

本文引用:李琳,钟森杰,李欣春,胡志希.基于代谢组学探讨益气养阴法对高血压心衰的作用机制[J].湖南中医药大学学报,2023,43(3):376-382.

## 基于代谢组学探讨益气养阴法对高血压心衰的作用机制

李琳,钟森杰,李欣春,胡志希\*  
湖南中医药大学,湖南长沙410208

**【摘要】目的** 采用高通量代谢组学技术和生物信息学方法探讨益气养阴法对高血压心衰的作用机制,构建代谢调控网络。**方法** 采用 Dahl 盐敏感大鼠给予高盐饮食复制高血压心衰大鼠模型,同时采用益气养阴法代表方参麦注射液干预模型,采用气相色谱-质谱联用仪(gas chromatography-mass spectrometer, GC-MS)检测对照(control, CON)组,模型(hypertensive heart failure, H-HF)组,参麦注射液(Shenmai Injection, SMI)组 3 组大鼠心肌组织代谢产物,每组 6 只,通过对不同组之间代谢产物含量的变化进行主成分分析,偏最小二乘法分析,筛选高血压心衰生物标志物,使用 MetaboAnalyst 在线数据库进行代谢通路分析并构建代谢网络。**结果** 与 CON 组比较,H-HF 组大鼠血清 N 末端脑钠肽前体(N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide, NT-pro BNP)、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)浓度显著升高( $P<0.01$ ),超声心动图左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)显著下降( $P<0.05$ ),SMI 治疗后,血清 NT-pro BNP、Ang II、ET-1 浓度明显下降,超声心动图 LVFS 值显著上升( $P<0.05$ ),LVEF 呈上升趋势,说明参麦注射液可有效改善大鼠心功能。代谢组学检测中,与 CON 组比较,H-HF 组心肌组织中有 16 种代谢物水平出现明显变化,可能为该模型的生物标志物。SMI 治疗后,9 种代谢产物显著回调,7 种代谢产物表现出调控趋势。代谢通路分析显示,SMI 影响最大的通路为精氨酸和脯氨酸代谢( $P<0.05$ )。**结论** H-HF 组心肌组织代谢组学出现变化,益气养阴法可显著改善高血压心衰大鼠心肌代谢物紊乱,其治疗心衰的作用机制可能与调节糖、氨基酸、乳酸代谢紊乱,从而改善能量代谢有关。

**【关键词】** 高血压心衰;代谢组学;参麦注射液;益气养阴法;大鼠;气相色谱-质谱联用仪

**【中图分类号】**R256.2 **【文献标志码】**A **【文章编号】**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.03.003

### Mechanism of tonifying qi and nourishing yin on hypertensive heart failure based on metabonomics

LI Lin, ZHONG Senjie, LI Xinchun, HU Zhixi\*

Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

**【Abstract】Objective** To explore the mechanism of tonifying qi and nourishing yin on hypertensive heart failure by using high-throughput metabolomics technology and bioinformatics methods, and then to build a metabolic regulation network. **Methods** Dahl salt-sensitive rats were given a high-salt diet to create the hypertensive heart failure rat model, and the intervention model of Shenmai Injection, a representative method of tonifying qi and nourishing yin, was adopted. Gas chromatography-mass spectrometer was used to detect the metabolites in myocardial tissue of three groups, namely control (CON) group, hypertensive heart failure (H-HF) group and Shenmai Injection (SMI) group, with 6 rats in each group. According to the content change of the metabolites in each group, the principal component was analyzed, and biomarkers of hypertensive heart failure were screened with partial least square

