

不同程度冠状动脉病变冠心病患者的 代谢组学特点及诊断价值

闻志楠^{1,3}, 陈欣², 刘迎午³, 张磊⁴

(1. 天津医科大学第一中心临床学院, 天津市 300070; 2. 天津市第一中心医院心内科, 天津市 300192;

3. 天津市第三中心医院心脏中心, 天津市 300170; 4. 天津市第三中心医院检验科, 天津市 300170)

[关键词] 冠心病; 冠状动脉病变; 代谢组学; 代谢产物; 诊断价值

[摘要] **目的** 通过对不同程度冠状动脉病变的冠心病患者血清代谢产物分析, 寻找新的预测诊断冠心病的生物标记物。**方法** 选自天津市第三中心医院于2017年7月至2018年12月期间符合实验要求的冠心病患者92例进行血清分析, 男性57例, 女性35例。其中24例冠状动脉狭窄<50%, 19例至少1支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 且 $\leq 70\%$, 23例至少1支冠状动脉狭窄>70%, 26例冠状动脉急性闭塞。使用液相色谱-质谱联用检测样本代谢产物的色谱峰和质谱峰, 达到确定代谢产物的目的。并使用ROC曲线评估特征代谢物的临床诊断效能。**结果** 在代谢紊乱中鉴定了47种不同的代谢产物, 最终找出10个特征代谢物。随着冠状动脉狭窄程度增加, 代谢途径发生改变, 包括甘油磷脂及脂肪酸代谢降低, 鞘糖脂和嘌呤代谢增加。ROC曲线分析显示, 特征代谢物的曲线下面积均大于0.75。**结论** 不同程度冠状动脉病变的冠心病患者存在代谢紊乱, 且特征代谢产物具有诊断价值。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Metabonomics and its diagnostic value in coronary heart disease patients with different degrees of coronary artery lesion

WEN Zhinan^{1,3}, CHEN Xin², LIU Yingwu³, ZHANG Lei⁴

(1. First Center Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Cardiology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China; 3. Department of Cardiology, Tianjin Third Center Hospital, Tianjin 300170, China; 4. Clinical Laboratory, Tianjin Third Center Hospital, Tianjin 300170, China)

[KEY WORDS] coronary heart disease; coronary artery lesion; metabonomics; metabolite; diagnostic value

[ABSTRACT] **Aim** Through the analysis of serum metabolites in coronary heart disease (CHD) patients with different degrees of coronary artery lesion, to find new biomarkers for predicting and diagnosing CHD. **Methods** 92 CHD patients who met the experimental requirements from July 2017 to December 2018 in Tianjin Third Central Hospital were selected for serum analysis, including 57 males and 35 females. Among them, 24 patients had coronary artery stenosis <50%, 19 patients had at least one coronary artery stenosis $\geq 50\%$ and $\leq 70\%$, 23 patients had at least one coronary artery stenosis >70%, 26 patients had acute coronary occlusion. Liquid chromatography-mass spectrometry was used to detect the chromatographic peak and mass spectrum peak of metabolites in samples, in order to determine the metabolites. The clinical diagnostic efficacy of characteristic metabolites was evaluated by ROC curve. **Results** 47 different metabolites were identified in metabolic disorders, and 10 characteristic metabolites were finally identified. With the increase of the degree of coronary artery stenosis, the metabolic pathway changed, including the decrease of glycerol phospholipid and fatty acid metabolism, and the increase of glycosphingolipid and purine metabolism. ROC curve analysis showed that the area under the curve of characteristic metabolites was all greater than 0.75. **Conclusion** Metabolic disorders are present in CHD patients with different degrees of coronary artery lesion, and the characteristic metabolites have diagnostic value.

[收稿日期] 2019-10-09

[修回日期] 2019-11-28

[基金项目] 天津市科技计划项目(16ZXMJSY00200)

[作者简介] 闻志楠, 主治医师, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 wzn_111@sina.cn。通信作者陈欣, 医学博士, 主任医师, 研究方向为冠心病、高血压发病机制与临床诊治, E-mail 为 chenxin966@126.com。

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是一种多基因遗传因素和环境危险因素共同作用所致的人类的一种常见病,其发病率和死亡率不断增加,是全世界死亡的首要原因^[1]。既往通过传统的危险因素(如吸烟、高血压、血脂和/或血糖异常等)预测该疾病的发生,但是很多 CHD 患者无这些因素^[2-3],因此希望寻找新的预测诊断因子评估 CHD。代谢组学是一种用于识别 CHD 生物标志物的方法,近年来已被人们广泛应用^[4]。

