

# 液相色谱 - 质谱技术在代谢性疾病中的研究及应用

葛艳<sup>1</sup>, 马丽<sup>2\*</sup>, 王先敏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2022年4月12日; 录用日期: 2022年5月7日; 发布日期: 2022年5月16日

## 摘要

液相色谱 - 质谱是一种高效、快捷的分离分析方法。目前已广泛应用于代谢性疾病的代谢相关指标检测及相关研究。本文就液相色谱质谱技术在糖尿病、高血压病、高尿酸血症中的研究及应用进行论述。

## 关键词

液相色谱 - 质谱技术, 代谢性疾病, 研究及应用

# Study and Application of Liquid Chromatography-Mass Spectrometry in Metabolic Diseases

Yan Ge<sup>1</sup>, Li Ma<sup>2\*</sup>, Xianmin Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 12<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 7<sup>th</sup>, 2022; published: May 16<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Liquid chromatography-mass spectrometry is an efficient and fast separation and analysis method. At present, it has been used in the detection and research of metabolic related indexes in metabolic diseases, hypertension and hyperuricemia in this paper.

\*通讯作者。

## Keywords

### Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, Metabolic Diseases, Research and Application

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 引言

代谢性疾病的发生主要与遗传因素、环境因素以及代谢紊乱相关,通过液相色谱-质谱技术联合组学技术对代谢性疾病的相关研究发现代谢性疾病发生的潜在标志物、代谢性疾病不同阶段的代谢物的变化、同一代谢性疾病不同中医证型间可能存在的代谢物的差异、代谢性疾病治疗前后代谢物的变化。为代谢性疾病的早期诊治提供了新的思路、从微观角度表明了同一疾病不同中医证型的内在差异,有利于进一步探索中医药治疗代谢性疾病的作用机理,为中医临床诊治提供了新的思路、为中医证候本质探讨提供了新的手段。

## 2. 液相色谱-质谱技术在2型糖尿病中的研究及应用

2型糖尿病患病率高[1],危害大,是影响人类的重大健康问题和社会经济问题[2],其发生主要与胰岛素相对分泌不足、胰岛素抵抗相关。

### 2.1. 液相色谱-质谱技术在糖尿病发病中的研究及应用

研究发现2型糖尿病患者与正常人血清中咪唑丙酸的含量上存在显著差异,咪唑丙酸可促进胰岛素受体蛋白底物分子分解,引起人的胰岛素抵抗从而导致2型糖尿病的发生[3];基于液相色谱-质谱技术,表明硒蛋白P可能与胰岛素抵抗、糖尿病的发生发展相关,且无论是硒蛋白P缺乏或过量均会对糖代谢造成影响[4];研究发现糖尿病患者的血清、粪便与健康者间均存在明显差异,发现糖尿病患者不但存在糖类代谢异常,在氨基酸类、脂肪酸类中也存在代谢异常,另胆汁酸的水平与血糖浓度密切相关[5],胆汁酸代谢谱可以对糖尿病气阴两虚证的临床分型提供诊断帮助[6];研究发现2型糖尿病患者存在氨基酸代谢紊乱,发现老年、肥胖2型糖尿病患者中的氨基酸浓度明显发生了改变,同时也发现酰基肉碱与胰岛细胞功能障碍间存在一定联系,发现乙酰基肉碱可作为2型糖尿病的辅助诊断指标[7]。此外研究发现空腹血糖受损与糖尿病患者间存在代谢差异,其中游离脂肪酸差异较为明显。2型糖尿病气阴两虚证与血瘀络证的患者在尿液代谢图谱存在差异,2型糖尿病阴虚内热证、气阴两虚证、血瘀气滞证的血清内源代谢物间存在明显差异[8]。基于液相色谱-质谱技术,从微观角度让我们从更细微之处对糖尿病发生的潜在生物标志物、糖尿病不同中医证型的差异、糖尿病前期与糖尿病有了新的认识。

### 2.2. 液相色谱-质谱技术在糖尿病治疗中的研究及应用

研究发现极低热量限制治疗可改变2型糖尿病患者的糖脂代谢紊乱[9],格列美脲治疗2型糖尿病,主要与调节氨基酸的代谢相关,并且发现2个代谢差异标志物。富含 $\alpha$ -亚麻酸的膳食亚麻籽油可通过抑制炎症反应、调节肠道菌群和代谢产物治疗大鼠2型糖尿病[10];黄芩治疗2型糖尿病可抑制空腹血糖的增加、调节鞘脂类代谢、脂肪酸代谢、调节对三羟基三甲基吡啶酮、白三烯E亮氨酸脯氨酸和雌二醇的含量[11],且对体重的减少具有控制作用;刺五加提取物可能与调节氨基酸、能量以及脂代谢相关[12]治疗糖尿病,

知母、黄柏可调节 2 型糖尿病大鼠的氨基酸以及糖代谢,化浊解毒方可调节 2 型糖尿病大鼠的糖脂代谢[13]。基于液相色谱质谱技术,发现了药物治疗糖尿病的内在机理,为中医药物治疗疾病提供了基础。

