

人工智能与中医药前沿研究专栏

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20250825002

基于机器学习的初诊食管鳞状细胞癌患者脾虚/湿热的证候变化及代谢特征研究

高玲¹, 刘红¹, 季光¹, 徐汉辰¹, 刘雷², 张杰³, 金星¹, 董昌盛¹, 郑苗苗¹, 秦辰泰¹, 王思亮¹, 郝苗秀¹, 张铭³, 石玉琳¹, 冯利⁴, 刘丹¹, 杨晞⁵, 陈文连¹

1. 上海中医药大学(上海 201203); 2. 南通大学附属肿瘤医院(江苏 南通 226300); 3. 上海交通大学医学院附属胸科医院(上海 200030); 4. 国家癌症中心(北京 100021); 5. 山西省中医院(山西 太原 030012)

【摘要】 目的 基于机器学习算法探讨初诊食管鳞状细胞癌(ESCC)患者中医脾虚证/湿热证的证候变化及代谢特征。**方法** 纳入2个独立ESCC队列,即发现集和验证集,同时招募健康志愿者作为对照。采用《脾虚证/湿热证PRO量表》(PRO量表为患者报告结局评价量表)收集初诊ESCC患者的证候信息并进行评分,采用机器学习K-means聚类分析判定中医证型,将患者分为脾虚证组、湿热证组、兼证组(兼有脾虚、湿热)及非脾虚湿热证组;采集发现集患者术后《脾虚证/湿热证PRO量表》信息,并与术前资料进行对比,分析中医证候征象的变化情况;采集发现集和健康对照受试者的空腹外周静脉血,进行代谢组检测与分析;纳入本课题组前期研究中一个含有生存信息的ESCC队列及其血清代谢组数据,进行相关性分析。**结果** ①共纳入初诊ESCC患者252例,其中发现集147例、验证集105例,另招募健康对照者75名。所有患者均有完整的手术前《脾虚证/湿热证PRO量表》数据,共计252份;在发现集队列中,共收集到75例患者治疗前的血清样本,追踪获取到其中73例患者根治术后第10天的《脾虚证/湿热证PRO量表》数据。②K-means聚类分析可以有效识别初诊ESCC患者的中医证型,发现集、验证集脾虚/湿热相关证型占比分别为40.8%、41.9%。③手术会扰动患者的脾虚与湿热证候,并加剧“苔黄厚腻”表现。④代谢组分析显示,湿热证组与兼证组代谢谱显著偏离非脾虚湿热证组。鉴定出各证型特征代谢物,脾虚证如吡啶基硫酸盐、假尿苷等,湿热证如黄柏酮、苏氨酸,兼证如冉乌头碱、水杨酸。⑤生存分析提示,吡啶基硫酸盐、假尿苷和冉乌头碱高表达预示不良的总生存期,而黄柏酮高表达则提示良好预后。**结论** 机器学习辅助的PRO量表数据分析可准确识别初诊ESCC患者的中医证型及其动态变化。各证型对应特异代谢谱与特征代谢物,部分代谢物对预后具有独立预测价值。

【关键词】 食管癌;机器学习;脾虚证;湿热证;代谢组学;中医证候;外源代谢

Machine learning-based study on syndrome transformation and metabolic characteristics of spleen deficiency/dampness-heat in patients with newly diagnosed esophageal squamous cell carcinoma

GAO Ling¹, LIU Hong¹, JI Guang¹, XU Hanchen¹, LIU Lei², ZHANG Jie³, JIN Xing¹, DONG Changsheng¹, ZHENG Miaomiao¹, QIN Chentai¹, WANG Siliang¹, HAO Miaoxiu¹, ZHANG Ming³, SHI Yulin¹, FENG Li⁴, LIU Dan¹, YANG Xi⁵, CHEN Wenlian¹

[基金项目] 国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项(2023YFC3503200, 2023YFC3503201, 2022YFC3500200, 2022YFC3500201); 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202208); 国家自然科学基金项目(82304780); 上海市自然科学基金项目(25ZR1402486)

[作者简介] 高玲,女,硕士研究生,主要从事中医药防治肿瘤研究工作

[通信作者] 陈文连,教授,博士研究生导师;

E-mail: chenwl8412@shutcm.edu.cn

1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Tumor Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu 226300, China; 3. Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University Medical School, Shanghai 200030, China; 4. National Cancer Center,

Beijing 100021, China; 5. Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Abstract: Objective To explore the syndrome transformation and metabolic characteristics of spleen deficiency/dampness-heat syndromes of traditional Chinese medicine (TCM) in patients with newly diagnosed esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) based on machine learning algorithms. **Methods** Two independent ESCC cohorts were enrolled, namely the discovery cohort and validation cohort, and healthy volunteers were recruited as controls. The *Spleen Deficiency/Dampness-Heat Syndrome Patient-Reported Outcome Scale* (hereinafter referred to as the *PRO Scale*) was used to collect and score syndrome information of newly diagnosed ESCC patients. Machine learning K-means clustering analysis was applied to determine TCM syndromes, and patients were classified into the spleen deficiency syndrome (SDS) group, dampness-heat syndrome (DHS) group, combined syndrome (CS) group (with both spleen deficiency and dampness-heat syndromes), and non-spleen deficiency/dampness-heat syndrome (NSD/DHS) group. Postoperative *PRO Scale* data were collected from the discovery cohort and compared with preoperative data to analyze the syndrome transformation and dynamic changes in TCM syndrome manifestations. Fasting peripheral venous blood samples were collected from subjects in the discovery cohort and healthy controls for metabolomic detection and analysis. Additionally, an ESCC cohort with survival information and the corresponding serum metabolomic data from the preliminary study of our research group were included for correlation analysis. **Results** ① A total of 252 newly diagnosed ESCC patients were enrolled, including 147 cases in the discovery cohort and 105 cases in the validation cohort, with 75 healthy controls recruited separately. Complete preoperative *PRO Scale* data were obtained from all 252 patients. For the discovery cohort, serum samples were collected from 75 patients before treatment, and *PRO Scale* data on the 10th day after radical surgery were followed up and acquired from 73 of these patients. ② K-means clustering analysis effectively identified TCM syndromes in newly diagnosed ESCC patients. The proportions of spleen deficiency/dampness-heat related syndromes were 40.8% in the discovery cohort and 41.9% in the validation cohort. ③ Surgery disturbed spleen deficiency and dampness-heat syndromes in patients and exacerbated the manifestation of yellow, thick and greasy tongue coating. ④ Metabolomic analysis showed that the metabolic profiles of the DHS group and CS group were significantly deviated from those of the NSD/DHS group. Syndrome-specific metabolites were identified: indoxyl sulfate and pseudouridine for spleen deficiency syndrome; obacunone and threonine for dampness-heat syndrome; ranacitine and salicylic acid for combined syndrome. ⑤ Survival analysis indicated that high expressions of indoxyl sulfate, pseudouridine and ranacitine predicted poor overall survival, whereas high expression of obacunone indicated favorable prognosis. **Conclusions** Machine learning-assisted analysis of *PRO Scale* data can accurately identify TCM syndromes and their dynamic changes in newly diagnosed ESCC patients. Each syndrome corresponds to specific metabolic profiles and characteristic metabolites, and some of these metabolites have independent predictive value for prognosis.

