

高原缺氧代谢组学研究进展

赵明亮¹, 王相阳², 李欣欣², 马晓慧², 阿基业^{1*}

1. 中国药科大学 药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009

2. 天士力医药集团股份有限公司创新中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410

摘要: 高原环境下由于供氧不足, 使得机体需氧代谢和能量供给水平减弱, 进一步造成机体循环功能下降、组织/器官中营养物质和能量供应水平降低、体内废物排出速度减慢, 是引起高原疾病的关键原因。由于众多代谢途径受到影响, 体内内源性小分子代谢物水平也随之发生大幅改变, 代谢组学已越来越多地被应用到高原缺氧疾病、发病机制, 甚至药效研究中。综述国内外研究文献, 对高原缺氧的发病机制以及相关治疗药物干预的临床和临床前代谢组学研究进行分析和整理, 发现高原缺氧下机体内源性代谢物及代谢通路发生显著变化, 一些药物干预对通路代谢显示一定调节作用; 并对代谢组学技术在高原缺氧疾病应用中存在的问题及对未来的应用展望进行归纳, 提示采用代谢组学方法研究高原缺氧有望为机制研究和药物筛选提供一个良好的技术手段。

关键词: 高原缺氧; 代谢组学; 内源性代谢物; 药物干预; 代谢通路

中图分类号: R285.61 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)04-0948-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.04.031

Metabolomics approach to evaluation of plateau hypoxia

ZHAO Ming-liang¹, WANG Xiang-yang², LI Xin-xin², MA Xiao-hui², A Ji-ye¹

1. Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. State Key Laboratory of Critical Technology in Innovative Chinese Medicine, Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Under plateau environment, inadequate oxygen makes people breathe less oxygen, reducing the level of oxygen metabolism and energy supply in the body. Subsequently, the peripheral circulation, the contractile efficiency of myocardial cells, the pump of blood stream, the flow rate of blood in various tissues, and the excretion rate of waste in the body could be greatly reduced, which are key reasons for causing plateau disease. Due to the reason that many metabolic pathways are affected *in vivo*, the level of endogenous small molecular metabolites can also be changed greatly. Therefore, metabolomics has been gradually applied to the study of plateau diseases, pathogenesis and even pharmacodynamics. This article summarizes the pathogenesis of plateau hypoxia and metabolomics of the associated therapeutic agents based on the preclinical and clinical research reviewed from the altitude sickness-associated metabolic research literature at home and abroad. Previous studies have confirmed that the endogenous metabolites and metabolic pathways altered significantly under plateau hypoxia, and some drugs showed a certain regulatory effect on the pathway metabolism. Moreover, the article summarizes the problems existing in the application of metabolomics in plateau hypoxia disease and the prospect of its future application. It was suggested that metabolomics was a promising tool for the study on the mechanism and the primary assessment of candidate drugs for plateau disease.

Key words: plateau hypoxia; metabolomics; endogenous metabolites; drug intervention; metabolic pathway

高原环境是低氧、低压、高辐射的特殊生态环境^[1], 当人体从平原进入高原环境时, 身体的各个组织器官处于缺氧应激状态, 高海拔迫使机体动脉血氧分压和血氧饱和度降低, 最终导致组织缺氧^[2]。

缺氧对体内物质代谢具有显著的影响, 妨碍机体正常功能的运行, 如急性高原缺氧, 轻者引起高原反应, 重者可诱发高原肺水肿(HAPE)和高原脑水肿(HACE)^[3]; 慢性高原缺氧则会引发红细胞增多

收稿日期: 2017-12-19

作者简介: 赵明亮(1993—), 男, 硕士在读, 研究方向为中药代谢组学、药物代谢动力学。E-mail: zmlecho@126.com

*通信作者 阿基业, 男, 研究员, 博士生导师, 研究方向为药物代谢动力学、代谢组学与药代动力学结合研究、代谢与药物毒性/药效作用机制研究等。E-mail: jiyea@cpu.edu.cn

症和心血管疾病等^[4]。全世界高海拔地区,分布的人口约为 1.4 亿,占世界总人口的 2%^[5],由于交通发展和国家军事需求增加等,从平原进驻高原的人群正在不断增加,如何有效防止高原缺氧现象的发生,减轻高原缺氧对机体的损伤,已成为关注的热点。

