

大鼠鼠尾振动模型的代谢组学研究

梁芷珊¹, 杨虹雨¹, 丁春光², 陈子宇¹, 黄惠民¹, 胡秀文¹, 王军义¹, 魏诺言¹, 陈青松¹

1. 广东药科大学公共卫生学院, 广东 广州 510224

2. 国家卫生健康委职业安全卫生研究中心, 北京 102308

摘要:

[背景] 手臂振动综合征所涉及的相关代谢物及代谢途径尚未阐明。

[目的] 通过代谢组学方法研究局部振动对大鼠血清中内源性代谢物的影响, 并初步探讨内源性代谢物发挥作用的代谢通路, 为进一步研究手臂振动综合征的作用机制提供参考依据。

[方法] 选取 32 只 7~8 周龄的 SPF 级雄性 SD 大鼠, 平均体重为 (211.3 ± 11.1) g, 随机分为对照组 (Ctrl 组, 14 只)、7 d 振动组 (9 只, 连续接振 7 d)、14 d 振动组 (9 只, 连续接振 14 d)。每天振动 4 h, 振动频率为 125 Hz, 频率计加权加速度为 $4.9 \text{ m} \cdot \text{s}^{-2}$, 振动方向为线性垂直振荡, Ctrl 组除不接触振动外其他条件与振动组相同。接振完成后, 腹主动脉采血取血浆, 经代谢组学样品制备处理后, 通过超高效液相色谱串联飞行时间质谱联用方法分析大鼠血清代谢组的全局变化。采用主成分分析法 (PCA) 探究大鼠血清代谢轮廓变化, 利用正交偏最小二乘判别分析 (OPLS-DA) 筛选出差异性代谢物, 并结合在线数据库对差异性代谢物进行代谢通路富集分析。

[结果] PCA 分析显示, 与 Ctrl 组相比, 7 d 组、14 d 组大鼠血清代谢轮廓区分明显; 7 d 组和 14 d 组大鼠血清代谢轮廓部分重叠。OPLS-DA 分析显示各组间代谢存在差异, 解释能力 $R^2Y=0.914$, 预测能力 $Q^2=0.58$ 。通过 OPLS-DA 分析从 7 d 组和 14 d 组分别筛选出 26 种和 119 种差异性代谢物, 其中 7 d 组和 14 d 组间有 24 种共同差异性代谢物。代谢组学通路分析结果显示, 在 14 d 组中大鼠血清代谢变化主要与花生四烯酸代谢有关, 其中具有显著影响的代谢物为花生四烯酸、前列腺素 E_2 和前列腺素 D_2 。

[结论] 局部振动可影响大鼠体内正常代谢。振动 14 d 时中具有显著影响的代谢途径为花生四烯酸代谢, 花生四烯酸、前列腺素 E_2 和前列腺素 D_2 为具有显著影响的差异性代谢物。

关键词: 局部振动; 大鼠; 代谢组学; 花生四烯酸; 前列腺素 E_2 ; 前列腺素 D_2

Metabolomics study of rat tail vibration model LIANG Zhishan¹, YANG Hongyu¹, DING Chunguang², CHEN Ziyu¹, HUANG Huimin¹, HU Xiuwen¹, WANG Junyi¹, WEI Nuoyan¹, CHEN Qingsong¹ (1. School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510224, China; 2. National Center for Occupational Safety and Health, NHC, Beijing 102308, China)

Abstract:

[Background] The metabolites and metabolic pathways of hand-arm vibration syndrome have not yet been elucidated.

[Objective] To investigate the effect of local vibration on endogenous metabolites in rat serum by metabolomic analysis, to preliminarily explore the potential metabolic pathway of endogenous metabolites, so as to provide evidence for further research on the mechanism of hand-arm vibration syndrome.

[Methods] Thirty-two SPF male SD rats, (211.3 ± 11.1) g, 7~8 weeks of age, were selected and randomly divided into three groups: control group (14 rats, without vibration), 7 d vibration group (9 rats, continuously vibration for 7 d), and 14 d vibration group (9 rats, continuous vibration for 14 d). The vibration rats were vibrated every day for 4 h, the frequency weighted acceleration was $4.9 \text{ m} \cdot \text{s}^{-2}$, the vibration frequency was 125 Hz, and the vibration direction was one-way vertical vibration. The control group had the same conditions except not contacting vibration. After the vibration exposure, the blood samples taken from the abdominal aorta of rats were collected, and the changes of rat serum metabolome were analyzed by ultra-performance liquid