Keywords: esophageal cancer; machine learning; spleen deficiency syndrome; dampness-heat syndrome; metabolomics; traditional Chinese medicine syndrome; exogenous metabolite

食管癌是食管上皮异型增生形成的消化道恶性肿瘤,其发病率和病死率在全球范围内均较高^[1]。根据病理表现,食管癌主要分为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌^[2]。我国食管癌的发病率和病死率高于全球均值,病理类型以 ESCC 为主^[3-5]。ESCC 的治疗策略依据分期而定,早期以手术根治为主,局部进展期采用以手术为核心的综合治疗,结合新辅助化学疗法、放射治疗、免疫治疗等,晚期则依靠靶向治疗和免疫治疗药物^[2]。

本病可归属于中医学“噎膈”“反胃”等范畴,病位在食管,属胃所主,涉及脾、肝、肾,核心症状为吞咽困难。李东垣在《脾胃论》和《内外伤辨惑论》中创立了脾胃学说,提出“内伤脾胃,百病由生”;薛雪在其著作《湿热病篇》中指出该病多因“脾虚失运,湿饮停骤,再受客邪”所致。现代研究进一步表明,

脾虚湿热可能是消化系统肿瘤发生、发展的核心病机。武翔等^[6]认为,脾胃虚弱所致气血生化不足与消化道肿瘤相关,故临床常用升清降浊、甘温除热等法以健脾化湿。研究^[7]发现,湿热证是消化道疾病的常见证型。毛渴欣等^[8]对 1 739 例消化道恶性肿瘤患者的调查发现,脾气亏虚证占 31.24%,脾虚湿盛证占 11.97%。然而,鲜有研究从脾虚证/湿热证角度分析初诊 ESCC 患者的中医证候特征及其在现代医学治疗下的演变规律。

代谢重编程是癌症的重要特征,肿瘤代谢异常可引发全身代谢扰动,部分血清代谢物已成为癌症诊断与评估的潜在标志物^[9-15]。本研究以初诊 ESCC 患者为研究对象,采用机器学习及上海中医药大学季光教授团队研制的《脾虚证/湿热证 PRO 量表》^[16](PRO 量表为患者报告结局评价量表)分析证型,并结合血清代谢组检测方法,旨在揭示 ESCC 中医证

候的分布规律、动态演变及其代谢特征,为探索 ESCC 中西医结合诊疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 病例来源 本研究纳入的病例均为 2023 年 1 月至 2024 年 12 月就诊于南通大学附属肿瘤医院胸外科和上海交通大学医学院附属胸科医院内镜中心的 ESCC 初诊患者。前者作为发现集,后者作为验证集。收集所有患者的中医证候信息及一般临床资料。同期招募健康志愿者作为对照,采集其血清样本。本研究方案经南通大学附属肿瘤医院医学伦理委员会(审批号:2019-022)和上海交通大学医学院附属胸科医院医学伦理委员会(审批号:KS24025)审查批准,所有研究对象都签订知情同意书。

1.2 研究对象选择

1.2.1 诊断标准 原发性 ESCC 的诊断符合《中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南 2024》^[17]中的有关标准,TNM 分期按国际抗癌联盟(UICC)第 8 版分期系统^[18]判定。

1.2.2 纳入标准 ESCC 患者纳入标准:①符合上述疾病诊断标准,首次经病理组织学检测确诊,未经西医和中医药抗肿瘤治疗;②年龄 ≥ 18 岁,性别不限;③无其他恶性肿瘤;④肝肾功能正常。

健康志愿者纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁,性别不限;②身体健康,无眩晕病史,无高血压、糖尿病及脑血管病等病史;③肝肾功能正常;④自愿参与。

1.2.3 排除标准 ①5 年内有其他恶性肿瘤病史者;②合并严重的代谢性疾病者;③伴有精神疾病或完全丧失民事行为能力者。

1.3 研究方法

1.3.1 证候信息采集与机器学习 K-means 聚类分析 采用上海中医药大学季光教授团队研制的《脾虚证/湿热证 PRO 量表》对 ESCC 患者各个征象进行评分。该量表包括两个症状群,共 20 个征象,其中脾虚证涵盖倦乏懒言、手足厥冷、易汗多汗等 10 项,湿热证涵盖身重疲乏、自觉潮热、口苦口臭等 10 项。根据患者近 1 周的实际情况,对每个征象按发生率/严重程度评分:从未/无,计 0 分;偶尔/轻,计 20 分;较多/一般,计 40 分;经常/较重,计 80 分;频繁/严重,计 100 分。

使用 R 4.4.0 软件对两个症状群得分分别进行 K-means 聚类,并通过韦恩图整合聚类结果,将患者分为 4 组,即脾虚证组、湿热证组、兼证组(兼有脾

虚、湿热)及非脾虚湿热证组。

1.3.2 机器学习结果验证 将上述证型分类结果与患者《脾虚证/湿热证 PRO 量表》各个征象的得分情况进行比对分析,从而验证机器学习结果。

1.3.3 现代医学根治术对中医证候征象的影响 收集发现集患者术后《脾虚证/湿热证 PRO 量表》信息,并与术前资料进行对比,分析中医证候征象的变化情况。

1.3.4 代谢组检测与分析 使用无抗凝剂的真空采血管收集发现集和健康对照受试者的空腹外周静脉血 5 mL,室温下静置 1 h,2 991 r/min 离心 10 min 后收集血清,储存于 -80°C 冰箱。取适量样品,采用 Agilent 1290 Infinity LC 超高效液相色谱系统(UHPLC)HILIC 色谱柱进行分离,借助 AB Triple TOF 6600 质谱仪(美国 SCIEX 公司)采集一级、二级谱图,并进行质谱分析,分别采用电喷雾电离正离子和负离子模式进行检测。