代谢组学是 20 世纪 90 年代中后期由英国帝国理工大学 Jeremy Nicholson 教授提出的,主要专注于研究生物体系在受外界干扰后代代谢物的变化规律及外源性物质对机体的影响^[6]。代谢组学的分析方法以及数据处理等^[7]已有较详尽的综述。根据研究目的和研究模式不同,可将代谢组学分为非靶向和靶向代谢组学,前者可对代谢物进行普筛,后者可对普筛结果进行定量分析^[8];2 种模式相结合,使代谢组学在毒理、药理等方面有着广泛的应用^[9-11]。研究发现^[12],高原缺氧会导致体内活性氧缺乏,机体相应代谢产物也会随之改变,而随着药物代谢组学的兴起,又可为药物的作用机制、临床用药提供重要信息^[13],因此,本文就代谢组学在高原缺氧的发生机制和抗高原缺氧药物代谢组学方面的研究进展进行综述。

1 基于代谢组学的高原缺氧发生机制的研究

由于机体在不同缺氧环境刺激或扰动下,其体内代谢物的变化程度也有所不同,因此,本文主要对急性和慢性高原缺氧的代谢组学研究做简要介绍。

1.1 急性高原缺氧的代谢组学研究

目前对于急性高原病的代谢组学研究,主要以临床样本为主。依靠代谢组学方法,分析相关内源性代谢物的变化特征,可进一步揭示急性高原缺氧的发生和发展机制,并为临床诊断提供依据。

Liao 等^[14]临床研究发现,高原低压缺氧对机体代谢物产生了显著和全面的影响,体内多种代谢物和关键酶发生了显著变化,与之相关的代谢通路也相应发生改变,涉及到炎症反应通路、能量代谢通路,以及胆汁酸代谢通路和血红素代谢通路。Zhu 等^[15]研究发现,急性高原缺氧患者血浆中次黄嘌呤、半胱氨酰甘氨酸、D-阿拉伯糖醇、L-苏氨酸、2-丁酮酸和琥珀酸半醛等成分含量显著增加。这些研究同时也证实了 Serkova 等^[16]的观点:高原急性和长期低压缺氧暴露的生理过程包括心脏、肺和血液学变化,但对缺氧的适应过程则往往反映在相关代谢物的通路调节上。Van Patot 等^[17]对志愿者进行试验研究发现,缺氧导致白细胞中低氧诱导因子-1(HIF-1) DNA 结合和 HIF-1 α 蛋白产生较大变化,

提示 HIF-1 在缺氧条件下通过增加丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)等酶的表达来增加糖酵解供能^[18-19]。另外,缺氧也导致了循环总谷胱甘肽水平的降低以及乳酸和琥珀酸量的增加,此实验还发现了尿 15-F2t-异前列烷与缺氧应激的标记物相关,从细胞层面揭示了缺氧的发生机制。

Lou 等^[20]采用尿液研究急性缺氧导致的人体系统性变化,发现嘌呤和腺苷代谢产物在人体暴露于缺氧环境后表达水平显著提高。另一方面,机体的能量代谢和脂质代谢也因缺氧而发生了变化。此外,Luo 等^[21]对重症高原病之一的 HAPE 进行研究,发现 HAPE 患者血浆氨基酸水平显著增加,而 β -葡萄糖、三甲胺和脂类代谢产物的量则有所减少;Liu 等^[22]发现急性高原缺氧后红细胞一磷酸腺苷(AMP)激活的蛋白激酶在体内高度表达,腺苷浓度和可溶性 CD73 活性也急剧升高,并进一步运用代谢组学的手段揭示了缺氧环境下机体的适应机制。

