

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.02.014

自身免疫性甲状腺疾病的代谢组学研究进展*

汪晓露¹ 赵勇^{2,3} 谢敏^{2,3,△} 左新河^{2,3}¹湖北中医药大学中医临床学院,武汉 430061湖北省中医院²内分泌科,³甲状腺疾病诊疗中心,武汉 430074**关键词** 自身免疫性甲状腺疾病;自身免疫性疾病;代谢组学**中图分类号** R581 **文献标志码** A

代谢组学(metabonomics)是继基因组学、转录组学和蛋白质组学之后发展起来的一门新兴组学,能定性、定量分析生物体受干扰后其代谢中间物和终产物的变化,反映代谢动态规律,从而研究生物体代谢途径^[1]。代谢组学能以微观的视角去解析疾病,因而被广泛运用于各类自身免疫性疾病的筛查、诊断、治疗及预后等研究领域。近年来自身免疫性甲状腺疾病在甲状腺类疾病中发病率颇高,尤以女性群体多发,其发病具有家族性,目前发病机制尚未完全可知,精准治疗还有一定难度^[2]。代谢组学的微观视角能够科学阐明自身免疫性甲状腺疾病的本质,可为其下一步的研究及精准治疗提供参考,现本文就代谢组学在自身免疫性甲状腺疾病的研究进展进行综述。

1 代谢组学

代谢组学主要测量细胞、组织、器官和生物系统中的代谢物浓度,以系统的方式研究新陈代谢中涉及的化学过程^[3]。代谢物包括细胞代谢的所有中间体和产物,是生物系统中代谢产物的全部集合,由于代谢物是低分子量并且经常分泌到易于获得的体液如血液和尿液中,对代谢物进行取样后运用现代技术进行疾病诊断、治疗与预后的探索因此成为可能^[4]。代谢组学研究主要采用核磁共振(NMR)和质谱(MS)与不同的分离技术相结合的方式,液相色谱-质谱联用(LC-MS)、气相色谱-质谱联用(GC-MS)及毛细管电泳-质谱联用(CE-MS)等联用技术得到了更广泛的应用^[5]。临床代谢组学通过同时测量单个样本中的数百种代谢物,提供了一种全面的方法来识别跨多个生

化途径的代谢调控^[6]。

2 代谢组学与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)是自身细胞和体液对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害的一类疾病,该病可分为系统性自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和器官特异性自身免疫性疾病如自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroid disease, AITD)和自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)等,不同的 AID 在遗传背景和致病机制之间存在交叉^[7-8]。目前代谢途径被视为免疫的重要调节剂,能够影响 AID 的发生和发展,不同的代谢途径通过提供能量和特定生物合成前体来调节免疫细胞的生长、分化、存活和活化,因此调控代谢可被认为是治疗 AID 的途径^[9-10]。慢性代谢压力和 AID 易感性有一定联系,受遗传和表观遗传等因素的影响,外周组织的长期代谢过载可能会通过改变免疫细胞,尤其是 Treg 细胞的能量代谢来影响免疫自身耐受性。由此,当组织和免疫细胞在体内的平衡机制被打破就会导致 AID 的发生^[11]。

2.1 AID 生物标志物的代谢组学研究

一项研究^[12]通过 GC-MS 对多个 AID 血清总脂肪酸(TFAs)进行靶向代谢组学分析后发现,血清 TFAs 的代谢产物与 AID 的存在有关,可作为早期诊断的辅助参考指标。Zhang 等^[13]在粪便代谢紊乱与 SLE 发病机制之间相关性的研究中,利用代谢组学技术比较了 SLE 患者和健康对照者粪便样本的代谢谱后发现,2 组间鉴定出 23 种差异代谢物和 5 种干扰途径,表明粪便代谢物可能成为 SLE 的非侵入性生物标志物。Zhou 等^[14]利用代谢组学方法在刀豆蛋白 A 诱导的 AIH 小鼠血清中发现了 14 种被视为与早期肝损

* 全国中医学学术流派传承工作室第二轮建设项目(No. 国中医药人教函[2019]62号);第三届国医大师传承工作室及全国名中医传承工作室建设项目(No. 国中医药办人教函[2018]119号)

