

代谢组学在炎症性肠病研究中的应用

朱维娜, 隆红艳

背景资料

近年来, 基于代谢组学的评价体系用以找寻炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)生物标志物并探讨其发病机制, 逐渐成为IBD研究的一种很重要的方法。本文主要介绍代谢组学各类技术方法在研究IBD中的应用, 并对其今后的发展趋势作出展望。

朱维娜, 隆红艳, 南京市中医院中心实验室 江苏省南京市 210001

朱维娜, 技师, 主要从事炎症性肠病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由朱维娜完成; 隆红艳审校。

通讯作者: 隆红艳, 副教授, 210001, 江苏省南京市金陵路1号, 南京市中医院中心实验室。hongyan3128@163.com

电话: 025-52276380 传真: 025-52276381

收稿日期: 2015-02-03 修回日期: 2015-03-19

接受日期: 2015-03-23 在线出版日期: 2015-05-08

Application of metabonomics in research of inflammatory bowel disease

Wei-Na Zhu, Hong-Yan Long

Wei-Na Zhu, Hong-Yan Long, Central Laboratory, Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong-Yan Long, Associate Professor, Central Laboratory, Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1 Jinling Road, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. hongyan3128@163.com

Received: 2015-02-03 Revised: 2015-03-19

Accepted: 2015-03-23 Published online: 2015-05-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is a chronic non-specific inflammatory disorder of the gastrointestinal tract. The etiology and pathogenesis of IBD are still not entirely understood today and are thought to be caused by the interaction of multiple factors, including environmental, genetic, infectious and immune factors. The lack of typical clinical features also leads to a difficult diagnosis of IBD. In recent years, metabonomics is becoming a very important way to find biomarkers and investigate disease mechanisms. In this

paper we review the main technologies of metabonomics and their present application in IBD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metabonomics; Inflammatory bowel disease; Biomarkers

Zhu WN, Long HY. Application of metabonomics in research of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2084-2090 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2084.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2084>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是胃肠道慢性非特异性炎症性疾病。目前认为该疾病由多种因素相互作用所致, 主要包括环境、遗传、感染和免疫因素, 但其病因和发病机制尚未完全明确, 加之临床症状不典型, 故临床诊断的难度颇大。近年来, 基于代谢组学的评价体系用以找寻IBD生物标志物并探讨其发病机制, 逐渐成为IBD研究的一种很重要的方法。本文主要介绍代谢组学各类技术方法在研究IBD中的应用, 并对其今后的发展趋势作出展望。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 代谢组学; 炎症性肠病; 生物标志物

核心提示: 本文主要介绍代谢组学各类技术方法在研究炎症性肠病(inflammatory bowel

同行评议者

邵敏, 副教授, 中山大学附属第六医院

disease)中的应用, 针对动物模型和临床实验, 从尿液、血清血浆、组织三大方面对于筛选的差异代谢产物的归纳与总结, 最后结合现状以及不足对其今后的发展趋势作出展望。

朱维娜, 隆红艳. 代谢组学在炎症性肠病研究中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2084-2090 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2084.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2084>

0 引言

代谢组学的概念来源于代谢组, 代谢组是指细胞、组织或器官中所有代谢组分的集合, 尤其是指分子质量在1000以下的小分子物质^[1]。目前, 代谢组学的概念已得到公认, 其是一门在新陈代谢的动态过程中, 系统研究代谢产物的变化规律、揭示机体生命活动代谢本质的科学^[2]。

代谢组是指一个细胞、组织或器官中所有代谢物的集合, 包含一系列不同化学型的分子, 比如肽、碳水化合物、脂类、核酸以及异源物质的催化产物等^[3,4]。代谢组学研究是通过定量系统分析生物系统中内源性代谢物的变化来评价外源性刺激的效果并探讨其机制。完整的代谢组学包括样品的采集、制备; 代谢产物的检测、鉴定; 数据分析、建模; 建立代谢物时空变化与生物体特征的关系^[5,6]。代谢组学是继基因组学、蛋白质组学、转录组学后出现的新兴“组学”, 代谢组学的优势在于其研究的是生物体中小分子物质产生和代谢的最终结果, 而基因组、蛋白质组则具有累加性和补偿作用, 他们有效的微小变化都会在代谢物上得到放大, 因此, 代谢物的识别更容易、更能准确地反映生物体系的状态^[7]。