DOI 10.11836/JEOM22199

组稿专家

张忠彬(国家卫生健康委职业安全卫生研究中心), E-mail: zzb_sd@163.com

基金项目

广东省自然科学基金面上项目(2022A1515011357); 广州市科技计划项目(201904010222)

作者简介

梁芷珊(1997—), 女, 硕士生;
E-mail: 876249631@qq.com

通信作者

陈青松, E-mail: qingsongchen@aliyun.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2022-05-15

录用日期 2022-09-15

文章编号 2095-9982(2022)11-1231-06

中图分类号 R135

文献标志码 A

►引用

梁芷珊, 杨虹雨, 丁春光, 等. 大鼠鼠尾振动模型的代谢组学研究[J]. 环境与职业医学, 2022, 39(11): 1231-1236.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22199

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CHEN Qingsong, E-mail: qingsongchen@aliyun.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2022-05-15

Accepted 2022-09-15

► To cite

LIANG Zhishan, YANG Hongyu, DING Chunguang, et al. Metabolomics study of rat tail vibration model[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(11): 1231-1236.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22199

chromatography-tandem time-of-flight mass spectrometry. Principal components analysis (PCA) was used to explore changes in rat serum metabolic profile, and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA) was used to screen out differential metabolites. Combined with online databases, a metabolic pathway enrichment analysis of differential metabolites was performed.

[Results] The PCA analysis showed that compared with the control group, the rat serum metabolic profiles in the 7 d group and the 14 d group were clearly differentiated, and the rat serum metabolic profiles in the 7 d group and the 14 d group partially overlapped. The OPLS-DA analysis showed significant differences between groups. The main parameters were: model interpretation rate $R^2Y=0.914$, model predictive ability $Q^2=0.58$. The OPLS-DA analysis screened out 26 and 119 differential metabolites from the 7 d group and the 14 d group respectively, and there were 24 common differential metabolites between the 7 d group and the 14 d group. The metabolomic pathway analysis showed that local vibration-induced changes in rat serum metabolism were mainly related to arachidonic acid metabolism in the 14 d group, among which the metabolites with significant effects were arachidonic acid, prostaglandin E_2 , and prostaglandin D_2 .

[Conclusion] Local vibration could affect the normal metabolism in rats, and the metabolic pathway with significant influence is arachidonic acid metabolism after a 14 d exposure and the involved metabolites are arachidonic acid, prostaglandin E_2 , and prostaglandin D_2 .

Keywords: local vibration; rat; metabolomics; arachidonic acid; prostaglandin E_2 ; prostaglandin D_2

手臂振动综合征(hand-arm vibration syndrome, HAVS)是由于长期接触手传振动而引起的慢性、进行性疾病,表现为手部末梢循环障碍、手臂神经功能障碍等病变^[1],其典型表现为以血管损伤为病理基础的振动性白指。研究表明,长期接触手传振动可导致手部组织压力增加、血管内皮损伤,引起局部血管痉挛收缩^[2]。目前,不少研究通过代谢组学来探索高血压^[3]、糖尿病^[4]、心肌缺血^[5]等疾病与代谢之间的关联,但对于 HAVS 代谢过程的研究鲜少报道。HAVS 是一种多灶性疾病,所涉及的代谢途径十分复杂,目前仍未阐明。代谢组学可反映出生物体在一定时期内受到刺激前后所有小分子代谢物的组成、含量、代谢水平等变化^[6]。超高效液相色谱串联飞行时间质谱联用(ultra-performance liquid chromatography-tandem time-of-flight mass spectrometry, UPLC-QTOF/MS)是一种新兴的代谢组学研究方法,具有样品检测要求低、样品制备过程简单、灵敏度高等优点,可以提高检测的准确度,实现未知化合物组分的鉴定^[7-8]。从代谢组学角度探讨 HAVS 所涉及的代谢途径有助于深入了解 HAVS 的发生发展机制。

研究发现,大鼠尾巴对振动引起的生物力学反应与人类手指的生物力学反应相似^[9]。大鼠鼠尾振动模型可用来研究振动对于周围血管以及神经组织等的损伤,是 HAVS 研究中具有良好表征的动物模型^[10-11]。因此,本研究通过 UPLC-QTOF/MS,对前期研究建立的同批次大鼠鼠尾振动模型血清进行代谢组学分析,探索局部振动引起大鼠体内血液的代谢物变化情况及其发挥作用的相关代谢通路,为进一步深入研究 HAVS 的作用机制提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 主要仪器

