

代谢综合征痰浊郁阻证患者的血清代谢组学特征

刘石密, 吴 凝, 万 玲, 黄会超, 曹 信, 王瑞怡, 王东生*

(中南大学湘雅医院, 湖南省长沙市开福区湘雅路 87 号, 410008)

摘要 目的 寻找代谢综合征痰浊郁阻证患者内源性代谢物, 探讨代谢综合征痰浊郁阻证血清代谢组学特征。方法 收集代谢综合征患者 324 例, 随机抽取代谢综合征痰浊郁阻证、非痰浊郁阻证患者血清样本各 20 例, 并以健康志愿者 8 例为对照, 运用液相色谱-质谱联用技术, 检测并分离各组血清相关代谢物, 采用主成分分析与偏最小二乘法判别分析进行数据处理, 寻找差异性代谢产物。结果 经代谢组学技术检测, 代谢综合征血清相关代谢物有鞘氨醇、4,5-脱氢二十二碳六烯酸、尿酸等 23 种。代谢综合征痰浊郁阻证血清相关代谢物有磷脂 (20:4)、棕榈酰左旋肉碱、黄嘌呤、磷脂 (18:3) 等 27 种。结论 代谢综合征痰浊郁阻证和非痰浊郁阻证患者血清的代谢物存在差异, 代谢综合征痰浊郁阻证血清相关代谢物 27 种。

关键词 代谢综合征; 痰浊郁阻证; 代谢组学; 液相色谱质谱联用

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是以中心性肥胖合并高血糖、高血脂、高尿酸血症等多种代谢成分异常聚集的病理状态, 是常见的一组严重威胁人类健康的临床症候群^[1]。流行病学资料表明, 我国 MS 患者已超过 1 亿, 其患病率随着年龄的增长而增加, 45~65 岁为高发年龄段^[2]。代谢组学技术通过运用质谱、色谱、核磁共振等现代仪器, 观察生物样本中的代谢产物, 现已广泛应用于医学领域。本研究通过液质联用 (LC/MS) 技术, 寻找代谢综合征痰浊郁阻证患者内源性代谢物, 揭示 MS 痰浊郁阻证代谢组学特征, 进而实现微观辨证, 为 MS 的临床辨证提供参考依据。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准

参考 2004 年中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组发布的代谢综合征诊断标准^[3]及《中国成人血脂异常防治指南》^[4]制定。患者为中心性肥胖 (男性腰围 ≥ 90 cm, 女性腰围 ≥ 85 cm) 且伴有以下至少两项者: 1) 三酰甘油 (TG) > 1.7 mmol/L; 2) 空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 和/或餐后 2h 血糖 > 7.8 mmol/L 或已经确诊糖尿病; 3) 收缩期血压 (SBP) 130~170 mmHg 和/或舒张期血压

(DBP) 85~110 mmHg; 4) 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) < 1.3 mmol/L (男) 或 < 1.29 mmol/L (女)。

1.2 中医辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[5]及《中医病证诊断疗效标准》^[6]分为痰浊郁阻、胃热湿阻、痰瘀互结、脾肾两虚、气阴两虚 5 型。由 2 名主治医师或更高资历医师分别进行辨证, 结论不一致时由主任医师进行判别。

1.3 纳入标准

1) 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准; 2) 年龄 35~70 岁; 3) 签署知情同意书。

1.4 排除标准

1) 高血压病 3 级者 (SBP ≥ 180 mmHg 和/或 DBP ≥ 110 mmHg) 或规律服用降压药而血压仍控制不理想者 (SBP ≥ 160 mmHg 和/或 DBP ≥ 100 mmHg); 2) 过去 6 个月内发生严重心血管事件 (心肌梗死、心力衰竭、中风等) 者; 3) 过去 5 年接受过治疗的癌症患者; 4) 不稳定心绞痛或静息心绞痛、有心脏骤停史、严重心律失常、心功能分级^[7] III~IV 级、急性心肌炎、心包炎或肥厚性心肌病、主动脉动脉瘤直径 > 7 cm 或主动脉动脉瘤破裂史、心脏移植者、静息时心率 < 45 次/分或 > 100 次/分者; 5) 肝硬化、库欣综合征、肢端肥大症、精神分裂症、躁狂抑郁症患者, 药物或酒

