

代谢组学在医学研究中不同方面的应用进展

英健民, 邓 鑫(综述), 谭 毅(审校)

基金项目: 广西自然科学基金(编号:桂科自 0832174)

作者单位: 545001 广西, 柳州市中医院针灸科(英健民); 530011 南宁, 广西中医学院附属瑞康医院艾滋病研究中心(邓 鑫)

作者简介: 英健民(1969 -), 男, 大学本科, 学士学位, 主治医师, 研究方向: 针灸临床及基础研究。E-mail: yingjianmin2003@163.com

通讯作者: 邓 鑫(1976 -), 男, 研究生学历, 硕士学位, 在读中医内科学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合防治感染性疾病。E-mail: dx8848@126.com

[摘要] 代谢组学是近几年发展起来的对某一生物或细胞所有低分子量代谢产物进行定性和定量分析的一门新学科, 是系统生物学的重要组成部分。近几年随着代谢组学的快速发展, 其在医学中的应用也日趋广泛。该文就近年代谢组学及其在医学研究中不同方面的应用进展进行综述。

[关键词] 代谢组学; 医学; 进展

[中图分类号] R 364.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)11-1135-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.11.41

Metabonomics in various aspects of medical research YING Jian-min, DENG Xin, TAN Yi. Department of Acupuncture and Moxibustion, TCM Hospital of Liuzhou City, Guangxi 545001, China

[Abstract] Metabonomics which is an important component of systemic biology is a newly developed subject which analyzes small-molecule metabolite profiles of a certain creature or cell qualitatively and quantitatively. In recent years, the application of metabonomics in medicine has gradually become more and more extensive with its rapid development. In this article, we try to summarize the application of metabonomics in various aspects of medical research in recent years.

[Key words] Metabonomics; Medicine; Progress

代谢组学 (metabonomics/metabolomics) 是继基因组学、转录组学和蛋白质组学之后, 基于对基因组学和蛋白质组学的补充而新近发展起来的一门学科, 是系统生物学的重要组成部分^[1]。代谢组学研究经过短短几年的发展, 方法日趋成熟, 其应用领域已涉及生命科学、医学、药学、营养与植物学、环境科学等诸多方面, 并展现出了巨大的应用潜力。本文主要对代谢组学技术在医学中的各个方面应用进行综述。

1 在消化系统方面的应用

肝脏作为体内新陈代谢的中心站, 有 500 种以上的化学反应在肝脏中发生。鉴于肝脏在代谢过程中的重要作用, 代谢组学研究起步伊始, 就在肝病领域进行了大量研究。Saxena 等应用核磁对缺血性猪肝衰竭动物模型代谢组检测, 发现胆碱、谷氨酸盐、NAG、TMAO, 生物人工肝治疗对胆碱、TMAO 有显著的作用^[2]。病毒性肝炎引起的肝衰竭代谢组学发现, 代谢谱可诊断肝衰竭病情^[3]。Yang 等以液相色谱-质谱联用 (HPLC/MS) 技术为平台建立起原发性肝癌与肝炎、肝硬化鉴别诊断的代谢组学方法, 应用反相高效液相色谱法采集尿中代谢物组色谱图, 并行多元分析, 结果表明该方法可较好鉴别诊断肝癌与肝硬化、肝炎, 诊断准确率为肝癌 83%、肝硬

化 88.9%, 并最终确定了 8 种成分在 3 种不同肝病间可能存在较大差异, 为后续研究提供重要线索^[4]。动物试验也发现, NMR 技术有助于肝硬化的诊断^[5]。在肠道研究方面, 临床难鉴别的炎症性肠病和 Crohn 病可应用代谢组学方法进行鉴别诊断^[6]。肠道微生态因与机体的相互作用无法通过活体检测, 应用尿液等生理体液进行代谢组研究, 可反应肠道微生态的变化^[7]。无论是在基础还是临床方面, 代谢组学技术已在消化系统疾病研究方面广泛开展^[8]。

2 在循环系统方面的应用

动脉粥样硬化的传统诊断主要是通过血管造影而完成, 该方法有较高的介入性, 不仅昂贵而且伴随有不良反应, 甚至有一定的危险性。Brindle 等利用血浆代谢谱对冠心病患者进行诊断, 可对疾病的严重程度进行判断。通过回归分析, 还发现了 VLDL、LDL、HDL 和胆碱等是导致病情发展的主要因素, 他还对高血压病进行了代谢组学分析, 对收缩压进行分组, 应用模式识别软件可对正常或者高血压患者进行区分, 这对传统的只能测量血压才能得知血压的方法是一种很大的进步^[9]。Beger 采用对先天性心脏病手术后的尿进行代谢组分析, 认为 HVA-SO4 是一个敏感的预测术后急性肾

