

引用:翟志慧,张辛璇,钱丽超,等.代谢组学在心衰中医诊疗中的应用[J].现代中医药,2023,43(6):13-17.

# 代谢组学在心衰中医诊疗中的应用<sup>\*</sup>

翟志慧<sup>1</sup> 张辛璇<sup>2</sup> 钱丽超<sup>3</sup> 王曾晶<sup>1</sup> 于宏金<sup>1</sup> 骆天炯<sup>3\*\*</sup>

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210000; 2. 天津中医药大学, 天津 300000;

3. 南京中医药大学附属南京中医院, 江苏 南京 210000)

**摘要:**代谢组学等系统生物学的诞生,在中医学与现代医学之间架起了“桥梁”。代谢组学技术现已在心衰患者中有了广泛应用。大量研究发现在心衰患者的疾病发展过程中,往往伴随着大量代谢物质的变化。文章概括心衰的代谢物质变化、心衰各个中医证型的不同代谢组学特征以及中医药改善心衰代谢物质的相关研究,探讨代谢组学在心衰疾病诊断、中医证候类型识别和中医药防治心衰疗效评估三个方面的价值。

**关键词:**心衰;代谢组学;中医诊疗;中医证型;综述

中图分类号:R256.2 文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2023)06-0013-05

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2023.06.003

## Application of Metabolomics in the Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Traditional Chinese Medicine

ZHAI Zhihui<sup>1</sup> ZHANG Xinxuan<sup>2</sup> QIAN Lichao<sup>3</sup>

WANG Zengjing<sup>1</sup> YU Hongjin<sup>1</sup> LUO Tianjiong<sup>3</sup>

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, 210000 Nanjing, China;

2. Tianjin University of Chinese Medicine, 300000 Tianjin, China;

3. Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, 210000 Nanjing, China)

**Abstract:** The birth of systems biology such as metabolomics has built a “bridge” between traditional medicine and modern medicine. Metabolomics technology has now been widely applied in patients with heart failure. A large number of studies have found that the development of heart failure patients is often accompanied by changes in a large number of metabolic substances. The article summarizes the changes in metabolic substances in heart failure, the different metabolomics characteristics of various traditional Chinese medicine syndrome types, and the related research on improving metabolic substances in heart failure by traditional Chinese medicine. It explores the value of metabolomics in the diagnosis of heart failure, identification of traditional Chinese medicine syndrome types, and evaluation of the efficacy of traditional Chinese medicine in preventing and treating heart failure.

**Key words:** Heart failure; Metabolomics; Traditional Chinese medicine diagnosis and treatment; Traditional Chinese Medicine Syndrome Types; Review

心衰患者的心脏结构和(或)功能发生异常改变,会引起一组复杂的临床综合征<sup>[1]</sup>,几乎所有的

心血管疾病最终都会导致心力衰竭的发生,心衰是各种心脏疾病发展的终末阶段<sup>[2]</sup>,也因此,心力

<sup>\*</sup> 基金项目:江苏省老年健康科研项目(LKZ2022015);南京中医药大学自然科学基金协会(XZR2021050);老年医学临床技术应用研究项目建设单位(LD2021026);老年医学临床技术应用研究项目培养对象(LR2021039);南京市名中医骆天炯名中医工作室(LTJ-2019-NJ)

<sup>\*\*</sup> 通讯作者:骆天炯,主任中医师。E-mail:969914725@qq.com

衰竭有着很高的发生率及死亡率<sup>[3]</sup>,严重影响人们的生活质量。心衰患者临床表现及体征的相似性对于明确中医证型有着一定的制约<sup>[4]</sup>,近些年来,系统生物学尤其是代谢组学技术的广泛应用,为临床中医辨证治疗提供依据,增加心衰辨证的准确性,有利于有效进行疗效评估及合理用药。