六度空间 HK-75MPT 电磁振动台(东莞贝尔),动物固定器(渝中雄雁),Xevo G2-S Q-TOF 飞行时间质谱仪(美国 Waters),ACQUITY I CLASS 超高效液相色谱仪(美国 Waters),D3024R 冷冻离心机(美国 Scilogex),MX-S 漩涡振荡器(美国 Scilogex)。

1.2 动物及分组

选取 32 只 7~8 周龄的 SPF 级雄性 SD 大鼠,初始体重为 (211.3 ± 11.1) g,随机选取 14 只大鼠作为对照组(Ctrl 组),剩余 18 只大鼠随机分为 7 d 振动组、14 d 振动组,每组 9 只。将各组大鼠在同一房间进行适应性喂养一周后用于鼠尾振动模型制备,室温保持在 $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$,12 h 光暗循环的光照条件,控制环境参数(如电磁振动台噪声不高于 70 dB)等。本次动物实验已获得广东药科大学实验动物伦理委员会批准(批号:gdpulac2021212)。

1.3 建立大鼠鼠尾振动模型及振动暴露条件

在实验期间,每只大鼠都被置于一个单独的可限制其头部和身体运动的固定器,并用透气胶贴将鼠尾固定在振动台上^[12]。振动暴露条件:7 d 组连续接振 7 d,14 d 组连续接振 14 d,均 $4\text{ h}\cdot\text{d}^{-1}$,振动频率为 125 Hz,频率计权加速度为 $4.9\text{ m}\cdot\text{s}^{-2}$,振动方向为线性垂直振荡;Ctrl 组以相同实验条件置于振动台上,但不接触振动。

1.4 动物处理与采血

按每 100 g 体重腹腔注射 3%戊巴比妥钠 1 mL 麻醉大鼠,腹主动脉取血,采血管静置 2 h 后,再置于 4°C 冰箱内 3~4 h,待血液凝固后, 4°C 、 $3\ 500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ (离心半径 15 cm)离心 10 min,取上清液置于离心管中,放

置于 -80°C 超低温冰箱保存待用。

1.5 代谢组学样品制备

样本处理前在 4°C 条件下缓慢解冻,准确量取 $100\ \mu\text{L}$ 血清置于离心管中,加入 $300\ \mu\text{L}$ 预冷甲醇(含 0.1% 甲酸),涡旋振荡 $10\ \text{s}$,超声 $10\ \text{min}$,然后在 -20°C 下静置 $1\ \text{h}$,取出后在室温下涡旋振荡 $10\ \text{s}$, 4°C 下 $14\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ (离心半径 $15\ \text{cm}$)离心 $10\ \text{min}$,取上清液置于离心管中,重复静置、涡旋、离心步骤 2 次,然后取 $200\ \mu\text{L}$ 上清液于进样瓶中,保存于 -20°C 冰箱中待测。分别从每份按上述条件制备的样品中取 $10\ \mu\text{L}$ 上清液混合均匀,作为质量控制样品;在分析开始前连续进样 10 次质控样品用于观察仪器状态和平衡系统;在分析过程中每分析 8 次样品插入 1 次质控样品,用于评价分析过程中系统的稳定性。

1.6 技术检测条件

实验采用 Waters ACQUITY UPLC BEH C18($2.1\ \text{mm}\times 100\ \text{mm}$, $1.7\ \mu\text{m}$)色谱柱进行分离,柱温为 40°C ,流速为 $0.4\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,流动相 A 为超纯水(含 0.1% 甲酸),流动相 B 为乙腈(含 0.1% 甲酸),进样量为 $5\ \mu\text{L}$ 。梯度洗脱程序如下。初始比例为乙腈:水=10%:90%,保持 $0.2\ \text{min}$;第二步比例为乙腈:水=50%:50%,保持 $2.8\ \text{min}$;第三步比例为乙腈:水=99%:1%,保持 $5\ \text{min}$;第四步比例为乙腈:水=10%:90%,保持 $2\ \text{min}$ 。样品经液相分离后采用飞行时间质谱仪进行分析,电喷雾离子源正负模式分别扫描一次。扫描模式:全信息串联质谱;离子源温度: 120°C ;毛细管电压: $0.5\ \text{kV}$;锥孔电压: $25\ \text{V}$;碰撞电压: $20\sim 40\ \text{V}$;扫描时间: $0.2\ \text{s}$;扫描范围:质荷比 $50\sim 1\ 200$ 。