损伤的指标^[10]。

3 在神经系统方面的应用

Dunne 等进行了脑动脉瘤破裂引起的蛛网膜下腔出血并发血管痉挛中脑脊液代谢产物的研究,用主成分分析(PCA)后发现血管痉挛与乳酸盐、葡萄糖和谷氨酰胺密切相关^[11]。Viant 等应用 NMR 方法对外伤性脑损伤大鼠模型早期代谢紊乱的代谢产物进行研究,结果发现脑损伤模型的脑组织中代谢产物有显著的改变,但在血浆中变化不明显^[12]。Coen 等对细菌性、真菌性和病毒性脑膜炎患者的脑脊液进行 NMR 分析,结合 PCA 数据建模,发现代谢组学方法可将不同病因的脑膜炎分组,这种诊断能力比常规的脑脊液检查更加灵敏,并能检测治疗的疗效^[13]。

4 在内分泌系统方面的应用

Slim 等用 NMR 技术对磷脂质病进行代谢组学研究,发现磷脂质病早期动物模型尿中 PAG 的增加,胆汁酸和肌酸的生成和排泄都增加^[14]。McGowan 等 NMR 对患有胰岛素依赖型糖尿病孕妇的妊娠晚期羊水和正常孕妇同期羊水,通过对谱图中的代谢产物进行定性和定量分析,发现糖尿病患者除了加压素和柠檬酸盐外,其他定量的代谢产物都较对照组低,尤其是葡萄糖减少更加明显,这种不正常的低血糖水平使病人易发感染^[15]。代谢组学研究还在类风湿性关节炎、风湿性关节炎等内分泌疾病中得到广泛应用^[16]。Zhang 等采用代谢组技术发现糖尿病、糖尿病肾病患者和正常人之间亮氨酸、二氢鞘氨醇等有显著差异,对糖尿病的诊断和治疗都具有重要意义^[17]。Makinen 认为代谢组数据可以预测糖尿病并发症的发生以及对病情的预测^[18]。

5 在泌尿系统方面的应用

Rantalainen 等对人前列腺癌进行蛋白质组学和代谢组学实验,通过组学的交叉,更容易发现生物标志物^[19]。Serkova 等对肾移植后缺血再灌注进行了代谢组学研究,通过代谢谱和血清肌酐清除率的比较,氧化三甲胺(TMAO)与肾脏损伤相关,而且能反映损伤的严重程度^[20]。Bairaktari 等调查了 35 例患有不同严重程度和不同病因的阻塞性黄疸病人,用 NMR 检测了他们的尿液,特征性检测。肾损伤的小分子量的内源性代谢产物,发现柠檬酸盐和马尿酸盐水平降低,3-羟基丁酸乙酯和醋酸盐水平增加^[21]。BaVerel 等 ¹³C-NMR、放射和酶学的方法以及适当的数学模式对酶底物和药物的代谢进行定性和定量研究,总结了 ¹³C-NMR 和数学模式对代谢途径的影响。此外,包括慢性肾功能衰竭、肾小球肾炎、多囊肾、肾移植预后判定等都有研究。这些研究主要集中于应用 NMR 技术,比较尿液及血液中的代谢物组成与变化情况,可界定疾病状态和性质^[22]。

6 在肿瘤系统方面的应用

癌症是世界最难以攻克的疑难杂症之一,所以能早期发现、早期预防、早期治疗是治疗癌症的最有效方法。Beckonert 等用 NMR 方法观测了乳腺癌组织中代谢产物的改变^[23]。通过对组织不同代谢谱图的分析,可以区分不同恶性程度的乳腺肿瘤组织和健康的乳腺组织。Chen 等采用 LC/MS 技术

发现正常人和肝癌患者当中,尿中精氨酸、丙氨酸、天冬氨酸等有显著差异,有可能为肝癌的早期诊断提供依据^[24]。Gao 等人采用 NMR 技术发现了正常人、肝硬化和肝癌患者血清中不饱和脂肪酸有显著差异,NMR 可能为肝癌诊断提供一种简单、方便的血清早期诊断方法^[25]。

