

· 科学论坛 ·

## 中西医结合防治代谢性疾病的关键科学问题\*

孔令东<sup>1</sup> 郝海平<sup>2#</sup> 郭淑贞<sup>3,4#</sup> 郭 姣<sup>5</sup> 孟庆峰<sup>3</sup> 张凤珠<sup>3\*\*</sup>

(1. 南京大学, 南京 210023; 2. 中国药科大学, 南京 210009;  
3. 国家自然科学基金委员会, 北京 100085; 4. 北京中医药大学, 北京 100029;  
5. 广东药科大学, 广州 510006)

**[摘要]** 第177期双清论坛“中西医结合防治代谢性疾病的关键科学问题”围绕代谢性疾病的中西医理论研究进展、新技术与新方法以及针对代谢性疾病的药物研究展开了深入研讨,与会专家一致认为机体代谢紊乱是众多慢性、多基因复杂性疾病,包括心脑血管、神经精神系统、肿瘤、骨质疏松等共同病理基础,中医药在调整恢复机体代谢内稳态中具有突出优势。论坛主要从以下5个方面,凝练了中西医结合防治代谢性疾病的关键科学问题:(1) 代谢性疾病中西医理论的融合与发展,(2) 基因、环境、饮食等复杂因素扰动代谢与重大疾病发生发展,(3) 生理、病理状态下肠肝代谢调控规律与机理,(4) 基于代谢调控节点的药物靶标发现,(5) 代谢性疾病的药物发现与干预。然而,目前关于代谢性疾病的中西医理论融合、研究方法学及药物研究策略等相关研究遇到瓶颈,通过多学科交叉、中西医融合的途径,组织全国相关领域的专家学者开展深入的协同创新研究,将有望走出一条具有中医特色、融汇现代科技的创新之路。

**[关键词]** 中西医结合; 代谢性疾病; 关键科学问题

2017年5月11日—12日,国家自然科学基金委员会第177期双清论坛“中西医结合防治代谢性疾病的关键科学问题”在北京召开。来自全国28所科研院所、高等院校、医院的30余位中医学、中药学、基础医学、临床医学、生物学等相关领域的专家,围绕代谢性疾病的中西医理论研究进展、新技术与新方法以及针对代谢性疾病的药物研究展开了深入研讨,并达成共识。

### 1 中西医结合防治代谢性疾病的挑战和机遇

#### 1.1 代谢性疾病的再认识

代谢性疾病传统意义上主要包括两大类,一是因单基因遗传缺陷所致的先天性代谢性遗传病;二是代谢综合征,指机体蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态,是一组复杂的代谢

紊乱症候群,临床表现为以胰岛素抵抗为中心的高血糖、高血压、高血脂、高尿酸血症、腹部脂肪堆积或超重等异常。

随着代谢调控研究的深入,机体代谢失衡已被认为是肿瘤、心脑血管疾病、慢性炎症、感染性疾病、中枢神经系统疾病等众多慢性、多基因复杂性疾病的核心病理基础<sup>[1]</sup>。代谢物分子作为配体或重要信号分子,是串联神经系统、免疫系统及内分泌系统的重要桥梁和纽带。肠道菌群所介导的各种物质代谢异常则是肠道菌群紊乱诱发多种系统疾病的重要病理机制,而物质代谢异常本身也会导致肠道菌群紊乱。因此,我们需要重新定位和认识代谢性疾病,不应仅局限于单基因遗传突变所引起的先天性疾病及代谢综合征,还应充分认识到各种慢性、多基因复杂性疾病的发生发展均与代谢内稳态被打破有关。如何通过中西医融合的手段和方法,重新认识代谢与

收稿日期:2018-02-12;修回日期:2018-05-21

\* 本文根据第177期“双清论坛”讨论内容整理。

\*\* 通讯作者, zhangfz@nsfc.gov.cn

# 并列第一作者。

各种慢性复杂性疾病的关系,以恢复代谢内稳态为目标,发现和确证有效的可干预靶标,应当成为中西医结合防治代谢性疾病的优势领域。

### 1.2 中西医结合防治代谢性疾病的必要性和优势

国务院在“十三五”卫生与健康规划中针对我国慢性病的综合防控提出了战略规划和要求,代谢性疾病有效防治成为“健康中国”国家战略着力解决的重大健康问题。代谢性疾病的发病机制截至目前仍多为假说,许多关键科学问题亟待阐明;临床场所、生活、行为方式干预耗时长且患者依从性低,药物和手术治疗仍以对症治疗为主,手段十分有限,难以应对临床代谢性疾病爆发态势。