靶标和非靶标代谢组学相结合的方法,也是急性高原缺氧研究的常用手段。Li 等^[23]运用非靶标代谢组学方法在 HAPE 患者中筛选出 14 种差异代谢物,并进一步借助靶标代谢组学,最终确证了 C₈-神经酰胺、鞘氨醇和谷氨酰胺 3 种代谢物可作为 HAPE 的候选诊断生物标志物。Pichler 等^[24]采用靶标代谢组学方法,发现了急性高原缺氧患者体内四氢生物蝶呤、甲硫氨酸亚砷等含量显著增加。提示利用代谢组学手段,可识别人体内微小变化,所发现的代谢物则有潜力成为特定疾病的生物标志物,为临床诊断提供依据。

对临床急性高原缺氧的代谢组学研究所涉及的主要代谢物谱和代谢通路进行了梳理总结^[14-24],见表 1。

此外,急性高原病的动物模型也有发现相关代谢标志物,王宇平等^[25]探讨了急性缺氧对小鼠外周血的代谢影响,结果发现,低氧小鼠乳酸、脂类、丙氨酸、丙酮酸、谷氨酰胺以及胆碱、牛磺酸和葡萄糖含量普遍升高,而肉碱、缬氨酸、 β -羟丁酸以及甘油、甘氨酸等含量则明显降低。此结果表明,急性低氧暴露后,使小鼠以糖代谢和氨基酸代谢为主的能量代谢发生了紊乱,与临床代谢通路扰动相吻合,相关的代谢标志物和通路分析见表 2。

1.2 慢性高原缺氧的代谢组学研究

长期暴露于高海拔地区的人群,很有可能会发生高原红细胞增多症、高原高血压等慢性高原

表 1 与临床急性高原缺氧相关的主要代谢标志物和代谢通路

Table 1 Primary metabolic markers and pathways involved in acute plateau hypoxia clinically

样本	代谢标志物 (与正常对照比较指标的变化)	代谢通路
人血浆	戊酰肉碱、辛酰基肉碱、癸酰肉碱、亚油酰肉碱、十八烯基肉碱、亚油酰胺、棕榈酰	脂肪酸代谢
	胺 (升高)	
	谷氨酸、蛋氨酸、次黄嘌呤、甘油酸、焦谷氨酸、苯丙酮酸、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、酪氨酸、L-组氨酸、1-甲基组氨酸、组胺、甜菜碱、赖氨酸、异亮氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺 (升高); L-谷氨酰胺、L-谷氨酸、琥珀酸、肌酸、牛磺酸、3-吡啶乙酸、2-氧基丁酸 (降低)	氨基酸代谢
	溶血磷脂酰胆碱 (22:5)、溶血磷脂酰胆碱 (P-16:0)、溶血磷脂酰胆碱 (22:4)、溶血磷脂酰胆碱 (P-18:1)、磷脂酰胆碱 (38:5)、溶血磷脂酰胆碱 (20:2)、磷脂酰胆碱 (38:5) (升高)	磷脂代谢
	鞘氨醇、1-磷酸鞘氨醇、鞘磷脂 (d18:1/16:0)、棕榈酰肉碱、C ₈ -神经酰胺 (升高)	鞘脂代谢
	胆红素 (升高)	血红蛋白代谢
	鹅脱氧胆酸盐-3-硫酸、牛磺熊脱氧胆酸 (升高)	胆汁酸代谢
	乳酸、3-羟基丁酸 (升高); 柠檬酸、α-葡萄糖、β-葡萄糖 (降低)	葡萄糖代谢
	次黄嘌呤、肌苷 (升高)	嘌呤代谢
	1-甲基腺苷、5-甲硫腺苷、胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、尿酸 (升高)	核酸代谢
人尿	左旋肉碱、丙酰肉碱、丁酰肉碱、癸酰肉碱 (升高)	肉碱代谢

表 2 与动物急性高原缺氧相关的主要代谢标志物和代谢通路

Table 2 Primary metabolic markers and pathways involved in acute plateau hypoxia on animals

样本	代谢标志物 (与正常对照比较指标的变化)	代谢通路
小鼠血浆	乳酸、葡萄糖、丙酮酸 (升高)	葡萄糖代谢
	丙氨酸、谷氨酰胺、胆碱、牛磺酸 (升高); 缬氨酸、β-羟基丁酸、谷氨酸、甘油、甘氨酸、丝氨酸 (降低)	氨基酸代谢