**【收稿日期】**2022-06-05

**【基金项目】**国家自然科学基金项目(82274412);广东省重点领域研发项目(2020B1111100001);湖南省中医药科研项目(B2023045);长沙市自然科学基金项目(kq2208185)。

**【第一作者】**李琳,女,讲师,研究方向:心血管疾病证本质与诊治规律。

**【通信作者】**\* 胡志希,男,教授,博士研究生导师,E-mail:515800272@qq.com。

analysis. Metabolic pathway analysis and metabolic network construction were performed by MetaboAnalyst online database. **Results** Compared with CON group, serum concentrations of N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide (NT-proBNP), angiotensin II (Ang II) and endothelin-1, (ET-1) of rats in H-HF group were significantly increased ( $P<0.01$ ), and echocardiogram left ventricular ejection fraction(LVEF)and left ventricular fractional shortening(LVFS) were significantly decreased ( $P<0.05$ ). After SMI treatment, the serum concentrations of NT-proBNP, Ang II and ET-1 significantly decreased. LVFS value of echocardiography significantly increased ( $P<0.05$ ), the increasing trend of LVEF indicated that Shenmai Injection can effectively improve the cardiac function of rats. Compared with CON group, there were sixteen metabolites in H-HF group showing significant changes in myocardial tissue of hypertensive heart failure, which may be biomarkers of the model. After SMI treatment, 9 metabolites were significantly reduced, and 7 metabolites showed a trend of regulation. Metabolic pathway analysis showed that arginine and proline metabolism were most affected by SMI. **Conclusion** Myocardial metabolomics of hypertensive heart failure rat model group showed changes and SMI can significantly improve the level of myocardial metabolites in rats with hypertensive heart failure. The mechanism may be related to the regulation of metabolism disorder of glucose metabolism, amino acid and lactic acid, thus improving energy metabolism.

[**Keywords**] hypertensive heart failure; metabolomics; Shenmai Injection; tonifying qi and nourishing yin; rats; gas chromatography-mass spectrometer

心力衰竭(简称心衰)是各种心脏疾病的严重和终末阶段,其死亡率高,预后差,是危害人类生命健康的重大疾病<sup>[1]</sup>。高血压是导致慢性心衰的主要原因<sup>[2]</sup>。心衰属于中医学“胸痹”“心悸”“水肿”“喘证”等范畴,中医药在治疗心衰方面积累了丰富的经验。研究表明,气虚、阴虚证贯穿于心衰缓解阶段的始终,气阴两虚为常见证型,参麦注射液(Shenmai Injection, SMI)是益气养阴法的代表方之一,其源于《症因脉治》中的参冬饮,以红参和麦冬二味药等分同用,红参大补脾肺之气,麦冬养阴润肺,益气养阴并重,扶正祛邪,已被广泛应用于心衰临床治疗中。课题组前期实验研究发现 SMI 对高血压心衰大鼠有较好的疗效<sup>[3]</sup>,本实验利用高通量代谢组学技术探讨益气养阴法对高血压心衰大鼠心肌组织作用机制,构建代谢调控网络,从生物信息学角度探讨SMI 治疗心衰的作用机制,为心衰的治疗提供新思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

6周龄 Dahl 盐敏感性大鼠 18 只,体质量(220±10) g,雄性,北京维通利华实验动物有限公司提供(合格证编号:11400700134072),饲养于湖南中医药大学动物实验中心 SPF 级实验室内。

### 1.2 仪器和主要试剂

SonoScape-S2N 型彩色多普勒超声诊断仪,深

圳开立科技有限公司。参麦注射液(规格:20 mL/瓶),杭州正大青春宝药业公司生产(批号:1402225), NT-pro BNP(CUSABIO,批号:CSB-E08752r)、ET-1 (CUSABIO,批号:CSB-E06979r)和 Ang II (CUSABIO,批号:CSB-E04494r)ELISA 试剂盒(CUSABIO,批号:CSB-E08752r)。

### 1.3 造模及分组

采用随机数字表法选取 6 只大鼠作为对照(control, CON)组,其余大鼠参考文献的方法研制高血压心衰大鼠模型<sup>[3-5]</sup>,将 Dahl 盐敏感雄性大鼠先给予低盐饮食(0.3% NaCl),适应性喂养至 7 周龄。继续给予低盐饮食,其余大鼠给予高盐饮食(8.0% NaCl),饲养 20 周<sup>[4]</sup>。

### 1.4 给药方法

造模成功后,参麦注射液(SMI)组,腹腔注射 SMI,每次给药剂量为 6.0 mL·kg<sup>-1</sup>,模型(hypertensive heart failure, H-HF)组、CON 组注射等量灭菌注射用水。每天 1 次,给药 15 d,干预 15 d后,处死动物取材。

### 1.5 超声心动图检测

选用超声心动图方法评估心脏功能。根据二维图像和从胸骨旁长轴视图在肌水平上采集的 M 模式测量以下参数。根据 Teichholtz 公式计算左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening,

LVFS),计算3次独立测量的平均值。

### 1.6 样本收集

麻醉后采集血液和心脏组织样本,实验结束后颈椎脱臼处死大鼠。腹主动脉采血,4℃下,以3500 r/min离心10 min,离心半径7 cm,样本保存在-80℃冰箱,待测。

