

代谢组学技术在职业卫生研究领域中的应用现况

代静¹, 彭方达¹, 王焕强², 丁春光¹

1. 国家卫生健康委职业安全卫生研究中心, 北京 102308

2. 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050

摘要:

代谢组学是后基因组时代新兴的组学技术, 是通过定性定量分析生物体受影响或干扰后(如特定的基因变异或环境变化后)其代谢谱的变化, 来研究整体的生物过程及其代谢特征。职业卫生是研究职业场所工作环境或条件对职业从业者健康状况可能产生的影响的一门学科。应用代谢组学技术能够考察职业人群在职业环境暴露后代谢物的整体变化, 从代谢物的角度阐明职业环境对机体健康产生的影响, 这为职业卫生研究提供了新的思路。目前, 在职业卫生领域化学毒物及物理因素暴露方面已开展了一些代谢组学技术的应用研究, 但是文献相对较少。本文对代谢组学及其技术进行了简要介绍, 综述了代谢组学技术在职业场所化学毒物如有机溶剂、高分子化合物、农药、金属及物理因素暴露研究中的应用。相较于一般人群, 职业人群在职业暴露环境下内源性代谢物产生了明显变化, 可能会引起机体代谢紊乱, 诱发潜在的健康风险。本文还分析了当前代谢组学技术在职业卫生领域应用中存在的局限性, 并对代谢组学技术在职业卫生领域的应用前景进行了展望。

关键词: 代谢组学; 职业卫生; 代谢物

A review on application of metabolomic approaches in occupational health research DAI Jing¹, PENG Fang-da¹, WANG Huan-qiang², DING Chun-guang¹ (1.National Center for Occupational Safety and Health, NHC, Beijing 102308, China; 2.National Institute of Occupational Health and Poison Control, China CDC, Beijing 100050, China)

Abstract:

Metabolomics is an emerging omics technology in the post-gene era. It studies the whole biological processes and their metabolic characteristics through qualitative and quantitative analyses on the metabolic spectrum changes of organisms after being affected or disturbed (such as specific genetic mutation or environmental changing). Occupational health is a subject to study the possible influences of workplace environment or working conditions on the health of working population. Metabolomic technology can investigate the overall changes of metabolites of workers exposed to occupational environment, and clarify the health impacts of occupational environment from the perspective of metabolites, providing a new way of thinking for the research of occupational health. Researchers of occupational health have applied metabolomic approaches in studies about exposure to chemicals and physical factors, but available literatures are limited. The paper briefly introduced metabolomics and its technology, and reviewed the application of metabolomics in the studies of exposure to chemical toxicants such as organic solvents, polymer compounds, pesticides, metals, and physical factors in workplace environment. The results showed that the endogenous metabolites of occupational populations changed significantly compared with the general population, which may cause metabolic disorder and induce potential health risks. Besides, the paper analyzed the limitations of current application of metabolomics, and predicted its application prospect in occupational health.

Keywords: metabolomics; occupational health; metabolite

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20102

基金项目

国家安全生产监督管理局关键技术项目(2017005); 国家卫生健康委职业安全卫生研究中心自管项目(2019009)

作者简介

代静(1995—), 女, 硕士, 实习研究员;
E-mail: daijing1995@163.com

通信作者

丁春光, E-mail: 13466322180@163.com

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-03-11

录用日期 2020-05-21

文章编号 2095-9982(2020)07-0719-08

中图分类号 R135

文献标志码 A

引用

代静, 彭方达, 王焕强, 等. 代谢组学技术在职业卫生研究领域中的应用现况[J]. 环境与职业医学, 2020, 37(7): 719-726.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20102

Funding

This study was funded.

Correspondence to

DING Chun-guang, E-mail: 13466322180@163.com

Competing interests None declared

Received 2020-03-11

Accepted 2020-05-21

To cite

DAI Jing, PENG Fang-da, WANG Huan-qiang, et al. A review on application of metabolomic approaches in occupational health research[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(7): 719-726.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20102

近年来, 随着我国经济的转型升级, 新的职业病危害因素不断出现, 同时传统职业病危害所造成的问题日益积累扩大, 使得社会对职业病防治工作的关注也越来越高。在职业活动中, 劳动者长期暴露于职业环境中, 可能会引起机体的一系列生理生化改变, 造成潜在的健康危害, 甚至引发职业病。代谢组学

作为系统生物学的重要分支和后基因组时代的产物,其研究对象是生物体内基因表达的终端产物^[1],因此可以灵敏地捕捉到因长期接触职业环境而引起的体内代谢物整体、动态的变化,获得特征性的代谢谱,进而能够帮助寻找生物标志物,进一步深入了解目前已知的代谢途径,甚至发现新的代谢途径。目前代谢组学已广泛应用于医学、药学、食品学、环境学、植物学等多个领域^[2-6],但在职业卫生领域中应用的相关文献较少,相关研究还处于初期阶段。本文对近年来采用代谢组学技术在职业卫生领域的研究及应用进行综述,旨在推动代谢组学技术在职业卫生领域的应用,并为相关科学研究工作提供参考。