## 1 代谢组学在心衰疾病诊断中的研究

代谢组学是系统生物学的最新分支,通过液相色谱-质谱、核磁共振等方法定量测定分析生物体内所有小分子代谢物<sup>[5]</sup>,寻求代谢物与生理病理变化的相对关系,通过不同病理、生理状态下代谢途径的差异变化,确定疾病的发生、发展机制<sup>[6]</sup>。代谢组学以其多种代谢途径的研究方式,可以反映机体的整体代谢情况,弥补了单一代谢途径的局限性<sup>[7]</sup>,自代谢组学诞生以来,对心衰的代谢组学特征已有许多的研究成果,现将最新研究成果进行阐释。

Van Bilsen M<sup>[8]</sup>等提出衰竭心肌的代谢重构概念,即心衰患者会产生心脏能量代谢途径的改变,这些改变是由于心肌细胞葡萄糖、脂肪酸、乳酸、氨基酸等物质代谢紊乱所引起的<sup>[9]</sup>。基于这一发现,以及代谢组学技术的问世,国内外学者展开了大量研究,分析心衰患者尿液,血液,组织液等中代谢物质的不同,Bekfani J 等<sup>[10]</sup>利用液相色谱串联质谱法测定 35 位心衰患者及 20 位健康人的血清代谢物,发现除芳香族和支链氨基酸外,与健康人相比,心衰患者的氨基酸均减少,而犬尿氨酸和酰基肉碱浓度升高。Zhou JJ 等<sup>[11]</sup>纳入 136 名心衰患者,使用液相色谱-质谱联用法测定其血浆代谢物,发现 7 个氨基酸相关的代谢失调途径。赵隽涵等<sup>[12]</sup>利用非靶向代谢组学技术检测 56 例心衰患者的外周血浆代谢物,发现 56 名心衰患者血浆代谢物中 Q-乙酰肉碱显著升高,氨基酸水平降低。与此前 Hunter WG 等<sup>[13]</sup>研究发现心衰患者血液中长链酰基肉碱升高,Nemutlu E 等<sup>[14]</sup>研究发现心衰患者氨基酸水平降低类似,有着共同的代谢物质紊乱。

由以上研究可知,心衰的代谢物变化多包括犬尿氨酸,酰基肉碱等,涉及到氨基酸代谢,能量代谢等多种途径,可为心衰的诊断提供辅助依据。

## 2 代谢组学在鉴别心衰证候中的研究

代谢组学强调整体对生物体进行研究<sup>[15]</sup>,具有鲜明的整体性,系统性,而中医学基本理论中强调整体观念,这与代谢组学的特点不谋而合<sup>[16]</sup>。同时,代谢组学具有的现代生物学技术,与中医四诊相结合,能够对人体机能及疾病发展做出更精准的评估<sup>[17]</sup>。中医辨证论治法是诊疗的基本原则,传统辨证通过中医望、闻、问、切四诊,但由于部分患者会出现真虚假实,阴阳格拒等情况,对于明确证型可能会产生不利影响,当证型不明确时,可以通过代谢组学特征来确定。代谢组学技术通过寻找中医证型的标志代谢物,为中医理论提供数据支持也提供了新的研究方法<sup>[18]</sup>。中医认为心衰基本病机为本虚标实之证,其中气阴虚阳虚为本,血瘀水泛为标,涉及气、血、阴阳及心脾肾肺肝五脏<sup>[19]</sup>。