近几年, 研究者们利用代谢组学方法开始对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的代谢物进行研究, 解释未确定的病因学以及改善治疗效果。在诊断和评估方面, 迄今为止, 还没有一个可靠的实验室检测指标可以区分IBD中两个亚型, 即溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD); 常规炎症相关的血液学指标, 如血小板参数、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C reactive protein, CPR)等, 可以判断与IBD炎症活动度的相关性,

预测治疗效果及预后, 但此类检查不能及时有效的筛选IBD患者^[8,9]。因此, 关于IBD新的生物学标志物依然在寻找, 而代谢组学技术的出现, 可以有助于更好地分析和解决这些关键问题。本文对代谢组学的技术特点做简要介绍, 主要综述当前IBD的代谢组学研究进展。

1 代谢组学技术及其优点

代谢组学的技术平台包括核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)和质谱(mass spectrometry, MS)。NMR是代谢组学最常见的分析技术。其波谱常用氢谱(¹H-NMR)、碳谱(¹³C-NMR)及磷谱(³¹P-NMR), 最常见的是¹H-NMR。NMR可用于体液、组织提取液和活体分析。其样品前处理简单, 检测具有非破坏性、非选择性, 但敏感低、分辨率不高的特点^[10,11]。

另一种常见的代谢组学分析技术是MS。直接应用MS进行代谢物分析虽然速度也较快, 但具有灵敏度以及分辨率较低的缺点^[12]。随着电喷雾等软电离技术的出现, MS联用亦越来越多地应用于代谢组学的研究中, 如将气质联用(GC-MS、GC-QTOF-MS-MS), 液质联用(LC-MS、UPLC-MS、UPLC-MS-MS), 电泳-质谱联用(CE-MS)和等离子体质谱(ICP-MS)等联用技术^[13-15]。联用技术虽然降低了分析速度, 但却提高了分析灵敏度以及分辨率, 并且有可供参考的标准图库。而且基于质谱的分析技术已长期用于代谢物指纹图谱分析, 具有比较成熟的样品制备、数据采集以及分析等操作程序^[16]。但其缺陷主要在于选择性检测能力不高、大量谱峰的识别力差、不同离子化程度对代谢物定量有影响等。

但无论采用哪种分析技术, 代谢组学要处理海量的原始数据信息, 通过统计学处理, 充分抽提数据中的潜在信息, 解读数据中蕴藏的生物学意义, 这是代谢组学研究的关键内容。目前用于代谢组学研究中的数据处理方法主要有主成分分析(principal components analysis, PCA)、非线性映射(nonlinear mapping, NLM)、簇类分析(hierarchical cluster analysis, HCA)等非监督(un-supervised)方法和SIMCA(soft independent modeling of class analogy)、PLS-DA(PLS discriminant analysis)、ANN(artificial neural network)等有监督(supervised)方法^[17-20]。

■ 研究前沿
代谢组学对于IBD的研究日益增多, 针对动物模型、人体标本已从尿液、血浆血清、组织方面进行差异代谢物的鉴定, 但代谢组学对技术条件的要求高, 各研究结果差异较大, 同时大多停留在筛选出这些差异代谢物, 进一步验证和深入的工作较少。

□ 相关报道

《世界华人消化杂志》于2014-08发表的《炎症性肠病的实验室检查及代谢组学的研究进展》也有关于IBD在代谢组学的研究, 同时还有IBD实验室检查指标的统计, 同样可以为读者更快更全面的了解IBD在代谢组学的进展提供指导意义。

对于炎症性疾病(如IBD)的代谢组学研究, 最早见于2007年, Marchesi等^[21]利用¹H-NMR来分析IBD患者的粪便与健康人群的区别。紧接着, 世界各地利用NMR研究各种动物模型不同组织的代谢特征^[22-24]。2011年, 日本研究团队^[25,26]首次利用GC/MS技术开展IBD的研究, 分别分析回肠炎小鼠模型以及人类UC疾病的代谢组学特征。Baur等^[27]则尝试结合NMR和LC-MS的各自优势研究模拟人类的CD的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)缺失回肠炎小鼠模型。

