



曹学锋, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师。现任职于青海大学医学院基础医学部, 曾赴美国犹他大学人类分子遗传实验中心做访问学者, 主要从事病理生理学及相关学科的教学与科研工作。主要研究方向为高原病与高原低氧适应机制及损伤干预, 擅长从代谢、线粒体能量利用、高原病药物干预等角度, 研究高原低氧下高原世居人群和土著动物适应极端环境的分子生物学机制以及损伤干预机制。2019年参与项目“青藏高原多民族地区医学机能实验平台搭建及实验教学改革与创新实践研究”荣获国家教学成果二等奖; 2022年获得青海省“高端创新人才”培养拔尖人才项目; 2023年作为主要完成人参与的“高原鼠兔氧传递及细胞呼吸特征和白色脂肪棕色化机制”研究荣获青海省科学技术成果奖。近年来主持“藏药莪达夏干预低氧性肺动脉高压中的G6PD蛋白修饰组学研究”等国家级、省部级科研课题4项, 参编《高原临床病理生理学》等国家规划教材3部, 以第一作者身份发表SCI论文、国内核心期刊论文16篇。

基于UHPLC-QE-MS的高原鼠兔肾脏差异代谢物及低氧适应机制分析

何雨昕¹, 白振忠^{1,2}, 薛 华¹, 郭子旭¹, 曹学锋^{1,2}

(1. 青海大学医学院, 西宁810001; 2. 青海大学高原医学研究中心, 西宁810001)

[摘要] **目的** 运用超高效液相色谱-四极杆静电场轨道阱质谱 (ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole electrostatic field orbital trap-mass spectrometry, UHPLC-QE-MS) 非靶向代谢组学分析法探讨不同海拔高原鼠兔肾脏低氧适应性代谢变化的潜在机制。**方法** 捕捉青海省果洛藏族自治州玛多县星宿海地区海拔4 360 m (MD组) 和青海省海北藏族自治州门源地区海拔2 900 m (MY组) 处的高原鼠兔各10只, 经麻醉后采集血清样本, 经安死死后采集肾脏样本, 分别进行一般生理生化指标测定和代谢组学分析。其中一部分血清样本用于血液学分析, 另一部分用于血气分析, 剩余部分检测生化指标。肾组织样本中代谢物提取后, 进行UHPLC-QE-MS分析, 运用代谢组学主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和正交偏最小二乘判别分析 (orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA) 方法分析差异代谢物, 筛选标准为变量投影重要度 (variable Importance in the projection, VIP) >1.5 且倍数变化 (fold change, FC) >1.5 或 VIP>1.5 且 FC<1/1.5。利用相关性分析热力图、差异显著性分析火山图、信号通路识别气泡图和矩形图分别分析差异代谢物及相关信号通路。**结果** MD组高原鼠兔的红细胞计数、葡萄糖、尿素氮、尿酸和同型半胱氨酸含量高于MY组, 而血红蛋白、血细胞比容、肌酐和二氧化碳结合力低于MY组, 这表明不同海拔的高原鼠兔血液携氧能力存在明显差异。经主成分模式识别分析和OPLS-DA置换检验显示, MD组和MY组高原鼠兔肾脏代谢物具有明显的聚类型分布 ($R^2Y=0.930$, $Q^2=0.655$)。按照筛选标准, 并经数据库比对发现, 不同海拔高原鼠兔的肾脏代谢物差异分子有46个, 其中MD组高原鼠兔的蟾蜍二烯羟酸内酯、腺苷、腺嘌呤、薯蓣皂苷、盐酸小檗碱、鼠尾草酚和虾青素表达水平平均显著升高 (VIP > 1.5, $P < 0.05$), 花生四烯酸、组胺和香豆素水平显著下降 (VIP > 1.5, $P < 0.05$)。相关信号通路分析显示, 缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成通路具有最大影响因子 ($P < 0.05$), 而泛酸盐和辅酶A生物合成通路呈现最显著富集 ($P < 0.05$)。**结论** 不同海拔高原鼠兔肾脏差异代谢物氨基酸、泛酸盐及辅酶A通路可能参与高原鼠兔高原低氧适应代谢机制。

[关键词] 高原低氧; 高原鼠兔; 肾脏; 超高效液相色谱-四极杆静电场轨道阱质谱; 代谢通路

[中图分类号] Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2025)01-0003-10



[基金项目] 青海省昆仑英才·高端创新人才·培养领军项目(K9924072)

[第一作者] 何雨昕(1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 慢性高原病及低氧适应机制与损伤干预。E-mail: 2650279239@qq.com。ORCID: 0009-0004-5385-8905

[通信作者] 曹学锋(1977—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 慢性高原病及低氧适应机制与损伤干预。E-mail: 2002980001@qhu.edu.cn。ORCID: 0000-0002-0612-4616

Analysis of Kidney Differential Metabolites and Hypoxia Adaptation Mechanism of Plateau Pikas Based on UHPLC-QE-MS

HE Yuxin¹, BAI Zhenzhong^{1,2}, XUE Hua¹, GUO Zixu¹, CAO Xuefeng^{1,2}

(1. Medical College of Qinghai University, Xining 810001, China; 2. High Altitude Medical Research Center, Qinghai University, Xining 810001, China)

Correspondence to: CAO Xuefeng (ORCID: 0000-0002-0612-4616), E-mail: 2002980001@qhu.edu.cn

[ABSTRACT] Objective To explore the potential mechanisms of hypoxic adaptive metabolic changes in the kidneys of plateau pikas at different altitudes using non-targeted metabolomics analysis via ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole electrostatic field orbital trap-mass spectrometry (UHPLC-QE-MS). **Methods** 10 plateau pikas were captured at an altitude of 4 360 m in Xingxiuhai area, Maduo County, Guoluo Tibetan Autonomous Prefecture, Qinghai Province (MD group), and 10 plateau pikas were captured at an altitude of 2 900 m in Menyuan area, Haibei Tibetan Autonomous Prefecture, Qinghai Province (MY group). After anesthesia, serum samples were collected, and kidney samples were collected after euthanasia. General physiological and biochemical indicators were measured and metabolomics analysis was performed. Part of the serum samples was used for hematology analysis, another part for blood gas analysis, and the remaining part for biochemical indicator detection. Metabolites were extracted from the kidney tissue samples and then analyzed using UHPLC-QE-MS. Differential metabolites were analyzed using metabolomics principal component analysis (PCA) and orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA), with screening criteria set as variable importance in projection (VIP) >1.5 and fold change (FC) >1.5, or VIP>1.5 and FC<1/1.5. Correlation analysis heatmaps, significance analysis volcano plots, signaling pathway recognition bubble charts, and rectangular graphs were used for the analysis of differential metabolites and related signaling pathways. **Results** The red blood cell count, glucose, urea nitrogen, uric acid, and homocysteine levels in the MD group plateau pikas were higher than those in the MY group, while hemoglobin, hematocrit, creatinine, and carbon dioxide combining power were lower than those in the MY group. This indicated a significant difference in the blood oxygen-carrying capacity of plateau pikas at different altitudes. The principal component pattern recognition analyses, and OPLS-DA permutation test showed that the kidney metabolites of the MD and MY groups of plateau pikas had distinct clustering distributions ($R^2Y=0.930$, $Q^2=0.655$). According to the screening criteria and database comparison, 46 differential metabolites were identified in the kidneys of plateau pikas at different altitudes. In the MD group of plateau pikas, the expression levels of bufadienolide, adenosine, adenine, diosgenin, berberine chloride, carnosol, and astaxanthin were significantly increased (VIP>1.5, $P<0.05$), while the levels of arachidonic acid, histamine, and coumarin were significantly decreased (VIP>1.5, $P<0.05$). The analysis of related signaling pathways showed that the biosynthetic pathways of valine, leucine, and isoleucine had the largest impact factors ($P<0.05$), while the biosynthetic pathways of pantothenate and coenzyme A showed the most significant enrichment ($P<0.05$). **Conclusion** The differential metabolites of amino acids, pantothenate, and coenzyme A pathways in the kidneys of plateau pikas at different altitudes may be involved in the metabolic mechanisms of plateau pikas' hypoxia adaptation in high-altitude environments.

