

代谢组学在高血压研究中的应用

陈帅, 韦姗姗*, 贾勇, 陈文慧, 陆登成
(云南中医药大学, 昆明 650500)

[摘要] 高血压是一种最常见的慢性病,是多种心、脑血管疾病的重要危险因素。由于其多基因、多因素及异质性的特征,病理机制尚未完全阐明,也未收到令人完全满意的疗效。代谢组学以整体的视角对生物体的代谢网络变化进行研究,并将代谢物与生物过程关联起来,揭示机体变化。近年来,研究者们将代谢组学方法运用于高血压的研究,分别从发病机制、潜在生物标志物、生活方式干预的影响、降压药物起效机制等方面,以人或动物的血液、尿液或组织中代谢产物为研究对象,运用非靶向或靶向的思路开展研究。肠道菌群、氧化应激、脂肪酸、氨基酸等代谢通路成为新的关注点,由此发现的代谢物(组)有可能作为潜在的生物标志物,进一步成为高血压早期诊断的依据以及治疗的靶点。此外,中医药无论在辨证或者治疗上都是一个整体复杂系统,代谢组学与之十分契合,中医药工作者也将该方法运用于高血压中医辨证分型的生物学基础及降压中药作用机制的阐明。不同证型之间代谢物组有明显差异,中药治疗可以在很大程度上恢复高血压带来的代谢物扰动,这很可能是中药降压的药理途径之一。近年来高血压代谢组学研究已取得诸多进展,但在数据分析与整合(不同研究之间、不同组学之间)及因果关系的探讨等方面仍面临挑战。

[关键词] 代谢组学; 高血压; 发病机制; 中医证型; 药理机制

[中图分类号] R2-0;R289;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)02-0210-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200240

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191008.1801.005.html>

[网络出版时间] 2019-10-09 09:33

Overview of Metabolomics in Research of Hypertension

CHEN Shuai, WEI Shan-shan*, JIA Yong, CHEN Wen-hui, LU Deng-cheng
(Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

[Abstract] Hypertension is one of the most common chronic diseases, also an important risk factor for a series of cardio-and cerebra-vascular diseases. Due to its polygenic, multi-factorial nature and heterogeneity, the underlying cause has not been fully elucidated, satisfied therapeutic effect hasn't been totally achieved either. Metabolomics is used to evaluate metabolic changes of organisms from a holistic perspective, associating with biological processes to reveal the whole situation of the body. In recent years, researchers have used metabolomics to study the pathogenesis of hypertension, potential biomarkers, effects of lifestyle interventions, and mechanisms of antihypertensive drugs. Targeted or untargeted ways are applied to study metabolites from blood, urine, or tissues of human or animals. Metabolic pathways of gut microflora, oxidative stress, fatty acids, and amino acids have drawn more attention, and the discovered metabolites may become potential biomarkers, further the diagnostic biomarkers and treatment targets. In addition, traditional Chinese medicine (TCM) is an integrated complex system in syndrome diagnosis and treatment, and metabolomics coincides well with the concepts of it. TCM researchers also use this method to study the biological basis of syndromes in hypertension and the mechanism of antihypertensive Chinese medicine. There are significant differences in the metabolites between different

[收稿日期] 20190629(005)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81703964);云南省应用基础研究计划面上项目(2018FB142)

[第一作者] 陈帅,在读硕士,从事证候的现代生物学基础研究,E-mail:1522327277@qq.com

[通信作者] *韦姗姗,博士,讲师,从事证候的现代生物学基础研究,E-mail:weiss814@163.com

syndromes. TCM treatments can restore the metabolite disturbance caused by high pressure, which is probably one of the pharmacological pathways of antihypertensive Chinese medicine. Metabolomic studies in hypertension have achieved great progress, but there are still challenges in data analysis, integration with other metabolomic studies and other omic studies and causal relationship in further study.

[Key words] metabolomics; hypertension; pathogenesis; syndromes; pharmacological mechanism

高血压是一种最常见的慢性病,是多种心、脑血管疾病的重要病因和危险因素。长期高血压会影响心、脑、肾等重要器官的结构和功能,引发脑卒中、心肌梗死、心力衰竭及慢性肾脏病等严重后果。2015 年的全球疾病负担报告显示,高血压在所有危险因素中仍位列第 1 位^[1]。高血压绝大部分来源于高血压病即原发性高血压(EH),高血压病是遗传易感性与环境因素相互作用的结果,但具体通过什么途径升高血压,至今尚无完善统一的认识。