2 IBD相关的生物标志物

2.1 尿液代谢组学 研究^[28]表示, 尿液个体间差异比血清中要大, 具体来说, 比起血清或血浆代谢物, 尿液的代谢物更受环境等影响(如饮食、作息、年龄、性别以及文化)。但是, 尿液代谢物却可以指示胃肠中微生物在代谢中所产生的影响。研究^[29]表明, 胃肠细菌的代谢产物在尿液是可以被检测到的。事实上, 很多关于肠道菌群的作用都是通过不同代谢物的研究发现的, Williams等^[30]通过对CD和UC患者尿液的长期研究, 用¹H-NMR和多变量、PLS-DA分析, 在IBD患者的尿液中发现马尿酸盐, 同样地, 其他两个课题组^[31,32]也在IBD患者同健康人对比中发现这一现象, 由此, 我们认为, 马尿酸盐可以成为潜在的生物标志物。马尿酸盐与肠道的梭状芽孢杆菌有关, 而这一细菌又广泛存在于CD患者肠道内。也有研究^[33]发现除马尿酸盐外, ¹H-NMR还发现如柠檬酸盐、2-氧戊二酸盐等指标具有特异性, 同时肌酸酐也会在一些体质量变化的情况下显示出差异, 只是这种变化是一般压力指标而不是特异性的生物标志物。

其他研究却没有找到CD与UC的尿液代谢谱, 更加表明了尿液的代谢物受环境变化等多因素的影响。事实上, 在IBD的诊断上, 也因其表型的高度变异性和严重程度不同而导致研究的难度, 如UC与CD和不确诊的结肠炎就很容易混淆。

Zhang等^[34]2012年首次用UPLS-ESI-QTOF-MS的手段, 对2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导的实验性结肠炎大鼠进行研究, 发现5个尿液代谢产物的不同, 2个色氨酸代谢物

[4-(2-aminophenyl)-2,4-dioxobutanoic acid和4,6-cihydroxyquinoline], 2个肠道菌群代谢物(phenylacetyl-glycine和p-cresol glucuronide), 以及胆汁酸(12 α -hydroxy-3-oxocholadienic acid)。这些代谢物与肠道屏障功能、微生物稳态、免疫调节和炎症性反应相关, 在IBD发病过程中起重要作用。其中phenylacetyl-glycine作为肠道微生物的共代谢物会打破肠道微生物的稳态^[35,36], p-cresol glucuronide在尿液中显著的排泄, 其常常出现在受感染的动物中代谢物中^[34]。因此, p-cresol glucuronide水平的升高可能指示在炎症过程中, 微生物稳态受到破坏。总之, phenylacetyl-glycine和p-cresol glucuronide的共同升高, 预示着肠内生态失调。而4-(2-aminophenyl)-2,4-dioxobutanoic acid和4,6-cihydroxyquinoline是色氨酸的降解中间体, 另外, 4,6-cihydroxyquinoline还是5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)前体, 这两者的升高提示增强了色氨酸和5-HT的代谢, 提示影响神经和免疫调节过程以及IBD中结肠的肠动力。代谢谱的变化结果揭示了IBD的病理过程: 肠内皮的屏障的损伤、微生物稳态的破坏以及免疫系统的唤醒/炎症反应。

2.2 血清、血浆代谢组学 由葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate, DSS)诱导的结肠炎动物模型中, 用¹H-NMR检测对照组与模型组的血清代谢物发现肌酸、肉毒碱和甲胺增加, 其中酮体次黄嘌呤和色氨酸增加最显著。抗氧化代谢物减少, 葡萄糖, Krebs cycle代谢物减少最明显^[24]。同样地, 另一项研究^[26]采用GC-MS发现77个血清代谢物, 其中谷氨酰胺在结肠炎的发病阶段起重要作用, 研究还揭示, 在此模型的急性阶段, 补充谷氨酰胺可以减轻炎症反应。

另有一项研究^[37], 对比IBD患者与健康人群, CD患者与UC患者血清, 分析其氨基酸谱差异。统计结果提示, 氨基酸代谢谱有助于监测IBD活动性及病程, 其中组氨酸和色氨酸在IBD患者中显著减少。另一报道也用GC/MS技术显示IBD患者包括UC和CD能从氨基酸以及相关三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)循环分子得到区分, 在UC和CD患者的结肠病变组织中发现20个低于对照组水平的氨基酸和7个TCA循环因子^[25]。

总之, 这些研究显示, 血清与血浆代谢组

谱可以区分健康人群与IBD患者, 同时也可以区分CD与UC, 利用血清血浆能更好地衡量代谢谱. 但是, 血清的分析可能不能提供肠道菌群的变化情况.

