

脂质组学在心脑血管疾病研究中的应用及对中医药研究的启示*

董宇¹, 胡元会¹, 何健¹, 张辰浩^{2**}

(1. 中国中医科学院广安门医院PK/PD研究室 北京 100053; 2. 中国中医科学院望京医院 北京 100200)

摘要:脂质组学是近年来提出并兴起的一门分析检测技术和方法,是代谢组学的重要分支。由于脂质是生命体的重要组成部分,同时还参与体内多种重要的生理过程,因此脂质的组成和比例之间的变化,会导致机体生理功能的改变,从而引发一系列代谢性相关疾病。本文将对脂质组学在心脑血管疾病病理基础、发病机制及治疗靶点新发现等方面进行综述,为脂质组学在中医证候、病机的研究及药物研发等方面提供研究思路和启迪。

关键词:脂质组学 心血管疾病 脑血管疾病 中医

doi: 10.11842/wst.20210507009 中图分类号: R2-03 文献标识码: A

脂质是由脂肪酸和酯类组成的一系列小分子物质,它不仅是生物膜的骨架成分和生物体能量的供应者,更在体内参与多种生命过程(如信号转导,小泡运输,能量转换等),具有重要的生理功能。脂质代谢异常会引起一系列代谢性疾病,如糖尿病、冠心病、肥胖、脂肪肝等。因此全面了解脂质代谢变化情况,可以寻找疾病状态下的脂质生物标记物,及其在疾病发生、发展过程中的作用途径,为新药研发和临床用药提供新的治疗靶点和理论依据,同时也为解释中医药整体作用机制提供研究方向。

脂质种类较多,美国NIH“脂质代谢途径研究计划”将脂质分为八类,由于脂质种类多样、结构复杂,给脂质的分析带来较大的困难。随着检测技术的发展,2003年Han XL等提出脂质组学(Lipidomics)概念,是以所有脂质为研究对象,推测其与脂质作用的生物分子的变化,进而揭示脂质在各种生命活动中的重要作用机制的一门学科^[1],是代谢组学的重要分支。脂质组学的提出兴起了对脂代谢调控在各种生物物

象中作用机制研究的热点,广泛应用于生命、医药等学科领域之中。本文将通过对脂质组学在心脑血管疾病中的研究应用进行整理,为脂质组学在中医药防治心脑血管疾病研究的应用提供思路。

1 脂质组学在心脑血管疾病研究中的应用

1.1 在心脑血管疾病病理基础——动脉粥样硬化研究中的应用

1.1.1 脂质变化对动脉粥样硬化发生发展的影响

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是引起心脑血管疾病发生的重要病理基础,是由于血管内膜长期受到炎症刺激,导致局部血管脂质沉积、纤维组织增生和钙质沉着,形成斑块,从而导致血管变性变硬的一种病理改变。动脉粥样硬化常发生于体内的大中动脉,当斑块堵塞面积较大或者脱落,就会引起血管的堵塞或梗阻,威胁人类生命。众所周知,动脉粥样硬化过程中与脂质氧化、胆固醇异常代谢、脂质颗粒被巨噬细胞吞噬等密切相关。低密度脂蛋白(Low-

收稿日期:2021-05-07

修回日期:2022-05-20

* 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A04908):基于脂质代谢介导的参莲方治疗动脉粥样硬化药效物质基础药代动力学及抗炎机制研究;负责人:董宇;中国中医科学院广安门医院所级科研基金重点项目(2018S409):基于代谢组学的参莲方防治AS作用机制的研究;负责人:董宇。

** 通讯作者:张辰浩,博士,主任医师,从事中西医结合心血管病防治的基础与临床研究。

density lipoprotein, LDL)颗粒在动脉壁被氧化或酶降解,启动了动脉粥样硬化的途径。修饰的LDL颗粒被巨噬细胞吞噬,然后LDL颗粒中的游离胆固醇(Free cholesterol, FC)和胆固醇酯(Cholesterol ester, CE)积累在溶酶体内,溶酶体酸性脂肪酶将CE水解为FC^[2]。FC离开溶酶体后可以重新酯化并位于脂质液滴中,随着FC的聚集,溶酶体酸性脂肪酶活性被抑制,导致动脉粥样硬化的发展^[3]。

