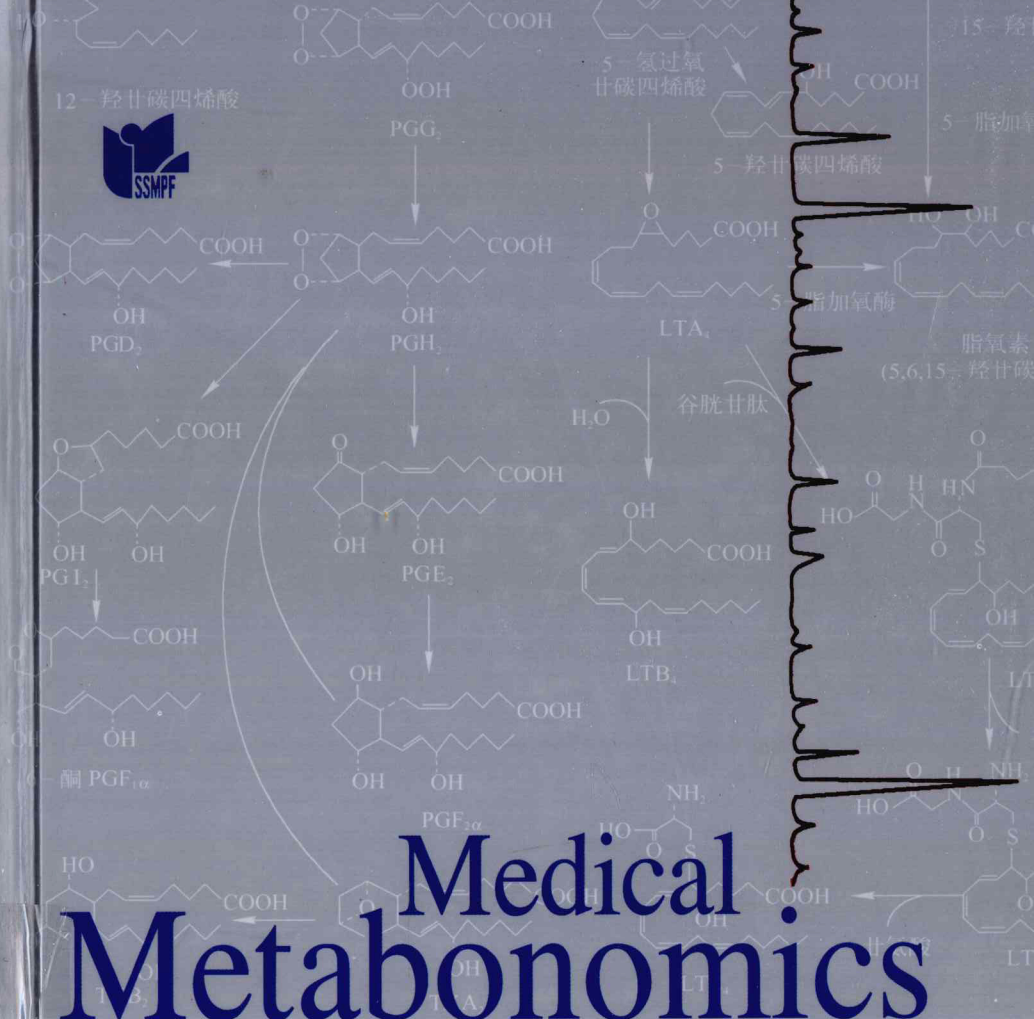


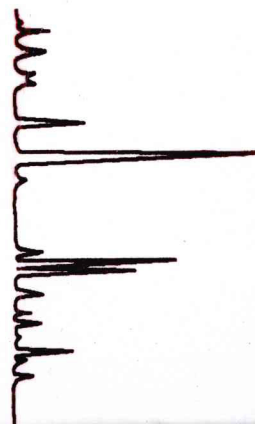
12-羟廿碳四烯酸



# Medical Metabonomics

## 医学代谢组学

上海科学技术出版社



# 医学代谢组学

上海科学技术出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

医学代谢组学/贾伟主编. —上海:上海科学技术出版社,2011.1

ISBN 978-7-5478-0492-6

I. ①医... II. ①贾... III. ①代谢—研究 IV. ①Q493.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 160765 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行  
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

