

慢性心功能衰竭患者尿液的代谢组学研究

庞博^{1,2} 王斌¹ 舒振波³ 姚小晓⁴ 张国栋¹ 扈聪^{*1} 吴绥生^{*1}

¹(吉林大学第一医院, 长春 130021) ²(中国人民解放军第 208 医院, 长春 130062)

³(吉林大学中日联谊医院, 长春 130031) ⁴(吉林大学第二医院, 长春 130000)

摘 要 采用基于液相色谱-质谱联用的方法对慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)患者和正常对照(Control)人群的尿液进行分析, 筛选慢性心力衰竭患者尿液中的差异代谢物, 研究其发病机制, 并为临床治疗提供科学依据。选择 15 个慢性心力衰竭患者(年龄(62.27±3.14)岁)及 15 个正常人(年龄(65.41±4.63)岁), 采用高分辨度快速液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱(RRLC-QTOF/MS)技术对尿液代谢物进行分析, 采用主成分分析(PCA)对两组代谢物进行分类, 并筛选潜在生物标记物; 运用偏最小二乘判别分析法(PLS-DA)建模, 考察生物标记物对疾病筛选的预测能力。研究结果表明, CHF 组和 Control 组尿液代谢物谱能得到很好的区分, 发现并鉴定了 2 种潜在生物标记物尿苷及丙氨酰色氨酸, 提示嘧啶代谢和色氨酸代谢可能在心力衰竭发生发展中有重要作用。

关键词 心力衰竭; 快速高分辨液相色谱-质谱; 尿苷; 丙氨酰色氨酸; 代谢组

1 引言

心力衰竭(Heart failure, HF)是指由于心脏器质性或功能性疾病而导致心室充盈和射血能力的降低, 不能满足组织代谢需要, 从而引发的复杂临床综合征, 是冠心病、高血压、心肌梗死等多种心血管疾病的终末阶段。据美国心脏学会统计, 在过去 30 年, 心力衰竭的发生率及住院率增加了约 3 倍, 在 65 岁以上人群中排名首位^[1]。心力衰竭的发生发展涉及代谢、神经激素、免疫系统等多个病理生理通路^[2]。生物标志物一般是指可供客观测评病理生理状态下某种特征性的生化指标, 通过测定生物标志物可以获知机体所处的生物学状态和疾病的进程, 并为诊断、预后及治疗提供依据^[3]。目前, 已发现许多心力衰竭相关的重要的生物标记物, 如脑钠肽(BNP)^[4]、肿瘤因子 TNF、白介素 IL-1 β 、IL-6、IL-18、IL-33 及其受体 sTNFR1 和 sTNFR2 等^[5], 但经验证并在临床上大范围使用的只有 BNP, 虽然其它标记物浓度在心力衰竭患者中确实有一定程度的升高, 但因特异性和灵敏度均不理想, 尚未进入临床应用。目前, 寻找心力衰竭发生发展过程中新的生物标志物, 发现新的治疗靶点, 从而帮助心力衰竭患者风险分层及改善预后是心力衰竭的重要研究方向之一。

代谢组学是考察生物体系受刺激或扰动后(例如某个基因变异或某一病理生理状态下)其代谢产物-内源性代谢物质种类、数量及其变化规律的科学^[6-10]。可以通过核磁共振、色谱-质谱联用技术等进行代谢物数据采集。核磁共振技术对样本分析选择性高且无损伤性, 而液相色谱-质谱技术拥有更高的灵敏度和分辨率。随着快速高分辨液相色谱(RRLC)的发展, 其更高灵敏度、分辨率及分离度的特点使其更适合于代谢组学的研究^[11]。

本研究采用高分辨快速液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱联用技术(Rapid resolution liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry, RRLC-QTOF/MS)对慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)患者的尿液进行代谢组学分析, 研究心力衰竭的特征性代谢谱, 从中筛选代表性生物标志物, 以期能为心力衰竭提供新的诊断策略, 并对分析心力衰竭的预后及治疗提供新的依据, 为进一步研究心力衰竭的发生机制提供参考。

