 22 Li H, Wang L, Yan X, Liu Q, Yu C, Wei H, Li Y, Zhang X, He F, Jiang Y. A proton nuclear magnetic resonance metabolomics approach for biomarker discovery in nonalcoholic fatty liver disease. *J Proteome Res* 2011; 10: 2797-2806 [PMID: 21563774 DOI: 10.1021/pr200047c]
- 23 Kalhan SC, Guo L, Edmison J, Dasarathy S, McCullough AJ, Hanson RW, Milburn M. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2011; 60: 404-413 [PMID: 20423748 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.03.006]
- 24 García-Cañaveras JC, Donato MT, Castell JV, Lahoz A. A comprehensive untargeted metabolomic analysis of human steatotic liver tissue by RP and HILIC chromatography coupled to mass spectrometry reveals important metabolic alterations. *J Proteome Res* 2011; 10: 4825-4834 [PMID: 21830829 DOI: 10.1021/pr200629p]
- 25 Dumas ME, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, Fearnside J, Tatoud R, Blanc V, Lindon JC, Mitchell SC, Holmes E, McCarthy MI, Scott J, Gauguier D, Nicholson JK. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 12511-12516 [PMID: 16895997 DOI: 10.1073/pnas.0601056103]
- 26 van Ginneken V, Verhey E, Poelmann R, Ramakers R, van Dijk KW, Ham L, Voshol P, Havekes L, Van Eck M, van der Greef J. Metabolomics (liver and blood profiling) in a mouse model in response to fasting: a study of hepatic steatosis. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771: 1263-1270 [PMID: 17904417 DOI: 10.1016/j.bbalip.2007.07.007]
- 27 Debois D, Bralet MP, Le Naour F, Brunelle A, Laprévotte O. In situ lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver by cluster TOF-SIMS imaging. *Anal Chem* 2009; 81: 2823-2831 [PMID: 19296690 DOI: 10.1021/ac9000045m]
- 28 Barr J, Vázquez-Chantada M, Alonso C, Pérez-Cormenzana M, Mayo R, Galán A, Caballería J, Martín-Duce A, Tran A, Wagner C, Luka Z, Lu SC, Castro A, Le Marchand-Brustel Y, Martínez-Chantar ML, Veyrie N, Clément K, Tordjman J, Gual P, Mato JM. Liquid chromatography-mass spectrometry-based parallel metabolic profiling of human and mouse model serum reveals putative biomarkers associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Proteome Res* 2010; 9: 4501-4512 [PMID: 20684516 DOI: 10.1021/pr1002593]
- 29 Wang X, Sun H, Zhang A, Sun W, Wang P, Wang Z. Potential role of metabolomics approaches in the area of traditional Chinese medicine: as pillars of the bridge between Chinese and Western medicine. *J Pharm Biomed Anal* 2011; 55: 859-868 [PMID: 21353755 DOI: 10.1016/j.jpba.2011.01.042]
- 30 谢晶日, 齐妍. 非酒精性脂肪肝病中医药研究进展. *辽宁中医药大学学报* 2010; 12: 5-7
- 31 王灵台. 中西医结合治疗非酒精性脂肪肝现状的思考. *中国中西医结合杂志* 2009; 29: 1061-1063
- 32 董姝. 基于尿代谢组学对非酒精性脂肪肝中医证候的研究. 上海: 上海中医药大学 2013
- 33 钟沚, 周炯亮. 脂质过氧化在再灌注性肝损伤中的作用. *中国药理学与毒理学杂志* 1992; 6: 113-117
- 34 Griffin JL, Bonney SA, Mann C, Hebbachi AM, Gibbons GF, Nicholson JK, Shoulders CC, Scott J. An integrated reverse functional genomic and metabolic approach to understanding orotic acid-induced fatty liver. *Physiol Genomics* 2004; 17: 140-149 [PMID: 14747661]
- 35 Tanaka N, Matsubara T, Krausz KW, Patterson



- AD, Gonzalez FJ. Disruption of phospholipid and bile acid homeostasis in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012; 56: 118-129 [PMID: 22290395 DOI: 10.1002/hep.25630]
- 36 袁洋. 非酒精性脂肪性肝病的代谢组学及荷叶生物碱干预机制研究. 扬州: 扬州大学, 2008
- 37 Zalokar J, Lellouch J, Claude JR, Kuntz D. Epidemiology of serum uric acid and gout in Frenchmen. *J Chronic Dis* 1974; 27: 59-75 [PMID: 4815072]