使用 ProteoWizard 软件将原始数据的 Wiff 格式转换为 .mzXML 格式,然后导入 XCMS 软件进行峰对齐、保留时间校正,提取峰面积,以完成代谢物身份鉴定和数据预处理,并进行质控评估。借助 SIMCA-P 13.0 软件进行偏最小二乘法判别分析(PLS-DA),并使用 R 语言对数据进行分析与可视化展示。使用 pROC 包和 ggplot2 包绘制受试者操作特征(ROC)曲线。

1.3.5 生存相关性分析 纳入本课题组前期研究中 1 个含有生存信息的 ESCC 队列及其血清代谢组数据^[19],使用 Survminer 包绘制生存曲线。

1.4 统计学方法 本研究数据采用 R 4.4.0 软件进行处理与分析。非正态分布的连续型变量以中位数(M)形式表示,采用非参数 Wilcoxon 秩和检验;正态分布的连续型变量以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,采用 Bonferroni 校正 t 检验。对于分类型变量数据,两组之间的比较采用 χ^2 检验。对于生存数据,两组之间的比较采用 Log-rank 检验。所有的统计分析均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

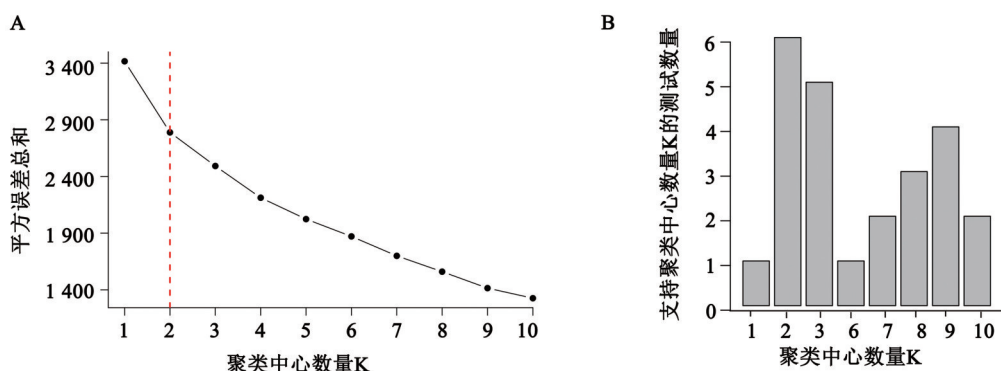
2.1 一般资料 本研究纳入初诊 ESCC 患者 252 例,其中发现集 147 例、验证集 105 例,另招募健康对照者 75 名。两个队列性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

所有患者均有完整的术前《脾虚证/湿热证 PRO 量表》数据,共计 252 份。在发现集队列中,共收集

到 75 例患者治疗前的血清样本,追踪获取到其中 73 例患者根治术后第 10 天的《脾虚证/湿热证 PRO 量表》数据。

2.2 机器学习 K-means 聚类情况 本研究共收集 252 份术前《脾虚证/湿热证 PRO 量表》(其中发现集 147 例、验证集 105 例),以及 73 份术后《脾虚证/湿热

证 PRO 量表》(均来自发现集)。以发现集数据为基础,确定最优聚类中心数量。借助 Elbow 算法计算平方误差总和(SSE),结果显示在聚类中心数量为 2 之后,SSE 下降速度显著减慢,形成一个“肘部”;NbClust 测试结果显示,聚类中心数量为 2 时,支持的测试数量最高。见图 1。

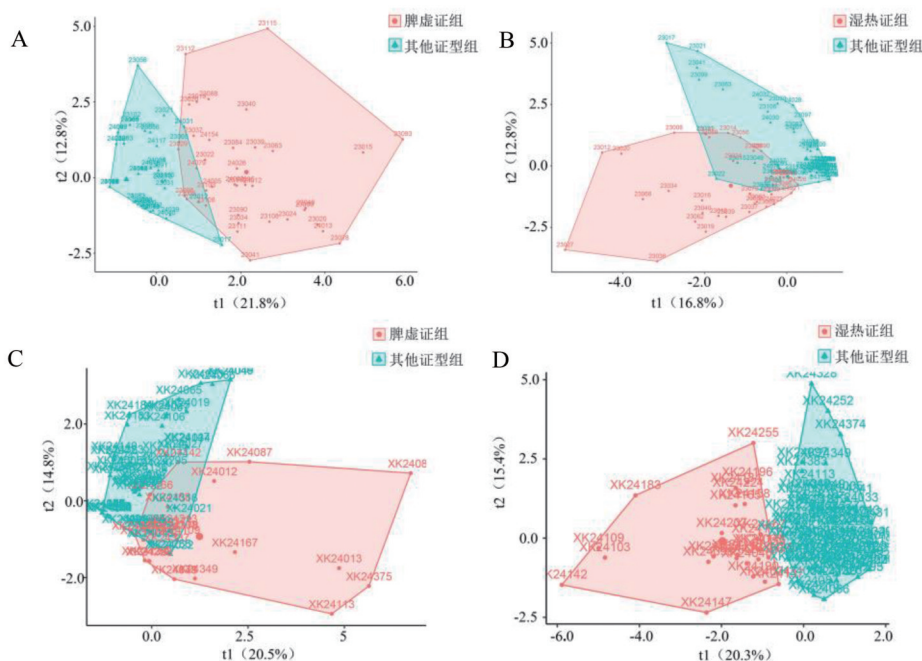


注:A为在发现集数据中计算 K-means 模型的平方误差总和值,B为在发现集数据中执行 NbClust 测试的结果。

图1 机器学习 K-means 聚类最优情况

基于《脾虚证/湿热证 PRO 量表》得分进行 K-means 聚类分析,结果显示发现集队列中 37 例患者被划分为脾虚证组、110 例为其他证型组(依据脾虚证征象得分),38 例患者被划分为湿热证组、109 例为其他证型组(依据湿热证征象得分);进一步交集分析发现,37 例脾虚证与 38 例湿热证患者中有 15

例重叠,被归为兼证组。最终,发现集 147 例患者中脾虚证组 22 例、湿热证组 23 例、兼证组 15 例、非脾虚湿热证组 87 例。采用相同的方法对验证集患者进行证候分类,最终识别出脾虚证组 18 例、湿热证组 17 例、兼证组 9 例、非脾虚湿热证组 61 例。见图 2。