1.1.2 对动脉粥样硬化的诊断标志物的研究

检测动脉粥样硬化的难点在于早期形成时对危险因素的评价,但目前的诊断多为形态学检测,这在中晚期才能发现。脂质组学可以为检测动脉斑块中的脂质组成、鉴定和定量成为可能,可以区分正常血管和斑块血管中具有不同脂质成分,并可以发现其中的生物标志物^[4-5]。动脉粥样硬化斑块分为稳定斑块和不稳定斑块^[6],不稳定的斑块特点是脂质含量高,尤其是FC和CE^[7],而稳定的斑块则以磷脂(Phospholipid, PL)和甘油三酯(Triglyceride, TG)含量较高^[8]。Stock J^[9]指出脂质组学是研究不稳定型动脉粥样硬化斑块的有力手段,可以区分稳定和不稳定型冠状动脉疾病,实现血脂异常患者的个性化治疗等。Ekroos K^[10]从脂质组学与分子脂质、shotgun与靶向脂质组学、生物信息学、诊断生物标记物等角度论证脂质组学在研究动脉粥样硬化疾病中的重要作用。

目前已经发现在动脉粥样硬化斑块中有300多种脂质存在,其中包括了胆固醇酯类(Cholesterol esters, CEs),鞘磷脂类(Sphingomyelins, SMs),磷脂酰胆碱类(Phosphatidylcholines, PCs)和PC/lysoPC等^[11]。Zha等^[12]通过建立诱导高胆固醇血症仓鼠,再到发展成为AS动物模型,在其发展过程中鉴定出21种参与AS发展的脂质代谢标志物,同时还说明这些脂质的变化引起体内氨基酸、糖代谢的紊乱,可以用于早期识别AS的相关代谢变化。脂质代谢物的种类和比例变化,可以引起体内脂质的蓄积,升高血脂浓度。Yan^[13]对ApoE^{-/-}小鼠血浆中169个靶向溶血磷脂(Lysophospholipids, Lyso-PLs)进行检测,最后鉴定出12个可靠的生物标记物,其中Lyso-PC/15:0, 18:1/Lyso-PI, 22:5/Lyso-PI, 22:4/Lyso-PI与TC和LDL-C水平高度相关。此外,给小鼠食用正常饮食和高脂饮食组成Lyso-PLs的各含量之间也有很大差异。脂质代谢变化可引起机体免疫功能的改变,Santos^[14]等在稳定

的个体和急性冠脉综合征患者中检查了人类免疫球蛋白G(IgG)抗oxLDL抗体与心血管疾病风险标志物的关系,观察到急性炎症和代谢降低了针对oxLDL的IgG类人抗体浓度。他们还建议循环中的抗oxLDL抗体可能与动脉粥样硬化的保护作用有关。

1.1.3 对动脉粥样硬化形成过程的研究

动脉粥样硬化的形成是一个缓慢的过程,其机制复杂,脂质代谢异常和炎症反应相互影响,导致一系列级联反应。脂质代谢和转运异常是引起AS的重要因素,脂质代谢途径包括^[15]:①外源途径,消化饮食中的脂肪;②内源性途径,在肝脏及其他组织中合成的脂质;③胆固醇逆向转运,从组织中去除胆固醇并将其返回肝脏的过程。巨噬细胞是脂质代谢的关键参与者,由于巨噬细胞很容易从垂死的细胞中吸收脂蛋白,因此巨噬细胞还具有从细胞中清除胆固醇的机制。如果不能从巨噬细胞中消除过量的胆固醇,则会导致泡沫细胞的产生。这种泡沫细胞是AS斑块发展和破裂的一个重要因素^[16]。在巨噬细胞泡沫细胞中观察到的许多稳态反应,包括激活LXR靶基因,抑制SREBP靶基因,脂肪酸代谢的选择性重编程和炎症反应基因的抑制,都与去甾醇的调节积累有关。AS病变中的巨噬细胞激活是由动脉壁内产生的外源性促炎信号引起的,这些信号抑制了去甾醇的稳态和抗炎功能^[17]。

引起动脉壁内促炎反应的诱因包括外部刺激和内源性诱导。外部刺激包括饮食、环境等因素。如Zhang等^[18]人为污染的空气可能会引起脂质代谢的失调从而导致动脉粥样硬化的发生。其通过检测PM2.5处理后的ApoE^{-/-}小鼠脂质组学发现,在PM2.5暴露2个月后,CE、PC、PE、SM显著增加,LPE、LPC、DG、TG减少,表明PM2.5可能扰乱甘油磷脂,甘油酯和鞘脂代谢。在停止PM2.5处理并恢复1个月后,对甘油磷脂和甘油酯代谢的影响仍然存在,同时体内炎症因子IL-10仍然降低,说明其影响在恢复1个月后可能还会持续存在。另外,过多的饱和脂肪酸的摄入也会导致AS的发生,而在饮食之中加入不饱和脂肪酸,如二十碳五烯酸(EPA),则会预防AS的发生^[19]。而内源性诱导可能包括基因缺陷、代谢酶缺失、血流动力学改变等因素。CYP17A1是一种具有17- α -羟化酶和C17,20-裂合酶活性的细胞色素P450酶,是产生孕激素、糖皮质激素、雄激素、雌激素和糖皮质激素的类固醇途

