

# 脂质组学策略在脑病相关领域的应用进展

程彩奕, 庞汉青, 杨华, 李萍\*

(中国药科大学中药学院, 江苏 南京 210009)

**[摘要]** 脂质组学是一门借用现代化分析技术研究疾病发生与治疗等状态下脂质水平的新兴学科, 可用于识别脂质代谢途径、构建病理生理学脂质代谢网络、挖掘临床诊断标志物并监测疾病进程。大脑是生命活动中枢, 也是脂质含量最高的器官, 脂质代谢异常可诱发多种脑部疾病, 脂质组学的应用为脑病的早期诊断、早期干预提供了思路。综述脂质组学在卒中、神经退行性疾病、脑外伤、脑癌等脑病中的应用及新进展, 旨在为疾病的预防及治疗提供参考依据。

**[关键词]** 脂质组学; 脑病; 卒中; 神经退行性疾病; 脑外伤; 临床诊断

**[中图分类号]** R963

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2018) 12-0929-09

## Application Progress of Lipidomics Strategy in Brain Diseases

CHENG Caiyi, PANG Hanqing, YANG Hua, LI Ping

(School of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** Lipidomics is an emerging discipline that uses modern analytical techniques to study lipid levels during disease development and treatment. It could be used to identify the pathways of lipid metabolism, build the network of lipid metabolism under normal or disease conditions, discover diagnostic biomarkers and monitor disease progression. Brain, the center system of organism, is the organ with the highest content of lipids. Disordered lipid metabolism could trigger a variety of brain diseases. Thus, comprehensive lipid profiling provides insight into the prevention and early diagnosis of encephalopathy. This paper focused on the recent advances and applications of lipidomics for brain diseases such as stroke, neurodegenerative disease, brain trauma, and brain tumor, aiming to provide reference for disease prevention and treatment.

**[Key words]** lipidomics; encephalopathy; stroke; neurodegenerative disease; brain trauma; clinical diagnosis

脂质的结构单元为酮乙基或异戊二烯, 具有亲水和亲脂双重特性<sup>[1]</sup>, 在细胞功能中起重要作用, 如为生命代谢过程提供能量, 组成生物膜并建立适当的疏水环境, 与蛋白共同形成离子通道、信号传导通道, 除此之外, 还可以作为信号传导的第二信使。脂质是脑的重要组成部分, 占脑干重的40%~75%, 在髓鞘中更是高达80%, 其分布以胆固醇(CH)居多, 其他依次为糖脂(GL)、磷脂(PL)和鞘磷脂(SM)<sup>[2]</sup>。大脑为生命体感观、语言、认知、记忆、运动协调的中心, 信息化处理枢纽, 脂质是维系其正常运转的必要调节剂。

脑病是指脑器质损害, 以卒中、神经退行性疾病、脑癌、脑外伤为代表, 病发率和致死致残率均位于非传染性疾病前列, 病因错综复杂, 且难以控制, 给临床预防及治疗带来了巨大挑战。脂质组学专注于对脂质的全面识别和量化, 可用于直接观察大脑的脂质代谢紊乱, 从而深入了解大脑功能、探索中枢失调的机制。脂质组学在脑病研究中的应用也为病因排查、早期诊断、精准

治疗提供了机会, 增加了治愈成功的概率。本文将综述脂质组学近年在主要脑病的诊疗及病理机制研究成果。

### 1 脂质组学研究概况

自2003年脂质组学的概念被提出以来<sup>[3]</sup>, 截至2018年12月, 近15年来Web of Science数据库脂质组学相关研究论文数量, 整体呈线性增长模式(见图1)。脂质组学分析的流程包括样品收集与前处理、数据采集与处理、差异性化合物的识别鉴定。建立稳定的质谱分析方法是脂质组学研究的技术核心, 目前主要的分析策略有薄层色谱-质谱联用法(TLC-MS)、气相色谱-质谱联用法(GC-MS)、鸟枪法(shotgun)、液相色谱-质谱联用法(LC-MS)、质谱成像法(MSI)和离子淌度质谱法(IMMS)。LC-MS具有灵敏度高、峰容量大、检测范围广的优势, 在脂质组学研究中应用最为广泛, 其液相部分又可分为正相色谱(NPLC)、亲水亲和色谱(HILIC)、反相色谱(RPLC), 由NPLC/HILIC-RPLC构成的二维色谱既能根据极性基团分离各脂类亚型, 又能根据脂肪酸链的长度和不饱和度导致的疏水性差异分离不同化合物, 是脂质轮廓分析的重要工具<sup>[4]</sup>。相比LC-MS, MSI的优势在于无需样品前处理过程,

**接受日期:** 2018-09-15

**\*通讯作者:** 李萍, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 中药药效物质与作用机制研究;

**Tel:** 025-83271379; **E-mail:** liping2004@126.com

并且可以实现病灶定位分析。MSI 定位原理是将分子量信息转化为可视化图像, 通过含量和种类变化趋势判断器官损伤部位及损伤程度<sup>[5]</sup>。根据离子源构造不同, MSI 可分为基质辅助激光解析电离质谱 (MALDI-MS)、解析电喷雾电离质谱 (DESI-MS) 以及二次离子质谱 (SIMS)。IMMS 在其他质谱仪的基础上增设了离子淌度装置, 它的应用解决了内源性的脂质分子分离的困扰, 也提高了化合物鉴定的准确度, 在脂质组学中的研究已取得突破性的进展<sup>[6]</sup>。