2017-01-04 收稿; 2017-06-13 接受

本文系吉林省卫生厅项目(No. 2015Q023)、吉林大学第一医院年基金项目(No. JDYY72016052)资助

* E-mail: annyhc821102@163.com; suishengwu@gmail.com

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

Agilent1200 快速分离液相色谱系统(美国 Agilent 公司), 配备高压二元泵, 控温自动进样器; Agilent 6520 Q-TOF 质谱仪(美国 Agilent 公司), 配有 ESI 离子源; Eppendorf 5804R 高速离心机(德国 Eppendorf 公司); Milli-Q 超纯水仪(美国 Millipore 公司)。

乙腈和甲酸(色谱纯, 美国 TEDIA 公司); 其它试剂至少为分析纯; 实验用水为 Milli-Q 超纯水(18.2 MΩ·cm)。

2.2 样本来源

慢性心力衰竭患者尿样和正常人尿样均由吉林大学附属第一医院提供。研究对象选取我院心血管内科于 2015 年 10~11 月收治的 CHF 患者 15 例。入选标准: (1)均符合 2014 年中国心力衰竭诊断和治疗指南中心力衰竭诊断标准^[12]。(2)按美国纽约心脏病协会(New York Heart Disease Association, NYHA)心脏功能分级Ⅲ到Ⅳ级, 其中Ⅲ级组 6 例、Ⅳ级组 9 例。排除标准: (1)非心力衰竭主因入院者; (2)院内死亡者; (3)除冠心病、高心病、扩心病之外其它原因(血液系统, 慢性贫血性心脏病, 内分泌及代谢原因如甲亢性心脏病等)导致慢性心力衰竭者; (4)合并严重的需外科手术的先天性心脏病者(如瓣膜病); (5)肝肾功能衰竭者; (6)患有其它系统严重疾病如恶性肿瘤、出血性疾病等、严重的急性感染或代谢紊乱者; (7)由于意识障碍、智力低下或者言语含糊不能清晰、准确描述病史者。选取同一时期在本院体检中心体检健康者 15 例为对照组, 入选标准: 既往身体健康, 无重大疾病史, 以及无近期感染史, 无吸毒及酗酒史。样本的一般情况见表 1。此次研究已取得患者同意, 签订知情同意书, 经医院伦理委员会通过。所有样本均由清晨空腹尿样, 采集后 3000 r/min 离心 10 min, 上清液于-80℃储存备用。

表 1 样本一般情况
Table 1 Characteristics of two groups (n = 15)

参数 Parameter	对照组 Control group	慢性心力衰竭组 Chronic heart failure (CHF) group
年龄 Age	62.3±3.1	65.4±4.6
男(女) Man (Woman)	12(3)	10(5)
体重 Body weight (kg)	75.3±7.2	76.0±11.5
体重指数 Body mass index (BMI, kg/m ²)	24.7±2.9	24.8±3.2
射血分数(%)	61.0±6.8	42.1±7.6*
收缩压 Systolic pressure (mmHg)	137.5±7.6	141.2±11.2
心率 Heart rate (bpm)	79.8±8.4	81.8±11.2
总胆固醇 Total cholesterol (mmol/l)	4.4±0.9	4.5±1.3
甘油三酯 Triglyceride (mmol/l)	1.39±0.68	1.5±0.5
低密度脂蛋白 Low density lipoprotein (LDL) (mmol/l)	1.9±0.9	2.9±0.7*
高密度脂蛋白 High density lipoprotein (HDL) (mmol/l)	1.3±0.1	1.1±0.4
尿素氮 Urea nitrogen (mmol/l)	6.8±1.7	7.4±2.5
肌酐 Creatinine (mmol/l)	83.8±19.5	93.0±24.3
空腹血糖 Fasting blood-glucose (mmol/l)	5.1±1.0	5.3±0.9
脑钠肽 Brain natriuretic peptide (BNP) (pg/ml)	121.1±46.6	3815.1±2376.7*

* 与对照组比较 p<0.05 (HF vs Con p<0.05)

2.3 样本处理

将样本从-80℃取出, 室温下溶解, 采用离心沉降后四倍稀释法^[13], 在 4℃以 12000 r/min 离心 5 min, 取 50 μL 上清液, 用水稀释至 200 μL, 以 0.45 μm 滤膜过滤, 待 LC-MS 分析。

