

## 代谢组学在发掘不同中医证型缺血性脑卒中生物标志物的应用与进展

张栋林, 余伯阳\*

中国药科大学 江苏南京

**【摘要】**缺血性脑卒中, 也称脑梗死。是由于各种病因引发的大脑血液供应不足而造成脑组织缺氧性坏死的一种严重疾病。作为脑血管疾病中的一大类, 缺血性脑卒中在全球范围内都是主要的健康威胁。中医证型是中医对疾病在发展过程中病理状态所做的概况, 是中医诊断与治疗的关键与基础。代谢组学, 作为系统生物学的一个重要分支, 主要研究生物体内所有代谢物的变化。代谢物, 是生物体内生化反应的产物或底物, 直接反映了细胞的生命活动状态。中医素有“内病外显”之说, 意味着疾病的外在证型必然有其内在的病理基础。本文从代谢组学为基础, 探讨了代谢组学针对不同中医证型的缺血性脑卒中的生物标志物的发掘的进展。

**【关键词】**缺血性脑卒中; 代谢组学; 中医证型; 生物标志物

**【收稿日期】**2024年4月12日

**【出刊日期】**2024年5月15日

**【DOI】**10.12208/j.ijcr.20240158

### Application and progress of metabolomics in discovering biomarkers of ischemic stroke in different TCM syndromes

Donglin Zhang, Boyang Yu\*

China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu

**【Abstract】** Ischemic stroke, also known as cerebral infarction. It is a serious disease of hypoxic necrosis of brain tissue caused by insufficient blood supply to the brain caused by various causes. As a major category of cerebrovascular diseases, ischemic stroke is a major health threat worldwide. TCM syndrome type is the general situation of the pathological state of the disease in the process of development, which is the key and basis of TCM diagnosis and treatment. Metabolomics, as an important branch of systems biology, mainly studies the changes of all metabolites in living organisms. Metabolites are the products or substrates of biochemical reactions in organisms, which directly reflect the life activity state of cells. Traditional Chinese medicine is known as the "internal disease outward appearance", which means that the external syndromes of diseases must have their internal pathological basis. Based on metabolomics, this paper discusses the development of biomarkers for ischemic stroke in different TCM syndromes.

**【Keywords】** Ischemic stroke; Metabolomics; TCM syndrome type; Biomarker

脑卒中 (Stroke), 也称为中风, 是一种急性脑血管疾病, 由于脑部血管突然破裂或阻塞导致血液无法流入大脑而引起脑组织损伤。脑卒中作为世界范围内的公共卫生问题, 在全球死亡原因<sup>[1]</sup>中脑卒中位列第二。在全球范围内, 脑卒中已成为导致死亡和残疾的主要原因之一。

在中医理论中, 脑卒中多属“中风”范畴, 是指因气血逆乱、脑脉痹阻或血溢于脑所致, 以突然昏迷、半身不遂、肢体麻木、舌蹇不语, 口舌歪斜, 偏身麻木等为

主要表现的脑部疾病<sup>[2]</sup>。代谢组学 (metabolomics) 是继基因组学、转录组学和蛋白质组学之后发展起来的一门新兴科学, 主要研究生物体在特定生理或病理状态下的所有小分子代谢物的变化<sup>[3]</sup>。通过全面、系统地分析这些代谢物旨在揭示生物体在各种生理和病理条件下的代谢过程和机制<sup>[3]</sup>。中医作为中国传统医学的重要组成部分, 积累了丰富的临床经验和治疗原理。然而, 由于中医理论的复杂性和模糊性, 使得其与现代医学技术的结合存在一定的难度。因此, 通过代谢组学技

\*通讯作者: 余伯阳, 中国药科大学中药学院中药可追溯与标准化研究中心。

术对中医治疗原理进行结合分析具有重要意义<sup>[4]</sup>。

### 1 代谢组学对于缺血性脑卒中诊治

在缺血性脑卒中的发病中, 脑血流量的突然减少导致神经元和其他脑细胞的氧气和葡萄糖供应全部或部分减少。因此, 多种生理、生化和分子等复杂的机制被激活, 最终导致广泛的细胞损伤, 包括内皮细胞的受损, 神经细胞的凋亡等, 从而导致患者的病情加剧, 神经功能受损, 生活质量严重下滑。缺血性脑卒中引起局部和全身一系列复杂的代谢改变, 如细胞能量代谢途径的改变和全局应激反应等<sup>[5-7]</sup>。代谢组 (metabolome) 是指生物体内源性代谢物质的动态整体, 这些代谢物质是生物体在特定生长发育时期或不同生理病理条件下新陈代谢产生的所有内源性小分子代谢物。这些代谢物是生物体在内外调控下基因转录的最终结果, 也是生物体表型的基础和直接体现者。代谢物被认为比蛋白质更容易通过血脑屏障, 因为它们的体积更小。此外, 代谢物的含量变化意味着它们的循环水平可以比其他分子实体更早地反映急性发作的疾病。