为了研究不同程度 CHD 患者血清代谢组学特征,本研究采用非靶向液相色谱-质谱联用代谢组学方法结合多变量统计技术研究内源性血清代谢物的变化并鉴定代谢产物,寻找代谢途径的改变,达到预测和区分疾病各个阶段的目的。

1 资料和方法

1.1 研究对象

为了探讨不同程度冠状动脉病变冠心病患者的血清代谢产物变化,我们选取了于 2017 年 7 月至 2018 年 12 月期间在天津市第三中心医院行冠状动脉造影检查并符合实验标准的患者 92 例,其中男性 57 例,女性 35 例,构建了 4 个独立的病例对照组:A 组:24 例,冠状动脉狭窄<50%;B 组:19 例,至少 1 支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 且 $\leq 70\%$;C 组:23 例,至少 1 支冠状动脉狭窄>70%;D 组:26 例,冠状动脉急性闭塞。

纳入标准:胸痛、胸闷等心肌缺血症状;合并心血管危险因素;冠状动脉造影检查明确诊断。排除标准:主动脉夹层、肺栓塞、既往冠状动脉支架术后、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、严重传染病、外伤、近期手术史、重度(NYHA III-IV 级)心力衰竭伴左心室射血分数<20%、慢性阻塞性肺疾病、肝功能异常(谷丙转氨酶>135 U/L)、肾功能不全(肌酐>264 mmol/L)、血液系统疾病、心肌炎、心包炎、Takotsubo 心肌病;不愿签署知情同意书者。

1.2 血清采集与制备

冠状动脉造影检查前采外周静脉血 3 mL,置于分离胶促凝管中,3 000 r/min 离心 10 min,将上清液转移到 EP 管中,放入-80℃冰箱储存。代谢组学分析前,将样品在 4℃的环境中解冻。取解冻后血清 100 μ L 与 400 μ L 的甲醇混合,剧烈振荡 30 s,4℃静置 5 min,在 15 000 r/min、4℃条件下离心 15 min,取上清液上样进行液相色谱-质谱(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)分析。

1.3 实验方法与代谢物提取

随机注入等离子体样品,在电喷雾正电离模式下进行 LC-MS 分析^[5]。液相色谱系统采用美国 Thermo Fisher 公司的 Accela 超高效液相色谱系统,包括一个柱温箱和自动采样器。色谱柱为天津博纳艾杰尔科技有限公司生产的 Durashell C18(L)超高效反向液相色谱柱(2.1 mm \times 150 mm, 1.9 μ m),流动相 A 为 0.1% 甲酸水溶液,流动相 B 为 0.1% 甲酸乙腈溶液。流动相浓度和时间设置为:起始为 95% 流动相 A 和 5% 流动相 B,维持 2.5 min;之后的 4 min,流动相 B 线性增加到 95%;维持 5% 流动相 A 和 95% 流动相 B 3 min;之后的 4 min,流动相 B 线性降低到 5%;最后 95% 流动相 A 和 5% 流动相 B,维持 2.5 min。其他参数设置为:进样量为 10 μ L,自动采样器温度 4℃,流速 200 μ L/min 及柱温 20℃。

质谱分析用的是美国 Thermo Fisher 公司生产的 LTQ Orbitrap XL 超高分辨质谱仪,质谱仪中使用三重四级杆(Triple quadruple)及 TurboV 离子源作为串联质谱的质量分析装置,自动校准装置系统(CDS)被设置为对每个样品进行外部校准,正离子模式下采集数据。

1.4 统计分析

采用 SPSS 21.0 统计软件(IBM, Armonk, NY, USA)对数据进行统计分析。描述性统计比较不同组间的临床特点。分类变量采用卡方检验,连续变量采用 Kruskal-Wallis 检验或方差分析。通过 Bonferroni 校正,调整所有交叉比较中的 P 值,以降低多次检测所致的 I 型错误。所有检验均为双侧检验, $P<0.05$ 被认为有统计学意义。各代谢产物的临床诊断价值通过受试者工作特征曲线下面积(area under receiver operating characteristic curve, AUROC)确定。

2 结果

2.1 患者一般情况比较

所有受试者均行冠状动脉造影检查以确定冠状动脉病变的位置和程度。在本研究中,4 组患者基线特征中年龄、性别、吸烟史、高血压史、脂肪肝差异无统计学意义($P>0.05$;表 1);而糖尿病有统计学差异($P<0.05$),主要是由于 A 组无糖尿病患者所致。为了更好地判断哪些指标与冠状动脉病变直接相关,我们对患者的主要生理生化指标进行了初步检查,在生化检查中糖化血红蛋白、D-二聚