1.7 数据处理及分析

质谱数据经 MassLynx4.1 软件采集后导入 Progenesis Q1 v2.0 软件进行峰对齐、峰提取和去卷积等预处理。代谢物结构鉴定采用精确质量数匹配和二级谱图匹配的方式,检索人类代谢组学数据库。将经处理后的正负离子模式代谢物数据合并,归一化后导入 MetaboAnalyst 5.0 在线网站进行无监督的主成分分析(principal components analysis, PCA),以及导入 SIMCA 14.1 软件进行有监督正交偏最小二乘判别分析(orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA),Ctrl 组与振动组进行新复极差法检验(Dunnett- t 检验)。VIP 值(variable importance in the projection)为每一个变量对 OPLS-DA 模型的贡献值;差异倍数(fold change, FC)为某一代谢物在两组间平均表达量的比值,表示代谢物浓度在样本间的差异。最终根

据 $\text{VIP} > 1$, $\text{FC} \geq 1.2$ 或 $\text{FC} \leq 0.8$ 和 $P < 0.01$ 筛选出差异性代谢物,并将差异代谢物导入 MetaboAnalyst 5.0 进行代谢通路分析。利用 MetaboAnalyst 5.0 以及结合在线数据库分别对 Ctrl vs 7 d 及 Ctrl vs 14 d 的差异性代谢物进行代谢通路富集分析,其中通路影响值(Impact)越大表示两组间代谢差异的显著性越高,Impact > 0.1 以及 $P < 0.05$ 则被认为是潜在的目标代谢途径。

2 结果

2.1 多元统计分析

采用 PCA 无监督模式对大鼠血清样本间差异进行分析,由图 1A 显示,Ctrl 组的代谢轮廓和 7 d 组呈现出部分重叠,7 d 组和 14 d 组呈现出部分重叠,而 Ctrl 组与 14 d 组无交叉重叠。表明局部振动可影响大鼠体内正常代谢,并且随振动时间的增长,大鼠体内代谢逐渐紊乱。

OPLS-DA 分析(图 1B)显示,Ctrl 组、7 d 组以及 14 d 组间样本无交叉重叠,存在显著差异,区分明显。模型参数为解释能力 $R^2Y=0.914$,预测能力 $Q^2=0.58$,表明该差异性模型具有良好的稳定性及预测能力,可用于进一步筛选差异性代谢物。

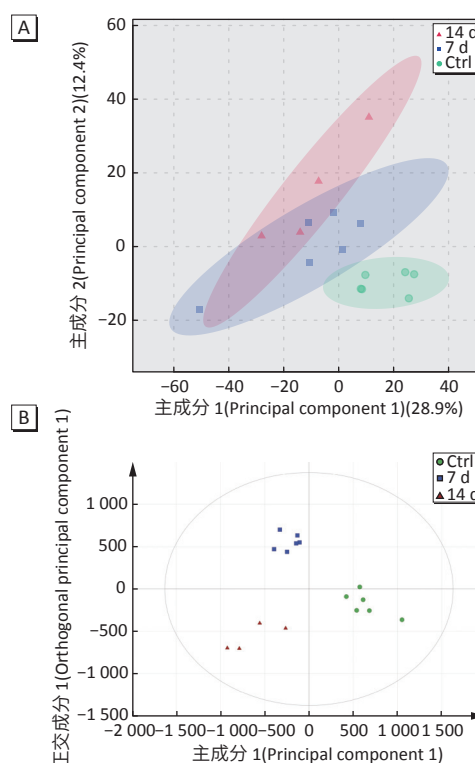


图 1 三组间大鼠血清代谢物 PCA 图(A)及血清代谢物 OPLS-DA 图(B)

Figure 1 Principal components analysis (A) and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (B) of three groups of rat serum metabolites

2.2 差异性代谢物分析

经 UPLC-QTOF/MS 对大鼠鼠尾振动模型血清进行代谢组学分析,共检测到 1438 种代谢物。在 OPLS-DA 分析后,基于 $VIP > 1$, $FC \geq 1.2$ 或 $FC \leq 0.8$ 和 $P < 0.01$ 筛选出差异性代谢物,与 Ctrl 组相比,7 d 组和 14 d 组分别有 26 种和 119 种差异性代谢物;其中,7 d 组和 14 d 组有 24 种共同差异性代谢物。结合在线数据库将 Ctrl vs 7 d 与 Ctrl vs 14 d 之间具有显著影响的差异性代谢