1 代谢组学简介

1.1 代谢组学基本概述

代谢组学是继基因组学、转录组学、蛋白质组学后新发展起来的一门学科,最早于1999年由帝国理工大学Nicholson研究团队提出^[7],认为代谢组学是通过考察生物体系受刺激或扰动后代谢产物的变化或其随时间的变化,来研究生物体系代谢途径的一种技术,这种看法是基于整体的、动态的认识。随后Fiehn^[8]对此概念提出了一种新的看法,认为代谢组学中对低分子代谢物的定性和定量研究是在静止状态中进行的。这两种看法虽有不同,但在实际应用中也存在重叠相似之处,现在已不作特别的区分^[9]。近年来代谢组学被用于研究细胞或有机体在整体范围内的代谢活动和状态,其主要的研究对象包括内源性和外源性的小分子物质,即生物系统中化学反应的产物和底物^[10]。

代谢组学包括非靶向代谢组学和靶向代谢组学。非靶向代谢组学是对从样品中提取的代谢物进行整体的评估,研究对象没有针对性,可以揭示系统内新的或非预期的变化。它的优点是提供了一种无偏的方法检验来自多个途径的代谢物之间的互连关系。但是由于代谢物数据库中仍有大量未注释的代谢物,并且影响代谢物提取的因素众多,还没有可能同时获得所有的代谢物类别。靶向代谢组学的研究对象已知,是对预先确定的代谢物进行有针对性的分析,通过建立已知代谢物浓度范围内的标准曲线,获得准确的定量。靶向代谢组学可对非靶向代谢组学分析鉴定出的代谢物进行定量分析,得到代谢物的准确浓度^[11]。

代谢组学的研究过程主要包括生物样品的采集、

样本前处理、进样测定、数据采集、数据预处理和统计分析等。近年来分析技术的进步极大地促进了人们从生物样本中获取数据的能力;同时生物信息、统计软件方面的创新使数据的统计更加快速和准确,能够对代谢组学研究中产生的大量复杂数据进行处理,这些技术的不断进步促使代谢组学的研究得到进一步的发展。

1.2 代谢组学相关技术

1.2.1 样本分离技术 常用的样本分离方法有气相色谱法(gas chromatography, GC)、液相色谱法(liquid chromatography, LC)或毛细管电泳法(capillary electrophoresis, CE)等,其中,GC和LC在代谢组学研究中应用更广,通常与质谱法(mass spectrometry, MS)或核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)联用,以提高检测技术的灵敏度。GC对小分子化合物保留好,色谱分辨率、灵敏度高,但是只能对其中的挥发性组分进行分析,而且对固定相、代谢物及其衍生物的热稳定性要求高,这些都限制了GC对大量代谢物的分析。与GC相比,LC的灵敏度和分离度更高,且分析时间短,试剂用量少,对样本要求低,适用范围更广,在代谢组学研究与MS联用,只需要极少量的样品就可以同时快速测定数千种代谢物,全面分析代谢物的差异,便于潜在生物标志物的筛选^[12-13]。

1.2.2 样本分析技术 迄今为止,代谢组学研究的两个主要分析技术途径是MS和NMR技术。早期很多代谢组学研究都采用NMR技术^[14-15],它最大的优点是具有高通量指纹图谱,样品制备要求低,且具有无损的特点。NMR技术能鉴别质量相同的化合物,是确定未知化合物结构的主要手段。通过使用稳定同位素,可以用NMR技术来阐明动力学和代谢产物转化机制,进而探讨代谢途径的划分^[16]。但是由于NMR技术灵敏度低,检测动态范围窄,近年来,基于MS技术的代谢组学发展已经明显地超过了基于NMR技术的代谢组学。MS技术灵敏度高,选择性好,同时还具有高通量和高覆盖的优点^[17],可用于识别和量化特定类别的代谢物。此外,新兴的MS成像技术能够研究代谢物在空间上的变化,对生物体内的代谢物进行空间定位^[18],如Passarelli等^[19]利用三维二次离子质谱成像技术研究了单细胞水平上细胞内药物和代谢物的吸收情况。

随着代谢组学研究的不断深入,单一的分析技术已不能满足研究的需要,多种分析技术联合使用将成为趋势,从而保证对代谢物的研究更加全面、准确。

当前已有很多学者采用多种分析技术进行了代谢组学相关研究,如Hounoum等^[20]用NMR技术、GC-MS联用和液相色谱-高分辨质谱联用技术分析细胞内代谢物,实现了细胞代谢组的生物学分析。Diémé等^[21]用H-¹³C NMR和液相色谱-高分辨质谱技术对孤独症谱系障碍患者尿液中的代谢物进行研究,发现了可靠的生物标志物和表征该人群的代谢表型。