病, 体内代谢物和相关的代谢通路也必将随之发生改变^[26]。

D'Alessandro 等^[27]对健康志愿者进行了不同时长的高原缺氧暴露实验, 对其红细胞 (RBCs) 进行代谢组学研究, 实验结果与体外机制研究一致^[28]: 低氧促进了糖酵解和磷酸戊糖途径, 以及嘌呤、一氧化氮等的分解代谢, 反映了在缺氧条件下机体可通过改变潜在的代谢途径来增加肌肉能量供应。此外, 还首次证明了红细胞中嘌呤、丙糖和戊糖磷酸盐、1-磷酸鞘氨醇可作为长期高原缺氧后的代谢标志物, 证实了代谢调节可作为改善低压缺氧适应性反应的一种有效途径。

最近的研究表明^[29], 慢性高原病患者与正常居民相比, 血清代谢物水平发生显著改变, 慢性高原病患者血清中延胡索酸、肌苷、植烷酸和核糖等水平显著高于正常居民, 此外, 该项研究也发现异亮氨酸、延胡索酸、1-磷酸葡萄糖和瓜氨酸可能是慢性

高原病血清生物标志物。结合最近发现的 adenosine-A2B-AMPK/Sphk1/ENT1 信号转导通路^[30], 为高原缺氧导致的红细胞增多症提供了治疗的可能性。

对临床慢性高原缺氧的代谢组学研究所涉及的主要代谢物谱和代谢通路进行梳理总结^[26-30], 如表 3 所示。

慢性缺氧动物实验研究, 发现模型动物的代谢通路发生了相应变化。Koundal 等^[31]对大鼠尿液进行代谢组学高通量分析, 发现低氧对机体能量代谢产生较大扰动, 牛磺酸代谢和三羧酸循环是导致低压缺氧引起的病理生理学改变的重要途径, 进一步佐证了三羧酸循环在缺氧条件红细胞代谢中所起的作用^[32]。有趣的是, 此次实验也发现了肠道微生物类群的代谢物在受低氧干扰后, 响应也明显降低, 提示慢性高原缺氧环境对肠道菌群也产生一定影响, 结合最新研究报道^[33-34], 进一步完善了肠道菌群紊乱和高原缺氧之间的辨证关系。

表 3 与临床慢性高原缺氧相关的主要代谢标志物和代谢通路

Table 3 Primary metabolic markers and pathways involved in chronic plateau hypoxia clinically

样本	代谢标志物 (与正常对照比较指标的变化)	代谢通路
人血浆	丙糖、磷酸戊糖、磷酸甲酯 (升高)	葡萄糖代谢
	1-磷酸鞘氨醇 (升高)	鞘脂代谢
	葡萄糖-6-磷酸 (先升高后降低); 甘油醛 3-磷酸、富马酸、丙酮酸、核糖、葡萄糖-1-磷酸肌苷 (升高); 磷酸甘油酸、磷酸烯醇丙酮酸、6-磷酸葡萄糖酸内酯、6-磷酸葡萄糖酸、来苏糖 (降低)	糖酵解和磷酸戊糖
	谷胱甘肽、丙氨酸、丝氨酸、天冬氨酸、酪氨酸、5-氧脯氨酸、甘氨酸、三甲基赖氨酸、L-半胱氨酸、瓜氨酸、异亮氨酸 (升高); 谷胱甘肽合成酶、谷氨酸、谷氨酰胺 (降低)	氨基酸、谷胱甘肽代谢和转氨基作用
	亚硝酸盐、硝酸盐、腺嘌呤、腺苷、次黄嘌呤、烟酰胺、鸟氨酸、非对称二甲基精氨酸、烟酰胺 (升高); 精氨酸、 α -酮戊二酸、ADP、ATP (降低); 瓜氨酸 (先升高后降低)	氮代谢
	高丝氨酸 (升高); 肌酸、肌酸酐、磷酸肌酸 (先升高后降低); 牛磺酸/亚牛磺酸 (降低)	精氨酸和硫代谢