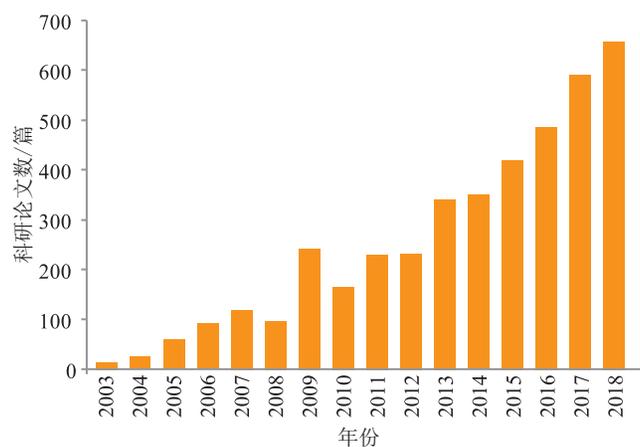


图 1 近年来脂质组学科研论文数量变化趋势

Figure 1 The number of scientific articles published in the field of lipidomics in recent years

化合物的鉴定是脂质组学研究的难点, 具有代表性的数据库有 LIPID MAPS 和 Lipid Bank, 这些共享资源已成为脂质鉴定的重要参考依据。但数据库并不能提供所有化合物的结构信息, 这需要开发更多的鉴定方法。因此, 科研工作人员对此作出了探索性的尝试。例如, 在 2013 年科学家联合推出了 Lipid Blast 软件<sup>[7]</sup>, 依据某类脂质中已知成员的化学结构信息, 推测具有相似结构的其他可能成员, 并与已知成员的串联质谱数据相关联, 快速建立所有成员的 MS/MS 谱图。2017 年, 太平洋西北国家实验室依据 LC-MS/MS 开发了脂质鉴定软件 LIQUID<sup>[8]</sup>, 该数据库涵盖 21 200 个脂质分子, 可进行快速数据查找, 并提供可视化光谱图形, 并根据疾病、物种、特定环境系统给出评分。近期, *Nature Methods* 发布了高通量脂质分析工具——脂质数据分析器, 该方法可克服不同光谱数据的差异, 灵活利用碎片特征进行脂质自动化识别, 并检测出 100 余种新型化合物<sup>[9]</sup>。毫无疑问, 这些新型鉴定方法为深度解读脂质密码在生命中的意义拓宽了视野。

脂质组学作为代谢组学的分支学科, 通过脂质的

动态变化传递生物信息, 帮助研究者发现潜在的生物标志物, 了解疾病病理学, 监测药物在药理学、毒理学和转化医学中的反应, 并深度解译脂类疾病的机制。脂质代谢紊乱与多种脑部疾病相关, 据此, 多项研究表明脂质组学已成为脑病诊疗与机制研究的新工具。例如, Stevens 教授综合应用拉曼光谱法、DESI-MS 以及免疫荧光成像法监测多发性硬化症患者髓鞘再生过程中脂质痕迹变化, 确保再生的髓鞘磷脂成分、含量与正常髓鞘达到一致, 为评价多发性硬化症的治疗效果提供了新策略<sup>[10]</sup>。诸如此类的应用为进一步推进脑病领域研究并获得更多的革命性成果开辟了新视角。

## 2 脂质组学在脑病中的应用

所谓“牵一发而动全身”, 脑组织结构精密且功能复杂, 脑是多种高危疾病的好发部位, 脑部病变可能严重危害患者身心健康。以脂质组学为切入点, 合理选择靶标分析法或非靶标分析法, 全方位探索脂质信息, 将为脑病的临床治疗奠定基础。

### 2.1 卒中

卒中是全球范围内第二大致死原因, 在中国已越居第一位, 每年约有 130 万例病人死亡, 而且呈不断上升趋势, 男性相对女性发病率要高<sup>[11]</sup>。卒中分为缺血性卒中和出血性卒中, 大动脉粥样硬化性卒中占有缺血性卒中的 60%, 且颈动脉粥样硬化与脑缺血存在正向线性关系<sup>[12]</sup>, 故而也是研究的重点。

越来越多的研究证实, 脂质介质具有促炎与抗炎的双重作用, 这种作用与卒中的损伤程度密切相关 (见图 2)。因此, 靶向脂质组学更利于观察脂质的微妙变化。Yang 等<sup>[13]</sup>用 LC-MS 技术建立背景消除校正曲线法并测定大鼠大脑中动脉阻塞模型中脂质介质变化时发现, 前列腺素 (PG)、大麻素、油酰乙醇胺、花生四烯酸 (AA)、二十二碳六烯酸 (DHA) 相比于正常大鼠均增加。另有研究发现, 在糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块样品中, 2-花生四烯溶血磷脂酰胆碱累积量显著增加, 同时促进了其代谢产物类花生四烯酸、2-花生四烯酸溶血磷脂酸、2-花生四烯酸甘油等信号分子的生成<sup>[14]</sup>。花生四烯酸是强活性致炎因子, 无论是在卒中患者脑内或是在颈动脉斑块中, 既通过 5/12/15 脂氧合酶 (5/12/15-LOX) 代谢, 生成白三烯 (LT)、12/15 二十碳四烯酸 (12/15-HETE), 又可通过 2-环氧化酶 (COX-2) 生成前列腺素, 进一步扩大炎症效应<sup>[15-16]</sup>,

从而增加血管的通透性, 破坏细胞膜结构, 但使用 5-脂氧合酶抑制剂可有效减轻患者损伤程度<sup>[17]</sup>。DHA 是另一重要脂质介质, 与 AA 代谢存在竞争关系, 并产生具有更强生物学效应的代谢产物。如用 DHA-白蛋白复合体治疗缺血再灌注损伤大鼠, 神经功能评分改善程度接近 50%, 核磁共振影像显示梗死体积分别减少

超过 60%, 而 DHA 活性产物生物活性代谢物如消退素 (RvD)、神经保护素 (NPD) 合成呈数倍上调<sup>[18-19]</sup>。奥切斯纳心脏和血管研究所 Bazan 以颈动脉狭窄超过 80% 的病人血浆中脂质介质作为分析对象, 结果显示 AA:RvD1 (准确率大于 84%) 与 AA:DHA (准确率大于 86%) 可作为颈动脉斑块破裂的诊断依据<sup>[20]</sup>。