注:A、B分别为发现集脾虚证征象、湿热证征象得分数据集的聚类判定结果,C、D分别为验证集脾虚证征象、湿热证征象得分数据集的聚类判定结果。

图2 K-means 聚类分析结果

χ^2 检验分析发现,通过机器学习得出的聚类证候分布特征在发现集和验证集之间并无统计学差

异($P>0.05$),提示机器学习辅助的 PRO 量表数据分析方法在不同临床中心具有良好一致性。见图 3。

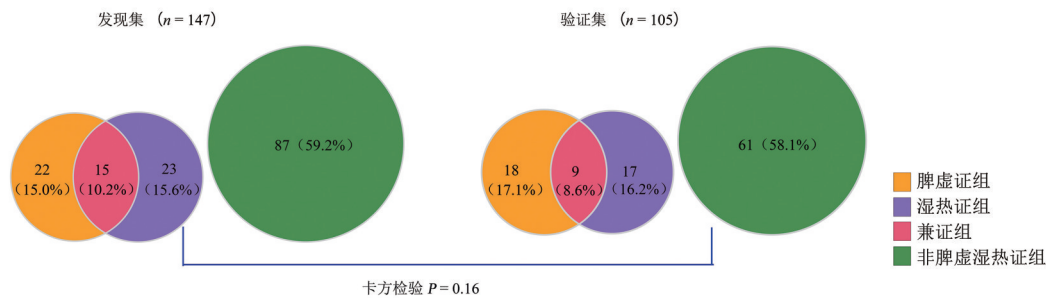
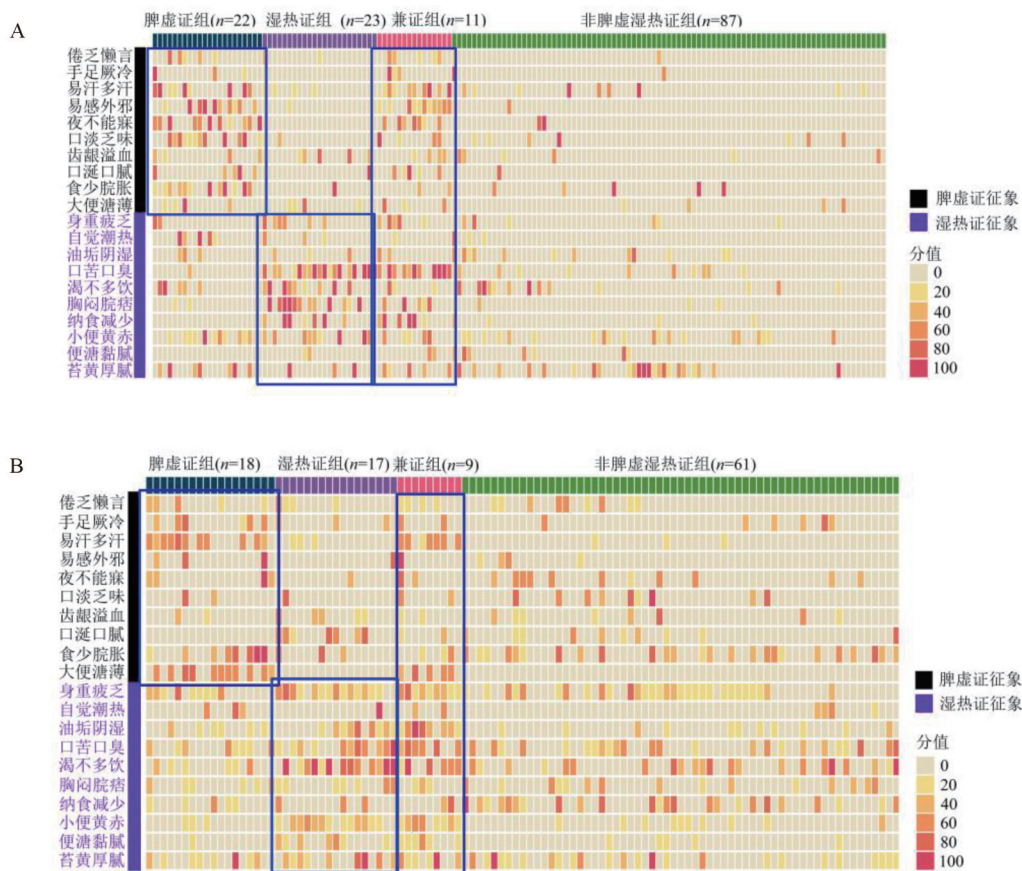


图3 两队列 K-means 聚类分析结果的一致性检验情况

2.3 机器学习结果的验证情况 如图 4A 所示,在发现集队列中,脾虚证组的脾虚相关征象得分较高,湿热相关征象得分较低;湿热证组则以湿热征象得分为主,脾虚征象得分较低;兼证组的两类征象得分均明显升高;非脾虚湿热证组各项得分均较

低。验证集队列中呈现相似分布模式(图 4B)。上述提示基于机器学习 K-means 聚类算法的证型分类结果具有较高的准确性,能有效鉴别出初诊 ESCC 患者中的脾虚证、湿热证和兼证。



注:A、B分别为发现集、验证集热图。

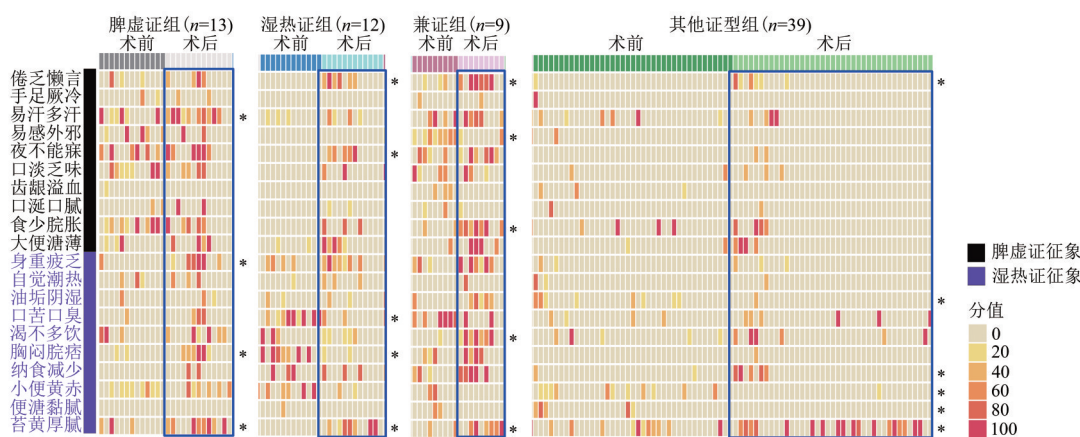
图4 两队列机器学习判定各证型的脾虚、湿热征象得分热图

2.4 脾虚证/湿热证症状群在现代医学根治术治疗后的变化情况 发现集队列中,共 73 例患者具有手

术前后的《脾虚证/湿热证 PRO 量表》完整数据,分析发现上述患者术后的中医证候征象出现明显变化。

具体而言,脾虚证组术后脾虚证征象“易汗多汗”,以及湿热证征象“身重疲乏”“胸闷脘痞”“苔黄厚腻”加重($P<0.05$);湿热证组术后脾虚证征象“倦乏懒言”“夜不能寐”及湿热证征象“苔黄厚腻”加重($P<0.05$),但湿热证征象“口苦口臭”“胸闷脘痞”减轻($P<0.05$);兼证组术后脾虚证征象“倦乏懒言”“食少脘胀”,以及湿热证征象“渴不多饮”“苔黄厚腻”加重($P<0.05$),但脾虚证征象“易感外邪”减轻($P<0.05$);