- 38 Dai J, Sun S, Cao J, Zhao Y, Cao H, Zheng N, Fang J, Wang Y, Zhang W, Zhang Y, Hu Y, Cao Z. Similar connotation in chronic hepatitis B and nonalcoholic Fatty liver patients with dampness-heat syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 793820 [PMID: 23690853 DOI: 10.1155/2013/793820]
- 39 Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 141-149 [PMID: 19262374 DOI: 10.1097/MED.0b013e3283293015]
- 40 Park SH, Lee SG, Kang SK, Chung SH. Acanthopanax senticosus reverses fatty liver disease and hyperglycemia in ob/ob mice. *Arch Pharm Res* 2006; 29: 768-776 [PMID: 17024851]
- 41 Hong X, Tang H, Wu L, Li L. Protective effects of the *Alisma orientalis* extract on the experimental nonalcoholic fatty liver disease. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 1391-1398 [PMID: 17034663 DOI: 10.1211/jpp.57.10.0013]
- 42 Pan SY, Dong H, Zhao XY, Xiang CJ, Fang HY, Fong WF, Yu ZL, Ko KM. Schisandrin B from *Schisandra chinensis* reduces hepatic lipid contents in hypercholesterolaemic mice. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60: 399-403 [PMID: 18284822 DOI: 10.1211/jpp.60.3.0017]
- 43 Gu X, Xie Z, Wang Q, Liu G, Qu Y, Zhang L, Pan J, Zhao G, Zhang Q. Transcriptome profiling analysis reveals multiple modulatory effects of *Ginkgo biloba* extract in the liver of rats on a high-fat diet. *FEBS J* 2009; 276: 1450-1458 [PMID: 19187224 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.06886.x]
- 44 Yan MX, Chen ZY, He BH. Effect of total flavonoids of Chinese hawthorn leaf on expression of NF- $\kappa$ B and its inhibitor in rat liver with non-alcoholic steato-hepatitis. *J Tradit Chin Med* 2009; 24: 139-143
- 45 Zheng P, Ji G, Ma Z, Liu T, Xin L, Wu H, Liang X, Liu J. Therapeutic effect of puerarin on non-alcoholic rat fatty liver by improving leptin signal transduction through JAK2/STAT3 pathways. *Am J Chin Med* 2009; 37: 69-83 [PMID: 19222113 DOI: 10.1142/S0192415X09006692]
- 46 Xing LJ, Zhang L, Liu T, Hua YQ, Zheng PY, Ji G. Berberine reducing insulin resistance by up-regulating IRS-2 mRNA expression in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) rat liver. *Eur J Pharmacol* 2011; 668: 467-471 [PMID: 21839075 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.07.036]
- 47 纳青青, 谢华. 三七总甙对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织细胞色素P450 2E1表达的影响. *实用肝脏病杂志* 2008; 11: 233-235
- 48 Gu CL, Zhang YK, Fu YX, Yang SF, Li XQ. Effect of tiaozhi yanggan decoction in treating patients with non-alcoholic fatty liver. *Chin J Integr Med* 2007; 13: 275-279 [PMID: 18180892 DOI: 10.1007/s11655-007-0275-6]
- 49 Li L, Zhang XJ, Lan Y, Xu L, Zhang XZ, Wang HH. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease by Qianggan Capsule. *Chin J Integr Med* 2010; 16: 23-27 [PMID: 20131032 DOI: 10.1007/s11655-010-0023-1]
- 50 Liang HQ, Chen SD, Zhang QQ, Huang JF. Study intervening effect of Yinchenhao decoction on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) model in rats. *Guangming Journal of Chinese Medicine* 2009; 24: 212
- 51 禹志领, 关晓仪, 潘思源, 方宏勋. 五味子与非酒精性脂肪肝. *中国化学会第9届天然有机化学学术会议论文集*, 2012
- 52 冯琴, 张慧, 胡义扬, 陆雄, 刘成海, 刘平. 祛湿化痰方对单纯高脂饮食诱导的大鼠脂肪肝的防治作用. *中西医结合肝病杂志* 2006; 16: 26-29
- 53 Song X, Wang J, Wang P, Tian N, Yang M, Kong L.  $^1\text{H}$  NMR-based metabolomics approach to evaluate the effect of Xue-Fu-Zhu-Yu decoction on hyperlipidemia rats induced by high-fat diet. *J Pharm Biomed Anal* 2013; 78-79: 202-210 [PMID: 23501440 DOI: 10.1016/j.jpba.2013.02.014]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