另外,目前以单病种、单靶点为主的主流治疗策略对于代谢性疾病严重并发症的干预效果欠佳。以2型糖尿病的心血管并发症防控为例,多项大样本、长期随访临床研究结果显示,以控制血糖为单一靶点的治疗方案不能显著降低2型糖尿病患者远期心血管事件(代谢性疾病最严重的并发症)的发生率<sup>[2]</sup>。上述现状反映出,针对葡萄糖或脂类代谢紊乱等单一靶点的治疗方案对于远期心血管并发症的干预作用不足,这已成为目前糖脂代谢紊乱性疾病的防控所面临的主要挑战及瓶颈之一。

我国传统中医药在代谢性疾病防治上有其特色与优势:一方面中医对代谢性疾病的病因病机理论认知与现代医学疾病概念和特征相吻合或互补;另一方面中医药在防治代谢性疾病的临床实践中,特别是保护重要组织器官损伤方面,优势明显。例如,葛根芩连汤具有很好的降糖效果<sup>[3]</sup>,黄芪及含黄芪制剂在改善糖尿病视网膜病变方面具有明显的优势<sup>[4]</sup>。因此,发展中西医的融合创新是攻克代谢性疾病的优势和特色所在。在该领域开展系统性、连续性和深入性研究工作具有重大战略意义,有助于我国率先在代谢性疾病防治领域的基础理论、发病机制、创新药物、防控体系等方面获得世界领先的突破性进展。

代谢性疾病是复杂的、渐进的慢性疾病,以代谢性疾病有效防治为目标导向,当前需着力解决的主要问题:发病前期如何诊断发现并启动干预,代谢紊乱期如何检测确诊并实施治疗,继发损害期如何控制和处理不良结局。在发病前期,很多代谢性疾病临床诊断指标表现正常,但机体某些系统如神经内分泌轴功能可能已发生异常,围绕这一阶段,需开展新型生物标记物的发现和确证研究,有利于早期诊断。中医药针对这一阶段,一方面可以从中医理论

及纳入中医表型的队列研究推进实现代谢性疾病的早期诊断和预警,另一方面可以提供患者依从性较好的前置干预手段,如药食同源的药膳食疗方案等,体现中医药未病先防的优势。在代谢紊乱期,代谢性疾病往往涉及多器官、组织和细胞类型,发生多系统病变和多环节紊乱,而现有临床一线药物多针对特定代谢异常而“单病单治”。此外,临床不同表征的代谢性疾病在不同科室治疗,缺乏综合系统的治疗措施。中医临床具有整体辨证的优势以及中药多成分、多靶点特点,恰恰有助于补充上述代谢紊乱期的现有临床治疗的不足。此外,在继发损害期,中医药在保护组织器官损伤方面具有明显优势。因此,中西医结合综合防控可补足目前代谢性疾病临床防治的主要短板,解决临床实际困难。与此同时,随着国家层面的重视以及科研人员的努力,我国中西医防治代谢综合征药物研究一直在积极推进,相关成果显示出中西医结合学科发展特点,日益受到国际学术界关注。在国家各类项目的资助和引导下,我国已初步建立中西医防治代谢性疾病的基础、临床和创新药物研究平台,凝聚了一支人才队伍,取得了具有国际影响力的研究成果,具备协同攻关解决中西医结合防治代谢性疾病领域的核心科学问题和技术难题的能力和条件。

### 1.3 中西医结合防治代谢性疾病研究面临的机遇与挑战

随着近年来各类组学技术在代谢性疾病相关领域的应用,国内外学者对机体代谢调控,包括系统代谢、组织器官和细胞水平的局部代谢、肠道菌群代谢及宿主—肠道菌群共生代谢等,在心脑血管、肿瘤、神经精神系统、免疫系统等慢性复杂性疾病发生发展进程中作用的认识逐步深化,为中西医结合防治代谢性疾病提供了重要理论和方法学基础。针对代谢节点的药物靶标发现与确证工作也取得了令人振奋的成果。例如,针对T细胞色氨酸代谢的限速酶—吲哚胺2,3-双加氧酶(Indoleamine-2,3-Dioxygenase,IDO)抑制剂已成为全球的研究热点,对多种肿瘤具有良好的治疗前景。针对肿瘤细胞代谢中瓦伯格效应(瓦伯格效应 Warberg effect)的关键调控蛋白丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)及相关代谢酶如6-磷酸葡萄糖脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PDH)等的新药研发也已进入临床研究阶段。胆碱及肉碱在肠道菌群作用下代谢生成三甲胺,进一步经肝脏黄素单加氧酶(flavin monooxygenase, FMO)代谢生成氧化三甲

胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO),其可抑制胆固醇逆向转运,促进炎症反应和血管内皮细胞损伤,增加动脉粥样硬化风险<sup>[5]</sup>。3,3-二甲基-1-丁醇(DMB)作为胆碱的一种结构类似物,可通过抑制肠道菌群三甲胺(DMA)裂解酶,抑制氧化三甲胺的生成,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用,实现了靶向调节肠道菌群特异酶发挥疾病防治作用,提示靶向肠道菌群代谢进行创新药物研发的可行性。