物进行信息鉴定。Ctrl vs 7 d 以及 7 d vs 14 d 的主要差异性代谢物为二高- γ -亚麻酸酯、2-羟基丙酸等脂肪酸及其衍生物、磷酸胆碱衍生物等;Ctrl vs 14 d 主要的差异性代谢物为二高- γ -亚麻酸酯、2-羟基丙酸等脂肪酸及其衍生物、葡萄糖醛酸、磷酸胆碱衍生物、前列腺素 E_2 、花生四烯酸衍生物等。考虑到差异代谢物较多,故表格仅展示对代谢通路分析有影响的差异代谢物以及 $P < 0.005$ 的差异代谢物,详见表 1。

表 1 部分差异性代谢物鉴定信息
Table 1 Partial differential metabolites

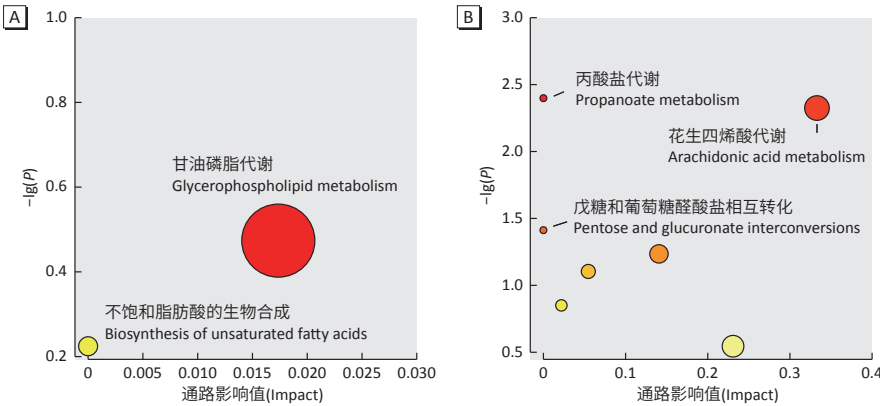
中文名称(Chinese name)	英文名称(English name)	FC	P	VIP
二高- γ -亚麻酸酯	Dihomo- γ -linolenate	0.618	0.009	2.434
1-酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱	1-Acyl-sn-glycero-3-phosphocholine	0.798	0.007	3.339
溶血磷脂酰胆碱(20:2)	Lysophosphatidylcholine(20:2)	0.736	0.004	3.224
胆甾烷-3,7,12,25-四醇-3-葡萄糖醛酸	Cholestane-3,7,12,25-tetrol-3-glucuronide	0.462	0.005	9.504
2-羟基丙酸	2-Hydroxypropanoic acid	2.081	0.000	1.768
2-羟基丁酸	2-Hydroxybutyric acid	2.019	0.002	1.658
丙酸	Propanoic acid	0.460	0.000	1.780
花生四烯酸	Arachidonic acid	0.435	0.006	0.435
前列腺素 E_2	Prostaglandin E_2	0.427	0.001	0.427
前列腺素 D_2	Prostaglandin D_2	0.390	0.034	0.390
心磷脂	Cardiolipin	0.381	0.004	0.381
皮质醇	Cortisol	0.369	0.001	0.369
5 α -雄甾烷-3 α ,17 β -二醇	5 Alpha-androstan-3alpha,17beta-diol	0.396	0.003	0.396

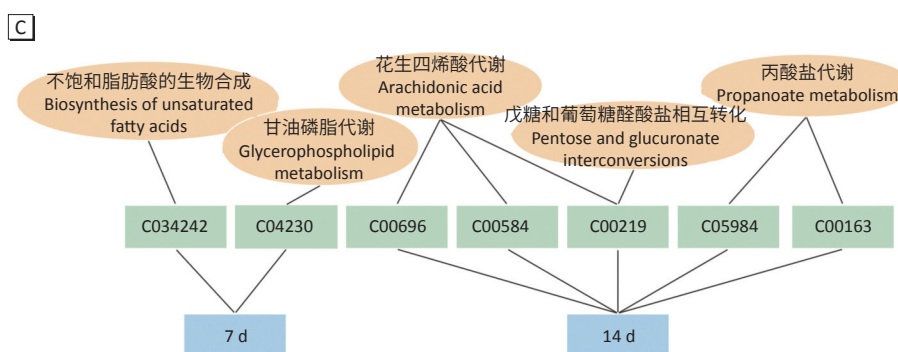
2.3 代谢通路分析

代谢通路富集分析结果如图 2 所示。7 d 组中显著变化的代谢途径是甘油磷脂代谢($P < 0.001$, $Impact = 0.017$)以及不饱和脂肪酸的生物合成($P = 0.031$, $Impact < 0.001$),对代谢通路具有影响的差异性代谢物有二高- γ -亚麻酸酯以及 1-酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱;14 d 组显著变化的代谢途径为丙酸盐代谢($P = 0.004$, $Impact < 0.001$)、戊糖和葡萄糖醛酸盐相互转化($P = 0.038$, $Im-$

