

阵发性心房颤动患者血清代谢组学初步研究

潘 扬 苟小军 朱 坚

摘 要 **目的** 采用代谢组学方法分析阵发性心房颤动患者血清中低分子代谢物的变化。**方法** 采用气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)检测 15 例阵发性心房颤动患者(病理组)和同期 20 例健康者(对照组)血清中代谢物,采用正交偏最小二乘法(OPLSA)的方法比较两组代谢谱的变化。**结果** 对照组和病例组的代谢谱分离趋势明显,利用 Wiley 和 NIST 质谱库及本课题组建立的标准品谱库鉴定了 29 个具有统计学意义的差异代谢物。并对 29 个差异代谢物进行了 ROC 曲线绘制,计算 ROC 曲线下的面积,得出甘油曲线下的面积为 0.937,丝氨酸曲线下的面积为 0.853,天冬氨酸曲线下的面积为 0.933,苏氨酸曲线下的面积为 0.823,色氨酸曲线下的面积为 1。**结论** 心房颤动患者血清中低分子代谢产物与正常人存在差异,心房颤动患者血清中甘油、丝氨酸、天冬氨酸、苏氨酸以及色氨酸可能成为心房颤动诊断标志物。

关键词 代谢组学 血清 生物标志物 心房颤动

中图分类号 R541.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.03.012

A Primary Study of Serum Metabonomic in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. Pan Yang, Gou Xiaojun, Zhu Jian. Department of Cardiology, Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine of Shanghai, Shanghai 201999, China

Abstract **Objective** To investigate the changes of metabolites in serum of paroxysmal patients with atrial fibrillation based on metabonomics. **Methods** The metabolites of serum in 15 patients with atrial fibrillation (case group) and 20 healthy subjects (control group) were measured by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) group. The metabolic profile difference in the two groups was analyzed and compared by orthogonal design method (OPLS). **Results** The metabolic profile of the control and case groups was significantly distinguished, and 29 statistically significant differences metabolites were identified using commercially available metabolite libraries (such as the Wiley and NIST mass pools) and the standard metabolite library established in our laboratory. The areas under the ROC curve of 29 metabolites were calculated. The area under the curve of glycerol was 0.937, the area under the serine curve was 0.853, the area under the curve of aspartic acid was 0.933, the area of threonine was 0.823, the area of tryptophan was 1. **Conclusion** There exist differences in serum of sma]l molecular metabolites between patients with atrial fibrillation and normal healthy people. Glycerol, serine, aspartic acid, threonine and tryptophan of serum in patients with atrial fibrillation may be biomarkers of diagnosis of atrial fibrillation.

Key words Metabolomics; Serum; Biomarkers; Atrial fibrillation

心房颤动(atria fibrillation, AF,以下简称房颤)是常见的心率失常之一。近年来,伴随人口老龄化及心血管疾病人数的增加,AF 发生率逐年上升。目前,美国已诊断的房颤患者大约有 230 万,预计到 2020 年将达到 330 万,到 2050 年可能达到 560 万人^[1]。在我国房颤患者的人数可能为 800 万~1300 万^[2]。房颤患者的致残率和致死率会逐年增加,甚至影响患

者的生活质量。因此,对于房颤的治疗和控制复发,防止并发症的发生,人们都非常关注。目前,根据临床表现、体格检查和心电图特点等对房颤进行诊断,诊断的敏感度和特异性不高,尤其是阵发性房颤,因发作次数少或发作持续时间短暂,临床难以确诊^[3],因此,筛查、预防和早期诊断阵发性房颤具有重要的临床价值。代谢组学是通过考察生物体系受刺激或扰动后其代谢产物发生的变化,来研究生物体系的代谢途径的一种技术^[4],代谢组学以体液、细胞和组织为研究对象,运用色谱-质谱联用技术、磁共振技术等工具,定性或定量分析体内内源性低分子化合物,研究体内异常的代谢通路,为临床诊断提供科学的依据^[5]。代谢组学已成功应用于疾病的早期诊断、新药疗效评价以及药物作用机制研究等多个领域^[6],

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81473475);上海市卫生和计划生育委员会科研基金资助项目(20154Y0148)

作者单位:201999 上海市宝山区中西医结合医院心内科(潘扬),中心实验室(苟小军);200025 上海交通大学附属瑞金医院胃肠外科二病区(朱坚)