体、尿酸、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白水平均无统计学差异 ($P>0.05$; 表 2)。但随机血糖有统计学差异 ($P<0.05$), 可能与糖尿病有关, 在后续分析中在一定程度上排除糖代谢通路的差异; 随机肌酐和随机尿素氮存在差别 ($P<0.05$), 可能与血压及左心室射血分数较低致肾灌注差异

有关, 但仍处于正常值范围内, 可忽略不计; 白细胞数的差异 ($P<0.05$) 对代谢结果的影响是潜在的, 暂时忽略不计。D 组患者的收缩压、舒张压以及左心室射血分数均较低 ($P<0.05$), 进一步说明了冠状动脉病变程度较重。

表 1. 4 组患者基本临床资料比较

Table 1. Comparison of basic clinical data of patients in the four groups

项目	A 组 ($n=24$)	B 组 ($n=19$)	C 组 ($n=23$)	D 组 ($n=26$)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	61.17±13.18	66.89±9.04	65.26±8.42	65.62±12.39	1.134	0.340
男性[例(%)]	15(62.5)	7(36.8)	15(65.2)	20(76.9)	7.662	0.054
高血压[例(%)]	11(45.8)	14(73.7)	14(60.9)	12(46.2)	4.638	0.200
糖尿病[例(%)]	0(0.0)	10(52.6)	9(39.1)	8(30.8)	16.024	0.001
吸烟[例(%)]	10(41.7)	6(31.6)	11(47.8)	15(57.7)	3.233	0.357
脂肪肝[例(%)]	13(54.2)	11(57.9)	14(60.9)	19(73.1)	2.126	0.547

表 2. 4 组患者生化指标及其他指标比较

Table 2. Comparison of biochemical indexes and other indexes in the four groups

项目	A 组 ($n=24$)	B 组 ($n=19$)	C 组 ($n=23$)	D 组 ($n=26$)	F 值	P 值
收缩压(mmHg)	138.5±20.4	146.8±23.2	136.9±14.6	128.5±24.0	2.883	0.040
舒张压(mmHg)	85.1±12.0	86.6±11.8	82.7±9.6	76.6±14.2	3.139	0.029
左心室射血分数(%)	58.17±3.56	56.79±4.05	56.87±4.93	45.31±9.08	25.065	0.000
糖化血红蛋白(%)	5.90±0.93	6.11±0.78	6.62±1.17	6.39±1.19	2.128	0.102
D-二聚体(mg/L)	0.18±0.10	0.20±0.09	0.25±0.38	0.20±0.16	0.417	0.741
随机血糖(mmol/L)	6.20±2.49	7.26±3.40	8.38±3.42	9.03±3.34	3.665	0.015
随机肌酐(mmol/L)	67.59±14.09	71.63±19.64	72.21±17.32	86.25±19.36	5.340	0.020
随机尿素氮(mmol/L)	4.86±1.14	5.66±1.28	5.99±2.13	6.19±1.92	2.939	0.038
尿酸(mmol/L)	308.50±71.74	344.89±80.92	299.96±76.89	347.46±110.17	1.822	0.149
空腹血糖(mmol/L)	5.30±1.61	5.95±3.17	6.09±2.36	6.82±2.30	1.726	0.167
甘油三酯(mmol/L)	2.97±7.20	1.47±0.71	1.56±0.63	1.80±1.66	0.767	0.516
胆固醇(mmol/L)	4.12±0.93	4.87±1.11	4.55±0.74	4.41±0.87	2.483	0.066
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.46±0.75	2.96±0.83	2.92±0.71	2.67±0.73	2.438	0.070
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.19±0.32	1.22±0.26	1.11±0.32	1.02±0.25	2.271	0.086
白细胞($\times 10^9/L$)	6.05±1.31	6.03±1.38	6.47±1.91	10.12±3.87	8.765	0.000
血红蛋白(g/L)	137.79±14.74	136.47±15.76	138.61±9.27	143.46±17.17	0.792	0.505
血小板($\times 10^9/L$)	208.17±51.61	199.05±65.29	211.78±48.46	227.65±81.83	0.810	0.491

2.2 血清代谢组学结果分析

在正离子模式下, 使用非靶向分析方法对 4 组患者血清代谢物进行了整体分析, 采用超高效液相色谱 (ultra performance liquid chromatography, UPLC) 平台获得血清总离子流 (total ion chromatogram, TIC) 图, 由此看出, 各组色谱峰分布存在差

