

文章编号 1006-8147(2023)06-0677-04

综述

血液代谢组学在系统性红斑狼疮中的应用进展

文照禾^{1,2} 综述, 刘力¹ 审校

(1.天津市儿童医院综合内科, 天津 300070; 2.天津医科大学研究生院, 天津 3000041)

摘要 系统性红斑狼疮(SLE)是一种发病机制不明,多组织器官受累的慢性自身免疫性疾病,其临床异质性为疾病的诊断和治疗带来困难。代谢组学是研究机体内源性小分子的组学领域,血液代谢物是机体受到基因调控和环境影响后的下游产物,反映了体内的病理生理过程。近年来,血液代谢物在SLE患者和健康人群之间、不同症状SLE患者之间的差异受到越来越多的关注。总结并比较现已发表的应用血液代谢组学对SLE进行的研究,将有助于研究疾病发病机制,开发新的生物标志物用于诊断、鉴别诊断和评估病情进展。

关键词 系统性红斑狼疮;血液代谢组学;生物标志物;差异代谢物

中图分类号 R392

文献标志码 A

系统性红斑狼疮(SLE)是以存在多种自身抗体和免疫复合物沉积为主要特征的慢性自身免疫性疾病^[1],肾、皮肤、血液系统和神经系统等均可受累。SLE的发病机制复杂,涉及遗传易感性、环境等多个因素,其临床表现多样,病程反复,目前缺乏敏感性和特异性良好的检验标志物。代谢组学是一种新组学领域,利用高通量检测技术研究生物样本在基因改变或环境变化等情况下其代谢物种类、数量及其变化规律。研究SLE患者的血液代谢组学特征,可为确定关键致病环节、寻找新的生物标志物提供新思路。

1 代谢组学简介

代谢组学是继表观基因组学、转录组学、蛋白质组学后出现的,研究相对分子量<1 000的内源性小分子的组学。其通过对生物代谢物进行测定,监测机体受到内外因素刺激后的代谢物水平变化,推测机体内的病理生理过程,为疾病的早期诊断、远期预后及发病机制的研究提供可靠依据。代谢组学分为靶向代谢组学和非靶向代谢组学。前者需要分析样本中所有的代谢物,用于筛选生物标志物,后者则是基于某种生化假设,定量测定特定代谢物,探索某条代谢途径。

目前常用的代谢组学技术包括核磁共振法(nuclear magnetic resonance, NMR)、气相色谱-质谱法(gas chromatography spectrometer, GC-MS)和液相色谱-质谱法(liquid chromatography spectrometer, LC-MS),这3种方法各有优缺点。NMR是一种非破

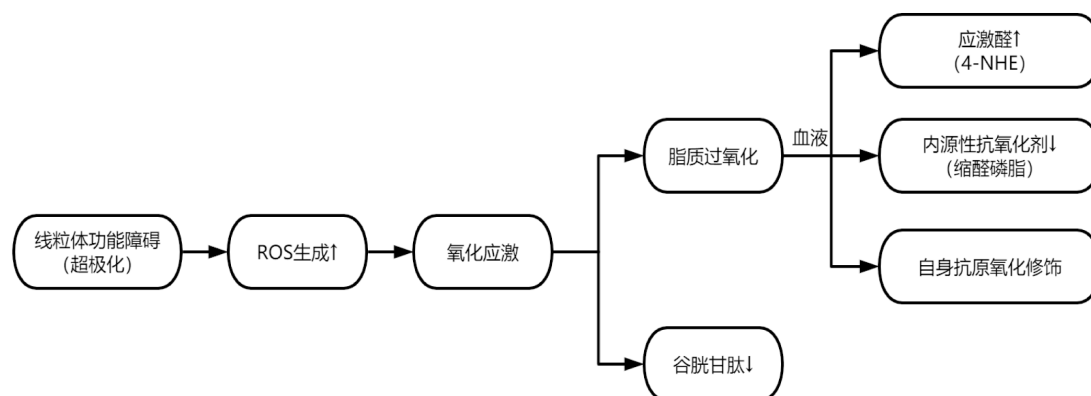
坏性技术,样品可被重复分析且不需要特殊预处理,但检测灵敏度低,常导致高丰度分析物掩盖低丰度分析物。GC-MS技术性能稳定且重现性好,目前主要应用于靶向代谢组。LC-MS具有广泛的代谢物检测范围,可以对大量代谢物进行分离,提供较全面的代谢组学数据^[2]。