通讯作者:苟小军,电子信箱:gouxiaojun1975@163.com;朱坚,电子信箱:czyjl@163.com

因此,本研究采集阵发性心房颤动患者和健康者的血清样本,运用 GC/MS 的代谢组学技术检测研究对象血液中的代谢物,观察阵发性心房颤动患者血清中低分子代谢产物的变化,分析患者血清的特征代谢谱,从中筛选代表性低分子标志物,以期对阵发性房颤的早期诊断在代谢水平提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:所有阵发性房颤患者均来自于 2016 年 12 月~2017 年 1 月宝山区中西医结合医院心内科住院患者。病例选择符合 2012 年 ESC 心房颤动诊疗指南中阵发性房颤患者的诊断标准^[7]。本研究 15 例患者作为病理组,其中男性 7 例,女性 8 例,患者平均年龄 72.07 ± 5.72 岁;20 例健康人作为对照组,其中男性 9 例,女性 11 例,平均年龄 68.42 ± 5.13 岁,两组在性别、年龄等基本资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。排除瓣膜型房颤、继发性房颤房颤、其中包括甲状腺功能异常、急性乙醇中毒、外科手术后等;抗凝禁忌证者;近 3 个月有心肌梗死、PCI、CABG、瓣膜置换者;肾衰竭需透析者;妊娠或哺乳期女性。本研究方案经笔者医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均自愿参与并签署了知情同意书。

2. 研究方法:(1)血清采集:所有研究对象在样本收集前 3 天叮嘱清淡饮食,避免食物对代谢造成的波动。健康志愿者集中到门诊,由工作人员抽取早晨空腹血液 5ml,患者在病房由护士抽取空腹血液 5ml,所有血液置于离心管中密封,记录标号, -4°C 冰箱静置 1h,然后离心,吸取上清液,于 -80°C 冰箱冷冻保存,待检测。(2)试剂与仪器:N, O - bis(trimethylsilyl) trifluoroacetamide (BSTFA + 1% TMCS, 购于梯希爱(上海)化成工业发展有限公司,批号: B0830); 盐酸甲氧胺 (methoxyamine hydrochloride, 购于梯希爱(上海)化成工业发展有限公司,批号: M0343); 2 - 氯苯丙氨酸、十七碳酸、吡啶、甲醇以上皆为分析纯,购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司。气相色谱/质谱联用仪 (GC/MS, 7890A/5975C, 安捷伦科技有限公司);气相毛细管色谱柱 (HP - 5MS, 5% 苯/95% 甲基聚硅氧烷 $30\text{m} \times 250\mu\text{m}$, $0.25\mu\text{m}$ film thickness, Agilent J & W Scientific, Folsom, CA, 美国);冷冻离心机 (H1650 - W, Eppendorf);混匀仪 (QL - 866, 江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司);鼓风干燥箱 (DHG - 9240, YiHeng);真空离心浓缩仪 (Eppendorf 53050)。(3)血清样品前处理:实验前 2h,将所有样本在 4°C 下融化;取样本 $100\mu\text{l}$ 于 1.5ml 离心管中,加

入 $400\mu\text{l}$ 甲醇,振荡 60s,充分混匀;加入 $60\mu\text{l}$ 十七碳酸 (0.2mg/ml) 作为内标,涡旋振荡 60s;在 12000r/min 4°C 离心 10min,取全部上清液转移到一个新的 1.5ml EP 管中,真空离心浓缩仪浓缩至干;加入 $60\mu\text{l}$ 盐酸甲氧胺溶液振荡 30s,恒温 37°C 反应 2h;再加入 $60\mu\text{l}$ BSTFA 试剂 (含 1% 三甲氯硅烷) 37°C 条件下反应 90min, 12000r/min 4°C 离心 10min,取上清液加入到检测瓶中,待检测。(4)气相色谱/质谱 (GC/MS) 分析条件:色谱及质谱参数如下:系统载气及流速:进样量 $1\mu\text{l}$,分流比 20:1,氦气 1ml/min ,进样口温度 280°C ;离子源温度 230°C ;接口温度 150°C ;升温程序以 60°C 为初始温度,持续 2min,以 10°C/min 的速率上升到 300°C 并在 300°C 停留 5min,溶剂延时 5min;电离方式 EI;电子能量 70 eV;质谱扫描范围: m/z 35 - 780;全扫描方式。(5)数据处理与模式识别方法:原始 GC/MS 数据文件,通过 Agilent MSD ChemStation 工作站转换成 NetCDF 格式,然后导入到 R3.3 的 XCMS 程序包中进行峰识别、峰过滤、峰对齐等过程,最终得到一个三维矩阵表,将三维矩阵导入 SIMCA - P11.5 软件 (瑞典 Umetrics 公司) 中进行分析。采用非监督的主成分分析 (PCA) 和监督分析法如正交偏最小二乘法 (OPLS) 建模,寻找引起样本聚集和分离的变量。基于差异表达的代谢物鉴定,主要是结合 AMDIS 程序进行,利用 NIST 商业数据库和本实验室建立的标准品代谢物谱库。