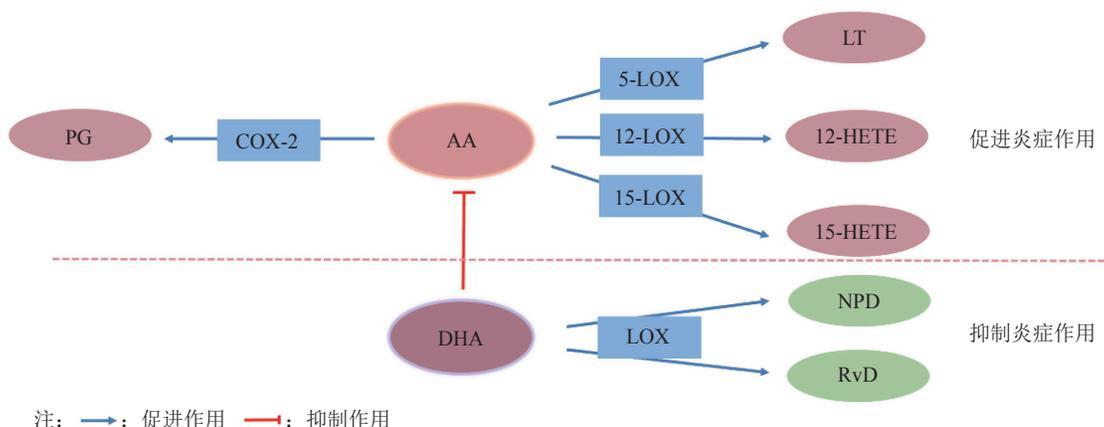


图 2 脂质介质及其在炎症中的作用

Figure 2 Lipid mediators and their roles in inflammation

此外, 血浆和脑组织中的脂质失调均可作为卒中的诊疗依据。Yang 等<sup>[21]</sup>基于前期正反相二维液相-质谱联用 (NP/RP 2D LC-MS) 分析方法, 从 35 个腔隙性梗死患者 (经计算机断层扫描或核磁共振成像确诊) 与 21 个正常人血浆临床样本中鉴定出 13 类差异性脂质, 包括葡糖神经酰胺 (GluCer)、游离脂肪酸 (FFA)、三酰甘油 (TG) 等。在这些脂类中, 诊断价值最大的为 GluCer (38:2)、磷脂酰乙醇胺 (PE) (35:2)、FFA (16:1) 与 TG (56:5), 在验证实验中, 灵敏度及专一性均大于 90%, 准确率接近 95% (GluCer、PE、FFA 等括号中冒号前后分别表示脂质携带的脂肪酸碳链长度及不饱和度, 后文以此类推)。Wang 等<sup>[22]</sup>运用 MALDI-MS 技术, 并用原位脱盐法消除样品阳离子干扰, 数据分析结果发现脑缺血大鼠皮层区域中含饱和脂肪酸 (SFA) 或单一不饱和脂肪酸 (MUFA) 链的磷脂酰胆碱 (PC), 如 PC (16:0/18:0) 均呈上升趋势, PC (16:0/18:1)、PC (16:0/20:4)、PC (16:0/22:6) 持续下降 (斜线表示连接的不同的脂肪酸链, 后文以此类推), 但溶血磷脂酰胆碱 (LPC) (16:0)、LPC (18:1)、LPC (18:0) 相应地增加, 与之类似的是在 SM (18:0) 高峰期区离子强度下降, 但相一致的是神经酰胺 (CER) (18:0) 上升。橄榄是一种天然抗氧化剂, 研究表明, 橄榄叶提取物或橄榄油可回调缺

血性卒中小鼠脑组织中磷脂酰胆碱代谢异常, 整体提高胆固醇酯 (ChE)、游离 CH、TG 的水平, 降低神经酰胺的体内毒性<sup>[23-24]</sup>。而近年来提出的常压高浓度氧预处理疗法被指可用于治疗脑缺血, 在相关的脑组织脂质组学研究结果显示, 其同样可逆转大部分脂类异常代谢水平<sup>[25]</sup>。

综上所述, AA 及其代谢产物是卒中炎症反应的重要诱因。同时, PL 与 SM 的降解可能是大脑出现损伤的预兆, 其分解产物尤其是神经酰胺会加速细胞凋亡进程, 这为卒中患者的对因治疗奠定了物质基础。

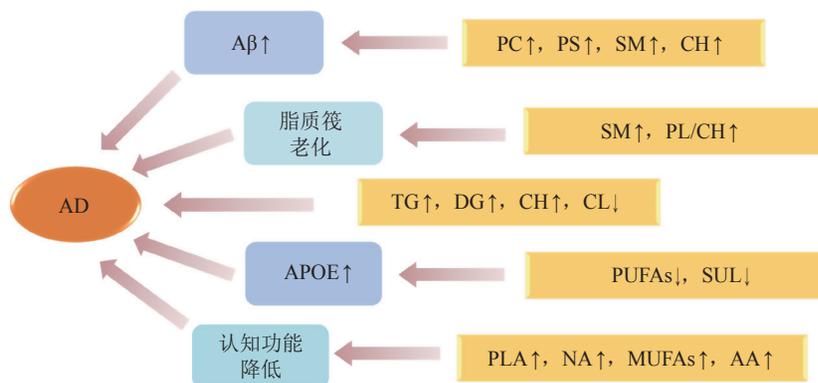
## 2.2 神经退行性疾病

### 2.2.1 阿尔茨海默病

痴呆为威胁老年人身体健康的第四大杀手, 阿尔茨海默病 (AD) 是最常见的痴呆类型。据 2015 年世界阿尔茨海默病报告<sup>[26]</sup>, 中国患有痴呆人数约为 950 万, 全球约为 4 600 万, 整体痴呆患病率为 4.7%, 预计到 2050 年, 痴呆人数将超过 1.3 亿, 这无疑将加重医疗负担。到目前为止, AD 确诊患者的平均剩余寿命为 7 年, 只有不到 3% 的患者会超过 14 年, AD 的预防与诊疗格外迫切。脂质组学已成为攻坚克难的出口之一, 相关研究与其他脑病相比更深更广。部分研究已较为全面总结了不同类脂质变化对 AD 病变过程中不同环节的影响, 可以直观地反映脂质与 AD 的关联 (见图 3)。