基金项目: 国家自然科学基金 (81173198)

* 通讯作者: wdsh66@aliyun.com, (0731) 84323735

精成癮者; 6) 有肾功能损害证据或血肌酐高于正常上限的 2 倍 ($265.2 \mu\text{mol/L}$) 者、目前正在接受透析治疗者。

1.5 一般情况

共收集 MS 患者 324 例, 全部来自 2011 年 12 月至 2012 年 12 月中南大学湘雅医院体检中心的体检者及就诊于中医科、内分泌科的患者。中医辨证痰浊郁阻证 178 例, 胃热湿阻证 66 例, 气阴两虚证 33 例, 痰瘀互结证 31 例, 脾肾两虚证 16 例。采用随机数字表法分别从痰浊郁阻证及非痰浊郁阻证患者中抽取 20 例。痰浊郁阻证组中男 16 例, 女 4 例, 平均年龄 (50.70 ± 5.65) 岁; 非痰浊郁阻证组中男 12 例, 女 8 例, 平均年龄 (52.50 ± 7.44) 岁。同时收集中南大学湘雅医院体检中心体检的健康志愿者 8 例, 其中男 2 例, 女 6 例, 平均年龄 (50.50 ± 9.17) 岁; 将收集所得 48 份血样作为代谢组学研究样本。

2 方法

2.1 主要仪器与试剂

液相色谱-四级杆-飞行时间质谱分析系统 (美国 Agilent Technologies 公司, 1290 Infinity LC, 6530 UHD and Accurate-MassQ-TOF/MS), 分离色谱柱为 C18 色谱柱 (美国 Agilent 公司, 色谱柱规格 $100 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}$, $1.8 \mu\text{m}$)。低温高速离心机 (德国 Eppendorf 公司, 型号 5415R), 涡旋振荡器 (美国 Scientific Industries 公司, 型号 Vortex-Genie2), 甲醇、乙腈、甲酸、甲酸铵为美国默克公司色谱级试剂, 实验用水为屈臣氏蒸馏水。

2.2 色谱条件

色谱分离条件为柱温 40°C ; 流速 0.4 ml/min ; 流动相组成 A: 水 + 0.1% 甲酸, B: 乙腈 + 0.1% 甲酸。自动进样器温度设定为 4°C , 进样量统一为 $4 \mu\text{l}$ 。

2.3 质谱条件

正离子模式 (ESI+) 条件: 以氮气作为雾化、锥孔气; 飞行管检测模式 V 型。正离子模式条件为: 毛细管电压 4 kV 、锥孔电压 35 kV 、离子源温度 100°C ; 脱溶剂气温度 350°C 、反向锥孔气流 50 L/h 、脱溶剂气 600 L/h 、萃取锥孔 4 V 。

负离子模式 (ESI-) 条件: 毛细管电压 3.5 kV 、锥孔电压 50 kV 、离子源温度 100°C ; 脱溶剂气温度 300°C 、反向锥孔气流 50 L/h 、脱溶剂气 700 L/h 、萃取锥孔 4 V 。离子扫描时间 0.03 s , 扫

描时间间隔 0.02 s , 数据采集范围: $50 \sim 1000 \text{ m/z}$ 。

为了保证质量的准确性以及重复性, 将亮氨酸-脑啡肽作为锁定质量应用, 正离子模式下产生 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 离子 556.2771 Da , 负离子模式下产生 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 离子 554.2615 Da 。

2.4 血清样本的预处理

空腹静脉采血 5 ml , 4000 r/min 离心 5 min , 取上清液, 静置 20 min , -80°C 保存。检测时取冷冻储存的样本, 置室温下解冻 15 min , 涡旋震荡 5 s 。分别取 $100 \mu\text{l}$ 的样本加入 $300 \mu\text{L}$ HPLC 级甲醇, 涡旋震荡 30 s , 4°C 静置 20 min ; 所有样本进行冷冻离心 (12000 r/min , 4°C , 15 min), 取 $200 \mu\text{L}$ 上清液, 转入进样小瓶, 进行 LC/MS 检测分析。