1.2.3 数据处理技术 代谢组学能够提供细胞或生物基质中小分子代谢物的整体变化,具有高通量的特点,但也带来了大量、多维的信息,因而需要特殊形式的数据分析技术。一旦代谢物得到可靠的定量,就可以使用多种单变量和多变量统计方法用于执行所需的研究分析^[22]。单变量方法是最常见的统计分析方法,方法的选择取决于特征分布的属性,如采用t检验和方差分析等^[23]。单变量分析方法简单,易于操作和使用,但是没有考虑到不同代谢物之间的相互作用。相较于单变量分析,多变量分析方法能够涉及到所有的代谢组学特征。多变量分析模式识别方法可以分为两种:非监督学习方法和有监督学习方法。非监督学习方法为检测与实验或生物变量相关的数据模式提供了有效的方法。在代谢组学中常用的非监督学习方法有主成分分析、簇类分析、自组织映射等^[22]。有监督学习方法用于建立类别间的数学模型,使各类样品间达到最大的分离,并利用建立的多参数模型对未知的样本进行预测^[24]。常用的有监督学习方法有偏最小二乘法-判别分析、正交偏最小二乘法-判别分析模型及支持向量机等。

2 代谢组学分析技术在职业卫生领域的应用

职业卫生学是以职业人群的作业环境为主要对象,研究职业场所工作环境或条件对职业从业者健康状况可能产生的影响的一门学科,其内容涵盖职业从业者接触的各种可能产生健康危害的作业环境,包括各种生产性毒物、粉尘、生物有害因素、不良气象条件和其他物理因素,职业性伤害,不良体位,作业组织安排和管理等^[25]。当前的研究方向主要集中在生产性毒物暴露对机体代谢产生的影响,也有少部分关于物理因素的代谢组学研究,下文将根据职业人群接触毒物的种类及物理因素进行分类,介绍代谢组学在职业卫生领域的应用。

2.1 有机溶剂暴露

有机溶剂常用作工业生产的原料以制备其他化学

产品,多易挥发,接触途径以吸入为主。蒋小云^[26]通过代谢组学分析获得与苯暴露及慢性苯中毒所致造血毒性相关的特异性血清代谢标志物及代谢通路,利用高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱(high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry, HPLC-QTOF-MS)技术,检测苯暴露职业人群及慢性苯中毒人群血清中小分子代谢物质的变化。对苯暴露组与健康对照组血清中代谢物进行差异分析,筛选出的13种代谢物可能是苯职业暴露潜在的生物标志物,涉及卟啉代谢、胆汁酸合成、脂肪酸 β -氧化、精氨酸和脯氨酸代谢通路。通过分析慢性苯中毒组与健康对照组血清中的差异代谢物,筛选出的9种代谢产物可能是慢性苯中毒潜在的生物标志物,这些代谢产物又与卟啉代谢、脂肪酸 β -氧化、精氨酸和脯氨酸代谢通路有关。Walker等^[27]用液相色谱-高分辨质谱技术对80名三氯乙烯接触者和95名对照者的血浆进行了非靶向代谢组学分析,鉴定了血浆中的三氯乙烯代谢物及其代谢变化,使用全代谢组关联研究模型确定三氯乙烯暴露产生的生物反应。三氯乙烯暴露会导致嘌呤分解代谢中断,减少含硫氨基酸和胆汁酸的生物合成。与三氯乙烯暴露相关代谢物有尿酸、谷氨酰胺、胱氨酸、甲基硫腺苷、牛磺酸及鹅去氧胆酸等,这些物质与三氯乙烯已知的毒性作用包括免疫抑制、肝毒性和肾毒性有关。Maniscalco等^[28]对挥发性有机化合物暴露浓度低于职业接触限值的工人进行了代谢组学研究,除挥发性有机化合物外,粉尘、苯酚、甲醛也均低于职业接触限值。研究者采集了20名从事碳涂层同步器工作的男性蓝领员工和10名男性白领员工的呼吸气冷凝物,基于NMR技术进行了非靶向代谢组学分析,结果表明暴露组和对照组有明显的差异,发现了脂肪酸(丙酸和3-羟基异丁酸减少,异己酸和羟基丁酸酯升高)、醇类物质(异丙醇、甲醇和1,2-丙二醇减少)和苯丙氨酸的改变可能会引起机体炎症反应,破坏肺内抗氧化剂-氧化剂的平衡,增加呼吸道疾病的风险。该项研究选择了无侵入性的生物样本,能够区分空气中含量极低的化学物质的接触人群和未接触人群。