由 $\beta$ 淀粉样蛋白( $A\beta$ )引起的大脑淀粉样病变可能是AD的元凶。Ayciriex等<sup>[27]</sup>体外模拟 $A\beta$ 形成微环境,发现包括PE、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰肌醇(PI)、PC和CH在内的11类53种脂质与 $A\beta$ 生成关键酶 $\gamma$ 分泌酶呈正相关,以PC(18:1/18:1)、PS(18:0/18:1)和SM(d18:1/16:0)等含油酸、软脂酸脂类最为明显。

脂质筏老化也会加重淀粉样蛋白负担,脂质分析结果显示,老年化的野生型小鼠大脑皮层脂质筏内CH、ChE降低,含SFA的SM、PL/CH比率增加;这种依赖于年龄的变化在双转基因*APP/PS1*小鼠内更加显著,并且其他类脂类如硫苷糖、多不饱和脂肪酸(PUFA)也受到了影响<sup>[28]</sup>。



注: PL/CH: PL与CH的含量比值; CL: 心磷脂; PLA: 棕榈烯酸; NA: 神经酸

图3 脂质变化影响AD病理进程的示意图

Figure 3 Schematic diagram of the influence of lipid changes on AD pathologic process

载脂蛋白E(APOE)等位基因*APOE4*占据AD基因风险因素的95%,使AD患病风险增加2~3倍,并且在AD中出现的概率接近60%<sup>[29]</sup>。已有研究表明,携带*APOE4*基因会限制PUFA在脑内的分布,从而降低了PUFA对提升认知功能的获益,这为AD的发病机制提供了依据<sup>[30]</sup>。另有研究报道,含*APOE4*的AD患者血浆内AA/DHA-PL偏低,且AA/DHA-PL、*APOE4*基因状态、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 可共同预测AD,准确率达到91%<sup>[31]</sup>。*APOE4*基因与硫苷脂(SUL)的转运也有关联。研究发现,*APOE4*阳性AD小鼠大脑皮层和小脑中SUL减少,并且这种减少程度随小鼠年龄的增加而增加<sup>[32]</sup>。另有研究认为,*APOE4*是通过增加体内27-羟化CH的水平使得淀粉样蛋白前体(APP)分泌增加,进而导致 $A\beta$ 沉积<sup>[33]</sup>。

脂肪酸在脑生理学和认知能力衰退方面的研究颇为广泛。Snigdha等<sup>[34]</sup>认为降低患有AD的犬脑内棕榈烯酸水平和减饱和指数(即MUFA和SFA的比值,为硬脂酰辅酶A脱氢酶活性指标)有利于提高认知能力,证实模型组的额叶皮质中自由棕榈烯酸(PLA)和神经酸(NA)的水平升高,减饱和指数同样上调。另外一项研究显示,在AD患者的额叶皮质、颞叶皮质和海马区中,可检测到高水平MUFA和二十碳三烯酸;进一步的研究表明,减饱和指数表现出与认知功能强烈的负

相关,相关指数为-0.80<sup>[35]</sup>。Iuliano等<sup>[36]</sup>对复杂脂肪酸与AD的关系进行了分析,结果显示,与健康人(HC)相比,轻度认知功能障碍(MCI)和AD患者血浆内的AA、芥酸和十八碳烯酸偏高,蜡酸和亚油酸的水平偏低,尤其是从HC到MCI,再到AD患者,亚油酸水平依次降低,二十碳三烯酸依次升高。

AD患者脑内脂质组学分析结果的整体趋势表现为CH积累,溶血磷脂、血小板活化因子、单酰甘油、二酰甘油(DG)合成增加,髓磷脂、髓糖脂、烷酰基磷脂、心磷脂(CL)分解增加,3-不饱和脂肪酸(3-UFA)入脑减少<sup>[37-42]</sup>。研究人员发现,AD死亡患者的大脑室管膜下区中有中性脂肪滴积累,质谱分析证实脂肪沉积的主要成分为富含油酸的TG;且动物实验显示,给予油酸合成抑制剂治疗可提高大脑干细胞活力,佐证了脂质积累是导致干细胞失活、AD形成的病理因素之一<sup>[43]</sup>。AD同样也会加速脂质紊乱,如 $A\beta$ 导致的PC(O-16:0/2:0)在神经细胞积累并对磷脂酶D重新定位,阻断TOR信号传导通路和神经酰胺代谢,使PI在质膜分布异常<sup>[44]</sup>。

脂质组学是发现AD预测诊断标志物的有效途径。Wood等<sup>[45]</sup>利用目标脂质组学分析方法区分MCI与晚期AD(LOAD)患者,2个人群队列研究中心综合结果显示2类病人血浆中DG增多,缩醛磷脂酰胆碱

减少, 但只有 DG 可区分 MCI 与 LOAD, 相对健康人群, MCI 组 DG 含量增长 25%~30%, 而 LOAD 组增长 40%~45%。同样, ChE 类也可作为 AD 诊断标志物, ChE (32:0)、ChE (34:0)、ChE (34:6)、ChE (32:4)、ChE (33:6)、ChE (40:4) 共同诊断专一性大于 80%<sup>[46]</sup>。在一项追踪实验中, 从 53 位 MCI 病人血浆中筛选出 PC (36:6)、PC (38:0)、PC (40:6)、LPC (18:2)、肉毒碱等在内的 10 个预测标志物, 并在 3 年后验证其准确率超过 90%<sup>[47]</sup>。

综上所述, AD 发病潜伏期可长达 20 年之久, 以上研究揭示 PC、ChE、DG 等生物标志物对 AD 的早期临床诊断可能具有重要意义, 后续工作有望基于此找到高灵敏度、高精度的诊断标志物。另外, 综合脂质组学在 AD 中的应用, 适当补充 PUFA 尤其是 DHA 可减小大脑淀粉样病变, 提高大脑认知能力, 预防 AD 发生。