$pact < 0.001$)及花生四烯酸代谢($P = 0.003$, $Impact = 0.333$),对代谢物通路具有影响的差异性代谢物有 2-羟基丁酸、丙酸、前列腺素 D_2 、前列腺素 E_2 以花生四烯酸。

根据 $P < 0.05$, $Impact > 0.1$ 可被认为潜在的目标代谢途径,在 7 d 组中无法判定潜在的目标代谢途径,在 14 d 组中大鼠血清中代谢变化主要与花生四烯酸代谢有关。





[注] A: 7 d 组差异性代谢物通路富集分析; B: 14 d 组差异性代谢物通路富集分析; 在同一图例中 P 值越小, 圆点颜色越深; Impact 值越大, 圆点越大; C: 7 d 组、14 d 组代谢通路网络图: 橙色椭圆代表代谢途径; 绿色矩形代表差异性代谢物; 蓝色矩形代表不同的振动组; 京都基因和基因组百科全书编号表示差异性代谢物: C034242, 二高- γ -亚麻酸酯; C04230, 1-酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱; C00696, 前列腺素 D_2 ; C00584, 前列腺素 E_2 ; C00219, 花生四烯酸; C05984, 2-羟基丁酸; C00163, 丙酸。

[Note] A: Pathway enrichment analysis of 7 d group's differential metabolites; B: Pathway enrichment analysis of 14 d group's differential metabolites; in the same legend, the smaller the P value, the darker the dot; the larger the impact value, the larger the dot; C: Metabolic network of the 7 d group and the 14 d group; orange oval represents metabolic pathway; green rectangle represents differential metabolites; blue rectangle represent different vibration groups; Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes number represents differential metabolites: C034242, dihomog- γ -linolenate; C04230, 1-acyl-sn-glycero-3-phosphocholine; C00696, prostaglandin D_2 ; C00584, prostaglandin E_2 ; C00219, arachidonic acid; C05984, 2-hydroxybutanoic acid; C00163, propanoic acid.

图 2 大鼠血清代谢通路富集分析及网络图

Figure 2 Metabolic pathway enrichment analysis and metabolic network of differential metabolites in rat serum

3 讨论

本研究通过非靶向代谢组学对大鼠鼠尾振动模型血清进行代谢轮廓、差异性代谢物及相关代谢通路的分析, 从代谢组学角度研究局部振动引起大鼠体内的代谢变化。

本研究通过 UPLC-QTOF/MS 对大鼠血清进行代谢组学分析结果显示, 局部振动可影响大鼠体内正常代谢, 并在 14 d 组中, 引起大鼠代谢紊乱与花生四烯酸代谢相关, 其中二高- γ -亚麻酸酯、花生四烯酸、前列腺素 E_2 等差异性代谢物具有显著影响。研究表明, 二高- γ -亚麻酸酯是一种不多饱和脂肪酸, 是花生四烯酸合成代谢的中间产物, 具有抗血栓的作用^[13]。花生四烯酸是一种含有四个双键的二十碳不饱和脂肪酸, 是细胞膜磷脂结构中的天然成分, 其主要由血管内皮细胞及平滑肌细胞产生^[14]。花生四烯酸参与维持血管稳态以及调节血管张力^[15-16], 可通过环氧合酶等酶促反应调节内皮细胞及平滑肌细胞^[17]。前列腺素 E_2 以及前列腺素 D_2 , 则是花生四烯酸在环氧合酶的作用下产生的代谢物, 参与血管中炎症反应、血管舒缩功能及血管生成等作用^[18-19]。

此前, 本课题组在同批大鼠鼠尾振动模型研究中, 观察大鼠鼠尾中动脉血管病理切片发现, 与 Ctrl 组相比, 7 d 组鼠尾中动脉血管壁皱缩, 血管内皮细胞排列紊乱, 部分内皮细胞脱落, 弹性筋膜层出现断裂, 部分血管平滑肌细胞可见空泡化病变; 在 14 d 组中, 血管