随着肠道菌群与代谢性疾病研究的深入,目前已证实,多种代谢性疾病的发生与肠道菌群在菌属组成和功能方面的变化密切相关;肠道菌群的变化加速了糖脂代谢异常及其相关并发症的进展。研究者已鉴定出多个对于代谢性疾病(包括肥胖、2型糖尿病及动脉粥样硬化等)具有治疗价值的益生菌,如Akkermansiamuciniphila等。国内研究者发现小檗碱等中药活性成分可通过重塑肠道菌群稳态而发挥其改善糖脂代谢紊乱性疾病的作用。上述研究结果为创新中药的研发、活性成分鉴定及药理作用的研究拓展了新的研究思路。

中医药在慢性、多基因复杂性疾病中具有独特的临床治疗优势,通过多成分、多靶点、多环节发挥作用,同步干预疾病发生发展的多个病理节点,逐步恢复机体内稳态,达到“治本”的作用。系列研究表明中药可通过调节疾病状态下失衡的代谢网络发挥整体疗效。基于代谢组学与其他相关学科的交叉结合研究,将解析中医药防治慢性、多基因复杂性疾病的作用特点与机理研究开拓新的视野,为深入探究中西医结合防治代谢性疾病提供新的发展机遇。

通过中西医结合形成代谢性疾病病因病机的创新理论是显著提升该类疾病综合防控疗效的关键环节之一。在糖脂代谢紊乱状态下,葡萄糖和脂类物质代谢障碍通过多种正反馈机制相互影响,加速糖脂代谢紊乱性疾病的进展与严重心脑血管并发症的发生。基于长期临床和转化研究成果,有研究者提出了具有鲜明中西医结合特色的“糖脂代谢病”创新理论。该理论突破中、西医对于多种以糖脂代谢异常为诱发因素与核心病机的认识局限,认为“糖脂代谢病”是一种以糖、脂代谢紊乱为特征,由遗传、环境、精神等多种因素参与的疾病,以神经内分泌失调、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症、肠道菌群失调为核心病理,以高血糖、血脂失调、非酒精性脂肪肝、超重、高血压及动脉粥样硬化等单一或合并出现为主要临床表现特点,需要综合一体化治疗。为此构建了代谢性疾病的中西医结合综合一体化防控的基础

理论体系。

但是,由于生物体代谢网络、中药成分组成与体内代谢转化、中药代谢与机体代谢交互影响、代谢网络与信号网络的交互调控等多重、多维复杂性,中西医结合防治代谢性疾病的科学本质研究存在极大挑战。目前,基于代谢组学技术,针对疾病状态或药物干预后的生物标记物研究,大多缺乏特异性,某些共性、高丰度代谢产物的升高或降低与疾病发生发展及药效的关联性不强,因果关联性研究极少,难以得出确证性结论。此外,由于中药复方成分组成复杂、体内过程不清,给中药药效物质基础研究带来了极大的困难;中药成分进入体内后,经过复杂代谢,部分中药成分可能代谢形成生物体的代谢中间体,从而影响代谢组学分析;中药成分对生物体代谢网络的扰动作用可能是直接作用于核受体—代谢酶系统,也有可能是影响其他病理环节、信号通路从而间接调控代谢,还可以通过调节肠道菌群影响机体的系统代谢网络。因此,如何确定中西医结合防治代谢性疾病的因果联系在理论和技术方法层面尚存在极大挑战。

## 2 中西医结合防治代谢性疾病研究现状及重要成果

### 2.1 中西医结合防治代谢性疾病的基础理论研究现状

代谢性疾病的中西医结合防治,现有主要方式为西医诊断中医治疗以及中药西药联用。而涉及中西医结合最根本的中西医基础理论结合却还未得到足够重视,亟待推进。国内许多研究团队在这一方面已经开展了一些探索性工作。

传统中医理论认为,水谷精微的代谢及输布与脾、肾二脏关系最为密切。如《灵枢·五癯津液别》载“五谷之津液和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓,而下流于阴股”。《素问·经脉别论篇》中“食气入胃,浊气归心,淫精于脉”。脾主运化,是气机升降之枢纽。“肾主水”,肾的气化功能是津液代谢的动力,肾气足,则机体水液代谢调畅。脾、肾功能异常,则水谷精微运化失常,变生各种代谢异常。脾气虚弱,易受厚味饮食所伤,受忧思、湿邪、劳倦所损。脾伤则失健运,不能转输津液,津液不化而成痰湿。若肾气虚弱,气化失常,则肾对津液代谢的调控功能发生紊乱,表现为开合不利,津聚体内而生痰。阐述脾、肾二脏功能失常与代谢性疾病关系的中医经典条文包括:《内经·痹论》“饮食自倍,肠胃乃伤”;《素

