

# 基于系统生物学探讨中医气化学说在糖尿病的应用

林寓淞<sup>1</sup> 张再良<sup>1</sup> 周里钢<sup>2</sup>

(1 上海中医药大学基础医学院, 上海, 201203; 2 上海市浦东医院内分泌科, 上海, 201399)

**摘要** 目的:从“系统生物学”角度探讨中医气化学说在糖尿病的应用。方法:系统论述现代医学及传统医学对糖尿病的认识,讨论系统生物学、气化学说与糖尿病的内在联系。结果:糖尿病作为一种全身内分泌代谢综合征,气化失常是糖尿病发病的关键环节之一,涉及消化、血液、免疫、神经、内分泌等多脏器、多系统,系统生物学技术可全程监测物质能量代谢产物的变化,在糖尿病早期诊断、并发症的早期预警和预后判断及药效评价研究方面有不可替代的价值。结论:系统生物学技术为探讨糖尿病气化失常提供了新思路、新方法。

**关键词** 糖尿病;系统生物学;气化学说

## Application of Vital Energy Theory in Diabetes Based on Systems Biology

Lin Yusong<sup>1</sup>, Zhang Zailiang<sup>1</sup>, Zhou Ligang<sup>2</sup>

(1 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Department of Endocrinology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**Abstract Objective:** To explore the application of vital energy theory in diabetes based on systems biology. **Methods:** We systematically discussed the understanding of diabetes in modern medicine and traditional Chinese medicine, so as to explore the potential link in systems biology, vital energy theory and diabetes. **Results:** Gasification disorders was one of the key aspects of diabetes, and systems biology technology could monitor the whole material and energy metabolites. **Conclusion:** Systems biology techniques provides optimal methods to investigate the gasification disorders in diabetes.

**Key Words** Diabetes; Systems biology; Vital energy theory

中图分类号:R226;R587.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.05.037

2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)是由胰岛素缺乏和/或胰岛素生物作用障碍导致糖、蛋白质和脂肪代谢紊乱为特征的慢性进行性疾病,它是非常常见的代谢性疾病,其心、脑、肾、眼、神经及周围血管并发症严重影响着患者生活质量和生命。中医认为糖尿病属“消渴病”范畴,是由于先天禀赋不足、情志失调、饮食不节等原因所导致的以阴虚燥热为基本病机,以多尿、多饮、多食、乏力、消瘦,或尿有甜味为典型临床表现的一种疾病,涉及肺、脾、肾等多脏腑。在糖尿病发病过程中,气化失常是其关键环节之一。

中医药传统理论最具特色的就是“整体观”“动态观”“辨证观”,气化学说是体现其特色的核心观点之一。系统生物学是研究一个生物系统中所有组成成分的构成及在特定条件下这些组分间的相互关系的科学,力图实现从基因到细胞、组织、个体的各个层次的整合,是生命复杂体系研究目前比较公认的思维方式和研究手段<sup>[1]</sup>。这与传统中医药“整体

观”“动态观”,及气化学说理论内涵契合<sup>[2-3]</sup>。因此,从“系统生物学”角度探讨中医气化学说在糖尿病的应用,对于指导中医药防治糖尿病具有重要意义。

## 1 系统生物学与糖尿病

系统生物学是由美国科学家 Leroy Hood 于上世纪 90 年代末重新提出的学科理念,是研究一个生物系统中所有组成成分(基因、蛋白质等)的构成,并且在一定条件下,受遗传、环境因素的影响,分析这些构成要素内在关系的学科<sup>[4]</sup>。系统生物学除了关注个体的基因和蛋白质,更为关注系统整体的基因、蛋白质、代谢物等构成要素及其内在关系。这是与传统生物学的显著不同之处。系统生物学的研究方法主要是将各构成要素的信息整合为图画或数学方式,进而建立系统结构、行为的一体化模型<sup>[5]</sup>。通过获取理想的系统一体化模型,以便预测生物系统的真实性,并可进一步对系统受干预后的行为作出预测<sup>[6]</sup>。系统生物学的大科学工程主要包括基因组