非脾虚湿热证组术后脾虚证征象“倦乏懒言”,以及湿热证征象“纳食减少”“苔黄厚腻”加重($P<0.05$),但湿热证征象“油垢阴湿”“小便黄赤”“便溏黏腻”减轻($P<0.05$)。各组术后白细胞计数均无明显变化($P>0.05$),提示上述证候变化并非由术后炎症引起。以上结果提示,根治术治疗可同时扰动脾虚与湿热证相关征象,且“苔黄厚腻”这一湿热证征象普遍加重。见图 5。



注:病例均来源于发现集。与本组术前比较,* $P<0.05$ 。

图 5 现代医学根治术治疗后脾虚证和湿热证相关征象的变化情况

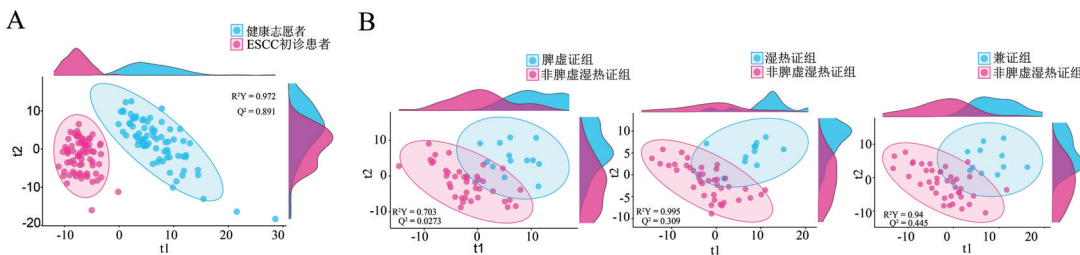
2.5 代谢组检测与分析情况 本研究共收集 150 例血清标本,其中发现集 75 例(术前)、健康志愿者 75 例,两者年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.5.1 机器学习算法 PLS-DA 分析 采用有监督的机器学习算法 PLS-DA 对血清代谢组学数据进行分析。初诊 ESCC 患者与健康志愿者代谢谱存在显著差异,PLS-DA 模型具有较高的稳定性和预测可靠性($R^2Y=0.972$, $Q^2=0.891$)。以非脾虚湿热证组为参照(该组脾虚与湿热证候得分均较低),与其他证型进行两两比较:脾虚证组代谢谱未见明显改变($R^2Y=0.703$, $Q^2=0.0273$);湿热证组与兼证组均出现显著

表 1 血清代谢组研究健康志愿者和发现集患者一般资料(例)

参数	健康志愿者 (n=75)	发现集 (n=75)
年龄		
中位数/岁	70	70
≥60 岁	75	68
<60 岁	0	7
性别		
男性	55	57
女性	20	18

代谢谱变化,PLS-DA 模型参数分别为($R^2Y=0.995$, $Q^2=0.309$)和($R^2Y=0.940$, $Q^2=0.445$)。见图 6。