3. 检测方法:ALT、AST、TB、DB、ALB、BUN、CREA、UA、TC、TG、LDL 采用日立全自动生化仪上进行测定,EF 采用心脏超声仪测定。

4. 统计学方法:数据用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析处理。计量资料均以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 观察指标比较:与正常人对照组比较,病理组患者总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、尿素 (UA)、肌酐 (CREA)、尿素氮 (BUN) 不同程度显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),白蛋白 (ALB) 不同程度显著降低 ($P < 0.01$);病理组患者丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL) 和心脏射血分数 (EF) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$),其中丙氨酸转氨酶 (ALT)、胆固醇 (TC) 和心脏射血分数 (EF) 有降低趋势,结果见表 1。

表 1 两组检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TBIL(μ mol/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	BUN(mmol/L)
对照组	20	26.20 $\pm$ 3.67	21.85 $\pm$ 1.59	13.63 $\pm$ 0.79	3.01 $\pm$ 0.28	43.80 $\pm$ 1.06	4.41 $\pm$ 0.25
病理组	15	20.47 $\pm$ 3.05	22.55 $\pm$ 2.51	24.97 $\pm$ 0.47 *	8.28 $\pm$ 2.33 *	34.53 $\pm$ 1.02 **	7.68 $\pm$ 1.00 **
组别	n	CREA(μ mol/L)	UA(μ mol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	EF(%)
对照组	20	72.65 $\pm$ 1.63	291.95 $\pm$ 12.73	4.19 $\pm$ 0.09	1.06 $\pm$ 0.08	2.29 $\pm$ 0.12	62.85 $\pm$ 1.22
病理组	15	84.93 $\pm$ 3.28 *	400.28 $\pm$ 2.33 **	3.73 $\pm$ 0.21	1.14 $\pm$ 0.11	2.40 $\pm$ 0.16	59.13 $\pm$ 2.09

与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2. 代谢指纹图谱宏观分析:宏观上观察到这两组的代谢指纹图谱没有显著的差别,只有细微的差异,体现在峰强度有一定的差异,结果见图 1。

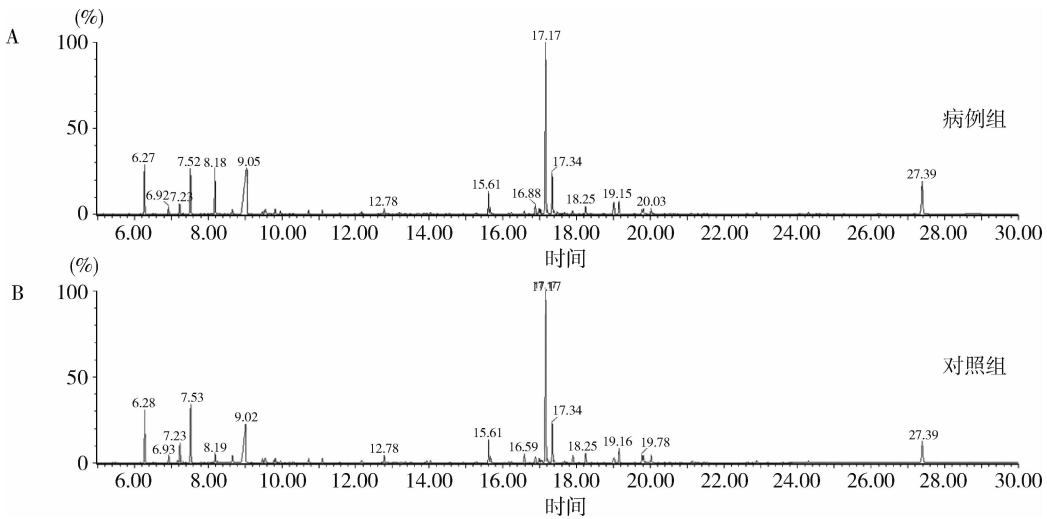


图 1 血清 GC/MS 总离子流色谱图
A. 病例组;B. 对照组

3. 代谢谱分析:首先使用非监督的主成分分析法 PCA,分析对照组、病理组代谢谱。在无监督状态下,两组代谢物谱没有明显的区分,结果如图 2。为了进一步找到与房颤发病相关的关键变量,采用有监督的分析方法如 PLS-DA 分析,该模型的结果显示两组代谢谱具有良好的分离,并且该模型解释率和预测率