此外,低氧预处理可以减少组织、细胞、器官和系统等受低氧的损害,基于此,Zhou 等^[35]探讨了低氧预处理小鼠体内代谢物和相关通路的变化,注意到了鞘脂代谢途径在该条件下发生改变。值得关注的是,具有烯键的长脂肪链鞘脂代谢物水平上调,而不具有烯键的鞘脂量则下调。该结果表明,所发现的内源性标志物具有保护机体耐缺氧的潜力。Maimaitiyimin 等^[36]分析了缺氧模型大鼠与正常大鼠之间的差异,发现与能量代谢相关的内源性物

质发生了较大扰动,氨基酸水平在缺氧组中明显升高,同时, β -葡萄糖和 α -葡萄糖水平也显著升高,提示可从血糖代谢和氨基酸代谢紊乱的角度进行该疾病的预防和治疗。

对慢性高原缺氧动物模型的代谢组学研究所涉及的主要代谢物谱和代谢通路进行梳理总结^[31-36],如表 4 所示。虽然动物模型所发现的内源性标志物与临床不尽相同,但所影响的相关通路却都涉及包括糖代谢和氨基酸代谢在内的能量代谢。

表 4 与动物慢性高原缺氧相关的主要代谢标志物和代谢通路

Table 4 Primary metabolic markers and pathways involved in chronic plateau hypoxia on animals

样本	代谢标志物 (与正常对照比较指标的变化)	代谢通路
小鼠脑组织	雌二醇、20-二酮、19-羟基睾酮、雌酮葡萄糖醛酸 (升高); 17 β -雌二醇-3-葡萄糖苷酸、2-甲氧基雌酮-3-葡萄糖苷酸、3 α ,21-二羟基-5 β -孕甾烷-11,16 α -羟基去氢表雄酮、11-脱氧皮甾醇、皮质酮 (降低)	类固醇激素的生物合成
	4-羟基视黄酸、18-羟基视黄酸、全反式-5,6-环氧基视黄酸 (升高); 视黄酯 (降低)	视黄醇代谢
	亚油酸 (降低)	亚油酸代谢
	白三烯 C ₄ (升高); 5,6-二羟基二十碳三烯酸、14,15-二羟基二十碳三烯酸、8,9-二羟基二十碳三烯酸、11,12-二羟基二十碳三烯酸、12-酮-四氢-白三烯 B ₄ (降低)	花生四烯酸代谢
	血红素、卟啉 a,c-二酰胺、胆绿素、D-尿胆素原 (升高)	卟啉和叶绿素代谢
	D-泛酰-L-半胱氨酸、泛酸 4'-磷酸 (升高); α -酮异戊酸 (降低)	泛酸和 CoA 生物合成
	磷脂酸 [16:0/18:1 (9Z)]、溶血磷脂酰胆碱 (22:0) (升高); 溶血磷脂酰胆碱 [20:3 (5Z,8Z,11Z)]、甘油-磷酸乙醇胺 (降低)	甘油磷脂代谢
大鼠血浆	异亮氨酸、缬氨酸、甘氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、丙酮酸、1-甲基-组氨酸 (升高)	氨基酸代谢
	乳酸、糖蛋白、鲨-肌醇、肌酸、 α -葡萄糖、 β -葡萄糖 (升高)	糖酵解
大鼠尿	甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、精氨酸、脯氨酸 (升高)	氨基酸代谢
	甘油磷脂 (升高)	磷脂代谢

2 药物干预高原缺氧的代谢组学研究

“药物代谢组学”最初是在2006年由Clayton等^[37]提出的一个新概念,高原缺氧药物的代谢组学即通过测定药物干预后缺氧模型内源性代谢物的变化,来揭示药物干预高原缺氧的代谢通路,从而阐释药物对机体的药理作用机制,最终更好地掌握和运用药物并为个体化治疗提供新思路。

Maimaitiyimin等^[36]同时进行了乙酰-L-半胱氨酸(Da)干预大鼠慢性高原缺氧的代谢组学研究,Da可在葡萄糖代谢和氨基酸代谢水平上对慢性高原病起到治疗作用,这也提示,从能量代谢角度改善高原缺氧症状,可作为一种潜在的治疗思路。