苏州望电印刷有限公司印刷

开本 889×1194 1/32 印张:11.25 插页:4

字数:262 千字

2011 年 1 月第 1 版 2011 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-0492-6/R·162

定价:58.00 元

---

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,  
请向工厂联系调换

## 出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪,科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略,上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”,资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

## 内容提要

本书为作者及其科研团队在代谢组学相关研究工作的基础上编写而成。本书系统介绍代谢组学技术的概念、研究工具和流程,包括仪器分析、数据处理和机体代谢物的生理作用;深入阐述代谢组学在临床和基础、中西医学、药学领域的应用;同时图文并茂、脉络清晰地记载了医学代谢组学研究的最新进展,以及作者科研团队的工作成果,并辅以实例说明。初学者根据本书内容可快速理解并掌握代谢组学的核心技术,来解决科研中的实际问题。

本书可作为从事代谢组学研究的科研人员的参考书,也可作为相关领域研究生和高年级本科生的教材。

# 编 委 会

主编

贾 伟

副主编

王晓艳

编委

(以姓氏笔画为序)

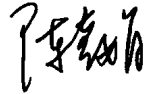
王晓艳	刘玉敏	牟鲁霞	苏明明
李 昕	李后开	吴小军	邱云平
邱明丰	张媛媛	陈天璐	林景超
周明眉	郑晓皎	赵 铁	赵爱华
贾 伟	倪 艳	郭志勇	陶秀梅
谢国祥	翟秀华		

# 序

代谢组学是 20 世纪 90 年代中期发展起来的一门学科。通过在体内外因素作用下,对生物体内代谢物的变化进行定量分析,寻找代谢物类型和数量变化与生理及病理变化的相互关系和动态规律。代谢组学变化反映了机体整体水平的代谢状况,有利于对复杂体系的整体进行认识,因此是系统生物学研究的重要组成部分。目前,代谢组学已经广泛地应用到了包括药物研发、分子生理学、分子病理学、基因功能组学、营养学、环境科学等重要领域,也是疾病诊断、治疗和预测的重要手段。近几年,有关代谢组学的研究论文和专利以指数的形式逐年增长。可以预见,这门新兴的学科将应用到更为广泛的领域。

上海交通大学系统生物医学研究院贾伟教授是“蛋白质研究”国家重大科学研究计划“代谢性疾病的蛋白质功能与代谢组学研究”项目的首席科学家。他在代谢组学领域取得了较为突出的科学成就,特别是应用代谢组学的技术与方法开展中医药研究,受到了国内外科技界的关注。在《医学代谢组学》一书中,贾伟教授以其领导的科研团队所做的代谢组学相关研究作为基

础,结合国内外研究进展,详细介绍了代谢组学的历史、研究现状、与生化代谢的关系以及常用的分析技术等。还重点描述了代谢组学对中医药研究与个体化医学的促进作用。此书具有较高的学术价值,是该领域专业人员和研究生不可多得的参考书。



2009年



# 前言

## ——我们的代谢组

前几年听代谢组学领域的一位资深科学家——荷兰莱顿大学药物系统生物学中心的 Jan van der Greef 教授做报告,在报告的开始部分他把在巴西 Pantanal 大沼泽地度假时拍到的水鸟捕鱼的一段录相展示给大家:一群黑剪嘴鸥(black skimmer)在湖面上飞翔,它们觅食时在空中突然俯冲而下,临近水面时将下喙插入水中分水而行,接触目标瞬间上、下喙迅速闭合,一击而中。

在我们的视野里,一只水鸟顷刻之间成功地捕捉到一条小鱼似乎是一个孤立的、偶然的现象,其实不然。我们这个世界的奇妙之处就在于它美丽的三维空间里蕴涵了无数复杂的系统性行为。黑剪嘴鸥一击成功的捕鱼结果是由一系列前期的系统性侦察行为作铺垫的,正如 Jan 在他的报告中所说: An effective strategy combines a certain amount of discovery/exploratory behavior with prior knowledge on the ecosystem——一个有效的(捕鱼)策略其实包含了熟知该生态系统前提下所进行的相当数量的发现/探索行为。我们都记得《岳阳楼记》里对洞庭湖有“沙鸥翔集,锦鳞游泳”的描述,风景煞是美丽。我们也许并未想过沙鸥在水面上的“翔集”不是自由和随机的,而是跟水面下“游泳”的锦鳞的动向高度关联的,如果做一个类似于代谢组学中的 scores plot,就会得到以水面为界的两个动物聚集(clusters)。