2.3 粪便提取物代谢组学 IBD的发病、发展与微生物的参与有关, 这也促进了对于粪便提取物的代谢谱的研究以寻找生物标志物. 2007年最早1篇炎症性疾病代谢组学的报道中, Marchesi等^[21]研究发现基于¹H-NMR的代谢谱在IBD患者的粪便提取物中提示短链脂肪酸水平的下降, 其与健康人群有重要区别. 近来另一项研究^[38]也是用¹H-NMR分析粪便样本, 分辨UC与其他健康人群, 然而, 却区分不了肠易激综合征与健康人群. 在此研究中, ¹H-NMR分析可以很好的做肠道菌群谱与粪便代谢组分的联系, 提示粪便样本代谢不仅仅能区分患者与健康人群, 还可以解释肠道菌群的紊乱. 粪便提取物或者可能提供关于微生物怎么在IBD发生发展过程中起作用的一个新的视角. Jansson等^[1]用ICR-FT/MS超高质谱分辨率研究CD患者的粪便提取物. 他们发现成千种区分健康与患者的物质, 主要有氨基酸通路的成分, 胆汁酸代谢, 饱和和不饱和脂肪酸, 花生四烯酸. 这个观点又一次证实了在IBD中炎症脂质介质的作用, 以及其在区分IBD患者和健康人群的代谢谱.

2.4 结肠组织代谢组学 IBD中对于结肠组织活检代谢物的研究是另一角度. 利用回肠病变发展病程与CD相似的TNF小鼠模型, 用¹H-NMR和LC-MS发现代谢变化集中在回肠的脂质代谢以及组织的炎症反应上. 疾病的晚期状态出现发生炎症反应的回肠以及相邻的肠道(靠近结肠的部位)处胆固醇、甘油三酯、磷脂质、缩醛磷脂的改变^[27]. 另一项报道利用GC/MS研究氨基酸谱和TCA循环相关因子时, 发现在UC患者的结肠病变组织中16个氨基酸和5个参与TCA的循环因子低于健康人群水平^[20].

Sharma等^[39]评估带息肉与不带息肉的IBD患者有相似的代谢谱. 但是, 另一研究^[40]用¹H-NMR光谱法却发现IBD患者与健康人群在氨基酸、膜成分、乳酸不同. 用多变量分析, Bjerrum等^[41]提示活动性UC可以通过活体组织和分离的结肠细胞与非活动性的UC区分开. 更有趣的是, 研究人员^[42]发现, 20%的活动期

UC患者与非活动期患者有相同的代谢谱. 由此, 作者推断出, 这部分活动性溃疡代谢谱的患者可能预示着病程即将发生的变化, 而不是代表亚临床炎症.

3 结论

在阐述IBD机制上, 代谢谱可能是一个重要的线索. 在CD小鼠模型中, 发现胆固醇、甘油三酯、磷脂的变化^[27], 提示为IBD重要炎症脂质介质的潜在生物指标. 肝螺杆菌Rag2^{-/-}敲除小鼠, 另一个IBD重要模型, 则发现色氨酸、脂肪酸和嘌呤在疾病和健康模型中的区别, 这些是蛋氨酸-同型半胱氨酸和TCA的中间体^[43]. 在色氨酸代谢和TCA中产物的变化情况在其他IBD的实验中也得到验证^[23,24]. 另外, IL-10^{-/-}敲除小鼠, 自发性结肠炎模型, 基于¹H-NMR分析发现一些能量管家如乳酸、丙酮酸和柠檬酸的变化^[7,23]. 再者, 在DSS诱导的急性结肠炎模型中, 用GC-MS测定来区分急性结肠炎和恢复期, 以代谢产物来评价病程发展过程^[26], 还有报道^[44]用NMR可以成功检测小鼠尿液和粪便代谢谱情况来监测抗生素的作用.

代谢组学研究的目的是定量分析一个细胞、组织或器官内所有代谢物的含量, 化学分析技术和数据分析技术对于代谢组研究是必需的. 尽管化学分析技术与数据分析技术都取得了长足进步, 但这些技术仍需要进一步发展以满足研究需要. 比如, 尽管代谢组学研究的最终目标是无偏性的检测细胞、组织或器官中的全部代谢物, 但目前所有的化学分析技术距离这一目标都还很遥远^[45]. 再比如, 如前文所述, 较为简单的PCA分析有时并不能得到令人满意的结果. 然而, 在所有已发表的进行代谢组学研究的论文中, PCA仍是最主要的数据分析方法, 尽管PLS、OPLS等较为复杂的分析方法可以使人们获得更多的信息, 但目前这些方法的应用仍远低于PCA的应用^[46,47]. 将其他组学与代谢组学相结合成为解释科学理论的重要趋势, 如将蛋白质组学数据与代谢组学数据进行整合, 生物代谢的终点(代谢物)有助于验证基于蛋白质组学研究提出的假设^[48], 并且在2014年也有报道, 通过结合转录组学和代谢组学来指导诊断、确定生物标志物以及探索UC可能的分子表型^[49].