Liu等^[38]在红景天*Rhodiola rosea* L.的基础上,开发了中药复方金精口服液(FJJOL),应用该药物干预缺氧模型小鼠。结果发现,药物干预对低氧暴露小鼠所引起的能量代谢缺陷和功能性代谢紊乱具有重要的回调作用,该研究提示了FJJOL可通过调节能量代谢、胆碱代谢来改善缺氧和焦虑等疾病的症状,从代谢组学的角度阐释了红景天的抗缺氧机制^[39],同时也揭示了FJJOL可能成为治疗缺氧和焦虑障碍的一种替代疗法。

王宇平等^[40]探讨了补充维生素B₂对低氧暴露小鼠血浆代谢组的影响,结果显示维生素B₂对碳水化合物和氨基酸有明显改善作用,并可通过增加肉碱的合成来间接提高脂肪酸的含量,以增加应激反应,这也与前人的研究成果相吻合^[41]。此外,Jin等^[42]探讨了多种维生素(B₁、B₂、PP)对急性缺氧小鼠的调节作用,发现急性缺氧时血清代谢产物变化明显,乳酸、糖、脂质、乙醇浓度显著改变,补充维生素B₁、B₂、PP后,上述代谢变化均逐渐得到了恢复。由此可见,补充相应维生素有助于改善缺氧代谢途径,建议相关人群在缺氧条件下增加维生素B₁、B₂和PP的膳食摄入量^[43],以增强机体抗缺氧能力。

高原红细胞增多症(HAPC)也是慢性高原缺氧常见病型,邝婷婷等^[44]研究发现,利用藏药三果汤散干预低压缺氧暴露的大鼠后,发现三果汤散对HAPC具有调节作用,涉及到主要的内源性标志物为9-己基-十七烷、N-甲基-N-甲氧基羰基-乙酯、甘氨酸以及2,4-二叔丁基苯酚,提示该药物对高原缺氧引起的红细胞增多症的可能治疗机制是通过调节上述标志物以发挥抗缺氧作用,也为藏医药防治HAPC提供了参考^[45]。

3 结语与展望

不同缺氧模型的循环系统、器官组织、尿液代谢组学进行对比分析发现,血液循环和中枢神经系统代谢物变化最为明显,而在尿液中仅发现少量氨基酸类和脂类变化明显。药物干预对一些变化较大的代谢物具有调节作用,如糖类、氨基酸类和胆碱类等,提示代谢组学可为临床抗高原缺氧药物筛选提供一个良好技术手段。

代谢组学作为系统生物学的一门新兴技术,在高原缺氧研究领域发挥着巨大作用。目前,对于高原缺氧疾病的治疗和研究越来越受到人们的重视,而高原缺氧的发病机制目前仍有很多不明确的地方,常规技术手段以传统药理药效机制研究为主,很难全面诠释高原缺氧的整体综合作用。而很多类型的高原缺氧疾病都与机体的代谢异常有关,因此代谢组学技术为高原缺氧的机制研究提供了很好的切入点,并克服了传统缺氧机制研究中成分单一、单靶点的不足,且可从代谢途径验证药物有效性,为药物新适应症的开发上市提供有利依据。然而,代谢组学目前同样存在诸多问题和局限性。生物标志物的筛选和确认仍是代谢组学研究的重点和难点,分析手段和数据处理的复杂性,以及差异代谢物与高原疾病发病机制更深层次的关联,也是代谢组学需要解决的问题之一。且高原缺氧相关机制研究不能单靠代谢组学手段完全解决,更多的需要多学科联合应用,这样才能更大程度发挥其作用价值。在未来研究中,随着代谢组学技术的不断发展,相信该技术能够大大地推进高原缺氧药理学机制研究进程,并早日发现更加合理有效的治疗药物。

参考文献

- [1] West J B. Recent advances in high altitude medicine and biology [J]. *High Alt Med Biol*, 2015, 16(2): 73.
- [2] West J B. Concise clinical review: High altitude medicine [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(4): 1304-1310.
- [3] Luks A M, Swenson E R, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness [J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(143): 160096.
- [4] 3Rd E R, Asplund C A. Altitude illness: Update on prevention and treatment [J]. *Curr Sports Med Rep*, 2012, 11(11): 124-130.
- [5] 马 婕, 崔 森, 冀林华, 等. 高原红细胞增多症发病基因的研究进展 [J]. *山东医药*, 2017, 57(10): 112-114.
- [6] Raro M, Ibáñez M, Gil R, et al. Untargeted metabolomics in doping control: Detection of new markers of testosterone misuse by ultrahigh performance liquid

- chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2015, 87(16): 8373-8380.
- [7] 阿基业. 代谢组学数据处理方法-主成分分析 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(5): 481-489.
- [8] Johnson C H, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(7): 451-459.
- [9] Levy G, Habib N, Guzzardi M A, *et al.* Nuclear receptors control pro-viral and antiviral metabolic responses to hepatitis C virus infection [J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(12): 1037-1045.
- [10] Trammell S J, Schmidt M S, Weidemann B J, *et al.* Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 12948-12962.
- [11] Stefely J A, Kwiecien N W, Freiburger E C, *et al.* Mitochondrial protein functions elucidated by multi-omic mass spectrometry profiling [J]. *Nat Biotechnol*, 2016, 34(11): 1191-1197.
- [12] Luo Y, Wang Y, Lu H, *et al.* 'Ome' on the range: update on high-altitude acclimatization/adaptation and disease [J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(11): 2748-2755.
- [13] 葛 纯, 曹 蓓, 冯 冬, 等. 药物代谢组学研究进展 [J]. 药学进展, 2017, 41(4): 245-253.
- [14] Liao W T, Liu B, Chen J, *et al.* Metabolite modulation in human plasma in the early phase of acclimatization to hypobaric hypoxia [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 22589-22601.
- [15] Zhu G, Yin C, Zhu T, *et al.* Metabolomic analysis of plasma from patients with acute mountain sickness using chromatography-mass spectrometry [J]. *Medicine*, 2015, 94(45): e1988.
- [16] Serkova N J, Reisdorph N A, Mc T V P. Metabolic markers of hypoxia: Systems biology application in biomedicine [J]. *Toxicol Mech Method*, 2008, 18(1): 81-95.
- [17] Van Patot M C T, Serkova N J, Haschke M, *et al.* Enhanced leukocyte HIF-1 α and HIF-1 DNA binding in humans after rapid ascent to 4300 m [J]. *Free Radical Bio Med*, 2009, 46(11): 1551-1557.
- [18] McClain D A, Abuelgasim K A, Nouraie M, *et al.* Decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin levels in patients with Chuvash polycythemia: A role for HIF in glucose metabolism [J]. *J Mol Med*, 2013, 91(1): 59-67.
- [19] Hu C J, Wang L Y, Chodosh L A, *et al.* Differential roles of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) and HIF-2 α in hypoxic gene regulation [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(24): 9361-9374.
- [20] Lou B S, Wu P S, Liu Y, *et al.* Effects of acute systematic hypoxia on human urinary metabolites using LC-MS-based metabolomics [J]. *High Alt Med Biol*, 2014, 15(2): 192-202.
- [21] Luo Y, Zhu J, Gao Y. Metabolomic analysis of the plasma of patients with high-altitude pulmonary edema (HAPE) using ¹H-NMR [J]. *Mol Biosyst*, 2012, 8(6): 1783-1788.
- [22] Liu H, Zhang Y, Wu H, *et al.* Beneficial role of erythrocyte adenosine A2B receptor mediated AMP-activated protein kinase activation in high-altitude hypoxia [J]. *Circulation*, 2016, 134(5): 405-421.
- [23] Li G, Tan G, Liu P, *et al.* Three plasma metabolite signatures for diagnosing high altitude pulmonary edema [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 15126-15135.
- [24] Pichler H J, Sonntag D, Hefti U, *et al.* Oxidative stress in hypobaric hypoxia and influence on vessel-tone modifying mediators [J]. *High Alt Med Biol*, 2013, 14(3): 273-279.
- [25] 王宇平, 郭长江, 杨继军, 等. 急性低氧暴露小鼠外周血代谢组变化分析 [J]. 中国应用生理学杂志, 2009, 25(2): 177-180.
- [26] Jiang C, Chen J, Liu F, *et al.* Chronic mountain sickness in Chinese Han males who migrated to the Qinghai-Tibetan plateau: Application and evaluation of diagnostic criteria for chronic mountain sickness [J]. *Bmc Public Health*, 2014, 14(1): 701-711.
- [27] D'Alessandro A, Nemkov T, Sun K, *et al.* Altitude omics: Red blood cell metabolic adaptation to high altitude hypoxia [J]. *J Proteome Res*, 2016, 15(10): 3883-3895.
- [28] Subudhi A W, Bourdillon N, Bucher J, *et al.* Altitude omics: The integrative physiology of human acclimatization to hypobaric hypoxia and its retention upon reascent [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92191.
- [29] 曹学锋, 白振忠, 马 兰, 等. 慢性高原病患者血清 GC-TOF-MS 代谢组学的初步研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(9): 1676-1682.
- [30] Sun K, Liu H, Song A, *et al.* Erythrocyte purinergic signaling components underlie hypoxia adaptation [J]. *J Appl Physiol*, 2017, 123(4): 951-956.
- [31] Koundal S, Gandhi S, Kaur T, *et al.* "Omics" of high altitude biology: A urinary metabolomics biomarker study of rats under hypobaric hypoxia [J]. *Omics*, 2015, 19(12): 757-765.
- [32] Nemkov T, Sun K, Reisz J, *et al.* Metabolism of citrate and other carboxylic acids in erythrocytes as a function of oxygen saturation and refrigerated storage [J]. *Front Med*, 2017, 4: 175-183.
- [33] 颜怡炜, 刘祚伟. 高原缺氧环境下肠道菌群紊乱与急