径中的关键因子。Aherrahrou^[20]通过研究CYP17A1基因敲除的ApoE^{-/-}小鼠发现,雄性KO小鼠中AS的增加与脂质谱的改变有关,LDL-C和CHO水平均显著升高,而雌性KO小鼠表现出相反的结果。因此,CYP17A1缺失会增加雄性小鼠AS的发生几率。

1.2 脂质组学在心血管疾病中的应用

动脉粥样硬化导致的心脑血管疾病是目前国内外发病率和死亡率最高的疾病,尤其是在中国^[21]。由于AS是引起心血管疾病(Cardiovascular disease,CVD)关键的病理基础,因此脂质代谢的改变在CVD中也起到关键作用。Stegemann等^[22]在Bruneck研究的基础上,通过脂质组学研究发现,胆固醇酯、溶血磷脂酰胆碱、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、鞘磷脂和三酰甘油的个体水平与心血管疾病相关。低碳数和双键含量的TAG和CEs具有对心血管疾病最强的预测价值,其中包括TAG(54:2)、CE(16:1)以及PE(36:5)。在传统的危险因素之上考虑这3种脂类可以改善心血管疾病的危险辨别和分类。

1.2.1 影响心血管疾病进展的脂质

近年来,随着对脂质代谢异常影响心血管疾病的认识加深,对脂质的研究也从过去的仅血脂四项,转变为全脂质代谢谱的研究。通过脂质组学技术,分析不同心血管疾病下脂质的种类,及其数量、比例的差异变化,分析其中重要的影响因素。其中发现鞘酯在细胞膜完整性、细胞应激反应、炎症信号转导和细胞凋亡中均起着重要作用,是心血管疾病发生过程中重要的第二信使,神经酰胺也被认为是新型独立的心血管相关风险因子^[23]。

鞘酯(Sphingolipids)不仅是细胞膜的主要构成物质,它还是在机体内具有多种功能作用的脂质。鞘酯分为鞘磷脂、脑苷脂和神经节苷脂3类,某些种类的鞘酯已经作为代谢紊乱和慢性疾病的新生物标志物出现。鞘酯参与饱和脂肪酸(Saturated fatty acids,SFA)的从头合成,同时也参与LDL脂蛋白的吸收和ox-LDL的胞吞作用。神经酰胺(Ceramides,Cer)可以促进炎症反应从而增加慢性疾病的风险。近些年一些前瞻性脂质组学研究也证明了,鞘酯与心血管疾病和2型糖尿病的发生有直接的关系,Cer的浓度增加提高了CVD的危险^[24-25]。如Siguener^[26]在LURIC研究中筛选了3316名CVD受试者,对其血浆中PC,LPC,PE,SM和Cer的脂质种类进行分析,结果表明血浆甘油磷

脂和鞘脂类物种是死亡率易于预测的指标。Zalloua^[27]通过横断面研究CAD患者血清非靶向脂质组学,发现了34种鞘磷脂代谢物信号与血清HDL胆固醇之间存在显著相关的证据。许多代谢产物也与血清LDL和总胆固醇水平有关,但与血清TG的关系不大,提示在冠心病患者中,鞘磷脂形式的鞘脂与血清脂蛋白和总胆固醇水平直接相关。

一般来说,摄入过多的饱和脂肪酸,体内的鞘酯,尤其是Cer浓度就会增加,而摄入多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acid,PUFA)则会降低血浆中Cer的浓度。一些跟饮食和心血管事件相关的脂质组学研究,对此加以了证明。如在芬兰的一项试验中,饮食中的SFA(如椰子油,黄油和奶酪)显著增加了循环系统Cer(18:0),Cer(18:1),而饮食中的PUFA(如橄榄油,香蒜酱和坚果)并未显著改变Cer的浓度^[28]。针对亚洲人群的饮食研究也表明较低的SFA摄入量和较高的PUFA和蛋白质摄入量可能会降低几种鞘脂类的血浆浓度^[29]。虽然食用富含PUFA的食物可以稍微降低冠心病和心血管事件的风险,但对全因或心血管疾病的死亡率影响确很小甚至没有影响^[30]。

1.2.2 脂蛋白在心血管疾病中的作用

脂蛋白是导致冠状动脉狭窄和心肌梗塞的AS斑块发生和发展的主要参与者。LDL通过其在动脉内膜内的滞留、修饰和集聚而引起动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)。然而并不是所有的LDL都可能引起脂质的聚集和泡沫细胞的产生,研究证明,只有那些易于凝集的LDL才是可以预测CVD致死率的因素^[31]。而易于凝集的LDL中富含SM和Cer,在鞘磷脂酶的作用下,分离出大量富含Cer的LDL聚集体,聚集在动脉内膜上,通过蛋白水解、核心和表面脂质的脂解以及氧化等,形成泡沫细胞^[32-33]。如果改变LDL颗粒的组成,其聚集敏感性就会得到改善,这就是临床上有时候看到将LDL降到很低水平仍然控制不住ASCVD的发生发展,就是跟LDL中脂质的组成和聚集敏感性有密切的关系。