2.5 数据分析方法

通过安捷伦 MassHunter 工作站 B.03.01 (美国 Agilent Technologies 公司) 对所有原始质谱数据进行预处理, 并导出 mz 格式数据, 在 R 软件平台 (美国 MathSoft 公司, <http://www.r-project.org/>) 下采用 xcms 程序代码进行数据预处理, 包括基线过滤、峰识别, 进行保留时间校正、峰对齐和质谱碎片归属等分析, 编辑包括来自于柱流失和样本制备造成的杂质峰剔除和定量离子选择数据, 将最终结果组织为二维数据矩阵, 包括变量 (即保留时间质荷比, rt/mz)、观察量 (样本) 和峰强度^[8]。在正离子模式下本研究代谢提取物共得到 958 个物质, 负离子模式下共得到 1589 个物质。

再将所有数据归一化到总信号积分, 然后将编辑后的数据矩阵导入 Simca-P 软件 11.0 (瑞士 Umetrics 公司) 分别进行主成分分析 (PCA)、偏最小二乘法判别分析 (PLS-DA)^[9]。数据均采用单位方差格式化和平均中心化处理。参数 R^2Y 和 Q^2 的数值用来评估模型的可靠程度, 一般来说 R^2Y 和 Q^2 的数值越接近 1 意味着数学模型越佳, R^2Y 和 Q^2 的数值大于 0.5 就表示该数学模型可靠^[10]。本研究采用 PLS-DA 模型第一主成分的 VIP 值, 并结合 Student's *t*-test 检验的 P 值来寻找差异性代谢物。VIP 值越高, 表示代谢物在两组间的区别越大^[11]。本研究将符合 $VIP > 1.0$ 且 $P < 0.05$ 的代谢物定义为两组间差异性代谢物, 差异性代谢物的定性来自于对 METLIN (<http://metlin.scripps.edu/>) 和 HMDB (<http://www.hmdb.ca/>) 两大公共网络数据库的搜索。

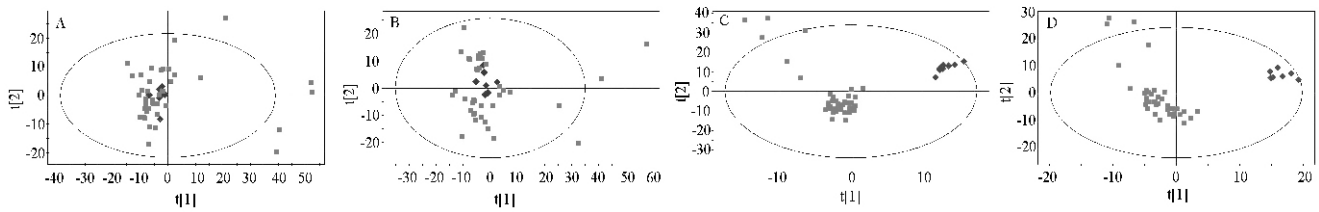


图 1 代谢综合征患者和健康志愿者血清代谢组学 PCA 及 PLS-DA 得分图

注: ■代表代谢综合征患者, ◆代表健康志愿者; A, 正离子模式 PCA 得分图; B, 负离子模式 PCA 得分图; C, 正离子模式 PLS-DA 得分图; D, 负离子模式 PLS-DA 得分图; 横坐标为第一主成分得分, 用 t_1 表示; 纵坐标为第二主成分得分, 用 t_2 表示