较高 ($R^2Y = 0.84$, $Q^2Y = 0.76$),结果如图 3 所示。另外,进行了 200 次的排序实验,验证该模型是否过度拟合,结果 R^2 和 Q^2 的截距分别为 0.55 和 -0.23。 Q^2 为负数,说明此模型是稳健的,不存在过度拟合的可能性,结果见图 4。

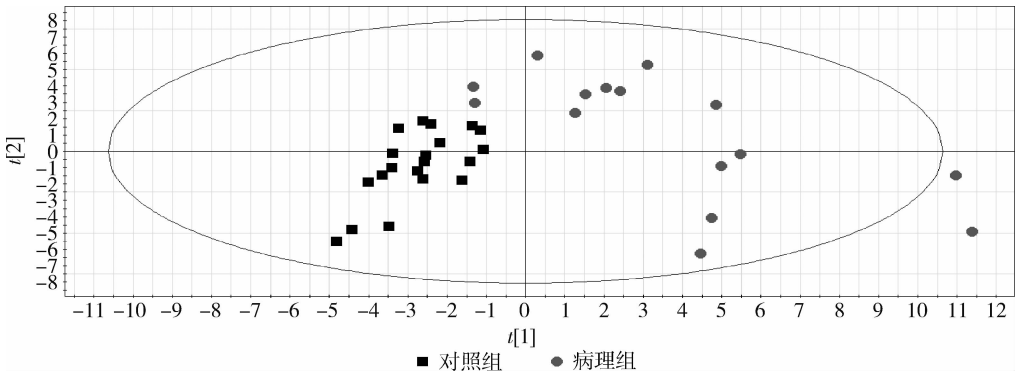


图 2 阵发性房颤病理组和对照组血清代谢 PCA 得分图

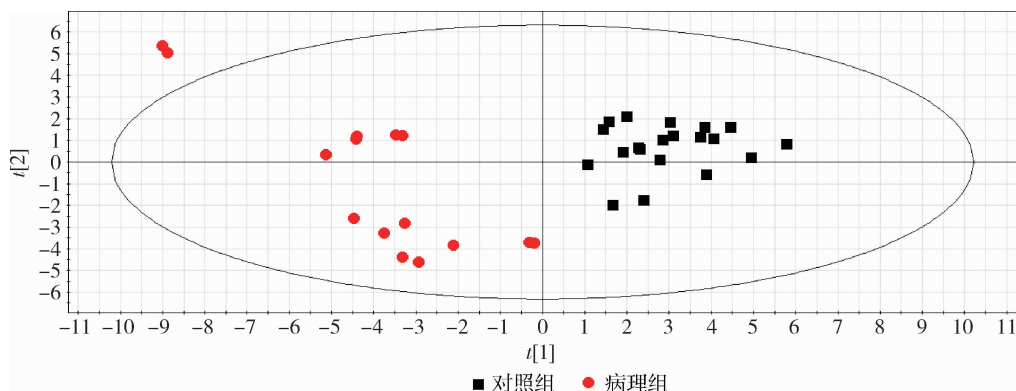


图3 阵发性房颤病理组和对照组血清代谢 PLS-DA 得分图

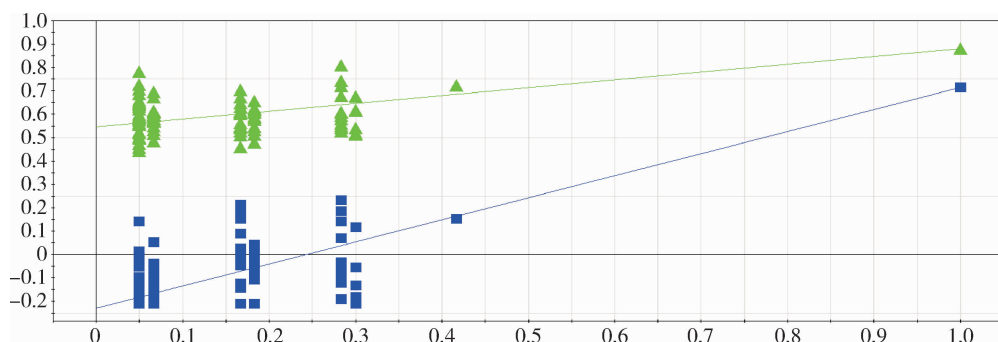


图4 200次排序实验结果

绿色三角表示 R^2 , 蓝色方块表示 Q^2 , 绿色线代表 R^2 回归线, 蓝色线代表 Q^2 回归线

4. 寻找差异代谢物: 为了找到与阵发性房颤发病机制紧密相关的差异代谢物, 基于 PLS-DA 模型, 依据权重系数 $VIP > 1$, 相关系数的阈值 $|r| > 0.4$ (图5), 测得的差异代谢物, 单维上进行验证 (TTEST 检验, $P < 0.05$), 结合 AMDIS 程序, 利用代谢物谱库以