问·通评虚实论》：“肥贵人，则高粱之疾也”。因此，有学者提出，从脾肾论治是中医药干预代谢性疾病的主要原则。

也有学者更加强调整脾与代谢性疾病的关系<sup>[6]</sup>，并提出脾与肠道菌群密切相关，肠道菌群平衡是脾主运化的主要生理特征，肠道菌群紊乱则是脾失健运的重要病理因素，肠道菌群可能是中医脾的生理功能的一个生物学基础，将成为从脾论治方药的关键靶点。因此，从脾入手、从调理肠道菌群切入是探讨中西医结合防治代谢性疾病的一个有效策略。

有研究者在系统的中医文献整理、临床研究和疾病机理研究基础上，提出“枢纽肝代谢稳态调节系统”理论<sup>[7]</sup>。肝为风木之脏，体阴而用阳，疏泄周身气机。“肝”通过疏泄功能，调畅情志，减轻或消除负性心理因素对糖脂代谢的不良影响；同时，可以调畅气机，启迪诸脏气化，协调平衡人体气机升降出入运动，包括脾升胃降、三焦气化、肾的气化等。此外，“肝”可以调畅气机，促进水液膏脂代谢，包括维持津血运行、促进脾运化水液膏脂，助肺肃降水液，通盛冲任以行气血和沟通全身脏腑经络。因此，肝在糖、脂类物质代谢中起到了核心和枢纽作用。如肝失疏泄，则诸脏功能失调，导致脾胃失运、肺肾失和、三焦气化失司，进而产生痰浊、瘀血等病理产物及糖脂代谢异常的发生。故《素问·举痛论》有“诸病皆生于气”、“肝为五脏之贼”之说。基于上述认识，建立了以“调肝启枢化浊法”为代表的糖脂代谢病综合一体化防控策略和创新方药，临床效果显著，为中西医结合防治代谢性疾病的探索拓宽了思路。

另有学者指出，高脂血症中医病因病机为本虚标实，主要以肝、脾胃、肺、肾“气、阴、阳”虚为本，尤以肝脾功能失调多见，以痰热瘀滞为标。临床用药重视标本兼治，通过调理肝脾为主、兼顾肺肾以治其本，重用清热化痰（湿）、行气活血类降脂药以治其标。

也有学者指出<sup>[8]</sup>，高脂血症以及高血糖等动脉粥样硬化致病因子均可称为“血中之痰浊”。动脉粥样硬化斑块形成的病理过程漫长，从中医的角度，可以将动脉粥样硬化斑块形成的过程分为“浊、痰、淤、闭”四个阶段，其中痰贯穿始终，一旦斑块形成，则痰瘀并存，应痰瘀同治。

基于代谢性骨病的研究，有学者继承并创新发展肾藏精到肾主骨生髓通于脑的学术思想，证明了中医奇恒之腑理论的科学性，并组织建立大型精准队列研究以验证其假说和系统理论<sup>[9]</sup>。

基于临床上发现非酒精性脂肪肝病常见肝郁脾虚病机，认为治法上应肝脾同治，并根据肝脾相关理论重新解析现代医学的肠-肝轴学说，提出脑-肠轴参与了非酒精性脂肪肝病等代谢性疾病发生发展过程，并基于脑-肠轴阐释肝脾相关理论的现代生物学基础及科学内涵。提出肠肝是人体最大的代谢器官，肠肝代谢轴是代谢调控研究非常核心的一个领域，强调了肠肝代谢的级联效应与远程靶标发现重要性。

辨证论治是中医药的特色优势，中医药治疗代谢性疾病领域核心问题是病证结合，方证相应，开展基于流行病学研究证候规律，并有针对性地开展方证相应的临床研究。中医辨证中概念（如体质、证候等）、相互关系及演变十分复杂。应重视中医病机的统一认知，抽提其证候学宏观表征、公认或关键病机特点等，并积极诠释相应的现代科学内涵。围绕饮食失节、情志失常分析代谢综合征的中医证候和病机，发现其与代谢综合征并发精神性疾病，累及重要组织器官损伤等诸多现代临床研究结果十分吻合，且从病理机制方面提供了新的认知视角。

从代谢性疾病各环节上整体设计，干预策略等突出复方配伍治疗效应，将中医配伍理论与现代病理生理环节整合，形成一个组份相对清晰基础上的复方制剂。基于炎症与代谢的交互影响发现代谢性疾病中的代谢性炎症，提出清热解毒等治法，用于发病前期及早期治疗，具有良好前景。通过黄芪散、当归补血汤、金匮肾气丸等<sup>[10]</sup>研究阐明了中药复合作用机制和特点，针对目前的单靶点药物耐药和副作用等问题，中药的多靶点有其优势。明确中西医的不同思维模式需要在复杂系统显现特性上结合，可利用现代科学分析技术与数据手段突破传统中医经验判断的局限性。学术理论的提出离不开实证数据的支撑，关注表型组学在代谢性疾病防治研究中的作用，并将中医表型纳入人群研究。