近年来,系统生物学作为研究生物系统中所有组分及他们之间的相互关系的新思维、新方法逐步被运用到医学研究中。代谢组学作为系统生物学的重要组成部分,通过对生物体体液或组织中的代谢物进行检测、确定、定量和分类,并将代谢物与生物过程关联起来^[2]。由于代谢组学能够表征继基因, mRNA 及蛋白等层面一系列生物学过程后的代谢产物的扰动,因此他能够提供一个独特的视角来揭示机体生命活动“正在发生什么”。

早从 20 世纪 40 年代开始,医学家们就观察到血液、尿液或组织中代谢产物的扰动和高血压具有关联性,与正常人群相较,高血压人群的脂肪酸、氨基酸、神经递质等多条代谢通路上的若干代谢物水平具有差异。不仅在已发生的高血压患者观察到此现象,而且在临床血压测量方式检测到血压异常以前,机体内的代谢物质就已发生变化^[3]。因此,对代谢物扰动的揭示不仅有利于高血压病理机制的进一步阐明,而且可能对高血压的早期诊断和治疗也有益处。近年来,研究者们分别从高血压发病机制、生活方式对血压的影响、降压药物起效机制等方面运用代谢组学进行研究。此外,中医药工作者也将该技术运用于高血压的辨证分型。目前主要采用非靶向或靶向的研究思路。非靶向代谢组学可较为全面地了解机体代谢产物的全貌(非靶向检测结果海量,至今无完备的代谢产物数据库,对代谢物快速、准确的定性仍然存在一定困难),可了解代谢物变化的大体趋势,对于研究高血压发病机制或药物起效机制涉及通路具有优势,但不能准确定量某个代谢物的绝对含量。靶向代谢组学是选择某些特定

代谢产物进行检测,可准确定量,对于理解代谢产物与血压升高或降低的因果联系有所帮助。

1 高血压发病机制的研究

目前高血压的发病机制已阐明与肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经系统、钙通道等相关,针对这些靶点的降血压药使用广泛,但仍有部分患者无法达到良好的降压目标,说明高血压机制的复杂性以及个体之间的异质性^[4]。运用代谢组学方法有望发现新的潜在的病理通路。这类研究大多选取临床原发性高血压患者与健康对照者作为研究对象,采集他们的血液或尿液,进行代谢组学分析。如 Menni 等^[5]对比了来自 TwinsUK 研究中的 3 980 位女性受试者的 280 种代谢产物和血压以及全因死亡率的关系,发现十六烷基二酸(脂肪酸 ω 氧化的代谢产物, ω 氧化水平的增加与肥胖、糖尿病和长期饮酒相关)是唯一与血压和全因死亡率均呈现一致相关性的代谢产物,于是他们设计了动物实验来进一步证实此相关性,发现给予动物十六烷基二酸 4 周后导致动物血压升高。这个研究可能发现高血压的一个新的通路,有助于理解脂代谢和高血压的关系。其他一些研究说明高血压和慢性炎症、氧化应激、脂肪酸代谢通路以及氨基酸代谢通路等的关系,见表 1。

特别地,肠道菌群代谢产物对血压的影响是目前代谢组研究的热点问题。已有研究表明,高血压前期人群和高血压患者的肠道微生物均与正常人群有显著差异^[6]。代谢物是肠道微生物影响血压的重要方式之一。如短链脂肪酸(肠道菌群是其唯一来源,可结合肾脏、心脏、血管等靶器官的嗅觉感受器受体 78 和 G 蛋白偶联受体 41 来调节血压^[7])、氧化三甲胺(由肠道菌群消化胆碱或三甲胺结构的物质产生,可增强血管紧张素 II 的升压作用^[8])。

在高血压出现临床症状之前,病理过程就已在进行。研究者们希望发现一个或一组生物标志物能够代表高血压进程的前期阶段。代谢组学也可帮助寻找标志性的生物标志物,有利于高血压病的早诊断、早预防。其中样本量较大、观察时间较长的前瞻性研究为欧洲癌症和营养前瞻性-波茨坦研究