[Key words] High-altitude hypoxia; Plateau pika; Kidney; UHPLC-QE-MS; Metabolic pathway

青藏高原被称为“世界屋脊”，平均海拔4 500 m以上，具有低氧、高寒、强烈紫外线等严峻环境特征。高原鼠兔（plateau pikas，拉丁学名为 *Ochotona curzoniae*）是已经在青藏高原生存了约37万年的小型啮齿类土著动物，具备完善的高原低氧环境适应机

制^[1]。截至目前，有关人类和动物在心、肺、脑器官方面的高原低氧适应及损伤性研究较多，而高原土著动物对低氧环境的肾脏适应机制研究鲜有报道^[2]。

有文献报道，急进高原低氧暴露可破坏肾脏线粒体，甚至造成肾小球内皮细胞凋亡^[2]。长期低氧暴露

增加交感神经兴奋性, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 以致肾血管强烈收缩, 肾血液灌注下降, 进而出现组织缺血缺氧, 引起一系列肾损伤表现。然而, 高原鼠兔作为高原低氧适应的理想动物模型, 其肾脏在高原低氧环境下能够维持正常功能, 并不出现明显的损伤性变化。有研究认为, 高原鼠兔的高原低氧适应机制可能与其生成大量代谢物质有关^[3-5]。

前人研究分析了高原缺氧的发病机制以及代谢组学在高原缺氧相关疾病研究中的应用^[6]。本研究基于超高效液相色谱 (ultra-high-performance liquid chromatography, UHPLC) -四极杆静电场轨道阱质谱 (quadrupole electrostatic field orbital trap-mass spectrometry, QE-MS) 分析方法, 鉴定生活于不同海拔的高原鼠兔肾脏差异代谢标志物, 探讨标志性差异代谢物及其关键通路, 以期为高原鼠兔及高原土著动物肾脏低氧适应机制研究提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取生活于青海省果洛藏族自治州玛多县星宿海地区海拔 4 360 m 的高原鼠兔 (MD 组) 和藏族自治州门源地区海拔 2 900 m 的高原鼠兔 (MY 组) 各 10 只, 体重均在 120 ~ 150 g, 3 月龄左右, 雌雄各半。两组高原鼠兔的生存环境均为山地草原, 捕捉时间均在 11 月中旬。MD 组动物生存环境温度为 -8 °C, 氧浓度为 12%; MY 组动物生存环境温度为 -4 °C, 氧浓度为 14%。

1.2 主要试剂和仪器

甲醇 (批号 167312)、乙腈 (批号 789101)、乙酸铵 (批号 112131)、22% 氨水 (批号 145161) 和甲酸 (批号 130050) 均为质谱纯, 购自德国 CNW Technologies 公司; *L*-2-氯苯丙氨酸 (批号 20240819) 购自上海康朗生物科技有限公司。

UHPLC 系统 (1290 Infinity III LC) 购自美国 Agilent 公司; 高分辨质谱仪 (Triple TOF 6600) 购自美国 AB Sciex 公司; 高速离心机 (Heraeus Fresco17)、数据采集和分析软件 (Xcalibur 4.0.27) 和组合型四极杆静电场轨道阱质谱仪 Q Exactive (Orbitrap MS) 均购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司; 天平 (BSA124S-CW) 购自德国 Sartorius 公司; 研磨仪 (JXFSTPRP-24) 购自上海净信科技有限公司; 明澈纯水仪 (D24

UV) 购自德国 Merck Millipore 公司; 超声仪 (PS-60AL) 购自深圳市雷德邦电子有限公司; ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱 (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm) 购自美国 Waters 公司; 全自动血液分析仪 (ADVIA 2120i) 购自德国 Siemens 公司; 全自动生化分析仪 (BS-1000M) 购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司; 干式血气分析仪 (ST2000) 购自武汉明德生物科技股份有限公司。

1.3 血液及肾脏样本采集

所有高原鼠兔在捕捉当天即转运至青海大学医学院/高原医学研究中心的实验室进行采样。按照体重计算麻醉用药剂量, 使用 8 mL/kg 乌拉坦经腹腔注射麻醉后进行腹主动脉采血。将血液常温静置 2 h, 然后以 3 000 r/min、4 °C 离心 10 min, 收集上清液, 分装后置入 -80 °C 冰箱备用。高原鼠兔的血液样本采集完毕后, 注射过量乌拉坦使动物安乐死, 然后摘取右侧肾脏, 立即置于液氮冷冻, 随后转移至 -80 °C 冰箱保存。本研究中动物实验方案经青海大学医学院医学科学研究伦理委员会审查批准 (No. 2021-16), 实验操作过程中严格遵循《实验动物管理条例》和《医学实验动物管理实施细则》等规范文件。

1.4 一般生理生化指标测定

采集好的两组高原鼠兔血清样本, 一部分经全自动血液分析仪计算红细胞计数、血红蛋白浓度及血细胞比容, 另一部分用血气分析仪测定二氧化碳结合力, 剩余部分置于冰上用全自动生化分析仪检测葡萄糖含量、尿素氮含量、肌酐含量、同型半胱氨酸含量、尿酸含量等生化指标。

1.5 肾组织代谢组学分析

1.5.1 代谢物提取

称取两组高原鼠兔每只 50 mg 右肾组织块样品, 加入 1 000 μL 提取液 (甲醇、乙腈和水的体积配比为 2:2:1, 且含 *L*-2-氯苯丙氨酸 1 μg/mL), 涡旋混匀 30 s; 加入钢珠, 45 Hz 研磨处理 4 min, 冰水浴中超声 5 min。重复上述步骤 2~3 次, -20 °C 静置 1 h。然后将样品在 4 °C 条件下 12 000 r/min 离心 15 min, 取上清液于进样瓶中上机检测。从所有待测样品中另取等量上清液混合成质控 (quality control, QC) 样品上机检测, 以评估仪器的稳定性和分析方法的可靠性, 从而确保实验数据的准确性和可信度。