异, 在出峰时间为 9 ~ 11 min 上的谱图差异尤其明显, 如黑色方框中所示 (图 1)。为了更直观反映各组之间代谢轮廓总体差异并正确解释这些数据, 使用多元分析方法包括无监督方法 [主成分分析 (principal component analysis, PCA)] 和监督方法 [正交偏最小二乘判别分析 (orthogonal partial least

squares discriminant analysis, OPLS-DA)] 并运用软件进行分析。PCA 方法的得分图(图 2)可见 D 组患者的代谢数据差异较为明显, A 组、B 组、C 组的数据较难分离, 异质性较差, 说明该分析不能够很好地描述 A 组、B 组、C 组患者代谢的差异情况。为了更好地描述不同组患者的代谢差异, 再次进行 OPLS-DA 模型分析, 其解释率(R_2)和预测率(Q_2)($R_2X=58.4\%$, $R_2Y=68.8\%$, $Q_2Y=49.0\%$)较高, 该方法的得分图如图 3 所示, 可见 4 组间分离及聚类性较为明确, 置信范围交集较少, 可以进行差异代谢物预测。以变量投影重要性指标值(variable important in the projection, VIP)为主要筛选依据, 将 VIP 值 >0.6 的代谢产物作为基础, 结合 HMDB 数据库^[6]并与标准品对比, 初步筛选出 47 个不同的代谢产物, 再进行 Wilcoxon-Mann-Whitney 检验, 得到有统计学差异的 10 个代谢物, 主要包括脱氧腺苷(deoxyadenosine)、溶血磷脂酸类(lysophosphatidic acid, LPA)、人乳寡糖[2-(acetylamino)-1,5-anhydro-2-deoxy-3-O-b-D-galactopyranosyl-D-arabino-Hex-1-enitol]、天冬

酰胺-组氨酸(asparaginyl-histidine)、环磷脂酸或环溶血磷脂酸[CPA(18:1(11Z)/0:0)]、溶血磷脂酰胆碱类(lysophosphatidylcholine, LysoPC, LPC)、神经节苷脂[ganglioside GM3(d18:0/25:0)]、棕榈酸(palmitic acid)等(表 3)。为排除糖尿病患者带来的影响, 去掉差异代谢物中糖类相关代谢指标如人乳寡糖; 在磷脂酸类差异代谢产物中选取 LysoPC(18:3(9Z,12Z,15Z))为代表, 以及其他 3 种差异代谢产物 ganglioside GM3、deoxyadenosine 和 palmitic acid, 根据它们的色谱峰积分面积值绘制箱式图(图 4)。结果显示, LysoPC(甘油磷脂类)及 palmitic acid(脂肪酸)代谢降低, ganglioside GM3(鞘糖脂)及 deoxyadenosine(嘌呤)代谢增加。并且, 甘油磷脂类代谢产物仅 D 组患者显著降低, 其余组间无统计学差异; 脂肪酸类代谢物仅 A 组患者高于其余 3 组; 嘌呤类代谢产物随疾病进展逐渐升高, 各组间有统计学差异; 鞘糖脂类代谢产物仅 D 组患者显著升高。