皱缩、内皮细胞脱落、平滑肌细胞空泡化等病变进一步加重, 并且血管内皮细胞出现肿胀破裂的现象, 表明随着振动时间的增长, 大鼠鼠尾血管损伤越严重; 并且, 还发现了大鼠血浆中的血管调节因子内皮素-1、5-羟色胺与局部振动引起的血管损伤有关^[12, 20]。

结合代谢组学研究结果及前期病理研究结果表明在 14 d 组中, 局部振动致大鼠鼠尾血管损伤可能与花生四烯酸代谢有关, 这提示了当局部振动达到一定时长后, 大鼠体内代谢变化可能参与鼠尾血管损伤作用, 为进一步深入研究其发生发展作用机制奠定了基础。有研究表明, 内皮素-1 可在血管平滑肌细胞中通过活化细胞膜磷脂酶 A 诱导花生四烯酸释放^[21], 另外, 5-羟色胺可通过诱导血管平滑肌细胞中的环氧合酶-2 表达增强来诱导花生四烯酸转化为前列腺素^[22]。而 Rossen 等^[23]的研究发现花生四烯酸可影响内皮细胞的代谢, 并使内皮细胞黏附力下降而脱落, 这或许解释了我们前期研究中发现随着振动时间的增长内皮细胞脱落加重的现象^[12]。前列腺素 E_2 可通过其受体诱导血管内皮细胞及平滑肌细胞收缩, 从而引起血管收缩^[24-25]。在病理结果中同样观察到了血管收缩^[12], 这可能是由于花生四烯酸以及前列腺素 E_2 引起血管内皮细胞及平滑肌细胞收缩而导致。

综上, 本次代谢组学结果表明, 局部振动可引起大鼠体内代谢紊乱, 并且在 14 d 组中具有显著影响的代谢途径为花生四烯酸代谢, 其中具有显著影响的差

异性代谢物为花生四烯酸、前列腺素 E_2 及前列腺素 D_2 。本研究通过 UPLC-QTOF/MS 对大鼠鼠尾振动模型血清进行代谢组学分析,在阐明振动致血管损伤与花生四烯酸、前列腺素 E_2 等代谢物的关联性方面具有一定的局限性,但同时亦为进一步研究局部振动致血管损伤的作用机制及寻找潜在生物标志物奠定了基础,为将来探讨 HAVS 作用机制提供参考。