2.2 高分子化合物及其聚合单体暴露

高分子化合物是由一种或几种单体经聚合或缩聚而成的化合物,在其生产的每个阶段,作业者均可接触到不同类型的毒物,其中原料、合成单体会

对人体的健康产生影响,可致急、慢性中毒,甚至引起职业性肿瘤^[25]。全氟及多氟烷基物质(per-and polyfluoroalkyl substances, PFASs)是一类持久性的有机污染物,严重危害人体的健康。Lu等^[29]采集了PFASs职业暴露与非职业暴露的两组人群样本,对两组人群中的6类PFASs含量进行了测定,并分别使用GC-MS和LC-MS方法筛选血浆样本中的小分子代谢物。质谱数据通过提取、校正、筛选后导入软件,最终经过数据库及标准品的鉴定,发现14个潜在生物标志物,其涉及的通路有:脂质代谢、氨基酸代谢、尿素循环、嘌呤代谢等,可能引起工人的氧化应激、脂肪酸 β -氧化障碍和肾损伤。Wang等^[30]对丙烯酰胺职业暴露人群的血清进行代谢组学分析,使用超高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱法(ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry, UPLC-QTOF-MS)测定了职业接触人群和非职业接触人群的血清代谢物,采用多变量分析方法,鉴定了潜在的差异代谢产物。该研究结果表明肝功能标志物含量在接触组中明显高于非接触组,可能影响肝脏代谢,进而改变血清生化标志物,同时接触组与非接触组受试者工作特征曲线分析表明,植物鞘氨醇、胆红素异构体和色氨酸可作为丙烯酰胺暴露的生物标志物。该研究团队同时也对丙烯酰胺长期低剂量暴露后研究对象的尿液进行了代谢组学研究^[31],最终发现了邻氨基苯甲酸、4-苯基丁酸-O-硫酸盐和甲酰精氨酸是丙烯酰胺暴露的重要标志物,揭示了长期暴露于低浓度丙烯酰胺后引起的工人体内重要的相关代谢变化与神经系统损伤有关。也有研究对氯乙烯暴露的人群进行了代谢组学分析^[32],分别对17名氯乙烯暴露工人和27名未暴露的健康志愿者的血浆样本作前处理后采用GC-MS和LC-MS分析,确定了613种代谢物;与对照组相比,氯乙烯暴露组增加了189种代谢物,同时减少了94种代谢物;随机森林分析结果表明可根据代谢物特征区分暴露组和对照组,准确度达到94%;氯乙烯暴露与长链脂肪酸(包括花生四烯酸)和必需脂肪酸(包括亚油酸)增加有关,受职业暴露影响的最典型途径包括tRNA装载,核苷酸降解,氨基酸合成/降解和尿素循环;血浆脂质和氨基酸代谢物有明显改变。

2.3 金属

金属广泛应用于各种工业,长期接触会在某些器官或组织内蓄积,引起毒性反应,给工人的身体健

康造成潜在危害^[33]。Baker等^[34]用代谢组学技术识别职业人群锰暴露的生物标志物,分别对锰暴露者($n=20$)、未暴露者($n=17$)换班后的尿液样本进行了代谢组学分析。结果发现15种代谢物在暴露与未暴露训练集之间差异有统计学意义,其中9种代谢物在暴露和未暴露的验证集之间仍然存在差异,将暴露组按剂量进一步划分为“低暴露”和“高暴露”时,有8种代谢物表现出明显的剂量-效应关系。此项研究区分了职业人群中的锰接触状态,但是研究样本量较少,且没有鉴定代谢物并解释这些标志物的生物学相关性及锰神经毒性的机制。台湾的一项研究^[35]采用¹H-NMR法对焊接工人代谢组学进行了表征,研究对象选自台湾船厂35名男性焊工(暴露组)和16名男性办公人员(对照组),分别收集了他们的尿液和血液样本,对样本进行了代谢组学分析并测定了炎症标志物。烟尘颗粒评估结果显示焊工暴露于不同浓度的铬、镍和锰颗粒。而尿中代谢物的多因素统计分析显示,焊工体内的甘氨酸、牛磺酸、甜菜碱、丝氨酸、S-磺基半胱氨酸、马尿酸、葡萄糖酸、肌酐和丙酮水平较高,肌酸水平较低。在已鉴定的代谢物中,焊工中较高水平的甘氨酸、牛磺酸和甜菜碱可能在调节炎症和氧化组织损伤过程中起一定作用。也有研究对职业暴露于铅、砷、镉的工人血清进行了代谢组学分析^[36],用¹H-NMR法研究了重金属接触组和对照组血清中代谢谱的变化,对重金属接触人群的代谢谱分析结果表明,脂质组分(极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白)、不饱和脂质和氨基酸的水平发生变化,表明脂质和氨基酸代谢受到干扰。这一方法能够确定环境/职业浓度产生毒性反应的中间生物标志物,为接触低剂量铅、镉和砷的冶炼厂工人的生物监测奠定基础。

2.4 农药

农药在我国的使用非常广泛,有大量从事生产、运输、保存、使用的职业接触人群,不同农药的毒性相差悬殊,可引起人体急性中毒和长期接触后的不良健康效应^[37]。二氯二苯二氯乙烯[1, 1-dichloro-2, 2-bis(p-chlorophenyl) ethylene, p, p'-DDE]和六氯苯(hexachlorobenzene, HCB)是有内分泌干扰特性的有机氯农药,Salihovic等^[38]调查了来自瑞典的1016名参与者血清中的p, p'-DDE和HCB暴露与整体代谢谱之间的关系,采用GC-MS测定了HCB和p, p'-DDE的含量,采用UPLC-QTOF-MS测定了代谢物水平。研究发现p, p'-DDE和HCB的体内循环水平和一组与脂质