及混合标准品在与样品同样条件下进样检测验证, 鉴定了 29 个差异代谢物, 并进行了相对浓度单维上的变化情况的考察, 结果见表 2。另外, 针对 29 个差异代谢物做了热图, 发现两组各自进行了聚类分析 (图6)。

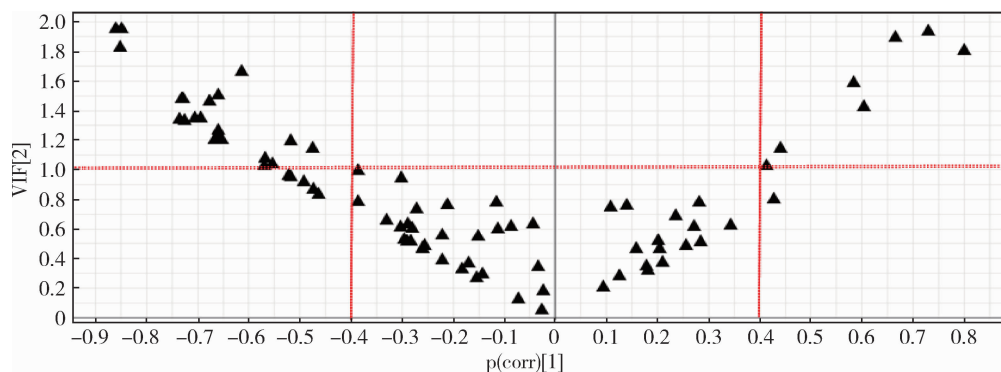


图5 阵发性房颤病理组和正常对照组血清代谢 V-Plot 图

5. 生物学标志物的筛选: 计算 29 个代谢物 ROC 曲线下面积, 并绘制 ROC 曲线图^[8], 结果甘油、丝氨酸、天冬氨酸、苏氨酸、色氨酸 ROC 曲线下的面积均 > 0.8 , 分别为 0.937、0.853、0.933、0.823 和 1, 其他物质的 ROC 曲线下的面积均 < 0.5 , 因此甘油、丝

氨酸、天冬氨酸、苏氨酸、色氨酸这 5 个物质可作为诊断阵发性房颤的潜在生物学标志物, 结果见图 7。

6. 代谢通路分析: 为了进一步阐明房颤的代谢分布, 甘油、丝氨酸、天冬氨酸、苏氨酸、色氨酸 5 种潜在的生物学标志物被导入在线系统 - MetaboAnalyst

表 2 阵发性房颤病理组和正常人对照组血清间的差异代谢物

代谢物	保留时间 (min)	病例组与对照组比值	P
丙酮酸	6.09	3.22	0.002
乳酸	6.28	1.54	0.003
磷酸甲酯	8.11	1.29	0.000
尿素	8.98	1.62	0.003
乙醇胺	9.39	1.92	0.000
甘油	9.53	1.37	0.028
甘氨酸	9.96	1.72	0.000
甘油酸	10.33	0.54	0.000
富马酸	10.44	1.77	0.000
壬酸	10.59	1.72	0.005
丝氨酸	10.73	0.76	0.000
腐胺	11.99	1.26	0.000
高丝氨酸	12.17	1.30	0.017
苹果酸	12.39	1.65	0.002
天冬氨酸	12.78	0.52	0.000
苏氨酸	13.35	0.62	0.005
2-酮-L-葡萄糖酸	15.90	1.64	0.009
柠檬酸	16.23	1.53	0.001
半乳糖	17.17	1.28	0.013
甘露醇	17.48	5.67	0.000
古洛糖酸	17.56	2.01	0.000
葡糖二酸	18.19	1.65	0.002
肌醇	19.00	1.58	0.005
尿酸	19.02	1.66	0.000
色氨酸	19.90	0.47	0.000
胱氨酸	20.69	1.32	0.031
花生四烯酸	21.13	0.84	0.012
蔗糖	23.66	16.81	0.012
麦芽糖	24.44	4.29	0.001

中进行代谢通路的分析。通常认为,在网络中的关键位置发生的变化对事件的发生有着严重的影响,在本研究中,将阈值设置为 0.10^[9]。高于该阈值的任何途径被分类为潜在的代谢途径。结果表明有 4 种重要的代谢通路,包括:a. 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢;b. 甘油酯代谢;c. 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢;d. 氨酰-tRNA 生物合成,结果见图 8。

