

·基础研究·

本文引用:简维雄,肖隋熙,刘培,罗颖,陈偶英,冯宇,王健章,谭元生.自发性高血压大鼠左心室肥厚的代谢组学研究[J].湖南中医药大学学报,2018,38(4):365-371.

自发性高血压大鼠左心室肥厚的代谢组学研究

简维雄¹,肖隋熙,刘培,罗颖,陈偶英,冯宇,王健章,谭元生*
(湖南中医药大学,湖南长沙410208)

[摘要] 目的 以血压正常的wistar大鼠为对照,研究自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats,SHR)左心室肥厚心肌组织的小分子产物变化。**方法** 采用气相色谱-质谱联用仪(GC-MS),对组织代谢产物进行检测分析;应用偏最小二乘法判别分析(partial least squares discriminant analysis,PLS-DA)分析差异代谢产物谱。依据变量重要性(VIP)、自变量系数探索SHR发生左心室肥厚心肌时代谢产物。**结果** 与SHR组呈正相关的是:90角鲨烯、51对苯二甲酸、87麦芽糖、68棕榈油酸、77葡萄糖-6-磷酸1、82-羟基丁酸、78未知、74油酸、56果糖1、28三氟丙氨酸;负相关的是:21琥珀酸、24富马酸、2丙酮酸、34天门冬氨酸1、85未知、45未知、88甘油单油酸酯、86油精。**结论** 进一步证实高血压导致的左心室肥厚与心肌细胞结构破坏以及能量失衡密切相关。

[关键词] SHR;左心室肥厚;代谢组学

[中图分类号] R544.1;R393

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.04.001

Metabonomics Study of Left Ventricular Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats

JIAN Weixiong, XIAO Suixi, LIU Pei, LUO Ying, CHEN Ouying, FENG Yu, WANG Jianzhang, TAN Yuansheng*
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of small molecular products in left ventricular hypertrophy of spontaneously hypertensive rats (SHR), the Wistar rats with normal pressure as the control group. **Methods** The metabolites were detected by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), and the differences of metabolite were analyzed by partial least squares (partial least squares discriminant analysis, PLS-DA). According to the variable importance (VIP) and independent variable coefficients, the left ventricular hypertrophy and myocardial age products in SHR rats were investigated. **Results** SHR group was positively correlated with: 90 squalene, 51 terephthalic acid, 87 maltose, 68 palmitoleic acid, 77 glucose-6-phosphate 1, 82-hydroxybutyric acid, 78 unknown, 74 oleic acid, 56 fructose 1, 28 three cyanogens alanine. Negative related with: 21 succinate, 24 fumarate, 2 pyruvic acid, 34 aspartic acid 1, 85 unknown, 45 unknown, 88 glycerol ester of single oil, 86 olein. **Conclusion** It is further confirmed that the left ventricular hypertrophy induced by hypertension is closely related to the destruction of myocardial cell structure and the imbalance of energy.

[Keywords] SHR; left ventricular hypertrophy; metabonomics

自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats,SHR)是研究高血压疾病的经典鼠种,研究发现,在第14周龄时,SHR的左心室质量和左心室质量指数已经显著高于对照组,说明此时左室肥厚已经基本形成^[1]。代谢组学是研究关于生物体系(细

胞、组织、生物体)受外部刺激或干扰后发生的内源性所有代谢物的定量分析科学。它所关注的是代谢循环中分子量小于1 000的小分子代谢物的变化^[2-3]。本项目将进行SHR左心室肥厚的代谢组学研究以期探索其小分子物质变化规律,现将结果报

[收稿日期] 2017-10-31

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774207;81202647;81473616);中医诊断国家重点学科开放项目(2014-16)。

[作者简介] 简维雄,男,副教授,研究方向:心病中医证治机制研究。

[通讯作者] *谭元生,男,博士,二级教授,博士研究生导师,E-mail:tys702@126.com。

道如下。

1 材料

1.1 动物

选用 SPF 级 12 周龄自发性高血压大鼠(SHR) 8 只,雄性,同龄血压正常的(wistar-kyoto,WKY)大鼠 8 只,雄性,体质量 180~220 g,大鼠及饲料均由湖南中医药大学动物实验中心提供(SHR 大鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格许可编号:20141020,饲料购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司),饲养环境温度(20.0±2.0) °C,相对湿度 45%~70%。自由饮食饮水,早上 8 点至下午 5 点自动灯光照明。

1.2 试剂

L-2-氯苯丙氨酸(上海恒柏生物科技有限公司,中国),BSTFA(含 1%TMCS,v/v)(REGIS Technologies, Inc. USA.)