### 1.7 血清 NT-pro BNP、ET-1 和 Ang II 含量检测

采用 ELISA 检测血清 NT-pro BNP、ET-1 和 Ang II 含量,严格按照试剂说明书规定步骤进行。

### 1.8 GC-MS 分析

**1.8.1 GC-MS 测定条件** 取心肌组织150 mg于2 mL 管中,加入 1500  $\mu$ L 甲醇水混合溶液(4:1,-20℃)后,放入组织研磨仪中以 70 Hz 1 min 进行预处理,选用 90  $\mu$ L 2-氯苯丙氨酸(0.2 mg/mL)以及 90  $\mu$ L 十七碳酸(0.2 mg/mL)作为内标,涡旋振荡 30 s;以 14 000 r/min 4℃离心 10 min,离心半径 7 cm,取上清液,将上清液放入离心管中,真空离心浓缩仪浓缩。

**GC-MS 分析:**气相色谱采用 HP-5MS 毛细管柱,1  $\mu$ L 样品以分流比 20:1 的方式通过自动进样器注入。注射温度 280℃,接口 150℃,离子源调 230℃。升温程序以 60℃为初始温度,以 10℃/min 的速率上升至 300℃,持续 2 min,300℃停留 5 min。质谱采用的是 m/z 35~750 的全扫描方法。样本预处理和方法同前期研究<sup>[6]</sup>。

**1.8.2 数据预处理** GC-MS 分析后得到可供生物信息学分析的原始数据,通过 G1701 MSD ChemStation 软件将数据转为 netCDF 格式(xcms 输入文件格式),利用 R(v3.1.3)的 XCMS 程序包进行峰识别、峰过滤、峰对齐,获得包括质核比、保留时间及峰面积等信息的数据矩阵。参照 NIST 商业数据库和 Wiley Registry 代谢组数据库,结合 AMDIS 程序注释代谢物<sup>[7-8]</sup>。

**1.8.3 差异代谢物与代谢通路分析** 采用 SIMCA-P(v14.0)软件,组间模式识别采用主成分分析(principal component analysis, PCA)和偏最小二乘判别分析(partial least squares discriminant analysis, PLS-DA),根据结果构建相应的得分图。差异代谢物的筛

选采用正交-偏最小二乘判别分析(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA),结合单因素方差分析的 *P* 值,以 VIP 值>1 且 *P*<0.05 为条件进行筛选<sup>[9]</sup>。利用 MetaboAnalyst (<http://www.metaboanalyst.ca>)和 KEGG (<https://www.kegg.jp/>)等生物学数据库进行代谢通路富集分析。

### 1.9 统计学分析

统计分析采用 SPSS 24.0 软件,数据以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 *P*<0.05 和 *P*<0.01 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 心功能指标

H-HF 组 NT-proBNP、Ang II、ET-1 浓度显著高于 CON 组(*P*<0.01),说明高血压心衰模型构建成功。SMI 治疗后,SMI 组大鼠血清 NT-pro BNP、Ang II、ET-1 浓度明显低于 H-HF 组(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。超声心动图结果显示:与 CON 组比较,H-HF 组 LVEF、LVFS 显著下降(*P*<0.05);SMI 治疗后,与 H-HF 组比较,SMI 组 LVFS 值显著上升(*P*<0.05),LVEF 呈上升趋势。详见表 1—2。

表 1 血清心功能指标

组别	NT-pro BNP/(pg·mL <sup>-1</sup> )	Ang II/(pg·mL <sup>-1</sup> )	ET-1/(pg·mL <sup>-1</sup> )
CON 组	152.20±12.54	40.97±11.35	40.17±7.61
H-HF 组	329.50±29.08 <sup>##</sup>	107.40±16.26 <sup>##</sup>	53.61±7.71 <sup>##</sup>
SMI 组	232.20±36.59 <sup>**</sup>	45.80±14.29 <sup>**</sup>	42.50±4.15 <sup>*</sup>

注:与 CON 组比较,<sup>##</sup>*P*<0.01;与 H-HF 组比较,<sup>\*</sup>*P*<0.05,<sup>\*\*</sup>*P*<0.01。

表 2 超声心动图指标

组别	LVEF/%	LVFS/%
CON 组	81.17±3.49	43.17±4.75
H-HF 组	71.00±4.73 <sup>#</sup>	35.67±6.19 <sup>#</sup>
SMI 组	75.00±6.72	45.00±3.16 <sup>*</sup>