上述中西医基础理论结合相关研究体现出一定特色，但整体上需要提升研究的系统性，形成融合度高的创新理论。基础理论结合是中西医结合学科真正融合的必由之路，如果缺少基础理论体系的建立和指导，相关研究会进入低效试错阶段，而无法进行前瞻性布局提速。另外，在中西医结合基础理论融合过程中要重视中医辨证施治和现代生物学基础的相互促进和创新融合。

## 2.2 中西医结合防治代谢性疾病机制研究的技术与方法现状

中西医结合防治代谢性疾病机制研究的核心是

要解析各种治疗手段和药物干预后对机体、特定组织器官或细胞代谢网络的调节作用及相关信号通路与作用机理,在此基础上,探讨代谢信号与其他细胞信号通路、神经免疫系统的交互调控关系,从而揭示疾病的病因病机,寻找潜在可干预药物分子靶标。因此,中西医结合防治代谢性疾病需要多学科的交叉融合。近十年来,得益于代谢组学、宏基因组学等组学技术的快速发展,在生物化学、病理生理学、细胞分子生物学等学科发展的基础上,为认识慢性、多基因复杂性疾病提供了新的理论方法。

自 Nicholson 提出代谢组学(Metabolomics)概念以来,针对生物体内小分子代谢产物的组学分析技术得到了快速发展,可在半小时内检出数千个小分子化合物,可以推测和确证检出生物标记物的化学结构,也可以解析和确证特定代谢通路、生物标记物在疾病发生发展或药物治疗中的作用与分子机理。但仍然存在生物标记物特异性不强、针对代谢通路和网络分析缺乏确证性研究、代谢机理及其与疾病的交互调控研究较少等不足,难以形成对疾病和药物疗效机理的全局认识。因此,基于代谢组学技术挖掘与疾病发生发展或药物疗效相关的生物标记物,应加强生物标记物的特异性和专属性分析和确证,区别因果变化和伴随变化,明确引起机体代谢紊乱的关键代谢节点(如核受体—代谢酶/转运体系统),继而深入研究相应代谢物作为受体配体或其他类型信号分子与机体神经、免疫、内分泌等系统或信号通路的交互调控关系。

肠道菌群被认为是一个被遗忘的人体最大器官,人体约有 100 万亿个细菌细胞,涉及 1000 多个菌种。近年来,随着 16S RNA 焦磷酸和直接测序技术的发展,无需分离和培养细菌,直接获取菌种变化与生理病理功能的关联性,结合无菌小鼠和菌群移植等技术,越来越多的疾病被证明与肠道菌群紊乱有关。因此,我们有理由相信肠道菌群与众多系统性疾病的关联与免疫代谢系统关系密切,肠道菌群是中医药防治代谢性疾病的重要靶点。<sup>[11]</sup>当前,大多数关于肠道菌群与系统疾病的研究仍停留在关联性研究层面,缺乏因果关系和信号通路及其交互作用的确证性研究,研究结果对于疾病的临床诊疗和药物研发贡献不大。综合应用代谢组学、宏基因组学等相关技术,揭示外界环境、饮食、应激等各种病理因素与肠道菌群、肠上皮以及免疫系统的交互调控关系,以代谢信号传递为主线,阐明菌群代谢紊乱与疾病发生发展的因果关系,确证可干预药物靶标,

将为代谢性疾病的中西医结合的临床诊疗和药物研发开辟新的方向。

人体小分子代谢产物约有 20 000 多种,从系统生物学的角度,以往认为代谢组是各类生命活动的终端表型,但实质上基因组、转录组、蛋白组、代谢组的系统生物学传递链是双向的,代谢中间体是细胞合成各类元件的必须原料,是受体信号通路的配体,是电子传递和信号通路传导的供体和受体,是表观遗传和蛋白质翻译后修饰重要调控元件。因此,在原有代谢网络和通路分析的基础上,深入研究揭示小分子代谢物所具有的生理病理功能对于中西医结合防治代谢性疾病至关重要。例如,研究表明胆汁酸合成代谢失调可能参与多种疾病的发生发展,包括代谢综合征、慢性肠炎、肠癌、肝癌、及感染性休克等<sup>[11]</sup>。

除了肠道菌群所介导的代谢平衡在各类系统性疾病中发挥重要作用之外,各种局部组织器官所介导的代谢内稳态与相关疾病的因果联系研究近年来也取得了重要进展,例如,骨骼肌组织所介导的色氨酸代谢,影响中枢神经系统内色氨酸与其代谢产物犬尿氨酸的比例,进而影响抑郁症等神经退行性病变的病理进程,科学解释了为何运动可以抗抑郁<sup>[12]</sup>。心肌缺血状态下,心肌细胞发生代偿性的代谢重编程,通过糖代谢途径产生能量的代谢通路增加,从而降低心肌耗氧量。肝脏和脂肪等组织在脂代谢平衡中发挥重要作用,代谢综合征增加心脑血管、肿瘤等慢性疾病风险的关键病因即与肝脏及脂肪等组织所介导的脂代谢异常有关。