2.4 分析条件

2.4.1 色谱条件 Agilent Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱(150 mm × 2.1 mm, 3.5 μm, 美国 Agilent 公司); 柱温: 30℃; 流动相 A: 超纯水(含 0.1% (V/V) 甲酸); 流动相 B: 乙腈; 梯度洗脱条件: 0~5 min, 10%~30% B; 5~10 min, 30%~80% B; 10~12 min, 80%~85% B; 12~15 min, 85%~95% B;

15~20 min, 95% B; 20~21 min, 95%~100% B; 流速: 0.4 mL/min。

2.4.2 质谱条件 分别采用电喷雾正离子模式(ESI^+)和负离子模式(ESI^-)对样品进行检测; 质量扫描范围 m/z 100~1200, 干燥气流量(N_2)为 9 L/min, 干燥气温度为 250℃, 雾化电压为 0.2758 MPa, 毛细管电压为 3.5 kV, 碎裂电压为 150 V, 锥孔电压为 65 V。在样品测试之前, 使用调谐液校正质量轴。

2.5 数据处理

尿液样品用 RRLC/MS 进行检测, 得到样品的总离子流色谱图, 在 Mass Hunter 软件的分子特征识别模式下, 进行峰校准、背景扣除、面积归一化和数据简化处理, 将结果转化为包含化合物的保留时间和质荷比信息的 CEF 格式文件。将 CEF 格式文件导入 Mass Profiler Professional (MPP, Agilent Technologies, USA) 软件, 统计软件进行滤噪和归一化。多变量数据进行主成分分析 (Principal component analysis, PCA), 对原始数据进行数据压缩, 将多维的数据压缩成几个主要的主成分 (PCs) 来描述数据内部的特征, 通过 PCA 得分图 (Score plot) 获得样本分类信息, 通过 PCA 载荷图 (Loading plot) 发现可作为生物标记物的化合物并予以鉴定。运用偏最小二乘判别分析 (Partial least square-discriminant analysis, PLS-DA) 法建立预测模型, 选取基于 PCA 分析得出的特征项列表, 以原样本的 2/3 建立训练集, 剩余的 1/3 作为验证集, 考察生物标记物对慢性心力衰竭筛选的准确度。鉴定潜在生物标时使用以下数据库^[11]: HMDB (<http://www.hmdb.ca/>); METLIN (<http://metlin.scripps.edu/>)。

3 结果与讨论

3.1 慢性心力衰竭患者和正常人尿液 LC-MS 总离子流图

尿液样品经 RRLC-QTOF/MS 分别在正负离子模式下进行检测分析。图 1 为随机选取的一个正常人和一个慢性心力衰竭患者的尿液的总离子流图 (Total ion current, TIC), 可见在正负离子模式下, 二者的色谱峰存在明显差别, 推测二者尿液代谢产物中存在一些浓度差异的物质。