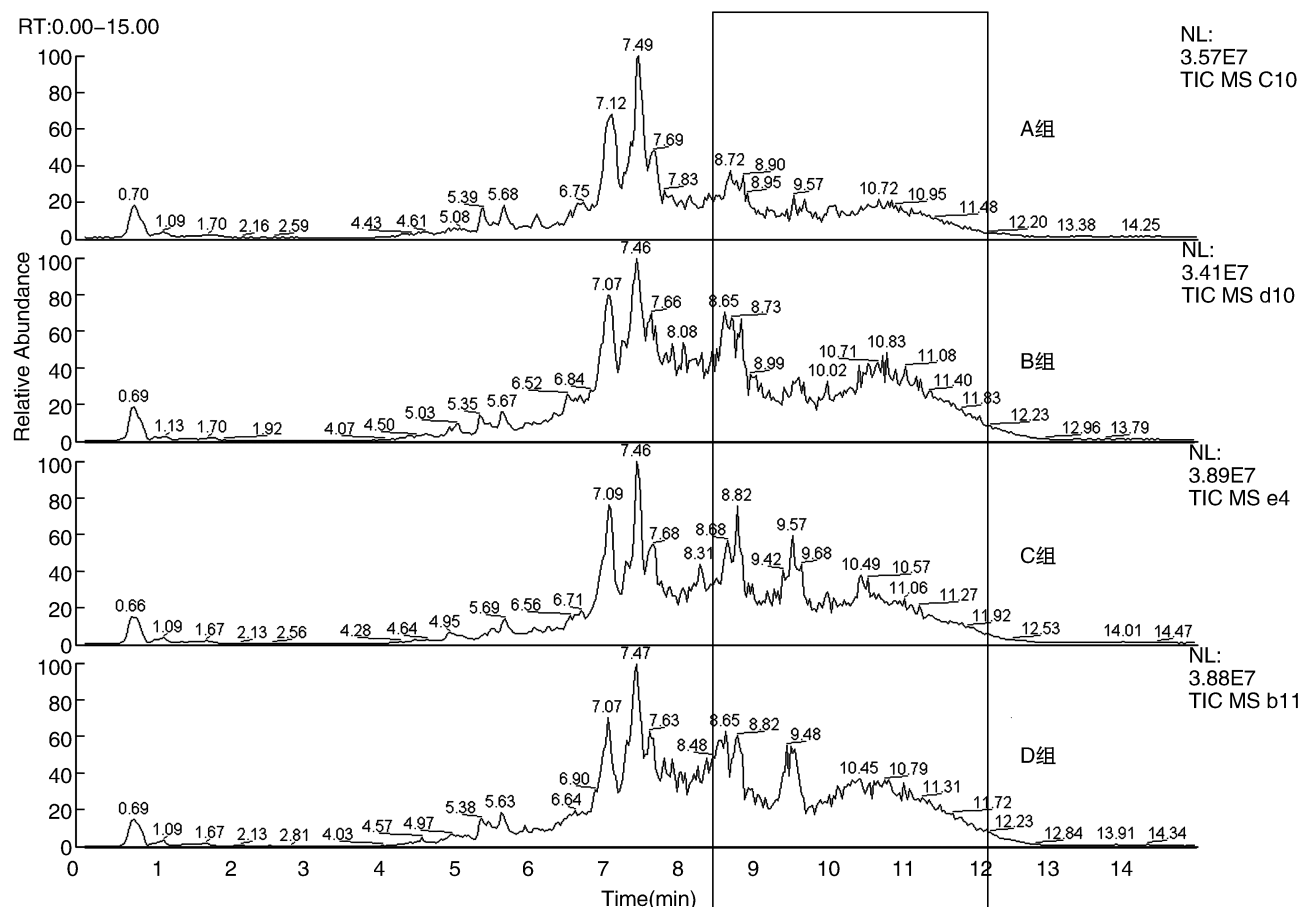


图 1. 4 组患者总离子流图

Figure 1. Total ion chromatogram diagram of patients in the four groups

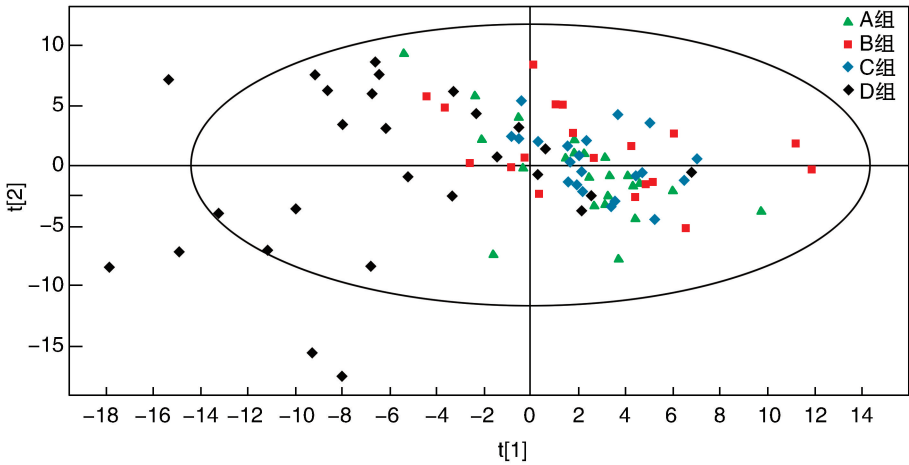


图 2. PCA 方法的得分图
Figure 2. Score chart of PCA method

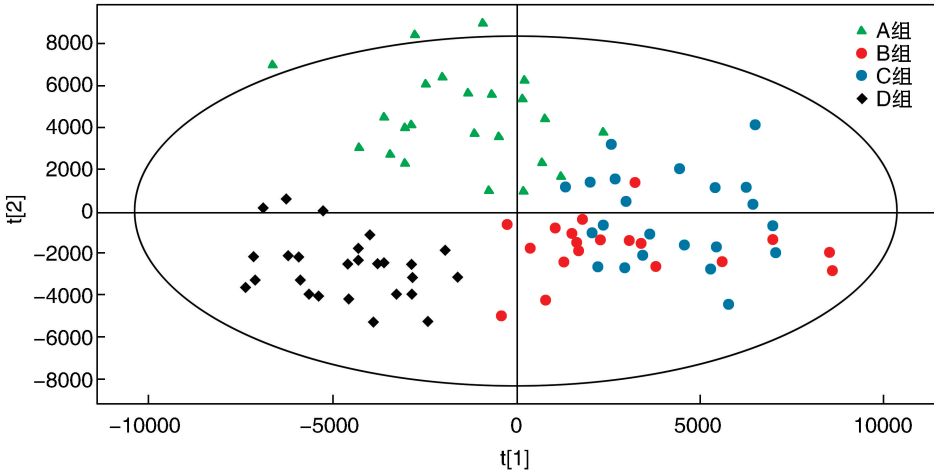


图 3. OPLS-DA 方法的得分图
Figure 3. Score chart of OPLS-DA method

表 3. 代谢产物的特征
Table 3. Characteristics of metabolites

编号	m/z	RT(min)	HMDB 代码	加合方式	代谢物名称	VIP 值
Var_19	274.092	4.95377	0000101	M+Na	Deoxyadenosine	4.15183
Var_146	518.32	6.73747	0010388	M+H	LysoPC(18;3(9Z,12Z,15Z))	0.772123
Var_277	274.274	6.07173	0000220	M+NH4	Palmitic acid	2.66006
Var_44	366.139	4.95584	0002278	M+H	2-(acetyl amino)-1, 5-anhydro-2-deoxy-3-O-b-D-galactopyranosyl-D-arabino-Hex-1-enitol	2.60895
Var_45	292.102	4.95889	0028733	M+Na	Asparaginylnl-Histidine	2.37236
Var_20	485.263	7.6213	0114758	M+Na	LysoPA(20;2(11Z,14Z)/0;0)	2.11804