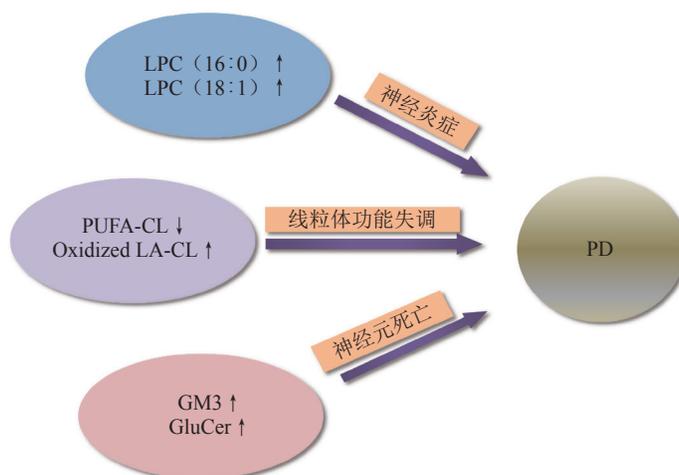
### 2.2.2 帕金森病

帕金森病 (PD) 由黑质体神经元退化引起, 当超过 50%~80% 神经元死亡时病人才表现出四肢震颤、麻痹等症状。因而, 早期确认神经元变化以避免疾病恶化是非常重要的。加拿大卡尔顿大学学者将多巴胺注入 SD 大鼠背侧纹状体模拟早期 PD 损伤, 并收集相应的黑质体用于质谱分析; 在这项研究中, 共识别出 115

个脂质分子化合物, 大多数 PC 与 LPC 被显著抑制, 只有具有神经炎症的脂质信号分子 LPC (16:0)、LPC (18:1) 上调接近 1 倍<sup>[48]</sup>。

推进 PD 进程的另一关键是 *GBA1* 基因突变, 这可直接导致神经节苷脂分解受阻。Chan 等<sup>[49]</sup>绘制了来自纽约哥伦比亚大学医学研究中心 150 个先天性 PD 患者和 100 个正常人血浆脂质图谱, 并使用逻辑回归模型分析每种脂类, 发现 GM3 (神经节苷脂的一种) 与 GluCer 在 PD 患者血浆内偏高, 提示了 *GBA1* 基因编码的葡糖脑苷脂酶是 PD 的风险因素。另外一项研究与之结论完全一致, 并经特征曲线分析后确认 GM3 (d18:1/20:0)、GM3 (d18:1/22:1) 等 22 种神经节苷脂为 PD 血浆诊断标志物<sup>[50]</sup>。近期研究发现, 线粒体功能失调与神经元死亡有不可分割的联系, 该结果表明, 与其他类 PL 不同, 随着病情的恶化, 含 PUFA 的 CL 被氧化增多, 种类逐渐减少, 而这种 PUFA 以亚油酸 (LA) 为主<sup>[51]</sup>。

综上, 神经炎症、线粒体功能失调和神经元死亡与 PD 的发生发展密切相关, 如图 4 所示, 多种脂质参与了这些环节继而影响 PD 的病理进程, 以上研究为深入理解 PD 进程和机制提供了参考依据。



注: PUFA-CL: 含PUFA的CL; Oxidized LA-CL: 被氧化的含LA的CL

图 4 脂质变化影响PD病理进程的示意图

Figure 4 Schematic diagram of the influence of lipid changes on PD pathologic process

### 2.3 其他脑病

随着脂质组学应用的推广, 该学科已被应用于多数脑病的研究。脑癌非严格意义上的脑病, 但脑癌起源于神经细胞, 并伴有癫痫、视神经减退等症状, 已位列中国男性常见肿瘤前十<sup>[52]</sup>。脑癌难根除, 易复发,

以脂质组学作为辅助工具是治疗手段之一。脑癌治疗与脂质调节已有多方面的报道, 如 p53 治疗有利于促进神经胶质瘤细胞凋亡, 这种治疗方式与调节长链神经节苷脂、SUL、二羟基磷脂、PI、PS、PG、PE 在肿瘤细胞中的含量有关<sup>[53]</sup>, 当辅以 SN-38 化疗后, 这种

调节作用更为显著<sup>[54]</sup>。Song 等<sup>[55]</sup>在筛选小干扰 RNA (siRNA) 靶向治疗脑肿瘤时, 意外发现对抗肿瘤干细胞样细胞 (CSLC) 的 siRNA 在于减少 CH 和 UFA 的合成; 同时 CSLC 的脂质剖析结果显示, MUFA 含量相对其他细胞偏高, 这种目标疗法阻断了其他脂质的合成, 并可选择性地抑制 CSLC 扩增。

胶质母细胞瘤的另外一种疗法是将骨髓间充质干细胞 (BM-hMSC) 迁移至瘤细胞作为抗肿瘤制剂或治疗载体。在这项治疗中, 科研人员结合 MALDI-MS 与 ESI-MS/MS, 探测到胶质瘤边缘的高浓度磷脂酸 (PA)、DG 等会限制 BM-hMSC 成功迁移至病变区域, PA (36:2)、DG (40:6) 和 DHA 制约能力最强, 这说明脂质环境也是影响疗效的关键, 消除这种干扰或者减少肿瘤细胞扩增所需脂质原料均可能是提高治疗效率的手段<sup>[56]</sup>。