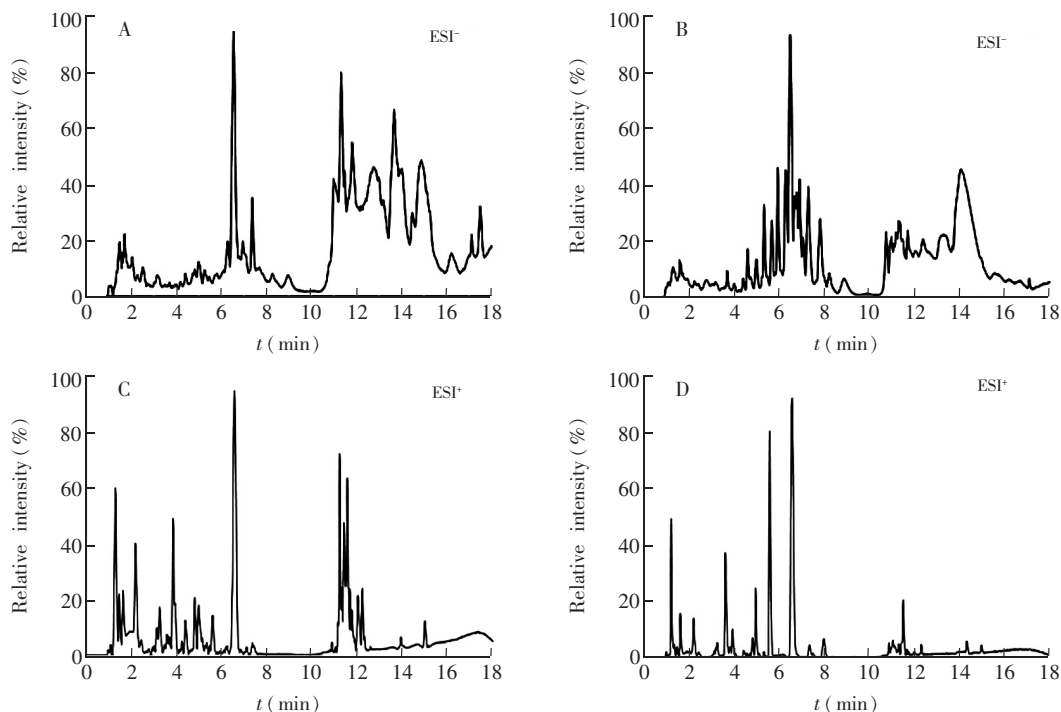


图1 慢性心力衰竭患者和正常人的 LC-MS 总离子流。负离子模式下: A 正常人尿样, B 心力衰竭患者尿样; 正离子模式下: C 正常人尿样; D 心力衰竭患者尿样

Fig.1 Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) total ion current chromatograms (TIC) of urine samples deriving from CHF patients and healthy persons. ESI⁻ mode: healthy person (A), CHF patient (B); ESI⁺ mode: healthy person (C), CHF patient (D)

3.2 数据分析

3.2.1 主成分分析 (PCA) 采用主成分分析考察慢性心力衰竭患者和正常人尿样代谢物变化。如图 2 所示,在正离子模式和负离子模式下的 PCA 得分图能够很好的区分慢性心力衰竭患者和正常人尿样代谢物图谱。图中每个点代表一个样本在二维平面上的投影,每个样本的位置由其自身的代谢决定,处于相同生理病理状态的样本通常具有相似的代谢物组成,因此在得分图上也处于相似的位置,彼此之间距离越远,表示其生理病理状态相差越大。

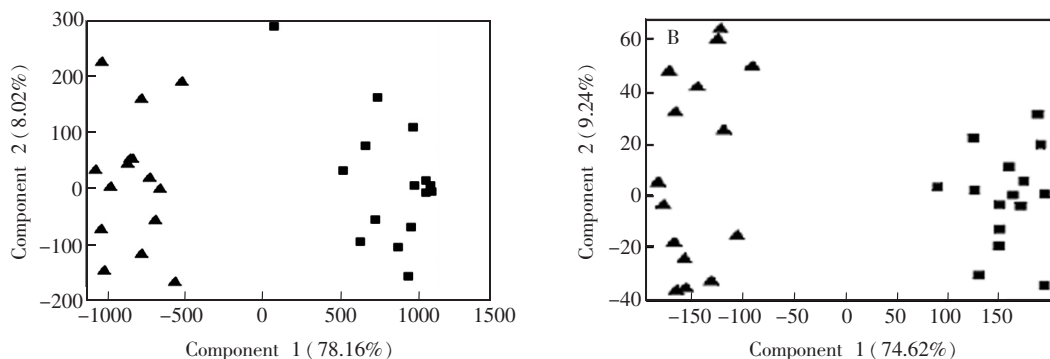


图2 区分 CHF 组和对照组的主成分分析得分图。A 正离子模式, B 负离子模式。(▲对照组; ■慢性心力衰竭组)

Fig. 2 Principal component analysis (PCA) scores plot of urine sample. (A) ESI⁺, (B) ESI⁻ (▲ control group, ■ CHF group)

3.2.2 差量变异研究 基于慢性心力衰竭患者和正常人的 PCA 分析结果,确定两组之间存在代谢差异,这些变量的 PCA 载荷图如图 3 所示,图中每个点代表样本中检测到的代谢物相关信息,距离原点越远表明该代谢物对两组间分类的贡献越大。根据载荷图的结果,选取其中距离远点比较远,即对分组贡献较大的代谢物作为潜在生物标记物。由于代谢组学考察的内源性代谢物的分子量在 1000 Da 范围内,而质谱的质量精度在 1000 Da 时误差为 10×10^{-6} ,所以在使用数据库考察潜在生物标记物时应选择测量值与实际值分子量误差差距小于 10×10^{-6} 的化合物。