表 1 高血压发病机制代谢组学研究

Table 1 Metabolomic study in pathogenesis of hypertension

研究对象	样品	分析方法	差异性代谢物	涉及通路	参考文献
69 名 RH (难治性高血压) 患者/ 81 名非 RH 患者	血浆	液相色谱-电喷雾-四极杆飞行时间串联质谱法 (LC-ESI-TOF/MS)	辛酸, 鸟氨酸, 苯丙氨酸, 尿酸, 癸酰胺, 氧壬酸, 5-羟基吡啶乙酸, 十二烷酰胺, 苯丙氨酸等	脂肪酸代谢通路, 氨基酸代谢通路, 嘌呤代谢通路	[9]
75 名 EH 患者/ 75 名健康对照者	尿液	超高效液相色谱-四极杆高分辨飞行时间串联质谱法 (UPLC-Q-TOF/MS)	褪黑素, 皮酮四醇, L-蛋氨酸, 3,4-二羟基苯乙二醇, 丁酸, 5-羟基吡啶乙酸, 酪氨酸, 5-羟基己酸, 11-羟基雄甾酮, 2-氨基辛酸	氨基酸代谢通路, 脂肪酸代谢通路, 氧化应激和甾体激素合成代谢通路	[10]
62 名 EH 患者/ 64 名健康对照者	血浆	质谱法 (MS)	甘氨酸, 鸟氨酸, 鸟氨酸/瓜氨酸, 长链酰基肉碱	氨基酸代谢通路, 脂肪酸代谢通路	[11]
243 名 EH 患者/ 296 名健康对照者	血清	气相色谱-质谱联用 (GC/MS), 超高效液相色谱-质谱联用 (UPLC/MS)	十六烷酸, 甘油, 十六碳烯酸, 十四烷酸, 乙酰肉碱, 十二烷肉碱, 棕榈酸胺等	脂肪酸代谢通路, 乙酰胆碱代谢通路, 甘油磷脂代谢通路	[12]
64 名 EH 患者/ 59 名健康对照者	血清	核磁共振 (NMR)	丙氨酸, 精氨酸, 蛋氨酸, 丙酮酸, 腺嘌呤, 尿嘧啶	氨基酸代谢通路, 戊糖酸途径, 甲硫氨酸循环, cAMP 信号通路	[13]
113 名 EH 患者/ 15 名健康对照者	血浆	多反应监测扫描模式-质谱法 (MRM-MS)	油酸, 肌醇	脂肪酸代谢通路, 肌醇代谢通路	[14]
135 名 EH 患者/ 981 名健康对照者	血清	MS	丝氨酸, 甘氨酸, 酰基卵磷脂 C42:4 和 C44:3, 二酰基卵磷脂 C38:4 和 C38:3	氨基酸代谢通路, 脂肪酸代谢通路	[15]
20EH 名患者/ 20 名健康对照者	血浆	GC-MS	富马酸盐, 腺嘌呤, 甘油, 焦磷酸盐, 甘氨酸, 胱氨酸, 赖氨酸, 色氨酸	氨基酸代谢通路, cAMP 信号通路, 脂肪酸代谢通路	[16]
12 名 EH 患者/ 13 名健康对照者 (黑人)	尿液	液相色谱-质谱联用 (LC-MS), GC-MS	乳酸, 富马酸, 4-羟基苯基乳酸, 2-羟基异戊酸, 甲基尿酸, 3-OH-癸二酸, 2-OH-异戊酸, 甲基鸟苷等	氨基酸代谢通路, 嘌呤代谢通路	[17]
157 名 EH 患者/ 99 名健康对照者	血清	核磁共振 (NMR)	缬氨酸, 丙氨酸, 吡罗拉酸, 对羟基苯丙氨酸, 甲基组氨酸, 乳酸, 低密度脂蛋白, 丙酮等	氨基酸代谢通路	[18]
53 名高血压前期患者/ 53 名健康对照	血浆	超高效液相色谱-质谱联用 (UPLC/MS)	溶血磷脂酰胆碱, LP-磷脂酶 A ₂ , 氧化低密度脂蛋白, 白细胞介素 (IL)-6, 8-前列腺素 2 α 亮氨酸, 苯丙氨酸, 色氨酸	氧化应激通路, 氨基酸代谢通路, 脂肪酸代谢通路	[19]
3 980 名英国女性	血浆	-	十六烷二酸	脂肪酸代谢通路	[5]

(EPIC-Potsdam)。Dietrich 等^[15]在 EPIC-Potsdam 研究中选取了在研究开始时没有高血压病个体, 平均观察期为 10 年, 对比在观察期内发生高血压病的 135 例个体和未发展出高血压病的 981 例个体的血液代谢产物, 发现丝氨酸、甘氨酸、酰基卵磷脂 C42:4 和 C44:3 与高血压发病率呈负相关, 即以上的代谢产物在观察对象的血液中浓度越高, 他们 10 年内患高血压病的概率则越低。而二酰基卵磷脂 C38:4 和 C38:3 则与此相反。另外还有一些小样本的研究, 如 Ameta 等^[20]通过对比早期高血压和

正常人群的血浆代谢产物后发现, 丙氨酸、精氨酸、蛋氨酸、丙酮酸、腺嘌呤、尿嘧啶的组合可以从正常人群中区分 99% 的高血压患者。

2 生活方式干预的研究

生活方式如盐与酒精的摄入量、运动习惯、慢性应激事件等已被证实与血压密切相关。2005 ~ 2008 年实行的横断面研究 INTERMAP 研究^[21-22]囊括了来自美国、中国、日本、英国的 4 630 个研究对象 (年龄 40 ~ 59 岁)。这个研究观察了这些对象在不同饮食条件下血压的变化, 并且采集了 2 次 24 h 尿液