7 在营养学方面的应用

代谢组学的方法可以帮助识别和常量营养物的最终摄入效应密切相关的代谢物,并且有助于定义各种常量营养物的正常摄入范围。从长远来看,代谢组学的研究可以帮助理解当单一的养分(如氨基酸等)摄入过多或者过少时整个机体的新陈代谢会发生怎样的改变^[26]。Solanky 等对进食含有(结合态或非结合态)大豆异黄酮的食物的女性的尿液进行了检测。结果发现,由于大豆异黄酮的摄入,导致了尿液中的氧化三甲胺明显升高^[27]。显示出基于 NMR 的代谢组学能够给出复杂生物体系对饮食改变的精细生化响应。Wang 等对持续饮用欧洲黄菊的志愿者的尿液进行了分析,通过正交信号校正的模式识别方法排除了性别、饮食的影响,提取出了仅仅和此花摄入有关的代谢信息。结果表明由于菊花的抗氧化作用导致了尿液中的肌酸酐的下降^[28]。

8 在中医药研究方面的应用

代谢组在中医药现代化过程中起到重要的作用^[29]。中医学是生命科学的一个组成部分,是一个复杂的巨系统,“整体观”、“动态观”、“辨证观”是中医理论的特色,与系统生物医学的研究思路不谋而合。中医药整体化研究的核心问题是要通过中医药理论和现代科技相结合,研究揭示中药(扰动体系)与机体(应答体系)两个复杂系统之间相互作用的规律。目前,代谢组学主要应用在中医证候本质、中药作用机理、中药整体药效评价和安全性评价、中药质量控制等方面^[30]。

9 展望

虽然代谢组学研究已经得到了长足的发展,但作为一种新兴技术,还面临着方法学和应用两方面的挑战。从方法学的角度讲,无论是现有的分析仪器和分析技术还是数据处理和挖掘方法都需要进一步发展。目前的代谢组学研究,一方面,在分析检测 and 数据分析技术方面都对相关的专业技术和经验有很强的依赖性;另一方面,其目的是要回答生物学问题。因此,学科交叉是代谢组学进一步发展的方向。而代谢组检测、代谢物定性、数据分析挖掘,甚至代谢途径分析的自动化和高效率可视化是代谢组学的根本前途。从代谢组检测分析角度看,生物体系的复杂性决定了生物体液以及生物组织代谢物组成的复杂性,这是对分析方法的分辨率和通量以及物质归属和精确定量的巨大挑战;代谢组中各代谢物的浓度差异巨大,对现有方法的检测灵敏度和动态范围构成挑战;虽然科研工作者已经得到了大量与重要生理病理变化或基因变异等有关的标志性代谢物,但是建立用于临床的可预测性诊断专家系统从而实现诊断常规化,又是一重要挑战;尽管代谢组学的应用领域已经涉及到功能基因组学、营养学、病理学、药理学、毒理学、植物学、微生物学、系统生物学

等诸多领域,但是在某些领域的应用还面临进一步深入和发展的挑战。挑战本身就伴随着机遇,所以上述挑战也恰恰是代谢组学未来发展的几个重要方向或者机遇。相信随着代谢组学应用的广度和深度的不断增加、代谢组研究方法的不断完善和优化,其优越性会得到进一步的认识和发挥,这也必将为人类更高效、准确地评价药物的安全性、更全面地认知疾病过程,甚至于指导人类的营养健康、监测环境等提供一种有力的手段。