讨 论

本研究基于 GC/MS 的代谢组学技术,研究了阵发性房颤患者血清中内源性代谢物的变化特点,初步筛选了甘油、丝氨酸、天冬氨酸、苏氨酸、色氨酸这 5 个物质,可作为阵发性房颤的早期诊断的潜在生物学标志物。这 5 个物质涉及丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢;甘油酯代谢;丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢和氨酰 tRNA 生物合成等代谢途径。

甘油直接经血液运输至肝、肾、肠等组织加以利用,经过甘油激酶催化,转生成甘油-3-磷酸,然后脱氢生成磷酸二羟丙酮,沿着葡萄糖降解途径分解,或转变为葡萄糖,而房颤的病理生理机制与能量代谢有密切的关系^[10]。在正常情况下,心脏主要依赖脂肪酸代谢,但在能量需求急剧增加的状态下,如果心脏不能上调葡萄糖的代谢,就会发生病理状态如能量的失衡、收缩功能的失调等^[11]。本研究发现,患者血清中甘油的浓度显著升高,而甘油的代谢与糖的代

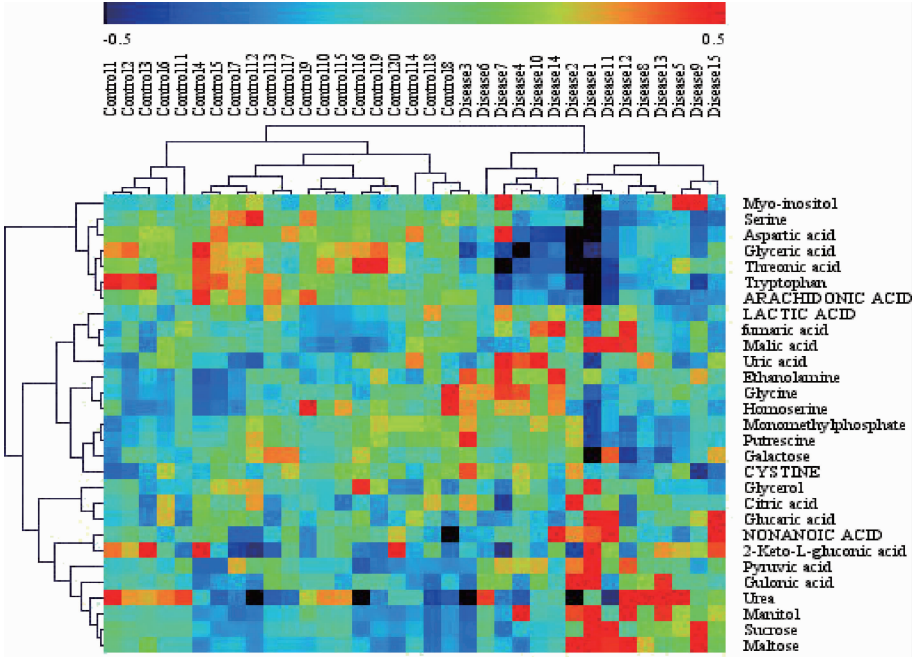


图 6 阵发性房颤病理组和正常人对照组血清代谢物聚类热图

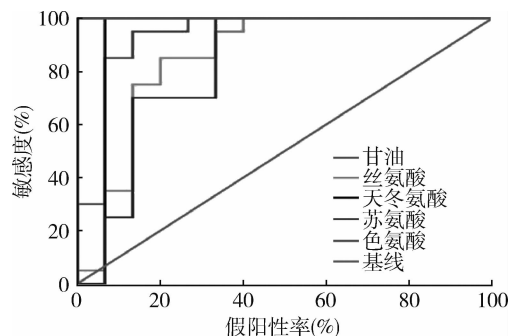


图7 受试者工作曲线

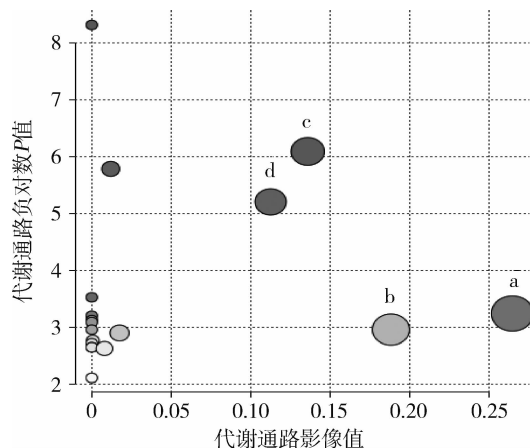


图8 MetPA 软件鉴定的代谢通路分析图

a. 丙氨酸, 天冬氨酸和谷氨酸代谢; b. 甘油脂代谢; c. 丙氨酸, 天冬氨酸和谷氨酸代谢; d. 氨酰 tRNA 生物合成

谢密切相关,表明能量代谢在房颤发病过程中受到了影响,说明阵发性房颤患者可能存在能量代谢的异常。

本试验还发现丝氨酸、天冬氨酸、苏氨酸、色氨酸在阵发性房颤患者体内显著降低,表明氨基酸的代谢,在房颤发病过程中可能发生了失调。氨基酸在机体的物质代谢和能量代谢中发挥了重要作用,它们不仅是重要的酶底物,也是重要的调节物,能反映机体代谢和状态变化的生物内涵,任何一种氨基酸的异常都会对机体的免疫系统和其他器官功能的正常发挥产生影响。色氨酸属于必需氨基酸,在生理学和生物化学中起关键作用^[12]。作为人体的必需氨基酸,它可以减少应激反应和炎性反应,作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)的前体,NAD通常用于满足代谢和能量的需要^[13]。丝氨酸可以合成甘氨酸,苏氨酸通过醛缩酶催化成甘氨酸,丝氨酸和苏氨酸是生酮氨基酸,与氨基酸的代谢障碍之间具有密切的关系,临床和动物实