1.5.2 UHPLC-QE-MS 测定及数据处理

使用 1290 UHPLC 系统进行液相色谱 (liquid

chromatography, LC) - 串联质谱联用 (tandem mass spectrometry, MS/MS) 分析, 使用的 UPLC HSS T3 色谱柱 (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm) 与 Q Exactive 耦合。每份样品的进样体积为 2 μL 。流动相 A 以 0.1% 甲酸水溶液为正离子模式, 以 5 mmol/L 乙酸铵水溶液为负离子模式; 流动相 B 为乙腈。洗脱梯度设置: 0 min, 99%A, 1%B; 1 min, 99%A, 1%B; 8 min, 1%A, 99%B; 10 min, 1%A, 99%B; 10.1 min, 99%A, 1%B; 12 min, 99%A, 1%B。流速为 0.5 mL/min。

在 LC/MS 实验信息依赖采集 (information dependent acquisition, IDA) 的基础上, 使用 Q Exactive 质谱仪获取 MS/MS 数据。Xcalibur 4.0.27 软件会根据事先设定的条件, 自动采集并触发 MS/MS 质谱图的生成, 同时实时分析全扫描测量的 MS 数据。同时, 电喷雾电离 (electrospray ionization, ESI) 源参数条件设置: 鞘气流 (Sheath) 气流速为 45 Arb, 辅助气流 (Aux) 速为 15 Arb, 质量即质荷比 (m/z) 范围为 70~1 000, 毛细管温度 400 $^{\circ}\text{C}$, 全扫描 MS 分辨率为 70 000, MS/MS 分辨率为 17 500, 噪声对比估计 (noise contrastive estimation, NCE) 模型中碰撞能量为 20/40/60 eV, 喷雾电压分别为 4.0 kV (正) 或 -3.6 kV (负)。

使用 ProteoWizard 软件将质谱原始数据转成 mzXML 格式。再使用 MAPS 软件 (XCMS 内核, 1.0 版本) 做保留时间矫正、峰识别、峰提取、峰积分、峰对齐等预处理, 生成由保留时间、 m/z 值和峰强度组成的数据矩阵。以上 UHPLC-QE-MS 测定由上海百趣生物医学科技有限公司完成, 并利用该公司的内部 MS2 数据库进行代谢物鉴定。

1.5.3 差异代谢物筛选及信号通路识别

主成分分析 (principal component analysis, PCA) 通过正交偏最小二乘判别分析 (orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA) 过滤代谢物中与分类变量不相关的正交变量, 进而发现差异性代谢物。筛选标准为 OPLS-DA 模型第一主成分的变量投影重要度 (variable importance in the projection, VIP) > 1.5 且倍数变化 (fold change, FC) > 1.5, 或 VIP > 1.5 且 FC < 1/1.5。对肾脏代谢物样本变量进行 PCA、OPLS-DA 以及第一、第二主成分的多元变量模式识别分析和 OPLS-DA 置换检验, 并绘制各图。其中, 置换检验后用决定系数 (R^2Y) 表示模型对因变量 Y 的方差解释程度, 即模型能够解释的 Y 方差的比例; 取值范

围为 0~1, 值越接近 1, 表示模型对 Y 的拟合效果越好。同时用预测决定系数 (Q^2) 评估模型对新数据的预测能力, 通常通过交叉验证计算, 反映了模型在未参与建模的数据上的预测性能; 取值范围为 0~1, 值越接近 1, 表示模型的预测能力越强。

运用相关性分析热力图、差异显著性分析火山图、信号通路识别气泡图和矩形图分别进行差异代谢物及相关信号通路分析。其中相关性分析热力图中通过颜色深浅表示代谢物之间的相关性强度, 颜色越深表示相关性越强; 其横轴和纵轴均为代谢物名称, 颜色表示相关性系数。火山图以对数变化值为横轴, 显著性值为纵轴, 通过点的位置和颜色区分显著性差异的代谢物; 点的位置越靠近右上角或左上角, 表示该代谢物的变化显著且变化幅度大。气泡图的横轴为富集因子 (表示代谢物在通路中的富集程度), 纵轴为通路名称; 气泡大小表示富集的代谢物数量, 颜色表示 P 值的显著性 (颜色越深表示 P 值越小)。利用矩形图进行相关信号通路分析, 以通路名称为横轴, 富集因子或 P 值为纵轴, 通过矩形的大小或颜色表示通路的富集程度或显著性; 矩形越大或颜色越深, 表示通路的富集程度越高或显著性越强。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 27 软件进行统计学分析。数据均采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示。组间差异比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同海拔高原鼠兔的一般生理生化比较

生活于海拔 4 360 m 和 2 900 m 的两组高原鼠兔红细胞计数、葡萄糖、尿素氮、肌酐和同型半胱氨酸含量差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 而血红蛋白浓度、血细胞比容、尿酸和二氧化碳结合力有显著差异 ($P < 0.05$, 表 1), 提示生活于不同海拔的高原鼠兔血液中红细胞携氧能力已存在明显差异。其中 MD 组尿酸含量高于 MY 组, 而血红蛋白、血细胞比容和二氧化碳结合力水平低于 MY 组, 提示随着海拔升高, 高原鼠兔对低氧条件出现生理适应, 代谢和血液系统产生相应改变。

2.2 不同海拔高原鼠兔的肾脏代谢物出现明显的聚类型分布

PCA、OPLS-DA 以及第一、第二主成分的多元变量模式识别分析和 OPLS-DA 置换检验结果见图 1。

表1 不同海拔高原鼠兔的一般生理生化指标比较

Table 1 Comparison of general physiological and biochemical indicators of plateau pikas at different altitudes

($\bar{x} \pm s$)				
项目 Item	MD组 MD group (n=10)	MY组 MY group (n=10)	t值 t value	P值 P value
RBC $C_{cell}/(10^{12} \cdot L^{-1})$	6.93±0.85	6.75±1.65	0.355	0.726
HGB $\rho/(g \cdot L^{-1})$	116.36±7.39	141.40±21.45	-4.074	0.001
HCT $\varphi/(%)$	36.45±2.62	42.58±7.09	-2.985	0.007
GLU $c/(mmol \cdot L^{-1})$	6.07±3.66	5.84±2.51	0.177	0.861
BUN $c/(mmol \cdot L^{-1})$	7.48±4.01	5.89±3.00	1.054	0.305
Cr $c/(\mu mol \cdot L^{-1})$	21.55±5.97	22.36±8.65	-0.258	0.799
UA $c/(\mu mol \cdot L^{-1})$	45.09±21.90	24.27±15.84	2.555	0.019
CO ₂ CP $c/(mmol \cdot L^{-1})$	18.72±5.85	26.01±5.83	-2.928	0.008
HCY $c/(\mu mol \cdot L^{-1})$	25.03±10.31	18.35±12.09	1.393	0.179