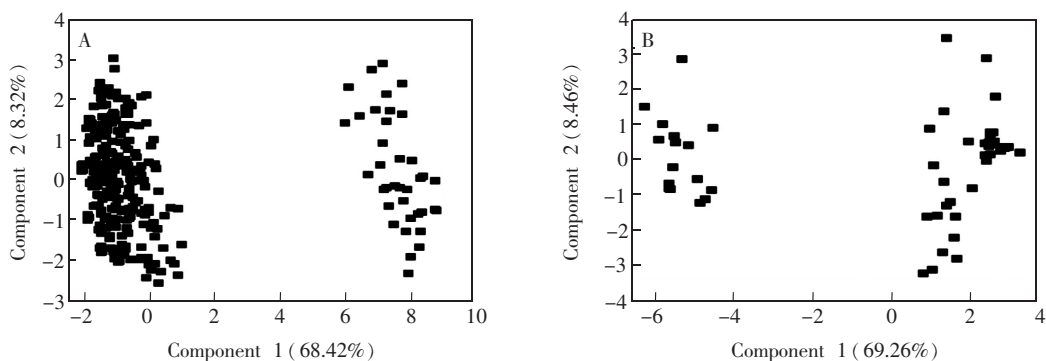


图3 区分 CHF 组和对照组的 PCA 载荷图。A 正离子模式, B 负离子模式。

Fig. 3 Loadings plot from PCA for the common components. (A) ESI⁺ mode, (B) ESI⁻ mode

3.2.3 潜在标志物的鉴定 根据精确分子量和串联质谱结果以及与数据库或标准品的比较来进行潜在生物标记物的鉴定。以负离子模式下的离子 m/z 244.0674 为例来说明生物标记物的鉴定过程。负离子模式下该离子的提取离子色谱图及在保留时间 1.602 min 时的质谱图如图 4A 和图 4B 所示。将精确分子量与数据库中化合物进行比对,初步鉴定该化合物为尿苷。如图 4C 所示,串联质谱的结果也证明了这一点,与标准品的串联质谱分析结果完全一致,此化合物被鉴定为尿苷。以同样方法鉴定其它化合物,但是一些化合物未能鉴定出。

表2列出了潜在生物标记物的鉴定结果。通过 ANOVA 分析得到其在健康对照组、CHF 组之间的

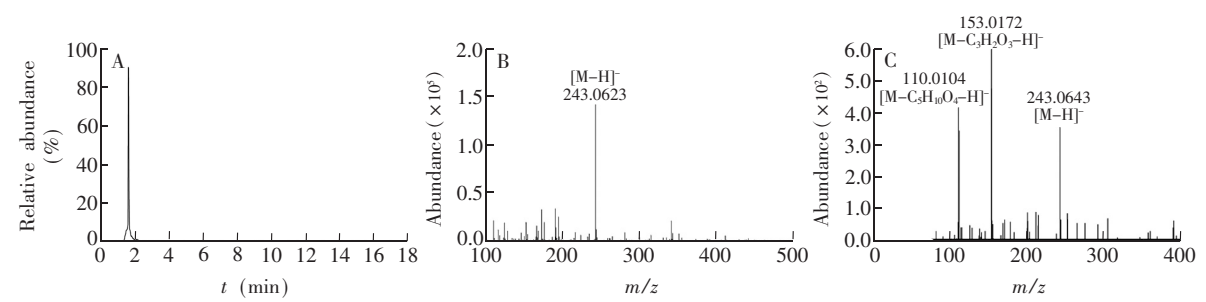


图 4 潜在标记物尿苷的鉴定：A 正离子模式下尿苷的提取离子色谱图；B 相应的质谱图；C 串联质谱图，碰撞能量为 25 eV。

Fig. 4 Identification of potential marker uridine. (A) Extract ion chromatogram (EIC); (B) Mass spectrum of ion at m/z 244.0674; (C) MS-MS spectrum of marker (collision energy is 25 eV)

表 2 CHF 组和对照组的潜在生物标记物的鉴定结果

Table 2 List of identified differential metabolites between CHF patients and controls

