

本文引用:李琳,曾逸笛,叶家豪,胡志希. 基于益气养阴法探讨参麦注射液调控肠道菌群-TMAO-炎症轴防治慢性心力衰竭的思路与策略[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(7): 1258-1262.

基于益气养阴法探讨参麦注射液调控肠道菌群-TMAO-炎症轴 防治慢性心力衰竭的思路与策略

李琳,曾逸笛,叶家豪,胡志希*

湖南中医药大学,湖南长沙 410208

[摘要] 中医学将慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)归属于“胸痹”“心悸”“水肿”“喘证”等范畴。气虚证、阴虚证贯穿CHF缓解阶段的始终,气阴两虚证为常见证型,益气养阴法为治疗CHF的重要方法之一。CHF的病情进展中,肠道菌群多样性的改变与炎症标志物相关,氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)是炎症反应的关键调控因子,肠道菌群-TMAO-炎症轴可能是CHF发病的关键病理机制。因此,基于以上理论及研究基础,提出参麦注射液通过益气养阴法调控肠道菌群-TMAO-炎症轴,进而改善CHF心功能的研究假说。将中医学与微生态学相结合,对于阐释益气养阴法的作用机制具有重要的科学意义,从肠道微生态角度揭示益气养阴法的作用机制,以分子生物学语言描述“益气养阴”这一中医药治法,为益气养阴法防治CHF的深入研究提出新的思路和策略。

[关键词] 慢性心力衰竭;益气养阴;肠道菌群;氧化三甲胺;炎症;肠道菌群-TMAO-炎症轴;肠道假说;参麦注射液

[中图分类号] R256.2

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.07.016

Regulating intestinal flora-TMAO-inflammation axis by Shenmai Injection to prevent and treat chronic heart failure based on tonifying qi and nourishing yin

LI Lin, ZENG Yidi, YE Jiahao, HU Zhixi*

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

[Abstract] Chronic heart failure (CHF) is classified as "chest impediment" "palpitations" "oedema" "dyspnoea", and other categories in Chinese medicine. Qi deficiency and yin deficiency run through the remission of CHF. Since qi and yin deficiency pattern is common, tonifying qi and nourishing yin is one of the important ways to treat CHF. In the progress of CHF, changes in intestinal flora diversity are related to inflammatory markers, and trimethylamine N-oxide (TMAO) is a key regulatory factor of inflammatory response. The intestinal flora-TMAO-inflammation axis may be the key pathological mechanism of CHF. Therefore, based on the above theories and research basis, we proposed a hypothesis that Shenmai Injection could regulate the intestinal flora-TMAO-inflammation axis by tonifying qi and nourishing yin, thus improving the cardiac function for chronic CHF patients. The integration of Chinese medicine and microecology is of scientific significance to interpreting the mechanism of action for tonifying qi and nourishing yin. The study revealed the mechanism of action for this treatment method of Chinese medicine from

[收稿日期] 2022-11-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274412);湖南省自然科学基金项目(2023JJ30453);长沙市自然科学基金项目(kq2208185)。

[第一作者] 李琳,女,博士,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,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:515800272@qq.com。

the perspective of intestinal microecology, and described it in the language of molecular biology, which put forward new ideas and strategies for the in-depth study of tonifying qi and nourishing yin to prevent and treat CHF.

[**Keywords**] chronic heart failure; tonifying qi and nourishing yin; intestinal flora; trimethylamine N-oxide; inflammation; intestinal flora-TMAO-inflammation axis; intestinal hypothesis; Shenmai Injection

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心脏病的终末期阶段,随着人口老龄化,CHF等慢性病的发病率迅速上升,特别是高血压引起的CHF,其患病率高、住院率高、病死率高,相关的医疗费用造成巨大的经济负担^[1-2]。研究发现,CHF与肠道菌群密切相关,肠上皮功能障碍、肠道屏障受损、肠道菌群失调和肠道微生物衍生代谢产物异常均能影响CHF的发生发展^[3],且在CHF的病情进展中,肠道菌群多样性的改变与炎症标志物相关^[4]。氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)是肠道菌群衍生的代谢产物,与CHF发展密切相关,文献研究表明,TMAO是炎症调控的关键因子,可促进炎症因子释放或激活相关炎症通路^[5]。炎症反应是CHF重要的病理机制之一,缓解炎症对于改善CHF的临床症状和预后具有重要帮助^[4]。肠道菌群-TMAO-炎症轴可能成为CHF治疗新的重要靶点。