Bayir 研究团队认为急性脑损伤与脂质过氧化密切相关, 借助 2D-LC-MS 脂质组学方法分析自由落体式脑损伤模型中大鼠脑皮层脂质变化过程结果显示: 脑损伤 3 h 后, 只出现单一性的 CL 氧化, 由正常状态的 10 种氧化 CL 增加到 166 种, 非氧化状态的 CL 由 178 种下降到 99 种; 而损伤 24 h 后 PS 出现过氧化, PC 与 PE 轻度被氧化<sup>[57-58]</sup>。因此, 作者猜想 CL 过氧化是引发其他 PL 氧化进而导致细胞凋亡、机体氧化应激反应的元凶。Crawford 领导的课题组研究成果与上述脂质过氧化理论相辅相成, 在脑损伤小鼠血浆、皮层和小脑中 PC、PE、ePE 均减少, 以损伤 3 个月后变化最为明显; 值得一提的是, PC 与 PE 中的 PUFA, 尤其是 DHA/AA 在受损伤动物的皮层、海马、血浆中的比例明显下降, 这表明 DHA 对于维持神经功能、PL 在脑组织中的正常水平有重要意义, 也反映了 DHA 是急性和慢性创伤性脑损伤的病理研究的重要部分<sup>[59-62]</sup>。

脂质组学也可以用来阐述海湾战争综合征 (GWI) 的病变机制。研究发现, 脑中 PC、SM 总量及不饱和度增加、CL 减少, 血浆中短链酰基肉碱增加、中长链酰基肉碱减少均可能与参战士兵后期出现记忆衰退、

精神抑郁或焦虑等症状相关<sup>[63-65]</sup>。唯一不足的是, GWI 病因尚不明朗, 且无法考察, 这一瓶颈限制了更深层次的研究。

### 3 结语

脂质组学的兴起为脑病的研究提供了全新的手段和思路。脂质组学不仅是一种诊断工具, 它还可能强有力地洞察脑病的危险因素和病理机制。

到目前为止, 虽然脂质组学取得了一些可观的成果, 但是脂质组学的深入研究以及临床应用仍然面临一些挑战, 主要包括: 1) 脂质的研究仅专注一些高峰化合物, 需要更灵敏的分析工具与分析方法消除基质影响, 探索低峰度脂质的作用, 完善全面脂质图谱的应用价值; 2) 脂质代谢标志物缺乏专一性, 同一组标志物可能与多种疾病都存在关联, 应进一步在大量的人群队列研究中验证考察, 而非局限于实验室内部的推断; 3) 目前, 针对脑病的脂质组学研究多集中于标志物的筛选, 如何将标志物与疾病相联系, 阐明它们在疾病中的作用, 发挥它们在病因排查、机制研究、无创诊断、多靶点治疗、术后预后中的作用仍有更大的研究潜力。

未来的脂质组学需要规范合理的纵向实验设计, 将基因、环境、生活质量纳入考察因素, 追踪疾病进程中的脂质变化, 建立个性化的脂质图谱。同时在大数据背景之下, 依赖于云计算技术、数学建模进行脂质组学研究可大大提高效率。同时, 脂质组学的发展应以临床应用为导向, 配合多种分析技术与分子生物学研究方法, 结合临床实验与动物实验结果, 联系患者疾病表型与机体内在实质变化, 缩小基础研究成果与临床治疗的差异, 最终实现以脂质变化为枢纽的交叉探究。值得一提的是, 分析仪器精密复杂, 操作繁琐耗时, 如何以快速简便的方式应用于临床诊断仍需要更多的摸索。可以相信, 随着实验方案和技术的不完善, 脂质组学将在脑部甚至其他疾病的研究中取得实质性进展, 为患者带来福音。

### [ 参考文献 ]

- [1] Fahy E, Cotter D, Sud M, *et al.* Lipid classification, structures and tools [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1811(11): 637-647.
- [2] Gonzalez-Riano C, Garcia A, Barbas C. Metabolomics studies in brain tissue: a review [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 130(2016): 141-168.
- [3] Lagarde M, G elo en A, Record M, *et al.* Lipidomics is emerging [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1634(3): 61.
- [4] Wang S, Zhou L, Wang Z, *et al.* Simultaneous metabolomics and lipidomics analysis based on novel heart-cutting two-dimensional liquid

