

基于生物信息学的肝纤维化血浆代谢组学分析



王尉汝¹, 贺嘉尔¹, 温志心¹, 段雪琳², 王佳慧¹, 赵铁建¹, 郑洋^{1,*}

¹广西中医药大学赛恩斯新医药学院医学系, 广西南宁 530222

²广西中医药大学壮医药学院, 广西南宁 530222

摘要: 目的: 基于文献计量学探讨肝纤维化代谢产物及其相互作用, 寻找肝纤维化生物标志物和治疗靶点。方法: 联合中文和英文数据库, 搜集肝纤维化血浆代谢组学研究。收集纳入研究重复出现的代谢产物作为肝纤维化代谢产物谱, 在代谢相关数据库上对代谢产物进行分析处理。结果: 共纳入 16 篇文章, 选择了重复出现的 24 个代谢产物作为肝纤维化的代谢产物谱, 它们出现在 24 条代谢通路上。在 MetPA 数据库上对其进行通路的拓扑分析, 发现氨酰 tRNA 合成、缬氨酸, 亮氨酸和异亮氨酸的生物合成、甘氨酸, 丝氨酸和苏氨酸的代谢、苯丙氨酸, 酪氨酸和色氨酸的生物合成、鞘脂代谢、苯丙氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、胆汁酸生物合成、糖酵解/糖异生代谢途径与肝纤维化相关。缬氨酸和精氨酸以及亮氨酸出现的次数大于 5 次。结论: 肝纤维化的病理机制涉及氨基酸、蛋白质、脂类、糖类、胆汁酸的生物代谢, 缬氨酸和精氨酸以及亮氨酸可以作为肝纤维化的生物标志物。

关键词: 肝纤维化; 代谢产物; 标志物; 生物信息学

DOI: 10.57237/j.mrf.2023.01.004

Analysis of Plasma Metabolomics of Liver Fibrosis Based on Bioinformatics

Wang Weiru¹, He Jiaer¹, Wen Zhixin¹, Duan Xuelin², Wang Jiahui¹, Zhao Tiejian¹, Zheng Yang^{1,*}

¹Department of Medicine, Faculty of Chinese Medicine Science, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China

²Zhuang Medical College, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China

Abstract: Objective: To explore the metabolites of liver fibrosis and their interactions based on bibliometrics, and to find biomarkers and therapeutic targets for liver fibrosis. Methods: Combined Chinese and English databases were used to collect plasma metabolomics studies of liver fibrosis. Recurring metabolites from the included studies were collected as liver fibrosis metabolite profiles, and metabolites were analyzed and processed on metabolism-related databases. Results:

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82204755, 81960751); 广西自然科学基金青年项目 (编号: 2020GXNSFBA297094); 广西中青年教師科研基础能力提升项目 (2022KY1667); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院科研项目 (编号: 2022MS008, 2022QJ001); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院自治区级大学生创新创业项目 (S202213643024); 广西中医药大学青年基金项目 (编号: 2022QN008).

*通信作者: 郑洋, 1793853705@qq.com

收稿日期: 2023-02-24; 接受日期: 2023-04-12; 在线出版日期: 2023-04-25

<http://www.medresfront.com>

A total of 16 articles were included, and 24 recurring metabolites were selected as the metabolite spectrum of liver fibrosis, and they appeared in 24 metabolic pathways. Topological analysis of the pathways on the MetPA database revealed that aminyl tRNA synthesis, valine, leucine and isoleucine biosynthesis, glycine, serine and threonine metabolism, phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis, sphingolipid metabolism, phenylalanine metabolism, arginine and proline metabolism, bile acid biosynthesis, and glycolytic/glycoisogenic metabolic pathways were associated with liver fibrosis. Valine, arginine and leucine occur more than 5 times. Conclusion: The pathological mechanism of liver fibrosis involves the biological metabolism of amino acids, proteins, lipids, carbohydrates, and bile acids. Valine, arginine and leucine can be used as biomarkers of liver fibrosis.

Keywords: Liver Fibrosis; Metabolites; Markers; Bioinformatics

1 引言

肝脏纤维化 (hepatic fibrosis, HF) 的特点是细胞外基质沉积过多, 逐渐限制了正常的肝脏再生, 增加了肝脏衰竭的风险, 并产生了一个持续的微环境, 有利于肝癌的发展, HF 如果不及时干预治疗, 严重影响了患者的生命健康安全[1-3]。因此, 探究 HF 的标志物, 对于阻止 HF 向肝硬化等转变具有十分重要的临床意义。HF 作为慢性肝病必经的病理过程, 一直是人们研究的热点问题。然而目前尚无理想的生物标志物或者评分系统对肝纤维化诊断有较高的敏感性和特异性[4]。目前临床诊断以及分期 HF 运用较多的是肝组织穿刺活检以及瞬时弹性成像, 前者是有创检查很难被患者广泛接受, 后者虽是无创检查但会受肝脏炎症和胆汁淤积的影响[5]。代谢组学可通过对机体内小分子代谢物进行精准定性定量, 其研究对象大都是分子量在 1000 以内的小分子化合物, 可以分析代谢物与机体生理及病理相关变化的关系, 从而揭示疾病本质及寻找疾病标志物[6]。本研究从代谢组学的水平对肝纤维化血液中差异代谢物进行筛选, 借助系统生物学分析方法获取疾病标志物。

2 研究方案

2.1 资料获取

从知网、万方、维普数、Embase、Pubmed 中检索自建库至 2021 年 5 月肝纤维化代谢组学的实验研究。Embase 检索式 (metabolomics/exp OR Metabolome/exp) AND (hepatic fibrosis/exp OR liver fibrosis/exp)。Pubmed 检索式 (metabolomics OR Metabolome) AND (hepatic fibrosis OR liver fibrosis)。知网、万方以及维普检索式: “主题=肝纤维化”并且“主题=代谢组”。

2.2 资料纳入与排除标准

2.2.1 纳入标准

①纳入文献形式包括期刊论文和学位论文; ②纳入文献需包括能提供足够信息的摘要, 或可以获取全文资料; ③纳入文献是鼠类肝纤维化血浆代谢组学的实验研究。

2.2.2 排除标准

①排除综述、个案报道、及社论等, 以及无法获取全文的文献; ②排除其他物种研究; ③排除组织、尿液的研究; ④排除重复文献。

2.3 代谢产物的确认

将获取的所有原始资料中关于肝纤维化代谢过程中的化合物进行汇总, 借助 metPA 将代谢产物进行名称标准化, 如果未能识别则利用 HMDB 等数据库进一步确认。

2.4 代谢产物分析

代谢产物相关路径分析借助 KEGG 数据库, 代谢产物分子注释及其相关性分析采用 HMDB, 代谢产物路径可视化利用 metPA。

3 结果

3.1 文献检索情况

初步检索获得肝纤维化血浆代谢组学研究相关文

章共 97 篇，其中中国知网 36 篇，万方 25 篇，维普 17 篇，纳入与排除标准，最终纳入 16 篇文章。纳入文献详细篇，Embase 数据库 7 篇，Pubmed 数据库 12 篇，根据基本情况见表 1。