HDL因可以介导胆固醇的逆向转运,使多余的胆固醇回到肝脏重新利用或排除,而被认为是可以抵抗CVD的重要保护因子。有证据表明HDL的血清水平与心血管疾病的风险呈负相关,还具有抗动脉粥样硬化、抗氧化和抗炎等特性^[34]。弗雷明汉心脏研究^[35-36]证明HDL血清浓度具有与CVD发病率相反的作用关系,

HDL浓度增加10 mg/dL不仅与降低心血管死亡率有关,而且与降低全因死亡率有关。然而一些研究却发现,在某些情况下,HDL对CVD的预防效果确并不理想,不仅对阻止AS毫无进展,反而增加了CVD的风险,使受试者死亡率增加^[37]。这是因为在慢性炎症环境中,HDL的蛋白质组和脂质核心成分构成发生了变化,使得HDL向功能障碍状态转变,反而成为促动脉粥样硬化、促氧化和促炎症反应的因素。脂质组学研究证明,在正常情况下,HDL组成以磷脂(主要是PC和SM)为主,其次是CE、TAG、FC^[38];但在慢性炎症刺激下,HDL的脂质组成发生了变化,不仅脂质的质量下降,而且LPC(溶血磷脂酰胆碱)和FC的浓度增高,TAG替代了50%的CE^[39]。HDL中较低的磷脂比例会损害胆固醇的外派^[40],并且HDL组成的差异与CVD的严重程度有关。

但是,就目前所进行的脂蛋白脂质组学的研究,数量十分有限,且所使用的样本量较少,结果的可靠性有待验证。因此要想获得脂蛋白中脂质组成对CVD的发生和发展影响的可靠数据,开展大规模、高质量的流行病学研究是非常重要的。

1.3 脂质组学在脑血管疾病中的应用

脂质是大脑组成占比最高的一类成分,缺血性卒中中往往会引起脑脂质组成及含量的细微变化,脂质有可能成为区分正常与病理状态下的潜在生物标志物。如二酰基甘油、三磷酸肌醇等多个脂质分子是公认的第二信使,参与了机体复杂的信号通路传导。氧化磷脂、氧化游离脂肪酸的蓄积往往伴随着急性脑损伤及继发的炎症反应,LDL和HDL水平也与缺血性脑卒中的发生密切相关。而鞘酯作为生命中重要的脂质组成,在脑血管疾病中仍然被认为是重要的标志物质,对疾病的诊断和预后发挥着重要的作用。You^[41]检测了大动脉粥样硬化脑血管疾病(Large artery atherosclerosis, LAA)、脑小血管疾病(Cerebral small vessel disease, CSVD)、法布里病(Fabry disease, FD)患者和正常人之间的血浆鞘脂,检出276种鞘脂,包括39种Cer,3种磷酸神经酰胺,72种鞘糖脂和162种SM。LAA和年龄相关的CSVD中神经酰胺均升高,这与类似的危险因素和动脉硬化的病理生理过程有关;在与年龄有关的CSVD和法布里病中,SM均升高,提示SM升高可能与CSVD相关;糖鞘脂在法布里病中增加。了解脂质类型和数量的变化,对于脑血管疾病的早期

筛查,以及制定相应的一级和二级预防方案都有重要的指导意义。

PUFA对脑神经具有保护作用,有研究表明多不饱和的PC水平与认知功能之间存在联系,PC水平下降会导致认知能力的下降^[42],PC可以提供大量的胆碱并维持神经元膜的结构完整性。PE是细胞膜流动性的关键调节剂,对细胞运输非常重要,脑内PE水平下降可能与神经死亡有关^[43]。长期补充PUFA,比如橄榄油,可以降低中风大鼠脑组织的氧化应激和细胞损伤,以及炎症反应^[44]。而长期使用富含饱和脂肪酸的饮食模式,会改变大脑中脂质的组成^[45]。关于脑中脂质组学研究还不是很多,由于涉及到伦理问题,多是以动物实验为主。而血脂组学和脑脂质组学之间的相互作用也有待于进一步研究,但不可否认脂质组学的研究方法将为我们揭开更多的脑血管疾病的病因、病机。