进行非靶向的代谢组学分析。研究结果发现了 4 个代谢产物与血压相关性较高,其中丙氨酸(相比食用蔬菜的人群,在食用肉类为主的人群中更高)与收缩压/舒张压正相关,甲酸盐(肠道菌群消化纤维素的副产物)和马尿酸(由肝脏的甘氨酸和肠道菌群消化植物产生的苯酸类物质缩合而成)则成负相关。这个研究从代谢的角度说明了摄入食物与血压的关系。

其他还有针对心脏健康最佳营养素摄入(OmniHeart)研究,DASH-盐饮食^[23-24]以及地中海饮食^[25]的代谢组学研究。如 OmniHeart 饮食研究采用随机交叉设计,分别给予高血压前期或 1 期患者 6 周富含碳水化合物或蛋白质或单一不饱和脂肪酸的饮食,发现患者的血压与 6 种尿液代谢产物相关,与饮食相关的脯氨酸-甜菜碱和肉毒碱,与大肠菌群代谢产物相关的马尿酸盐,4-甲基苯硫酸盐,苯乙酰谷胺酰胺,N-甲基-2-吡啶酮-5-甲酰胺^[26]。另外一个针对 DASH-盐饮食的靶向代谢组学分析发现 β -氨基异丁酸这个代谢产物与血压呈负相关,并且验证了 β -氨基异丁酸对于盐敏感性 Dahl 大鼠的降压作用^[27]。

3 中医辨证分型的研究

中医的整体观与代谢组学研究整体代谢物的思想不谋而合,因此,中医研究者们也逐渐地采用代谢组学方法来进行证候的生物学基础的研究,期望找到证候客观化、标准化的现代科学依据,见表 2。高血压病的中医证型大致可以分为肝阳上亢、阴阳两虚、阴虚阳亢、痰湿壅盛等。蒋海强等^[28]在高血压病肝阳上亢证患者与正常人的尿液代谢组学分析中发现,高血压病肝阳上亢证可能与磷脂代谢、脂肪酸代谢和花生四烯酸代谢的异常有关。杨传华等^[29]比较高血压肝阳上亢证和阴阳两虚证发现,从代谢物的扰动上能明显区分这两种证型:肝阳上亢证中神经酰胺、白三烯、雌二醇、葡萄糖神经酰胺相对增多,而阴阳两虚证中甘油三酯、甘油二酯相对增多,这或许能成为这两种高血压证型的鉴别点。吴天敏等^[30]通过 ¹H-NMR 技术对中青年高血压病患者的血液分析,与肝火亢盛证组、阴虚阳亢证组、正常组比较,痰湿壅盛证尿酸水平最高,且丙酮、极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白含量增多,乳酸、丝氨酸、葡萄糖、蛋氨酸、丙氨酸含量减少,提示中青年高血压病痰湿壅盛证可能存在脂蛋白代谢、氨基酸代谢和糖代谢异常。

表 2 针对中医证型的高血压代谢组学研究

Table 2 Metabolomic study in syndrome differentiation of traditional Chinese medicine in hypertension

试验对象	证型	样品	分析方法	差异性代谢物	涉及通路	参考文献
14 名 EH 患者/ 15 名健康对照者	痰湿壅盛	血清	NMR	乳酸,丝氨酸,葡萄糖,丙酮,蛋氨酸,丙氨酸,极低密度脂蛋白,低密度脂蛋白	氨基酸代谢通路,脂肪酸代谢通路	[30]
28 名 EH 患者	肝阳上亢, 痰湿壅盛	血清	NMR	葡萄糖,赖氨酸,柠檬酸,谷氨酸,脯氨酸,丙氨酸,乳酸,极低密度脂蛋白,低密度脂蛋白	氨基酸代谢通路,脂肪酸代谢通路	[30]
31 名 EH 患者/ 22 健康对照者	阴虚阳亢	血浆	NMR,GC-MS	甜菜碱,甲羟戊酸,皮质酮, β -亮氨酸,蛋氨酸, <i>D</i> -葡萄糖,甘氨酸,酪氨酸,苹果酸	氨基酸代谢通路,糖代谢通路	[31]
29 名 EH 患者/ 22 健康对照者	阴阳两虚	血浆	NMR,GC-MS	甜菜碱,甲羟戊酸,皮质酮, β -亮氨酸,丙氨酸,蛋氨酸, <i>D</i> -葡萄糖,甘氨酸,苹果酸	氨基酸代谢通路,糖代谢通路	[31]
60 名 EH 患者	阴虚阳亢, 阴阳两虚	血浆	NMR,GC-MS	甜菜碱,甲羟戊酸,皮质酮, β -亮氨酸,丙氨酸,蛋氨酸,葡萄糖,甘氨酸,酪氨酸,苹果酸	氨基酸代谢通路,糖代谢通路	[31]
9 名 EH 患者/ 7 名健康对照者	肝阳上亢	尿液	NMR	葡萄糖, <i>L</i> -苏氨酸,乳酸,组氨酸,肌酐,马尿酸	糖代谢通路,氨基酸代谢通路	[32]

