

# 血管疾病的代谢组学研究进展

陈 凯 景在平 欧阳尧明 周 建

**【摘要】** 血管疾病是一类由血管的器质性或功能性改变引起的临床疾病,应用代谢组学的方法,从代谢角度探索疾病标志物和机制,为血管疾病的研究提供了新的方法。该文就近年来血管疾病的代谢组学研究进展作一综述。

**【关键词】** 代谢组学;血管疾病;代谢产物;标志物

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.04.008

代谢组学是继基因组学、转录组学和蛋白质组学之后系统生物学的又一重要分支。应用高通量检测、多元数据分析等技术,研究生物体在特定病理生理状态下所有小分子量代谢产物,以展现生物体在某些基因修饰或外界环境刺激下的动态代谢应答过程,并从代谢的角度对生物体进行研究<sup>[1-2]</sup>。

血管疾病包括动脉粥样硬化性、功能性、炎症性及肿瘤性血管疾病。代谢组学可以通过研究血管疾病中代谢物的变化<sup>[3]</sup>,综合分析疾病因素以及环境因素的相互作用,帮助寻找诊断或预后的生物标志物,并通过对目标代谢物的深入研究,阐明病理生理机制<sup>[4]</sup>。本文对近年来代谢组学在血管疾病标志物发现及机制研究中的应用进展作一综述。

## 1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是与基因型、环境等多因素相关的复杂性血管疾病。脂质和炎症成分在动脉粥样硬化的发病机制中发挥重要作用<sup>[5-6]</sup>。

Peng 等<sup>[7]</sup>用高胆固醇喂食家兔建立动脉粥样硬化动物模型,并用质子核磁共振(<sup>1</sup>H-NMR)技术检测其血浆代谢物。运用主成分分析法(principal component analysis, PCA)、偏最小二乘判别分析法(partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)以及偏最小二乘正交投影法(orthogonal projection to partial least square, OPLS)等多元分析法处理数据,动脉粥样硬化病变程度则根据冠状动脉和主动脉的病理结果评估。结果显示,血浆中

低密度脂蛋白/极低密度脂蛋白(LDL/VLDL)、谷氨酰胺、磷酸胆碱、N-乙酰糖蛋白、甜菜碱、脯氨酸和酪氨酸等代谢物与动脉粥样硬化病变程度呈正相关;而与高密度脂蛋白(HDL)、不饱和脂类、柠檬酸、葡萄糖和肌酐呈负相关。胆固醇过负荷后引起血脂异常、氧化应激、能量代谢改变和内皮功能障碍,导致早期冠状动脉粥样硬化的发生。在家兔动脉粥样硬化进程的不同阶段(分别在 4 周、8 周和 12 周时),血浆代谢物存在时间依赖性的变化。这提示可通过分析某一时间点的代谢变化来推测动脉粥样硬化进展的严重程度。除血浆外,尿液标本同样可用于检测动脉粥样硬化模型的代谢产物变化<sup>[8]</sup>。与动物实验相比,临床患者受基因、环境等因素影响,代谢物个体差异更大,因此需要的样本量也更多。Chen 等<sup>[9]</sup>用气相色谱-质谱法(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)对 16 例动脉粥样硬化患者与年龄、性别匹配的 28 名健康对照受试者进行代谢组学研究,发现动脉粥样硬化患者血浆中软脂酸盐、硬脂酸盐和亚油酸甘油酯等脂肪酸存在显著变化,证实动脉粥样硬化的发展与脂肪酸代谢直接相关。其中,软脂酸盐通过凋亡和炎症机制对动脉粥样硬化的发展发挥重要作用,可作为动脉粥样硬化临床诊断的生物标志物。

## 2 动脉瘤

动脉瘤是指多因素导致的动脉管壁瘤样扩张,可累及动脉系统的各个部位。其中,主动脉瘤和颅内动脉瘤一旦发生破裂,致死、致残率极高。目前,动脉瘤的诊断主要依据影像学检查,如计算机断层血管成像(CTA)、磁共振血管成像(MRA)及数字减影血管造影(DSA)等。瘤体破裂前患者往往无自觉症状,上述影像学检查昂贵、有创,不适合作为

基金项目:国家自然科学基金(81330034);上海市科技启明星计划(13QA1404700)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院血管外科