中医药在治疗炎症反应方面积累了丰富的经验,本课题组前期研究显示^[6-7],参麦注射液能显著延缓炎症,改善高血压CHF大鼠的心功能,可见益气养阴法对于高血压CHF大鼠具有显著的疗效。益气养阴法为治疗CHF的重要方法之一,以益气养阴为主要作用的参麦注射液在CHF患者临床治疗中应用多年^[8],但其益气养阴的作用机制尚未完全明确。近年来,研究发现中医药可通过调控肠道微生态,延缓炎症,从而防止心血管疾病的发生^[9]。可见,肠道菌群可作为中医药治疗CHF的新靶点^[10-11],基于肠道微生态,可为揭示益气养阴法治疗CHF的作用机制提供新思路。因此,本文将在中医基本理论的指导下,结合现代研究,以参麦注射液为例,从调控肠道菌群-TMAO-炎症轴,探讨益气养阴法改善CHF的思路。

1 益气养阴法是CHF的基本治法之一

CHF属于中医学“胸痹”“心悸”“水肿”“喘证”等范畴,中医药在治疗CHF方面积累了丰富的经验。研究表明,气虚证、阴虚证贯穿CHF缓解阶段的始终,气阴两虚证为常见证型,益气养阴为CHF的

基本治法之一^[12-13]。

CHF多由长期高血压发展而来,长期高血压易导致肝肾之精亏损,正气耗伤,发展为CHF时,多为气阴两伤^[14-15]。参麦注射液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。参麦注射液的主要成分为人参皂苷、人参三醇、麦冬酮等,具有很强的益气补阴生津能力,已被广泛应用于CHF临床治疗中^[16]。近期研究显示,参麦注射液通过miR-30a/Beclin 1改善阿霉素引起的心脏毒性^[17],且其改善阿霉素引起的心脏毒性与调节线粒体稳态有关^[18]。课题组前期研究显示,参麦注射液能显著延缓炎症,改善高血压CHF大鼠的心功能^[6-7],可见益气养阴法对于高血压CHF大鼠具有显著的疗效,但其作用机制和作用靶点尚未完全明确。

炎症反应是CHF重要的病理生理机制之一,如何缓解炎症,对于改善CHF的临床症状和预后具有重要帮助^[4]。在长期临床实践中,中医药治疗慢性炎症取得良好的临床疗效,中药抗炎药理学研究已从整体-器官-细胞水平发展到分子水平、基因水平。肠道微生态与中医理论存在很多相似之处:益菌增殖、有效成分代谢、防止肠菌移位等可归为中医学“扶正”范畴;炎症、有害菌等对机体有害的物质可归为中医学“邪气”范畴;减少炎症发生、有害菌增殖,即为“祛邪”,即“扶正祛邪”作用。中药与肠道菌群的相互作用,与中医学益气养阴法有异曲同工之妙:一方面,肠道菌群可促进中药有效成分代谢,增强中药吸收(“益气”);另一方面,中药可促进有益菌增殖,调节菌群失调(“养阴”)。可见,将中医学与微生物学相结合,对于阐释益气养阴法的作用机制具有重要的科学意义。

2 肠道菌群可作为CHF治疗的新靶点

肠道菌群是人的肠道内共生着数量庞大、种类繁多的微生物。研究证实肠道菌群及其代谢产物可通过炎症、免疫、代谢等途径影响心血管疾病的发生

发展^[19]。其可通过多种途径与宿主相互作用,包括三甲胺(trimethylamine, TMA)/TMAO 途径、短链脂肪酸途径以及初级、次级胆汁酸途径,影响宿主的物质能量代谢,引发炎症与氧化应激反应,从而促进心血管疾病的发生发展^[20]。

研究表明,CHF 与肠道菌群密切相关,肠上皮功能障碍、肠道屏障受损、肠道菌群失调和肠道微生物衍生代谢产物的异常均能影响 CHF 的发生发展。详见图 1。学者将肠道在 CHF 发病机制中的作用称为“CHF 的肠道假说”^[3]。