相关的代谢产物有关, 这些代谢产物参与了细胞信号传递、能量调节和膜构成, 包括脂肪酸和不同类别的甘油磷脂。2, 3, 7, 8-四氯二苯并-对-二噁英 (2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD) 是目前所有已知化合物中毒性最强的二噁英单体, 是燃烧和各种工业生产如杀虫剂、除草剂、木材防腐剂等产品制造过程中的副产物。有学者对一组 TCDD 接触工人进行了代谢组学研究, 以更好地了解 TCDD 对健康的影响。该研究在两个氯苯氧基除草剂制造厂选取了 81 名暴露工人和 60 名未暴露工人, 并对其血清中的 TCDD 浓度进行了测定; 使用 UPLC-QTOF-MS 检测血清代谢物, 采用线性回归模型、偏最小二乘回归和基于回归的贝叶斯变量选择方法对差异表达的代谢产物进行鉴定。分析结果显示, TCDD 水平没有明显的代谢紊乱, TCDD 暴露不会导致血清代谢物的明显扰动^[39]。但另一项关于 TCDD 职业暴露的研究却得出了相反的结果, 这项研究的实验对象是 20 世纪 60 年代后期除草剂厂 TCDD 急性中毒的工人, 实验采用 UPLC-QTOF-MS 对暴露组 ($n=11$) 和健康对照组 ($n=11$) 的尿液样本进行了测定, 结果发现两组人群类固醇相关的代谢物、胆汁酸存在差异, 这些结果支持了二噁英长期中毒导致肝脏损伤和氧化应激的假说^[40]。Ch 等^[41]对接触农药的 51 名印度男性农民唾液和尿液进行了代谢组学研究, 使用的农药主要包括有机磷 (洛芬)、拟除虫菊酯 (氯氰菊酯)、有机氯 (硫丹)、咪唑磷 (基尔多)、三唑磷 (基尔硫磷) 和二硝基苯胺 (戊二甲基苯胺)。采用 GC-MS 检测并获得尿液和唾液样本的代谢谱。结果显示, 暴露人群唾液和尿液样本中存在差异, 尿中 13 种代谢物和唾液中 16 种代谢物被鉴定为农药接触特有的差异代谢物。差异代谢物途径分析表明, 在农药接触人群中, 氨基酸代谢、能量代谢 (糖酵解和三羧酸循环) 和谷胱甘肽代谢 (氧化应激) 受到影响。

2.5 物理因素

QTc 间期是按心率校正的 QT 间期, 是反映心脏去极化和复极作用的指标。QTc 间期延长反映了心脏复极延迟和心电异常。Campagna 等^[42]使用 ¹H-NMR 方法研究了轮班工人心电图的 QTc 间期与血浆代谢状况之间的关系, 对 32 名男性轮班工人的社会人口学资料、心电图 QTc 间期及血浆代谢谱进行了多因素回归分析, 发现 QTc 间期值、体重指数、血糖、乳酸水平与 QTc 间期呈正相关, 焦谷氨酸和 3-羟基丁酸水平与 QTc 间期呈负相关, 该项研究能够用于识别轮班工人

早期受到影响或易感的标志物, 提供了临床、代谢特征与 QTc 间期值之间联系的证据。Tranfo 等^[43]对职业性高压暴露进行了靶向代谢组学和非靶向代谢组学研究, 对 6 名潜水员在干燥和潮湿的条件下分别进行了 2 次高压空气暴露实验的监测。在暴露前后每隔一段时间收集尿液样本, 测定 8-氧-7, 8-二氢鸟嘌呤、8-氧-7, 8-二氢鸟苷和 8-氧-7, 8-二氢-2'-脱氧鸟苷含量, 同时采用 NMR 技术对相同的样本进行非靶向代谢组学分析。结果表明在水下高压暴露期间观察到尿液中的次黄嘌呤增加, 这与之前测定的 8-氧-7, 8-二氢鸟苷和 8-氧-7, 8-二氢-2'-脱氧鸟苷趋势一致, 证实了高压暴露与氧化应激之间的联系。还有研究利用代谢组学技术研究手传振动暴露工人血液样本中的低分子有机生物标志物^[44], 该研究收集 38 名金属工人工作前后的血样, 用气相色谱-飞行时间串联质谱法 (gas chromatography coupled with time-of-flight tandem mass spectrometry, GC-TOF-MS) 进行分析, 采用正交偏最小二乘判别分析模型验证代谢谱的差异。结果显示: 22 名研究参与者报告的血管症状被判断为与振动有关。振动暴露前后, 有振动暴露者与无振动暴露者的代谢谱明显不同; 鉴定出的代谢产物包括氨基酸 (精氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸和赖氨酸)、 β -D-葡萄糖、4-脱氧吡哆醇等。