参考文献

- Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: Metabonomics[J]. *Nature*, 2008, 455(7216):1054-1056.
- Saxena V, Gupta A, Nagana Gowda GA, et al. ¹H NMR spectroscopy for the prediction of therapeutic outcome in patients with fulminant hepatic failure[J]. *NMR Biomed*, 2006, 19(5):521-526.
- Yu K, Sheng G, Sheng J, et al. A metabonomic investigation on the biochemical perturbation in liver failure patients caused by hepatitis B virus[J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(7):2413-2419.
- Yang J, G Xu, Y Zheng, et al. Diagnosis of liver cancer using HPLC-Based metabonomics avoiding false-positive result from hepatitis and hepatocirrhosis diseases[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2004, 813(1-2):59-65.
- Constantinou MA, Theocharis SE, Mikros E. Application of metabonomics on an experimental model of fibrosis and cirrhosis induced by thioacetamide in rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 218(1):11-19.
- Marchesi JR, Holmes E, Khan F, et al. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease[J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(2):546-651.
- Rohde CM, Wells DF, Robosky LC, et al. Metabonomic evaluation of Schaedler altered microflora rats[J]. *Chem Res Toxicol*, 2007, 20(10):1388-1392.
- Bjerrum JT, Nielsen OH, Wang YL, et al. Technology insight: metabonomics in gastroenterology-basic principles and potential clinical applications[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2008, 5(6):332-343.
- Brindle JT, Nicholson JK, Schofield PM, et al. Application of chemometrics to ¹H NMR spectroscopic data to investigate a relationship between human serum metabolic profiles and hypertension[J]. *Analyst*, 2003, 128(1):32-36.
- Beger RD, Holland RD, Sun J, et al. Metabonomics of acute kidney injury in children after cardiac surgery[J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(6):977-984.
- Dunne VG, Bhattachayya S, Besser M, et al. Metabolites from cerebrospinal fluid in aneurysmal subarachnoid haemorrhage correlate with vasospasm and clinical outcome: a pattern-recognition ¹H NMR study[J]. *NMR Biomed*, 2005, 18(1):24-33.
- Viant MR, Lyeth BG, Miller MG, et al. An NMR metabolomic investigation of early metabolic disturbances following traumatic brain injury in a mammalian model[J]. *NMR Biomed*, 2005, 18(8):507-516.
- Coen M, O'Sullivan M, Bubba WA, et al. Proton nuclear magnetic resonance-based metabonomics for rapid diagnosis of meningitis and ventriculitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(11):1582-1590.
- Slim RM, Robertson DG, Albassam M, et al. Effect of dexamethasone on the metabonomics profile associated with phosphodiesterase inhibitor-induced vascular lesions in rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2002, 183(2):108-109.
- McGowan PE, Lawrie WC, Reglinski J, et al. ¹H NMR as a non-invasive probe of amniotic fluid in insulin dependent diabetes mellitus[J]. *J Perinat Med*, 1999, 27(5):404-408.
- Weljie AM, Dowlatabadi R, Miller BJ, et al. An inflammatory arthritis-associated metabolite biomarker pattern revealed by ¹H NMR spectroscopy[J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(9):3456-3464.
- Zhang J, Yan L, Chen W, et al. Metabonomics research of diabetic nephropathy and type 2 diabetes mellitus based on UPLC-oeTOF-MS system[J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 650(1):16-22.
- Makinen VP, Soininen P, Forsblom C, et al. ¹H NMR metabonomics approach to the disease continuum of diabetic complications and premature death[J]. *Mol Syst Biol*, 2008, 4:167.
- Rantalainen M, Cloarec O, Beckonert O, et al. Statistically integrated metabonomic-proteomic studies on a human prostate cancer xenograft model in mice[J]. *J Proteome Res*, 2006, 5(10):2642-2655.
- Serkova N, Fuller TF, Klawitter J, et al. H-NMR-based metabolic signatures of mild and severe ischemia/reperfusion injury in rat kidney transplants[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(3):1142-1151.
- Bairaktari E, Liamis G, Tsolas O, et al. Partially reversible renal tubular damage in patients with obstructive jaundice[J]. *Hepatology*, 2001, 33(6):1365-1369.
- Baverel G, Conjard A, Chauvin MF, et al. Carbon 13 NMR spectroscopy: a powerful tool for studying renal metabolism[J]. *Biochimie*, 2003, 85(9):863-871.
- Beckonert O, Monnerjahn J, Bonk U, et al. Visualizing metabolic changes in breast-cancer tissue using ¹H-NMR spectroscopy and self-organizing maps[J]. *NMR Biomed*, 2003, 16(1):1-11.
- Chen J, Wang W, LV S, et al. Metabonomics study of liver cancer based on ultra performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with HILIC and RPLC separations[J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 650(1):3-9.
- Gao H, Lu Q, Liu X, et al. Application of ¹H NMR-based metabonomics in the study of metabolic profiling of human hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(4):782-785.
- Rezzi S, Ramadan Z, Fay LB, et al. Nutritional metabonomics: applications and perspectives[J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(2):513-525.
- Solanky KS, Bailey NJ, Beckwith-Hall BM, et al. Biofluid ¹H NMR-based metabonomic techniques in nutrition research metabolic effects of dietary isoflavones in humans[J]. *J Nutr Biochem*, 2005, 16(4):236-244.
- Wang Y, Tang H, Nicholson JK, et al. A metabonomic strategy for the detection of the metabolic effects of chamomile(*Matricaria recutita* L.) ingestion[J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(2):191-196.
- Zhu C, Hu P, Liang QL, et al. Integration of metabonomics technology

and its application in modernization of traditional Chinese medicine

2008,6(2):81.