代谢组学作为一个新兴的技术手段, 从最

创新盘点
本文结合最新的文献报道, 从代谢组学技术及其优点、IBD相关的生物标志物方面进行归纳总结, 与同类文章相比, 是对代谢组学在IBD研究比较集中的最新概述. 读者可以通过阅读本文获得在IBD在代谢组学方面的最新研究的情况.

应用要点

本文可以指导 IBD 代谢组学研究人员更加全面认识现在这一领域的研究情况, 为进一步做验证和深入提供快速的理论依据。

开始的极力推崇, 到大量的实践, 然后发现其不理想之处, 进而到现在广大科研人员的正确认识与冷静对待, 他需要走的路还很长, 不过随着技术和研究的越来越深入, 相信最终会找到指导临床的最佳方式。

4 参考文献

- Jansson J, Willing B, Lucio M, Fekete A, Dicksved J, Halfvarson J, Tysk C, Schmitt-Kopplin P. Metabolomics reveals metabolic biomarkers of Crohn's disease. *PLoS One* 2009; 4: e6386 [PMID: 19636438 DOI: 10.1371/journal.pone.0006386]
- 李燕云, 徐丛剑. 妇科肿瘤的代谢组学研究进展. *中华妇产科杂志* 2008; 43: 300-302
- Fiehn O. Metabolomics--the link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol Biol* 2002; 48: 155-171 [PMID: 11860207 DOI: 10.1023/A: 1013713905833]
- Saghatelian A, Cravatt BF. Global strategies to integrate the proteome and metabolome. *Curr Opin Chem Biol* 2005; 9: 62-68 [PMID: 15701455 DOI: 10.1016/j.cbpa.2004.12.004]
- 唐惠儒, 王玉兰. 代谢组学: 一个迅速发展的新兴学科. *生物化学与生物物理进展* 2006; 33: 401-417
- Nobeli I, Thornton JM. A bioinformatician's view of the metabolome. *Bioessays* 2006; 28: 534-545 [PMID: 16615085 DOI: 10.1002/bies.20414]
- Henty CM. New "OMR" in town chem. *Eng News* 2002; 80: 66-70 [DOI: 10.1021/cen-v080n014b.p066]
- 刘维新, 张坤, 戴聪, 任益. 血液学检查常见指标与炎症性肠病炎症活动度及严重程度相关性. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3654-3660
- 张媛, 刘国通, 孙江涛. 血小板参数、C反应蛋白对炎症性肠病患者活动性的评价. *临床消化病杂志* 2009; 21: 23-24, 48
- Griffiths JR, McSheehy PM, Robinson SP, Troy H, Chung YL, Leek RD, Williams KJ, Stratford IJ, Harris AL, Stubbs M. Metabolic changes detected by in vivo magnetic resonance studies of HEPA-1 wild-type tumors and tumors deficient in hypoxia-inducible factor-1beta (HIF-1beta): evidence of an anabolic role for the HIF-1 pathway. *Cancer Res* 2002; 62: 688-695 [PMID: 11830521]
- Brindle JT, Antti H, Holmes E, Tranter G, Nicholson JK, Bethell HW, Clarke S, Schofield PM, McKilligin E, Mosedale DE, Grainger DJ. Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using 1H-NMR-based metabolomics. *Nat Med* 2002; 8: 1439-1444 [PMID: 12447357 DOI: 10.1038/nm802]
- Allen J, Davey HM, Broadhurst D, Heald JK, Rowland JJ, Oliver SG, Kell DB. High-throughput classification of yeast mutants for functional genomics using metabolic footprinting. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 692-696 [PMID: 12740584 DOI: 10.1038/nbt823]
- Idborg H, Zamani L, Edlund PO, Schuppe-Koistinen I, Jacobsson SP. Metabolic fingerprinting of rat urine by LC/MS Part 2. Data pretreatment methods for handling of complex data. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005; 828: 14-20 [PMID: 16198158 DOI: 10.1016/j.jchromb.2005.07.049]