2 代谢组学在SLE发病机制中的应用

血液中的代谢物既是机体病理生理过程中的产物,又是功能信号分子,参与调节细胞的增殖、分化、凋亡等过程。

既往研究发现SLE患者T细胞线粒体具有持续超极化的特点,导致活性氧簇(ROS)生成增加,发生氧化应激^[3]。Wu等^[4]研究发现,SLE患者血清中重要的抗氧化剂谷胱甘肽减少,伴随谷胱甘肽合成途径中的副产物 γ -谷氨酰多肽、二甲基甘氨酸显著升高和甲基供体如蛋氨酸、胆碱、半胱氨酸的减少。从下游产物角度验证了SLE患者体内存在氧化应激。Hu等^[5]发现SLE患者血清中内源性抗氧化剂缩醛磷脂类物质下降,脂质过氧化产物溶血磷脂酰乙醇胺和4-羟基壬烯醛(4-HNE)显著增加,其中4-HNE具有易反应性,可损伤半胱氨酸、组氨酸和赖氨酸残基,从而损伤蛋白质功能,且在血液中稳定存在,从分子水平提示氧化应激如何参与SLE的发病,如何导致多脏器的损伤。Hu等^[6]还推测多种脂质过氧化产物,尤其是磷脂过氧化产物,可能成为抗原表位,诱导SLE患者中大量抗体生成,即发生自身抗原氧化修饰,并展开研究验证了SLE患者外周单核细胞脂代谢的改变与抗心磷脂抗体、相关炎症因子水平存在相关性,体外培养的单核细胞添加抗氧化剂后脂质改变可以被纠正(图1)^[6]。

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-040A)
作者简介 文照禾,女(1998-),硕士在读,研究方向:风湿免疫;通信作者:刘力,E-mail:may13_cn@126.com。



注:ROS:活性氧簇;SLE:系统性红斑狼疮

图1 氧化应激如何以分子水平参与 SLE 发病

3 代谢组学在 SLE 诊断中的应用

Ouyang 等^[7]最早使用 NMR 技术联合分析 SLE 患者血清代谢物的特征,并根据 SLE 组和健康对照组(HC)间的差异代谢物建立 OPLS-DA 模型,其预测 SLE 的敏感性为 60.9%,特异性为 97.1%。与 HC 组相比,SLE 组大部分氨基酸水平降低;三羧酸循环中的柠檬酸盐、丙酮酸盐降低;合成嘌呤核苷酸的甲酸盐浓度降低;高密度脂蛋白降低、极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白浓度升高。随后 Wu 等^[9]利用 GC/LC-MS 平台联合分析在 SLE 组与 HC 组间发现了超过 100 种差异代谢物,两者的观察结果具有一致性。SLE 差异代谢物主要集中在脂代谢、氨基酸代谢及能量代谢途径^[8-10]。

血清代谢物不仅能鉴别 SLE 患者和健康人群。在 Bengtsson 等^[11]的研究中,血清代谢物在 SLE、原发性干燥综合征和系统性硬皮病患者中同样存在显著差异。Checa 等^[12]根据 SLEDAI 评分评估 SLE 患者活动性,≥6 分为活动性组,<6 分为非活动性组,发现两组间的神经酰胺(C16:0):鞘氨醇-1-磷酸(S1P)比值差异具有统计学意义。Liu 等^[13]发现 SLE 模型小鼠在第 9 周病初时血清代谢物水平改变以三羧酸循环、糖酵解为主,第 11 周出现淋巴结病变时脂肪酸合成代谢物水平显著上升,第 13 周出现皮肤病变时尿素、尿酸和吡啶-3-乳酸升高。Zhang 等^[14]将 133 例 SLE 患者分为仅肾脏受累组、仅皮肤受累组、仅血液系统受累组和多系统受累组,比较各组间血清代谢谱,差异主要集中在脂代谢物。Xie 等^[15]应用 GC-MS 对 11 例 SLE 伴皮损(SL)患者、10 例 SLE 无皮损(SNL)患者血清代谢物进行比较,发现了包括 L-α-氨基丁酸、脱氢抗血酸、甘氨酸和 L-酪氨酸在内的 14 个差异代谢物。Baig 等^[16]对 SLE 患者颈动脉斑块进展情况开展了 8~9 年的