注:与 CON 组比较,<sup>#</sup>*P*<0.05;与 H-HF 组比较,<sup>\*</sup>*P*<0.05。

### 2.2 总离子流图

心肌组织 GC-MS 分析总离子流色谱图(TIC)如图 1 所示,横轴为保留时间,纵轴为相对峰强度。各组间可见相当差异。在样本中共检测到 134 个峰,将各组 TIC 导入 NIST 数据库选择出匹配度较好的内源性代谢物 68 种,进行后续的多元统计分析。

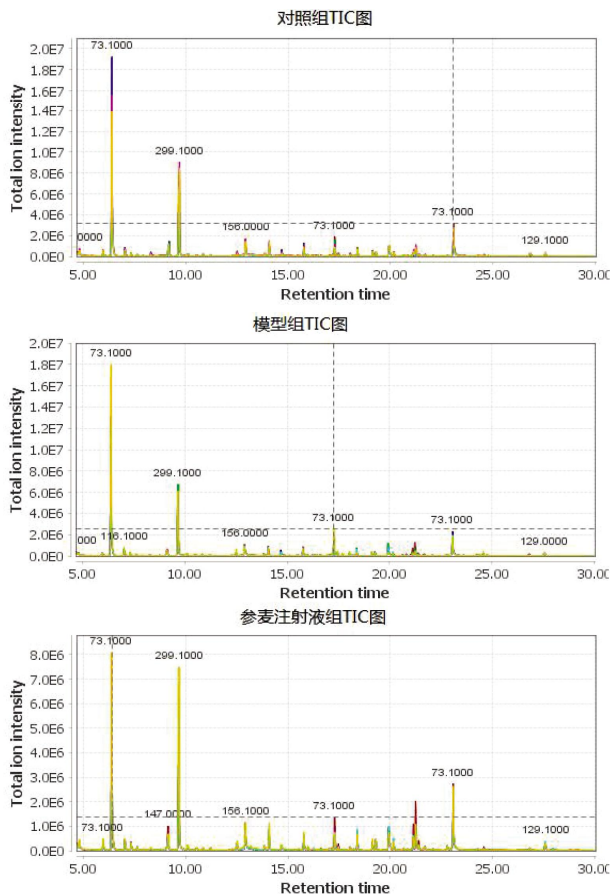


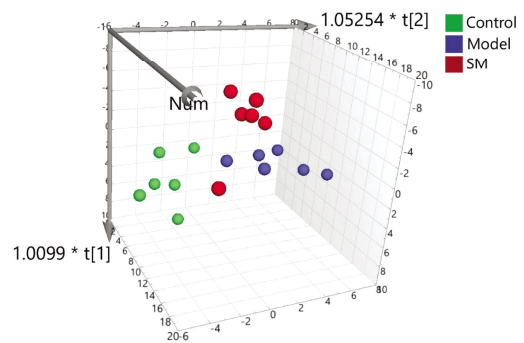
图1 各组大鼠心肌组织 TIC 图

### 2.3 代谢模式识别分析

将数据进行 PCA 分析,PCA 得分图可以观察样本的聚集、离散程度,越靠近的样本点,表明两者之间代谢差异越小;越远离的样本点,表明两者之间代谢差异越大。三维 PCA 得分图示三组的样本点部分交叉,但并无重叠,在空间分布上明显分开,分离程度较好,表明三组间的代谢模式存在差异。同时,CON 组和 H-HF 组分别在左侧和右侧位置,说明造模后,H-HF 组心肌代谢发生了显著的变化,而 SMI 组较好的分布在 CON 组和 H-HF 组之间,说明 SMI 治疗后,SMI 组能够显著改善高血压心衰大鼠心肌代谢物水平趋向正常发展。详见图 2。

### 2.4 差异代谢物筛选

为了筛选高血压心衰病理过程中可能的生物标志物,本研究进一步通过 OPLS-DA 建立 CON 组和 H-HF 组及 H-HF 组和 SMI 组之间的判别模型。如图 3 所示,CON 组和 H-HF 组组内聚集良好,组间显著分离,说明两组代谢物数据之间存在显著差异, $R^2Y=0.939, Q^2=0.722$ ,可见模型具有较好的区分能力,可用于差异标志物筛选。同理,H-HF 组和 SMI

图2 PCA 图( $R^2X=0.726$ )