- 性重症高原病 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(23): 4530.
- [34] 汪 冬, 周其全. 高原缺氧环境下肠道菌群紊乱与急性重症高原病 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 16(2): 222-226.
- [35] Zhou T, Wang M, Cheng H, *et al.* UPLC-HRMS based metabolomics reveals the sphingolipids with long fatty chains and olefinic bonds up-regulated in metabolic pathway for hypoxia preconditioning [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 242: 145-152.
- [36] Maimaitiyimin D, Aikemu A, Kamilijiang M, *et al.* Effects and mechanisms of acetyl-L-cysteine in rats with chronic mountain sickness with ¹H-NMR metabolomics methods [J]. *Med Sci Monitor*, 2014, 20(2): 767-773.
- [37] Clayton T A, Lindon J C, Cloarec O, *et al.* Pharmacometabonomic phenotyping and personalized drug treatment [J]. *Nature*, 2006, 440(7087): 1073-1077.
- [38] Liu X, Zhu W, Guan S, *et al.* Metabolomic analysis of anti-hypoxia and anti-anxiety effects of Fu Fang Jin Jing oral liquid [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78281.
- [39] 张俊彪, 郭军霞. 红景天苷对人心肌细胞缺氧损伤的保护作用及可能机制 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(8): 21-26.
- [40] 王宇平, 郭长江, 杨继军, 等. 维生素 B(2) 抗急性低氧作用的代谢组学分析 [J]. 营养健康新观察, 2012, 15(1): 17-22.
- [41] 王东良. 高原对人体物质代谢的影响研究 [J]. 甘肃科技, 2005, 21(4): 92-93.
- [42] Jin L, Wu J, Yang J, *et al.* Metabolomic study on vitamins B (1), B (2), and PP supplementation to improve serum metabolic profiles in mice under acute hypoxia based on ¹H-NMR analysis [J]. *Biomed Environ Sci*, 2010, 23(4): 312-318.
- [43] 刘 晋, 郭长江, 吴健全, 等. 联合补充维生素 B (1)、B (2)、PP 对急性低氧暴露小鼠物质代谢的改善作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2011, 27(2): 215-218.
- [44] 邝婷婷, 张海伟, 陈一龙, 等. 藏药三果汤散干预高原红细胞增多症模型大鼠的代谢组学研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(1): 171-176.
- [45] 黄 宇, 降拥四郎, 赖先荣, 等. 藏医药防治高原红细胞增多症的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(5): 1042-1046.