表 1 纳入文献基本情况

纳入文献	代谢组学方法	代谢产物
杜桂芳[7]	LC-MS 技术	鹅去氧胆酸、去氧胆酸、牛磺-β-鼠胆酸、熊去氧胆酸、α-鼠胆酸、β-鼠胆酸
仰贤莉[8]	UHPLC-TOF-MS 技术	缬氨酸、5-羟吡啶乙酸、花生四烯酸、十七碳烯酸、N-乙酰基-丙氨酸、赖氨酸-甘氨酸、亮氨酸-苯基丙氨酸
高国瑗[9]	HPLC-MS 技术	苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、缬氨酸、丙氨酸、苏氨酸、丝氨酸、赖氨酸、精氨酸、天门冬酰胺、亮氨酸、谷氨酸、脯氨酸、组氨酸、牛磺猪去氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺鹅去氧胆酸、猪去氧胆酸、胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨酸
涂灿[10]	QTOF-MS 技术	精氨酸、缬氨酸、肌（氨）酸、前列腺素 PGF2α、粪甾烷酸、视黄基酯、牛磺酸
刘旭文[11]	UPLC-Q-TOF/MS 技术	泛酸、氧化型谷胱甘肽、磷酸胆碱、尿酸、核黄素、N-丙烯酰甘氨酸
张丹[12]	LC-Q/TOF-MS 技术	鞘磷脂、鞘氨醇、1-磷酸-鞘氨醇、神经酰胺、磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酸、磷脂酰甘油
常虹[13]	UPLC-Q-TOF/MS 技术	鞘氨醇、鞘磷脂、乳糖神经酰胺、亮氨酸、缬氨酸、胆固醇、甘氨酸、溶血磷脂
张宁[14]	LC-MS 技术	乳酸、磷脂、葡萄糖、亚油酸、色氨酸、亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、棕榈酸
麻莉[15]	1HNMR 技术	羟基丁酸、谷氨酸、N-乙酰葡萄糖胺、β-葡萄糖、α-葡萄糖、磷脂酰胆碱
唐超玲[16]	1HNMR 技术	乳酸、丙氨酸、精氨酸、乙酸、乙酰糖蛋白、肌酸、胆碱、亮氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、氧乙酰糖蛋白、葡萄糖
Li [17]	UPLC-LTQ 技术	二十二碳六烯酸、花生四烯酸、脯氨酸、亮氨酸、亚油酸
Chang [18]	LC-QTOF-MS 技术	鞘氨酸、乳糖神经酰胺、鞘磷脂、缬氨酸、亮氨酸、色氨酸
Zhang [19]	GC-LC-MS 技术	花生四烯酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、精氨酸、脯氨酸、甘油磷脂、酪氨酸
Wang [20]	LC-MS-QTOF 技术	白三烯 C4、鞘氨醇、牛磺酸、3-脱氢鞘氨醇、5,6-环氧-8,11,14 二十碳三烯酸、牛磺酸鹅去氧胆酸
Zhang [21]	1HNMR-MS 技术	精氨酸、甘油磷酸胆碱、肌基丁酸、氨基丁酸酯、精胺、鸟氨酸、苯丙氨酸、马尿酸盐、谷氨酰胺、甘氨酸、苹果酸、柠檬酸盐、丙酮酸
Song [22]	GC-MS 技术	醋酸、丙氨酸、十二烷酸、磷酸、对苯二甲酸、葡萄糖、甘露糖、甘氨酸、丝氨酸、鸟氨酸、戊酸、二十碳烯酸

3.2 代谢产物的确定以及检索匹配情况

对纳入的 16 篇文献进行了代谢产物的提取工作，主要提取的是肝纤维化模型组与空白对照组之间具有显著差异的代谢物，根据重复出现大于或等于 2 的原则，提取了 24 个代谢产物，这些代谢产物可以被认为是肝纤维化代谢产物谱，同时在 Pubchem、KEGG、HMDB 数据库对代谢产物的通用名称以及代谢产物在各个数据库的 ID 进行了检索，具体详细见表 2。