学、蛋白质组学、代谢组学等高通量组学实验平台<sup>[7]</sup>。系统生物学的主要特点是:1)整合:指系统内不同组分及系统各层次的整合,前者主要包括基因、蛋白质、生物小分子,后者主要指基因、细胞、组织、个体等各层次;2)信息:系统内各组分及系统各层次均含有海量的信息流,系统生物学的主要研究目的就是为揭示其运行规律;3)干涉:系统生物学研究的是一种动态的结构行为学信息流,不但要理清系统内的各组分、各层次,还要在人为控制的干预下阐明其行为方式,揭示特定条件、特定时间相应的动力学特征<sup>[8-9]</sup>。系统生物学技术作为一项新兴技术,最引人注目的优势在于可全程监测物质能量代谢产物的变化,在疾病研究方面有极大可开发性<sup>[10]</sup>。特别在糖尿病研究领域,系统生物学研究思路正符合糖尿病作为一种全身内分泌代谢综合征的特点,在糖尿病早期诊断、并发症的早期预警和预后判断及药效评价研究方面有不可替代的价值,值得进一步开发和利用。

## 2 气化学说与糖尿病

气化学说是中医的核心思想之一。中医气化学说是以气的运动变化来论述人体生命过程的理论<sup>[11]</sup>。气化泛指人体内气的运行变化,是在气的作用下,脏腑的功能活动,精气血津液等不同物质之间的相互化生,以及物质与功能之间的转化,包括了体内物质的新陈代谢,以及物质转化和能量转化等过程,如食物经脾胃腐熟运化之后化为营气。人以水谷为本,得谷则昌,绝谷则亡。食物的气化过程如《素问·经脉别论》所述:“食气入胃,散精于肝,淫气于筋,食气入胃,浊气归心,淫精于脉,脉气流经,经气归于肺,肺朝百脉,输精于皮毛,毛脉和精,行气于府,府精神明,留于四藏,气归于权衡,权衡以平,气口成寸,以决死生。”<sup>[12]</sup> 人体的生命活动全恃气化,气化运动是生命最基本的特征。如果气化失常,则能影响整个物质代谢过程。如:影响饮食物的消化吸收,影响气、血、津液的生成、输布,影响汗液、尿液和粪便的排泄等,从而形成各种复杂的病变。糖尿病就是气化失常导致的典型病症之一。

### 3 基于系统生物学方法探讨糖尿病气化学说

3.1 从系统生物学特点全面认识糖尿病 在糖尿病发病过程中,气化失常是其关键环节之一,包含了人体与外界环境的物质能量交换,食物的气化过程是其重要内容,涉及消化、血液、免疫、神经、内分泌等多脏器、多系统;当出现病理变化则相互影响,包含有具体的病邪、病性、病位等内容。从糖耐量正常

到糖尿病,这一过程中气化失常的程度和深度逐步加深,并持续多年,这为气化学说在糖尿病病程进行干预、防治糖尿病的发生,减少或延缓此类人发生糖尿病有极其重要意义。中医气化学说应该与系统生物学技术等现代医学手段相结合,才能理清和明确气化失常在糖尿病病因病机中的作用,进而指导中医药更好的防治糖尿病。根据血糖及病程发展情况,糖尿病的病程可分为正常糖耐量、糖耐量受损、临床糖尿病三个阶段。糖耐量受损即血糖超过正常值,但又未达到诊断标准,成为糖尿病前期。胰岛素钳夹试验(Insulin Clamp)是一种有效地诊断糖尿病前期的医学方法<sup>[13]</sup>,涉及中医饮食的气化过程各脏腑组织,符合系统生物学“整合”“信息”“干涉”等特点。通过现代胰岛素钳夹术来诊断糖尿病前期,有助于全面认识糖尿病的病程,进而早期干预、有效预防糖尿病的发生。现将胰岛素钳夹试验的基本方法阐述如下:

3.1.1 体位测量 通过在躯干最窄部位测量的腰围和在臀部最大伸展的水平面测量的臀围来决定腰臀比(WHR, Waist-hip Ratio)。使用氙水测量游离的脂肪数量。