### 3. 液相色谱 - 质谱技术在高血压病中的相关研究及应用

高血压病患病率高、危害大,是心脑血管事件发生、致残与死亡的高危因素,其发病不但与遗传因素相关、环境相关,可能还与代谢紊乱相关。通过早期干预、治疗可明显改善高血压病预后,使心脑血管不良事件的发生率降低。通过液相色谱 - 质谱技术发现高血压病的早期诊断依据,提供早诊断、早治疗能够降低心血管事件的发生率,改善疾病的预后。

#### 3.1. 液相色谱 - 质谱技术在高血压病发病中的研究及应用

研究发现高血压病患者的代谢与健康对照组间有明显差异,考虑可能与氨基酸的含量、代谢过程对血管壁的影响相关,主要表现为氨基酸、磷脂代谢的差异[14];高血压病肝阳上亢证患者尿液代谢物进行研究,发现高血压病中医证候可能与磷脂代谢、脂肪酸分布与代谢和花生四烯酸代谢的异常有关[15];高血压病肝阳上亢证与阴阳两虚证间代谢物存在差异并且鉴定出 6 个代谢物、4 个代谢途径,发现高血压病肝阳上亢证主要与免疫炎症反应、血管内皮的异常相关,表现为神经酰胺、门三烯、雌二醇、葡萄糖神经酰胺相对增多,高血压病阴阳两虚证主要与血脂代谢异常,表现为甘油三酯、甘油二酯相对增多[16];基于液相色谱 - 质谱技术,从微观角度让我们从更细微之处对高血压病、高血压不同证型的差异有了新的认识,是中变辨证论治不局限于思外揣内。

#### 3.2. 液相色谱 - 质谱技术在高血压病治疗中的研究及应用

研究发现黄连的降压作用可能与改善炎症反应、减轻氧化应激、调节脂质代谢、改变能量代谢、抑制胰岛素抵抗相关,其中鉴定出 11 个代谢差异物,与 4 条代谢通路相关[17],从微观角度说明了黄连治疗高血压病的内在机制[17];基于液相色谱 - 质谱技术研究发现天麻钩藤饮治疗高血压病肝阳上亢证的可能有效物质为中医药辨证论治提供了进一步的理论支持[18]。基于液相色谱 - 质谱技术,对中药、中药方剂治疗高血压病有了新的认识,为中医药治疗高血压病提供了思路。

### 4. 液相色谱 - 质谱技术在高尿酸血症中的研究及应用

高尿酸血症是机体的嘌呤代谢异常导致的尿酸生成和排泄的异常,患病率、危害大且呈现逐年上升、逐渐年轻化趋势,现主要的治疗方法是促进尿酸排泄和抑制尿酸生成,进一步探究高尿酸血症发病机制、诊治方法是十分有必要的。

#### 4.1. 液相色谱 - 质谱技术在高尿酸血症发病中的研究及应用

张淑丽[19]发现正常组和高尿酸血症组大鼠血清脂质代谢物在甘油磷脂类、甘油酯类和脂肪酸类中存在差异,认为高尿酸血症的发病机制可能与脂肪酸代谢异常相关。另一研究发现高尿酸血症大鼠不但脂肪酸代谢发生了改变,嘌呤代谢、氨基酸代谢、胆汁酸代谢及菌群代谢均发生了变化,并筛选出 14 种与高尿酸血症相关的潜在生物标志物[20]。马文峰[21]发现 6 种质荷比分别为 282.2792、496.3400、280.2632、79.0203、256.2632 及 284.2945 的化合物可能是区分高尿酸血症与健康人的潜在的血浆差异性代谢标志物,为高尿酸血症的发病机制、预测和防治研究奠定了基础。

#### 4.2. 液相色谱 - 质谱技术在高尿酸血症治疗中的研究及应用

卷柏双黄酮提取物能够明显的抑制黄嘌呤氧化酶的活性,对高尿酸血症、痛风性关节炎有一定的治

疗作用,徐晨[22]等人发现卷柏可能通过调节嘌呤代谢、氨基酸代谢、三羧酸循环不但可以降低高尿酸血症大鼠的血尿酸水平,而且对肾脏具有保护作用;张丁懿通发现高尿酸血症大鼠存在多种脂肪酸代谢异常,其中单不饱和脂肪酸在高尿酸血症状态下明显下降,经别嘌醇治疗后较前上升[23];车前子可能通过调节甘油磷脂代谢降低尿酸水平[24];吴燕升等人通过研究发现矢志方不但可以促进尿酸排泄,还可以改善脂质代谢[25]治疗高尿酸血症。泄浊除痹方治疗高尿酸血症可能通过抑制肾脏对尿酸的重吸收、促进尿酸排泄相关,且其作用与方中的总黄酮含量相关[26]。