注：MD，来自青海省果洛藏族自治州玛多县星宿海地区海拔4 360 m的高原鼠兔；MY，来自青海省海北藏族自治州门源地区海拔2 900 m的高原鼠兔。RBC，红细胞计数；HGB，血红蛋白；HCT，血细胞比容；GLU，葡萄糖；BUN，尿素氮；Cr，肌酐；UA，尿酸；CO₂CP，二氧化碳结合力；HCY，同型半胱氨酸。

Note: MD, plateau pikas from the Xingxiuhai area, Maduo County, Guoluo Tibetan Autonomous Prefecture, Qinghai Province at an altitude of 4 360 m; MY, plateau pikas from the Menyuan area, Haibei Tibetan Autonomous Prefecture, Qinghai Province at an altitude of 2 900 m. RBC, red blood cells; HGB, hemoglobin; HCT, hematocrit; GLU, glucose; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; UA, uric acid; CO₂CP, carbon dioxide combining power; HCY, homocysteine.

PCA 模型得分散点图（图 1A）显示，海拔 4 360 m（MD 组）和 2 900 m（MY 组）的高原鼠兔肾脏代谢物样本分散在 2 个不同的区域；主成分得分值基本集中分布于散点置信区内的区域无明显交叉和重叠，表明两组之间存在肾脏组织主成分代谢物的差异。PCA 散点图（图 1B）显示，所有样本包括质控用 QC 样本均基本在 95% 置信区间（霍特林 T² 置信椭圆，Hotelling's T-squared ellipse）内。OPLS-DA 模型得分散点图（图 1C）显示，MD 和 MY 样品分散在 2 个不同的区域，呈聚类型分布于圆形散点置信区内的 2 个区域，结果显示 OPLS-DA 模式识别效果优于 PCA。OPLS-DA 模型置换检验（图 1D）中 $R^2Y=0.930$ ， $Q^2=0.655$ ；其中， R^2Y 非常接近 1，说明建立的模型符合样本数据的真实情况； Q^2 值为 0.655，说明模型可以比较好地解释两组样本之间的差异。OPLS-DA 模型置换检验（图 1D）显示，置换检验随机模型的 Q^2 值均小于原模型的 Q^2 值（0.930 vs 0.840）， Q^2 的回归线与纵轴的截距为 -0.61；

随着置换保留度逐渐降低，置换的 Y 变量比例增大，随机模型的 Q^2 逐渐下降，表明建立的模型具有良好的稳健性，不存在过拟合现象。

2.3 不同海拔高原鼠兔的肾脏代谢物差异

UHPLC-QE-MS 分析后，经数据库比对和 OPLS-DA 筛选标准发现，不同海拔高原鼠兔的肾脏代谢物差异分子有 46 个，详细数据见表 2。其中，海拔 4 360 m（MD 组）的高原鼠兔肾脏代谢物中蟾蜍二烯羟酸内酯、腺苷、腺嘌呤、薯蓣皂苷、盐酸小檗碱、鼠尾草酚和虾青素等水平明显高于海拔 2 900 m 的高原鼠兔组（MY 组），VIP > 1.5， $P < 0.05$ ；同时，MD 组高原鼠兔中花生四烯酸、组胺和香豆素等代谢物的水平低于 MY 组（VIP > 1.5， $P < 0.05$ ）。

2.4 不同海拔高原鼠兔肾脏差异代谢物的相关性
及信号通路

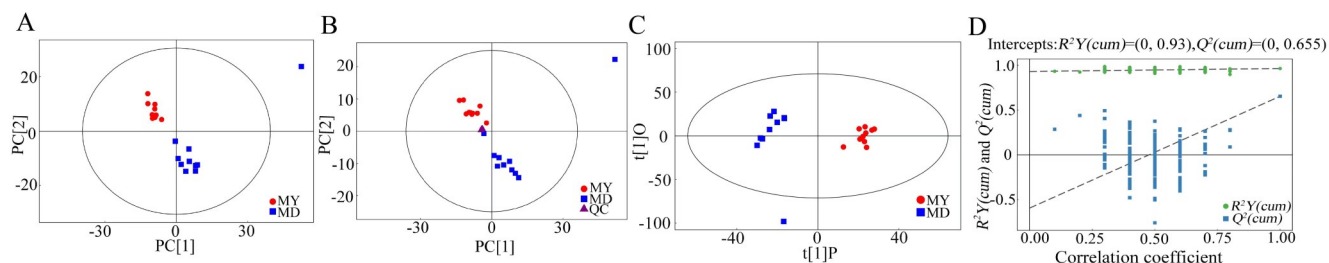
对不同海拔高原鼠兔肾脏差异代谢物的定量值进行 Pearson 相关系数计算，结果以热力图表现（图 2A）。图中，横纵坐标代表两组对比的差异代谢物，不同位置的色块代表对应位置代谢物间的相关系数大小，红色表示正相关，蓝色表示负相关；非显著性相关用叉号进行标注。正相关 r 值为 0~1，负相关 r 值为 -1~0； r 的绝对值越接近 1，两变量的关联程度越强；反之， r 绝对值越接近 0，关联程度越弱。

火山图（图 2B）中，每个点代表一个代谢物，横坐标代表该组对比各物质的 FC（取以 2 为底的对数），纵坐标表示 t 检验的 P 值（取以 10 为底的对数的负数），散点大小代表 OPLS-DA 模型的 VIP 值（即散点越大，VIP 值越大）；散点颜色代表最终的筛选结果，显著上调的代谢物以红色表示，显著下调的代谢物以蓝色表示，非显著差异的代谢物以灰色表示。

通路识别气泡图（图 2C）和矩形图（图 2D）显示，缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成通路在拓扑分析中的影响因子最大（ $P < 0.05$ ）；泛酸盐和辅酶 A 生物合成通路富集程度最显著（ $P < 0.05$ ），提示上述通路可能参与高原鼠兔肾脏的高原低氧适应机制。

3 讨论

青藏高原有着独特的地理环境和气候特征。高原鼠兔是青藏高原土著小型啮齿类动物，已经进化出特有的遗传和代谢机制来适应严峻的高原环境。有文献报告，高原低氧暴露会造成不同程度的肾功能损伤^[7]。然而高原低氧环境下高原土著动物肾脏适应的



注: A为生活于海拔4 360 m的高原鼠兔(MD组)对生活于海拔2 900 m的高原鼠兔(MY组)的主成分分析(PCA)模型得分散点图; B为全部样本(包括QC样本)的PCA得分散点图。图A-B中横坐标PC[1]和纵坐标PC[2]分别表示第一主成分和第二主成分得分,散点颜色和形状表示样本的实验分组。C为MD组对MY组的正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)OPLS-DA模型得分散点图(横坐标表示预测主成分得分值,反映组间分离程度。纵坐标表示正交主成分得分值,反映样本组内差异分布)。D为MD组对MY组OPLS-DA模型置换检验(X轴上t[1]P和Y轴上t[1]O分别代表第一和第二区域的主要成分; $R^2Y=0.930$, $Q^2=0.655$)。