3 结果

3.1 MS 患者与健康志愿者血清代谢组学 PCA 与 PLS-DA 分析结果

表 1 示, 代谢综合征患者与健康志愿者血清差异性代谢物。对 MS 患者与健康志愿者样本进行主成分分析, 正离子模式下共获得 2 个主成分, $R^2X =$

表 1 代谢综合征患者与健康志愿者血清差异性代谢物

模式	峰值保留时间 (min)	分子量	名称	VIP 值	趋势*	P 值
ESI +	10.87	301.30	鞘氨醇	2.11	+2.02	0.004
	15.45	537.38	磷脂 (19:0)	1.93	-0.40	0.008
	7.78	287.21	辛酰肉毒碱	1.86	-0.67	0.011
	17.49	326.22	4,5-脱氢二十二碳六烯酸	1.86	+2.42	0.011
	1.02	168.03	尿酸	1.81	+1.54	0.014
	11.74	459.26	17-苯基三降前列腺素 E ₂ 丝氨酸酰胺	1.80	+1.36	0.014
	1.01	117.08	L-缬氨酸	1.76	+1.10	0.017
	11.22	395.30	15-甲基前列腺素 F _{2α} 乙基酰胺	1.63	-0.79	0.027
	16.04	255.26	棕榈酰胺	1.61	-0.81	0.029
	16.23	551.40	磷脂 (20:0)	1.56	-0.43	0.035
	5.98	259.18	乙酰肉碱	1.50	-0.61	0.044
	1.21	131.10	L-亮氨酸	1.49	+0.49	0.045
	9.24	568.33	脱氧胆酸 3-葡萄糖苷酸	2.30	-1.28	0.005
	0.73	168.03	尿酸	2.22	+0.83	0.007
	17.29	363.24	酰基牛磺酸	2.16	-0.73	0.009
	0.70	136.04	次黄嘌呤	2.10	+0.84	0.011
ESI -	17.27	352.23	前列腺素 E ₂	2.05	+0.86	0.013
	1.02	146.02	酮戊二酸	1.96	-0.78	0.018
	3.80	262.05	半乳糖醇-1-磷酸	1.84	+2.10	0.027
	1.01	548.05	UDP-4-脱氢-6-脱氧-D-葡萄糖	1.84	+0.67	0.028
	16.63	387.24	17-苯基三降前列腺素 F _{2α} 酰胺	1.80	-1.41	0.030
	16.46	411.24	磷脂 (10:0)	1.76	-0.40	0.035
	13.19	481.32	磷脂 (15:0)	1.69	+0.22	0.044
	13.86	465.32	甘氨酸胆酸	1.65	+1.68	0.049

注: * 趋势为代谢综合征患者与健康志愿者该代谢产物含量的均值之比以 2 为底数的对数值, + 号表示代谢综合征组相对于健康志愿者上升, - 号表示下降

0.51, $Q^2 = 0.189$; 负离子模式下共获得 2 个主成分, $R^2X = 0.181$, $Q^2 = 0.052$ 。PCA 得分图如图 1A、图 1B 所示, 样本大部分处于 95% 置信区间 (得分图椭圆形区域) 内, 在正离子模式和负离子模式下可以基本将健康志愿者和 MS 患者分开。图 1C、图 1D 为这两组样本采用 PLS-DA 分析的结果, 代谢综合征患者样本位于第一主成分的左侧, 健康志愿者样本位于第一主成分的右侧, 两组样本可以明显区分。

3.2 痰浊郁阻证与非痰浊郁阻证 MS 患者血清代谢组学 PCA 与 PLS-DA 分析结果

对代谢综合征痰浊郁阻证和非痰浊郁阻证患者样本进行主成分分析, 正离子模式下共获得 2 个主成分, $R^2X = 0.254$, $Q^2 = 0.101$; 负离子模式下共获得 2 个主成分, $R^2X = 0.164$, $Q^2 = 0.0222$ 。PCA 得分图如图 2A、图 2B 所示, 样本大部分处于 95% 置信区间 (椭圆形区域) 内, 在正离子模式和负离子模式下可以基本将 MS 痰浊郁阻证和非痰浊郁阻证两组分开。图 2C、图 2D 部分为这两组样本采用 PLS-DA 分析结果, 痰浊郁阻证组样本位于第一主成分的右侧, 非痰浊郁阻证组样本位于第一主成分的左侧。两组样本基本可以明显区分。两组差异性代谢物数据如表 2 所示。