参考文献

- [1] 陈嘉斌,陈青松,王建新,等.《职业性手臂振动病的诊断》标准修订说明[J].中国职业医学,2015,42(2):212-216.
CHEN JB, CHEN QS, WANG JX, et al. Revision notes of diagnosis of occupational hand-arm vibration disease[J]. China Occup Med, 2015, 42(2): 212-216.
- [2] 肖斌,温薇,陈青松,等.指端收缩压在振动性血管损伤诊断中应用[J].中国职业医学,2021,48(4):392-396.
XIAO B, WEN W, CHEN QS, et al. Application of finger systolic blood pressure in the diagnosis of vibration-induced vascular injury[J]. China Occup Med, 2021, 48(4): 392-396.
- [3] ZHENG Y, LI X, YAN R, et al. Evaluation of biological mechanisms of eucommiaefolium in hypertensive kidney injury by integration of untargeted metabolomics and network pharmacology[J]. J Proteome Res, 2021, 20(6): 3102-3113.
- [4] YANG J, LE Y, WEI T, et al. Non-targeted metabolomic analysis predicts the therapeutic effects of exenatide on endothelial injury in patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2021, 35(2): 107797.
- [5] BAI H, SUN K, WU JH, et al. Proteomic and metabolomic characterization of cardiac tissue in acute myocardial ischemia injury rats[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0231797.
- [6] 徐冰心,张荣,尚颖,等.北京地区大气急性重度污染暴露大鼠血清代谢组学研究[J].毒理学杂志,2021,35(6):485-490.
XU BX, ZHANG R, SHANG Y, et al. Serum metabolomics of exposure to high ambient air pollution in rats in Beijing[J]. J Toxicol, 2021, 35(6): 485-490.
- [7] 赵笔辉,王金瑜,孙丽丽,等.基于超高效液相色谱-串联飞行时间质谱联用技术的非酒精性脂肪性肝病患者血清代谢组学分析[J].中国卫生检验杂志,2021,31(19):2380-2385.
ZHAO BH, WANG JY, SUN LL, et al. Serum metabolomics analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease based on ultra-performance liquid chromatography-tandem time-of-flight mass spectrometry[J]. Chin J Health Lab Technol, 2021, 31(19): 2380-2385.
- [8] 杨志敏,李四中.超高效液相色谱/四极杆飞行时间质谱仪实验教学改革的实践[J].实验科学与技术,2021,19(6):118-122.
YANG ZM, LI SZ. Innovations reform and practice on experiments of ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry[J]. Exp Sci Technol, 2021, 19(6): 118-122.
- [9] KRAJNAK K. Frequency-dependent changes in mitochondrial number and generation of reactive oxygen species in a rat model of vibration-induced injury[J]. J Toxicol Environ Health A, 2020, 83(1): 20-35.
- [10] 阎蓉,陈青松,严茂胜,等.大鼠鼠尾模型在手臂振动病研究中的应用[J].中国职业医学,2018,45(5):634-637.
YAN R, CHEN QS, YAN MS, et al. Application of rat tail model for studying hand-arm vibration disease[J]. China Occup Med, 2018, 45(5): 634-637.
- [11] KRAJNAK K, WAUGH S. Systemic effects of segmental vibration in an animal model of hand-arm vibration syndrome[J]. J Occup Environ Med, 2018, 60(10): 886-895.
- [12] WEI N, YAN R, LANG L, et al. Local vibration induced vascular pathological structural changes and abnormal levels of vascular damage indicators[J]. Microvasc Res, 2021, 136: 104163.
- [13] SHEARER GC, CARRERO JJ, HEIMBÜRGER O, et al. Plasma fatty acids in chronic kidney disease: nervonic acid predicts mortality[J]. J Ren Nutr, 2012, 22(2): 277-283.
- [14] IMIG JD. Epoxyeicosatrienoic acids and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid on endothelial and vascular function[J]. Adv Pharmacol, 2016, 77: 105-141.
- [15] DOŁĘGOWSKA B, BŁOGOWSKI W, KĘDZIERSKA K, et al. Platelets arachidonic acid metabolism in patients with essential hypertension[J]. Platelets, 2009, 20(4): 242-249.
- [16] YAN G, WANG Q, SHI H, et al. Regulation of rat intrapulmonary arterial tone by arachidonic acid and prostaglandin E_2 during hypoxia[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e73839.
- [17] BADIMON L, VILAHUR G, ROCCA B, et al. The key contribution of platelet and vascular arachidonic acid metabolism to the pathophysiology of atherothrombosis[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(9): 2001-2015.
- [18] WIKTOROWSKA-OWCZAREK A, OWCZAREK J. The effect of hypoxia on PGE₂-stimulated cAMP generation in HMEC-1[J]. Cell Mol Biol Lett, 2015, 20(2): 213-221.
- [19] GLEIM S, STITHAM J, TANG WH, et al. An eicosanoid-centric view of atherothrombotic risk factors[J]. Cell Mol Life Sci, 2012, 69(20): 3361-3380.
- [20] 阎蓉.血管损伤因子与局部振动所致血管损伤的关联性研究[D].广州:广东药科大学,2018.
YAN R. Association of vascular injury factors with vascular injury induced by local vibration[D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2018.
- [21] KAWANABE Y, NOZAKI K, HASHIMOTO N, et al. Involvement of extracellular Ca^{2+} influx and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase transactivation in endothelin-1-induced arachidonic acid release[J]. Br J Pharmacol, 2003, 139(8): 1516-1522.
- [22] MACHIDA T, IIZUKA K, HIRAFUJI M. 5-hydroxytryptamine and its receptors in systemic vascular walls[J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(9): 1416-1419.
- [23] ROSSEN NS, HANSEN AJ, SELHUBER-UNKEL C, et al. Arachidonic acid randomizes endothelial cell motion and regulates adhesion and migration[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e25196.
- [24] KOBAYASHI K, MURATA T, HORI M, et al. Prostaglandin E_2 -prostanoid EP₃ signal induces vascular contraction via nPKC and ROCK activation in rat mesenteric artery[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 660(2/3): 375-380.
- [25] XU H, FANG B, DU S, et al. Endothelial cell prostaglandin E_2 receptor EP₄ is essential for blood pressure homeostasis[J]. JCI Insight, 2020, 5(13): e138505.

(英文编辑:汪源;责任编辑:王晓宇)