- Jonsson P, Johansson ES, Wuolikainen A, Lindberg J, Schuppe-Koistinen I, Kusano M, Sjöström M, Trygg J, Moritz T, Antti H. Predictive metabolite profiling applying hierarchical multivariate curve resolution to GC-MS data--a potential tool for multi-parametric diagnosis. *J Proteome Res* 2006; 5: 1407-1414 [PMID: 16739992 DOI: 10.1021/pr0600071]
- Yang J, Song SL, Castro-Perez J, Plumb RS, Xu GW. [Metabonomics and its applications]. *Shengwu Gongcheng Xuebao* 2005; 21: 1-5 [PMID: 15859320 DOI: 10.3321/j.issn: 1000-3061.2005.01.001]
- Fernie AR, Trethewey RN, Krotzky AJ, Willmitzer L. Metabolite profiling: from diagnostics to systems biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 763-769 [PMID: 15340383 DOI: 10.1038/nrm1451]
- Ebbels TM, Keun HC, Beckonert OP, Bollard ME, Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Prediction and classification of drug toxicity using probabilistic modeling of temporal metabolic data: the consortium on metabonomic toxicology screening approach. *J Proteome Res* 2007; 6: 4407-4422 [PMID: 17915905 DOI: 10.1021/pr0703021]
- Chen M, Su M, Zhao L, Jiang J, Liu P, Cheng J, Lai Y, Liu Y, Jia W. Metabonomic study of aristolochic acid-induced nephrotoxicity in rats. *J Proteome Res* 2006; 5: 995-1002 [PMID: 16602708 DOI: 10.1021/pr050404w]
- Mitchell S, Holmes E, Carmichael P. Metabonomics and medicine: the Biochemical Oracle. *Biologist (London)* 2002; 49: 217-221 [PMID: 12391413]
- Dieterle F, Schlotterbeck G, Ross A, Niederhauser U, Senn H. Application of metabonomics in a compound ranking study in early drug development revealing drug-induced excretion of choline into urine. *Chem Res Toxicol* 2006; 19: 1175-1181 [PMID: 16978021 DOI: 10.1021/tx060094b]
- Marchesi JR, Holmes E, Khan F, Kochhar S, Scanlan P, Shanahan F, Wilson ID, Wang Y. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J Proteome Res* 2007; 6: 546-551 [PMID: 17269711 DOI: 10.1021/pr060470d]
- Murdoch TB, Fu H, MacFarlane S, Sydora BC, Fedorak RN, Slupsky CM. Urinary metabolic profiles of inflammatory bowel disease in interleukin-10 gene-deficient mice. *Anal Chem* 2008; 80: 5524-5531 [PMID: 18558774 DOI: 10.1021/ac8005236]
- Martin FP, Rezzi S, Philippe D, Tornier L, Messlik A, Hölzlwimmer G, Baur P, Quintanilla-Fend L, Loh G, Blaut M, Blum S, Kochhar S, Haller D. Metabolic assessment of gradual development of moderate experimental colitis in IL-10 deficient mice. *J Proteome Res* 2009; 8: 2376-2387 [PMID: 19323467 DOI: 10.1021/pr801006e]
- Schicho R, Nazyrova A, Shaykhtudinov R, Duggan G, Vogel HJ, Storr M. Quantitative metabolomic profiling of serum and urine in DSS-induced