注:Control 为 CON 组,Model 为 H-HF 组,SM 为 SMI 组。

组  $R^2Y=0.931, Q^2=0.704$ ,可用于差异标志物筛选。

以  $VIP$  值 $>1.0$  且  $P<0.05$  为条件进行筛选,CON 组与 H-HF 组比较,筛选出最重要的内源性差异,发现 16 种潜在的生物标志物:脯氨酸(Proline)、磷酸(Phosphoric acid)、烟酰胺(Nicotinamide)、丙氨酸(Alanine)、尿素(Urea)、二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic acid)、苏氨酸(Threonine)、葡萄糖(Glucose)、甘露醇(Mannitol)、核糖(Ribose)、缬氨酸(Valine)、果糖(Fructose)、苹果酸(Malic acid)、腐胺(Putrescine)、麦芽糖(Maltose)、尿苷(Uridine)。详见表 3。

SMI 可以不同程度地调节 16 个生物标志物。其中尿素、脯氨酸、丙氨酸、烟酰胺、磷酸、尿苷、甘露醇、腐胺、二十二碳六烯酸 9 种代谢产物受到显著回

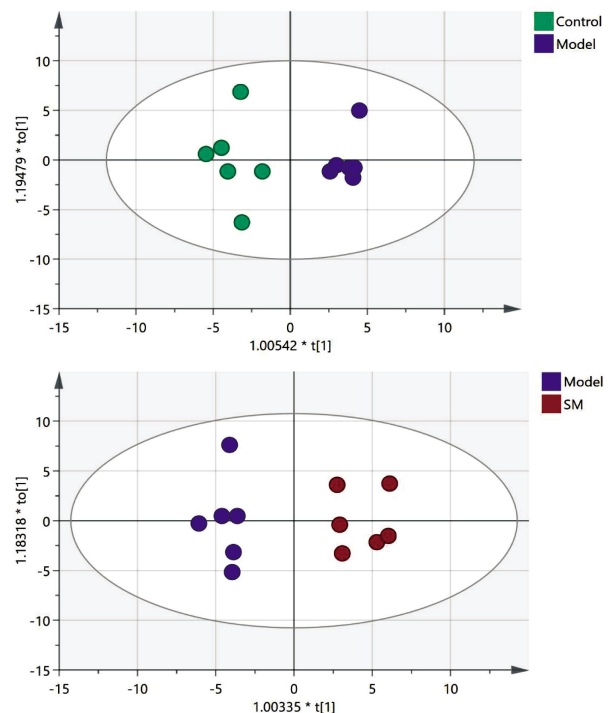


图3 OPLS-DA 图

注:Control 为 CON 组,Model 为 H-HF 组,SM 为 SMI 组。

表 3 SMI 对高血压心衰心肌组织代谢物影响

序号	RT/min	m/z	分子式	代谢物	KEGG ID	H-HF 组 vs CON 组	SMI 组 vs H-HF 组
1	9.9437	142.08	C <sub>3</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	脯氨酸	C00148	↑ <sup>#</sup>	↓ <sup>**</sup>
2	9.6666	299.10	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	磷酸	C00009	↓ <sup>#</sup>	↑ <sup>*</sup>
3	12.4206	179.01	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	烟酰胺	C00153	↓ <sup>#</sup>	↑ <sup>**</sup>
4	7.0348	116.10	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>	丙氨酸	C00041	↑ <sup>#</sup>	↓ <sup>**</sup>
5	9.1584	189.07	CH <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O	尿素	C00086	↓ <sup>#</sup>	↑ <sup>*</sup>
6	22.7759	79.05	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	二十二碳六烯酸	C06429	↑ <sup>#</sup>	↑ <sup>*</sup>
7	11.2175	218.10	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	苏氨酸	C00188	↑ <sup>#</sup>	↑
8	17.2775	319.10	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	葡萄糖	C00031	↑ <sup>#</sup>	↓
9	17.4647	319.11	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	甘露醇	C00392	↑ <sup>#</sup>	↓ <sup>*</sup>
10	14.8813	103.02	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O <sub>8</sub> P	核糖	C00121	↑ <sup>#</sup>	↑
11	8.7732	144.10	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	缬氨酸	C00183	↑ <sup>#</sup>	↑
12	17.0047	103.02	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	果糖	C02336	↑ <sup>#</sup>	↓
13	12.5065	233.08	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	苹果酸	C00711	↑ <sup>#</sup>	↑
14	12.1160	174.05	C <sub>4</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	腐胺	C00134	↑ <sup>#</sup>	↑ <sup>*</sup>
15	24.5677	204.06	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	麦芽糖	C00208	↑ <sup>#</sup>	↓
16	22.0805	217.09	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	尿苷	C00299	↑ <sup>#</sup>	↑ <sup>*</sup>