Note: A is the scatter plot of principal component analysis (PCA) model between MD group and MY group; B is the scatter plot obtained by PCA for all samples (including QC samples). In the figure A and B, the horizontal axis (PC[1]) and the vertical axis (PC[2]) represent the scores of the first and second principal components, respectively, and the color and shape of the scatter points indicate the experimental grouping of the samples. C is the scatter plot of the orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) model between MD group and MY group (The horizontal axis represents the scores of the predictive principal components, reflecting the separation degree between groups. The vertical axis represents the scores of the orthogonal principal components, reflecting the distribution of differences within groups); D is the permutation test of the OPLS-DA model of MD group for MY group (X-axis (t[1]P) and Y-axis (t[1]O) represent the principal components of the first and second regions, respectively. $R^2Y=0.93$, $Q^2=0.655$).

图1 超高效液相色谱-四极杆静电场轨道阱质谱(UHPLC-QE-MS)分析不同海拔高原鼠兔的肾脏代谢组学

Figure 1 Ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole electrostatic field orbital trap-mass spectrometry (UHPLC-QE-MS) analysis of kidney metabolomics in plateau pikas at different altitudes

代谢组学研究报告甚少。本研究选取生活于4 360 m和2 900 m海拔的高原鼠兔,鉴定其肾脏差异代谢物,并探讨其可能的低氧适应机制。通过OPLS-DA建模分析显示,该模型符合样本数据的真实情况,具有高解释力和稳健性;PCA模型的散点图也表明两组样本间存在明显差异。结果表明,两组高原鼠兔肾脏在适应高原低氧等特殊环境时存在不同的代谢物质基础。

由于高海拔氧分压的降低,高原鼠兔促红细胞生成素刺激红细胞增殖和血红蛋白浓度升高,从而增强血液携氧能力,确保组织能够获得足够的氧气。此外,高海拔高原鼠兔的尿酸水平升高可能与慢性缺氧环境下红细胞增多相关,血红蛋白嘌呤代谢产物尿酸也随之增多。尿酸在血清中具有抗氧化作用,能保护红细胞免受氧化应激损伤,维持红细胞形态,阻止棘形和球形红细胞的形成。高海拔地区的氧分压下降,动物需要增加呼吸频率和呼吸深度来补偿氧气的不足,这会导致呼出的二氧化碳量增加,二氧化碳结合力下降。

高原鼠兔受到长期低氧胁迫表现出适应高原环境的遗传和代谢机制改变。本研究表明,生活于海拔4 360 m的MD组高原鼠兔肾脏组织中腺苷水平均显著大于生活于海拔2 900 m的MY组。腺苷有助于血管扩

张和拮抗儿茶酚胺类物质的缩血管效应。有文献报告,在极端高海拔环境条件下,细胞外腺苷水平也随之升高^[8]。然而腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)和腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)有助于细胞外腺苷的生成;在疾病状态下,外核苷酸酶表达增加和腺苷生成是保护细胞和抑制炎症的机制之一^[9]。腺嘌呤经补救合成途径生成腺苷一磷酸(adenosine monophosphate, AMP)^[10]。由此推测,MD组高原鼠兔的腺嘌呤增加可能是机体能量利用的适应机制之一。

本研究发现,MD组高原鼠兔的肾脏组织中薯蓣皂苷和盐酸小檗碱显著增加($P<0.05$)。薯蓣皂苷具有神经保护、抗癌、抗动脉粥样硬化以及保肝等作用^[11]。在肾组织中,薯蓣皂苷具有抗氧化应激效应^[12]。小檗碱能抑制一氧化氮水平的升高^[13]。一氧化氮升高是否与小檗碱抑制有关,还有待进一步验证。本研究中MD组的花生四烯酸水平下降显著低于MY组,而花生四烯酸及其代谢产物能调节肾素的释放^[14],提示高原鼠兔可能通过花生四烯酸的代谢机制抵抗低氧胁迫,有利于维持血容量和血压相对恒定。