3.1.2 代谢的测量 所有的代谢性试验时间大概是早晨的7~8点,是在晚上空腹10~12h之后。对于口服葡萄糖耐量试验(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)试验,需要采集试验前30min和前15min的血样本,也需要采集试验0min、30min、60min、90min以及120min的血液样本,以便测量血糖、游离脂肪酸、C肽和胰岛素的浓度。在正常血糖胰岛素钳夹试验之前(糖尿病患者要120~180min),所有的研究对象都要接受一个基本的持续的3-[3H]血糖注入,其贯彻整个研究。在糖尿病患者中,追踪的结果就是空腹血糖成比例的增加了,如下:Prime = (FPG/5.6)740 kBq。在基础的平衡期过后,他们接受了一个基本的持续的胰岛素注入,以240 pmol/m<sup>2</sup>/min的速率注入120min。在基础平衡期的最后30min,每隔5~10min测定一次血糖、胰岛素浓度和氙化的血糖活性。胰岛素注入期间,每隔5min测量一次血浆葡萄糖浓度,并且在负反馈原则的基础上调节葡萄糖注入量,从而使血糖水平维持在5.0~5.6 mmol/L,变异系数小于5%。在开始的90min,要每隔15min采集一次血样本;之后的30min,要每隔5~10min采集一次血样本,从而来测定血糖、胰岛素浓度和氙化的血糖活性。

3.1.3 分析技术 通过葡萄糖氧化反应来测定血

糖(Beckman Glucose Analyzer, Fullerton, Calif, USA)。通过放射免疫法检测试剂盒特异性来测定血浆胰岛素和C肽浓度(DPC, Los Angeles, Calif, USA)。通过分光光度计测定血清游离脂肪酸(Wako, Neuss, Germany)。正如以前描述的那样,通过Somogyi Precipitates测定血浆3-[3H]葡萄糖水平。

3.1.4 数据分析 我们用梯形法则计算OGTT曲线下血糖和胰岛素的面积。在胰岛素钳夹试验中,我们用Steele的方程式测定Ra和TGD的总率。Ra和TGD的值就代表了钳夹试验最后40 min的总率。在最后40 min, TGD的逆计算可以测定外周的胰岛素抵抗,并且再由稳态的血浆胰岛素浓度( $1 \div [TGD/L]$ )将其正常化。在基础的吸收后状态下,内源性的葡萄糖生成(EGP)主要反应了肝脏血糖释放。肝脏胰岛素抵抗指数是通过EGP的生成和空腹血浆胰岛素计算的。

由此可见,从系统生物学角度,有助于全面认识消渴病“未病”阶段的气化过程,并可以用现代医学的方法来精确诊断的。

3.2 从系统生物学角度有助于防治糖尿病的药理研究 中医药治疗糖尿病的机理目前还不清楚,从气化角度认识糖尿病是有益尝试。目前关于糖尿病的发病机理,现代医学的最新观点认为造成糖尿病的原因是多器官病理变化的结果,其中涉及到胰腺,脂肪组织,肝脏,胃肠激素,肌肉和神经系统,与中医气化学说中饮食的气化过程高度一致,补气类中药是传统中医干预气化失常的重要防治手段。祖国医学注重整体调理,辨证施治。在糖尿病的治疗中强调阴阳平衡,坚持整体和个体化的治疗原则。临床采用的许多中药,如黄芪,既降糖,又可防止低血糖。药理学研究也发现,黄芪可直接影响神经细胞的神经电活动,继而通过神经内分泌系统调节这些器官,进而影响糖代谢,是中医气化学说的重要表现形式,为糖尿病的中医病机和现代医学理论架起一个相互契合的桥梁。但是,这些中药方剂是如何通过机体的阴阳机制调控血糖的还不十分清楚。目前对这些药物作用机理的研究主要还集中外周个别组织,如肌肉,脂肪和肝脏,而且主要集中在中药如何降低血糖上。但对中药如何通过整体机制,发挥双向调节作用,如何通过一个全身系统如神经内分泌系统,调控及平衡血糖的则研究较少<sup>[14]</sup>。

代谢组学是系统生物学的重要组成部分,是后基因时代的一种全新的组学技术,以生物体内低分子量物质的动态规律变化表征生物体内的生理病理

变化趋势,还原相关联的生物学事件,进而揭示生物体病理生理变化的内在分子机制。代谢组学主要通过高通量的分析仪对机体代谢产物如血浆<sup>[15]</sup>、血清<sup>[16-17]</sup>、组织液<sup>[18-19]</sup>、尿液<sup>[20]</sup>等进行定性定量分析,并借助模式识别等信息化技术手段,检测不同时间、环境下整体功能状态的代谢指纹图谱是否存在差异,最终获取目的代谢标志物群。代谢组学的研究对象主要是机体代谢系统的最终产物,与传统中医“有诸内者,并形诸外”及“司外揣内”的整体观具有一致性,均根据“形诸外”的表征来推测内部的病理生理改变。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<sup>[21]</sup>、疾病诊断<sup>[22]</sup>、证候分类<sup>[23]</sup>、疗效评价<sup>[24-26]</sup>等各个方面。