除以上物理因素外, 也有不少关于电离辐射的代谢组学研究。这些研究多是体外实验或动物实验, 可以确定不同剂量、不同时间辐射暴露的生物标志物, 用于评估意外辐射事件的暴露情况。Pannkuk 等^[45]用 GC-TOF-MS 对暴露在辐射中的非人类灵长类动物恒河猴的尿液和血清中代谢物的变化进行检测, 恒河猴接受 2、4、6、7、10 Gy 的全身辐射, 7 d 后采集尿液和血清。研究结果显示, 尿液中部分三羧酸循环中间体受到干扰, 可能引起能量代谢改变 (如糖酵解和脂肪酸 β 氧化) 和线粒体功能障碍。在血清中鉴定出了部分氨基酸及其衍生物, 提示三羧酸循环或组织损伤的底物可能减少。在此基础上, Pannkuk 等^[46]还研究了在 4 Gy 全身辐射后恒河猴不同时间 (1~60 d) 代谢组学的变化, 通过非靶向代谢组学技术鉴别出了 8 种化合物, 涉及蛋白质代谢、脂肪酸 β 氧化、DNA 碱基脱氨基以及能量代谢途径; 通过靶向代谢组学研究识别出具有较高特异性和灵敏度的标志物: 尿液中的肉碱和乙酰肉碱, 血清中的牛磺酸、肉毒碱和次黄嘌呤。Hu 等^[47]研究了人体皮肤组织对低剂量电离辐射的代谢组学

响应,使用全层皮肤组织模型和基于GC-MS的代谢组学分析,检查了暴露于3、10、200 cGy X射线后3个时间点(3、24、48 h)的代谢扰动,结果显示与200 cGy的高剂量相比,在暴露于低剂量(3、10 cGy)照射48 h后检测到变化显著的代谢物,提示DNA/RNA损伤和修复、脂质和能量代谢途径受到干扰。Sun等^[48]应用毛细管电泳-飞行时间质谱法测定小鼠的血液细胞,以识别潜在的辐射生物标志物。小鼠暴露于X射线后血液细胞100种代谢物的水平被显著改变,最终鉴定出2-氨基丁酸、2-脱氧胞苷和胆碱可作为潜在的辐射暴露标志物,并使用逐步回归建立了辐射剂量预测组,用于估计意外辐射事件期间的暴露剂量。

3 讨论与展望

综合以上文献,代谢组学分析技术在有机溶剂、高分子化合物、农药、金属以及物理因素暴露方面已有一些应用研究。现有的研究思路多采用非靶向代谢组学分析,通过比较暴露组和对照组的代谢组学数据,筛选组间差异化合物并对其进行鉴定,进一步在此基础上对差异化合物进行相关代谢通路分析。研究结果显示:相较于正常人群,职业人群在职业暴露环境下内源性代谢物产生了明显变化,可能会引起机体代谢紊乱,诱发职业人群潜在的健康风险。

目前代谢组学分析技术在职业卫生领域的研究已得到了初步发展,但很多应用研究由于缺乏系统的设计,还存在一些问题:(1)研究纳入的样本数量较少,并缺乏对样本数量是否满足实验需求的讨论;(2)研究大多止步于非靶向代谢组学研究,对可能的生物标志物缺乏进一步验证,也缺乏与职业危害因素相互作用机制的研究;(3)部分研究探讨了潜在的生物标志物与暴露因素以及与已有标志物的相关性,但未评估性别、吸烟、饮酒等混杂因素对结果的影响;(4)已有的研究中研究者往往只考虑了单一危害因素对代谢的影响,在实际工作中大多同时存在噪声、辐射、其他生产性毒物等多种危害因素,多种因素对代谢产生的影响缺乏进一步探讨;(5)已有文献多集中于暴露与代谢的关系研究,对职业病诊断和发病机制的应用研究鲜有报道。

基于代谢组学研究职业环境和人体的关系具有很大的优势。代谢组学分析技术通过筛查职业接触人群体内的代谢物,能够完整地反映职业接触环境对机体内代谢物的种类及含量变化的影响,揭示出由职业

暴露而引起的代谢轮廓改变;通过寻找在职业环境暴露下的生物标志物,能够分析暴露因素在体内的代谢通路及毒性机制,进而反映职业人群的早期生物效应,预测职业危害因素的远期效应,全面、整体地评估职业环境对职业人群健康产生的影响。相信未来随着高通量分析技术的发展和生物信息学研究的深入,代谢组学分析技术将在识别、预防、治疗职业病方面发挥重要的作用。