Var_115	641.441	8.59896	0011925	M+2H	Ganglioside GM3(d18;0/25;0)	0.879988
Var_142	431.217	6.7107	0114745	M+H	LysoPA(18;4(6Z,9Z,12Z,15Z)/0;0)	0.963227
Var_172	468.308	6.70917	0010379	M+H	LysoPC(14;0/0;0)	0.784251
Var_84	419.255	7.45765	0007005	M+H	CPA(18;1(11Z)/0;0)	0.742405

m/z:质荷比;RT:保留时间;HMDB:人类代谢组数据库。

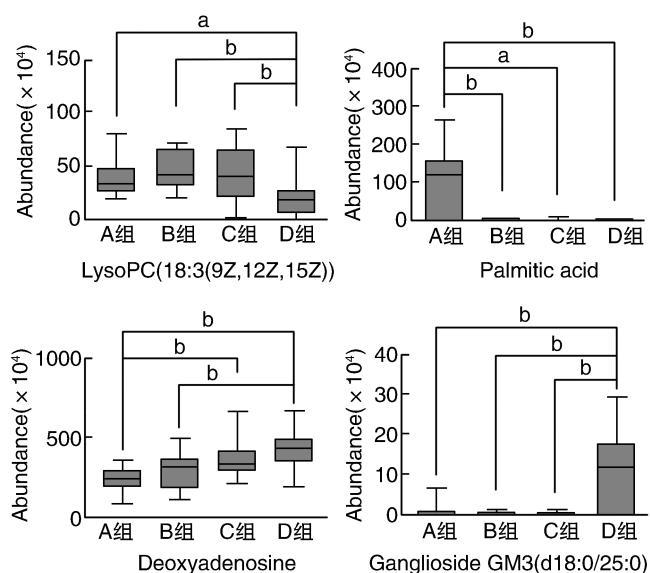


图 4. 代谢产物色谱峰积分面积值箱式图 a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.001$ 。

Figure 4. Box diagram of chromatographic peak integral area values of metabolites

2.3 鉴别代谢物的诊断准确性

如上所述,我们选择了许多候选代谢物进行初始统计建模分析。为进一步检验这些代谢产物潜在的诊断价值,我们进行了 AUROC 分析。根据不同分组计算不同特征代谢产物的 AUROC 值,对于冠状动脉急性闭塞组(D组):LysoPA(20:2(11Z,14Z)/0:0)、LysoPA(18:4(6Z,9Z,12Z,15Z)/0:0)、LysoPC(18:3(9Z,12Z,15Z))的 AUROC 值分别为 0.784、0.755、0.802;对于冠状动脉狭窄 $<50\%$ 组(A组):palmitic acid 的 AUROC 值为 0.939。上述 AUROC 值均 >0.75 ,具有比较好的诊断价值。其余代谢物的 AUROC 值均不满足要求,故没有列出。