随访,与无斑块进展组相比,动脉粥样斑块进展组患者基线血清样本中的白三烯 B₄,5-羟基二十碳二烯酸,9/13-羟基十二烯酸显著升高。Zhang 等^[17]研究提出,鞘磷脂、神经酰胺、磷脂酰胆碱类物质在鉴别 SLE 和狼疮肾炎方面具诊断价值。上述研究结果提示,血液代谢物或能区分 SLE 不同临床表型和评估疾病状态。

非靶向代谢组学提供的大量潜在生物标志物需要被进一步验证。Zhang 等^[17]纳入 32 例女性 SLE 患者和 25 名健康女性作为发现集,应用非靶向代谢组学筛选发现谷胱甘肽代谢途径是最为富集的通路,再应用靶向代谢组学在 36 例 SLE、30 例 HC 组成的验证集中,验证了 SLE 组 L-焦谷氨酸水平上升,并发现其与血沉、抗 sm 抗体存在相关性。但有研究报道 SLE 患者 L-焦谷氨酸水平下降^[18]或无显著变化^[19],这是否与地域、人种等因素有关还有待进一步研究。

现有研究存在的矛盾为开发单一生物标志物带来挑战,但代谢组学确能提示 SLE 患者体内存在代谢通路障碍。2017 年欧洲一项横断面研究运用 LC-MS 检测了 109 例女性 SLE 患者和 23 名 HC 组的血清代谢物,与 HC 组相比,SLE 组神经酰胺、己糖基神经酰胺升高,鞘脂类碱基、鞘氨醇-1-磷酸(S1P)下降,其中神经酰胺(C16:0)和神经酰胺(C24:1)最能显著区分 SLE 组和 HC 组^[12]。该研究中虽然肾脏受累 SLE 组神经酰胺(C16:0)水平高于无肾脏受累 SLE 组,但不具有统计学意义。上述结果与 2018 年欧洲另一项同样使用 LC-MS 的研究存在差异:Patyna 等^[19]研究发现 SLE 患者 S1P 升高,并认为血清神经酰胺(C24:1)在临界值 827 ng/mL 时对肾脏受累 SLE 组和非肾脏受累组 SLE 具有鉴别能力。虽然现有研究中发现的差异物代谢物种类不同、水平

改变不一致^[20-23],但均能提示 SLE 的脂代谢,尤其是鞘脂代谢和甘油磷脂通路紊乱。

考虑到上述情况,代谢通路上的几种代谢物联合应用或具有更高的诊断价值。Zhang 等^[14]研究发现,脱氢表雄激素硫酸酯(DHEAS)、苯甲酸、2-甲基丁酰甘氨酸和脂肪酸(20:1)的组合对诊断 SLE 显示出最佳的预测效率(曲线下面积 0.998)。Zhang 等^[17]研究显示,神经酸、补体 C1q、胱抑素 C(曲线下面积 0.916)为鉴别 SLE 有无肾脏受累的最佳组合。Iwasaki 等^[24]发现,组氨酸、色氨酸、N-N-二甲基甘氨酸和酪氨酸联合诊断获得的曲线下面积为 0.91,高于单独使用任何一种氨基酸。

4 代谢组学在 SLE 药物评价中的应用

Checa 等^[12]对 22 例女性 SLE 患者免疫抑制治疗前后的鞘脂水平进行分析,发现治疗后鞘脂恢复到 HC 组水平并伴有 SLEDAI 评分下降,但由于采用的治疗方案不同,无法对数据进一步分析。Guleria 等^[25]使用 NMR 对 18 例增生型狼疮性肾炎(LN)初治时使用了不同剂量环磷酰胺等免疫抑制剂 6 个月后(LNT)以及对 30 名 HC 的血清代谢谱进行分析发现,与 LN 组相比,LNT 组脂代谢物降低,脂代谢的最终产物乙酸盐水平升高,同时 LNT 组并未表现出与 HC 组相似的代谢谱,主要的差异代谢物集中在能量代谢和氨基酸代谢。

受限于 SLE 的个体化治疗,目前尚无研究 SLE 药物应答与无应答患者血液代谢物差异的报道。现有相关研究受限于研究样本量小,研究结果具有一定局限性,但这提示了使用血液代谢物监测治疗进展的可能,脂质水平的正常化或成为 SLE 治疗的重要截止点。