离子模式 ESI	保留时间 Retention time (min)	质荷比 (m/z)	化合物 Compound	质量偏差 Mass deviation (10^{-6})	变化趋势 Change
ESI+	2.2559	275.1261	丙氨酰色氨酸 Alanyltryptophan	3.2400	上调 UP
	17.1183	278.1393	己酮可可碱 Pentoxifylline	5.0719	上调 UP
	11.2726	340.1929	溴本辛 Methantheline	4.7971	上调 UP
ESI-	1.6020	244.0674	尿苷 Uridine	8.7541	上调 UP
	2.2628	303.0562	氯法拉滨 Clofarabine	9.0924	上调 UP
	4.1617	190.0829	$C_8H_{14}O_5$	6.4421	下调 Down
	12.2032	201.1385	辛酰甘氨酸 Capryloylglycine	9.9783	上调 UP

变化趋势。

3.2.4 尿样生物标记物的验证 采用偏最小二乘判别分析(PLS-DA)对 3.2.2 中发现的潜在生物标记物进行建模，验证它们在慢性心力衰竭诊断上的预测能力。通过计算得出标记物对慢性心力衰竭预测能力的正确率，正负离子模式下分别为 94.5% 和 93.1%，具有较好的预测能力。

3.3 慢性心力衰竭潜在生物标志物分析

本研究采用的 RRLC-QTOF/MS 方法，具有灵敏度高、分辨率高及分离度好的特点，近年来广泛用于基础和临床的代谢组学研究^[15,16]。通过此方法对慢性心力衰竭患者和健康人群尿液进行检测，结合统计学处理发现并鉴定了 7 个潜在的生物标志物及其变化趋势，研究结果表明，尿苷和丙氨酰色氨酸的表达上调趋势可能与慢性心力衰竭的发生发展有关。

1993 年，Smoleński^[17]和 Yaoita 等^[18]提出缺血心肌嘧啶代谢异常，并在心肌缺血大鼠模型发现尿苷的异常变化，推测尿苷可能与缺血后血管累及的心肌细胞的生存有关。2006 年，Krylova 等^[19]在研究中发现，尿苷和尿嘧啶可以通过激活 ATP-K⁺通道改变细胞膜电位改善心肌细胞线粒体功能，从而保护缺血心肌，减少心肌缺血后室性心律失常的发生频率。在各种原因导致的冠状动脉急性缺血从而影响心肌细胞代谢过程中，尿苷同样可以通过改善心肌细胞能量代谢和抗氧化系统从而保护心肌细胞^[20]。随着 CHF 患者的病情进展，心肌细胞局部尿嘧啶代谢异常，尿苷含量增加，可能延缓心肌的功能减退。

丙氨酰色氨酸(Alanyltryptophan)是色氨酸(Trp)的衍生物，后者是 5-羟色胺(5-HT)的前体，在体内经色氨酸羟化酶生成 5-羟色胺酸，进一步脱羧生成 5-HT。近年的研究表明，色氨酸可能通过 cAMP 引起膜电位超极化，保护心肌细胞，与心力衰竭恶病质状态有关^[21]。5-HT 在体内广泛分布，5-HT 与 CHF 关系密切，不仅直接作用于心肌细胞，还可促使心脏肾上腺素神经末梢释放去甲肾上腺素，间接加强心脏收缩，对维持衰竭心肌收缩性和兴奋性有重要作用^[22]。心力衰竭患者尿液中丙氨酰色氨酸含量增加，提示在心力衰竭发展过程中尤其是接近心力衰竭发展终末阶段，色氨酸可能出现代谢紊

乱, 导致心力衰竭心肌细胞中色氨酸及 5-HT 含量增加, 从而帮助心肌细胞维持和保护心脏功能。

4 结论

慢性心力衰竭是很多心血管疾病的终末阶段, 发病率和住院率高。本研究通过慢性心力衰竭临床分级(NYHA 标准)筛选出 15 名Ⅲ~Ⅳ级心力衰竭患者, 测定了其尿液的代谢组学变化, 并与正常人群对照组进行比对。经过多元统计分析, 健康对照组、心力衰竭组获得了很好的区分, 发现并鉴定了 2 种潜在生物标记物(尿苷和丙氨酰色氨酸), 其表达水平的变化揭示了心脏局部的嘧啶代谢及色氨酸代谢在心力衰竭发展中的作用。本研究结果对临床治疗慢性心力衰竭提供了重要参考。