1.3 仪器

Agilent 7890A 气相色谱仪,美国;LECOChroma TOF PEGASUS HT 质谱仪,美国;JXFSTPRP-24 研磨仪,中国。

2 方法

2.1 动物分组

8 只 SHR 为模型组,8 只照 WKY 为空白对照组,自由食水喂养 2 周,密切观察所有实验大鼠的精神、饮食、饮水、呼吸、活动力等状况。处死后立即解剖取心脏标本。

2.2 代谢物萃取

(1)取 50 mg 心肌样本于 2 mL EP 管里,加入 0.4 mL 甲醇-氯仿(3:1),再加入 20 μL L-2-氯苯丙氨酸,加入钢珠,研磨仪(65 Hz)匀浆研磨处理 3 min;(2)4 °C, 12 000 r/min 离心 15 min;(3)小心地取出 350 μL 上清于 2 mL 进样瓶(甲烷硅基化的)中;(4)质控样本:每个样本取约 10 μL(根据样本量而定)于 2 mL 进样瓶中,混匀。

2.3 代谢物衍生化

(1)在真空浓缩器中 37 °C 干燥上述提取物,大约 3.5 h;(2)向干燥后的代谢物加入 80 μL 甲氧胺盐试剂(甲氧胺盐酸盐,溶于吡啶 20 mg/mL),轻轻混匀后,放入烘箱中 80 °C 孵育 20 min;(3)向每个样品中迅速加入 100 μL BSTFA (含有 1% TCMS, v/v),将混合物 70 °C 孵育 1h;(4)冷却至室温,向混合的样本中加入 5 μL FAMES(饱和脂肪酸

甲酯标准混合液,溶于氯仿 C8-C16:1 mg/mL;C18-C24:0.5 mg/mL);(5)混匀,上机检测。

2.4 上机检测

Agilent 7890 气相色谱-飞行时间质谱联用仪配有 Restek Rxi-5Sil MS 毛细管柱(30 m×250 μm×0.25 μm), Restek,USA。GC-TOF-MS 具体分析条件如下,进样量:1 μL,不分流模式;载气:氦气;前进样口吹扫流速:3 mL/min;柱流速:1 mL/min;柱温:60 °C 保持 1 min,以 10 °C 每分钟的速率上升至 330 °C,保持 10 min;前进样口温度:280 °C;传输线温度:280 °C;离子源温度:220 °C;电离电压:-70eV;扫描方式:85~600 m/z;扫描速率:20 spectra/sec;溶剂延迟:366 s。

2.5 统计学处理

根据 GC-MS 总离子流图中各峰的保留时间挑选共有峰(各图谱中共有的色谱峰),获取各峰与内标峰的峰面积数据,用相对峰面积(与内标峰的比值)表示代谢物的含量。偏最小二乘判别分析(PLS-DA)应用 SIMCA-2P 11.5 软件。

3 结果与分析

3.1 总离子流图

大鼠组织 GC-MS 分析总离子流图如图 1 所示。

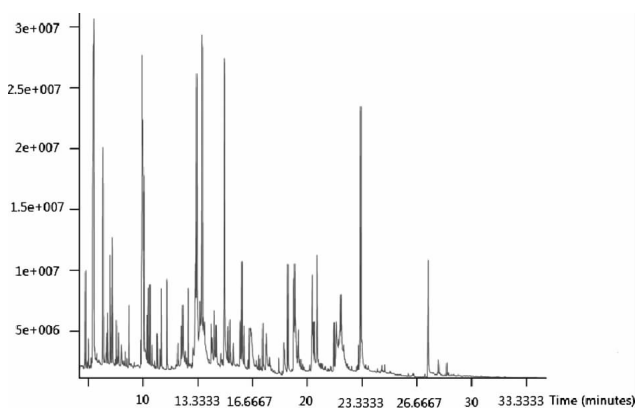


图 1 总离子流图

3.2 代谢物鉴定

共有峰挑选后发现组织中共有内源性代谢物 93 种,利用 NIST 质谱数据库对共有的内源性代谢物作鉴定,以通常匹配度大于 700 的鉴定结果作为较为可信的物质。见表 1。