代谢组学以生物体内低分子量物质的动态规律变化表征生物体内的生理病理变化趋势,与传统中医恒动观念,阴阳的动态平衡理念一致。代谢组学的研究重点是不同时间、环境下整体功能状态,不同条件下给予的干预方法和目的代谢标志物也有所不同,与中医辨证论治的理念契合<sup>[27]</sup>。综上所述,代谢组学很多特点与传统中医不谋而合,为系统生物学应用于糖尿病研究提供的坚实的前提。中药是多组分的“黑箱”系统,具有“四气五味”“升降浮沉”等本草属性,对人体的气化过程必然产生重要影响。糖尿病的主要病机是气阴两虚,燥热痰瘀交阻。相关的药物研究中清热药黄连、补气药黄芪等研究较为深入。单纯用传统的线性研究方法难以阐明补气类中药防治糖尿病机理的复杂性<sup>[28]</sup>。中药含有的多组分虽然复杂,但中药防治糖尿病的效应必定与能够被机体充分吸收的有效组分密切相关,相关的有效中药组分可能在治疗糖尿病过程中起主要作用,这已被研究所证实,如黄连的有效组分小檗碱,黄芪的有效组分黄芪多糖<sup>[29-31]</sup>。我们能够利用代谢组学技术这一有力武器,更好的研究不同的中药有效组分干预机体后,机体产生的代谢标志物群,从而更好的确定众多复杂的中药组分中的最优化组分,提高研究效率,缩短研究周期<sup>[32]</sup>。通过代谢组学技术分析获取的中药有效组分,能够更好的代表中药的药理学效应,更好的体现传统中药的“四气五味”“升降浮沉”等药性,其所提示的生物化学变化很容易与传统中医气化学说相联系,更容易评价中药防治糖尿病气化失常的物质基础和分子机制,从而诠释气化学说的科学内涵,推动气化学说在糖尿病领域的应用<sup>[33]</sup>。因而代谢组学方法对于研究糖尿病

气化失常的整体调节机制及其补气中药多成分、多靶点干预糖尿病等方面有着重大意义。

综上所述,积极引入系统生物学等新思路新方法,有助于阐释糖尿病多因素多靶向的基础病变机制和发病趋势,为揭示中医气化学说的科学内涵、探讨气化学说在消渴病中的应用提供了理论基础,为开展相关实验机制与临床研究提供了理论依据和方法论指导。

#### 参考文献

[1] 黄晓晨,宿树兰,郭建明,等. 代谢组学在中医药若干科学问题研究中的应用与思考[J]. 中草药,2014,45(2):147-153.

[2] 罗国安,梁琼麟,王义明,等. 中医药系统生物学发展及展望[J]. 中国天然药物,2009,7(4):242-248.

[3] 沈自尹,黄建华,林伟,等. 从整体论到系统生物学进行肾虚和衰老的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(6):548-550.

[4] Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of healthcare: toward predictive, preventative, and personalized medicine [J]. J Proteome Res, 2004, 3(2):179-196.

[5] Heath JR, Phelps ME, Hood L. NanoSystems biology [J]. Mol Imaging Biol, 2003, 5(5):312-325.

[6] Ideker T, Galitski T, Hood L. A new approach to decoding life: systems biology [J]. Annual review of genomics and human genetics, 2001, 2(1):343-372.

[7] 杨胜利. 系统生物学研究进展[J]. 中国科学院院刊, 2004, 19(1):31-34.

[8] 许树成. 系统生物学[J]. 生物学杂志, 2004, 21(3):8-11.

[9] 胡作为,周燕萍,沈自尹. 从现代生物学的发展谈中医药从整体上调控基因功能的优势[J]. 中医药学刊, 2004, 22(1):91-93.

[10] 严诗楷,赵静,窦圣娟,等. 基于系统生物学与网络生物学的现代中药复方研究体系[J]. 中国天然药物, 2009, 7(4):249-259.

[11] 刘燕池,李晓君. 试论气化学说的内涵、外延和应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(6):401-404.