**2.1 本虚之证** 心气虚,心气阴两虚,心阳虚以及心肾阳虚。在心衰发病早期,病势较缓、病情较轻,证候表现为气虚证,随着病情的发展,可表现为气阴两虚,及阳气亏虚。水火既济,心的病变会影响到肾,已有研究证实肾阳虚是心衰的常见证型<sup>[20]</sup>。谭楠楠<sup>[21]</sup>采用核磁共振波谱仪分析 35 例气虚证心衰患者尿液样本,涉及到蛋氨酸和半胱氨酸代谢的改变,其中 3-甲基戊二酸、同型半胱氨酸、岩藻糖、肌酐、顺式乌头酸对慢性心力衰竭气虚证的区分能力相对较好。杨梦等<sup>[22]</sup>“以方测证”法建立心衰心气阴两虚型大鼠模型,采用液相色谱-质谱联用技术,在尿液中检测出 25 种相关差异性代谢产物,涉及到氨基酸代谢,糖、脂代谢,能量代谢以及嘌呤代谢。钟森杰等<sup>[23]</sup>采用“以方测证”法建立心衰心气阴两虚型大鼠模型,采用超高效液相色谱-质谱联用技术,在粪便中检测出 15 种差异代谢物,涉及到氨基酸代谢,脂质代谢,蛋白质代谢,炎症反应,肠道功能紊乱多个层面。梁国荣等<sup>[24]</sup>采用高效液相色谱法研究心阳虚证心衰患者的代谢规律,发现在血浆氨基酸代谢图谱中,苯丙氨酸含量与中医证候积分有着明显的直线关系。宗文静<sup>[25]</sup>应用超高效液相色谱与飞行时间质谱联用技术对 87 例冠心病心阳虚证患者尿液样本进行分析检测,鉴定出代谢生物标记物 31 个,明显相

关的代谢途径包括柠檬酸循环、 $\beta$ -丙氨酸代谢、丙酸代谢等。郑海生等<sup>[26]</sup>基于色谱-质谱联用技术,纳入共 72 位心衰患者,其中 36 例肾阳虚,24 例气阴虚患者,与气阴两虚组比较,心衰肾阳虚组发现 16 种与气阴两虚组含量明显不同的内源性化合物,主要涉及能量代谢,氨基酸代谢途径的变化。

**2.2 标实之证 气虚血瘀、阳虚水停。**随着“本虚”的进一步发展,如心气虚衰而血液运行不畅、阳气虚衰而水饮温化无力等,最终会导致血瘀、痰浊、水饮等“标实”之证。刘阳等<sup>[27]</sup>采用超高效液相色谱与质谱联用技术测定 30 例气虚血瘀型心衰患者血清代谢产物,研究显示存在花生四烯酸,胆固醇,精氨酸的代谢水平紊乱,血清代谢产物甘油磷脂、花生四烯酸等可能成为代谢特征标志物。王娟等<sup>[28]</sup>利用磁共振波谱法测定 22 例心衰血瘀证患者血浆代谢物,结果显示慢性心衰血瘀证患者组氨酸、甘氨酸、缬氨酸等物质下降,乳酸、丙氨酸、丙酮酸等代谢物升高。涉及到氨基酸代谢物、能量代谢以及脂类代谢物的改变。刘玲玲<sup>[29]</sup>利用液相色谱串联质谱法测定 18 例气虚血瘀证与 18 例阳虚水停证心衰患者代谢物质,两者呈现出一定的区别,发现了 6 个不同的小分子生物标志物,与气虚血瘀证比较,阳虚水停证患者尿液中精氨酸、泛酸、2-氨基己二酸、天冬氨酰葡萄糖胺、2-十五碳烯酸的浓度显著下降,主要涉及精氨酸代谢、能量代谢、组氨酸代谢、其他代谢及脂肪酸代谢等代谢通路的变化。

3 代谢组学在中医药对疗效评估的应用

中医常用的疗效评估方法多体现在临床症状及体征的改变上,而这种变化很多时候是不明显的,应用代谢组学技术可以从小分子代谢物方面发现心衰患者许多肉眼不可及的微观变化。近年来诸多研究发现中医药可改善患者的氨基酸,脂肪等多种代谢途径<sup>[30]</sup>,也可使一些小分子代谢物向正常水平恢复。

陈品良<sup>[31]</sup>通过前瞻性随机对照试验观察心阳片对 14 例冠心病心衰气阳虚血瘀水停证患者血浆代谢物的影响,结果显示心阳片可能通过反向性上调 7 个血浆代谢物,反向性下调 25 个血浆代谢物,同向性上调亚甲基苯胺,从而对冠心衰气阳