### 2.3 中西医结合防治代谢性疾病的药物研究现状

针对代谢综合征中的高血压、高血糖、高血脂,以至高尿酸,化学药物均可有效控制,但循证医学研究表明单纯控制血压、血糖、血脂等对于预防和降低心脑血管事件以及其他慢性病的作用有限,究其原因,高血糖、高血压、高血脂等表型仅是生物体功能紊乱的一种突出表现形式及致病因素,单纯的化学药物治疗针对某一节点的代谢调节对于其他病理环节可能没有作用,甚至可能掩盖了其他病理进程。中药尽管在控制血压、血糖、血脂方面的单一效应弱于化学药物,但其通过多成分、多靶标、多环节发挥效应,对于代谢性疾病具有独特的临床治疗优势,因此,探索中西医结合手段,综合防控代谢性疾病,对于降低临床终点事件,提高患者生活质量,十分迫切。

近年来,我国学者针对各种代谢性疾病的辨证分型,发展和提出了相应的治法,包括“调肝启枢化浊”、“从脾论治”、“肝脾相关”、“痰瘀同治”、“肾主骨

通脑”等。在相关治法的基础上,探讨了对应方剂防治代谢性疾病的作用和作用机理,并从中发现了一些活性成分对于代谢性疾病各节点的药效活性,为基于中药和天然药物研发防治代谢性疾病的创新药物奠定了基础。但总体来说,目前中药防治代谢性疾病的综合临床优势尚缺乏充分的科学证据,特别是缺少临床疗效的确证性研究,如何通过临床与基础研究相结合的方式,探寻中西医结合的方式在防治代谢性疾病中的优势是当前迫切需要突破的重大科学问题。

针对各类代谢性疾病,目前研究较多的中药复方包括益气养阴活血方、健脾化湿方、补肾方、四妙丸、五苓散等;创新中药包括复方贞术调脂胶囊、糖肾胶囊、脑心通胶囊、银丹心脑通、银杏叶制剂、复方丹参制剂等;单味中药包括黄芪、山楂、丹参、半夏、黄连、柴胡、大黄、山药、郁金、枳实、泽泻、川芎、葛根等。发现和研究较多的单体成分包括黄芪甲苷、甘草素、菲白苷 A、小檗碱、姜黄素、白藜芦醇、紫檀芪、荷叶碱、桂皮醛、齐墩果酸、白桦醇、辣椒素、苦参碱、胡椒酸甲酯、大豆异黄酮、大黄酸、人参皂苷等<sup>[14]</sup>。大黄酸正在作为全新抗糖尿病创新药物研发,已开展 I 期临床研究;小檗碱作为全新机制的降脂药也已开展临床研究,表明基于中药及天然产物研发具有全新靶标、全新结构的代谢性疾病防治药物具有广阔前景。

特别需要强调的是,近年来研究发现临床确有疗效的中药在作用靶标和机理研究中提示了一些新的代谢调控模式。例如,小檗碱口服生物利用度低,但长期用药具有明确降脂、降糖效应,作用靶标与机理研究表明,小檗碱及其活性代谢产物可在肝脏达到较高浓度,从而可能通过低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)发挥降脂效应;也可通过作用于肠道糖脂代谢和吸收的相关酶和转运体,发挥降糖降脂效应。虽然小檗碱对肠道菌群代谢网络的调节作用特别是因果联系尚有待深入研究,但可以确定的是,小檗碱对糖脂代谢的调节作用在很大程度上依赖于肠道菌群,提示小檗碱在调节肠道菌群平衡中具有重要作用<sup>[15]</sup>。中药、天然产物中的效应成分生物利用度较低,但具有确切系统性活性是一普遍现象,基于反向药代动力学和多向代谢研究理论和思想,加强中药成分的肠肝代谢处置研究,加强中药对肠道菌群的调控特别是代谢调控研究,寻找中药防治代谢性疾病的“远程靶标”及其信号传递机制,应当成为中西医结合防治代谢性疾病的重点研究内容<sup>[16,17]</sup>。针对肠道菌群与中药的交

互代谢调控研究,将有望为中西医结合防治代谢性疾病的作用靶标确认、作用机理探讨以至创新药物研发开辟全新的研究领域,从而真正彰显中西医结合在防治代谢性疾病中的必要性和优势。

### 3 中西医结合防治代谢性疾病的关键科学问题

#### 3.1 代谢性疾病中西医理论的融合与发展

代谢性疾病中西医理论的融合与发展模式创立;代谢性疾病证候与易感基因、表观遗传学等分析系统;代谢性疾病中医辨证的现代生物学特征;代谢性疾病中医表型及治疗大数据库和生物样本库建立;防控结合的代谢性疾病中西医结合诊疗模式的建立。