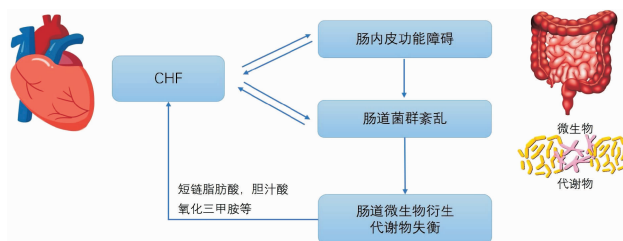


图 1 肠道菌群与 CHF 的发病机制密切相关

2.1 肠上皮功能障碍,肠道屏障受损

健康状态下,肠道屏障功能由上皮细胞之间的紧密连接、黏液产生和黏膜免疫等维持。在 CHF 患者中,经常观察到肠壁水肿和屏障功能受损。CHF 的肠道假说认为^[3],CHF 发生时,肠壁水肿和肠道屏障功能受损会促进细菌移位和炎症。肠上皮功能障碍,肠道屏障功能受损时,肠道内病原菌增加,肠壁血流减少、形态改变且通透性增加(也被称为“漏肠”)。随后,细菌易位增加,特别是革兰氏阴性菌产生的脂多糖和内毒素进入体循环后,内毒素血症可引发全身炎症反应,从而加重 CHF 的进展^[21]。研究显示,CHF 患者血液循环中的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 C 反应蛋白等促炎因子水平显著升高,肠壁增厚与 C 反应蛋白、血液白细胞和肠道通透性升高直接相关^[22]。可见,肠道结构与功能改变导致肠细胞恶化,从而损害肠道屏障的完整性,这提示维护肠道屏障正常功能可能是治疗 CHF 的新靶点。

2.2 肠道菌群失调

研究显示,CHF 存在肠道菌群紊乱,降低肠道代谢水平或者改变肠道菌群构成可能降低 CHF 的发生风险^[3]。CUI 等^[23]结合宏基因组和代谢组学技术分析了 53 名 CHF 患者和 41 名对照组患者的粪便和血浆样品,发现柔嫩梭菌群减少和活泼瘤胃球菌

增加,是 CHF 患者肠道微生物群的基本特征,并且发现 CHF 患者中涉及保护性代谢物(例如丁酸盐)和有害代谢物(例如 TMAO)的肠道微生物代谢不平衡。而 CHF 的严重程度与肠道菌群失调及随后的代谢组学改变密切相关^[24]。

2.3 肠道微生物衍生代谢产物的异常

肠道微生物相关代谢产物如 TMAO、短链脂肪酸、胆汁酸等也与 CHF 的发病相关。高水平的 TMAO 对 CHF 的远期死亡率升高有独立预测价值,肠道-TMAO-CHF 轴可作为 CHF 治疗的潜在新靶点^[5]。

课题组前期研究发现,高血压 CHF 大鼠肠道微生态紊乱,厚壁菌/拟杆菌比率增加,鼠杆菌科、乳酸菌科和乳杆菌科的丰度降低,17 个属和 35 个代谢物的显著变化水平被确定为高血压 CHF 的潜在生物标志物^[21]。参附注射液可改善阿霉素诱导的 CHF 大鼠肠道微生物环境,其可抑制致病菌生长,促进有益菌生长^[25]。ZHAO 等^[26]研究发现,CHF 大鼠肠壁的结构和功能受损,肠黏膜的细菌结构明显改变,而四逆汤可显著改善肠黏膜细菌结构,恢复肠道屏障功能。可见,肠道菌群作为人体重要的组成部分,经过长期发展与宿主形成微妙的共生关系,肠上皮功能障碍、肠道菌群失调和肠道微生物衍生代谢产物的异常均能影响 CHF 的发生发展,肠道菌群可成为中医药治疗 CHF 的新靶点^[27],进一步通过临床及动物实验确定 CHF 的肠道菌群结构类型及主要分子通路机制,可在疾病的早期进行干预治疗,从而减缓或阻止疾病的发展。

3 肠道菌群-TMAO-炎症轴可能是 CHF 发病的关键病理机制

TMAO 由食物中的胆碱、磷脂酰胆碱和 L-肉毒碱等经肠道菌群酵解为 TMA,后者进入肠-肝循环,并在肝脏黄素单加氧酶-3 的催化作用下产生。肠道屏障受损后,TMAO 则更易通过肠道黏膜屏障,血液中 TMAO 升高,促进心血管疾病的发生发展,使得 TMAO 成为心血管疾病一个新的危险因素^[4]。健康状态下,肠道微生态的动态平衡保证了病原微生物的均衡,病理状态下平衡被打破,导致病原微生物大量繁殖,则引起人体内 TMAO、TMA 浓度上升,进而促进心血管病的发生^[3]。