虚血瘀水停证起治疗作用。郭丽君<sup>[32]</sup>采用液相色谱-质谱联用技术分析使用参附强心丸后大鼠血清代谢物质变化,发现参附强心丸可以通过调节脯氨酸、胞嘧啶核苷、胞嘧啶和神经鞘氨醇等发挥治疗心力衰竭的作用,这些代谢物与鞘脂代谢、嘧啶代谢、精氨酸和脯氨酸代谢等通路密切相关。另外通过对参附强心丸治疗心力衰竭大鼠的氨基酸靶向代谢组学发现重合的代谢通路大部分与氨基酸代谢有关,可以回调苯丙氨酸、瓜氨酸、色氨酸、犬尿氨酸浓度。

钟森杰等<sup>[33]</sup>使用液相色谱-质谱联用技术分析两组心衰大鼠的代谢物质变化,发现与模型组相比,参麦注射液组四氢嘧啶、谷氨酸、腺嘌呤等表达水平向正常方向显著回调,可促使氨基酸、酮体等代谢产物水平趋于正常化。胡心荷<sup>[34]</sup>基于核磁共振的代谢组学检测技术检测经补肾活血汤治疗后心衰患者血清中的代谢物质变化,结果显示补肾活血汤可影响氨基酸代谢、能量代谢、脂类代谢水平,调节慢性心衰患者体内的代谢途径,减轻临床症状。王旭<sup>[35]</sup>利用超高效液相色谱与飞行时间质谱联用技术,采用非靶向代谢组学方法对苓桂术甘汤治疗心衰小鼠的血清代谢物进行分析,筛选到 54 个差异代谢物,其中甘油磷脂代谢及花生四烯酸代谢发生了显著性变化,心衰症状得以改善。

4 代谢组学应用中的优势、不足与展望

本文总结了代谢组学技术在心衰的疾病诊断,中医证型辨证,中医药治疗心衰的疗效评价等方面的应用有其各自的优势与不足。

**4.1 优势** 代谢物是基因,核糖核酸和蛋白质之间相互作用的最终结果,可以更好地反映个体的当前状态,显示出作为生物标志物的潜力<sup>[36]</sup>。代谢组学研究代谢物质动态变化的规律,通过高度精确灵敏的仪器及多元数据计算方法,通过通路分析疾病的发生发展过程<sup>[37]</sup>。代谢组学技术已广泛应用于研究心衰患者和健康人群尿液、血浆等中的差异性代谢物,扩大我们对心衰的理解,为心衰的诊断提供辅助依据,也能提高诊断和预后预测的特异性和准确性。中医理论中,根据患者不同症状、体征,将患者分为不同的证型,常通过望

闻问切四诊进行鉴别,通过代谢组学技术对心衰不同证型代谢物质变化进行分析,可以帮助鉴别心衰不同证型,明确早期心衰,以及进行病情严重程度的评估。郭思琪等<sup>[38]</sup>采用气相色谱-物质交换法测定 46 名 I 型心衰患者的血清标志物,发现 11 种代谢物受到干扰,以谷氨酰胺及酪氨酸的变化最为明显,在明确氨基末端脑利钠肽前体正常的早期 I 型心衰有很高的价值。该项发现可为中医“治未病”提供依据。中医药与西医相比,有着见效慢,症状及体征变化不明显的特点,通过研究小分子代谢物的变化,可以对中医药治疗心衰的疗效进行评估,为不同证型心衰患者的合理用药提供依据。