3.3 两组大鼠心肌组织 PLS-DA

将血浆 93 种代谢产物通过主成分分析,进行 SHR 组、WKY 组 2 组模式识别(图 2)。结果显示:SHR 组在得分图左下方主要在第三象限,WKY 组

表1 心肌组织内源性代谢物鉴定表

ID	保留时间(min)	匹配度	代谢产物
1	6.66777,0	897.2162	2-羟基吡啶
2	6.86682,0	795.7143	丙酮酸
3	7.01393,0	828.4500	乳酸
4	7.18827,0	920.9211	乙醇酸
5	7.56329,0	893.9474	丙氨酸 1
6	7.7184,0	929.3421	羟胺
7	7.83603,0	844.1316	甘氨酸 1
8	7.87882,0	872.7105	2-羟基丁酸
9	8.03646,0	779.0270	肌氨酸
10	8.36634,0	958.6316	3-羟基丁酸
11	8.53873,0	876.0263	N-甲基-DL-丙氨酸
12	8.66761,0	847.9211	甲基磷酸酯
13	9.14636,0	945.7895	缬氨酸
14	9.45164,0	884.4737	4-羟基丁酸酯
15	9.80548,0	811.8947	苯甲酸
16	9.85184,0	936.0526	乙醇胺
17	9.98121,0	728.5790	甘油
18	10.0506,0	779.1818	胸苷 1
19	10.2364,0	951.1053	异亮氨酸
20	10.3032,0	963.7368	脯氨酸
21	10.5226,0	918.3947	琥珀酸
22	10.7017,0	927.4474	D-甘油酸
23	10.847,0	947.7632	尿嘧啶
24	11.0154,0	956.0526	富马酸
25	11.1107,0	920.3158	丝氨酸 1
26	11.2106,0	765.6364	壬酸
27	11.1855,0	786.7105	环亮氨酸 1
28	11.3509,0	742.9474	三氟丙氨酸
29	11.4464,0	935.0000	苏氨酸
30	12.5217,0	874.0833	氨基丙二酸
31	12.7482,0	912.3158	L-苹果酸
32	13.0253,0	913.1111	天冬酰胺 4
33	13.1575,0	857.4211	蛋氨酸 1
34	13.1936,0	910.4211	天门冬氨酸 1
35	13.2762,0	788.1579	未知
36	13.5947,0	903.8158	肌酸
37	14.3328,0	933.2368	谷氨酸
38	14.438,0	918.7368	苯丙氨酸 1
39	14.7613,0	756.8158	月桂酸
40	14.7972,0	751.7368	未知
41	14.9379,0	796.1081	牛磺酸
42	14.9625,0	810.8889	核糖
43	15.1993,0	771.0571	邻苯二甲酸
44	15.2694,0	928.0000	木糖醇
45	15.4242,0	862.0000	未知
46	15.4828,0	811.6487	未知
47	15.4993,0	841.8421	β -甘油磷酸
48	15.6516,0	866.1053	腐胺 2
49	15.6908,0	721.1053	来苏糖酸

续表 1

ID	保留时间(min)	匹配度	代谢产物
50	16.1298,0	886.1842	邻磷酰乙醇胺
51	16.2979,0	751.2162	对苯二甲酸
52	16.3856,0	712.8788	3-磷酸甘油酸
53	16.5129,0	904.7105	次黄嘌呤 1
54	16.7303,0	761.1053	1,5-脱水葡萄糖醇
55	16.8677,0	917.8158	肉豆蔻酸
56	17.0222,0	966.2895	果糖 1
57	17.1721,0	915.8421	葡萄糖 1
58	17.2986,0	884.7838	D-塔罗 1
59	17.4784,0	783.1250	半乳糖 2
60	17.5576,0	891.7297	赖氨酸
61	17.6065,0	831.9474	甘露醇
62	17.6746,0	919.7368	山梨糖醇
63	17.7253,0	718.1471	未知
64	17.7436,0	887.5833	酪氨酸 1
65	17.8183,0	805.1842	抗坏血酸
66	17.8527,0	783.3158	十五烷酸
67	18.2508,0	948.8158	泛酸
68	18.5434,0	813.5000	棕榈油酸
69	18.8026,0	943.2105	棕榈酸
70	19.1751,0	918.4737	肌醇
71	19.4076,0	855.3158	核酮糖-5-磷酸 1
72	19.6943,0	945.5263	十七烷酸
73	20.3004,0	943.3421	亚油酸
74	20.3987,0	947.7895	油酸
75	20.3943,0	703.2941	反油酸
76	20.5783,0	929.6316	硬脂酸
77	21.1449,0	829.2105	葡萄糖-6-磷酸 1
78	21.308,0	701.4375	未知
79	21.6241,0	860.1579	花生四烯酸
80	21.6783,0	734.8919	未知
81	22.3407,0	749.9211	胞嘧啶核苷酸
82	23.0534,0	857.8421	2, 甘油一棕榈酸酯
83	23.2509,0	918.7105	肌苷
84	23.6338,0	766.3243	蔗糖
85	23.7201,0	733.2000	未知
86	24.266,0	742.9211	2 油精
87	24.3767,0	901.1053	麦芽糖
88	24.5269,0	792.3947	甘油单油酸酯
89	24.7175,0	870.4737	单硬脂酸甘油酯
90	25.0203,0	891.3947	角鲨烯
91	25.0752,0	883.6316	麦芽糖醇
92	25.1366,0	782.7105	二十四烷酸
93	28.4907,0	742.2632	羊毛甾烯醇