1.4 脂质组学在治疗药物研发及新靶点发现中的应用

虽然脂质组学尚未应用于临床试验,但已经开始在治疗靶点和药物研发中发挥重要的作用。脂质组学能够比较不同他汀类药物的降脂效果,尽管这些研究中检测到的大多数分子脂质的作用还没有被确定,但仍然可以为治疗药物的研发和寻找靶点提供线索^[46-47]。前瞻性脂质组学分析应用到两个他汀类药物(瑞舒伐他汀和阿托伐他汀)在治疗中的比较。阿托伐他汀和瑞舒伐他汀降低血浆SM浓度。瑞舒伐他汀增加PCs的血浆浓度,而阿托伐他汀降低PCs的血浆浓度。与阿托伐他汀相比,用瑞舒伐他汀治疗可观察到SM/SM+PC比率降低更多。SM水平的升高,常常导致过早的心血管疾病的发生。因此,改善SM/PC比值可能控制AS的发生^[48-49]。

脂肪从头合成(De novo lipogenesis, DNL)是指将葡萄糖和其他底物向脂质的转化,其通常与异位脂质蓄积、代谢应激和胰岛素抵抗有关,尤其是在肝脏中。器官特异性DNL可以产生具有有益的代谢生物活性的独特脂质,这引起了人们对其治疗代谢疾病的兴趣。如棕榈油酸酯(Palmitoleate, PAO)当它从肥胖的脂肪组织重新产生时,就可以起到调节肝脏中的脂质代谢并提高骨骼肌中的葡萄糖利用率的作用。利用PAO治疗后,可以唤起巨噬细胞和小鼠组织中内质网(Endoplasmic reticulum, ER)中整个脂质组学重构,这

与ER对高脂血症应激的抵抗有关。同时,长期补充PAO还可以降低高脂血症小鼠体内的全身IL-1 β 和IL-18浓度^[50]。因此口服DNL补充剂可以作为预防复杂性代谢疾病和炎症疾病,限制AS发展的治疗药物。饮食中加入n-3多不饱和脂肪酸,包括EPA用作脂质介体形成的底物,脂质介体通过Erk1/Erk2信号途径转导有效的抗炎和促溶作用^[19]。

靶向巨噬细胞代谢可改善动脉粥样硬化的结局,ATP柠檬酸裂解酶(Acly)可以作为稳定动脉粥样硬化斑块的一个有前途的治疗靶点。Baardman^[51]证明髓系Acly缺乏诱导了一种稳定的斑块表型,其特征是增加胶原沉积和纤维帽厚度,以及较小的坏死核心。脂质组学和转录特性表明,体外巨噬细胞内的脂肪酸和胆固醇生物合成被解除,减少肝脏X受体激活。这使得巨噬细胞更容易发生凋亡,同时保持吞噬凋亡细胞的能力。因此,通过脂质组学研究可以发现治疗心血管疾病,控制动脉粥样硬化新的靶点,为新药的研发提供依据。

2 脂质组学在中医药治疗心血管疾病研究中的应用方向

2.1 脂质组学与中医理论的相关性

脂质组学以机体所有脂质在生理、病理状态下的变化情况为观察对象,与基因组学、蛋白组学、代谢组学一样,均将机体视为一个系统的生物体,阐释生命体脂质整体变化水平,是系统生物学的重要组成部分。整体观是中医的理论基础,认为人体是一个有机整体,构成人体的各个组成部分在结构上不可分割,在功能上相互协调、相互为用,在病理上相互影响。人体只有维持动态平衡才能保持健康状态,当这种平衡被打破后就会产生疾病。正如《素问·生气通天论》中所说:“阴平阳秘,精神乃治,阴阳离决,精气乃绝。”人体的阴阳平衡,相互协调就是一个系统学概念。将脂质组学引入到人体,体内所有脂质维持动态平衡就不会发生疾病,但当脂质代谢失调,脂质的构成比例、脂质结构发生变化时,就会引起一系列疾病。因此,从理论上,脂质组学研究的内容与中医整体观理论相应。

2.2 脂质组学可用于中医对心脑血管疾病证候的研究

中医证候是指在疾病过程中机体整体的动态、病理反应,包含了疾病的病因、病位、病性,以及机体正

气对邪气的相互抗争,是疾病表现于外的具体体现。中医证候具有多变性、模糊性、复杂性等特点,因此对以现代医学概念理解中医证候带来了极大的困难,以客观量化标准说明中医证候特点提出了挑战。脂质组学作为代谢组学的分支,可以分析出某些特异性的脂质生物标记物与部分“证”之间的关系。脂质组学在中医证候本质研究中有几点优势,如脂质组学与中医整体观具有一致性,可以揭示证本质的生物标志物,在复方中药研究中具有一定的优势^[52-53]。如Zhu^[54]通过建立大鼠肝阳上亢证的高血压动物模型,从肝脏中检测出甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类等脂质代谢物是其可能的生物标志物,对脂质在高血压疾病证候中的影响进行探索研究。