验结果表明氨基酸参与的代谢与多种疾病的发生发展有关。徐玲等^[14]研究发现富生酮氨基酸饮食可改善或逆转高脂饮食诱导的肥胖、胰岛素抵抗及糖耐量受损,并预防脂肪肝和胰岛素抵抗的发生。而高血压、冠心病、糖尿病、风湿性心脏病、心功能不全、心力衰竭等均是房颤的危险因素,说明氨基酸异常与房颤的发生有密切关系^[15]。

本实验通过在线系统——MetaboAnalyst 分析,5种潜在的生物学标志物还涉及了氨酰 tRNA 生物合成通路。据报道,氨酰 tRNA 是氨基酸的羧基与 tRNA 的 CCA 末端腺苷的 3'或 2'羟基相结合的酯键。在蛋白质的生物合成中,它作为氨基酸转移到肽链的羧末端过程的中间物而发挥重要的作用,氨酰 - tRNA 还能调节氨基酸的生物合成。氨酰 tRNA 与房颤的生理病理机制报道较少,还需要进一步的研究。

综上所述,本实验使用 GC/MS 的代谢组学方法,研究了阵发性房颤患者血清中低分子物质的变化,初步筛选了甘油、丝氨酸、天冬氨酸、苏氨酸、色氨酸这 5 个物质可作为阵发性房颤的早期诊断的潜在生物学标志物。阵发性房颤的致病机制可能与患者的能量代谢、氨基酸代谢、氨酰 tRNA 生物合成等代谢异常有关。代谢组学技术为临床诊断工作提供一条研究疾病机制的重要手段,为疾病的早期诊断、寻找与疾病发病相关的生物学标志物等方面提供一条新的研究思路。

参考文献

- 1 张烨. 内科住院病人房颤病因及抗凝状况调查[D]. 广州:南方医科大学,2014:1-60
- 2 黄从新. 心房颤动研究的现状及前景[J]. 中国继续医学教育, 2010,2(5):13-17
- 3 黄从新,张澍,黄德嘉,等. 心房颤动:目前的认识和治疗建议 - 2015[J]. 中华心律失常学杂志,2015,19(5):321-384
- 4 张丽秀,赵金匣,王志平. 代谢组学在泌尿系统肿瘤中的应用[J]. 检验医学与临床,2015,12(3):395-397
- 5 Zhao YY, Cheng XL. UPLC - based metabonomic applications for discovering biomarkers of diseases in clinical chemistry[J]. Clin Biochem, 2014,47(15):16-26
- 6 Nicholson JK, Holmes E, Kinross JM, et al. Metabolic phenotyping in clinical and surgical environments[J]. Nature, 2012, 491(7424): 384-392
- 7 Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. Eur Heart J, 2012, 33(21):2719-2747
- 8 林文科,吴吉芳,郑志昂. 多种肿瘤标志物在胰腺癌中的诊断价值