注:上下箭头分别代表 H-HF 组和 SMI 组代谢产物相对升高或降低的水平。与 CON 组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与 H-HF 组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。

调,7 种代谢产物表现出回调趋势。

### 2.5 代谢通路分析及代谢网络的构建

为进一步探讨 SMI 治疗高血压心衰的可能代谢机制,使用 MetaboAnalyst 在线数据库对鉴定出的差异代谢物进行富集和拓扑分析。结果显示,SMI 治疗后,主要影响的代谢通路是,烟酸盐和烟酰胺代谢(nicotinate and nicotinamide metabolism),精氨酸和脯氨酸代谢(arginine and proline metabolism),氨酰生物合成(aminoacyl-tRNA biosynthesis)。其中影响最大的通路为精氨酸和脯氨酸代谢( $P<0.05$ )。详见图 4。结合 KEGG 在线数据库的相关代谢通路信息构建 SMI 干预高血压心衰心肌组织代谢网络。详见图 5。

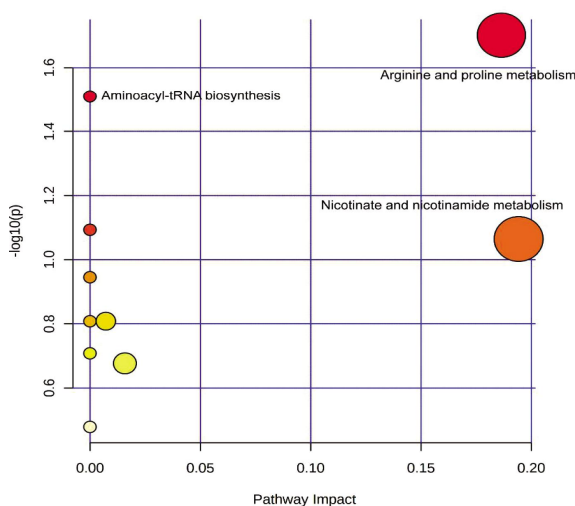


图 4 差异标志物代谢通路分析

## 3 讨论

心肌细胞能量代谢紊乱是心衰的重要分子生物学基础。长期以来,代谢功能障碍被认为是心衰病理生理学的重要组成部分<sup>[10]</sup>。心力衰竭时心肌存在多种代谢缺陷。因此,代谢组学图谱非常适合用于心衰的研究<sup>[11-12]</sup>,而代谢调控网络的构建可进一步识别心衰病理机制、生物标志物和治疗靶点<sup>[13]</sup>。

本研究采用 GC-MS 代谢组学方法结合多变量分析,对高盐饮食诱导的高血压心衰大鼠模型和益气养阴法进行心肌组织代谢组学评价。SMI 显著升高 LVEF 和 LVFS,降低血清 NT-pro BNP、Ang II 和 ET-1 浓度,提示益气养阴法可有效改善高血压心衰大鼠模型心功能。此外,代谢组学分析鉴定出 16 种代谢物为 H-HF 模型的潜在生物标志物,其中与 CON 组比较,H-HF 组有 13 种代谢物上调,3 种代谢物下调。SMI 可对 16 个生物标志物进行不同程度的调控。其中 9 个代谢产物受到显著调控,7 个代谢产物表现出调控趋势。这些代谢物可作为与 SMI 疗效相关的潜在生物标志物。使用 MetaboAnalyst 在线数据库对鉴定出的差异代谢物进行富集和拓扑分析。结果显示,SMI 治疗后,影响最大的通路为精氨酸和脯氨酸代谢( $P<0.05$ )。结合 KEGG 在线数据库