- chromatography-mass spectrometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2017, 966: 34-40.
- [5] Wu Z, Shon J C, Liu K H. Mass spectrometry-based lipidomics and its application to biomedical research [J]. *J Lifestyle Med*, 2014, 4(1): 17-33.
- [6] Paglia G, Kliman M, Claude E, *et al.* Applications of ion-mobility mass spectrometry for lipid analysis [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(17): 4995-5007.
- [7] Kind T, Liu K H, Lee D Y, *et al.* LipidBlast in silico tandem mass spectrometry database for lipid identification [J]. *Nat Methods*, 2013, 10(8): 755-758.
- [8] Kyle J E, Crowell K L, Casey C P, *et al.* LIQUID: an open source software for identifying lipids in LC-MS/MS-based lipidomics data [J]. *Bioinformatics*, 2017, 33(11): 1744-1746.
- [9] Hartler J, Triebel A, Ziegl A, *et al.* Deciphering lipid structures based on platform-independent decision rules [J]. *Nat Methods*, 2017, 14(12): 1171-1174.
- [10] Bergholt M S, Serio A, McKenzie J S, *et al.* Correlated heterospectral lipidomics for biomolecular profiling of remyelination in multiple sclerosis [J]. *ACS Cent Sci*, 2018, 4(1): 39-51.
- [11] Wang Z, Hu S, Sang S, *et al.* Age-Period-Cohort analysis of stroke mortality in China: data from the global burden of disease study 2013 [J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 271-275.
- [12] 刘梅, 张娜. 探究缺血性脑血管病与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *中外医疗*, 2015, 25(63): 32-33.
- [13] Yang Y, Zhong Q, Mo C, *et al.* Determination of endogenous inflammation-related lipid mediators in ischemic stroke rats using background subtracting calibration curves by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409(28): 6537-6547.
- [14] Ménégaut L, Masson D, Abello N, *et al.* Specific enrichment of 2-arachidonoyl-lysophosphatidylcholine in carotid atheroma plaque from type 2 diabetic patients [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 339-347.
- [15] Gertow K, Nobili E, Folkersen L, *et al.* 12-and 15-lipoxygenases in human carotid atherosclerotic lesions: associations with cerebrovascular symptoms [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(2): 411-416.
- [16] Liu H Q, Zhang X Y, Edfeldt K, *et al.* NOD2-mediated innate immune signaling regulates the eicosanoids in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(9): 2193-2201.
- [17] Hijioka M, Anan J, Ishibashi H, *et al.* Inhibition of leukotriene B4 action mitigates intracerebral hemorrhage-associated pathological events in mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 360(3): 399-408.
- [18] Eady T N, Khoutorova L, Obenaus A, *et al.* Docosahexaenoic acid complexed to albumin provides neuroprotection after experimental stroke in aged rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 62(2014): 1-7.
- [19] Belayev L, Marcheselli V L, Khoutorova L, *et al.* Docosahexaenoic acid complexed to albumin elicits high-grade ischemic neuroprotection [J]. *Stroke*, 2005, 36(1): 118-123.
- [20] Bazan H A, Lu Y, Jun B, *et al.* Circulating inflammation-resolving lipid mediators RvD1 and DHA are decreased in patients with acutely symptomatic carotid disease [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2017, 125: 43-47.
- [21] Yang L, Lv P, Ai W, *et al.* Lipidomic analysis of plasma in patients with lacunar infarction using normal-phase/reversed-phase two-dimensional liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409(12): 3211-3222.
- [22] Wang H Y, Wu H W, Tsai P J, *et al.* MALDI-mass spectrometry imaging of desalted rat brain sections reveals ischemia-mediated changes of lipids [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 404(1): 113-124.
- [23] Rabiei Z, Bigdeli M R, Rasouljan B, *et al.* The neuroprotection effect of pretreatment with olive leaf extract on brain lipidomics in rat stroke model [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(10): 940-946.
- [24] Rabiei Z, Bigdeli M R, Rasouljan B, *et al.* Neuroprotection of dietary virgin olive oil on brain lipidomics during stroke [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(3): 231-237.
- [25] Faezi M, Bigdeli M R, Mirzajani F, *et al.* Normobaric hyperoxia preconditioning induces changes in the brain lipidome [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2015, 12(4): 353-362.
- [26] Realdon O, Rossetto F, Nalin M, *et al.* Technology-enhanced multi-domain at home continuum of care program with respect to usual care for people with cognitive impairment: the Ability-Telerehabilitation study protocol for a randomized controlled trial [J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 425-433.
- [27] Ayciriex S, Gerber H, Osuna G M, *et al.* The lipidome associated with the  $\gamma$ -secretase complex is required for its integrity and activity [J]. *Biochem J*, 2016, 473(3): 321-334.
- [28] Fabelo N, Martín V, Marín R, *et al.* Evidence for premature lipid raft aging in APP/PS1 double-transgenic mice, a model of familial Alzheimer disease [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71(10): 868-881.
- [29] Crean S, Ward A, Mercaldi C J, *et al.* Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 prevalence in Alzheimer's disease patients varies across global populations: a

- systematic literature review and meta-analysis [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 31(1): 20-30.
- [30] Vandal M, Alata W, Tremblay C, *et al.* Reduction in DHA transport to the brain of mice expressing human APOE4 compared to APOE2 [J]. *J Neurochem*, 2014, 129(3): 516-526.
- [31] Abdullah L, Evans J E, Emmerich T, *et al.* APOE  $\epsilon$ 4 specific imbalance of arachidonic acid and docosahexaenoic acid in serum phospholipids identifies individuals with preclinical Mild Cognitive Impairment/Alzheimer's Disease [J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(3): 964-985.
- [32] Cheng H, Zhou Y, Holtzman D M, *et al.* Apolipoprotein E mediates sulfatide depletion in animal models of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(7): 1188-1196.
- [33] Gamba P, Testa G, Sottero B, *et al.* The link between altered cholesterol metabolism and Alzheimer's disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1259(1): 54-64.
- [34] Snigdha S, Astarita G, Piomelli D, *et al.* Effects of diet and behavioral enrichment on free fatty acids in the aged canine brain [J]. *Neuroscience*, 2012, 202: 326-333.
- [35] Astarita G, Jung K M, Vasilevko V, *et al.* Elevated stearoyl-CoA desaturase in brains of patients with Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e24777. Doi:10.1371/journal.pone.0024777.
- [36] Iuliano L, Pacelli A, Ciacciarelli M, *et al.* Plasma fatty acid lipidomics in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(3): 545-553.
- [37] Maroof N, Ravipati S, Pardon M C, *et al.* Reductions in endocannabinoid levels and enhanced coupling of cannabinoid receptors in the striatum are accompanied by cognitive impairments in the APP<sup>sw</sup>/PS1<sup>E9</sup> mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(1): 227-245.
- [38] Monteiro-Cardoso V F, Oliveira M M, Melo T, *et al.* Cardiolipin profile changes are associated to the early synaptic mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(4): 1375-1392.
- [39] Klosinski L P, Yao J, Yin F, *et al.* White matter lipids as a ketogenic fuel supply in aging female brain: implications for Alzheimer's disease [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(12): 1888-1904.
- [40] Cheng H, Wang M, Li J L, *et al.* Specific changes of sulfatide levels in individuals with pre-clinical Alzheimer's disease: an early event in disease pathogenesis [J]. *J Neurochem*, 2013, 127(6): 733-738.
- [41] Wood P L, Medicherla S, Sheikh N, *et al.* Targeted lipidomics of frontal cortex and plasma diacylglycerols (DAG) in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: validation of DAG accumulation early in the pathophysiology of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(2): 537-546.
- [42] Ayciriex S, Djelti F, Alves S, *et al.* Neuronal cholesterol accumulation induced by Cyp46a1 down-regulation in mouse hippocampus disrupts brain lipid homeostasis [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10(2017): 211-226.
- [43] Hamilton L K, Dufresne M, Joppé S E, *et al.* Aberrant lipid metabolism in the forebrain niche suppresses adult neural stem cell proliferation in an animal model of Alzheimer's disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(4): 397-411.
- [44] Kennedy M A, Gable K, Niewola-Staszewska K, *et al.* A neurotoxic glycerophosphocholine impacts PtdIns-4, 5-bisphosphate and TORC2 signaling by altering ceramide biosynthesis in yeast [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(1): e1004010. Doi:10.1371/journal.pgen.1004010.
- [45] Wood P L, Locke V A, Herling P, *et al.* Targeted lipidomics distinguishes patient subgroups in mild cognitive impairment (MCI) and late onset Alzheimer's disease (LOAD) [J]. *BBA Clin*, 2015, 5: 25-28.
- [46] Proitsi P, Kim M, Whiley L, *et al.* Plasma lipidomics analysis finds long chain cholesteryl esters to be associated with Alzheimer's disease [J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5: e494. Doi:10.1038/tp.2014.127.
- [47] Mapstone M, Cheema A K, Fiandaca M S, *et al.* Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults [J]. *Nat Med*, 2014, 20(4): 415-418.
- [48] Farmer K, Smith C A, Hayley S, *et al.* Major alterations of phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine lipids in the substantia nigra using an early stage model of Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 18865-18877.
- [49] Chan R B, Perotte A J, Zhou B, *et al.* Elevated GM3 plasma concentration in idiopathic Parkinson's disease: a lipidomic analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172348. Doi:10.1371/journal.pone.0172348.
- [50] Zhang J, Zhang X, Wang L, *et al.* High performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) based quantitative lipidomics study of ganglioside-NANA-3 plasma to establish its association with Parkinson's disease patients [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5345-5353.
- [51] Tyurina Y Y, Polimova A M, Maciel E, *et al.* LC/MS analysis of cardiolipins in substantia nigra and plasma of rotenone-treated rats: implication for mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Free Radic Res*, 2015, 49(5): 681-691.
- [52] Chen W, Zheng R, Baade P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J].

- CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [53] He H, Conrad C A, Nilsson C L, *et al.* Method for lipidomic analysis: p53 expression modulation of sulfatide, ganglioside, and phospholipid composition of U87 MG glioblastoma cells [J]. *Anal Chem*, 2007, 79(22): 8423-8430.
- [54] Görke R, Meyer-Bäse A, Wagner D, *et al.* Determining and interpreting correlations in lipidomic networks found in glioblastoma cells [J]. *BMC Syst Biol*, 2010, 4: 126-140.
- [55] Song M, Lee H, Nam M H, *et al.* Loss-of-function screens of druggable targetome against cancer stem-like cells [J]. *FASEB J*, 2016, 31(2): 625-635.
- [56] Wildburger N C, Wood P L, Gumin J, *et al.* ESI-MS/MS and MALDI-IMS localization reveal alterations in phosphatidic acid, diacylglycerol, and DHA in glioma stem cell xenografts [J]. *J Proteome Res*, 2015, 14(6): 2511-2519.
- [57] Ji J, Kline A E, Amoscato A, *et al.* Lipidomics identifies cardiolipin oxidation as a mitochondrial target for redox therapy of brain injury [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(10): 1407-1413.
- [58] Bayir H, Tyurin V A, Tyurina Y Y, *et al.* Selective early cardiolipin peroxidation after traumatic brain injury: an oxidative lipidomics analysis [J]. *Ann Neurol*, 2007, 62(2): 154-169.
- [59] Emmerich T, Abdullah L, Crynen G, *et al.* Plasma lipidomic profiling in a military population of mTBI and PTSD with APOE  $\epsilon$ 4 dependent effect [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(14): 1331-1348.
- [60] Tzekov R, Dawson C, Orlando M, *et al.* Sub-chronic neuropathological and biochemical changes in mouse visual system after repetitive mild traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153608. Doi:10.1371/journal.pone.0153608.
- [61] Emmerich T, Abdullah L, Ojo J, *et al.* Mild TBI results in a long-term decrease in circulating phospholipids in a mouse model of injury [J]. *Neuromolecular Med*, 2017, 19(1): 122-135.
- [62] Abdullah L, Evans J E, Ferguson S, *et al.* Lipidomic analyses identify injury-specific phospholipid changes 3 mo after traumatic brain injury [J]. *FASEB J*, 2014, 28(12): 5311-5321.
- [63] Abdullah L, Evans J E, Montague H, *et al.* Chronic elevation of phosphocholine containing lipids in mice exposed to Gulf War agents pyridostigmine bromide and permethrin [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2013, 40: 74-84.
- [64] Abdullah L, Evans J E, Bishop A, *et al.* Lipidomic profiling of phosphocholine containing brain lipids in mice with sensorimotor deficits and anxiety-like features after exposure to Gulf War agents [J]. *Neuromolecular Med*, 2012, 14(4): 349-361.
- [65] Abdullah L, Evans J E, Joshi U, *et al.* Translational potential of long-term decreases in mitochondrial lipids in a mouse model of Gulf War Illness [J]. *Toxicology*, 2016, 372: 22-33.



**【专家介绍】**李萍：博士，教授，博士研究生导师，国家自然科学基金委创新研究群体学术带头人、国家杰出青年基金获得者、教育部长江学者特聘教授。现任天然药物活性组分与药效国家重点实验室主任。兼任国家药典委员会委员、美国USP-HMC东亚专家组成员、世界中医药联合会中药分析委员会副主任委员等职。

长期从事中药活性成分群发现与质量评价研究。主要研究领域包括：中药活性成分（群）发现新理论、新方法研究；中药质量评价新方法研究；中药创新药物研究等。所在团队已在*Natural Product Reports*、*Trends Analytical Chemistry*、*Green Chemistry*、*Chemical Communication*、*Journal of Chromatography A*等本领域国际期刊发表SCI论文300余篇。获授权发明专利20余项。获得国家科技进步二等奖、教育部自然科学一等奖等奖励。主编十一五、十二五普通高等教育本科国家级规划教材《生药学》、《中药分析学》等教材以及《现代生药学》、《中华人民共和国药典》配套的《中华人民共和国药典中药材显微鉴别彩色图鉴》等著作。