5 小结

SLE 是全身性自身免疫性疾病,发病机制复杂,具有临床异质性。随着代谢组学技术的提高和在 SLE 中的广泛应用,未来通过寻找不同临床表型的差异代谢途径或能从代谢物组的角度为 SLE 亚类分型提供依据。代谢组学是描述现象的学科,其发现的代谢物既可以是机体代谢途径中的结果,也可以是改变体内代谢通路的信号调控分子。为解释在生物样本中发现的现象,越来越多的研究以代谢组学为基础,结合基因组学、转录组学、蛋白组学等多学科共同探索 SLE 的发病机制,从改善代谢途径的角度提供新的治疗靶点,与基础实验结合的免疫细胞代谢组学已成为代谢组学一项重要分支。

代谢物反映了多因素作用下机体病理生理的整体状态,临床研究中的多种混杂因素均可对代

谢物结果造成影响,如膳食摄入^[26]、生活环境^[27]、生活方式^[28]。更重要的是患者药物使用情况对代谢物的影响,糖皮质激素、多种免疫抑制剂均被报道可影响机体糖脂水平^[29-31]。这些都为代谢组学结果的解释带来了困难,现有的小样本研究中结果不一致的情况或与其相关。以小鼠作为研究对象,收集开始治疗前的生物样本可改善这一问题。现有研究多为非靶向、横断面研究,越来越多的潜在生物标志物已被初步筛选出来,接下来需要开展靶向研究来验证这些结果,同时进一步开展患者的随访调查,动态了解不同疾病状态下、不同药物治疗反应下,尤其是复发患者、药物治疗无应答患者的代谢物水平改变,这些数据将对临床监测管理 SLE 具有重要意义。

参考文献:

- [1] FAVA A, PETRI M. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management[J]. J Autoimmun, 2019, 96: 1-13.
- [2] LETERTRE M P M, DERVILLY G, GIRAUDAU P. Combined nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry approaches for metabolomics[J]. Anal Chem, 2021, 93(1): 500-518.
- [3] ZHAO L, HU X, XIAO F, et al. Mitochondrial impairment and repair in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2022, 13: 929520.
- [4] WU T, XIE C, HAN J, et al. Metabolic disturbances associated with systemic lupus erythematosus[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e37210.
- [5] HU C, ZHOU J, YANG S, et al. Oxidative stress leads to reduction of plasmalogen serving as a novel biomarker for systemic lupus erythematosus[J]. Free Radic Biol Med, 2016, 101: 475-481.
- [6] HU C F, ZHANG J D, HONG S Z, et al. Oxidative stress-induced aberrant lipid metabolism is an important causal factor for dysfunction of immunocytes from patients with systemic lupus erythematosus[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 163: 210-219.
- [7] OUYANG X, DAI Y, WEN J L, et al. ¹H NMR-based metabolomic study of metabolic profiling for systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2011, 20(13): 1411-1420.
- [8] KIM H A, LEE H S, SHIN T H, et al. Polyamine patterns in plasma of patients with systemic lupus erythematosus and fever[J]. Lupus, 2018, 27(6): 930-938.
- [9] WANG Y Z, GUO F, HAO D L, et al. Nontargeted serum metabolomics analysis and potential biomarkers for systemic lupus erythematosus[J]. Microchem J, 2021, 170: 7.
- [10] SHIN T H, KIM H A, JUNG J Y, et al. Analysis of the free fatty acid metabolome in the plasma of patients with systemic lupus erythematosus and fever[J]. Metabolomics, 2017, 14(1): 14.
- [11] BENGTSSON A A, TRYGG J, WUTTGE D M, et al. Metabolic profiling of systemic lupus erythematosus and comparison with primary sjögren's syndrome and systemic sclerosis[J]. PloS one, 2016, 11(7): e0159384.
- [12] CHECA A, IDBORG H, ZANDIAN A, et al. Dysregulations in circulating sphingolipids associate with disease activity indices in female patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study[J]. Lupus, 2017, 26(10): 1023-1033.