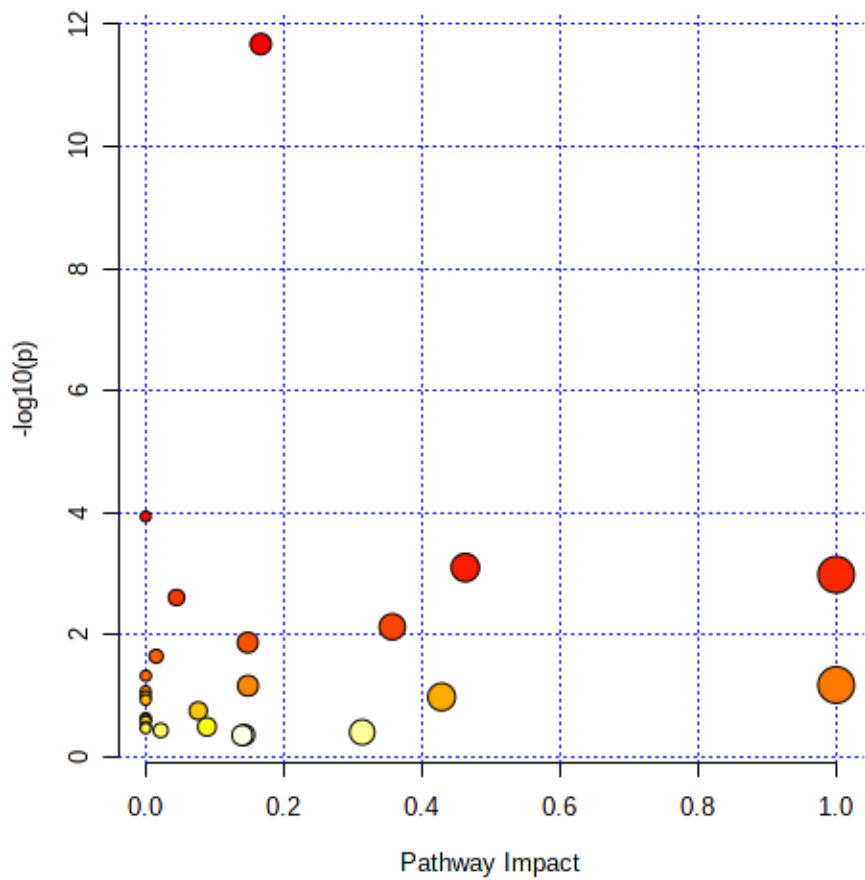
表 2 肝纤维化血浆代谢产物的标准化名称及相应的 ID 号

中文名	Query	Match	HMDB	PubChem	KEGG	Mention
鹅去氧胆酸	Chenodeoxycholic acid	Chenodeoxycholic acid	HMDB0000518	10133	C02528	2
缬氨酸	Valine	L-Valine	HMDB0000883	6287	C00183	6
花生四烯酸	Arachidonic acid	Arachidonic acid	HMDB0001043	444899	C00219	3
苯丙氨酸	Phenylalanine	L-Phenylalanine	HMDB0000159	6140	C00079	2
酪氨酸	Tyrosine	L-Tyrosine	HMDB0000158	6057	C00082	3
色氨酸	Tryptophan	L-Tryptophan	HMDB0000929	6305	C00078	3
丙氨酸	Alanine	L-Alanine	HMDB0000161	602	C00041	3
苏氨酸	Threonine	L-Threonine	HMDB0000167	6288	C00188	3
丝氨酸	Serine	L-Serine	HMDB0000187	5951	C00065	4
精氨酸	Arginine	L-Arginine	HMDB0000517	6322	C00062	5
亮氨酸	Leucine	L-Leucine	HMDB0000687	6106	C00123	6
脯氨酸	Proline	L-Proline	HMDB0000162	145742	C00148	3

中文名	Query	Match	HMDB	PubChem	KEGG	Mention
鞘氨醇	Sphingosine	D-Sphingosine	HMDB0000252	5280335	C00319	3
磷脂酰胆碱	Phosphatidylcholine	Phosphatidylcholine	HMDB0062577	6441487	C00157	2
鞘磷脂	Sphingomyelin	Sphingomyelin	HMDB0240620	44260125	C00550	3
乳糖神经酰胺	Lactosylceramide	Lactosylceramide	HMDB0004866	20057309	C01290	2
肌酸	Creatine	Creatine	HMDB0000064	586	C00300	2
谷氨酸	Glutamate	L-Glutamate	HMDB0062752	33032	C00025	2
牛磺酸	Taurine	Taurine	HMDB0000251	1123	C00245	2
乳酸	Lactic acid	Lactic acid	HMDB0000190	612	C00186	2
葡萄糖	Glucose	D-Glucose	HMDB0000122	5793	C00031	3
亚油酸	Linoleic acid	Linoleic acid	HMDB0000673	5280450	C01595	2
甘氨酸	Glycine	Glycine	HMDB0000123	750	C00037	3
鸟氨酸	Ornithine	L-Ornithine	HMDB0001199	6262	C00077	2

3.3 代谢产物通路

借助 MetPA 对代谢产物进行相关路径分析，将 24 个代谢产物以 HMDB 数据库 ID 号导入，获得了 24 条代谢通路，详细见表 3，图 1。根据 $P<0.05$ ，我们筛选出 9 条有统计学意义的代谢通路，分别是氨酰 tRNA 生物合成、缬氨酸，亮氨酸和异亮氨酸的生物合成、甘氨酸，丝氨酸和苏氨酸的代谢、苯丙氨酸，酪氨酸和色氨酸的生物合成、鞘脂代谢、苯丙氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、胆汁酸生物合成、糖酵解/糖异生，具体见图 2-图 10。



图中横坐标 Pathway impact 表示由拓扑分析计算得到的通路的重要值，纵坐标 $-\log P$ 表示代谢通路的显著性水平，纵坐标和横坐标越大表示代谢差异的相关性越高，图中圆圈就越大。