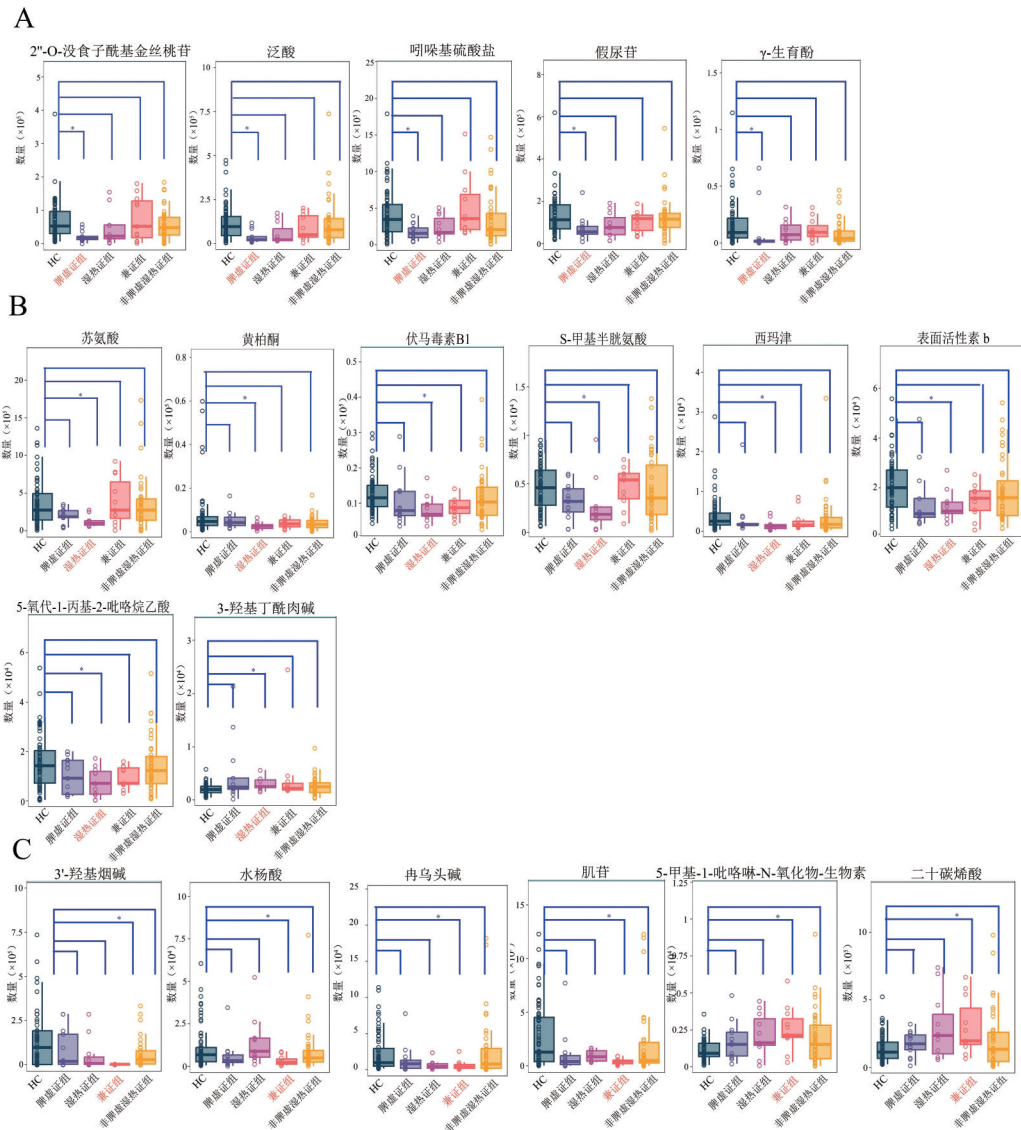


注:ESCC 为食管鳞状细胞癌,PLS-DA 为偏最小二乘法判别分析。A 为初诊 ESCC 患者和健康志愿者的 PLS-DA 得分,B 为脾虚证组、湿热证组、兼证组分别与非脾虚湿热证组两两比较的 PLS-DA 得分。

图 6 血清代谢组的主成分分析

2.5.2 各中医证型的特征代谢物鉴定 以 $P<0.05$ 且 $|\text{FC}|>1.2$ 为筛选条件,共鉴定出88个差异代谢物,其中脾虚证组5个、湿热证组8个、兼证组6个、非脾虚湿热证组69个。具体而言,与健康志愿者相比,脾虚证组2''-O-没食子酰基金丝桃苷、泛酸、吡啶基硫酸盐、假尿苷和 γ -生育酚均显著下调;湿热证组

苏氨酸、黄柏酮、付马毒素B1、S-甲基半胱氨酸、西马津、表面活性素b、5-氧代-1-丙基-2-吡咯烷乙酸显著下调,3-羟基丁酰肉碱显著上调;兼证组3'-羟基烟碱、水杨酸、冉乌头碱、肌昔显著下调,5-甲基-1-吡咯啉-N-氧化物-生物素和二十碳烯酸显著上调。见图7。



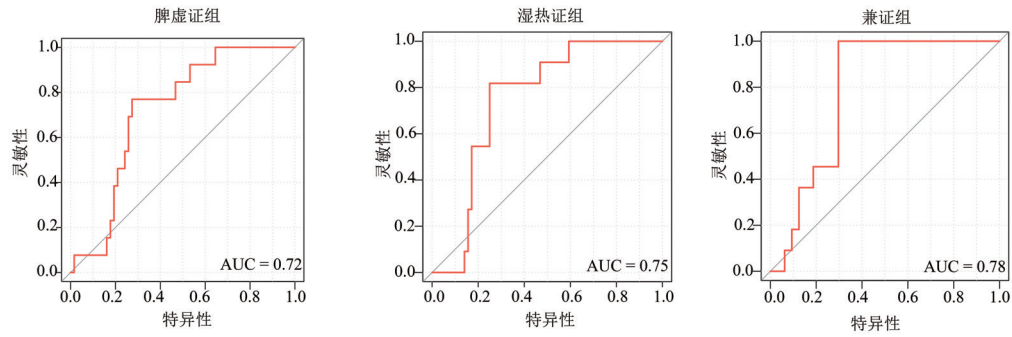
注:HC为健康志愿者组。A、B、C分别为脾虚证组、湿热证组、兼证组特征代谢物箱图。* $P<0.05$ 。

图7 各中医证型特征代谢物分析

2.5.3 各中医证型特征代谢物的诊断能力分析 对各中医证型的特征代谢物进行ROC曲线分析,如图8所示,脾虚证组的曲线下面积(AUC)为0.72,湿热证组的AUC为0.75,兼证组的AUC为0.78。上述表明各组的特征代谢物在区分本证型和非本证型的患者时,都具有中等水平的诊断能力。

2.6 各中医证型特征代谢物的生存相关性分析

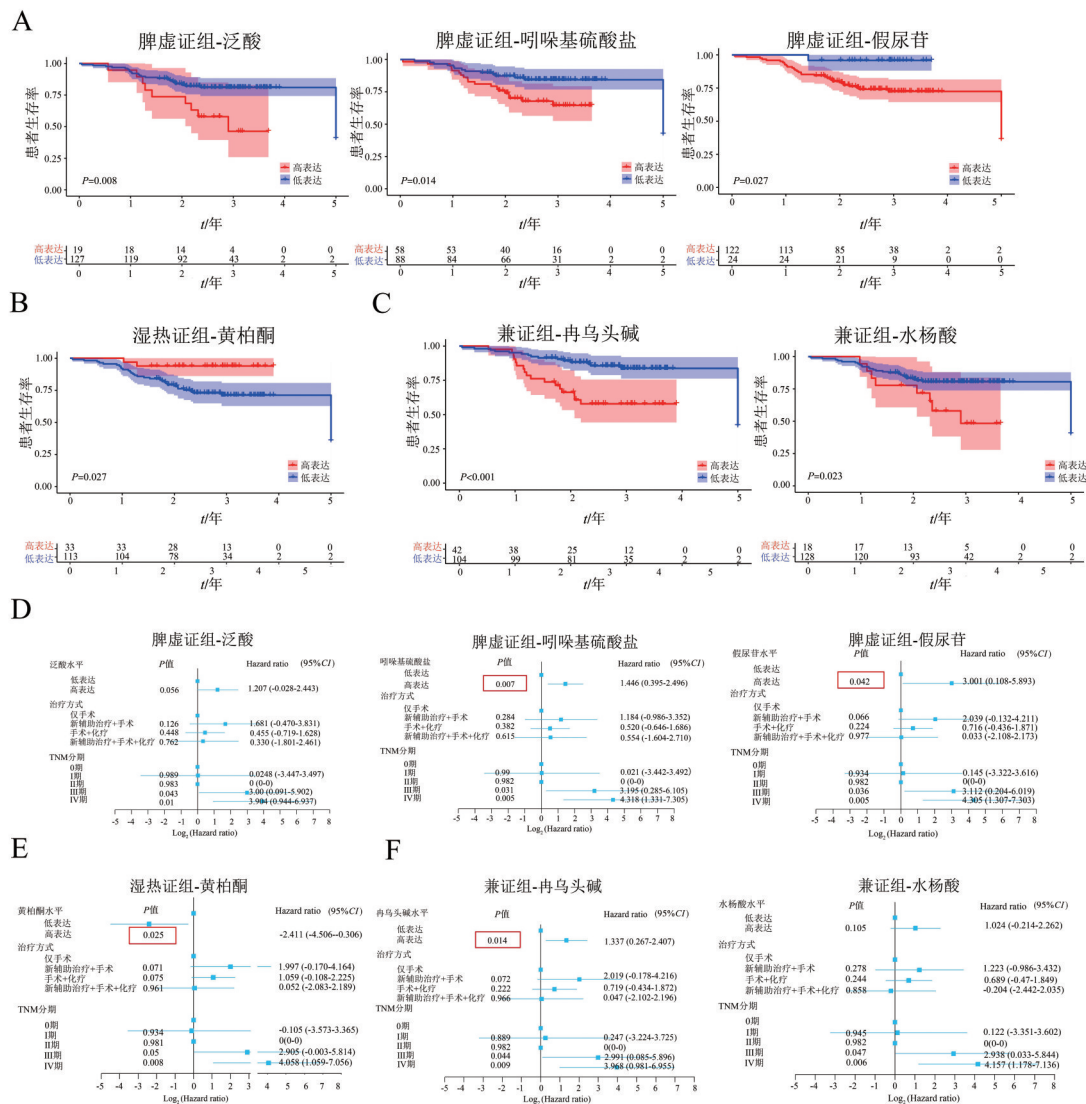
我们纳入了本课题组前期的1个含有生存信息的ESCC队列及其血清代谢组数据,分析发现脾虚证特征代谢物泛酸、吡啶基硫酸盐和假尿苷的高表达与患者总生存期较差显著相关($P<0.05$),湿热证特征代谢物黄柏酮的高表达预示较好的总生存期($P<0.05$),兼证特征代谢物冉乌头碱和水杨酸的高表达则提示不良预后($P<0.05$)。经Cox多因素回归校正