4 降压药物起效机制的研究

4.1 化学药 一些研究尝试找出降压药物起效的生物标志物,以更好地理解药物降压的分子机制及人体反应性的差异。有研究表明氨氯地平(钙拮抗剂),比索洛尔(β 受体阻滞剂)和氯沙坦

(血管紧张素受体拮抗剂)持续降低了长链酰基肉毒碱的循环水平,其中比索洛尔倾向于降低几种中等和长链脂肪酸的循环水平,而氢氯噻嗪(利尿剂)的使用与血浆尿酸水平和尿素循环代谢物的增加有关^[33]。除了单一的对降压药的研究外,

在降压药与降脂药的代谢组学联合研究^[34]中一共发现了 41 个关于降压药和降脂药物有显著相关性的代谢产物,其中 β 受体阻滞剂发现 11 个,血管紧张素转化酶抑制剂 4 个,利尿剂 7 个,他汀类药物 10 个和贝特类药物 9 个。相关性最高的代谢

物分别是焦谷氨酰胺,苯丙氨酰基苯丙氨酸,假尿苷,1-花生四烯酰甘油磷酸胆碱和 2-羟基异丁酸酯。对于 β 受体阻滞剂,研究中观察到代谢产物浓度与药物副作用的显著相关性,例如血清素增加和游离脂肪酸水平降低。总结见表 3。

表 3 针对化学药的高血压代谢组学研究

Table 3 Metabolomic study in mechanisms of chemical antihypertensive drugs

试验药物	试验对象	分析方法	差异性代谢物	涉及通路	参考文献
氯沙坦	36 名男性	NMR,液相色谱-2 级质谱联用(LC-MS/MS)	α -葡萄糖,乳酸,甘氨酸,丝氨酸,苏氨酸,磷酸胆碱,胆碱,肌酸,肌酐	脂质代谢通路,糖代谢通路,氨基酸代谢通路	[35]
比索洛尔	313 名男性	超高效液相色谱-2 级质谱联用(UPLC-MS/MS)	肉豆蔻酸,棕榈油酸,油酸,二十碳五烯酸,亚油酸,磷酸盐,苯丙氨酸,N-乙酰基苯丙氨酸等	氨基酸代谢通路,脂质代谢通路	[33]
氨氯地平	313 名男性	UPLC-MS/MS	半胱氨酰甘氨酸,十六烷二酸盐,酰基肉碱等	氨基酸代谢通路,脂质代谢通路	[33]
氢氯噻嗪	228 名男性	气相色谱/飞行时间质谱(GC-TOF/MS)	乙醇酸,花生四烯酸,富马酸,辛酸,十二醇,亚氨基二乙酸,2-羟基戊酸,二氢松香酸,2-羟基丁酸,阿拉伯糖等	氨基酸代谢通路,脂质代谢通路	[36]
阿替洛尔	128 名白人和 109 名黑人	GC-TOF/MS	5-甲氧基色胺,吲哚-3-乙酸酯,2,4-二氨基丁酸,阿拉伯糖醇,0-乙酰丝氨酸等	氨基酸代谢通路,脂质代谢通路,糖类代谢通路	[37]

注:分析材料均为血浆。

4.2 中药单药及复方 祖国医学没有高血压的病名,但使用中药治疗高血压类似症状具有悠久的历史。钩藤、葛根等单味药以及天麻钩藤饮等复方的降压效应已有明确的临床或实验室证据。近年来,对于中药单药或者复方的代谢组学研究也逐渐增多。如人参总提取物^[37]、平肝汤(黄连、钩藤、泽泻、芦荟)^[39]、牛磺酸水提液^[40]、藤蕈降压片(钩藤、莱菔子)^[41]、泽泻提取物^[42]、黄连提取物^[43]、钩藤^[44]等均有代谢组学研究。如 TIAN 等^[45]连续 4 周给予 SHR 大鼠和 Wistar 大鼠 $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 藤蕈降压片灌胃,发现其降压效应主要通过影响氨基酸、脂肪酸和甾体类激素代谢途径实现。这些研究表明,中药治疗可以在很大程度上恢复高血压带来的代谢物扰动,这很可能是中药降压的药理途径之一。中药的高血压代谢组学研究总结见表 4。