△通信作者, Corresponding author, E-mail: 958865192@qq.com

伤有相关性的代谢产物,此外运用偏最小二乘回归分析发现甘油磷脂、胆汁酸和视黄醇的代谢与临床预后高度相关。代谢组学方法能用来阐明与疾病进展相关的内源性代谢物水平的变化,有助于进一步了解疾病的分子机制。

2.2 AID 代谢通路与代谢途径研究

Pang 等^[15]利用代谢组学探寻甲氨蝶呤治疗 RA 的机制,通过分析报告了 3 个干扰代谢性炎症相关的途径包括花生四烯酸、亚油酸和鞘脂代谢;结果表明甲氨蝶呤可通过抑制 NF- κ B 和 NLRP3/Caspase-1 通路的激活从而抑制关节炎的发生,还能调节炎症相关代谢网络。胡金波等^[16]发现 SLE 的发病对体内不饱和脂肪酸和氨基酸代谢通路有显著影响,在 SLE 小鼠中花生四烯酸 12-脂氧合酶的代谢途径受到明显影响,体内不饱和脂肪酸和氨基酸的代谢紊乱,可能会加剧 SLE 发病时全身炎症反应。虽然 AID 表现在各种不同的器官和组织中,但它们具有共同的代谢紊乱特征,免疫细胞代谢的改变与 AID 的发病机理密切相关,这使得代谢紊乱成为 AID 新的研究点^[17]。

3 代谢组学与 AITD

AITD 是一种由遗传、环境和内源性等多种因素所引起的疾病,是典型的器官特异性自身免疫性疾病,以甲状腺局部淋巴细胞浸润和甲状腺自身抗体的产生为特征,但引发甲状腺自身免疫反应的机制目前仍不清楚^[18]。临床主要表现为破坏性的炎症过程如桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT),是甲状腺功能减退的主要原因;或者是受抗体介导的疾病如 Graves 病(Graves' disease, GD),是甲状腺功能亢进的主要原因。

3.1 代谢组学用于 GD 与 HT 代谢产物的研究

GD 以高代谢率为主要表现而 HT 以低代谢率为主要表现,在多数情况下二者的代谢状态是相反的。Liu 等^[19]运用代谢组学研究了由 GD 导致的甲状腺功能亢进症患者及 HT 导致的甲状腺功能减退症患者的血清代谢模式,发现了 186 种代谢产物包括氨基酸、胆汁酸、游离脂肪酸等。相比对照组而言,甲状腺功能亢进组中的 22 种代谢物和甲状腺功能减退组中的 17 种代谢物发生了显著变化。经过途径分析表明,甲状腺功能亢进组对精氨酸、脯氨酸代谢及氨酰基转移核糖核酸(tRNA)生物合成有显著影响,而甲状腺功能减退组对丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢有显著影响。Song 等^[20]通过 UFLC-MS/MS 测量了 AITD 患者的多胺代谢物,包括多胺前体、多胺和多胺

分解代谢物,结果发现 GD 和 HT 患者的 L-精氨酸、L-鸟氨酸、赖氨酸和丙氨酸水平明显高于健康对照组,腐胺、1,3-二氨基丙烷、精胺、N-乙酰基酪氨酸水平则显著低于健康对照组。研究表明虽然 GD、HT 会导致 2 种相反的甲状腺功能障碍状态,但二者可能存在共同的自身免疫、病理生理基础或代谢途径。GD 与 HT 患者血清代谢物的变化是由于自身免疫还是甲状腺激素水平不同所导致,基于目前的研究去判定尚有一定难度,还有待进一步的研究去探索。

3.2 代谢组学用于 GD 患者接受药物治疗后的研究

甲状腺功能亢进与多种代谢变化有关,会导致体质量减轻和胰岛素抵抗,而 GD 患者经过治疗后甲状腺功能从亢进变为正常后的生理变化机制尚不清楚。Al-Majdoub 等^[21]观察了瑞典 GD 患者接受药物治疗后甲状腺功能恢复正常过程,通过代谢组学发现 GD 治疗前后酰基肉碱水平发生改变,主要表现为中链和短链酰基肉碱变化不一致,葡萄糖和氨基酸代谢产生的酰基肉碱增加,而脂肪酸氧化产生的酰基肉碱减少,但变化产生的原因是由于甲状腺功能恢复所致还是继发性改变尚未得到证实。Chng 等^[22]则研究了 GD 患者接受药物治疗后从甲状腺功能亢进症转变为甲状腺功能正常的代谢组学变化,结果发现空腹 C2、中链、长链和整体酰基肉碱均显著减少,研究结果为甲亢治疗后燃料代谢和能量平衡的变化提供了一个综合的观点。Al-Majdoub 与 Chng 的研究结果略有不同,可能是由于亚洲人与欧洲人的新陈代谢差异、BMI 差异及饮食习惯不同,代谢组学研究补充了 GD 患者接受药物治疗后甲状腺功能变化的生理变化,为 GD 患者的临床特征和治疗提供了新的见解。