注:AUC为曲线下面积,ROC为受试者操作特征。

图8 各中医证型特征代谢物的ROC曲线分析

治疗方案和TNM分期后,吡啶基硫酸盐、假尿苷和子($P<0.05$),而黄柏酮高表达则独立预示良好预后(再乌头碱的高表达仍是总生存不良的独立预测因($P<0.05$)).见图9。



注:A、B、C分别为脾虚证组、湿热证组、兼证组特征代谢物的生存曲线,D、E、F分别为脾虚证组、湿热证组、兼证组特征代谢物的Cox多因素回归分析森林图。

图9 各中医证型特征代谢物的生存曲线及多因素回归分析图

3 讨论

虽然食管癌中医证候的研究已有诸多报道^[19-23],但从脾虚证/湿热证角度系统分析初诊 ESCC 患者的证候分布及其分子特征,尤其是在同一队列中追踪治疗前后动态变化的研究仍较为少见。在本研究中,我们使用季光教授团队研创的《脾虚证/湿热证 PRO 量表》结合 K-means 机器学习聚类算法,在不同中心的初诊 ESCC 患者中成功区分出脾虚证、湿热证、兼证及非脾虚湿热证 4 种证型,且两队列中脾虚/湿热相关证型占比分别为 40.8%、41.9%,提示该类证候在临床中应引起重视。此外,该 PRO 量表能够有效监测患者术后中医证候的动态变化。数据显示,手术对各类证型中脾虚及湿热相关征象均产生扰动,提示术后或有必要及时采取健脾化湿、清热利湿等中医干预措施。本研究结果表明,基于机器学习辅助的 PRO 量表数据分析方法在 ESCC 中医证候定量诊断与演变监测中具有良好的准确性与科学性,为完善 ESCC 围手术期中中西医结合诊疗策略提供了重要依据。

本研究采用血清代谢组学数据来阐释初诊 ESCC 各中医证型的代谢谱特征。与健康志愿者比较,初诊 ESCC 患者的血清代谢谱发生了显著改变,提示 ESCC 能对机体整体代谢造成明显扰动。以非脾虚湿热证组作为参照,脾虚证组的血清代谢谱无明显变化,但湿热组和兼证组的血清代谢谱均出现明显改变,且兼证组的改变更为显著。该结果提示,在 ESCC 这一基线影响因素下,湿热证和兼证可对患者血清代谢谱造成额外的扰动。因此,对于 ESCC 湿热证或者兼证患者,可能需要制定更全面的治疗方案。

本研究的另一个亮点是鉴定了初诊 ESCC 患者各中医证型的特征代谢物。脾虚证以泛酸、吡啶基硫酸盐、假尿苷和 γ -生育酚为代表,湿热证包括苏氨酸、黄柏酮等,兼证则涵盖 3'-羟基烟碱、水杨酸和冉乌头碱等。生存分析显示,脾虚证中的泛酸、吡啶基硫酸盐、假尿苷,以及兼证中的冉乌头碱和水杨酸高表达与不良预后相关,而湿热证中的黄柏酮高表达则提示较好预后。在校正 TNM 分期和治疗方案后,Cox 多因素回归分析进一步表明,吡啶基硫酸盐、假尿苷和冉乌头碱是独立的不良预后标志物,黄柏酮则为保护性因子。参考代谢组 HMDB 数据库^[24]可知,泛酸、 γ -生育酚、黄柏酮、水杨酸、冉乌头碱、苏氨酸和 3'-羟基烟碱被认为是外源性代谢

物,假尿苷为内源性代谢物,而吡啶基硫酸盐则为微生物代谢物。近年研究^[25]发现,结直肠癌患者血浆中存在大量的、来自超加工食品的外源性代谢物。因此,本研究中发现的初诊 ESCC 患者血清中的外源性代谢物,也可能来源自患者之前食用的各类(加工)食品、食品添加剂、保健品等。

中医理论中的“脾”作为“后天之本”和“气血生化之源”,其功能状态与人体免疫系统的强弱及平衡有密切的联系。可以认为,脾虚的一个重要特征是免疫系统的功能储备下降与稳态调节失衡^[26]。针对脾虚证中与 ESCC 患者不良预后相关的特征性代谢物吡啶基硫酸盐和假尿苷,已有研究^[27]发现,吡啶基硫酸盐可通过干扰中性粒细胞从而降低免疫力;假尿苷修饰 RNA 后则能抑制 Toll 样受体 7 和 Toll 样受体 8 介导的免疫应答^[28]。因此,这些特征性代谢物能从生物学功能上解释脾虚证所表征的免疫力下降。湿热证在现代医学中通常表现为明显的炎症反应^[29]。湿热证特征性代谢物苏氨酸,其表达水平在湿热证患者血清中显著降低,已有研究^[30]发现该氨基酸的低表达可加剧炎症反应。湿热证中与 ESCC 患者预后生存呈正相关的特征性代谢物黄柏酮,研究^[31]发现其具有明显的抗炎作用。所以,这些特征性代谢物也能从生物学功能上解释湿热证所表征的炎症反应。针对兼证特征性代谢物冉乌头碱和水杨酸,其表达水平在兼证患者血清中显著降低。已有研究^[32-33]发现冉乌头碱具有抗炎作用,水杨酸则参与调控免疫反应。故这些特征性代谢物在生物学功能上可解释兼证所表征的免疫力低下和炎症反应。总之,本研究中发现的各中医证型特征性代谢物,具有重要的功能活性,因此可加深我们对中医证候所表征的现代医学分子病理特征的理解。