实验表明,TMAO 可能通过诱导心肌肥厚和纤

维化、内皮细胞和血管炎症、心肌线粒体功能障碍直接影响心脏,从而加重 CHF 的进展^[28]。文献荟萃分析同样提示,TMAO 升高可能是 CHF 患者的不良预后指标^[29]。临床研究显示,出院时 TMAO 水平升高与射血分数保留的 CHF 患者出院后心脏事件的风险增加有关^[30]。可见,TMAO 水平可能是 CHF 的易感性、严重程度以及不良预后的强烈预测因子^[31]。

大量文献表明,TMAO 可促进炎症因子释放或激活相关炎症通路,并进一步导致结构改变,如心肌纤维化和肥大^[28,32]。TMAO 可通过刺激内皮细胞分泌 Nod 样受体蛋白 3 炎症小体,IL-6、TNF- α 等炎症因子的分泌,加重血管的炎症反应^[33-34]。用 TMAO 处理人脐静脉内皮细胞也可促进核转录因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 的磷酸化,诱导炎症分子 IL-1 β 、IL-6、白细胞介素-8、TNF- α 等炎症因子表达^[35]。此外,研究表明 TMAO 还可刺激肝细胞衍生外泌体通过 NF- κ B 信号传导促进炎症发展^[36]。对犬前右神经丛进行局部注射 TMAO 的研究也证实,TMAO 可通过激活 NF- κ B 通路导致促炎因子表达显著增加^[37]。

可见,TMAO 是炎症反应的关键调控因子,而 CHF 患者体内炎症因子浓度的高低与 CHF 预后密切相关,炎症因子持续增高可显著降低心功能水平。TMAO 很可能通过影响血清中炎症标志物的浓度来影响 CHF 的发生发展,肠道菌群-TMAO-炎症轴可能成为 CHF 治疗新的重要靶点。

4 总结与展望

综上所述,肠道菌群-TMAO-炎症轴是防治 CHF 的重要思路,在后期研究中,本课题组将以该策略为指导,进一步明确其改善心功能的分子作用靶点,从肠道微生态角度揭示益气养阴法的作用机制,以分子生物学语言描述“益气养阴”这一中医药治法,为用现代自然科学语言阐述“益气养阴”这一中医理论术语提供参考。

参考文献

[1] 马文君,马涵萍,王运红,等.《2021年中国心血管病医疗质量报告》概要[J].中国循环杂志,2021,36(11):1041-1064.
[2] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/american heart

association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032.
[3] WILSON TANG W H, LI D Y, HAZEN S L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2019, 16(3): 137-154.
[4] MURPHY S P, KAKKAR R, MCCARTHY C P, et al. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 75 (11): 1324-1340.
[5] ZHANG Y X, WANG Y, KE B B, et al. TMAO: How gut microbiota contributes to heart failure[J]. *Translational Research*, 2021, 228: 109-125.
[6] 李欣春,梁 昊,胡志希,等.高血压心力衰竭大鼠动物模型的研制[J].湖南中医药大学学报,2017,37(3):245-248.
[7] 李欣春,梁 昊,胡志希,等.高血压心衰大鼠证候本质及药物干预研究[J].湖南中医药大学学报,2018,38(8):853-857.
[8] WANG S M, YE L F, WANG L H. Shenmai injection improves energy metabolism in patients with heart failure: A randomized controlled trial[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 459.
[9] ZHANG H Y, TIAN J X, LIAN F M, et al. Therapeutic mechanisms of traditional Chinese medicine to improve metabolic diseases via the gut microbiota[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 133: 110857.
[10] JIA Q J, WANG L R, ZHANG X N, et al. Prevention and treatment of chronic heart failure through traditional Chinese medicine: Role of the gut microbiota[J]. *Pharmacological Research*, 2020, 151: 104552.
[11] LI L, ZHONG S J, CHENG B, et al. Cross-talk between gut microbiota and the heart: A new target for the herbal medicine treatment of heart failure? [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2020: 9097821.
[12] 王 娟,陈 婵,张 鹏,等.630例慢性心衰患者中医证候分布规律研究[J].北京中医药大学学报,2013,36(8):567-571.
[13] 赵国元,毛静远,毕颖斐,等.心力衰竭患者气阴两虚和阳气亏虚证客观特征分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(11):1249-1251.
[14] 李万芳,陈守强.高血压致慢性心力衰竭中医证型危险因素的 Logistic 分析[J].世界中医药,2019,14(5):1330-1334.
[15] 张卫丽,高 晨,李 劼,等.慢性心力衰竭不同病因与中医证型相关性分析[J].辽宁中医杂志,2020,47(4):124-126.
[16] WANG S M, YE L F, WANG L H. Traditional Chinese medicine enhances myocardial metabolism during heart failure[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 146: 112538.
[17] ZHANG X N, LV S C, ZHANG W Q, et al. Shenmai injection improves doxorubicin cardiotoxicity via miR-30a/Beclin 1[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 139: 111582.
[18] LI L, LI J H, WANG Q L, et al. Shenmai injection protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity via maintaining mito-