**4.2 不足与展望** 代谢组学的应用越来越广泛,但仍是一种未得到充分探索的方法,目前所用技术和样本采集方法的标准化明显不足,研究不易比较,也因此,在使用同样的方法分析同样的样本时,代谢物的变化会存在不一致。此外,大部分研究只分析小队列,样本量不足,代谢组结果需要使用大样本,多中心队列数据进行进一步验证,在保证大样本的同时,还应仔细考虑招募参加这些研究的患者,并符合严格的标准,遵循严格的生物样本储存、处理和质量控制协议。在保证生物样本和测量技术的安全性后,选取各项非靶向研究中比较一致的变化代谢物质,进行靶向分析,以进一步识别和验证代谢组学生物标志物,为心衰的诊断选取潜在小分子生物标志物<sup>[39]</sup>。

疾病是一个动态发展的过程,证型也不是一成不变的,临床症状及体征及各项辅助检查在不同证型中呈现出不同的表现,在研究过程中,要尽量收集全面的临床数据和做到长期随访,并每年对小分子代谢物,心功能等进行评估。在研究中,可选取多个研究小组,设计合理的对照试验,根据患者中医证型的不同,可分为几个不同的对照组,如气阴两虚组与心肾阳虚组,将两组的代谢组学特征进行比较。将患者的不同组别区分开来并评估疾病活动度<sup>[40]</sup>。对应用于中医药治疗心衰的疗效评估上,同样需要保证大样本,以及生物样本及测量方法的安全性,在此基础上,要注意用药规范,避免药物加减。

## 参考文献

- [1] 张广平,谢华宁.从 2018 中国心衰诊疗指南看更新亮点[J].陕西中医药大学学报,2020,43(1):40-42,61.
- [2] 龚帆影,杜玉颖,李佳,等.抗心衰方对慢性心力衰竭患者心功能及氧化应激功能的影响[J].南京中医药大学学报,2023,39(2):118-123.
- [3] 陈可冀,吴宗贵,朱明军,等.慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2016,36(2):133-141.
- [4] 魏峰,张松林,张玉顺,等.心力衰竭生物学标志物的临床意义及研究进展[J].重庆医科大学学报,2018,43(3):311-316.
- [5] 钟森杰,李静,邱宏,等.参麦注射液对高血压心衰大鼠粪便代谢组学的影响[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(3):418-422.
- [6] 蔡昊,汪涛.代谢组学在心力衰竭治疗中的应用[J].医学信息,2020,33(15):40-43.
- [7] 刘启凤,吕雪琪,郭聪聪,等.基于核磁代谢流和代谢组技术对二甲双胍改善脂代谢紊乱作用的研究[J].药学报,2021,56(4):1109-1119.
- [8] van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, et al. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? [J]. Cardiovascular Research, 2004, 61(2): 218-226.
- [9] 李博,李俊明.心肌肥厚与能量代谢最新研究进展[J].临床与病理杂志,2020,40(5):1298-1302.
- [10] Bekfani T, Bekhite M, Neugebauer S, et al. Metabolomic profiling in patients with heart failure and exercise intolerance; kynurenine as a potential biomarker [J]. Cells, 2022, 11(10): 1674.
- [11] Zhou JT, Chen X, Chen W, et al. Comprehensive plasma metabolomic and lipidomic analyses reveal potential biomarkers for heart failure [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2021, 476(9): 3449-3460.
- [12] 赵隼涵.心力衰竭患者血浆代谢组学及新型生物标志物心脏特异性的研究[D].北京:北京协和医学院,2021.
- [13] Hunter WG, Kelly JP, McGarrah RW 3rd, et al. Metabolomic profiling identifies novel circulating biomarkers of mitochondrial dysfunction differentially elevated in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: evidence for shared metabolic impairments in clinical heart failure [J]. Journal of the American Heart Association, 2016, 5(8): e003190.
- [14] Nemutlu E, Zhang S, Xu YZ, et al. Cardiac resynchroniza-

tion therapy induces adaptive metabolic transitions in the metabolomic profile of heart failure[J]. *Journal of Cardiac Failure*, 2015, 21(6): 460-469.

[15] 刘港,毛庆,毛伟维,等. 系统生物学在中医药研究中的应用与进展[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2022, 32(2): 176-179.