本研究还发现,初诊 ESCC 患者非脾虚湿热证占比超过 50%,此类患者脾虚证和湿热证相关征象的得分均比较低,提示其不具备典型的脾虚或湿热证候特征,血清代谢谱亦具有很高的离散度。同时,该证型组拥有数量远超其他组的特征代谢物($n=69$),且这些特征代谢物的含量在该组组内有很大变异性,提示该证型组有较高的异质性。因此,需要对该证型组的患者进行亚组分析,识别潜在证型结构,以优化 ESCC 中医证候诊断量表。

参考文献:

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer

- Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] LAGERGREN J, SMYTH E, CUNNINGHAM D, et al. Oesophageal cancer[J]. *Lancet*, 2017, 390(10110): 2383-2396.
- [3] ARNOLD M, SOERJOMATARAM I, FERLAY J, et al. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012 [J]. *Gut*, 2015, 64(3): 381-387.
- [4] YANG H, WANG F, HALLEMEIER C L, et al. Oesophageal cancer[J]. *Lancet*, 2024, 404(10466): 1991-2005.
- [5] ZHU H, MA X, YE T, et al. Esophageal cancer in China: Practice and research in the new era[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(9): 1741-1751.
- [6] 武翔,李有为,查名宝,等.浅识《脾胃论》在消化道肿瘤治疗中的重要性[J]. *光明中医*, 2012, 27(3): 421-422.
- [7] 张荣涛,沈洪,朱磊.依据《湿热病篇》论治消化系统疾病湿热证的思路和方法[J]. *吉林中医药*, 2023, 43(4): 382-384.
- [8] 毛渴欣,王岳,欧龙云,等.1 739 例消化道恶性肿瘤“异病同证”核心证候分布规律研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(9): 162-166.
- [9] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [10] WARD P S, THOMPSON C B. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 297-308.
- [11] CHEN T, XIE G, WANG X, et al. Serum and urine metabolite profiling reveals potential biomarkers of human hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10(7): M110004945.
- [12] CHEN W L, WANG J H, ZHAO A H, et al. A distinct glucose metabolism signature of acute myeloid leukemia with prognostic value[J]. *Blood*, 2014, 124(10): 1645-1654.
- [13] VANDER HEIDEN M G, DEBERARDINIS R J. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology [J]. *Cell*, 2017, 168(4): 657-669.
- [14] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473.
- [15] JIN X, LIU L, WU J, et al. A multi-omics study delineates new molecular features and therapeutic targets for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(9): e538.
- [16] DAI L, XU J J, ZHOU W J, et al. Appraisal of treatment outcomes in integrative medicine using metabonomics: Taking non-alcoholic fatty liver disease with spleen deficiency syndrome as an example[J]. *J Integr Med*, 2022, 20(6): 524-533.
- [17] 中国临床肿瘤学会(CSCO). 中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南 2024[EB/OL]. [2024-05-27]. <https://www.cSCO.org.cn/guide/index.html>.
- [18] 国际抗癌联盟. TNM 恶性肿瘤分期: 标准指南[M]. 8 版. 蒋国梁, 译. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2016: 57-61.
- [19] SILIANG W, YUSHUI M A, LEI L, et al. Reversal of amino acid metabolism patterns between circulating blood and tumors as a new biomarker for the Zhengxu Xieshi syndrome in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Tradit Chin Med*, 2025, 45(4): 896-908.
- [20] 刘洁, 李立平, 赵亚刚. 食管癌中医证型分布与中药治疗研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(7): 1772-1774.
- [21] 菅佳宁, 陈玉龙, 李若菡, 等. 2 027 例食管鳞癌患者中医证候分布规律[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(15): 173-181.
- [22] 金梁. 食管癌中医体质与证型的相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [23] 李丹丹, 高小玲, 魏雨濛, 等. 基于数据挖掘分析食管癌中医证型及组方规律[J]. *中医学报*, 2023, 38(8): 1798-1803.
- [24] WISHART D S, TZUR D, KNOX C, et al. HMDB: the human metabolome database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(Database issue): D521-D526.
- [25] MEYERHARDT J A, LIANG L, SUN Q, et al. Metabolomic pattern of ultraprocesed food intake and its association with colorectal cancer risk [J/OL]. *Gut*, 2025 [2025-07-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41443985/>.
- [26] 李玉梅, 徐鹏, 王晓婉, 等. 免疫炎症视角下脾虚-痰湿在肥胖中的致病机制及中医药防治策略[J]. *中医杂志*, 2026, 67(1): 31-37.
- [27] ITO S, OHNO Y, TANAKA T, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio elevation in renal dysfunction is caused by distortion of leukocyte hematopoiesis in bone marrow [J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 284-293.
- [28] EROUTI M, WAGNER M, GREULICH W, et al. Pseudouridine RNA avoids immune detection through impaired endolysosomal processing and TLR engagement[J]. *Cell*, 2025, 188(18): 4880-4895.
- [29] 马剑颖. 脾胃湿热证本质的研究进展[J]. *中医药学报*, 2006, 32(4): 42-44.
- [30] DONG Y W, JIANG W D, LIU Y, et al. Threonine deficiency decreased intestinal immunity and aggravated inflammation associated with NF- κ B and target of rapamycin signalling pathways in juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) after infection with *Aeromonas hydrophila* [J]. *Br J Nutr*, 2017, 118(2): 92-108.
- [31] LUO X, YU Z, YUE B, et al. Obacunone reduces inflammatory signalling and tumour occurrence in mice with chronic inflammation-induced colorectal cancer [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 886-897.
- [32] AZIMOVA S S, YUNUSOV M S. *Natural Compounds* [M]. New York: Springer, 2013: 232.
- [33] CHOI H W, WANG L, POWELL A F, et al. A genome-wide screen for human salicylic acid (SA) -binding proteins reveals targets through which SA may influence development of various diseases[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13084.

编辑: 严 林

收稿日期: 2025-08-25