有研究发现,鼠尾草酸和鼠尾草酚可激活Kelch样

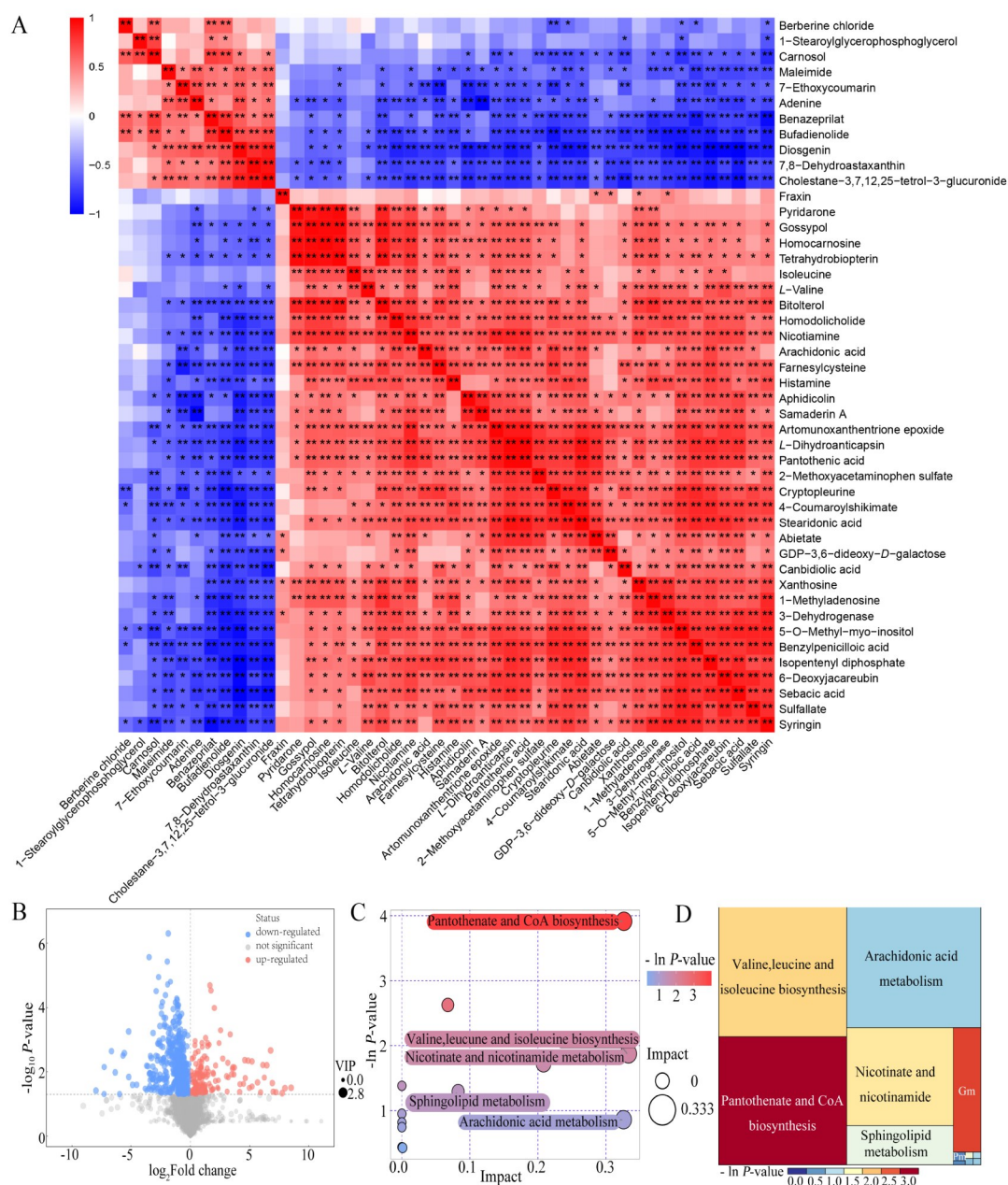
表2 不同海拔高原鼠兔的肾脏代谢物差异分子

Table 2 Differential molecules of kidney metabolites in plateau pikas at different altitudes

峰值 Peak	代谢物 Metabolites		MD组 vs MY组 MD group vs MY group			
	中文名 Chinese name	英文名 English name	RT/s	VIP	P value	FC
4217	蟾蜍二烯羟酸内酯	Bufadienolide	302.521	2.841	0.046 1	216.417
3586	薯蓣皂苷配基	Diosgenin	375.853	2.790	0.000 0	23.644
2596	盐酸小檗碱	Berberine chloride	448.647	1.684	0.010 1	2.418
5668	顺丁烯二酰亚胺	Maleimide	157.759	2.051	0.003 3	2.275
6118	腺嘌呤	Adenine	128.009	1.992	0.002 6	1.355
4040	7,8-脱氢虾青素	7,8-Dehydroastaxanthin	304.975	2.124	0.007 8	13.719
4168	贝那普利酯	Benazeprilat	279.705	2.212	0.000 8	10.772
4196	胆固醇-3,7,12,25-呋喃-3-葡萄糖醛酸	Cholestane-3,7,12,25-tetrol-3-glucuronide	273.513	2.149	0.001 2	5.633
4221	7-乙氧基香豆素	7-Ethoxycoumarin	261.173	1.795	0.017 9	2.839
3212	1-硬脂酰甘油磷酸甘油	1-Stearoylglycerophosphoglycerol	412.530	1.586	0.025 1	2.103
5578	2-甲氧基对乙酰氨基酚硫酸盐	2-Methoxyacetaminophen sulfate	36.282	2.150	0.000 5	0.453
5294	黄嘌呤	Xanthosine	57.261	1.863	0.007 7	0.448
5476	四氢生物蝶呤	Tetrahydrobiopterin	42.319	1.632	0.011 0	0.425
2896	小穗苈麻素	Cryptopleurine	440.968	2.258	0.000 3	0.292
3198	坎二酸	Canbidiolic acid	413.844	2.004	0.012 7	0.284
5570	GDP-3,6-二脱氧-D-半乳糖	GDP-3,6-dideoxy-D-galactose	36.317	1.735	0.001 6	0.197
5501	棉酚	Gossypol	41.544	1.725	0.019 3	0.160
4549	4-香豆素基莽草酸酯	4-Coumaroylshikimate	179.435	2.266	0.009 7	0.103
4596	紫丁香苷	Syringin	169.451	2.374	0.010 3	0.050
5805	5-O-甲基-间氨基-肌醇	5-O-Methyl-myo-inositol	33.358	2.543	0.000 5	0.026
5001	癸二酸	Sebacic acid	135.122	2.295	0.046 3	0.077
4671	萨马素 A	Samaderin A	163.209	1.535	0.037 8	0.217
4717	3-脱氢酶	3-Dehydrogenase	157.505	2.158	0.000 9	0.170
4514	硫烯草丹	Sulfallate	185.215	1.844	0.049 0	0.190
5688	双甲苯苄醇	Bitolterol	35.519	1.568	0.001 1	0.271
5523	烟碱	Nicotiamine	169.858	2.201	0.000 1	0.454
7265	吡达隆	Pyridarone	29.322	1.490	0.019 5	0.401
3058	高肌肽	Homocarnosine	412.238	1.966	0.006 3	0.390
3410	阿非迪霉素	Aphidicolin	388.298	2.133	0.005 0	0.205
3101	松香酸盐	Abietate	408.903	2.373	0.033 4	0.088
4573	秦皮苷	Fraxin	174.802	1.098	0.034 3	0.085
3554	高多环内酯	Homodolicholide	380.038	1.667	0.004 0	0.234
3984	法尼基半胱氨酸	Farnesylcysteine	328.343	2.148	0.015 9	0.224
59	泛酸	Pantothenic acid	157.754	2.460	0.000 1	0.480
6640	1-甲基腺苷	1-Methyladenosine	44.286	2.135	0.003 3	0.482
5674	L-二氢脱壳素	L-Dihydroanticapsin	157.754	2.510	0.000 1	0.463
3695	十八碳四烯酸	Stearidonic acid	359.953	2.698	0.003 7	0.103
4631	6-脱氧巴西红厚壳素	6-Deoxyjacareubin	237.103	2.310	0.011 0	0.096
5940	异戊烯焦磷酸	Isopentenyl diphosphate	142.170	2.771	0.038 3	0.004
6407	环氧化物青蒿琥酯	Artomunoxanthentriene epoxide	27.729	2.401	0.000 0	0.249
5768	苄基青霉酸	Benzylpenicilloic acid	151.870	2.655	0.025 4	0.034
302	异亮氨酸	Isoleucine	71.954	1.669	0.045 9	0.698
6496	L-缬氨酸	L-Valine	55.803	1.684	0.018 2	0.637
4165	鼠尾草酚	Carnosol	279.762	2.070	0.003 8	31.391
41	花生四烯酸	Arachidonic acid	466.526	1.614	0.010 5	0.695
5711	组胺	Histamine	35.217	1.740	0.042 9	0.537

注：MD，来自青海省果洛藏族自治州玛多县星宿海地区海拔4 360 m的高原鼠兔；MY，来自青海省海北藏族自治州门源地区海拔2 900 m的高原鼠兔。RT，保留时间中值；VIP，变量投影重要度；FC，倍数变化，即两组实验物质质量的比值；P value，两组差异代谢物的显著性概率。

Note: MD, plateau pikas from the Xingxiuhai area, Maduo County, Guoluo Tibetan Autonomous Prefecture, Qinghai Province at an altitude of 4 360 m; MY, plateau pikas from the Menyuan area, Haibei Tibetan Autonomous Prefecture, Qinghai Province at an altitude of 2 900 m. RT, median retention time; VIP, variable importance in projection; FC, fold change, the quantitative ratio of two groups of experimental substances; P value, probability of significance of different metabolites between the two groups.