## 5. 总结与展望

随着人们对液相色谱-质谱技术的认识,其被广泛的应用于各个方面,通过微观方面探讨疾病发病、诊断及治疗机制上的研究有明显优势,色谱质谱联用法利用色谱的分离能力和质谱的高灵敏度实现对标本的深度分析,对代谢性疾病诊疗研究中相关指标的分析有明显优势,能够进一步阐述中医药相关治疗作用机制,能够进一步促进中西医诊疗的发展。

## 参考文献

- [1] 许卫萍. 尿糖与尿微量白蛋白联合检验对糖尿病早期肾损伤的作用分析[J]. 糖尿病新世界, 2020, 23(20): 67-69.
- [2] 专家组中国糖尿病防控专家共识. 中国糖尿病防控专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(1): 12.
- [3] 王天琦, 余琼卫, 冯钰琦. 基于氧化镍沉积硅胶固相萃取与液相色谱-质谱联用技术的 2 型糖尿病血清中咪唑丙酸的检测[J]. 高等学校化学学报, 2020, 41(2): 262-267.
- [4] 胡丹阳, 蒋碧云, 王献, 等. 基于液相色谱-质谱的血清糖蛋白质组定量分析[J]. 质谱学报, 2019, 40(4): 314-324.
- [5] 李志伟, 黄建锋, 文婕, 等. 2 型糖尿病患者血清与粪便的代谢组学研究[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(2): 54-63.
- [6] 陈冰婷, 杨建, 白钰, 等. 2 型糖尿病气阴两虚患者血清胆汁酸代谢物的多元分析研究[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(1): 88-92.
- [7] 舒杨, 张春燕, 蒋涛, 等. 2 型糖尿病患者的氨基酸及酰基肉碱代谢水平分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(10): 1665-1669.
- [8] 王语晴, 郭婉琴, 肖洪彬, 等. 2 型糖尿病中医证候及中药复方的代谢组学研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(6): 962-966.
- [9] 杨雪, 杨婉薇, 徐金娣, 等. 极低热量限制治疗 2 型糖尿病作用机制的代谢组学研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(1): 26-32.
- [10] 张晓霞, 穆静, 杨正飞. 富含  $\alpha$ -亚麻酸的亚麻籽油通过调节肠道菌群和抑制炎症改善大鼠 2 型糖尿病[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 805.
- [11] 周元, 张沐新, 张亚楠, 等. 基于质谱技术的黄芩治疗 2 型糖尿病的粪便代谢组学研究[J]. 质谱学报, 2018, 39(6): 679-686, 638.
- [12] 常晋霞, 刘文虎, 张建成. 刺五加提取物治疗糖尿病小鼠血清 UPLC-MS/MS 代谢组学研究[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(7): 730-737.
- [13] 何百川, 章清华, 薛超, 等. 基于代谢组学对化浊解毒方治疗 2 型糖尿病大鼠的糖脂代谢研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1897-1900.
- [14] 蒋海强, 李运伦, 解君. 基于高效液相色谱-电喷雾-飞行时间质谱联用技术的高血压病血浆代谢组学分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(10): 150-154, 159.
- [15] 蒋海强, 李运伦, 解君. 基于高效液相色谱-飞行时间质谱技术的高血压病肝阳上亢证尿液代谢组学研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(3): 333-337.
- [16] 杨传华, 林家茂, 解君, 等. 高血压病肝阳上亢证、阴阳两虚证代谢物差异研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1204-1207.
- [17] 邹林蓁, 蒋海强, 周洪雷, 等. 黄连在自发性高血压大鼠体内尿液代谢组学的研究[J]. 中医药学报, 2018, 46(4): 13-18.

- 
- [18] 董红彦. 天麻钩藤饮治疗高血压病肝阳上亢证药效物质基础和作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2018.
- [19] 张淑丽, 王怡萍, 杜振霞, 等. 基于 UPC2-/TOF-MS 技术的果糖诱导高尿酸血症大鼠血清脂质代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1135-1139.
- [20] 石拓, 卢存龙, 李龙, 等. 液相色谱-质谱研究高尿酸血症大鼠血清代谢组学[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(3): 337-342.
- [21] 马文峰, 马志刚, 王万山, 等. 基于液相色谱-质谱技术的高尿酸血症血浆代谢组学研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(2): 176-179.
- [22] 徐晨, 陈维佳, 于江洪, 等. 基于液相色谱-质谱的代谢组学方法研究卷柏治疗高尿酸血症大鼠的作用机制[J]. 质谱学报, 2016, 37(5): 440-445.
- [23] 张丁懿, 谭祖教, 吴德鸿, 等. 高尿酸血症大鼠的血清脂肪酸代谢特征及祛浊通痹方干预研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(10): 1144-1149.
- [24] Yang, F., Shi, W., Wang, L., *et al.* (2021) Lipidomics Study of the Therapeutic Mechanism of Plantaginis Semen in Potassium Oxonate-Induced Hyperuricemia Rat. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **21**, Article No. 175.
- [25] 吴燕升, 谢芸, 周剑国, 等. 矢志方对高尿酸血症大鼠尿酸和脂质代谢水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(6): 52-58.
- [26] 刘志刚. 泄浊除痹方治疗高尿酸血症物质基础研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2011.