3.3 代谢组学用于鉴别 GD 和 Graves 眼病的研究

Graves 眼病(Graves' ophthalmopathy, GO)是 GD 最常见的甲状腺外表现,主要是由于眼眶结缔组织和眼外肌肉炎症所导致^[23]。GO 可发生在甲亢前、甲亢治疗中及治疗后,然而目前还没有简单的血清标志物能用来诊断 GO。眼病不同的严重程度其治疗侧重点也有不同,GO 的早期诊断和正确分期对治疗方式和治疗时机的选择十分重要^[24]。Ji 等^[25]在用 GC-MS 鉴别 GO 和 GD 的研究中发现,脯氨酸和 1,5-脱水葡萄糖醇的组合被确定为 GO 特异性调节剂,有助于健康对照组、GO 组和不含 GO 的 GD 组之间相鉴别。通过对 GO 患者组织代谢物谱的对比分析,推测出眼眶脂肪结缔组织与生物流体之间的代谢联系,即富马酸、脯氨酸、苯丙氨酸和甘油与血液代谢物协调改变。Byeon 等^[26]采用纳米流动超高压液相色谱-

串联质谱法(nUPLC-ESIMS/MS)对 GD 和 GO 患者血浆和尿液中的脂质进行了定性和定量分析,分析显示虽然 GD 与 GO 患者脂质情况相似,但是观察到在一些脂质方面二者还是存在不同,其中 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)在 GD 和 GO 患者的血浆和尿液样本均显著增加,但在 GO 中变化程度明显大于 GD,故 S1P 可作为潜在标记物在分子水平上区分 GO 和 GD。

4 总结与展望

中医注重整体思维,代谢组学研究以整体、动态、综合、分析为特点,具有系统思维,代谢组学能够成为中西医之间潜在的桥梁,有利于将循证中医与微观生物学联系起来^[27-28]。目前临床尚有针对 AITD 自身抗体升高疗效确切的中药复方,中医方证代谢组学研究可通过代谢组学技术发现方剂内直接发挥治疗作用的物质,可建立方剂的有效性评价及安全体系,有利于丰富 AITD 的治疗手段,还能促进中医药的科学研究和现代化发展^[29]。

但目前研究仍有些局限性:一是研究的疾病类型尚不全面,目前研究主要集中在甲状腺功能异常的 AITD,而临床上仅表现为甲状腺自身抗体升高而无症状及甲状腺功能正常的患者比例会更高,这类疾病还等待运用代谢组学去探索与认识;二是代谢物的范围及来源有限,目前研究主要采用患者的血液与尿液来进行研究,而免疫系统具有复杂性,应当扩大代谢物的范围及来源;三是样本问题,目前的研究样本量不足,并且未排除样本基础新陈代谢、人种、饮食等差异对结果的影响;四是目前的研究还停留在认识疾病的层面,即寻找代谢物变化与特定疾病之间的相关性,除了用于疾病的诊查,未来还应开展涉及对失调代谢物进行临床干预治疗的研究。

代谢组学有助于探索疾病生物标志物和了解疾病相关代谢水平,进一步深入研究代谢组学在 AITD 中的作用,可为 AITD 的筛查、诊断和预后提供有效依据,也为精准治疗提供新的研究思路与路径。

参 考 文 献

[1] Fernández-Ochoa Á, Brunius C, Borrás-Linares I, et al. Metabolic disturbances in urinary and plasma samples from seven different systemic autoimmune diseases detected by HPLC-ESI-QTOF-MS[J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(8):3220-3229.

[2] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune

thyroid disorders[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(2):174-180.

[3] Chen ZZ, Gerszten RE. Metabolomics and proteomics in type 2 diabetes[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11):1613-1627.

[4] Sieckmann T, Kirschner KM. Polyamines, metabolites and metabolomics[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 229(3):e13480.