注：A为相关性分析热力图（Corr为变量相关系数）；B为火山图（VIP为变量投影重要度；FC为倍数变化，即两组代谢物定量的比值； P 值反映两组差异代谢物的显著性概率）；C为通路识别气泡图；D为通路识别矩形图（Gm即甘油磷脂代谢；Pm即嘌呤代谢）。

Note: A is correlation analysis heat map (Corr, correlation coefficients of variables); B is the volcano plot (VIP, variable importance in projection; FC, fold change, the quantitative ratio of two groups of experimental substances; P value, probability of significance of different metabolites between the two groups); C is the pathway recognition bubble chart; D is the path identification rectangular graph (Gm, glycerophospholipid metabolism; Pm, purine metabolism).

图2 不同海拔高原鼠兔的肾脏差异代谢物相关性及其相关通路

Figure 2 Correlation of kidney differential metabolites and related pathways in plateau pikas at different altitudes

ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associating protein 1, Keap1) /核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) /抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号转导通路而发挥抗氧化作用^[15]。因此推测，低氧刺激导致高原鼠兔体内氧化应激增加，Keap1/Nrf2/ARE 经典抗氧化应激通路激活，

这可能是本研究 MD 组高原鼠兔的鼠尾草酚水平显著高于 MY 组的分子机制。另外有文献报道，虾青素可激活 Nrf2，促进 Keap1 与 Nrf2 解离，进而促进 ARE 下游基因氧化还原平衡因子表达，有利于高原鼠兔适应高原低氧条件下氧化应激环境。Hassanein 等^[16] 研究发现，17 种植物来源的香豆素衍生物可刺激 Nrf2 转

录,致使下游 Keap1/ Nrf2/ARE 通路激活,从而发挥抗氧化应激损伤效应。组胺对肾小球滤过率的影响被认为是组胺与 H1 受体介导肾小动脉收缩调节的结果^[17-18]。本研究中,MD 组的组胺水平显著低于 MY 组,推测低氧环境激活高原鼠兔肾脏组织中组胺 H1 受体激活,导致入球动脉收缩,肾小球血浆流量减少,肾小球滤过率下降。

MD 组高原鼠兔的蟾蜍二烯羟酸内酯含量显著高于 MY 组。蟾蜍二烯羟酸内酯类化合物属于强心苷类,具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节、抗菌抗病毒、利钠、强心和收缩血管等作用^[19-21]。推测蟾蜍二烯羟酸内酯可能影响高原鼠兔的肾脏血液分布,进而改变钠水的重吸收,有利于维持血容量的相对恒定,以更好地适应高原极端环境。

本研究中氨基酸代谢差异表明其在肾脏高原适应机制中发挥核心作用,它们不仅是蛋白质合成的基本单元,还参与肾脏的多种代谢过程。肾脏中氨基酸通过不同的转运系统被重吸收和分泌,维持血液中氨基酸的平衡,并支持肾脏在滤过、重吸收和排泄代谢废物方面的功能。泛酸盐(维生素 B5)及其衍生物辅酶 A 在肾脏适应中扮演重要角色。泛酸盐是辅酶 A 的前体,而辅酶 A 是脂肪酸氧化、糖异生和乙酰化反应等代谢通路的关键辅助因子。辅酶 A 有助于调节能量代谢与脂质代谢,确保肾脏适应高原低氧下的代谢改变,同时肾脏中氨基酸代谢改变对于维持内环境稳态至关重要。氨基酸代谢差异改变可作为高原鼠兔适应高原低氧的特征性改变,对于不同海拔高原鼠兔的适应机制研究具有重要意义。

支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)包括缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸,在蛋白质合成、能量产生和信号转导中起着重要作用。它们的生物合成途径主要涉及丙酮酸衍生物类的氨基酸合成,包括丙酮酸脱羧过程中,丙酮酸与硫胺素焦磷酸(thiamine pyrophosphate, TPP)结合形成中间产物乙酰 TPP,再与另一个丙酮酸缩合,形成 α -乙酰乳酸,然后通过一系列反应生成 BCAAs。BCAAs 的代谢与蛋白质合成和细胞生长密切相关,其作用机制主要通过 mTOR 信号通路实现。泛酸是辅酶 A 的前体,二者均为生物体内重要的代谢物,在能量代谢及生物合成中发挥关键作用。辅酶 A 参与如脂肪酸氧化、糖酵解及三羧酸循环等生化反应。

蟾蜍二烯羟酸内酯、腺苷、腺嘌呤、薯蓣皂苷、

盐酸小檗碱、鼠尾草酚和虾青素等代谢物,以及花生四烯酸、组胺和香豆素等,在生物体内的代谢过程可能与 BCAAs 和辅酶 A 的生物合成途径存在交互影响。例如,氨基酸代谢可能影响上述代谢物生成,而辅酶 A 作为酰基载体参与脂肪酸的合成和氧化,也可能影响上述代谢物的生成。上述代谢物的生物合成和代谢途径可能受到 BCAAs 和辅酶 A 代谢的影响,因为其可能共享相同的代谢中间产物或由共同信号通路调控。总而言之,BCAAs 和辅酶 A 的生物合成途径与上述代谢物之间存在复杂的交互调控,对于维持生物体的正常代谢过程发挥着重要作用。本研究中,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成通路及泛酸和辅酶 A 的生物合成通路的影响因子和富集程度依次下降且具有显著性,表明上述通路可能在高原鼠兔低氧适应方面具有重要作用。本研究还发现其他一些高 VIP 值、P 值和 FC 值的差异性代谢物,如环氧杂蒎酮在 MD 组表达水平显著低于 MY 组,而藜芦胺和顺丁烯二酰亚胺等表达水平在 MD 组显著高于 MY 组。这些差异代谢物在低氧环境的调节机制目前仍不明确,还需进一步研究。

综上所述,本研究中发现的肾脏组织差异代谢物可能揭示不同海拔高原鼠兔的高原适应机制,可作为低氧适应的生物标志物,并为高海拔地区人类高原肾脏相关疾病治疗提供新的研究方向。

[医学伦理声明 Medical Ethics Statement]

本研究方案经青海大学医学院医学科学研究伦理委员会审查批准(No. 2021-16)。所有实验过程均遵照中国实验动物相关法律法规条例要求进行。

This study has been reviewed and approved by the Medical Research Ethics Committee of Qinghai University Medical School (No. 2021-16). All experimental operations have been carried out in accordance with the requirements of the relevant laws and regulations on experimental animals in China.