因此,可以借鉴脂质组学对中医证候研究,开展心脑血管证候疾病模式下的脂质组学研究。如中医对冠心病的证候分为标实证和本虚证共8型^[55],通过对不同证型的脂质组学变化,阐明心血管疾病中证候的脂质代谢轮廓差异,寻找不同证型的物质基础,可以为中医心血管疾病的证候客观化、定量化、证本质研究提供依据^[56]。但目前脂质组学对中医证候的研究还处于探索阶段,缺乏大规模的实验研究和临床验证。

2.3 脂质组学可对防治心脑血管疾病中药药效作用机制开展研究

脂质组学最初在中医药中的探索研究是从中药及其复方药效作用开始的,通过建立疾病模型,寻找潜在的生物标志物。如通过建立肾阳虚外感小鼠动物模型,用麻黄细辛附子汤加以干预治疗,鉴定出17个潜在生物标志物^[57]。由于中药成分复杂,在治疗疾病过程中具有多组分、多靶点、多途径的特征,因脂质组学技术能够识别多种差异的脂质代谢物,可以反应中药多途径修复脂质代谢达到治疗疾病的目的,这在以脂质代谢异常为基本病理因素的心脑血管疾病中,尤能凸显其优势。Zhang、Zhu^[58-60]等研究者利用UPLC-Q-TOF-MS技术研究中药干预缺血性脑卒中的脑脂质组学、痰瘀互结型冠心病的血浆脂质组学和尿液脂质组学,分别鉴定出了不同的差异脂质代谢物,这些差异物质有待于临床的进一步验证。未来系统生物学技术将更多的加以整合,多组学技术交叉研究,有利于深入挖掘中医药的作用机制,以及中药在调节脂质代谢,治疗心脑血管疾病的生物途径和活性

靶点。

3 结语

脂质组学在血管健康研究和局部缺血性心脏病、脑血管疾病中的应用已通过对包括脂质类别、氧化脂质、脂肪饱和度等在内的多种脂质进行了全面而系统

的定量分析,证明了其在人群概况分析,发病机制研究,生物标志物的鉴定以及治疗反应监测中的效用。中医药由于其多靶点、多途径的治疗方式,在动脉粥样硬化引起的心脑血管疾病的治疗中具有显著的疗效,脂质组学的研究方法将为揭开中医疾病证候变化和中药作用机制、作用靶点发挥重要的作用。

参考文献

- Han X, Gross R W. Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry: a bridge to lipidomics. *J Lipid Res*, 2003, 44(6):1071-1079.
- Jerome W G, Yancey P G. The role of microscopy in understanding atherosclerotic lysosomal lipid metabolism. *Microsc Microanal*, 2003, 9(1):54-67.
- Fahy E, Subramaniam S, Brown H A, et al. A comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res*, 2005, 46(5):839-861.
- Zhao Y Y, Cheng X L, Lin R C. Lipidomics applications for discovering biomarkers of diseases in clinical chemistry. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2014, 313:1-26.
- Hoefler I E, Steffens S, Ala-Korpela M, et al. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *Eur Heart J*, 2015, 36(39):2635-2642.
- Davies M J. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *The Paul Dudley White Lecture 1995. Circulation*, 1996, 94(8):2013-2020.
- Silvestre-Roig C, de Winther M P, Weber C, et al. Atherosclerotic plaque destabilization: mechanisms, models, and therapeutic strategies. *Circ Res*, 2014, 114(1):214-226.
- Felton C V, Crook D, Davies M J, et al. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(7):1337-1345.
- Stock J. The emerging role of lipidomics. *Atherosclerosis*, 2012, 221(1):38-40.
- Ekroos K, Janis M, Tarasov K, et al. Lipidomics: a tool for studies of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2010, 12(4):273-281.
- Kolovou G, Kolovou V, Mavrogeni S. Lipidomics in vascular health: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11:333-342.
- Zha W, Ai J, Wang G, et al. Metabonomic characterization of early atherosclerosis in hamsters with induced cholesterol. *Biomarkers*, 2009, 14(6):372-380.
- Yan Y F, Du Z F, Chen C, et al. Lysophospholipid profiles of apolipoprotein E-deficient mice reveal potential lipid biomarkers associated with atherosclerosis progression using validated UPLC-QTRAP-MS/MS-based lipidomics approach. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 171:148-157.
- Santos A O, Fonseca F A, Fischer S M, et al. High circulating autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein are related to stable and lower titers to unstable clinical situation. *Clin Chim Acta*, 2009, 406(1-2):113-118.
- Remmerie A, Scott C L. Macrophages and lipid metabolism. *Cell Immunol*, 2018, 330:27-42.
- Moore K J, Sheedy F J, Fisher E A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10):709-721.
- Spann N J, Garmire L X, McDonald J G, et al. Regulated accumulation of desmosterol integrates macrophage lipid metabolism and inflammatory responses. *Cell*, 2012, 151(1):138-152.
- Zhang J Y, Liang S, Ning R H, et al. PM2.5-induced inflammation and lipidome alteration associated with the development of atherosclerosis based on a targeted lipidomic analysis. *Environ Int*, 2020, 136:105444.
- Laguna-Fernandez A, Checa A, Carracedo M, et al. ERV1/ChemR23 signaling protects against atherosclerosis by modifying oxidized low-density lipoprotein uptake and phagocytosis in macrophages. *Circulation*, 2018, 138(16):1693-1705.
- Aherrahrou R, Kulle A E, Alenina N, et al. CYP17A1 deficient XY mice display susceptibility to atherosclerosis, altered lipidomic profile and atypical sex development. *Sci Rep*, 2020, 10(1):8792.
- Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2019, 394(10204):1145-1158.
- Stegemann C, Pechlaner R, Willeit P, et al. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study. *Circulation*, 2014, 129(18):1821-1831.
- Tu C, Xie L, Wang Z, et al. Association between ceramides and coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):151.
- Seah J Y H, Chew W S, Torta F, et al. Plasma sphingolipids and risk of cardiovascular diseases: a large-scale lipidomic analysis. *Metabolomics*, 2020, 16(9):89.
- Wang D D, Toledo E, Hruby A, et al. Plasma ceramides, mediterranean diet, and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial (Prevención con Dieta Mediterránea). *Circulation*, 2017, 135(21):2028-2040.
- Sigruener A, Kleber M E, Heimerl S, et al. Glycerophospholipid and