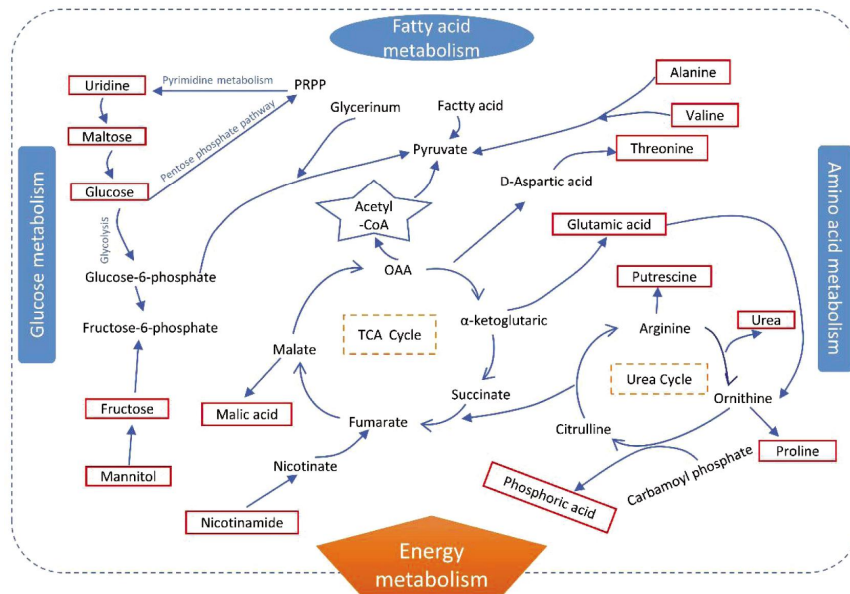


图5 代谢网络分析

注:红色框中的代谢物为 CON 组 vs H-HF 组差异代谢物。

的相关代谢通路信息构建益气养阴法改善高血压心衰心肌代谢调控网络。通过代谢调控网络(如图5示)可知,这些检测到的化合物大部分是能量代谢的中间体,说明心衰与能量代谢紊乱有关,结果与前期研究一致,并且 SMI 的治疗效果与能量代谢的改善有关<sup>[14]</sup>。

心脏可利用各种底物产生能量,包括葡萄糖、脂肪酸、乳酸、酮体和氨基酸<sup>[15-16]</sup>。发生心衰时,心肌细胞对葡萄糖的摄取发生改变。当心肌细胞经历短时间的缺氧缺血时,左心室负荷会增加,心肌耗氧量也会增加。此时,葡萄糖摄取的增加可以补偿心肌的能量代谢需求。然而,在心肌持续缺氧缺血,舒张和收缩功能失代偿的情况下,葡萄糖摄取率会继续下降,导致葡萄糖利用障碍。H-HF 组大鼠葡萄糖、果糖、麦芽糖等多种糖原代谢物水平升高。这表明 H-HF 大鼠对葡萄糖的摄取和有氧化下降,导致葡萄糖消耗受损、ATP 生成减少和心肌能量缺乏。结果表明,心衰时心肌葡萄糖利用率受到抑制,这与既往研究一致<sup>[17]</sup>。因此,通过提高心脏生产力和延缓进展<sup>[18-19]</sup>,改善糖代谢可能是心衰治疗的潜在策略。

氨基酸是重要的替代能源底物,可以转化为糖酵解和三羧酸循环的中间产物,如磷酸烯醇丙酮酸和乙酰辅酶 A。H-HF 组出现脯氨酸、丙氨酸、苏氨酸、缬氨酸等氨基酸紊乱。缬氨酸是一种支链氨基

酸,是葡萄糖生物合成的重要底物。支链氨基酸的分解代谢在维持正常心脏功能方面也有重要的生理意义。虽然氨基酸不被用作常规能量代谢的底物,但它们可以用来补充心肌能量不足,并在缺氧条件下辅助 TCA 循环。内源性小分子如尿素、烟酰胺、磷酸、尿苷、苹果酸、甘露醇、腐胺等也被发现与能量代谢有关。苹果酸参与 TCA 循环,尿素和腐胺参与精氨酸和脯氨酸的代谢。此外,烟酰胺是由烟酸形成的,烟酸是辅酶 I 和辅酶 II 的组成部分,参与脂质代谢、组织呼吸氧化和糖的厌氧分解。

本研究表明益气养阴法可显著改善高血压心衰大鼠心功能,减少代谢紊乱。SMI 治疗后,H-HF 组代谢谱较治疗前有明显改变,超声心动图和心肌血清生物标志物也有明显改变。SMI 组大鼠糖和氨基酸水平均低于模型组。糖和氨基酸水平的改变表明,SMI 通过促进葡萄糖和氨基酸的利用,改善高血压心衰的能量代谢。SMI 被广泛用于慢性心衰的治疗<sup>[20]</sup>,但支持其靶点和机制的证据尚不清楚。本研究提示 SMI 可改善心功能,调节代谢紊乱,其治疗心衰的作用与改善能量代谢有关,其作用机制可能与调节糖代谢、氨基酸代谢、乳酸代谢紊乱,从而改善能量代谢有关。本研究的结果对于阐述 SMI 治疗高血压心衰的分子机制具有重要的指导意义。