4 讨论

中医学认为, 代谢综合征的病机为“本虚标实”, 以脾肾气虚为本虚, 以痰浊、湿热、瘀血为标实。本研究根据前期研究的成果和相关文献报道^[6,12]将 MS 分为 5 型: 痰浊郁阻、胃热湿阻、痰瘀互结、脾肾两虚、气阴两虚。本研究结果显示, 这 5 种证型中痰浊郁阻证患者在临床中所占的比例最大, 其次为胃热湿阻证, 提示痰浊郁阻证为代谢综合征主要证型。本研究采用 LC/MS 技术, 通过 PCA、PLS-DA 分析, 对 MS 患者与健康志愿者、MS 痰浊郁阻证与非痰浊郁阻证进行两两比较, 发

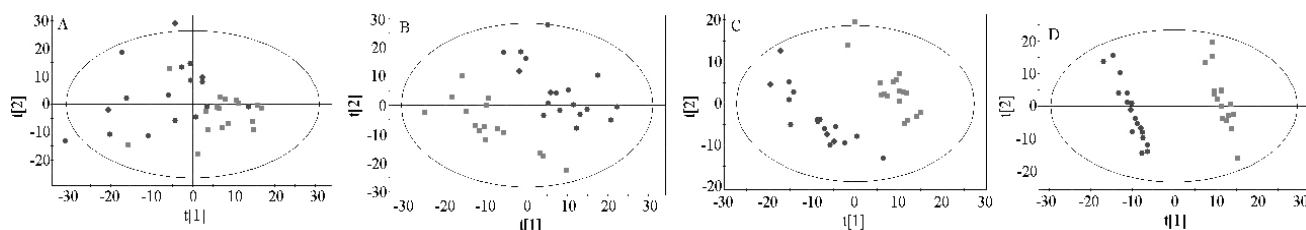


图2 代谢综合征痰浊郁阻证与非痰浊郁阻证血清代谢组学 PCA 及 PLS-DA 得分图

注: ■代表痰浊郁阻证患者, ●代表非痰浊郁阻证患者; A, 正离子模式 PCA 得分图; B, 负离子模式 PCA 得分图; C, 正离子模式 PLS-DA 得分图; D, 负离子模式 PLS-DA 得分图; 横坐标为第一主成分得分, 用 $t[1]$ 表示; 纵坐标为第二主成分得分, 用 $t[2]$ 表示

表2 代谢综合征痰浊郁阻证与非痰浊郁阻证患者血清差异代谢物

模式	峰值保留时间(min)	分子量	名称	VIP 值	趋势*	P 值
ESI +	12.56	543.33	磷脂 (20 : 4)	2.01	+0.50	0.000
	12.46	399.34	棕榈酰左旋肉碱	1.56	+0.31	0.008
	1.03	152.03	黄嘌呤	1.44	+0.51	0.015
	12.92	517.32	磷脂 (18 : 3)	1.44	+0.13	0.016
	0.72	113.06	肌酐	1.35	-0.81	0.024
	16.61	280.24	亚油酸	1.33	-0.34	0.026
	15.06	465.32	甘氨酸	1.32	+0.28	0.027
	14.32	481.32	磷脂 (15 : 0)	1.28	+0.29	0.034
	0.74	203.12	乙酰肉碱	1.26	-1.07	0.037
	13.19	495.34	磷脂 (16 : 0)	1.24	+0.14	0.039
	12.71	501.29	甘油磷酸-N-花生四酰基乙醇酰胺	1.21	+0.83	0.045
	17.30	363.24	N-棕榈牛磺酸	2.48	+1.11	0.000
	17.46	389.26	N-油酰牛磺酸	2.04	+1.07	0.000
	13.17	410.25	1-棕榈酰溶血磷脂酸	2.03	+2.57	0.001
ESI -	14.67	641.30	脂氧素 C4	2.01	-0.36	0.001
	16.63	302.22	二十碳五烯酸 α -亚麻酸和亚油酸	1.82	+1.51	0.002
	13.29	659.34	牛磺石胆酸-3-葡萄糖醛酸苷	1.78	+4.79	0.003
	0.75	129.04	焦谷氨酸	1.75	+0.96	0.003
	1.01	548.05	UDP-4-脱氢-6-脱氧-D-葡萄糖	1.58	+0.48	0.009
	16.98	330.26	二十碳五烯酸乙酯	1.56	+0.76	0.010
	17.27	352.23	前列腺素 E_2	1.56	-0.52	0.011
	16.46	466.30	胆固醇硫酸	1.49	-1.20	0.015
	1.02	168.03	尿酸	1.46	+0.33	0.017
	11.73	450.18	牻牛儿基焦磷酸	1.44	-0.64	0.019
	9.60	370.18	雄酮硫酸	1.42	-0.92	0.021
	14.67	509.35	磷脂 (17 : 0)	1.38	+0.11	0.025
	4.64	213.01	吡啶硫酸	1.24	-0.72	0.046