通信作者:周 建,Email:xueguanky@163.com

常规筛查手段<sup>[10]</sup>。待患者出现症状时,动脉瘤大多已经破裂或濒于破裂,预后极差。因此,临床亟需更为便捷、可靠的生物标志物。

Ruperez 等<sup>[11]</sup>联用 H-1 NMR 和 GC-MS 对腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)组和正常对照组的血浆进行代谢组学研究,发现两组患者与炎症、代谢综合征相关的多种代谢物存在显著差异。其中,氨基丙二酸与 AAA 主要病理生理机制(氧化应激、蛋白水解)相关,是 AAA 的潜在生物标志物。Ciborowski 等<sup>[12]</sup>用液相色谱-质谱法(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)对大腹主动脉瘤(瘤体直径 $\geq 5$  cm)、小腹主动脉瘤( $3\text{ cm} \leq$ 瘤体直径 $< 5$  cm)和正常对照组的血浆进行比较。结果显示,鞘脂类、溶血磷脂、胆固醇代谢物以及酰基肉毒碱等含量在 3 组中呈明显的阶梯关系。结合既往研究,提示上述代谢物在 AAA 的发生、发展中起重要作用,根据其血浆含量可推测 AAA 的直径及进展程度。一项对未破裂颅内动脉瘤(unruptured intracranial aneurysm, UIA)的代谢组学研究显示,疾病组与对照组血清中 17 种代谢物存在显著差异,涉及尿素循环、三羧酸循环及氨回收等代谢通路。研究者进一步从基因水平验证了 UIA 存在尿素循环的调节异常,血清尿素水平的检测为 UIA 的快速诊断提供了可能性<sup>[13]</sup>。

### 3 血管炎

血管炎是一组表现为血管壁及其周围炎症浸润、损伤坏死的异质性疾病,可导致血管闭塞、渗出、出血等改变,目前缺乏特异性症状、体征及诊断标志物。

Robertson 等<sup>[14]</sup>用选择性磷酸二酯酶 4 抑制剂 CI-1018 在 Wistar 白化大鼠上建立肠系膜动脉血管炎模型,按单次给药剂量、每日给药次数及给药天数分成多个实验组,根据肠系膜动脉病理结果诊断血管炎。发现病变大鼠尿液中酮体升高,三羧酸循环中间产物减少,马尿酸盐、延胡索酸盐、胆碱及氨基乙磺酸等也出现变化。

### 4 血栓性疾病

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是常见的急性血栓性疾病,临床表现非特异,死亡率较高,病理机制未明。Bujak 等<sup>[15]</sup>用大白猪建立急性 PE 模型,比较造模前后血浆代谢产物的变化。发现有差异的代谢物主要涉及低氧条件下的能量代谢以及细胞信号转导,前者包括糖酵解、三羧酸循环的中

间产物及酮体等;后者包括鞘脂类、溶血磷脂类等脂质介质。这些细胞代谢异常可能是急性 PE 的关键病理特征,可导致慢性肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)。研究发现,仅部分急性 PE 患者发展为慢性 PH<sup>[16]</sup>。

### 5 静脉曲张

静脉曲张是先天或后天因素所致的静脉瓣功能不全,影响静脉回流致静脉压过高,并引起相应的症状。临床上,以下肢静脉曲张最为常见。

Anwar 等<sup>[17]</sup>对曲张和非曲张的大隐静脉标本进行代谢组学研究,发现静脉曲张组的肌酸、乳酸及肌醇含量明显高于非曲张组,而三酰甘油较低,可能与静脉曲张病变中血管壁增生肥大、炎症通路异常及厌氧糖酵解等有关。

### 6 结语

对血管疾病生物标志物和发病机制的代谢组学研究已取得一定成果,但也暴露出一些局限。(1)目前 3 种主要检测方法各有优缺点,缺乏可以覆盖所有代谢物的检测方法,因此需要根据代谢产物预期分布范围作取舍;代谢物的正确识别是代谢组学研究中一个极具挑战的工作,关乎全局的成败<sup>[18]</sup>;对总体代谢物数据的分析同样是个难题,不同的分析法可能得出完全不同的结论,并将对疾病的代谢组学分析及解释产生直接影响<sup>[19]</sup>。(2)由于代谢物比基因、蛋白质更易受影响,在研究设计上,诸如样本类型的选择、样本量的确定、标本的规范化采集与处理均可能对研究结果产生直接影响<sup>[20]</sup>。(3)大部分代谢组学研究尚停留在差异代谢物的筛选层面,获得代谢物差异后如何进一步分析、解释,有待研究。

近年新提出的整体系统生物学概念整合了基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学多学科内容,将多个不同水平的数据信息进行综合分析,如将微小 RNA(miRNA)变化与代谢物的差异表达相联系,以验证某些 miRNA 可能通过影响特定代谢通路而导致疾病发生,从而更全面、深入地认识处于生理、病理及动态变化中的生命系统<sup>[21-22]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Gerstl MP, Ruckerbauer DE, Mattanovich D, et al. Metabolomics integrated elementary flux mode analysis in large metabolic networks[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8930.
- [2] Töpfer N, Kleessen S, Nikoloski Z. Integration of metabolomics data into metabolic networks[J]. Front Plant