- sphingolipid species and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85724.
- 27 Zalloua P, Kadar H, Harii E, *et al.* Untargeted Mass Spectrometry Lipidomics identifies correlation between serum sphingomyelins and plasma cholesterol. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1):38.
- 28 Hakkarainen A, Lundbom N, Gylling H, *et al.* Saturated fat is more metabolically harmful for the human liver than unsaturated fat or simple sugars. *Diabetes Care*, 2018, 41(8):1732–1739.
- 29 Seah J Y H, Chew W S, Torta F, *et al.* Dietary fat and protein intake in relation to plasma sphingolipids as determined by a large-scale lipidomic analysis. *Metabolites*, 2021, 11(2):93.
- 30 Abdelhamid A S, Martin N, Bridges C, *et al.* Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11(11):CD012345.
- 31 Ruuth M, Nguyen S D, Vihervaara T, *et al.* Susceptibility of low-density lipoprotein particles to aggregate depends on particle lipidome, is modifiable, and associates with future cardiovascular deaths. *Eur Heart J*, 2018, 39(27):2562–2573.
- 32 Devlin C M, Leventhal A R, Kuriakose G, *et al.* Acid sphingomyelinase promotes lipoprotein retention within early atheromata and accelerates lesion progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(10):1723–1730.
- 33 Oörni K, Pentikäinen M O, Ala-Korpela M, *et al.* Aggregation, fusion, and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions. *J Lipid Res*, 2000, 41(11):1703–1714.
- 34 Barter P, Gotto A M, LaRosa J C, *et al.* HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2007, 357(13):1301–1310.
- 35 Wilson P W, Abbott R D, Castelli W P. High density lipoprotein cholesterol and mortality. *The Framingham Heart Study. Arteriosclerosis*, 1988, 8(6):737–741.
- 36 Gordon T, Castelli W P, Hjortland M C, *et al.* High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *The Framingham Study. Am J Med*, 1977, 62(5):707–714.
- 37 Barter P J, Caulfield M, Eriksson M, *et al.* Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 2007, 357(21):2109–2122.
- 38 Wiesner P, Leidl K, Boettcher A, *et al.* Lipid profiling of FPLC-separated lipoprotein fractions by electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Lipid Res*, 2009, 50(3):574–585.
- 39 Pruzanski W, Stefanski E, de Beer F C, *et al.* Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins. *J Lipid Res*, 2000, 41(7):1035–1047.
- 40 Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, *et al.* Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(9):1631–1641.
- 41 You Q, Peng Q, Yu Z, *et al.* Plasma lipidomic analysis of sphingolipids in patients with large artery atherosclerosis cerebrovascular disease and cerebral small vessel disease. *Biosci Rep*, 2020, 40(9):BSR20201519.
- 42 Zamroziewicz M K, Zwilling C E, Barbey A K. Inferior prefrontal cortex mediates the relationship between phosphatidylcholine and executive functions in healthy, older adults. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8:226.
- 43 Fullerton M D, Hakimuddin F, Bonen A, *et al.* The development of a metabolic disease phenotype in CTP: phosphoethanolamine cytidyltransferase-deficient mice. *J Biol Chem*, 2009, 284(38):25704–25713.
- 44 Rabiei Z, Bigdeli M R, Rasoulian B. Neuroprotection of dietary virgin olive oil on brain lipidomics during stroke. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(3):231–237.
- 45 Giles C, Takechi R, Mellett N A, *et al.* The effects of long-term saturated fat enriched diets on the brain lipidome. *PLoS One*, 2016, 11(12):e0166964.
- 46 Laaksonen R, Katajamaa M, Paiva H, *et al.* A systems biology strategy reveals biological pathways and plasma biomarker candidates for potentially toxic statin-induced changes in muscle. *PLoS One*, 2006, 1(1):e97.
- 47 Berghuanu S C, Reijmers T, Zwiderman A H, *et al.* Lipidomic approach to evaluate rosuvastatin and atorvastatin at various dosages: investigating differential effects among statins. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(9):2477–2487.
- 48 Nicholls S J, Borgman M, Nissen S E, *et al.* Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin). *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(6):1119–1129.
- 49 Berghuanu S C, Reijmers T, Zwiderman A H, *et al.* Lipidomic approach to evaluate rosuvastatin and atorvastatin at various dosages: investigating differential effects among statins. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(9):2477–2487.
- 50 Çimen I, Kocaturk B, Koyuncu S, *et al.* Prevention of atherosclerosis by bioactive palmitoleate through suppression of organelle stress and inflammasome activation. *Sci Transl Med*, 2016, 8(358):358ra126.
- 51 Baardman J, Verberk S G S, van der Velden S, *et al.* Macrophage ATP citrate lyase deficiency stabilizes atherosclerotic plaques. *Nat Commun*, 2020, 11(1):6296.
- 52 李思汉, 黄铭涵, 林平. 中医状态与脂质组学相关性探讨. *中华中医药杂志*, 2019, 34(1):129–131.
- 53 冯利民, 杜武勋, 朱明丹, 等. 脂质组学在中医证的生物学基础研究中的优势探讨. *中华中医药杂志*, 2012, 27(11):2883–2886.
- 54 朱宗敏, 王焕军, 于瑞雪, 等. 高血压病肝阳上亢证大鼠肝脏的脂质组学分析. *中华中医药杂志*, 2018, 33(12):5361–5365.
- 55 中国中西医结合学会心血管学会. 冠心病中医辨证标准. *中西医结合杂志*, 1991, 11(5):257.
- 56 Zhu L X. Research ideas of TCM syndroms of coronary heart disease based on comparative lipidomics. *J Tradit Chin Med*, 2014, 55(8):650–653.