大自然是我们学习系统性优化方法最伟大的导师。适于我们人类生存的这个宏大的生态系统的运行和维系来自于世上万物之间的相互作用、相互制约和相互依存。人体被认为是迄今人类研究对象中最为复杂的一个生物系统,其复杂程度主要体现于各组成部分和各功能网络之间的相互联系和相互作用。如果把人体的代谢网络比喻成今天我们所居住的都市交通网络,从市中心(譬如上海的人民广场)到城市外围的任意一点(如浦东国际机场)理论上会有无数条途径可走,但大家都知道最可行的途径也就是少数几条。在生命科学领域里,我们大多还不了解一些复杂疾病的关键机制和控制办法,科学家们各自在自己熟悉的路段上潜心研究,试图发现通往重要疾病终端的“车流量”经过的是哪些路段,每个人都将自己所研究途径——“南京路”或“淮海路”,视为最重要的通路,十年以后也许不少人都会认识到当初把方向搞错了。现在我们有一种技术对交通的正常状况、繁忙状况和瘫痪状况进行航拍,通过比较发现当从 A 到 D 共 4 条道路阻塞以后,前往浦东机场的交通出现真正瘫痪,那么就可以有针对性地对这几条道路采取措施了。代谢组学就是这种“航拍”技术,它不做任何假设,针对疾病和健康两种状态(人群)进行代谢物全谱检测,帮你寻找出与疾病相关的一组差异物,可能会有好几十个,从它们所在的被上调或下调的代谢通路上我们再去找到关键的代谢(限速)酶,再找到它们上游的调控基因。代谢组学有很多功能,如生物标志物的发现、疾病早期诊断和预测、药物或营养干预的评价、药物毒性评价、代谢工程研究,等等。它仅仅是个平台技术,不是万能的,无法独立开展机制性研究;但用代谢组学与分子生物学的协同研究,进行“导航”,就可以起到事半功倍的作用。湖面上的黑剪嘴鸥需要在空中对河面浅水层的鱼群进行系统扫描,定向具体区域和目标后,开始俯冲攻击。在这种协同作战中代谢组学完成前面的勘察工作,完成后面致命一击的多半是我们分子生物学的同仁。人类已知的小分子(分子量小于 1 000)代谢物大概有 2 500 种,能被常规分析仪器检测到的大致有一半,1 200 种左右,

但我们尚无法确定其所有的结构。目前世界上较好的代谢组学实验室通常能一次性在一个生物样本(如血清)中同时鉴别出400~600个内源性代谢物,可见代谢组学研究还有很大的上升空间,当然其处理的数据量和后期生化通路诠释的工作量都是非常大的。

用系统的策略和方法探索生命现象的本质规律正日益成为生命科学研究的主流,随着各种组学技术的出现,代谢组学的发展方兴未艾。代谢组学的第一个十年(20世纪末始)简单地归纳为——欧洲发起和领跑、中国紧随其后。过去10多年我们的目光一直紧盯着英国帝国理工大学的Jeremy Nicholson教授的实验室、原德国马普现在在美国加州大学Davis分校的Oliver Fiehn实验室及荷兰的Jan van der Greef实验室。代谢组学领域内曾经有“metabonomics”还是“metabolomics”之争,说得更实在一点是核磁共振(NMR)与质谱(mass spectrometry)孰优孰劣之争。今天的学术会议上已经少有这种争论了,因为我们的视野已今非昔比了,只要大家认同代谢组学的思想,用什么名字其实无所谓。质谱技术已经逐渐成为代谢组学研究的主力军;而核磁技术依然“坚挺”,在生物样本的微量和无损检测,以及在组织样本的原位检测方面核磁分析技术有无可替代性。中国科学家之间(先于外国科学家)开展交叉合作、取长补短的一个标志是2007年国内三个代谢组学实验室——中科院大连化学物理所的许国旺实验室、武汉数学物理所唐惠儒实验室及上海交通大学代谢组学实验室合作申请973项目,将核磁、气质和液质两种技术三个平台联结在了一起。