- ulcerative colitis of mice by $(1)H$ NMR spectroscopy. *J Proteome Res* 2010; 9: 6265-6273 [PMID: 20886908 DOI: 10.1021/pr100547y]
- 25 Ooi M, Nishiumi S, Yoshie T, Shiomi Y, Kohashi M, Fukunaga K, Nakamura S, Matsumoto T, Hatano N, Shinohara M, Irino Y, Takenawa T, Azuma T, Yoshida M. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis. *Inflamm Res* 2011; 60: 831-840 [PMID: 21523508 DOI: 10.1007/s00011-011-0340-7]
 - 26 Shiomi Y, Nishiumi S, Ooi M, Hatano N, Shinohara M, Yoshie T, Kondo Y, Furumatsu K, Shiomi H, Kutsumi H, Azuma T, Yoshida M. GCMS-based metabolomic study in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2261-2274 [PMID: 21287666 DOI: 10.1002/ibd.21616]
 - 27 Baur P, Martin FP, Gruber L, Bosco N, Brahmabhatt V, Collino S, Guy P, Montoliu I, Rozman J, Klingenspor M, Tavazzi I, Thorimbert A, Rezzi S, Kochhar S, Benyacoub J, Kollias G, Haller D. Metabolic phenotyping of the Crohn's disease-like IBD etiopathology in the TNF(Δ ARE/WT) mouse model. *J Proteome Res* 2011; 10: 5523-5535 [PMID: 22029571 DOI: 10.1021/pr2007973]
 - 28 Lenz EM, Bright J, Wilson ID, Morgan SR, Nash AF. A $1H$ NMR-based metabolomic study of urine and plasma samples obtained from healthy human subjects. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 33: 1103-1115 [PMID: 14656601 DOI: 10.1016/S0731-7085(03)00410-2]
 - 29 Nicholls AW, Mortishire-Smith RJ, Nicholson JK. NMR spectroscopic-based metabolomic studies of urinary metabolite variation in acclimatizing germ-free rats. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 1395-1404 [PMID: 14615964 DOI: 10.1021/tx0340293]
 - 30 Williams HR, Cox IJ, Walker DG, North BV, Patel VM, Marshall SE, Jewell DP, Ghosh S, Thomas HJ, Teare JP, Jakobovits S, Zeki S, Welsh KI, Taylor-Robinson SD, Orchard TR. Characterization of inflammatory bowel disease with urinary metabolic profiling. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1435-1444 [PMID: 19491857 DOI: 10.1038/ajg.2009.175]
 - 31 Schicho R, Shaykhtudinov R, Ngo J, Nazyrova A, Schneider C, Panaccione R, Kaplan GG, Vogel HJ, Storr M. Quantitative metabolomic profiling of serum, plasma, and urine by $(1)H$ NMR spectroscopy discriminates between patients with inflammatory bowel disease and healthy individuals. *J Proteome Res* 2012; 11: 3344-3357 [PMID: 22574726 DOI: 10.1021/pr300139q]
 - 32 Stephens NS, Siffledeen J, Su X, Murdoch TB, Fedorak RN, Slupsky CM. Urinary NMR metabolomic profiles discriminate inflammatory bowel disease from healthy. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e42-e48 [PMID: 22626506 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.04.019]
 - 33 Connor SC, Wu W, Sweatman BC, Manini J, Haselden JN, Crowther DJ, Waterfield CJ. Effects of feeding and body weight loss on the $1H$ -NMR-based urine metabolic profiles of male Wistar Han rats: implications for biomarker discovery. *Biomarkers* 2004; 9: 156-179 [PMID: 15370873 DOI: 10.1080/13547500410001720767]
 - 34 Zhang X, Choi FF, Zhou Y, Leung FP, Tan S, Lin S, Xu H, Jia W, Sung JJ, Cai Z, Bian Z. Metabolite profiling of plasma and urine from rats with TNBS-induced acute colitis using UPLC-ESI-QTOF-MS-based metabolomics--a pilot study. *FEBS J* 2012; 279: 2322-2338 [PMID: 22520047 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08612.x]
 - 35 Kinross JM, Alkhamesi N, Barton RH, Silk DB, Yap IK, Darzi AW, Holmes E, Nicholson JK. Global metabolic phenotyping in an experimental laparotomy model of surgical trauma. *J Proteome Res* 2011; 10: 277-287 [PMID: 21105667 DOI: 10.1021/pr1003278]
 - 36 Wang Y, Utzinger J, Xiao SH, Xue J, Nicholson JK, Tanner M, Singer BH, Holmes E. System level metabolic effects of a *Schistosoma japonicum* infection in the Syrian hamster. *Mol Biochem Parasitol* 2006; 146: 1-9 [PMID: 16337285 DOI: 10.1016/j.molbiopara.2005.10.010]
 - 37 Hisamatsu T, Okamoto S, Hashimoto M, Muramatsu T, Andou A, Uo M, Kitazume MT, Matsuoka K, Yajima T, Inoue N, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Yamakado M, Sakai R, Ono N, Ando T, Suzuki M, Hibi T. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2012; 7: e31131 [PMID: 22303484 DOI: 10.1371/journal.pone.0031131]
 - 38 Le Gall G, Noor SO, Ridgway K, Scovell L, Jamieson C, Johnson IT, Colquhoun IJ, Kemsley EK, Narbad A. Metabolomics of fecal extracts detects altered metabolic activity of gut microbiota in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *J Proteome Res* 2011; 10: 4208-4218 [PMID: 21761941 DOI: 10.1021/pr2003598]
 - 39 Sharma U, Singh RR, Ahuja V, Makharia GK, Jagannathan NR. Similarity in the metabolic profile in macroscopically involved and un-involved colonic mucosa in patients with inflammatory bowel disease: an in vitro proton $(1)H$ MR spectroscopy study. *Magn Reson Imaging* 2010; 28: 1022-1029 [PMID: 20418044 DOI: 10.1016/j.mri.2010.03.039]
 - 40 Balasubramanian K, Kumar S, Singh RR, Sharma U, Ahuja V, Makharia GK, Jagannathan NR. Metabolism of the colonic mucosa in patients with inflammatory bowel diseases: an in vitro proton magnetic resonance spectroscopy study. *Magn Reson Imaging* 2009; 27: 79-86 [PMID: 18599242 DOI: 10.1016/j.mri.2008.05.014]
 - 41 Bjerrum JT, Nielsen OH, Hao F, Tang H, Nicholson JK, Wang Y, Olsen J. Metabonomics in ulcerative colitis: diagnostics, biomarker identification, and insight into the pathophysiology. *J Proteome Res* 2010; 9: 954-962 [PMID: 19860486 DOI: 10.1021/pr9008223]
 - 42 Olsen J, Gerds TA, Seidelin JB, Csillag C, Bjerrum JT, Troelsen JT, Nielsen OH. Diagnosis of ulcerative colitis before onset of inflammation by multivariate modeling of genome-wide gene expression data. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1032-1038 [PMID: 19177426 DOI: 10.1002/ibd.