- 57 Sun Q H, Li C, Fu Y P, *et al.* Study on lipidomics of lung tissue in Mahuang Xixin Fuzi Decoction treating syndrome of exogenous disease due to kidney yang deficiency mice model based on UHPLC-QE/MS/MS. *CJTCMP*, 2017, 32(5):2298-2301.
- 58 Zhang Y F, Wei Y S, Huang X X, *et al.* Brain lipidomics of intervention effect of *Salviae Miltiorrhizae Radix* and *Chuanxiong Rhizoma* on ischemic stroke based on UPLC-Q-TOF-MS technique. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2019, 44(20):4511-4518.
- 59 朱黎霞, 韦园诗, 黄星星, 等. 基于UPLC-Q/TOF-MS分析痰瘀互结型冠心病患者的血浆脂质组学. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(1): 110-117.
- 60 朱黎霞, 韦园诗, 黄星星, 等. 基于UPLC-Q/TOF-MS的痰瘀互结型冠心病患者尿液脂质组学研究. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(7):26-32.

Application of Lipidomics in the Study of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases and Its Enlightenment to the Research of Traditional Chinese Medicine

Dong Yu¹, Hu Yuanhui¹, He Jian¹, Zhang Chenhao²

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100053, China;

2. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100200, China)

Abstract: Lipidomics, an important branch of metabolomics, is an analytical technique and method which is proposed and developed in recent years. Lipids are an important part of life, and participate in a very important physiological processes in the body. Changes in the composition and proportion of lipids could affect the physiological functions and lead to a series metabolic diseases. Abnormal lipid metabolism is an important pathological factor which could result in the occurrence and development of atherosclerosis. This article reviewed the use of lipidomics on the pathologic basis, pathogenesis and therapeutic targets in cardiovascular and cerebrovascular diseases, which could provide research ideas and enlightenment for lipidomics in TCM syndrome, pathogenesis and drug research and development.

Keywords: Lipidomics, Cardiovascular, Cerebrovascular, Traditional Chinese medicine

(责任编辑: 周阿剑、刘玥辰, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)