References

- 1 Qaddoura A, Yazdan-Ashoori P, Kabali C, Thabane L, Haynes R B, Connolly S J, van Spall H G. *PLoS One.* , **2015**, 10(6): e0129282
- 2 Smith J G, Newton-Cheh C, Almgren P. *J. Am. Coll. Cardiol.* , **2010**, 56(21): 1712–1719
- 3 Koen N, Du Preez I, Loots du T. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* , **2016**, 102: 53–78
- 4 Wang J, Li Z, Chen J, Zhao H, Luo L, Chen C, Xu X, Zhang W, Gao K, Li B, Zhang J, Wang W. *Mol. Biosyst.* , **2013**, 9(11): 2618–2626
- 5 Bozkurt B, Mann D L, Deswal A. *Heart Failure Rev.* , **2010**, 15(4): 331–341
- 6 Nicholson J K, Lindon J C. *Nature* , **2008**, 455(7216): 1054–1056
- 7 WANG En-Peng, SUN Yan, YUE Hao, CHEN Huan-Wen , WANG Yang, CHEN Chang-Bao, LIU Shu-Ying. *Chinese J. Anal. Chem.* , **2016**, 44(9): 1410–1418
王恩鹏, 孙岩, 越皓, 陈焕文, 王洋, 陈长宝, 刘淑莹. *分析化学* , **2016**, 44(9): 1410–1418
- 8 Cheng M L, Wang C H, Shiao M S, Liu M H, Huang Y Y, Huang C Y, Mao C T, Lin J F, Ho H Y, Yang N I. *J. Am. Coll. Cardiol.* , **2015**, 65(15): 1509–1520
- 9 XU Bin, WANG Hai-Hong, WEI Kai-Hua, ZHANG Xue-Min, YANG Song-Cheng. *Journal of Instrumental Analysis* , **2006**, 25(5): 128–132
许彬, 王海龙, 魏开华, 张学敏, 杨松成. *分析测试学报* , **2006**, 25(5): 128–132
- 10 PANG Bo, YUE Hao, WANG EN-Peng, YU HAI-Tao, DAI YU-Lin, LIU SHU-Ying, WU SUI-Sheng. *Chinese J. Anal. Chem.* , **2015**, 43(11): 1766–1771
庞博, 越皓, 王恩鹏, 尉海涛, 戴雨霖, 刘淑莹, 吴绥生. *分析化学* , **2015**, 43(11): 1766–1771
- 11 Dubey A, Rangarajan A, Pal D, Atreya H S. *Anal. Chem.* **2015**, 87(24): 12197–12205
- 12 Huang Jun. *Chinese Journal of Cardiology.* **2014**, 42(2): 98–122
黄峻. *中华心血管病杂志* , **2014**, 42(2): 98–122
- 13 CHEN Yan-Hua, ZHANG Rui-Ping, SONG Yong-Mei, DONG Li-Jia, ZHAN Qi-Min, ZAIPAER · ABulizi. *Chinese J. Anal. Chem.* , **2011**, 39(2): 173–177
陈艳华, 张瑞萍, 宋咏梅, 董立佳, 詹启敏, 再帕尔·阿不力孜. *分析化学* , **2011**, 39(2): 173–177
- 14 Niu J, Pi Z F, Yue H, Yang H M, Wang Y, Yu Q, Liu S Y. *J. Rapid Commun. Mass Spectrom.* , **2012**, 26, 2683–2689
- 15 Dubey A, Rangarajan A, Pal D, Atreya H S. *Anal. Chem.* , **2015**, 87(24): 12197–12205
- 16 Cajka T, Fiehn O. *Anal. Chem.* , **2016**, 88(1): 524–545
- 17 Smoleński R T, de Jong J W, Janssen M, Lachno D R, Zydowo M M, Tavenier M, Huizer T, Yacoub M H. *J. Mol. Cell Cardiol.* , **1993**, 25(1): 67–74
- 18 Yaoita H, Fischman A J, Strauss H W, Saito T, Sato E, Maruyama Y. *Int. J. Card. Imaging* , **1993**, 9(4): 273–280
- 19 Krylova I B, Kachaeva E V, Rodionova O M, Negoda A E, Evdokimova N R, Balina M I, Saponov N S, Mironova G D. *Exp. Gerontol.* , **2006**, 41(7): 697–703
- 20 Krylova I B, Bulion V V, Selina E N, Mironova G D, Saponov N S. *Bull. Exp. Biol. Med.* , **2012**, 153(5): 644–646.
- 21 Korotaeva K N, Tsirkin V I, Vyaznikov V A. *Bull. Exp. Biol. Med.* , **2012**, 153(1): 51–53
- 22 Li L, Morimoto S, Take S, Zhan D Y, Du C K, Wang Y Y, Fan X L, Yoshihara T, Takahashi-Yanaga F, Katafuchi T, Sasaguri T. *J. Mol. Cell Cardiol.* , **2012**, 53(6): 760–767