注: * 趋势为痰浊郁阻证患者与非痰浊郁阻证患者该代谢产物含量的均值之比以 2 为底数的对数值, + 号表示与非痰浊郁阻证患者比较上升, - 号表示下降

现 MS 患者和健康志愿者、MS 痰浊郁阻证和非痰浊郁阻证血清代谢物确实存在差异。与健康志愿者比较, MS 患者明显升高的内源性小分子代谢物有

12 种; MS 患者明显下降的代谢物亦有 11 种。MS 痰浊郁阻证患者与非痰浊郁阻证患者小分子代谢物也存在差异, 与非痰浊郁阻证患者相比, 痰浊郁阻证患者升高的内源性小分子代谢物有 18 种; 与非痰浊郁阻证患者相比, 痰浊郁阻证患者下降的内源性小分子代谢物有 9 种。由以上可以得出, MS 潜在的差异性代谢物质主要集中在脂类、氨基酸、糖、嘌呤的代谢紊乱。MS 多种代谢紊乱的生化特征, 与文献报道一致^[13-15]。

鞘氨醇与神经酰胺、1-磷酸鞘氨醇是鞘磷脂的主要代谢产物, 它们主要参与细胞的增殖、分化、凋亡等生物学活动^[16-17], 参与糖代谢的各个方面^[18-19]。已有研究证明, 鞘氨醇/神经酰胺与胰岛素抵抗呈正相关^[20-21]。L-缬氨酸和 L-亮氨酸属于支链氨基酸, 与氨基酸、糖、脂肪代谢密切相关。缬氨酸等支链氨基酸可以作为胰岛素相关蛋白质代谢异常的敏感检测指标^[22]。3-磷酸甘油醛脱氢酶活性降低, 导致 MS 患者尿酸和三酰甘油的合成增加, 同时糖酵解过程受到抑制, 从而导致血糖升高^[23]。溶血磷脂酸是脂质代谢的中间产物, 已有研究报道溶血磷脂酸也是提示血栓形成的一个分子标记物^[24]。本研究显示, 痰浊郁阻证患者磷脂 (20 : 4)、棕榈酰左旋肉碱升高, 提示痰浊郁阻证患者脂肪酸代谢紊乱。

中医学认为, 血液中大量脂质堆积, 则渐凝为痰, 痰致血液黏度增高, 导致血管内皮细胞损伤, 由痰致瘀, 瘀血内生。《黄帝内经》曰“此人必数食甘美而多肥也。肥者令人内热, 甘者令人中满, 故其气上溢, 转为消渴”, 认为“厚味肥甘, 可助阳气, 生阴; 生阴者, 转化为脂液”, 高血脂为“血中之痰浊”, 痰浊留滞于血脉引起高脂血症, 进而发展为动脉粥样硬化。溶血磷脂酸在 MS 痰浊郁阻证患者血液中升高, 提示由痰致瘀可能性, MS 患者有发展为冠心病、脑梗死等心脑血管