图 1 通过 MetPA 得到的通路分析情况

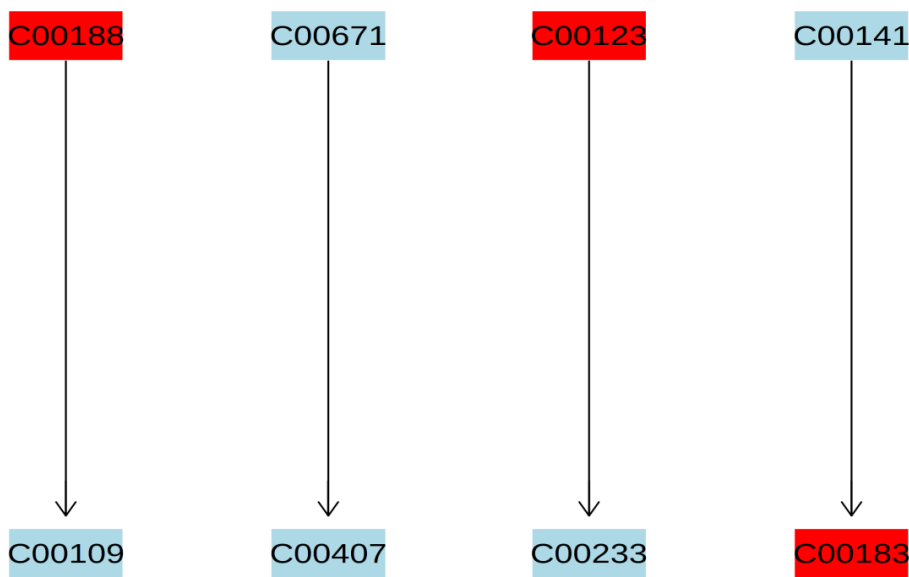


图 3 缬氨酸，亮氨酸和异亮氨酸的生物合成

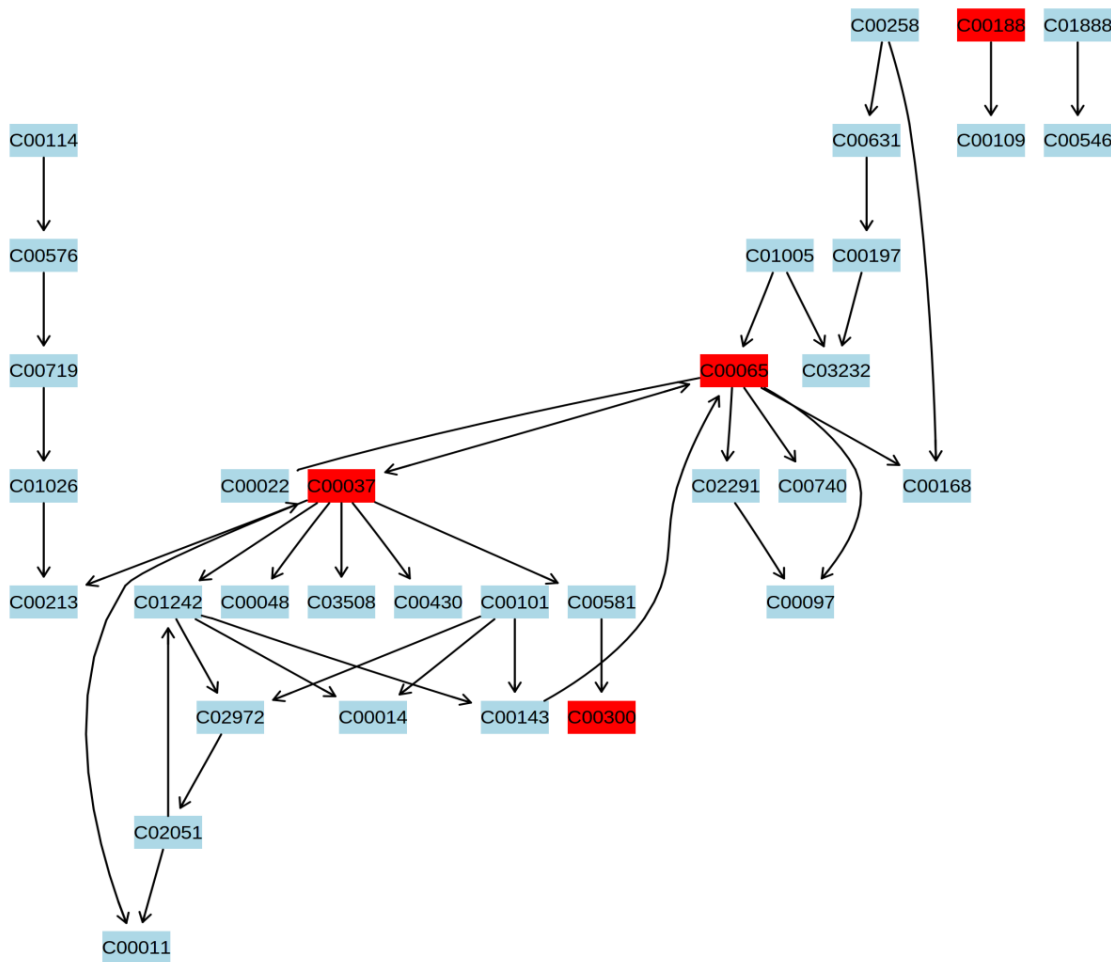


图 4 甘氨酸，丝氨酸和苏氨酸的代谢

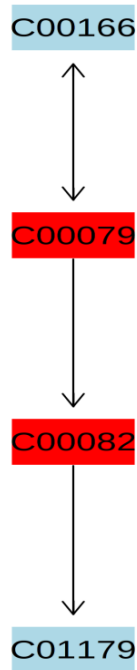


图 5 苯丙氨酸，酪氨酸和色氨酸的生物合成

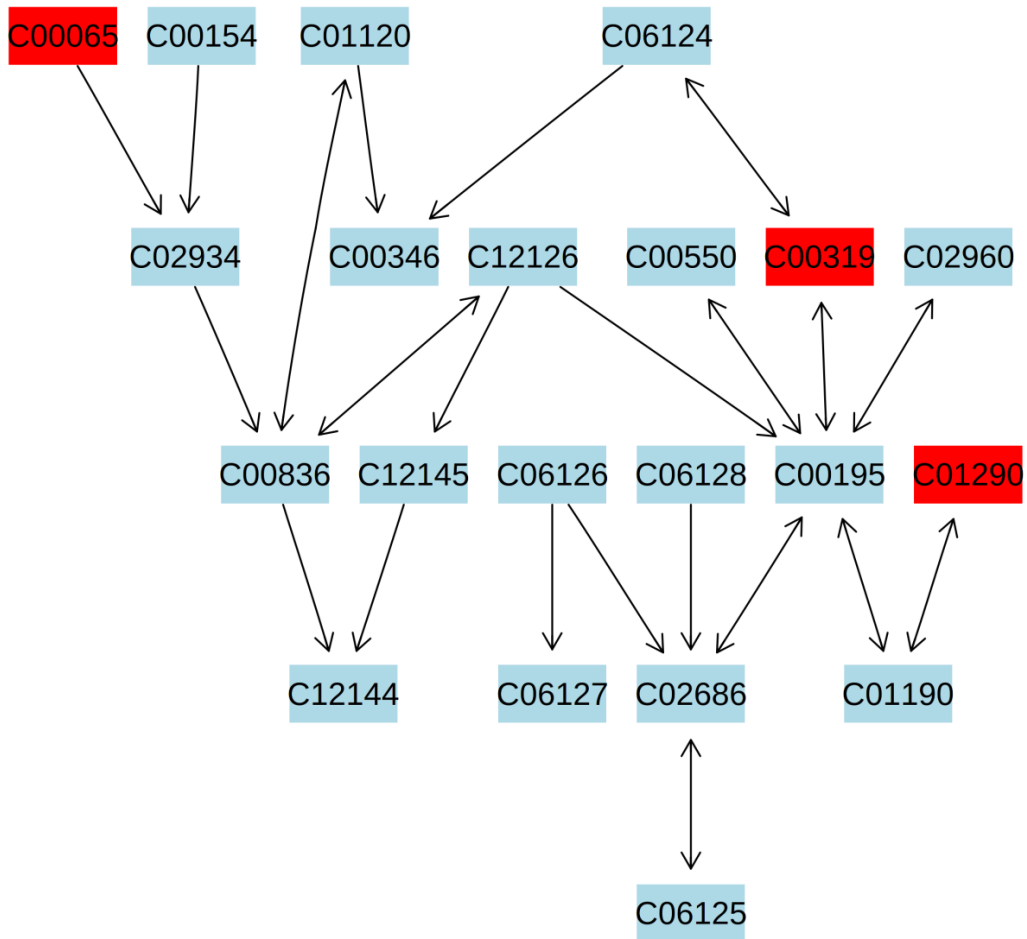