- 及相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(1): 120 - 125
- 9 Wang XJ, Yang B, Zhang AH, *et al.* Potential drug targets on insomnia and intervention effects of Jujuboside A through metabolic pathway analysis as revealed by UPLC/ESI - SYNAPT - HDMS coupled with pattern recognition approach[J]. *J Proteom*, 2012, 75(4): 1411 - 1427
- 10 Tu T, Zhou S, Liu Z, *et al.* Quantitative proteomics of changes in energy metabolism related proteins in atrial tissue from valvular disease patients with permanent atrial fibrillation[J]. *Circulat J*, 2014, 78(4): 993 - 1001
- 11 Lenski M, Schleider G, Kohlhaas M, *et al.* Arrhythmia causes lipid accumulation and reduced glucose uptake [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(4): 40
- 12 Liu Y, Zhang L, Wei S, *et al.* Endogenous L - carnosine level in diabetes rat cardiac muscle[J]. *Evidence - Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016(6): 1 - 7
- 13 Shui SF, Shen SJ, Huang RQ, *et al.* Metabonomic analysis of biochemical changes in the plasma and urine of carrageenan - induced rats after treatment with Yi - Guan - Jian decoction[J]. *J Chromatograph B*, 2016, 1033 - 1034: 80 - 90
- 14 徐玲, 马红艳, 李佳, 等. 富生酮氨基酸饮食对高脂诱导的小鼠胰岛素抵抗的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(5): 399 - 404
- 15 刘焰华, 吴继雄. 高血压并发心房颤动相关危险因素分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(24): 3431 - 3234
- (收稿日期: 2017 - 05 - 31)
(修回日期: 2017 - 06 - 20)

松果菊苷对 2 型糖尿病小鼠血脂代谢的影响

张 雪 郝亚荣 唐凤娟

摘 要 **目的** 探讨松果菊苷对 2 型糖尿病小鼠血脂代谢影响的特点, 并初步探讨其对 db/db 糖尿病小鼠肝脏组织中成纤维细胞因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 含量的影响, 寻找松果菊苷调节 2 型糖尿病血脂代谢可能的途径。**方法** 取 6 周 db/db 小鼠 20 只, 随机选取 10 只作为模型组, 剩余 10 只作为实验组, 另取 6 周 db/m 小鼠 8 只 (SPF 级) 作为空白对照组, 适应 2 周后检测空腹血糖均 > 16.7 mmol/L 进入实验。各组予以灭菌蒸馏水、松果菊苷、灭菌蒸馏水灌喂 8 周后, 取血清测总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL - C)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL - C)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 的水平, 并取肝脏组织测 FGF21 的水平。**结果** 模型组血清 TG、TC 及 LDL 含量明显高于对照组 ($P < 0.01$), 血清 HDL 的含量明显低于对照组 ($P < 0.01$); 实验组血清 TG、TC 及 LDL 的水平明显低于模型组 ($P < 0.01$), 血清 HDL 的含量明显高于模型组 ($P < 0.01$); 模型组小鼠肝脏中 FGF21 表达的水平显著低于对照组 ($P < 0.01$), 实验组小鼠肝脏中 FGF21 表达的水平显著高于模型组 ($P < 0.01$); 模型组小鼠血清 ALT、AST 的含量显著高于对照组 ($P < 0.01$), 实验组小鼠血清 ALT、AST 的含量显著低于实验组 ($P < 0.01$)。**结论** 松果菊苷给药 8 周后能够显著改善 db/db 糖尿病小鼠血脂代谢紊乱, 且不加重肝功能损害, 其作用机制可能与其提高肝脏组织中 FGF21 表达水平有关。

关键词 松果菊苷 2 型糖尿病 血脂代谢 FGF21 肝功能

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.03.013

Effect of Echinacoside on Lipid Metabolism in Type 2 Diabetic Mice. Zhang Xue, Hao Yarong, Tang Fengjuan. Department of Geriatrics; Central Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To explore the characteristics of the effect of echinacoside on lipid metabolism in type 2 diabetic mice, and to investigate the content of growth factor 21 in liver tissue of diabetic mice, providing further insight into the possible way of regulating blood lipid metabolism in type 2 diabetic mice with Echinacea. **Methods** Twenty db/db mice (6 - week - old) were randomly divided into two groups: experimental group and model group; while six db/m mice (SPF) (6 - week - old) were control group. We detected the fasting blood glucose after 2 weeks that was higher than 16.7 mmol/L in experiment. Each group was given sterilized distilled water, echinacoside, sterilized distilled water. The serum total, cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein, low density lipoprotein, alanine amin-

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目 (2013CFB251, 2016CFB673)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院老年病科、中心实验室

通讯作者: 郝亚荣, 主任医师, 电子信箱: 984022801@qq.com