5 总结

血压的调控由心血管、肾脏、神经、内分泌等多个系统协作完成,多条代谢通路的产物共同发生扰动。整体视角的代谢组学为综合研究高血压提供了有效的手段。目前已有较多针对高血压的代谢组学

研究,主要用于进一步阐释高血压发病过程、寻找潜在生物标志物、解释生活方式干预机理、阐明降压药物起效机制、寻找中医证型的物质基础等方面。在发病机制方面,肠道菌群、氧化应激、脂肪酸、氨基酸等代谢通路成为新的关注点,由此发现的代谢物或代谢物组有可能作为潜在的生物标志物,进一步成为高血压早期诊断的依据以及治疗的靶点。对于中医药研究,从代谢层面为辨证分型以及中药降压药物的起效机制提供了新的视角。同病异证之间代谢物组确有差异,且中药治疗可以恢复高血压带来的代谢物扰动。近些年来,基于代谢组学的高血压研究虽然取得了诸多进展,但是仍面临更多的挑战:第一,通过代谢产物差异性的比较分析,虽然锁定了不少关键代谢产物与高血压之间的关系,但是通过这些关键代谢产物反向推导整个病理机制仍然十分艰难,还需就因果关系进行更深层次的研究。第二,代谢组学研究深入开展就会产生海量的数据,如何对大量数据进行快速高效准确的整理分析并非易事。这就需要对大数据分析的方法学上有较大的创新和发展。第三,随着不同层次代谢组学的开展,

表 4 针对中药的高血压代谢组学研究

Table 4 Study on hypertension metabolomics of traditional Chinese medicine

药物	动物模型	样品	分析方法	差异性代谢物	涉及通路	参考文献
山楂果提取物	雄性盐敏感性大鼠	肾脏	GC-MS	棕榈酸, <i>N</i> -甲基丙氨酸, 琥珀酸, 瓜氨酸, 纤维二糖, <i>L</i> -含羞草碱, 甘油酸, 牛磺酸, 乳酸, <i>DL</i> -3-氨基异丁酸 1, 磷酸二羟丙酮, 天冬氨酸, 蔗糖, <i>L</i> -色氨酸, 丙酮酸, 焦磷酸盐, <i>L</i> -蛋氨酸, 磷酸, 草酸, <i>L</i> -(+)乳酸	氨基酸代谢通路, 糖代谢通路	[46]
钩藤	雄性 SHR/Wistar	血清	超高液相色谱-质谱联用 (HPLC-MS)	氢神经酰胺, 神经酰胺, 磷脂酰胆碱, 溶血卵磷脂, 血栓烷 A ₂ , 烟酰胺核糖苷, 5-羟基色氨酸	脂肪酸代谢通路, 维生素代谢通路, 氨基酸代谢通路	[44]
黄连	雄性 SHR/WKY	血清	超高效液相色谱-高分辨飞行时间串联质谱法 (HPLC-TOF-MS)	5-羟基 <i>L</i> -色氨酸, 脂肪酸, 血栓素, 硬脂酸, 磷脂酰胆碱, 肾上腺酸, 鞘磷脂, 二十二碳五烯酸, 磷脂酰乙醇胺, 溶血磷脂	氨基酸代谢通路, 脂肪酸代谢通路	[43]
藤蓆降压片	雄性 SHR/WKY	血清	HPLC-TOF-MS	鞘氨醇, 溶血神经鞘磷脂, 神经酰胺, 磷脂酰胆碱, 磷脂酰乙醇胺, 溶血磷脂酰胆碱, <i>L</i> -脯氨酸, 瓜氨酸, 黄嘌呤核糖, <i>L</i> -犬尿氨酸, <i>L</i> -色氨酸, 白三烯 D ₄ , γ -亚麻酸	脂肪酸代谢通路, 氨基酸代谢通路	[41]
平肝汤	雄性 SHR/Wistar	血浆	UPLC-QTOF-MS	2-氧代-4-甲硫基丁酸, 胆碱甘氨酸等	脂肪酸代谢通路, 胆汁酸代谢通路	[39]
牛磺酸	雄性 SHR	尿液	NMR	柠檬酸盐, α -酮戊二酸盐, 琥珀酸盐, 苯乙酰甘氨酸, 甲酚硫酸盐	氨基酸环代谢通路, 肠道微生物代谢	[40]
人参皂苷	雄性 SHR/WKY	血浆	GC-TOF-MS	甘油-2, 3-二磷酸, 甘油醛-3-磷酸, 富马酸, 1H-吡啶-3-丙酸甲酯, 甘油酸, 鸟氨酸, 油酸, 亚油酸, 棕榈酸, 花生四烯酸, α -酮戊二酸, 柠檬酸盐, 丙酮酸, 3-羟基丁酸, 乌头酸, 色氨酸, 胱氨酸, 谷氨酸, 半胱氨酸, 肌酸酐, 葡萄糖	脂肪酸代谢通路, 氨基酸代谢通路, 糖类代谢通路	[38]