图 6 鞘脂代谢

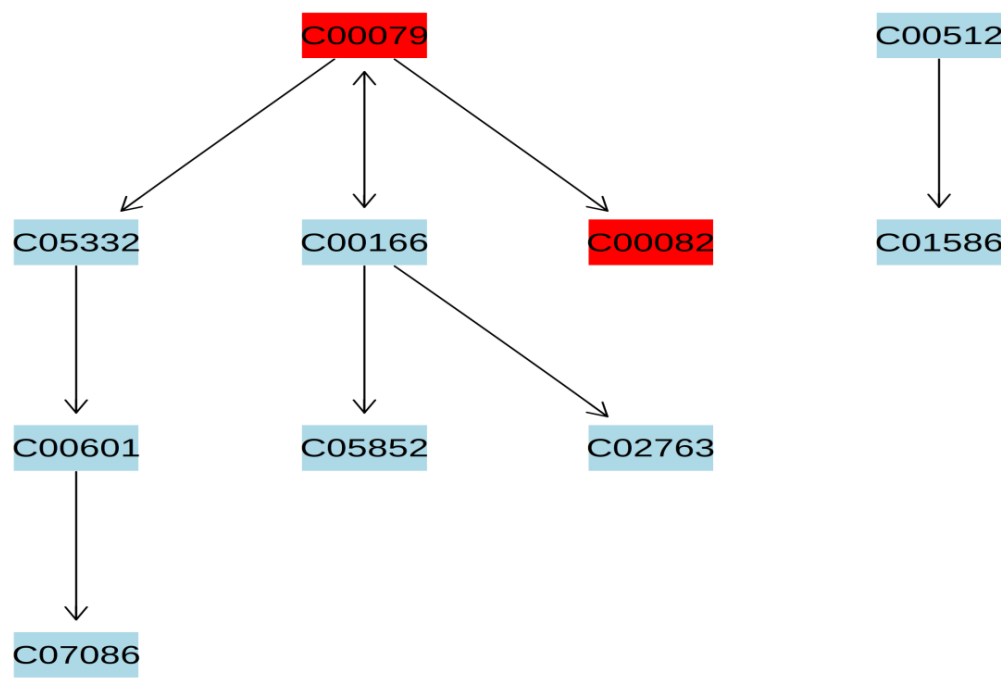


图7 苯丙氨酸代谢

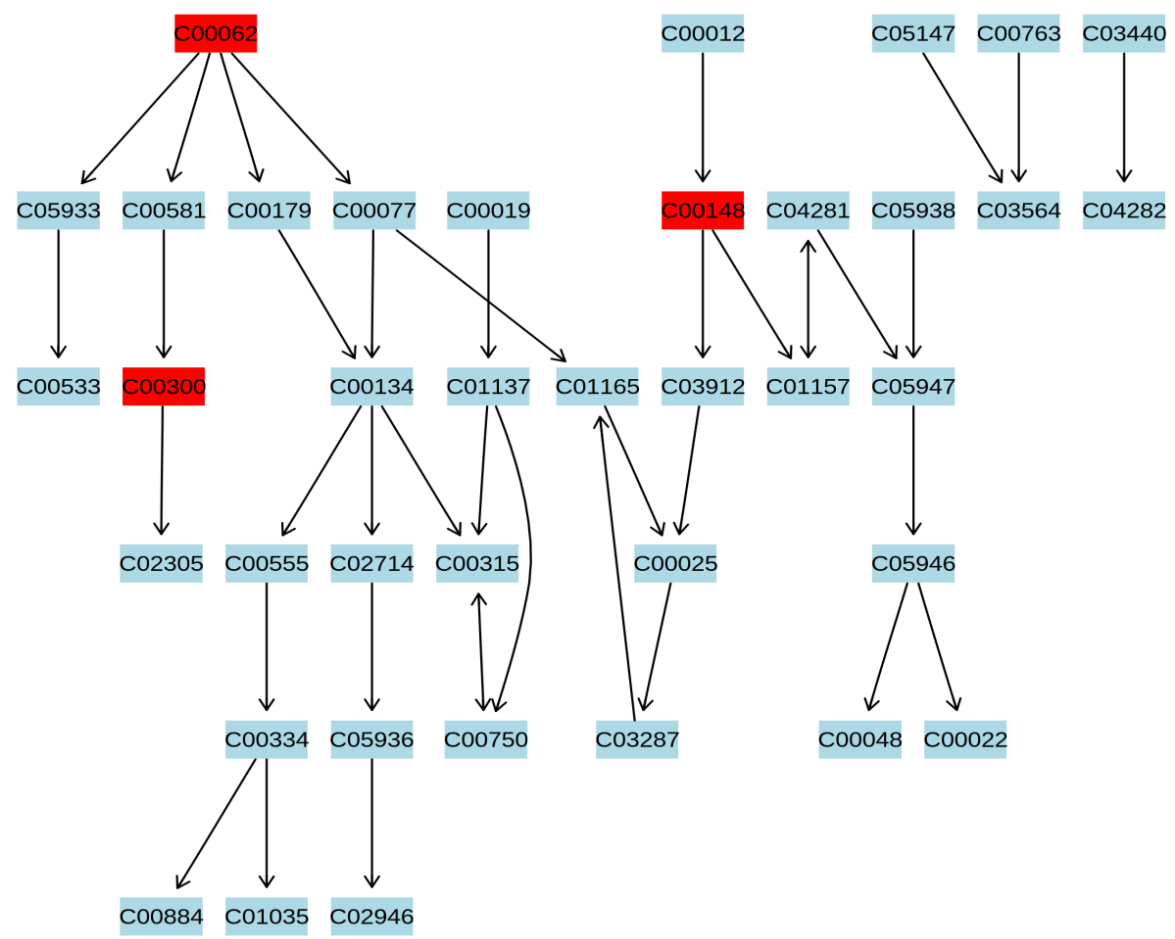


图8 精氨酸和脯氨酸代谢

3.4 代谢产物富集分析

本研究收集的 24 个代谢产物按疾病分类富集，出现了 122 个富集集，本研究列出来前 25 个富集疾病（见表 4、图 11），暂未发现与本研究收集的代谢产物相关的疾病。