[16] 钟森杰,李静,李琳,等. 基于代谢组学的慢性心衰病证诊断研究述评[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(29): 40-44.

[17] 沈乐,石瑞洁,孙伟新,等. 代谢组学在心力衰竭中医证型研究中的应用[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(5): 171-175.

[18] 汪顺伟,荆晓朔,欧颖,等. 冠心病中医证型代谢组学研究进展[J]. *中国中医急症*, 2023, 32(1): 173-176.

[19] 李小飞. 益气温阳、活血利水法治疗心衰机理探讨[J]. *现代中医药*, 2002, 22(6): 58-59.

[20] 毛静远,朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. *中医杂志*, 2014, 55(14): 1258-1260.

[21] 谭楠楠. 慢性心力衰竭气虚证相关理化指标及尿液代谢组学研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.

[22] 杨梦,胡志希,李琳,等. 心气阴虚证心衰大鼠尿液代谢组学研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(1): 54-60.

[23] 钟森杰,李静,黄淑敏,等. 慢性心衰心气阴虚证模型大鼠的粪便代谢组学研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(6): 660-665.

[24] 梁国荣,曾瑞峰,温丹婷,等. 心衰心阳虚证血浆氨基酸(缬、苯丙、异亮、亮氨酸)代谢指纹图谱研究[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(12): 3735-3738.

[25] 宗文静. 心阳虚证尿液代谢生物标记物研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2015.

[26] 郑海生,蒋健. 基于代谢组学慢性心力衰竭肾阳虚证代谢模式的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(5): 645-647, 695.

[27] 刘阳,赵营,殷弘琳,等. 基于非靶向代谢组学的心力衰竭气虚血瘀证患者血清代谢产物初筛[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(11): 2789-2792.

[28] 王娟,赵慧辉,陈建新,等. 慢性心力衰竭血瘀证患者血浆代谢物研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(2): 101-105.

[29] 刘玲玲. 慢性心力衰竭气虚血瘀证和阳虚水停证的尿液代谢组学研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2014.

[30] 任海东. 加味酸枣仁汤化学成分分析及体内代谢物质基础研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.

[31] 陈品良. 基于代谢组学的心阳片治疗冠心病慢性心力衰竭的机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2021.

[32] 郭丽君. 基于网络药理学及代谢组学研究参附强心丸治疗心力衰竭的作用机制[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.

[33] 钟森杰,李静,胡思远,等. 基于代谢组学探讨参麦注射液干预高血压心衰大鼠的生物学机制[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(1): 80-84, 90.

[34] 胡心荷. 补肾活血汤治疗慢性心衰肾虚血瘀证患者的临床观察及代谢组学研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2020.

[35] 王旭. 基于网络药理学和代谢组学的苓桂术甘汤治疗心力衰竭的作用机制研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2020.

[36] Xu LX, Chang C, Jiang P, et al. Metabolomics in rheumatoid arthritis: advances and review[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 961708.

[37] 马宁,刘佳惠,赵玮滢,等. 基于代谢组学技术的针灸效应机制研究进展及展望[J]. *上海中医药杂志*, 2022, 56(12): 87-90.

[38] Guo SQ, Kong J, Zhou DY, et al. Serum metabolic characteristics and biomarkers of early-stage heart failure[J]. *Biomarkers in Medicine*, 2020, 14(2): 119-130.

[39] Zhang J, Fuhrer T, Ye HP, et al. High-throughput metabolomics and diabetic kidney disease progression: evidence from the chronic renal insufficiency (CRIC) study[J]. *American Journal of Nephrology*, 2022, 53(2/3): 215-225.

[40] Rizzo C, Camarda F, Donzella D, et al. Metabolomics: an emerging approach to understand pathogenesis and to assess diagnosis and response to treatment in spondyloarthritis[J]. *Cells*, 2022, 11(3): 549.

(修回日期:2023-02-19 编辑:巩振东)