[12] 余九峰,黄贵华. 脾胃气化学说在临床应用的进展[J]. 四川中医, 2014, 32(1):170-172.

[13] 余立,王耘,乔延江. 2型糖尿病定性模型的建立及应用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2008, 10(5):109-113.

[14] 刘树民,卢芳. 基于系统生物学阐释中药药性理论科学内涵的研究思路与方法探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2008, 10(2):12-16.

[15] 赵敏珠,李红卫,朱士胜,等. 基于超高效液相色谱-质谱技术的模式识别在弥漫性轴索损伤大鼠早期血浆代谢组学中的应用[J]. 中华创伤杂志, 2014, 30(11):1151-1155.

[16] 耿越,孙丰霞,马玉,等. 基于液相色谱与质谱联用技术的良性前列腺肥大小鼠血清代谢组学分析[J]. 色谱, 2014, 32(12):1301-1305.

[17] 成玉,刘玉敏,黄凤杰,等. 基于超高效液相色谱-四极杆飞行时

间高分辨质谱的高通量血清代谢组学方法[J]. 高等学校化学学报, 2013, 34(1):77-83.

[18] 李莎莎,余祖江,阚全程,等. 代谢组学在肝功能衰竭中的应用及研究进展[J]. 中国全科医学, 2014, 17(32):3896-3898.

[19] 王琳琳,郑凌云,张磊,等. 高果糖诱导大鼠胰岛素抵抗模型的胰腺组织代谢组学研究[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(9):1301-1304.

[20] 沈桂平,戴晓侠,邓伶俐,等. 家族性甲亢患者血清和尿液的核磁共振代谢组学研究[J]. 高等学校化学学报, 2013, 34(10):2290-2295.

[21] 吴明健,王玫,彭明丽,等. 运用液相色谱联合离子阱-飞行时间质谱法进行海洛因成瘾人员代谢组学研究[J]. 分析化学, 2014, 42(4):602-606.

[22] 阎家骏,孙泽宇,沈渺,等. 基于超高效液相色谱-高分辨质谱联用技术的膀胱癌患者尿液代谢组学分析[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(10):2319-2322.

[23] 李泽庚,刘志刚,徐彬,等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期肺气虚证及其中药干预的尿液代谢组学研究[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(2):138-141.

[24] 张盼盼,章文军,薛蓉,等. 基于<sup>1</sup>H NMR的代谢组学方法对大鼠砒霜给药后血清的研究[J]. 分析化学, 2013, 41(9):1434-1438.

[25] 黄敏,高建义,翟志刚,等. 基于药代动力学和代谢组学研究咖啡因对异丙嗪镇静作用的影响[J]. 高等学校化学学报, 2013, 34(4):829-836.

[26] 陈思伟,陈云明,刘莉,等. 基于UPLC/Q-TOF-MS的“小儿腹泻外敷散”敷脐治疗腹泻大鼠的尿液代谢组学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(21):127-131.

[27] 阮利君,葛卫红,江叔奇. 代谢组学技术在糖尿病研究中的应用[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(10):178-180.

[28] 李发美,熊志立,鹿秀梅,等. 中药质量控制和评价模式的发展及系统生物学对其的作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2009, 11(1):120-126.

[29] 杨永霞,王琳琳,郑凌云,等. 基于核磁共振氢谱代谢组学研究黄连解毒汤对胰岛素抵抗大鼠棕色脂肪组织代谢组的影响[J]. 高等学校化学学报, 2014, 35(9):1883-1888.

[30] 吴宏伟,高健,李韶菁,等. 基于液相色谱-串联质谱的氨基酸代谢组学方法研究黄芪注射液治疗脑缺血[J]. 分析化学, 2013, 41(3):344-348.

[31] 皮子凤,门丽慧,张静,等. 五味子治疗大鼠糖尿病肾病作用机制的血清代谢组学研究[J]. 分析化学, 2015, 43(2):169-175.

[32] 罗庆,孙丽娜,胡敏敏,等. 镉超富集植物东南景天根系分泌物的代谢组学研究[J]. 分析化学, 2015, 43(1):7-12.

[33] 谷金宁,牛俊,皮子凤,等. 尿液代谢组学方法研究人参总皂苷治疗糖尿病心脏病大鼠作用机制[J]. 分析化学, 2013, 41(3):371-376.