疾病的倾向。由以上可以看出,相对于非痰浊郁阻证患者而言,MS 痰浊郁阻证患者代谢紊乱主要集中在脂类代谢的紊乱,与中医学认识脂质代谢紊乱是“痰浊”的物质基础这一认识相符^[23]。

综上,痰浊郁阻证是代谢综合征最常见的证型,其构成比明显高于其他证型。通过对代谢综合征与正常人的代谢组学分析,发现代谢综合征血清相关代谢物 23 种;通过对代谢综合征痰浊郁阻证和非痰浊郁阻证的代谢组学分析,发现代谢综合征痰浊郁阻证血清相关代谢物 27 种。

参考文献

- [1] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome [J]. Lancet, 2005, 365(9468): 1415-1428.
- [2] 张蓉. 代谢综合征的流行病学研究进展 [J]. 江西医药, 2011, 46(1): 78-81.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议 [J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 5-10.
- [4] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 4.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 11.
- [7] The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels [M]. Boston: Little, Brown & Co, 1994: 253-256.
- [8] Krishnan S, Vogels JT, Coulier L, et al. Instrument and process independent binning and baseline correction methods for liquid chromatography-high resolution-mass spectrometry deconvolution [J]. Anal Chim Acta, 2012, 740: 12-49. doi: 10.1016/j.aca.2012.06.014.
- [9] Fiehn O. Metabolomics-the link between genotypes and phenotypes [J]. Plant Mol Biol, 2002, 48(1/2): 155-171.
- [10] Wagner S, Scholz K, Sieber M, et al. Tools in metabolomics: an integrated validation approach for LC-MS metabolic profiling of mercapturic acids in human urine [J]. Anal Chem, 2007, 79(7): 2918-2926.
- [11] Perez-Enciso M, Tenenhaus M. Prediction of clinical outcome with microarray data: a partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) approach [J]. Hum Genet, 2003, 112(5/6): 581-592.
- [12] 黄琦, 倪海祥, 魏佳平, 等. 代谢综合征患者的中医证型分析 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(11): 2397-2399.
- [13] Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity [J]. Diabetologia, 2002, 45(3): 369-377.
- [14] Marcueto C, Caple-Pascual AL, Fuentes M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Spain using regional cutoff points for waist circumference: the diabet.es study [J]. Acta Diabetol, 2013, 50(4): 615-623.
- [15] Rock CL, Pakiz B, Flatt SW, et al. Randomized trial of a multifaceted commercial weight loss program [J]. Obesity (Silver Spring), 2007, 15(4): 939-949.
- [16] Thon L, Mohlig H, Mathieu S, et al. Ceramide mediates caspase-independent programmed cell death [J]. FASEB J, 2005, 19(14): 1945-1956.
- [17] Rosen H, Goetzl EJ. Sphingosine 1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network [J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(7): 560-570.
- [18] Gorski J, Dobrzyn A, Zendzian-Piotrowska M. The sphingomyelin-signaling pathway in skeletal muscles and its role in regulation of glucose uptake [J]. Ann N Y Acad Sci, 2002, 967: 236-248.
- [19] Summers SA, Nelson DH. A role for sphingolipids in producing the common features of type 2 diabetes, metabolic syndrome X, and Cushing's syndrome [J]. Diabetes, 2005, 54(3): 591-602.
- [20] Teruel T, Hernandez R, Lorenzo M. Ceramide mediates insulin resistance by tumor necrosis factor-alpha in brown adipocytes by maintaining Akt in an inactive dephosphorylated state [J]. Diabetes, 2001, 50(11): 2563-2571.
- [21] Powe DJ, Turban S, Gray A, et al. Intracellular ceramide synthesis and protein kinase C-zeta activation play an essential role in palmitate-induced insulin resistance in rat L6 skeletal muscle cells [J]. Biochem J, 2004, 382(Pt 2): 619-629.
- [22] 宋文琪, 李时莲, 张美和, 等. 单纯性肥胖儿童血清氨基酸水平分析 [J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(4): 324-327.
- [23] Kim ES, Kwon HS, Ahn CW, et al. Serum uric acid level is associated with metabolic syndrome and microalbuminuria in Korean patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes Complications, 2011, 25(5): 309-313.
- [24] 伍期专. 溶血磷脂酸在心脑血管疾病诊断及病因学中的作用 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2003, 5(2): 77-79.
- [25] 刘卫红, 张蕾, 游云, 等. 高脂血症大鼠痰瘀证候的病理演变 [J]. 北京中医药, 2008, 27(3): 223-225.