[作者贡献 Author Contribution]

何雨昕负责血液生化分析、质谱分析、信号通路等生物信息学分析,制图制表,整理数据,统计分析,撰写初稿;

白振忠负责动物捕捉,参与研究设计;

薛华参与动物捕捉、采样、血液生化分析、质谱分析、信号通路等生物信息学分析,以及制图制表;

郭子旭参与动物捕捉、采样、血液生化分析、质谱分析,以及信号通路等生物信息学分析;

曹学锋负责动物捕捉,研究设计和修订。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献References]

- [1] 高聪慧, 李吉梅, 徐波, 等. 高原鼢鼠和高原鼠兔血液参数和血红蛋白亚型对不同海拔生境的响应[J]. 生理学报, 2023, 75(1):69-81. DOI: 10.13294/j.aps.2022.0105.
GAO C H, LI J M, XU B, et al. Responses of blood parameters and hemoglobin subtypes in plateau pikas and plateau pikas to different altitude habitats[J]. Acta Physiol Sin, 2023, 75(1):69-81. DOI: 10.13294/j.aps.2022.0105.
- [2] 敖强国, 宋世涛, 邹慧. 高原低压低氧环境对平原健康男青年血像和肾功能影响[J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13(6):456-458. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2011.06.009.
AO Q G, SONG S T, ZOU H. Impact of hypoxia environment at plateau on renal function among healthy male youth[J]. Chin J Health Care Med, 2011, 13(6): 456-458. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2011.06.009.
- [3] 刘忠浩, 郭松长, 白祥慧, 等. 低氧暴露下高原鼠兔血液中三种内源性气体分子含量的变化[J]. 基因组学与应用生物学, 2021, 40(4):1539-1543. DOI: 10.13417/j.gab.040.001539.
LIU Z H, GUO S C, BAI X H, et al. Changes of three endogenous gas molecules in the blood of plateau pika exposed to hypoxia[J]. Genom Appl Biol, 2021, 40(4): 1539-1543. DOI: 10.13417/j.gab.040.001539.
- [4] 张渭泽, 付林, 邹小艳, 等. 低氧暴露下高原鼠兔肺组织间隙连接蛋白40表达分析[J]. 兽类学报, 2022, 42(5):572-578. DOI: 10.16829/j.slxb.150686.
ZHANG X Z, FU L, ZOU X Y, et al. Expression analysis of gap junction protein 40 in lung of plateau pika exposed to hypoxia [J]. Acta Theriol Sin, 2022, 42(5):572-578. DOI: 10.16829/j.slxb.150686.
- [6] CHANG Y, ZHANG W, CHEN K, et al. Metabonomics window into plateau hypoxia[J]. J Int Med Res, 2019, 47(11):5441-5452. DOI:10.1177/0300060519879323.
- [7] 杨卫波, 李素芝, 高钰琪, 等. 急性肾功能损伤在急性高原病发病过程中的差异研究[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(12):1109-1114. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201710226.
YANG W B, LI S Z, GAO Y Q, et al. Phenotypes of acute renal function injuries in different acute high-altitude diseases[J]. J Third Mil Med Univ, 2018, 40(12): 1109-1114. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201710226.
- [8] BOREA P A, GESSI S, MERIGHI S, et al. Pharmacology of adenosine receptors: the state of the art[J]. Physiol Rev, 2018, 98(3): 1591-1625. DOI: 10.1152/physrev.00049.2017.
- [9] LI X Y, BERG N K, MILLS T, et al. Adenosine at the interphase of hypoxia and inflammation in lung injury[J]. Front Immunol, 2021, 11:604944. DOI:10.3389/fimmu.2020.604944.
- [10] DIAS L, POCHMANN D, LEMOS C, et al. Increased synaptic ATP release and CD73-mediated formation of extracellular adenosine in the control of behavioral and electrophysiological modifications caused by chronic stress [J]. ACS Chem Neurosci, 2023, 14(7):1299-1309. DOI:10.1021/acscchemneuro.2c00810.
- [11] SEMWAL P, PAINULI S, ABU-IZNEID T, et al. Diosgenin: an updated pharmacological review and therapeutic perspectives[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 1035441. DOI:10.1155/2022/1035441.
- [12] YANG L F, REN S N, XU F, et al. Recent advances in the pharmacological activities of dioscin[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:5763602. DOI:10.1155/2019/5763602.
- [13] OCH A, PODGÓRSKI R, NOWAK R. Biological activity of berberine-a summary update[J]. Toxins(Basel), 2020, 12(11): 713. DOI:10.3390/toxins12110713.
- [14] SHELL B, FAULK K, THOMAS CUNNINGHAM J. Neural control of blood pressure in chronic intermittent hypoxia[J]. Curr Hypertens Rep, 2016, 18(3): 19. DOI: 10.1007/s11906-016-0627-8.
- [15] SATOH T, MCKERCHER S R, LIPTON S A. Nrf2/ARE-mediated antioxidant actions of pro-electrophilic drugs[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 65:645-657. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.022.
- [16] HASSANEIN E H M, SAYED A M, HUSSEIN O E, et al. Coumarins as modulators of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:1675957. DOI: 10.1155/2020/1675957.
- [17] SUDARIKOVA A V, FOMIN M V, YANKELEVICH I A, et al. The implications of histamine metabolism and signaling in renal function[J]. Physiol Rep, 2021, 9(8): e14845. DOI: 10.14814/phy2.14845.
- [18] GRANGE C, GURRIERI M, VERTA R, et al. Histamine in the kidneys: what is its role in renal pathophysiology? [J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(3):503-515. DOI:10.1111/bph.14619.
- [19] 喻昌燕, 孟令杰, 姜念, 等. 蟾皮化学成分和药理活性的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 1206-1220. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.035.
YU C Y, MENG L J, JIANG N, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of Bofonis Corium[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(4):1206-1220. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.035.
- [20] UDDIN M N, ALLEN S R, JONES R O, et al. Pathogenesis of pre-eclampsia: marinobufagenin and angiogenic imbalance as biomarkers of the syndrome[J]. Transl Res, 2012, 160(2):99-113. DOI:10.1016/j.trsl.2012.01.005.
- [21] CARULLO N, FABIANO G, D'AGOSTINO M, et al. New insights on the role of marinobufagenin from bench to bedside in cardiovascular and kidney diseases[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13):11186. DOI:10.3390/ijms241311186.

(收稿日期: 2024-07-10 修回日期: 2024-12-11)

(本文责任编辑: 张俊彦)

[引用本文]

何雨昕, 白振忠, 薛华, 等. 基于UHPLC-QE-MS的高原鼠兔肾脏差异代谢物及低氧适应机制分析[J]. 实验动物与比较医学, 2025, 45(1): 3-12. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.095.

HE Y X, BAI Z Z, XUE H, et al. Analysis of kidney differential metabolites and hypoxia adaptation mechanism of plateau pikas based on UHPLC-QE-MS[J]. Lab Anim Comp Med, 2025, 45(1): 3-12. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.095.