[J]. Yao xue Xue Bao, 2008, 43(7):683-689.

[收稿日期 2010-06-11][本文编辑 谭毅 黄晓红]

30 刘昌孝. 方兴未艾的中药代谢组学研究[J]. 中国天然药物,

新进展综述

血管内超声在冠脉介入中的应用进展

刘 伶(综述), 林英忠(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院心血管内科

作者简介: 刘 伶(1968-), 女, 研究生学历, 硕士学位, 副主任医师, 研究方向: 冠心病及介入。E-mail: gxlou@126.com

通讯作者: 林英忠(1960-), 男, 研究生学历, 硕士学位, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 冠心病及介入。E-mail: yingzhonglin@ sina.com.cn

[摘要] 冠脉造影是诊断及治疗冠心病最有价值的方法。由于冠状动脉解剖结构的特殊性及其冠脉病变的多样性, 冠脉造影检查对于冠脉病变的评估已不足以满足临床需要, 随着冠脉支架植入技术的发展及成熟, 随之出现支架贴壁不良及支架内血栓形成, 使患者再次面临急性心血管事件风险概率增加。因此, 在冠脉造影中应用血管内超声检查已成为冠脉介入手术的热点, 其能充分评估冠脉管壁、管腔及病变性质, 有利于病情的充分评估及支架选择、支架释放的应用。该文就血管内超声在冠脉介入手术中的临床应用进行综述。

[关键词] 冠心病; 冠脉内介入治疗; 血管内超声

[中图分类号] R 541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)11-1138-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.11.42

Application of intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention LIU Ling, LIN Ying-zhong.

Department of Cardiology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Coronary angiography is the most valuable method in the diagnosis and treatment of coronary heart disease. For the special structure of the coronary artery anatomy and the diversity of coronary artery lesion, coronary angiography for the assessment for coronary artery disease has been insufficient to meet clinical needs, besides, with the development of coronary stent technology, the emergence of poor adherence of the stent and stent thrombosis increases, the patients will suffer from major cardiovascular events. Therefore, the application of intravascular ultrasound in coronary interventional procedures has become a hot spot. The intravascular ultrasound applied in coronary interventional procedures are reviewed in this article.

[Key words] Coronary artery disease; Percutaneous coronary intervention; Intravascular ultrasound

血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)技术诞生于20世纪90年代,它通过安装在心导管顶端的超声探头,实时显示血管的截面图像,进而分析血管壁的厚度、弹性,测量管腔大小及形态,甚至可以辨认钙化、纤维化和脂质池等病变。既往认为冠脉造影是诊断冠状动脉病变最有价值的一线工具,是用于指导冠脉介入治疗的主要方法,而随着血管内超声技术的发明,其凭借具有良好的血管穿透能力可发现冠脉造影不能显示的血管早期病变,并能定性及定量分析冠状动脉病变及显示硬化斑块的组织学特征,因此,冠状动脉IVUS技术是目前在形态学方面诊断冠状动脉病变最理想的方法,是精确定量冠状动脉粥样硬化斑块的金标准^[1],可以指导冠状动脉内支架植入,并评估支架贴壁是否良好及有无支架内

狭窄的情况,极大的提高了冠状动脉介入诊断及治疗的临床实用性。本文就血管内超声技术在冠脉介入中的应用进展做一综述。

1 血管内超声评价冠状动脉临界病变

冠脉造影(CAG)显示冠状动脉狭窄>50%,结合患者的临床特征可诊断冠心病,而动脉粥样硬化早期,冠状动脉会出现代偿性扩大,因此,冠脉造影显示冠状动脉狭窄在50%~70%的患者是否该行支架治疗尚未有统一的指导意见,应用IVUS对此类病变进行评估,从而指导临床治疗手段的选择有很高的价值。研究表明,冠状动脉狭窄程度与冠状动脉血流储备分数有良好的相关性,冠状动脉中度狭窄患者的冠状动脉血流储备分数降低,表明此类冠状动脉不仅出现解剖