Metabonomics Study of Chronic Heart Failure by Rapid Resolution Liquid Chromatography-Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry

PANG Bo^{1,2}, WANG Bin¹, SHU Zhen-Bo³, YAO Xiao-Xiao⁴, ZHANG Guo-Dong¹, HU Cong^{*1}, WU SUI-Sheng^{*1}

¹(First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

²(The 208th Hospital of PLA, Changchun 130062, China)

³(China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130031, China)

⁴(The No. 2 Hospital, Jilin University, Changchun 130000, China)

Abstract In this study, the rapid resolution liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (RRLC-QTOF/MS) was used to profile the metabolites of urine samples from chronic heart failure (CHF) patients and healthy controls to find the differential metabolites which could provide the scientific evidence to explain the pathogenesis of the disease and supply a better therapy plan. Urine samples from 15 CHF patients (age (62.27±3.14) years) and 15 healthy controls (age (65.41±4.63) years) were analyzed by RRLC-QTOF/MS. After processing the data, the multivariate statistical analysis (principal component analysis, PCA) was performed to find the potential biomarkers. Result showed that urine samples of CHF patients were successfully distinguished from those of healthy controls. Two significantly differentially expressed metabolites, uridine and alanyltryptophan, were found and identified as potential biomarkers. The result showed that the LC-MS based metabolomics approach had good performance to identify potential biomarkers, and the disorder of uracil metabolism and Tryptophan metabolism may play an important role in the mechanism of CHF.

Keywords Chronic heart failure; Rapid resolution liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry; Uridine; Alanyltryptophan; Metabonomics

(Received 4 January 2017; accepted 13 June 2017)

赛默飞发布三款用于半导体领域新品 提升实验室分析效率

近日,科学服务领域的世界领导者赛默飞世尔科技(以下简称:赛默飞)亮相成都第 24 届国际集成电路物理与失效分析研讨会(IPFA 2017),并发布三款用于半导体失效分析工作流程的全新产品,旨在帮助半导体故障分析实验室提升处理样品和获取数据的效率,为寻求快速、高质量的电性和物理失效分析的半导体制造商提供创新解决方案。

新型 Helios G4 等离子聚焦离子束(FIB)系统可对各类半导体器件进行逆向剥层处理,并提供超高分辨率扫描电子显微镜(SEM)分析。新型 flexProber 纳米探针量测系统可用于快速电性失效分析的应用。它可对半导体晶片在互连导线和晶体管级别上的故障位置,做出准确的定位。新型 Themis S 透射电子显微镜(TEM)用在最具挑战性的半导体器件上,可提供原子级分辨率的成像和高产率的元素分析。

"作为科学服务领域的世界领导者,赛默飞始终立于世界科学发展的前沿,以强大的技术创新领导力,为全球用户提供先进科学服务产品。"赛默飞中国区总裁江志成(Gianluca Pettiti)先生表示:"目前中国的半导体市场充满机遇与挑战,提升产品性能与效率是产业的发展重点。赛默飞始终聚焦中国的科研需求、与本地客户密切协作,致力于帮助客户提高实验室效率,践行我们的本地化承诺。"

"半导体市场不断地快速发展,内存、代工、物联网(IoT)、先进封装和显示屏市场领域都呈现出强劲的增长",赛默飞材料与结构分析部亚洲区副总裁荆亦仁阐述道:"这一发展带动了人们对快速、高质量电性和物理失效分析需求的提升。这些新的产品将为我们现有的失效分析解决方案增添新的功能,并提高了机动性"。

(下转 1187 页)