### 2 代谢组学在不同中医证型缺血性脑卒中里的应用

中医证型, 又称证候, 是中医理论体系中用以描述疾病在某一发展阶段或某种状态下的病因、病性、病位等病理变化特点的综合性概念。中医辨证论治的原则, 就是根据患者的具体证型, 制定相应的治疗方案。这一原则强调治疗的个体化和精准性, 是中医临床实践的核心。中医的辨证在疾病早期诊断和预防中发挥重要作用: 通过对证型的精准辨析, 中医可以在疾病早期发现异常并进行干预, 从而阻断疾病的发展进程。近年来, 中医证型的标准化研究成果颇丰, 代谢组学以其全面性、客观性等显著优势已成为中医证候学研究的新技术。

中医证型的诊断需要综合考虑患者的体征和症状, 并依赖于医生的临床经验、各种版本的教材和诊疗指南来进行辨证分型, 这种诊断方式存在一定的主观性。但正因如此, 证型的量化和客观化, 以及辨证的规范化和标准化成为了研究的难点和重点。为实现这些目标, 必须持续深入研究, 努力寻求更为精准和客观的评估标准和方法, 以促进中医证型诊断的科学化和标准化。代谢组学具备整体性和动态性的特质, 这与中医强调整体观念和辨证论治的理念不谋而合。通过识别差异代谢物, 我们能够洞察到致病因素在机体内部引发的环境变化, 从而客观反映出整体病程中某一阶段的病理性状态<sup>[8]</sup>。这种相互契合的特点使得代谢组学

在中医研究领域中具有广阔的应用前景。

#### 2.1 代谢组学在阳虚证缺血性脑卒中的应用

阳虚证, 是中医临床常见的证候之一, 它描述的是人体阳气不足或功能减退的状态。阳虚证的症状包括面色白、短气懒言、精神倦怠、四肢不温、尿清便溏、舌淡苔薄、脉细弱或大而无功等。在中医理论中, “阳”代表生命活动中的温暖、活跃、兴奋等积极因素。当阳气衰减, 身体的温煦、气化、推动等功能便会下降, 导致一系列虚寒症状的出现。阳虚证缺血性脑卒中的发病机理主要在于阳气不足, 无法温煦机体, 导致气血运行不畅, 脉络瘀阻, 最终引发缺血性脑卒中。有研究表明, 将 10 例缺血性脑卒中阳虚证患者作为观察组, 10 例中医体质为平和质的健康者作为对照组。应用非靶向代谢组学方法进行血清成分分析。结果发现阳虚证缺血性脑卒中患者的体内含有甘氨酸、富马酸、天冬氨酸、花生酸、胱氨酸、等 27 个标志代谢物。这项研究有助于发现阳虚证脑卒中患者的早期诊断及治疗, 从而降低疾病致死率、致残率<sup>[9]</sup>。但该研究所纳入的患者数量较少, 并且缺乏对于特异性差异代谢物的靶向验证, 因此对于应用于临床针对阳虚证缺血性脑卒中患者的诊断与治疗还有待商榷。

#### 2.2 代谢组学在气虚证缺血性脑卒中的应用

在中医的理论体系中, 缺血性脑卒中的发生往往与气虚证紧密相连。当人体气虚时, 抵抗力减弱, 人体对外界的适应能力降低, 容易受到风、火、痰、瘀等外邪的侵袭, 这些外邪侵入体内, 扰乱气血的正常运行, 从而引发脑卒中的发生。并且, 气虚会导致气的推动作用减弱, 血液循环受到影响, 可能出现气滞血瘀的情况。气血运行不畅是缺血性脑卒中发生的重要病理基础, 因为血液瘀滞可能形成血栓, 阻塞脑血管, 进而引发缺血性脑卒中。有研究表明, 纳入 60 例缺血性脑卒中发病 72 小时患者, 始发态气虚组和非气虚组分别有 34 例、26 例, 通过血清非靶向代谢组学分析, 缺血性脑卒中始发态气虚证与非气虚组的差异代谢产物 12 个, 分别是溶血磷脂胆碱 (18: 0/0: 0)、溶血磷脂胆碱 (18: 1/0: 0)、溶血磷脂胆碱 (18: 2/0: 0)、胆碱、棕榈油酸、O-磷酸乙醇胺、L-谷氨酸、 $\beta$ -甘油磷酸。针对上述差异代谢物进行通路分析, 即 D-谷氨酰胺以及 D-谷氨酸代谢。说明缺血性脑卒中始发态气虚证患者机体存在代谢紊乱, 主要表现为脂质代谢和氨基酸代谢的紊乱。此研究有助于对气虚证缺血性脑卒中患者的诊断和治疗发掘新的思路, 有助于降低气虚证缺血性脑卒中患者的致死致残率<sup>[10]</sup>。