3 讨论

代谢组学是研究特定生物系统的整个代谢途径的技术。该技术越来越多地用于鉴定代谢生物标志物和提高疾病的临床诊断和治疗水平^[7-8]。CHD 常伴有糖尿病、非酒精性脂肪肝、血糖及血脂异常等多种合并症,被称为“代谢性心血管疾病综合征”。由于该疾病的复杂性,CHD 患者血清中可能存在大量的代谢产物,其化学结构和性质各异,因此对其进行系统全面的非靶向代谢组学分析并鉴定代谢物的变化,可以反映 CHD 的发生和发展^[9]。心血管疾病患者的代谢紊乱,主要包括磷脂、脂肪酸、嘌呤和糖脂。血脂是人体血清中含量

最高的物质。脂类在许多生理病理过程中起着关键作用,除了作为细胞膜的组成部分和能量来源外,还可以作为信号分子发挥作用等,而其代谢功能障碍与炎症、氧化应激和诱导巨噬细胞凋亡有关。

本研究鉴定的脂类包括甘油磷脂和脂肪酸亚类,而磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)是甘油磷脂最主要的亚类之一,PC 被磷脂酶 A2 水解形成 LPC。在差异代谢物筛选中,我们筛选到的 LPC 代谢产物和脂肪酸,都有较高的诊断价值。LPC 仅在 D 组患者中显著降低,这提示 LPC 的代谢在重症 CHD 患者中受到严重阻碍,可以作为重症或者可能进展为重症患者的监测指标。同时也提示 LPC 在 CHD 患者的生理病理过程中起重要的作用;目前对此已有部分研究。LPC 参与血管内皮的损伤以及炎症反应,引起细胞膜的电信号紊乱,导致动脉粥样硬化^[10-13]。而另外一些研究结果表明 LPC 对心血管病有保护作用,可能与 LPC 抑制巨噬细胞胆固醇合成有关^[14]。Celine 等^[15]发现 LPC16:0、LPC20:4 与 CHD 发生发展呈负相关。棕榈酸的代谢差异在 A 组患者中显示最为明显, A 组棕榈酸代谢水平很高,这提示棕榈酸可能在 CHD 发展初期起到重要的作用,可以作为 CHD 发病后进展风险的监测指标。棕榈酸是一种长链高级饱和脂肪酸,是血脂的重要组成部分,既往认为饱和脂肪酸可以增加胆固醇水平并使其沉积于动脉血管内,造成动脉粥样硬化而引发心脑血管疾病,但也有研究表明减少饱和脂肪酸的摄入不能降低 CHD 的发生^[16-17];饱和脂肪酸中的不同类型对胆固醇的影响不同^[18]。棕榈酸能降低血清中胆固醇的含量^[19],对心血管疾病有保护作用,这很好地解释了为何在 B 组、C 组、D 组患者中棕榈酸的代谢水平急剧下降。

在本研究中还检测到了嘌呤类代谢产物脱氧腺苷的代谢差异,但在 AUROC 分析中并未显示出诊断价值。脱氧腺苷是腺嘌呤的一种代谢产物,被认为是一种 T 细胞毒性物质^[20],具有一定的免疫毒性和代谢毒性,损伤内皮细胞,趋化白细胞并使其释放多种炎症因子,加速冠状动脉硬化。同时腺苷类物质的增加,使炎症因子进一步增加,增加患者感染的概率^[21]。本研究中患者基础生化指标中尿酸无统计学差异,进一步证明嘌呤代谢产物脱氧腺苷代谢差异与 CHD 的发生有关;白细胞水平也有较大差异,与脱氧腺苷的作用机理相符,后续还需进一步确认脱氧腺苷在 CHD 发病中的作用和代谢差异。

Ganglioside GM3(d18:0/25:0)是 GM3 神经节

苷脂属于鞘糖脂的一种,是调节细胞信号转导事件的细胞质膜的一个组成部分,也可能是一个标记物用于管理“代谢综合征”包括动脉粥样硬化及胰岛素抵抗等^[22]。血清 GM3 水平受糖脂代谢异常和内脏肥胖的影响,其升高与高水平的低密度脂蛋白胆固醇有关,低密度脂蛋白胆固醇与动脉粥样硬化的发生发展关系密切。同时在动脉粥样硬化病变中已经检测到 GM3^[23]。在本研究中,该物质仅在急性冠状动脉闭塞的患者中明显升高,由于部分患者患有糖尿病,糖代谢有一定程度的异常,该神经节苷脂的水平是否受到影响尚不清楚,因此 Ganglioside GM3 (d18:0/25:0) 是否具有早期动脉粥样硬化诊断价值,需进一步扩大患者数量,并测量血清中 GM3 水平。