然而,由于本研究的局限性,进一步的探索和更

大的样本量来描述这些代谢物是必要的。代谢组学为中医药理机制提供了新的见解,而代谢组学与其他“组学”(如蛋白质组学和转录组学)的整合可能会有所帮助。

## 参考文献

- [1] 葛均波,霍勇,杨杰孚,等.慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J].中国循环杂志,2022,37(8):769-781.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读[J].中国心血管杂志,2022,27(4):305-318.
- [3] HU S Y, ZHOU Y, ZHONG S J, et al. Shenmai injection improves hypertensive heart failure by inhibiting myocardial fibrosis via TGF- $\beta$  1/sm $\alpha$ d pathway regulation[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2023, 29(2): 119-126.
- [4] 姚涛.基于“心肾相关”理论探讨高血压心衰肾纤维化机制及以方测证干预研究[D].长沙:湖南中医药大学,2020.
- [5] LI L, ZHONG S J, HU S Y, et al. Changes of gut microbiome composition and metabolites associated with hypertensive heart failure rats[J]. BMC Microbiology, 2021, 21(1): 141.
- [6] 钟森杰,李欣春,李琳,等.参麦注射液对高血压心衰大鼠血浆代谢组学的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(9):1068-1072.
- [7] 杨梦.基于 LC-MS 技术探讨高血压心衰气阴虚证尿液代谢物及参麦注射液的干预机制[D].长沙:湖南中医药大学,2020.
- [8] GANIE A H, PANDEY R, KUMAR M N, et al. Metabolite profiling and network analysis reveal coordinated changes in low-N tolerant and low-N sensitive maize genotypes under nitrogen deficiency and restoration conditions[J]. Plants, 2020, 9(11): 1459.
- [9] YI M, ZHANG C H, ZHANG Z Y, et al. Integrated metabolomic and lipidomic analysis reveals the neuroprotective mechanisms of Bushen Tiansui formula in an A $\beta$ 1-42-induced rat model of alzheimer's disease[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020: 5243453.
- [10] BERTERO E, MAACK C. Metabolic remodelling in heart failure[J]. Nature Reviews Cardiology, 2018, 15(8): 457-470.
- [11] JOSHI A, RIENKS M, THEOFILATOS K, et al. Systems biology in cardiovascular disease: A multiomics approach[J]. Nature Reviews Cardiology, 2021, 18(5): 313-330.
- [12] ALBERT C L, TANG W H W. Metabolic biomarkers in heart failure[J]. Heart Failure Clinics, 2018, 14(1): 109-118.
- [13] CASTIGLIONE V, AIMO A, VERGARO G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure[J]. Heart Failure Reviews, 2022, 27(2): 625-643.
- [14] 程彬,胡志希,李琳,等.基于能量代谢探讨参麦注射液对高血压心衰的干预机制[J].湖南中医药大学学报,2021,41(8):1172-1177.
- [15] LOPASCHUK G D, KARWI Q G, TIAN R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure[J]. Circulation Research, 2021, 128(10): 1487-1513.
- [16] 钟森杰,熊霞军,张倩,等.基于“方证对应”理论探讨主动脉弓缩窄致心力衰竭大鼠模型的中医证型与代谢标志物[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(16):130-139.
- [17] TAYLOR M, WALLHAUS T R, DEGRADO T R, et al. An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with[18F]fluoro-6-thia-heptadecanoic acid and[18F]FDG in Patients with Congestive Heart Failure[J]. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 2001, 42(1): 55-62.
- [18] TRAN D H, WANG Z V. Glucose metabolism in cardiac hypertrophy and heart failure[J]. Journal of the American Heart Association, 2019, 8(12): e012673.
- [19] DEL FRANCO A, AMBROSIO G, BARONCELLI L, et al. Creatine deficiency and heart failure[J]. Heart Failure Reviews, 2022, 27(5): 1605-1616.
- [20] WANG S M, YE L F, WANG L H. Traditional Chinese medicine enhances myocardial metabolism during heart failure[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 146: 112538.

(本文编辑 贺慧娥)