### 2.3 代谢组学在痰湿证缺血性脑卒中的应用

在缺血性脑卒中这一严重心血管疾病的发生发展中,痰湿证的表现尤为突出。痰湿证缺血性脑卒中的成因主要包括脏腑功能失调、饮食不节、情志失调等。这些因素导致体内水液代谢失常,痰湿内生,阻塞脑血管,从而引缺血性发脑卒中。痰湿证脑卒中的病理特点主要表现为痰湿凝聚,阻塞脑络,气血运行不畅,脑失所养。有研究表明,再纳入 13 例明确诊断为缺血性脑卒中、中医证型为痰湿证的患者作为疾病组,另选取 18 例中医体质为平和质的健康体检者作为正常对照组。对收集的缺血性脑卒中痰湿证患者和平和质人群的血清样本进行核磁共振氢谱处理,结果得到 2 组间的差异代谢物。缺血性脑卒中痰湿证患者的差异代谢物分别为 1-甲基组氨酸、醋酸、丙氨酸、丙酮、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、异丁酸、异亮氨酸、乳酸、低密度脂蛋白、亮氨酸、脂质、赖氨酸、N-乙酰糖蛋白、苯丙氨酸、酪氨酸等,与平和质组比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究结果表明缺血性脑卒中痰湿证患者与平和质对照组血清代谢差异物主要涉及氨基酸代谢、能量代谢、脂类代谢,其功能主要参与血脑屏障通透性的增加、脑神经修复机制、糖代谢等<sup>[11]</sup>环节密切相关。结果表明,上述代谢物与代谢通路可能与痰湿证缺血性脑卒中的疾病发展过程相关,此研究有助于发现痰湿证缺血性脑卒患者在病程中所出现的特征代谢物,有助于针对痰湿证缺血性脑卒中在诊断和治疗中发现新的靶点,以达到精准治疗的目的,更好的降低痰湿证缺血性脑卒中患者的致死致残率。

### 3 总结与展望

中医药在针对缺血性脑卒中的治疗中具有副作用小、靶点广、调节全身机能的优势。且随着现代中医药的蓬勃发展,医疗基础研究逐渐深入,中医药发挥治疗作用的机制逐渐清晰,但对于中医药治疗缺血性脑卒中的个体化、多靶点等优势特点,仍需要通过对疾病的差异个体的代谢物进行分析与汇总,对中医药的药效物质对于机体产生的治疗效果进行合理且全面的解释。总的来说,随着代谢组学技术的不断进步和完善,以及多种技术手段的协同应用,我们对缺血性脑卒中的各中医证型的诊断及其治疗药物疗效机制的理解将不断深化。这将有助于我们从微观层面更精准地揭示不同中医证型缺血性脑卒中的发病机理,从而为预防、诊断和治疗各类中医证型的缺血性脑卒中提供更加精确、高效的技术和方法支持。这将推动中医药学的现代化进程,并为全球心脑血管疾病的防治贡献中医智慧和

中医方案。

### 参考文献

- [1] Pandian, Jeyaraj D., et al. "Prevention of stroke: a global perspective." *The Lancet* 392.10154 (2018): 1269-1278.
- [2] 刘兵兵,徐雅,刘政申,等.基于《黄帝内经》“时间医学-生命节律”探讨预防缺血性脑卒中[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(01):100-102.
- [3] Johnson, Caroline H., Julijana Ivanisevic, and Gary Siuzdak. "Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms." *Nature reviews Molecular cell biology* 17.7 (2016): 451-459.
- [4] Patti, Gary J., Oscar Yanes, and Gary Siuzdak. "Metabolomics: the apogee of the omics trilogy." *Nature reviews Molecular cell biology* 13.4 (2012): 263-269.
- [5] Wang, Tianyu, et al. "Functional metabolomics innovates therapeutic discovery of traditional Chinese medicine derived functional compounds." *Pharmacology & Therapeutics* 224 (2021): 107824.
- [6] Markus H S, Bevan S. Mechanisms and treatment of ischaemic stroke—insights from genetic associations[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2014, 10(12): 723-730.
- [7] Regenhardt R W, Das A S, Lo E H, et al. Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke: a review[J]. *JAMA neurology*, 2018, 75(10): 1273-1281.
- [8] 胡星遥,刘红宁,严小军,等.代谢组学在中医证型中的应用探析[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(04): 1242-1250.
- [9] 李婧,陈梓焜,马燕渝,等.基于 GC-TOF-MS 结合代谢组学分析阳虚证缺血性脑卒中生物标志物的研究[J].湖南中医杂志,2022,38(01):6-10.
- [10] 古金晓.缺血性脑卒中始发态气虚证临床特点、判别模型构建及基于代谢组学的生物学研究[D].北京中医药大学,2022.
- [11] 荣立洋,李毓秋.基于代谢组学分析缺血性中风痰湿证生物标志物特点研究[J].广州中医药大学学报,2020,37(02): 195-200.

**版权声明:** ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**