参考文献

- [1] VLAANDEREN J, MOORE LE, SMITH MT, et al. Application of OMICS technologies in occupational and environmental health research; current status and projections [J]. *Occup Environ Med*, 2010, 67 (2): 136-143.
- [2] KOWALCZYK T, CIBOROWSKI M, KISLUK J, et al. Mass spectrometry based proteomics and metabolomics in personalized oncology [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866 (5): 165690.
- [3] ALBERGHINA L, PICCIALI G. From computational genomics to systems metabolomics for precision cancer medicine and drug discovery [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 151: 104479.
- [4] LÓPEZ-RUIZ R, ROMERO-GONZÁLEZ R, GARRIDO FRENICH A. Metabolomics approaches for the determination of multiple contaminants in food [J]. *Curr Opin Food Sci*, 2019, 28: 49-57.
- [5] SÁNCHEZ-SOBERÓN F, CUYKX M, SERRA N, et al. *In-vitro* metabolomics to evaluate toxicity of particulate matter under environmentally realistic conditions [J]. *Chemosphere*, 2018, 209: 137-146.
- [6] DE SOUZA LP, ALSEEKH S, NAAKE T, et al. Mass spectrometry-based untargeted plant metabolomics [J]. *Curr Protoc Plant Biol*, 2019, 4 (4): e20100.
- [7] NICHOLSON JK, LINDON JC, HOLMES E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [J]. *Xenobiotica*, 1999, 29 (11): 1181-1189.
- [8] FIEHN O. Metabolic networks of *Cucurbita maxima* phloem [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62 (6): 875-886.
- [9] LINDON JC, NICHOLSON JK, HOLMES E. The handbook of metabonomics and metabolomics [M]. Amsterdam: Elsevier, 2007.

- [10] LIU X, LOCASALE JW. Metabolomics : a primer [J] . Trends Biochem Sci, 2017, 42 (4) : 274-284.
- [11] JOHNSON CH, IVANISEVIC J, SIUZDAK G. Metabolomics : beyond biomarkers and towards mechanisms [J] . Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17 (7) : 451-459.
- [12] PATTI GJ, YANES O, SIUZDAK G. Metabolomics : the apogee of the omics trilogy [J] . Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13 (4) : 263-269.
- [13] ARETZ I, MEIERHOFER D. Advantages and pitfalls of mass spectrometry based metabolome profiling in systems biology [J] . Int J Mol Sci, 2016, 17 (5) : 632.
- [14] WISHART DS. Quantitative metabolomics using NMR [J] . TrAC Trends Anal Chem, 2008, 27 (3) : 228-237.
- [15] REO NV. NMR-based metabolomics [J] . Drug Chem Toxicol, 2002, 25 (4) : 375-382.
- [16] MARKLEY JL, BRÜSCHWEILER R, EDISON AS, et al. The future of NMR-based metabolomics [J] . Curr Opin Biotechnol, 2017, 43 : 34-40.
- [17] WANG Y, LIU S, HU Y, et al. Current state of the art of mass spectrometry-based metabolomics studies—a review focusing on wide coverage, high throughput and easy identification [J] . RSC Adv, 2015, 5 (96) : 78728-78737.
- [18] LI T, HE J, MAO X, et al. *In situ* biomarker discovery and label-free molecular histopathological diagnosis of lung cancer by ambient mass spectrometry imaging [J] . Sci Rep, 2015, 5 : 14089.
- [19] PASSARELLI MK, NEWMAN CF, MARSHALL PS, et al. Single-cell analysis : visualizing pharmaceutical and metabolite uptake in cells with label-free 3D mass spectrometry imaging [J] . Anal Chem, 2015, 87 (13) : 6696-6702.
- [20] HOUNOUM BM, BLASCO H, NADAL-DESBARATS L, et al. Analytical methodology for metabolomics study of adherent mammalian cells using NMR, GC-MS and LC-HRMS [J] . Anal Bioanal Chem, 2015, 407 (29) : 8861-8872.
- [21] DIÉMÉ B, MAVEL S, BLASCO H, et al. Metabolomics study of urine in autism spectrum disorders using a multiplatform analytical methodology [J] . J Proteome Res, 2015, 14 (12) : 5273-5282.
- [22] ALONSO A, MARSAL S, JULIÀ A. Analytical methods in untargeted metabolomics : state of the art in 2015 [J] . Front Bioeng Biotechnol, 2015, 3 : 23.
- [23] VINAIXA M, SAMINO S, SAEZ I, et al. A guideline to univariate statistical analysis for LC/MS-based untargeted metabolomics-derived data [J] . Metabolites, 2012, 2 (4) : 775-795.
- [24] 许国旺. 代谢组学 —— 方法与应用 [M] . 北京 : 科学出版社, 2008 : 12.
- [25] 孙贵范. 职业卫生与职业医学 [M] . 7版. 北京 : 人民卫生出版社, 2012 : 142-144.
- [26] 蒋小云. 苯职业暴露人群代谢组学及苯对 K562 细胞线粒体功能影响的研究 [D] . 南京 : 东南大学, 2017.
- [27] WALKER DI, UPPAL K, ZHANG L, et al. High-resolution metabolomics of occupational exposure to trichloroethylene [J] . Int J Epidemiol, 2016, 45 (5) : 1517-1527.
- [28] MANISCALCO M, PARIS D, MELCK D, et al. Biomonitoring of workers using nuclear magnetic resonance-based metabolomics of exhaled breath condensate : a pilot study [J] . Toxicol Lett, 2018, 298 : 4-12.
- [29] LU Y, GAO K, LI X, et al. Mass spectrometry-based metabolomics reveals occupational exposure to per- and polyfluoroalkyl substances relates to oxidative stress, fatty acid β -oxidation disorder, and kidney injury in a manufactory in China [J] . Environ Sci Technol, 2019, 53 (16) : 9800-9809.
- [30] WANG SY, YU CP, PAN YL, et al. Metabolomics analysis of serum from subjects after occupational exposure to acrylamide using UPLC-MS [J] . Mol Cell Endocrinol, 2017, 444 : 67-75.
- [31] WANG SY, HAN D, PAN YL, et al. A urinary metabolomic study from subjects after long-term occupational exposure to low concentration acrylamide using UPLC-QTOF/MS [J] . Arch Biochem Biophys, 2020, 681 : 108279.
- [32] GUARDIOLA JJ, BEIER JI, FALKNER KC, et al. Occupational exposures at a polyvinyl chloride production facility are associated with significant changes to the plasma metabolome [J] . Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 313 : 47-56.
- [33] HU H. Exposure to metals [J] . Prim Care : Clin Office Pract, 2000, 27 (4) : 983-996.
- [34] BAKER MG, SIMPSON CD, LIN YS, et al. The use of metabolomics to identify biological signatures of manganese exposure [J] . Ann Work Exp Health, 2017, 61 (4) : 406-415.
- [35] KUO CH, WANG KC, TIAN TF, et al. Metabolomic