- Sci, 2015, 6: 49.
- [3] Everett JR. A new paradigm for known metabolite identification in metabolomics/metabolomics; metabolite identification efficiency[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2015, 13: 131-144.
- [4] Zhang A, Sun H, Yan G, et al. Mass spectrometry-based metabolomics; applications to biomarker and metabolic pathway research[J/OL]. Biomed Chromatogr, 2015 [2015-03-04]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bmc.3453/abstract>; jsessionid = AE67F956DF440D5153DF2639B6948284.f04t04. [published online ahead of print Mar 4, 2015].
- [5] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options [J]. Nat Med, 2011, 17 (11): 1410-1422.
- [6] 于佳, 倪唤春, 罗心平. 脂质代谢相关基因多态性与动脉粥样硬化[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(3): 1673-6583.
- [7] Peng JB, Jia HM, Xu T, et al. AH-1 NMR based metabolomics approach to progression of coronary atherosclerosis in a rabbit model[J]. Process Biochemistry, 2011, 46(12): 2240-2247.
- [8] Zhang F, Jia Z, Gao P, et al. Metabonomics study of atherosclerosis rats by ultra fast liquid chromatography coupled with ion trap-time of flight mass spectrometry[J]. Talanta, 2009, 79(3): 836-844.
- [9] Chen X, Liu L, Palacios G, et al. Plasma metabolomics reveals biomarkers of the atherosclerosis[J]. J Sep Sci, 2010, 33(17-18): 2776-2783.
- [10] Moxon JV, Parr A, Emeto TI, et al. Diagnosis and monitoring of abdominal aortic aneurysm; current status and future prospects[J]. Curr Probl Cardiol, 2010, 35(10): 512-548.
- [11] Rupérez FJ, Ramos-Mozo P, Teul J, et al. Metabolomic study of plasma of patients with abdominal aortic aneurysm[J]. Anal Bioanal Chem, 2012, 403(6): 1651-1660.
- [12] Ciborowski M, Teul J, Martin-Ventura JL, et al. Metabolomics with LC-QTOF-MS permits the prediction of disease stage in aortic abdominal aneurysm based on plasma metabolic fingerprint[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31982.
- [13] Ahmed S. Systems biology in unruptured intracranial aneurysm; a metabolomics study in serum for the detection of biomarkers[J]. Metabolomics, 2013, 10(1): 52-62.
- [14] Robertson DG, Reily MD, Albassam M, et al. Metabonomic assessment of vasculitis in rats[J]. Cardiovasc Toxicol, 2001, 1(1): 7-19.
- [15] Bujak R, García-Álvarez A, Rupérez FJ, et al. Metabolomics reveals metabolite changes in acute pulmonary embolism[J]. J Proteome Res, 2014, 13(2): 805-816.
- [16] Dentali F, Donadini M, Gianni M, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism[J]. Thromb Res, 2009, 124(3): 256-258.
- [17] Anwar MA, Shalhoub J, Vorkas PA, et al. In-vitro identification of distinctive metabolic signatures of intact varicose vein tissue via magic angle spinning nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2012, 44(4): 442-450.
- [18] Creek DJ, Dunn WB, Fiehn O, et al. Metabolite identification: are you sure? And how do your peers gauge your confidence? [J]. Metabolomics, 2014, 10(3): 350-353.
- [19] Godzien J, Ciborowski M, Angulo S, et al. From numbers to a biological sense: How the strategy chosen for metabolomics data treatment may affect final results. A practical example based on urine fingerprints obtained by LC-MS [J]. Electrophoresis, 2013, 34(19): 2812-2826.
- [20] Nikolic SB, Sharman JE, Adams MJ, et al. Metabolomics in hypertension[J]. J Hypertens, 2014, 32(6): 1159-1169.
- [21] Raitoharju E, Seppälä I, Oksala N, et al. Blood microRNA profile associates with the levels of serum lipids and metabolites associated with glucose metabolism and insulin resistance and pinpoints pathways underlying metabolic syndrome; the cardiovascular risk in Young Finns Study[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 391(1-2): 41-49.
- [22] Shalhoub J, Sikkil MB, Davies KJ, et al. Systems biology of human atherosclerosis[J]. Vasc Endovascular Surg, 2014, 48(1): 5-17.

(收稿: 2015-02-02 修回: 2015-05-12)

(本文编辑: 孙雯)