在右侧偏上方主要在第一象限;SHR 与 WKY 组呈现出良好的分离。因子载荷图显示(图 3):与 SHR 相关的变量集中在第三象限比如:87、9、43、51、77、78、65、56、74。与 WKY 相关的变量集中在第一、四

象限比如:24、34、85、86、75、21、93、2、88。

自变量 VIP(>1.2)系数图显示(图 4):引起组别差异的自变量依据重要性排序的是 90 角鲨烯、51 对苯二甲酸、87 麦芽糖、21 琥珀酸、68 棕榈油酸、77

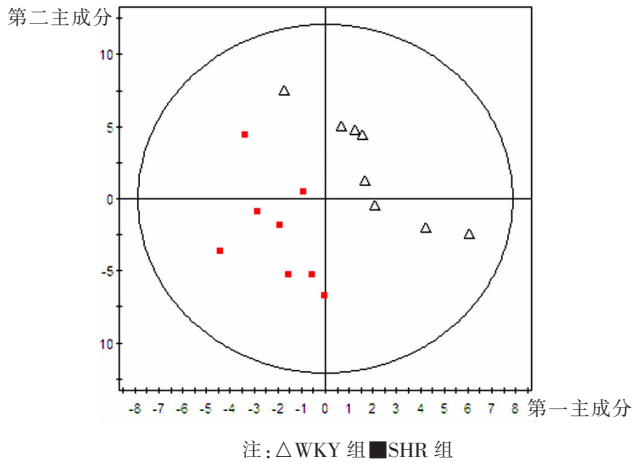


图 2 2 组心肌组织样本得分图

葡萄糖-6-磷酸 1、8 2-羟基丁酸、24 富马酸、74 油酸、2 丙酮酸、78 未知、45 未知、85 未知、34 天门冬氨酸 1、56 果糖 1、88 甘油单油酸酯、862 油精、28 三氟丙氨酸。

SHR 组与 WKY 组两组间自变量系数图显示 (图 5):与 SHR 组呈正相关的系数是:90 角鲨烯、51 对苯二甲酸、87 麦芽糖、68 棕榈油酸、77 葡萄糖-6-磷酸 1、8 2-羟基丁酸、78 未知、74 油酸、56 果糖 1、28 三氟丙氨酸。负相关的是:21 琥珀酸、24 富马酸、

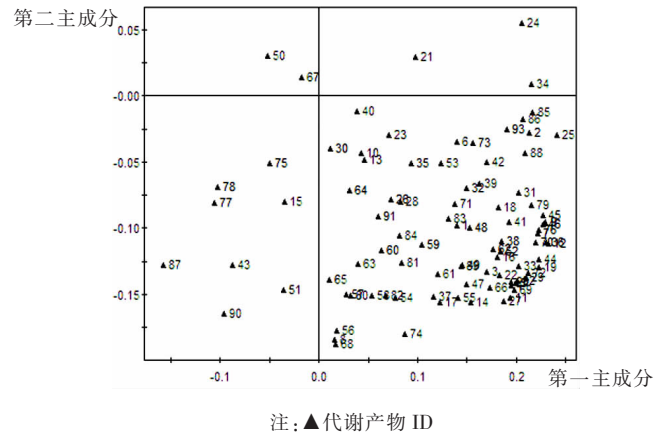


图 3 心肌组织因子载荷图

2 丙酮酸、34 天门冬氨酸 1、85 未知、45 未知、88 甘油单油酸酯、86 油精 (图 4,5 横坐标为代谢产物 ID,纵坐标为变量系数)。

4 讨论

4.1 代谢产物变化趋势分析

PLS 结果发现与在 SHR 组水平上调的物质有: 90 角鲨烯、51 对苯二甲酸、87 麦芽糖、68 棕榈油酸、77 葡萄糖-6-磷酸 1、8 2-羟基丁酸、78 未知、74 油酸、56 果糖 1、28 三氟丙氨酸。水平下调的物质