- chondrial homeostasis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 815.
- [19] WITKOWSKI M, WEEKS T L, HAZEN S L. Gut microbiota and cardiovascular disease[J]. *Circulation Research*, 2020, 127(4): 553–570.
- [20] JIN M C, QIAN Z Y, YIN J Y, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 23(4): 2343–2350.
- [21] 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.
- [22] HANNA A, FRANGOIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2020, 34(6): 849–863.
- [23] CUI X, YE L, LI J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 635.
- [24] SPEHLMANN M E, RANGREZ A Y, DHOTRE D P, et al. Heart failure severity closely correlates with intestinal dysbiosis and subsequent metabolomic alterations[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(4): 809.
- [25] 赵震宇, 胡炎芝, 董振华, 等. 参附注射液对阿霉素诱导的心力衰竭大鼠肠道细菌多样性的影响[J]. *中成药*, 2022, 44(7): 2334–2340.
- [26] ZHAO Z Y, LIU J H, HU Y Z, et al. Bacterial diversity in the intestinal mucosa of heart failure rats treated with Sini Decoction[J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2022, 22(1): 93.
- [27] 吕仕超, 贾秋瑾, 张晓囡, 等. 中医药治疗慢性心衰的新靶标: 肠道微生态[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(11): 1387–1391.
- [28] LI Z H, WU Z Y, YAN J Y, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Laboratory Investigation*, 2019, 99(3): 346–357.
- [29] LI X X, FAN Z J, CUI J, et al. Trimethylamine N-oxide in heart failure: A meta-analysis of prognostic value[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 9: 817396.
- [30] KINUGASA Y, NAKAMURA K, KAMITANI H, et al. Trimethylamine N-oxide and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure and preserved ejection fraction[J]. *ESC Heart Failure*, 2021, 8(3): 2103–2110.
- [31] LI W S, HUANG A Q, ZHU H L, et al. Gut microbiota-derived trimethylamine N-oxide is associated with poor prognosis in patients with heart failure[J]. *The Medical Journal of Australia*, 2020, 213(8): 374–379.
- [32] LI X L, GENG J, ZHAO J X, et al. Trimethylamine N-oxide exacerbates cardiac fibrosis via activating the NLRP3 inflammasome[J]. *Frontiers in Physiology*, 2019, 10: 866.
- [33] KE Y L, LI D, ZHAO M M, et al. Gut flora-dependent metabolite Trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2018, 116: 88–100.
- [34] ZHANG X L, LI Y N, YANG P Z, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF- κ B (nuclear factor κ B) signals[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2020, 40(3): 751–765.
- [35] MA G H, PAN B, CHEN Y, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: Impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion[J]. *Bioscience Reports*, 2017, 37(2): BSR20160244.
- [36] LIU X, SHAO Y J, TU J, et al. Trimethylamine-N-oxide-stimulated hepatocyte-derived exosomes promote inflammation and endothelial dysfunction through nuclear factor- κ B signaling[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(22): 1670.
- [37] YU L L, MENG G N, HUANG B, et al. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: Trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation[J]. *International Journal of Cardiology*, 2018, 255: 92–98.

(本文编辑 贺慧娥)