[5] Bujak R, Struck-Lewicka W, Markuszewski MJ, et al. Metabolomics for laboratory diagnostics[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 113:108-120.

[6] Ford L, Kennedy AD, Goodman KD, et al. Precision of a clinical metabolomics profiling platform for use in the identification of inborn errors of metabolism[J]. *J Appl Lab Med*, 2020, 5(2):342-356.

[7] 何娅, 田梅. 常见自身抗体在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. *海南医学*, 2020, 31(3):360-364.

[8] 关怀, 尚丽新. 妊娠与自身免疫性疾病系列研究(5)妊娠合并器官特异性自身免疫性疾病[J]. *人民军医*, 2019, 62(11):1101-1106.

[9] Huang N, Perl A. Metabolism as a target for modulation in autoimmune diseases[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(7):562-576.

[10] Colamatteo A, Micillo T, Bruzzaniti S, et al. Metabolism and autoimmune responses: the microRNA connection[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1969.

[11] De Rosa V, La Cava A, Matarese G. Metabolic pressure and the breach of immunological self-tolerance[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(11):1190-1196.

[12] Tsoukalas D, Fragoulakis V, Sarandi E, et al. Targeted metabolomic analysis of serum fatty acids for the prediction of autoimmune diseases[J]. *Front Mol Biosci*, 2019, 6:120.

[13] Zhang Q, Yin X, Wang H, et al. Fecal metabolomics and potential biomarkers for systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:976.

[14] Zhou C, Jia H, Liu Y, et al. Metabolism of glycerophospholipid, bile acid and retinol is correlated with the early outcomes of autoimmune hepatitis[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(5):1574-1585.

[15] Pang Z, Wang G, Ran N, et al. Inhibitory effect of methotrexate on rheumatoid arthritis inflammation and comprehensive metabolomics analysis using ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time of flight-mass spectrometry(UPLC-Q/TOF-MS). [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10):2894.

[16] 胡金波, 谷恒存, 丁志山, 等. 系统性红斑狼疮小鼠的血清代谢组学研究[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(4):1092-1097.

- [17] Rezaei R, Tahmasebi S, Atashzar MR, et al. Glycolysis and autoimmune diseases: a growing relationship[J]. *Biochem(Mosc)Suppl Ser A Membr Cell Biol*, 2020, 14(2): 91-106.
- [18] Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9(1): 147-156.
- [19] Liu J, Fu J, Jia Y, et al. Serum metabolomic patterns in patients with autoimmune thyroid disease [J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(1): 82-96.
- [20] Song J, Shan Z, Mao J, et al. Serum polyamine metabolic profile in autoimmune thyroid disease patients [J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2019, 90(5): 727-736.
- [21] Al-Majdoub M, Lantz M, Spégel P. Treatment of Swedish patients with Graves' hyperthyroidism is associated with changes in acylcarnitine levels[J]. *Thyroid*, 2017, 27(9): 1109-1117.
- [22] Chng CL, Lim AY, Tan HC, et al. Physiological and metabolic changes during the transition from hyperthyroidism to euthyroidism in Graves' disease[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1422-1430.
- [23] Vitales-Noyola M, Ramos-Levi AM, Martínez-Hernández R, et al. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders [J]. *Endocrine*, 2017, 57(3): 409-417.
- [24] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' Orbitopathy [J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5(1): 9-26.
- [25] Ji DY, Park SH, Park SJ, et al. Comparative assessment of Graves' disease and main extrathyroidal manifestation, Graves' ophthalmopathy, by non-targeted metabolite profiling of blood and orbital tissue [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9262.
- [26] Byeon SK, Park SH, Lee JC, et al. Lipidomic differentiation of Graves' ophthalmopathy in plasma and urine from Graves' disease patients [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2018, 410(27): 7121-7133.
- [27] Ma T, Tan C, Zhang H, et al. Bridging the gap between traditional Chinese medicine and systems biology: the connection of Cold Syndrome and NEI network [J]. *Mol Biosyst*, 2010, 6(4): 613-619.
- [28] 吕尚, 杨世林, 饶毅, 等. 代谢组学及其相关技术在中药研发领域的应用进展 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(21): 4182-4191.
- [29] 苏红娜, 张爱华, 孙晖, 等. 中医方证代谢组学研究进展及其应用 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(8): 1279-1286.

(收稿日期: 2020-11-18)