代谢组学发展的第二个十年正在酝酿着巨大的变化。除了领域中像Jeremy和Jan等几位欧洲的“标杆性”实验室以外,北美洲正在全面崛起,发展速度非常快。就仪器硬件而言,美国的代谢组学实验室大多装备精良,如我所在的北卡研究校区(University of North Carolina at Greensboro)的代谢组学实验室拥有10台最新型号的液相质谱和气相质谱仪(包括Waters

UPLC/HDMS, Leco 的 GC×GC/TOF-MS) 以及包括北美最大的 950 MHz 在内的 3 台核磁共振仪。据我所知, 美国还有几个地方正在立项筹建大型代谢组学研究设施。软件方面, 美国的少数几个实验室已经成功解决了困扰质谱代谢组学研究的几个瓶颈问题, 全面加快了从高通量样品分析到完成海量数据分析的整个研究过程, 基本可以“随心所欲”地把整个平台应用于农业、植物、临床医学、药物或营养等任何一个领域的项目研究中去。使得美国代谢组学快速发展的原因有很多, 包括 NIH 在内的政府资助和导向成为一股重要推动力; 另一个原因是工业界尤其是制药工业界经历了(前些年)蛋白组和代谢组学骤热之后出现的冷却, 逐步理性地认识了组学平台技术的优势和技术局限性; 另外, 一个最重要的原因或许是美国高校和研究院所的代谢组学研究方法与欧洲的发展模式不一样, 他们不拘一格, 一开始就与分子生物学以及其他学科协同作战, 相得益彰。美国高水平的生物技术学基础为代谢组学在生化机制、转化医学方面的深入应用提供了其他国家所不具备的强大的推动力。



2010 年 3 月

# 目 录

<b>第一章 概述</b> .....	1
<b>第一节 代谢组学的历史、地位和作用</b> .....	1
一、概念和历史沿革 .....	1
二、代谢组学在系统生物学中的地位和作用 .....	5
<b>第二节 代谢组学研究现状及研究领域简介</b> .....	8
一、代谢组学国内外研究概况 .....	8
二、代谢组学研究领域简介 .....	11
<b>第二章 代谢组学与中医药</b> .....	24
<b>第一节 中医理论的系统性特征</b> .....	24
一、中医的整体观和系统观 .....	24
二、中医的个体化治疗 .....	25
三、中医的预测理论 .....	25
四、中医预防医学 .....	26
五、组学技术在中医药领域的应用前景 .....	28
<b>第二节 体现整体性与动态性的代谢组学与中医药的     关联与互融</b> .....	28
<b>第三节 代谢组学与中医药现代化</b> .....	31
一、代谢组学与中医辨证施治 .....	31

二、中药质量标准化 .....	33
三、中药整体疗效 .....	37
四、中药安全性 .....	40
<b>第三章 代谢物的生理作用 .....</b>	<b>48</b>
<b>第一节 生物学分析的意义和生化代谢通路分析方法 .....</b>	<b>48</b>
一、代谢紊乱与疾病的关系 .....	48
二、代谢物功能与分析 .....	50
<b>第二节 生化代谢通路 .....</b>	<b>51</b>
一、能量代谢 .....	51
二、物质传递相关 .....	58
三、信息传导相关的通路 .....	70
四、胃肠道菌群相关代谢 .....	83
<b>第三节 与疾病相关的关键调控通路及网络变化的生物学意义分析 .....</b>	<b>84</b>
一、实例介绍: 出生缺陷与甲硫氨酸和叶酸代谢 .....	85
二、肠道菌群对胰岛素抵抗小鼠脂肪肝的贡献 .....	94
<b>第四章 气相色谱-质谱联用技术 .....</b>	<b>98</b>
<b>第一节 气相色谱-质谱联用的技术特点 .....</b>	<b>98</b>
一、气相色谱-质谱联用技术原理及特点 .....	98
二、气相色谱-质谱联用系统的组成 .....	99
三、气相色谱-质谱联用技术在代谢组学中的应用 .....	104
<b>第二节 代谢组学常用的气相色谱-质谱联用(GC/MS) 仪器介绍 .....</b>	<b>106</b>
一、气相色谱-四极杆质谱仪(GC/Q-MS) .....	106
二、气相色谱-飞行时间质谱仪(GC/TOF-MS) .....	107
三、气相色谱-离子阱串联质谱联用仪(GC/IT-MS-MS) .....	108