#### 3.2 基因、环境、饮食等复杂因素扰动代谢与重大疾病发生发展

代谢性疾病基因组及其与蛋白组、代谢组等之间信息交互的综合关联分析,发现基因扰动机体代谢在重大疾病发生发展过程中所起的作用;基于临床样本数和质量共同提高的自然和社会环境因素触发代谢紊乱与其相关重大疾病的发生发展;深入研究机体内部环境因素如肠道菌群环境改变等与代谢性疾病发生发展;高脂、高糖、高果糖等饮食等引发机体多系统、多途径代谢相关生理病理机制;重视基因、环境、饮食等复杂因素扰动机体代谢参与重大疾病发生发展的系统生物学研究策略和技术,明确关键病理节点与机制。深化中西医结合对代谢性疾病的认识,阐明中医药通过恢复机体代谢平衡、治疗多种重大疾病的分子机制。

#### 3.3 生理、病理状态下肠肝代谢调控规律与机理

内外源性小分子物质在肠道菌群、肠上皮及肝脏的合成代谢处置规律与机理,吸收转运机理;重要小分子活性物质体内动力学特征;肠道菌群、核受体、代谢酶与转运体调控规律与机理;代谢性疾病状态下肠肝代谢失衡机理等。阐释肝脾肾等相关中医理论的现代科学内涵及从肝脾论治代谢性疾病的科学意义,揭示中医药干预肠肝代谢的作用机制,为从调节肠肝代谢的中药及其复方中主动创新发现代谢性疾病治疗药物奠定基础。

#### 3.4 基于代谢调控节点的药物靶标发现

在阐明重要内源活性物质代谢处置规律、机理及其与相关疾病关联性的基础上,针对代谢产物合成、代谢、转运等关键节点中的核受体、代谢酶及转运体等开展靶标发现和确证性研究,加强代谢流控和代谢平衡分析,研究多靶同步干预对于恢复代谢

内稳态的作用;加强小分子生物标记物群的临床确证性研究和临床前向临床的转化桥接研究;肠肝代谢产物调控免疫、内分泌系统的作用与机理研究;肠道菌群与肠上皮系统交互调控研究等。揭示中药及其复方多靶点干预代谢性疾病的优势及其内在机制。

### 3.5 代谢性疾病的药物发现与干预

中药复方防治代谢性疾病的临床前及临床研究;中药复方防治代谢性疾病体内药效物质基础;中药活性成分防治代谢性疾病药物靶标发现与确证;基于临床生物标记物群的代谢性疾病动物模型的复制与评价;代谢性疾病多组学评价与信息融合研究;针对肠道菌群、核受体-代谢酶/转运体系统等的药物筛选与设计;靶向多代谢节点的组合药物发现。提高中西医结合防治代谢性疾病的临床疗效,推动防治代谢性疾病的创新药物研发。

## 4 总结与展望

代谢紊乱是众多慢性、多基因复杂性疾病的共同病理基础及/或高危因素,通过中西医结合方式,恢复代谢平衡,将为复杂疾病的临床治疗与新药研发开拓新的研究领域。机遇与挑战并存,代谢组学、宏基因组学及多组学联用等新技术的发展,为深入理解机体代谢内稳态及其调控机制提供了重要支撑;中药通过调控肠道菌群和系统/局部代谢平衡发挥整体疗效已得到越来越多的证据支持;代谢生物标记物研究已从表型筛选发展到深入的靶标、功能及其与疾病发生发展的因果关联性的确证性研究,为靶向代谢节点的药物研发奠定了重要基础。但另一方面,由于代谢调控的复杂性,中药复杂成分代谢与内源代谢产物的交互调控等因素的影响,如何深入揭示中药成分通过调控代谢发挥整体疗效仍然存在诸多理论和技术难题;中药防治慢性复杂性疾病的临床优势尚缺乏足够的循证医学证据。

可喜的是,我国学者在中西医结合防治代谢性疾病领域已取得具有国际影响力的研究成果,平台建设已日趋成熟,具备协同攻坚的基础。围绕本次双清论坛凝炼和提出的关键科学问题,通过进一步深入研究,将有望在中西医结合防治代谢性疾病研究领域取得重大突破。

### 参 考 文 献

[1] O'Neill L, Kishon R, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature reviews Immunology*, 2016, 16(9):553—565.

[2] ACCORD Study Group. Nine-year effects of 3.7 years of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 701—708.

[3] Tong X, Zhao L, Lian F, et al. Clinical observations on the dose-effect relationship of gegen qin lian decoction on 54 outpatients with type 2 diabetes. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(1): 56—59

[4] Cheng L, Zhang G, Zhou Y, et al. Systematic review and meta-analysis of 16 randomized clinical trials of radix astragalii and its prescriptions for diabetic retinopathy. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 762783

[5] Koeth R, Wang Z, Levison B, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine*, 2013, 19(5):576—585.