- characterization of laborers exposed to welding fumes [J]. Chem Res Toxicol, 2012, 25 (3) : 676-686.
- [36] DUDKA I, KOSSOWSKA B, SENHADRI H, et al. Metabonomic analysis of serum of workers occupationally exposed to arsenic, cadmium and lead for biomarker research : a preliminary study [J]. Environ Int, 2014, 68 : 71-81.
- [37] MARONI M, COLOSIO C, FERIOLI A, et al. Biological monitoring of pesticide exposure : a review. Introduction [J]. Toxicology, 2000, 143 (1) : 1-118.
- [38] SALIHOVIC S, GANNA A, FALL T, et al. The metabolic fingerprint of p, p'-DDE and HCB exposure in humans [J]. Environ Int, 2016, 88 : 60-66.
- [39] SABERI HOSNIJEH F, PECHLIVANIS A, KEUN HC, et al. Serum metabolomic perturbations among workers exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) [J]. Environ Mol Mutagen, 2013, 54 (7) : 558-565.
- [40] JEANNERET F, BOCCARD J, BADOUD F, et al. Human urinary biomarkers of dioxin exposure : analysis by metabolomics and biologically driven data dimensionality reduction [J]. Toxicol Lett, 2014, 230 (2) : 234-243.
- [41] CH R, SINGH AK, PATHAK MK, et al. Saliva and urine metabolic profiling reveals altered amino acid and energy metabolism in male farmers exposed to pesticides in Madhya Pradesh State, India [J]. Chemosphere, 2019, 226 : 636-644.
- [42] CAMPAGNA M, LOCCI E, PIRAS R, et al. Metabolomic patterns associated to QTc interval in shiftworkers : an explorative analysis [J]. Biomarkers, 2016, 21 (7) : 607-613.
- [43] TRANFO G, MARCHETTI E, PIGINI D, et al. Targeted and untargeted metabolomics applied to occupational exposure to hyperbaric atmosphere [J]. Toxicol Lett, 2020, 328 : 28-34.
- [44] VIHLBORG P, GRAFF P, HAGENBJÖRK A, et al. Serum Metabolites in Hand-Arm Vibration Exposed Workers [EB/OL]. [2020-03-11]. https://journals.lww.com/jeom/Abstract/9000/Serum_Metabolites_in_Hand_Arm_Vibration_Exposed.98233.aspx.
- [45] PANNKUK EL, LAIAKIS EC, AUTHIER S, et al. Gas chromatography/mass spectrometry metabolomics of urine and serum from nonhuman primates exposed to ionizing radiation : impacts on the tricarboxylic acid cycle and protein metabolism [J]. J Proteome Res, 2017, 16 (5) : 2091-2100.
- [46] PANNKUK EL, LAIAKIS EC, GILL K, et al. Liquid Chromatography-mass spectrometry-based metabolomics of nonhuman primates after 4 Gy total body radiation exposure : global effects and targeted panels [J]. J Proteome Res, 2019, 18 (5) : 2260-2269.
- [47] HU ZP, KIM YM, SOWA MB, et al. Metabolomic response of human skin tissue to low dose ionizing radiation [J]. Mol Biosyst, 2012, 8 (7) : 1979-1986.
- [48] SUN L, INABA Y, KANZAKI N, et al. Identification of potential biomarkers of radiation exposure in blood cells by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (3) : 812.

(英文编辑：汪源；责任编辑：陈姣)