不同研究锁定的差异性代谢物或代谢物组相差异较大,如何甄别不同的实验结果,对不同的研究结果进行校正和整合,目前还没有好的办法。这就要求代谢组学的研究不仅需要数理统计方法的创新,还要求代谢组学研究应与上游的基因组、转录组和蛋白质组等其他组学的研究相结合,才能正确的分析出整个病理过程的时间顺序,解码高血压的病理机制。

[参考文献]

[1] Anon. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015 [J]. Lancet, 2016, 388 (10053): 1659-1724.
 [2] Nicholson J K, Lindon J C. Systems biology: metabolomics [J]. Nature, 2008, 455 (7216): 1054-1056.
 [3] Pannier B M, Cambillau M S, Vellaud V, et al.

Abnormalities of lipid metabolism and arterial rigidity in young subjects with borderline hypertension [J]. Clin Invest Med, 1994, 17(1): 42-51.
 [4] Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, et al. Continued improvement in hypertension management in England: results from the health survey for England 2006 [J]. Hypertension, 2009, 53(3): 480-486.
 [5] Menni C, Graham D, Kastenmuller, et al. Metabolomic identification of a novel pathway of blood pressure regulation involving hexadecanedioate novelty and significance [J]. Hypertension, 2015, 66(2): 422-429.
 [6] LI J, ZHAO F Q, WANG Y D, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. Microbiome, 2017, 5(1): 14.
 [7] Miyamoto J, Kasubuchi M, Nakajima A, et al. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016, 25(5): 379-383.
 [8] Ufnal M, Jazwiec R, Dadlez M, et al. Trimethylamine-N-Oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats [J]. Can J Cardiol, 2014, 30(12): 1700-1705.

- [9] Renata W, Arlette Y M, Wiktorja S L, et al. Untargeted metabolomics provides insight into mechanisms underlying resistant hypertension [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(1): 232-243.
- [10] ZHAN H, LIU Y J, LI Z, et al. Identification of essential hypertension biomarkers in human urine by non-targeted metabolomics based on UPLC-Q-TOF/MS [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 486: 192-198.
- [11] BAI Q R, PENG B H, WU X, et al. Metabolomic study for essential hypertension patients based on dried blood spot mass spectrometry approach [J]. *Iubmb Life*, 2018, 70(8): 777-785.
- [12] KE C F, ZHU X H, ZHANG Y X, et al. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia [J]. *Metabolomics*, 2018, 14(9): 117.
- [13] Ameta K, Gupta A, Kumar S, et al. Essential hypertension: a filtered serum based metabolomics study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2153.
- [14] YANG M X, YU Z, DENG S F, et al. A Targeted metabolomics MRM-MS study on identifying potential hypertension biomarkers in Human plasma and evaluating acupuncture effects [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25871.
- [15] Dietrich S, Floegel A, Weikert C, et al. Identification of serum metabolites associated with incident hypertension in the european prospective investigation into cancer and nutrition-potsdam study [J]. *Hypertension*, 2016, 68(2): 471-477.
- [16] WANG L, HOU E T, WANG L J, et al. Reconstruction and analysis of correlation networks based on GC-MS metabolomics data for young hypertensive men [J]. *Anal Chim Acta*, 2015, 854: 95-105.
- [17] Van Deventer C A, Lindeque J Z, Van Rensburg P J J, et al. Use of metabolomics to elucidate the metabolic perturbation associated with hypertension in a black South African male cohort: the SABPA study [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(2): 104-114.
- [18] ZHONG L, ZHANG J P, Nuermaiti A G, et al. Study on plasmatic metabolomics of Uygur patients with essential hypertension based on nuclear magnetic resonance technique [J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2014, 18(23): 3673-3680.
- [19] Minjoo K, Saem J, Yeon K S, et al. Prehypertension-associated elevation in circulating lysophosphatidylcholines, Lp-PLA2 activity, and oxidative stress [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e96735.
- [20] Ameta K, Gupta A, Kumar S, et al. Essential hypertension: a filtered serum based metabolomics study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 2153.
- [21] Stamler J, Elliott P, Dennis B, et al. Intermap: background, aims, design, methods, and descriptive statistics (nondietary) [J]. *J Hum Hypertens*, 2003, 17: 591-608.
- [22] Holmes E, Loo R L, Stamler J, et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure [J]. *Nature*, 2008, 453(7193): 396-400.
- [23] Derkach A, Sampson J, Joseph J, et al. Effects of dietary sodium on metabolites: the dietary approaches to stop hypertension (DASH)-sodium feeding study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106: 1131-1141.
- [24] Mathew A V, Seymour E M, Byun J, et al. Altered metabolic profile with sodium-restricted dietary approaches to stop hypertension diet in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Card Fail*, 2015, 21: 963-967.
- [25] Sleiman D, Al-Badri M R, Azar S T. Effect of mediterranean diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: a systematic review [J]. *Front Public Health*, 2015, 3: 69.
- [26] Loo R L, ZOU X, Appel L J, et al. Characterization of metabolic responses to healthy diets and association with blood pressure: application to the optimal macronutrient intake trial for heart health (OmniHeart), a randomized controlled study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 107: 323-334.
- [27] CHENG Y, SONG H Y, PAN X Q, et al. Urinary metabolites associated with blood pressure on a low-or high-sodium diet [J]. *Theranostics*, 2018, 8: 1468-1480.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 吴天敏, 陈金水, 薛文娟, 等. 中青年高血压病痰湿壅盛证患者血清样品代谢组学分析 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(10): 21-25.
- [31] LI Y L, NIE L, JIANG H Q, et al. Metabonomics study of essential hypertension and its Chinese medicine subtypes by using gas chromatography-mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2013, doi: 10. 1155/2013/625906.
- [32] 蒋海强, 马斌, 聂磊, 等. 高血压病肝阳上亢证患者尿液样品的核磁共振谱代谢组学研究 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2011, 35(5): 662-664, 669.
- [33] Hiltunen T P, Rimpelä J M, Mohney R P, et al. Effects of