- [13] LIU J J,ZHANG D Y,WANG K E,et al. Time course of metabolic alterations associated with the progression of systemic lupus erythematosus in mrl/lpr mice based on GC/MS[J]. J Proteome Res, 2021, 20(2): 1243–1251.
- [14] ZHANG W,ZHAO H,DU P,et al. Integration of metabolomics and lipidomics reveals serum biomarkers for systemic lupus erythematosus with different organs involvement[J]. Clin Immunol, 2022, 241: 109057.
- [15] XIE Y,LIU B,WU Z. Identification of serum biomarkers and pathways of systemic lupus erythematosus with skin involvement through GC/MS-based metabolomics analysis[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2022, 15: 77–86.
- [16] BAIG S,VANARSA K,DING H,et al. Baseline elevations of leukotriene metabolites and altered plasmalogens are prognostic biomarkers of plaque progression in systemic lupus erythematosus[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 861724.
- [17] ZHANG Y,GAN L,TANG J,et al. Metabolic profiling reveals new serum signatures to discriminate lupus nephritis from systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2022, 13: 967371.
- [18] YAN B,HUANG J,ZHANG C,et al. Serum metabolomic profiling in patients with systemic lupus erythematosus by GC/MS[J]. Mod Rheumatol, 2016, 26(6): 914–922.
- [19] PATYNA S,BÜTTNER S,ECKES T,et al. Blood ceramides as novel markers for renal impairment in systemic lupus erythematosus [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2019, 144: 106348.
- [20] WANG Y,GUO F,GUO Y,et al. Untargeted lipidomics reveals specific lipid abnormalities in systemic lupus erythematosus [J]. Clin Exp Rheumatol, 2022, 40(5): 1011–1018.
- [21] CHEN J,LIU C,YE S,et al. UPLC-MS/MS-based plasma lipidomics reveal a distinctive signature in systemic lupus erythematosus patients[J]. Med Comm (2020), 2021, 2(2): 269–278.
- [22] HUANG X,LUU L D W, JIA N, et al. Multi-platform omics analysis reveals molecular signatures for pathogenesis and activity of systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2022, 13: 833699.
- [23] HAMMAD S M,HARDEN O C,WILSON D A,et al. Plasma sphingolipid profile associated with subclinical atherosclerosis and clinical disease markers of systemic lupus erythematosus: potential predictive value[J]. Front Immunol, 2021, 12: 694318.
- [24] IWASAKI Y,TAKESHIMA Y,NAKANO M,et al. Combined plasma metabolomic and transcriptomic analysis identify histidine as a biomarker and potential contributor in SLE pathogenesis[J]. Rheumatology (Oxford), 2023, 62(2): 905–913.
- [25] GULERIA A,PHATAK S,DUBEY D,et al. NMR-based serum metabolomics reveals reprogramming of lipid dysregulation following cyclophosphamide-based induction therapy in lupus nephritis[J]. J Proteome Res, 2018, 17(7): 2440–2448.
- [26] CALZADA C,VORS C,PENHOAT A,et al. Role of circulating sphingolipids in lipid metabolism: why dietary lipids matter? [J]. Front Nutr, 2022, 9: 1108098.
- [27] YAO Y,SCHNEIDER A,WOLF K,et al. Longitudinal associations between metabolites and long-term exposure to ambient air pollution: results from the KORA cohort study [J]. Environ Int, 2022, 170: 107632.
- [28] KASPY M S,SEMNANI-AZAD Z,MALIK V S,et al. Metabolomic profile of combined healthy lifestyle behaviours in humans: a systematic review[J]. Proteomics, 2022, 22(18): e2100388.
- [29] BORDAG N,KLIE S,JÜRCHOTT K,et al. Glucocorticoid (dexamethasone)-induced metabolome changes in healthy males suggest prediction of response and side effects[J]. Sci Rep, 2015, 5: 15954.
- [30] HAGE M P,AL-BADRI M R,AZAR S T. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2014, 5(4): 77–85.
- [31] SUBRAMANIAN S,TRENCE D L. Immunosuppressive agents: effects on glucose and lipid metabolism [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2007, 36(4): 891–905.

(2023-03-04 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》对医学符号的使用说明

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是英文 \bar{x} ,卡方的符号是希腊字母 χ^2 ,自由度的符号是希腊文“ ν ”,样本的相关系数是英文“ r ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 P^{3-} 等等,不采用 Ca^{++} 、 P^{--} 、 Al^{+3} 、 O^{-2} 表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如 ^{131}I 、 ^{32}P 。表示激发状态的 m 写在右上角,例如: $^{99}\text{Tc}^m$ 、 $^{133}\text{In}^m$ 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成 131 碘、 133 铟 m 等。

近几年分子生物学发展很快,并已渗透到许多学科,大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式,要对符号的来源及其内涵有深刻的了解,使用时不致发生错误,例如:RNA有rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA)3类。r、t、m是表示类型的符号应小写,RNA应大写。

本刊编辑部