四、全二维气相色谱-飞行时间质谱仪 (GC×GC/TOF-MS) .....	109
第三节 气质联用(GC/MS)分析的样本处理 .....	111
一、样品的采集及提取方法 .....	111
二、衍生化方法 .....	114
第四节 图谱数据的提取处理 .....	117
一、数据提取 .....	117
二、数据的预处理 .....	118
三、模式识别 .....	119
四、生物学信息的提取 .....	119
第五节 实例介绍:基于 GC/MS 的尿毒症代谢组学 研究 .....	120
一、实验方法 .....	120
二、结果与讨论 .....	122
第五章 液相色谱-质谱联用技术 .....	127
第一节 液相色谱-质谱联用的特点及其在代谢组学上的 应用 .....	127
一、液相色谱-质谱联用(LC/MS)技术的发展 .....	127
二、原理 .....	129
三、分类 .....	136
四、LC/MS 与代谢组学 .....	137
第二节 常用液相色谱-质谱仪介绍 .....	139
一、常用的 4 种 LC/MS 仪器 .....	139
二、原理和特点 .....	140
第三节 实例介绍:基于液质联用技术的代谢组学研究 .....	142
第六章 核磁共振(NMR)技术 .....	149
第一节 基于不同分辨率的核磁共振技术 .....	149
一、原理简介 .....	149

二、不同分辨率 NMR 的代谢组学实例比较·····	150
第二节 NMR 的其他检测方法·····	155
一、超低温探头检测方法·····	155
二、动物组织原位研究的“魔角旋转”磁共振检测 方法·····	157
三、LC/NMR 联仪系统·····	161
四、LC/SPE - CryoNMR - MS 联用仪·····	165
第三节 实例介绍:基于 NMR 的代谢组学研究·····	169
<b>第七章 代谢组学研究的其他分析技术·····</b>	<b>175</b>
第一节 毛细管电色谱(CEC)技术·····	175
一、原理·····	176
二、CEC 在代谢组学研究中的应用·····	177
第二节 电感耦合等离子质谱技术(ICP/MS)与微量元素 组学·····	180
一、微量元素的生理意义·····	182
二、微量元素组——“金属组学”·····	184
三、应用实例·····	186
<b>第八章 代谢组学数据分析和处理技术·····</b>	<b>193</b>
第一节 图谱数据的预处理·····	193
一、归一化方法·····	194
二、数据转换·····	194
三、数据标准化(中心化/标度化)·····	201
第二节 多维与单维统计方法·····	205
一、实验用数据信息·····	205
二、多维统计方法简介·····	205
三、模型质量评价·····	208
四、“多标准”筛选差异性变量·····	211
五、单维/多维分析结果·····	215



第三节	数据处理方法总结 .....	218
<b>第九章</b>	<b>基于代谢表型差异的疾病研究</b> .....	222
第一节	心血管疾病的诊断和研究 .....	222
第二节	肿瘤的诊断和研究 .....	224
一、	基于核磁共振(NMR)技术的肿瘤代谢组学 研究 .....	225
二、	基于质谱联用技术的肿瘤代谢组学研究 .....	227
三、	基于其他技术的肿瘤代谢组学研究 .....	229
四、	实例介绍:肠癌和肝癌的代谢组学研究 .....	229
第三节	代谢性相关疾病的诊断和研究 .....	237
一、	糖尿病的代谢组学研究 .....	237
二、	肥胖相关代谢组学研究 .....	243
三、	胃肠道菌群与代谢综合征研究 .....	250
第四节	临床疾病中医证型的诊断 .....	252
一、	两种中医证型的骨关节炎的代谢组学研究 .....	252
二、	慢性肾衰和心衰的肾阳虚证的代谢组学研究 .....	255
<b>第十章</b>	<b>代谢组学用于药物疗效评价及机制研究</b> .....	266
第一节	疾病模型及药物干预 .....	266
一、	结肠癌癌前病变以及中药干预 .....	266
二、	肉苁蓉干预大鼠“肾阳虚”模型 .....	270
三、	药物代谢组学研究 .....	272
第二节	中药的作用机制研究 .....	276
一、	人参皂苷的抗应激作用 .....	276
二、	中药的保肝作用 .....	285
<b>第十一章</b>	<b>代谢组学用于毒性研究</b> .....	289
第一节	肝毒性的代谢组学研究 .....	289