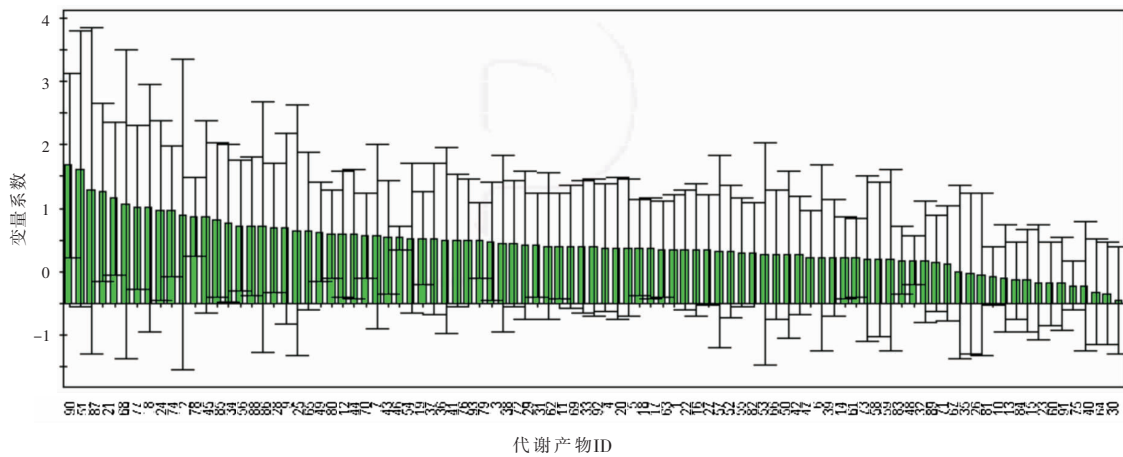


图 4 两组大鼠心肌组织自变量 VIP 系数图

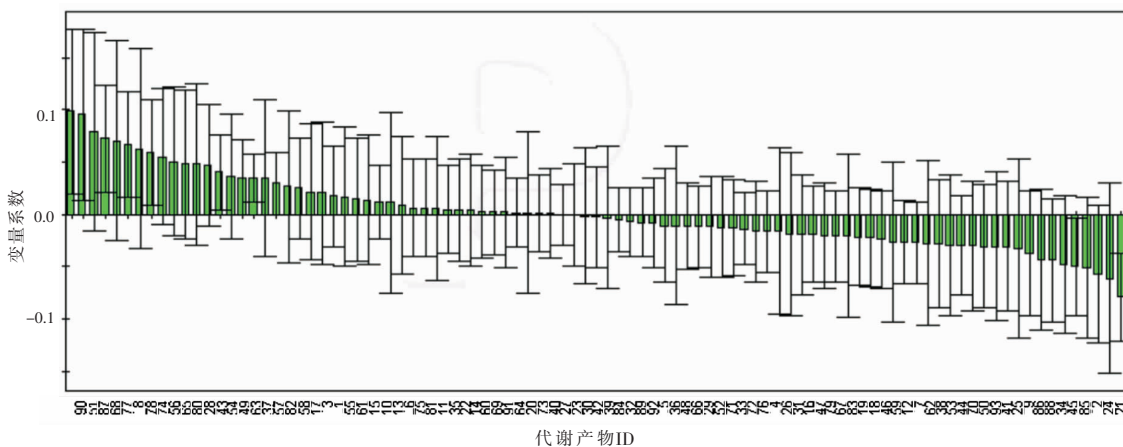


图 5 两组大鼠心肌组织自变量系数图

有:21 琥珀酸、24 富马酸、2 丙酮酸、34 天门冬氨酸、85 未知、45 未知、88 甘油单油酸酯、86 油精。初步阅读代谢产物,从已鉴定的物质分析主要涉及脂肪酸与氨基酸、糖类,综合分析主要涉及能量代谢,为此本文从能量代谢的角度分析了心肌肥厚。在心肌肥厚的发生和进程中,由于负荷性心肌能量需求增加,以及能量的相对不足,导致心肌细胞的产能机构也出现明显的适应性改变,正常心肌以线粒体中进行的脂肪酸 β 氧化(FAO)作为主要能量来源,而葡萄糖氧化在心肌能量供应中所起作用较小。在心肌病理性肥厚时,胚胎型的肌酸激酶同工酶和乳酸脱氢酶同工酶的含量及活性均有明显提高,肥厚心肌细胞能量来源发生改变,从脂肪氧化过度到葡萄糖氧化,同时代谢途径从有氧氧化向无氧酵解转化^[4]。心肌细胞中脂肪酸 β 氧化减少,游离脂肪酸(FFA)增加。这种转变能够在消耗同样氧气的条件下产生更多的ATP,可能是对心肌肥厚时缺血缺氧的一种适应性变化。但长期以糖为氧化底物会引起游离脂肪酸在心肌细胞内积聚,对细胞膜和膜结合蛋白活性产生损害,同时引发能量利用障碍。因此心肌脂肪酸、糖原氧化障碍可能参与了心肌肥厚的形成与维持^[5]。

在水平上调的物质中角鲨烯是一种参与多种生化反应、具有多功能的生物活性物质,是固醇生物合成重要的前体物质,作为细胞膜结构的组分是机体内不可或缺的生命物质。这有可能是心肌细胞肥大时细胞膜的损伤,可以导致角鲨烯水平上调。角鲨烯具有抗脂质过氧化功能,同时还具有加快超氧化物和乳酸脱氢酶活力,增强吸收氧的能力,从而加快乳酸分解,强化能量代谢的作用^[6]。心肌肥厚时角鲨烯抗脂质过氧化功能显然影响心肌细胞的脂质氧化,起保护作用。而乳酸分解的过程是可以给相对能量不足的心肌带来更多的ATP,但这有可能会加重脂肪酸类物质在细胞内的堆积,加重心肌的损伤。