[6] 战丽彬. 脾虚与物质能量代谢. *大连医科大学学报*, 2014(1):1—6.

[7] 郭姣, 肖雪, 荣向路, 等. 糖脂代谢病与精准医学. *世界科学技术—中医药现代化*, 2017(1):50—54.

[8] 吴宗贵. 痰瘀同治与动脉硬化. *全国中西医结合发展战略研讨会暨中国中西医结合学会成立三十周年纪念会*: 2011; 中国北京.

[9] 王拥军, 卞琴, 崔学军, 等. “肾主骨”理论研究的思路与方法. *上海中医药大学学报*, 2010(1):8—12.

[10] Zhao L, Zhao A, Chen T, et al. Global and Targeted Metabolomics Evidence of the Protective Effect of Chinese Patent Medicine Jinkui Shenqi Pill on Adrenal Insufficiency after Acute Glucocorticoid Withdrawal in Rats. *J Proteome Res*, 2016, 15(7):2327—36.

[11] Xu J, Lian F, Zhao L, ZHAO, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula. *ISME J*, 2015, 9(3): 552—562.

[12] Hao H, Cao L, Jiang C, et al. Farnesoid X Receptor Regulation of the NLRP3 Inflammasome Underlies Cholestasis-Associated Sepsis. *Cell metabolism*, 2017, 25(4): 856—867. e855.

[13] Zwillig D, Huang S, Sathyaikumar K., et al. Kynurenine 3-monooxygenase inhibition in blood ameliorates neurodegeneration. *Cell*, 2011, 145(6):863—874.

[14] 潘颖, 孔令东. 中药干预代谢综合征的基础研究进展. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016(9):1441—1446.

[15] Wang Y, Shou J, Li X, et al. Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism. *Metabolism: clinical and experimental*, 2017, 70:72—84.

[16] Hao H, Zheng X, Wang G. Insights into drug discovery from natural medicines using reverse pharmacokinetics. *Trends in pharmacological sciences*, 2014, 35(4):168—177.

[17] Zheng X, Zhang X, Kang A, et al. Thinking outside the brain for cognitive improvement: Is peripheral immunomodulation on the way? *Neuropharmacology*, 2015, 96(Pt A): 94—104.

## Key scientific issues in the prevention and treatment of metabolic diseases with integrative Chinese and Western medicine

Kong Lingdong<sup>1</sup> Hao Haiping<sup>2#</sup> Guo Shuzhen<sup>3,4#</sup>  
Guo Jiao<sup>5</sup> Meng Qingfeng<sup>3</sup> Zhang Fengzhu<sup>3\*</sup>

(1. *Nanjing University, Nanjing, 210023*; 2. *China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009*;

3. *National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*;

4. *Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029*;

5. *Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, 510006*;

# *Joint first author*)

**Abstract** The 177th Shuangqing Forum sponsored by National Natural Science Foundation of China entitled “*The Key Scientific Issues in the Prevention and Treatment of Metabolic Diseases with Integrative Chinese and Western Medicine*” was held in Beijing, China during May 11—12, 2017. More than 30 experts and scholars from 28 institutes, universities and hospitals attended this forum. These experts and scholars focus on their researches about traditional Chinese medicine, Chinese materia medica, basic medicine, clinical medicine, biology and so on. The major topics in preventing and treating metabolic diseases by integrative Chinese and Western medicine have been discussed in depth, including research progress of theory, the emerging of new method and technology, and drug research and development. Finally, all attendees reached a consensus that metabolic disorders are the common pathology fundamentals of a number of chronic, multi-gene regulated, complex diseases, including cardiovascular disease, cerebrovascular disease, neuropsychiatric system disorder, cancer, osteoporosis, and so on. It was concluded that Chinese medicine has the outstanding advantages in the adjustment and recovery of the metabolic homeostasis. However, there are still bottleneck problems in the integration of the theories about Chinese and Western medicine for metabolic diseases, as well as research methodologies and drug research strategies. Finally, the key scientific issues were concentrated on five aspects, including: (1) Integrate and development of the theory about Chinese medicine and western medicine in metabolic diseases; (2) The genesis and development of serious disease which was related to the complicated disturbs such as genes, environment and diet; (3) The rules and mechanisms of enterohepatic metabolism under physiological and pathological conditions; (4) Discovery of drug targets from the key molecules in the regulation of metabolism; (5) Prevention of metabolism diseases and discovery of related drugs. By interdisciplinary research and integration of traditional Chinese and Western medicine, experts and scholars organized from all over the country are carrying out collaborative innovation research in-depth, thus, we will carve out the innovative ways with the characteristics of Chinese medicine and integration of modern science and technology.

**Key words** integrative Chinese and western medicine; metabolic diseases; key scientific issues