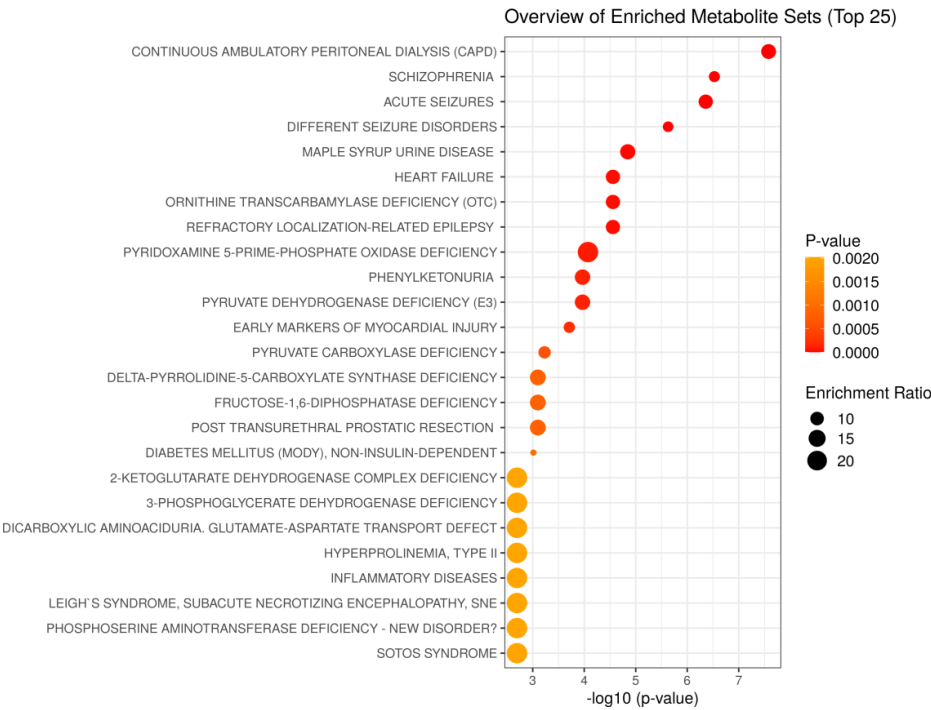


图 11 代谢产物按疾病富集分析的气泡图

表 4 肝纤维化代谢产物按疾病富集分析情况

序号	富集类别	Total	Hits	P	FDR
1	CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS	15	8	2.63E-8	7.18E-6
2	SCHIZOPHRENIA	26	9	2.97E-7	3.98E-5
3	ACUTE SEIZURES	14	7	4.37E-7	3.98E-5
4	DIFFERENT SEIZURE DISORDERS	24	8	2.35E-6	1.61E-4
5	MAPLE SYRUP URINE DISEASE	9	5	1.43E-5	7.8E-4
6	HEART FAILURE	10	5	2.77E-5	9.45E-4
7	ORNITHINE TRANSCARBAMYLASE DEFICIENCY (OTC)	10	5	2.77E-5	9.45E-4
8	REFRACTORY LOCALIZATION-RELATED EPILEPSY	10	5	2.77E-5	9.45E-4
9	PYRIDOXAMINE 5-PRIME-PHOSPHATE OXIDASE DEFICIENCY	3	3	8.46E-5	0.00257
10	PHENYLKETONURIA	7	4	1.08E-4	0.00267
11	PYRUVATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY (E3)	7	4	1.08E-4	0.00267
12	EARLY MARKERS OF MYOCARDIAL INJURY	14	5	1.95E-4	0.00443
13	PYRUVATE CARBOXYLASE DEFICIENCY	10	4	5.89E-4	0.0124
14	DELTA-PYRROLIDINE-5-CARBOXYLATE SYNTHASE DEFICIENCY	5	3	7.96E-4	0.0136
15	FRUCTOSE-1,6-DIPHOSPHATASE DEFICIENCY	5	3	7.96E-4	0.0136
16	POST TRANSURETHRAL PROSTATIC RESECTION	5	3	7.96E-4	0.0136
17	DIABETES MELLITUS (MODY), NON-INSULIN-DEPENDENT	19	5	9.71E-4	9.71E-4
18	2-KETOGLUTARATE DEHYDROGENASE COMPLEX DEFICIENCY	2	2	0.00202	0.022
19	3-PHOSPHOGLYCERATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY	2	2	0.00202	0.022
20	DICARBOXYLIC AMINOACIDURIA, GLUTAMATE-ASPARTATE TRANSPORT DEFECT	2	2	0.00202	0.022
21	HYPERPROLINEMIA, TYPE II	2	2	0.00202	0.022
22	INFLAMMATORY DISEASES	2	2	0.00202	0.022
23	LEIGH'S SYNDROME, SUBACUTE NECROTIZING ENCEPHALOPATHY, SNE	2	2	0.00202	0.022
24	PHOSPHOSERINE AMINOTRANSFERASE DEFICIENCY - NEW DISORDER	2	2	0.00202	0.022
25	SOTOS SYNDROME	2	2	0.00202	0.022

4 讨论

肝脏是人体最大的代谢器官，各种原因导致的肝纤维化都会引起肝细胞的损伤，容易引起代谢发生改变，代谢组学揭示了基因和蛋白下游的信号改变，探讨了最终发生的结果，更有助于揭示生理和病理的改变。本研究通过 MetPA 工具对代谢产物进行了注释，然后对代谢产物相关通路进行分析，获得 24 个代谢途径。根据 $P < 0.05$ ，筛选出来 9 条途径，氨酰 tRNA 生物合成本研究有 11 个代谢产物出现在该通路上，该条通路主要涉及氨基酸的转运以及蛋白质的合成，有研究表明氨基酸代谢与肝纤维化的发生关系密切[23]。

缬氨酸，亮氨酸和异亮氨酸的生物合成本研究有 3 个代谢产物出现在该通路上，缬氨酸可以通过减少瘦素和转化生长因子的表达，抑制肝星状细胞的活化呈现抗肝纤维化的作用[24]。缬氨酸和亮氨酸以及异亮氨酸属于支链氨基酸（Branched-Chain Amino Acids, BCAAs），其可以调节蛋白质合成和降解的速率，慢性肝病可以改变营养状况和氨基酸代谢，在晚期慢性肝病患者中，BCAAs 浓度降低，而芳香族氨基酸水平升高[25]。有研究发现，BCAAs 可以有效逆转 CCl₄ 诱导的肝纤维化，这可能与其降低氧化应激反应，减少促纤维化介质 TGF- β 1 和 IL-6 表达有关[26]。

甘氨酸，丝氨酸和苏氨酸的代谢本研究有 4 个代谢产物出现在该通路上，甘氨酸是一种必须氨基酸，有研究发现在大鼠尾静脉注射甘氨酸对肝细胞具有保护作用，最近的研究表明甘氨酸具有免疫调节作用和抗炎作用，甘氨酸可抑制肝纤维化并预防酒精性肝病[27]。苏氨酸是唯一可以在不进行脱氨基和转氨基的情况下转化为其他物质的氨基酸，L-苏氨酸可以与细胞膜上相关糖链结合从而发挥对细胞的保护作用，同时促进脂类代谢，所以可以用于治疗脂肪肝[28]。

苯丙氨酸，酪氨酸和色氨酸的生物合成本研究有 2 个代谢物出现在该通路上，苯丙氨酸，酪氨酸和色氨酸属于芳香族氨基酸（aromatic amino acids, AAAs），苯丙氨酸在人体内可以转换为酪氨酸，酪氨酸是多种血管活性物质合成的前体，色氨酸也是 5-羟色胺的合成前体[29]。研究发现血管活性物质在肝血管床异常及对肝循环的影响发挥着重要作用，肝内血管结构异常以及肝窦毛细血管化致窦周血流阻力增加，会导致肝脏处于高阻力状态，加重肝纤维化的程度[30]。