- four different antihypertensive drugs on plasma metabolomic profiles in patients with essential hypertension[J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0187729.
- [34] Altmaier E I, Fobo G, Heier M, et al. Metabolomics approach reveals effects of antihypertensives and lipid-lowering drugs on the human metabolism [J]. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29(5): 325-336.
- [35] HE C J, LIU Y B, WANG Y C, et al. H NMR based pharmacometabolomics analysis of metabolic phenotype on predicting metabolism characteristics of losartan in healthy volunteers [J]. *J Chromatogr B*, 2018, 1095: 15-23.
- [36] Shahin M H, GONG Y, McDonough C W, et al. A Genetic response score for hydrochlorothiazide use: insights from genomics and metabolomics integration [J]. *Hypertension*, 2016, 68: 621-629.
- [37] Rotroff D M, Shahin M H, Gurley S B, et al. Pharmacometabolomic assessments of atenolol and hydrochlorothiazide treatment reveal novel drug response phenotypes[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2015, 4(11): 669-679.
- [38] AA J Y, WANG G J, HAO H P, et al. Differential regulations of blood pressure and perturbed metabolism by total ginsenosides and conventional antihypertensive agents in spontaneously hypertensive rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(8): 930-937.
- [39] JIANG H Q, NIE L, LI L, et al. Application of ultra-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry to metabonomic study on spontaneously hypertensive rats and intervention effects of Ping Gan prescription[J]. *J Sep Sci*, 2012, 35(4): 483-489.
- [40] Akira K, Hichiya H, Morita M, et al. Metabonomic study on the biochemical response of spontaneously hypertensive rats to chronic taurine supplementation using ¹H NMR spectroscopic urinalysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 85: 155-161.
- [41] JIANG H Q, SHEN Z Z, CHU Y J, et al. Serum metabolomics research of the anti-hypertensive effects of Tengfu Jiangya tablet on spontaneously hypertensive rats [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, 1002: 210-217.
- [42] CHU Y J, JIANG H Q, JU J Q, et al. A metabolomic study using HPLC-TOF/MS coupled with ingenuity pathway analysis: intervention effects of Rhizoma Alismatis on spontaneous hypertensive rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 117: 446-452.
- [43] YANG W Q, DENG Y, ZHOU H L, et al. Metabolic characteristics of Rhizoma Coptidis intervention in spontaneously hypertensive rats: insights gained from metabolomics analysis of serum [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4301-4308.
- [44] LIU A N, CHU Y J, WANG X M, et al. Serum metabolomics study based on LC-MS and antihypertensive effect of on spontaneously hypertensive rats [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2018, doi: 10.1155/2018/9281946.
- [45] TIAN Y P, JIANG F, LI Y L, et al. Evaluation of the anti-hypertensive effect of Tengfu Jiangya tablet by combination of UPLC-Q-exactive-MS-based metabolomics and iTRAQ-based proteomics technology [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 324-334.
- [46] ZHENG X W, LI X X, CHEN M, et al. The protective role of hawthorn fruit extract against high salt-induced hypertension in Dahl salt-sensitive rats; impact on oxidative stress and metabolic patterns [J]. *Food Funct*, 2019, 10: 849-858.

[责任编辑 孙丛丛]