这些结果提高了人们对 CHD 发病机制的认识,有助于预测并区分不同程度冠状动脉病变的患者,减少甚至避免不必要的冠状动脉造影检查,降低医疗耗材及费用。但是我们的研究存在一定的局限性。首先,我们根据临床诊断纳入入组患者,且数量相对较少,并缺乏多中心性的前瞻性研究。其次,这些代谢物只在一个时间点进行检测,我们无法评估代谢物对 CHD 患者预后的影响。最后,我们的结果是基于天津市地区汉族人群,这可能不适用于不同地区、不同种族人口的检测。下一步我们将扩大受试者规模,不仅扩大样本量并入选不同地域、年龄、生理病理状态的患者以进一步分析 CHD 发生发展过程中可能存在的代谢差异,再次确认 LPC 和脂肪酸类代谢物在 CHD 临床监测中的作用。

[参考文献]

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等. 中国心血管病报告 2018 概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] Kullo IJ, Cooper LT. Early identification of cardiovascular risk using genomics and proteomics[J]. Nat Rev Cardiol, 2010, 7(6): 309-317.
- [3] Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis[J]. Mayo Clin Proc, 2005, 80(2): 219-230.
- [4] Heather LC, Wang X, West JA, et al. A practical guide to metabolomic profiling as a discovery tool for human heart disease[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 55(2): 2-11.
- [5] Dunn WB, Broadhurst D, Begley P, et al. Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry[J]. Nat Protoc, 2011, 6(7): 1060-1083.
- [6] Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. HMDB; a knowledgebase for the human metabolome[J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37(Database Issue): D603-D610.
- [7] Rhee EP, Gerszten RE. Metabolomics and cardiovascular biomarker discovery[J]. Clin Chem, 2012, 58(1): 139.
- [8] Fan Y, Li Y, Chen Y, et al. Comprehensive metabolomic characterization of coronary artery diseases[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(12): 1281-1293.
- [9] Deidda M, Piras C, Cadeddu Dessalvi C, et al. Blood metabolomic fingerprint is distinct in healthy coronary and in stenosing or microvascular ischemic heart disease[J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 112.
- [10] Mannheim D, Herrmann J, Versari D, et al. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques[J]. Stroke, 2008, 39(5): 1448-1455.
- [11] 郑明奇,刘刚,田立. 溶血磷脂酰胆碱对 T 型钙离子通道的心肌细胞内信号调控机制[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2013(1): 24-26.
- [12] Hashimoto T, Imamura M, Etoh T, et al. Lysophosphatidylcholine inhibits the expression of prostacyclin stimulating factor in cultured vascular smooth muscle cells[J]. J Diabetes Complications, 2002, 16(1): 81-86.
- [13] Schmitz G, Ruebsaamen K. Metabolism and atherogenic disease association of lysophosphatidylcholine[J]. Atherosclerosis, 2010, 208(1): 10-18.
- [14] Croset M, Brossard N, Polette A, et al. Characterization of plasma unsaturated lysophosphatidylcholines in human and rat[J]. Biochem J, 2000, 345(1): 61.
- [15] Celine F, Marianne S, Sampaio JL, et al. Plasma lipid composition and risk of developing cardiovascular disease[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71846.
- [16] 齐文昌. 关于饱和脂肪的新观点[J]. 心血管病防治知识(科普版), 2010(10): 18-19.
- [17] Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 93(4): 684-688.
- [18] 陈银基,鞠兴荣,周光宏. 饱和脂肪酸分类与生理功能[J]. 中国油脂, 2008, 33(3): 35-39.
- [19] Sundram K, Hayes KC, Siru OH. Dietary palmitic acid results in lower serum cholesterol than does a lauric-myristic acid combination in normolipemic humans[J]. Am J Clin Nutr, 1994, 59(4): 841-846.
- [20] 苏晓阳,李少彬,闫玉生. 细胞损伤中腺苷代谢通路与促炎因子调控的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2018, 25(12): 82-86.
- [21] 张立,高洁,张凤美,等. 急性心肌梗死患者血清代谢物谱的筛选研究[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(11): 1022-1026.
- [22] Kabayama K, Sato T, Saito K, et al. Dissociation of the insulin receptor and caveolin-1 complex by ganglioside GM3 in the state of insulin resistance[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(34): 13678-13683.
- [23] Bobryshev YV, Lord RS, Golovanova NK, et al. Incorporation and localisation of ganglioside GM3 in human intimal atherosclerotic lesions[J]. Biochim Biophys Acta, 1997, 1361(3): 287-294.

(此文编辑 曾学清)