鞘脂代谢本研究有 3 个代谢产物在该通路上，鞘

脂是一种生物活性分子，在多种细胞功能中发挥作用并参与组织稳态[31]。神经酰胺被认为是鞘脂代谢的中心分子代谢，据报道它起着促凋亡和抗增殖的作用，调节组织动态平衡[32]。很多研究描述了神经酰胺的产生和炎症之间的关系[33-34]，可以通过将其转化为鞘脂或复合物来降低神经酰胺的含量，否则，神经酰胺可以直接被磷酸化为 1 磷酸神经酰胺（C1P），通过特定的膜受体介导许多炎症过成。众所周知，炎症反应在肝纤维化的发生发展种扮演十分重要的作用[35]。

苯丙氨酸代谢本研究有 2 个代谢物出现在该通路上，苯丙氨酸不仅可以调节血管活性物资的合成，也可以参与维生素的生物合成，从而可以清除自由基发挥抗氧化以及保护血管的目的[36]。氧自由基具有双向作用，生理剂量时参与机体增殖和分化，但如果过量则会诱导细胞凋亡[37]。

精氨酸和脯氨酸代谢本研究有 3 个代谢物出现在该通路上，精氨酸是尿素循环中的关键化合物之一，也是尿素和一氧化氮（NO）的前体[38]。当肝脏受损时，精氨酸含量增加，伴随着尿素循环的减弱，导致氨的积累[39]。临床研究表明，高氨血症和尿素生成减少是肝硬化患者的特征现象[40]。脯氨酸是一种非必需氨基酸，通过激活 IL-6 / STAT3 生存信号通路有效保护肝脏免受 D-半乳糖胺诱导的肝损伤并提高存活率[41]。

胆汁酸生物合成本研究有 3 个代谢物出现在该通路上，胆汁酸在外周循环中通常保持游离态和结合态的平衡，当肝脏或肠道疾病发生时，平衡会被破坏，特别是在胆汁酸的合成、重吸收和排泄方面，这可能导致总胆汁酸水平升高。有研究发现，慢性肝病引起的肝损伤，导致肝脏对胆汁酸的清除率降低，最终导致血清胆汁酸水平升高，胆汁酸通过调节诱导的肝细胞凋亡和坏死来促进肝损伤，并最终促进肝硬化或肝衰竭的发生[42]。如上所述，胆汁酸被认为是肝损伤的标志，也提示血脂代谢异常参与了肝纤维化的发病机制。

糖酵解/糖异生本研究有 2 个代谢物出现在该通路上，磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶（PEPCK）是糖异生关键酶，参与肝脏糖原异生的调节。有研究表明[43]，加味茵陈五苓散通过脂类向糖转化的异生过程，减少脂质在肝脏的沉积，可以改善肝细胞的脂肪变性。巨噬细胞极化是其发挥生理功能的关键步骤，而当其极化是会出现以无氧糖酵解为主的代谢路径的改变[44-45]。蓝春花等发现[46]，2-脱氧-d-葡萄糖（2-DG）通过抑制 M1 型巨噬细胞糖酵解和活性氧的产生，降低细胞线

粒体自噬水平,下调 M1 型巨噬细胞极化相关标志物的表达,负调控 M1 型巨噬细胞炎症极化。

综上所述,发现肝纤维化发病机制十分复杂,涉及三大营养物质代谢。本研究也为进一步以代谢及重编程探究肝纤维化分子机制和药物研发提供新的思路 and 视角。

5 结论

从代谢角度探究肝纤维化发病机制可以为慢性肝病的防治提供新的视野,缬氨酸和精氨酸以及亮氨酸作为肝纤维化的生物标志物,可以为临床诊断肝纤维化提供无创性检查。

参考文献

- [1] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med.* 2019; 65: 37-55.
- [2] Baglieri J, Brenner DA, Kisseleva T. The Role of Fibrosis and Liver-Associated Fibroblasts in the Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (7): 1723.
- [3] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Future treatments of cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 8 (5): 571-81.
- [4] Li C, Li R, Zhang W. Progress in non-invasive detection of liver fibrosis. *Cancer Biol Med.* 2018; 15 (2): 124-136.
- [5] Wu L, Shen Y, Li F. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: A review of current imaging modalities. *Gastroenterol Hepatol.* 2020; 43 (4): 211-221.
- [6] 杨妮, 徐建良, 盛国光, 肖明中. 代谢组学在中药抗肝纤维化研究中的进展 [J]. 中国医药导报, 2020, 17 (29): 33-36.
- [7] 杜桂芳, 董金珂, 张婷, 杨新瑞, 卢姗姗, 曲建慧, 陆荫英, 洪智贤. Fyn 与小鼠肝纤维化模型中胆汁酸代谢组分的相关性研究 [J]. 传染病信息, 2018, 31 (4): 326-330.
- [8] 仰贤莉, 李光伟, 康璐, 章弘扬, 徐列明, 胡坪. 扶正化癥方抗大鼠肝纤维化疗效的代谢组学研究 [J]. 中成药, 2016, 38 (11): 2342-2346.
- [9] 高国媛, 郑希元, 彭渊, 陶艳艳, 刘平, 杨涛, 刘成海. 扶正化癥胶囊对二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化大鼠血清代谢组学的影响 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41 (9): 1725-1731.
- [10] 涂灿, 何琴, 周元园, 王肖辉, 张乐, 卫璐戈, 牛明, 逢瑜, 肖小河, 王伽伯. 基于代谢组学的大黄对正常和肝纤维化大鼠双向作用对比研究 [J]. 药学报, 2018, 53 (7): 1139-1147.
- [11] 刘旭文. 基于肝脏代谢组学和网络药理学的岩黄连抗肝纤维化作用机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [12] 张丹. 基于高效液相色谱-质谱联用技术的 HBV 相关性肝纤维化血清代谢标志物筛选研究 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2020.
- [13] 常虹, 白万富, 李倩, 刘全礼, 孟洪宇, 石松利. 基于血清生物标志物变化的蒙古扁桃石油醚提取物防治肝纤维化进展动态研究 [J]. 中草药, 2021, 52 (1): 108-117.
- [14] 张宁, 方衡, 王雪, 张春胜, 刘斌, 赵旭, 耿放. 逍遥散对实验性肝纤维化大鼠模型干预作用的代谢组学研究 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34 (4): 588-594.
- [15] 麻莉. 雄芍汤干预 DMN 诱导大鼠肝纤维化的代谢组学研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [16] 唐超玲. 岩黄连指纹图谱及其抗肝纤维化的血清代谢组学研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- [17] Li Y, Xue H, Fang S, Wang G, Wang Y, Wang T, Shi R, Wu J, Ma Y. Time-series metabolomics insights into the progressive characteristics of 3, 5-diethoxycarbonyl-1, 4-dihydrocollidine-induced cholestatic liver fibrosis in mice. *J Pharm Biomed Anal.* 2021; 198: 113986.
- [18] Chang H, Meng HY, Liu SM, Wang Y, Yang XX, Lu F, Wang HY. Identification of key metabolic changes during liver fibrosis progression in rats using a urine and serum metabolomics approach. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 11433.
- [19] Zhang Y, Zhao M, Liu Y, Liu T, Zhao C, Wang M. Investigation of the therapeutic effect of Yincheng Wuling Powder on CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats by 1H NMR and MS-based metabolomics analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 2021; 200: 114073.
- [20] Wang D, Li R, Wei S, Gao S, Xu Z, Liu H, Wang R, Li H, Cai H, Wang J, Zhao Y. Metabolomics combined with network pharmacology exploration reveals the modulatory properties of Astragali Radix extract in the treatment of liver fibrosis. *Chin Med.* 2019; 14: 30.
- [21] Zhang Y, Zhou Q, Ding X, Ma J, Tan G. Chemical profile of Swertia musotii Franch and its potential targets against liver fibrosis revealed by cross-platform metabolomics. *J Ethnopharmacol.* 2021; 274: 114051.
- [22] Song YN, Dong S, Wei B, Liu P, Zhang YY, Su SB. Metabolomic mechanisms of gypenoside against liver fibrosis in rats: An integrative analysis of proteomics and metabolomics data. *PLoS One.* 2017; 12 (3): e0173598.
- [23] 张姣丽, 贾小芳, 尹林, 冯艳玲, 吕建新, 张丽军. 免疫性肝纤维化大鼠血浆氨基酸浓度与肝纤维化程度的相关性研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35 (1): 52-56.
- [24] 田慧, 师水生, 张舒静, 刘庆彤. 缬氨酸对肝纤维化的影响 [J]. 中国医疗前沿, 2011, 6 (7): 18-19.