Serum Metabonomics Characteristics of Metabolic Syndrome Patients of Turbid Phlegm Stagnation Type

LIU Shimi, WU Ning, WAN Ling, HUANG Huichao, CAO Xin, WANG Ruiyi, WANG Dongsheng

(Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, 410008)

ABSTRACT Objective To find endogenous metabolites of metabolic syndrome (MS) patients of turbid phlegm stagnation type and to explore the serum metabonomics characteristics of MS turbid phlegm stagnation syndrome.

Methods Totally 324 MS patients were collected. Serum samples of MS turbid phlegm stagnation type and non MS turbid phlegm stagnation type were randomly extracted (20 cases of each syndrome). Eight healthy volunteers were for control. Detect and separate serum related metabolites of three groups by liquid chromatography-mass spectrometry technology. Make data processing adopting principal component analysis and partial least squares discriminant analysis. Find differential metabolites.

Results Detected by metabonomics technologies, MS serum related metabolites included 23 types, such as sphingosine, 4, 5 docosahexaenoic acid, uric acid. MS turbid phlegm stagnation syndrome serum related metabolites included 27 types, such as phospholipid (20 : 4), palmitoyl L-carnitine, xanthine, phospholipid (18 : 3). **Conclusion** There was difference between MS turbid phlegm stagnation type and non MS turbid phlegm stagnation type patients' serum metabolites. MS turbid phlegm stagnation type serum related metabolites included 27 types.

Keywords metabolic syndrome; turbid phlegm stagnation syndrome; metabonomics; liquid chromatography-mass spectrometry

(收稿日期: 2015-03-25; 修回日期: 2015-06-28)

编辑: 焦爽

(上接第 2035 页)

Impact of Intradermal Needle Therapy on Pain after Transcatheter Arterial Chemoembolization Operation of Hepatocellular Carcinoma PatientsWANG Tingxiang^{1,2}, CHEN Yidan², LOU Guoqiang³

(1. Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 310053; 2. Zhejiang Hospital; 3. Hangzhou Second People's Hospital)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of intradermal needle therapy preventing and treating hepatocellular carcinoma patients' pain after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** Seventy advanced hepatocellular carcinoma patients who first accepted TACE operation were randomized into intradermal needle group (35 cases) and sham intradermal needle group (35 cases). Three hours before TACE operation, intradermal needle group was given intradermal needle therapy. Embed needle in Ganshu (BL18) of right side. Stick the intradermal needle handle to Ganshu (BL18) of right side of sham intradermal needle group patients. Both groups were given needle-embedding for 24 h. Using verbal rating scale (VRS), evaluated patients' pain grade at 1 h, 3 h, 6 h and 24 h after TACE. Observe the cases number of using oxycodone hydrochloride sustained-release tablets in 24 h after operation. **Results** VRS showed patients of 0 and I grade in intradermal needle group were more than in sham intradermal needle group at 1 h, 3 h, 6 h and 24 h after TACE operation. While patients of II and III grade were less than in sham intradermal needle group, the difference was significant ($P < 0.05$). In 24 h after operation, 11 patients in intradermal needle group used oxycodone hydrochloride sustained-release tablets, which were much less than 23 patients in sham intradermal needle group ($P < 0.05$). **Conclusion** Intradermal needle therapy could effectively prevent and treat the symptom of pain after patients' TACE operation in 24h, and could reduce using of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets.

Keywords hepatocellular carcinoma; pain; transcatheter arterial chemoembolization operation; intradermal needle therapy

(收稿日期: 2015-03-24; 修回日期: 2015-05-26)

编辑: 王利芬