名词解释

炎症性肠病 (IBD): 是一种特殊的慢性肠道炎症性疾病, 主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎; 代谢组学: 是效仿基因组学和蛋白质组学的研究思想, 对生物体内所有代谢物进行定量分析, 并寻找代谢物与生理病理变化的相对关系的研究方式, 是系统生物学的组成部分。其研究对象大都是相对分子质量1000以内的小分子物质。

□ 同行评价

代谢组学是继基因组学、蛋白质组学、转录组学后出现的新兴“组学”, 对于疾病或生物体的状态可更敏感的评估。对于IBD, 代谢组学的研究还处于基础阶段, 研究较少, 因此, 加之作者充分的复习文献背景, 本文对代谢组学在IBD的研究进展做相应综述, 具有一定的新意。

- 20879]
- 43 Lu K, Knutson CG, Wishnok JS, Fox JG, Tannenbaum SR. Serum metabolomics in a *Helicobacter hepaticus* mouse model of inflammatory bowel disease reveal important changes in the microbiome, serum peptides, and intermediary metabolism. *J Proteome Res* 2012; 11: 4916-4926 [PMID: 22957933 DOI: 10.1021/pr300429x]
- 44 Romick-Rosendale LE, Goodpaster AM, Hanwright PJ, Patel NB, Wheeler ET, Chona DL, Kennedy MA. NMR-based metabolomics analysis of mouse urine and fecal extracts following oral treatment with the broad-spectrum antibiotic enrofloxacin (Baytril). *Magn Reson Chem* 2009; 47 Suppl 1: S36-S46 [PMID: 19768747 DOI: 10.1002/mrc.2511]
- 45 Morgenthal K, Weckwerth W, Steuer R. Metabolomic networks in plants: Transitions from pattern recognition to biological interpretation. *Biosystems* 2006; 83: 108-117 [PMID: 16303239 DOI: 10.1016/j.biosystems.2005.05.017]
- 46 Trygg J, Holmes E, Lundstedt T. Chemometrics in metabolomics. *J Proteome Res* 2007; 6: 469-479 [PMID: 17269704 DOI: 10.1021/pr060594q]
- 47 Wang C, Kong H, Guan Y, Yang J, Gu J, Yang S, Xu G. Plasma phospholipid metabolic profiling and biomarkers of type 2 diabetes mellitus based on high-performance liquid chromatography/electrospray mass spectrometry and multivariate statistical analysis. *Anal Chem* 2005; 77: 4108-4116 [PMID: 15987116 DOI: 10.1021/ac0481001]
- 48 李灏, 姜颖, 贺福初. 代谢组学技术及其在临床研究中的应用. *遗传* 2008; 30: 389-399
- 49 Bjerrum JT, Rantalainen M, Wang Y, Olsen J, Nielsen OH. Integration of transcriptomics and metabolomics: improving diagnostics, biomarker identification and phenotyping in ulcerative colitis. *Metabolomics* 2014; 10: 280-290 [PMID: 25221466 DOI: 10.1007/s11306-013-0580-3]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