- [25] Tajiri K, Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (43): 7620-7629.
- [26] Khedr NF, Khedr EG. Branched chain amino acids supplementation modulates TGF- β 1/Smad signaling pathway and interleukins in CCl₄ -induced liver fibrosis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017; 31 (5): 534-545.
- [27] Zhao CQ, Chen L, Cai H, Yao WL, Zhou Q, Zhu HM, Gao Y, Liu P, Gou XJ, Zhang H. Classification of Gan Dan Shi Re Pattern and Gan Shen Yin Xu Pattern in Patients with Hepatitis B Cirrhosis Using Metabonomics. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018; 2697468.
- [28] 黄金, 徐庆阳, 陈宁. L-苏氨酸的生产方法及研究进展[J]. *河南工业大学学报(自然科学版)*, 2007 (5): 88-92.
- [29] 韦卓, 伍新诚, 郑景辉. 基于文献计量学的高血压肝阳上亢证病人血浆代谢组学研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17 (12): 1765-1772.
- [30] 杨一林, 曹铁生, 段云友, 阮骊韬, 陈升, 刘禧, 王泓. 肝纤维化门静脉压力改变与血管活性物质关系的实验研究[J]. *中国医学影像技术*, 2005 (1): 6-8.
- [31] Hannun YA, Obeid LM. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9 (2): 139-150.
- [32] Mullen TD, Obeid LM. Ceramide and apoptosis: exploring the enigmatic connections between sphingolipid metabolism and programmed cell death. *Anticancer Agents Med Chem.* 2012; 12 (4): 340-363.
- [33] Albeituni S, Stiban J. Roles of Ceramides and Other Sphingolipids in Immune Cell Function and Inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1161: 169-191.
- [34] Holland WL, Bikman BT, Wang LP, Yuguang G, Sargent KM, Bulchand S, Knotts TA, Shui G, Clegg DJ, Wenk MR, Pagliassotti MJ, Scherer PE, Summers SA. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest.* 2011; 121 (5): 1858-1870.
- [35] 王诗洋, 王泉, 徐祖清, 刘悦, 孔繁利. 苦杏仁苷通过抑制氧化应激及炎症反应减轻四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化作用 [J]. *现代免疫学*, 2020, 40 (6): 471-475.
- [36] 王清平. 苯丙氨酸代谢失调与疾病 [J]. *国外医学: 生理. 病理科学与临床分册*, 2001, 21 (6): 451-453.
- [37] Panday A, Sahoo MK, Osorio D, Batra S. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cell Mol Immunol.* 2015; 12 (1): 5-23.
- [38] Ma X, Zhang Y, Jiang D, Yang Y, Wu G, Wu Z. Protective Effects of Functional Amino Acids on Apoptosis, Inflammatory Response, and Pulmonary Fibrosis in Lipopolysaccharide-Challenged Mice. *J Agric Food Chem.* 2019; 67(17): 4915-4922.
- [39] Dabos KJ, Parkinson JA, Sadler IH, Plevris JN, Hayes PC.(1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy-based metabonomic study in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *World J Hepatol.* 2015; 7 (12): 1701-1707.
- [40] eissenborn K, Ahl B, Fischer-Wasels D, van den Hoff J, Hecker H, Burchert W, Köstler H. Correlations between magnetic resonance spectroscopy alterations and cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *Gut.* 2007; 56 (12): 1736-1742.
- [41] Obayashi Y, Arisaka H, Yoshida S, Mori M, Takahashi M. Proline protects liver from D-galactosamine hepatitis by activating the IL-6/STAT3 survival signaling pathway. *Amino Acids.* 2012; 43 (6): 2371-2380.
- [42] Zhou C, Jia HM, Liu YT, Yu M, Chang X, Ba YM, Zou ZM. Metabolism of glycerophospholipid, bile acid and retinol is correlated with the early outcomes of autoimmune hepatitis. *Mol Biosyst.* 2016; 12 (5): 1574-1585.
- [43] 郑丁, 时昭红, 郭洁, 张书, 刘云, 张曼玲. 加味茵陈五苓散对非酒精性脂肪肝模型大鼠 miR-34a 及糖异生的影响 [J]. *天津中医药*, 2021, 38 (4): 511-514.
- [44] Saha S, Shalova IN, Biswas SK. Metabolic regulation of macrophage phenotype and function. *Immunol Rev.* 2017; 280 (1): 102-111.
- [45] Torres-Castro I, Arroyo-Camarena ÚD, Martínez-Reyes CP, Gómez-Arauz AY, Dueñas-Andrade Y, Hernández-Ruiz J, Bęjar YL, Zaga-Clavellina V, Morales-Montor J, Terrazas LI, Kzhyshkowska J, Escobedo G. Human monocytes and macrophages undergo M1-type inflammatory polarization in response to high levels of glucose. *Immunol Lett.* 2016; 176: 81-89.
- [46] 蓝春花, 陈成英, 蓝利, 王新航, 常升搏小吉, 袁江浪, 孔星星, 陆彩玲, 李习艺, 唐深. 2-DG 抑制糖酵解和线粒体自噬调控 M1 型巨噬细胞极化 [J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38 (4): 704-709.