苯二甲酸(TPA)是世界上广泛使用的一种化学物质,被广泛用于合成树脂、薄膜、聚酯纤维等,还可用于纺织品中的碱化剂以及家禽的饲料添加剂。SHR体内对苯二甲酸水平上调是否与苯基脂肪酸分解相关,具体机制有待进一步探讨。

麦芽糖是由2分子葡萄糖通过 α -1,4糖苷键连接而成的双糖,由麦芽糖酶水解成2分子葡萄糖,参加三羧酸循环代谢后为机体提供能量。体内不能合成麦芽糖,多是经饮食后进入组织细胞,在麦芽糖酶的作用下转化成葡萄糖。组织内麦芽糖水平的上调,

考虑是麦芽糖酶的缺乏。麦芽糖酶缺乏的原因可能与心肌细胞肥大后丧失部分细胞功能有关,而糖原的增加导致在溶酶体和细胞浆内大量积聚,进一步加重细胞损伤^[7]。

已有实验证实在SHR(15周龄,中度心肌肥厚)中,发现葡萄糖氧化能力增强,而脂肪酸氧化受抑,导致其聚集在细胞内,能量底物从长链脂肪酸 β 氧化为主转向以糖类氧化为主^[8]。脂肪酸 β -氧化也是脂肪酸的改造过程,机体所需要的脂肪酸链的长短不同,通过 β -氧化可将长链脂肪酸改造成长度适宜的脂肪酸,供机体代谢所需,比如油酸、棕榈油酸。

油酸是一种单不饱和脂肪酸,人体血液内的油酸分为外源性油酸和内源性油酸。外源性的油酸从饮食中获得,内源性的油酸是通过硬脂酰辅酶A去饱和酶(SCD)生成的。SCD可以将棕榈酸和硬脂酸化生成棕榈油酸和油酸,这些脂肪酸是膜磷脂、甘油三酯、胆固醇酯等的必需组成部分^[9]。棕榈油酸是十六碳不饱和脂肪酸磷脂水解的产物,还是前列腺素、白细胞三烯、血栓烷的前体物质。在SHR中油酸、棕榈油酸水平增高考虑是细胞膜在各种因素作用下损伤导致^[10-11]以及脂肪酸 β 氧化的结果。但也不能排除是SCD的作用,SCD是催化单不饱和脂肪酸的限速酶,目前其调节机制尚不明确,但有证据表明葡萄糖、果糖可以诱导SCD活性^[12]。

葡萄糖-6-磷酸不仅是糖酵解途径的第一个产物,也是磷酸戊糖途径的起始底物,除此之外它也是糖异生途径的中间产物葡萄糖-6-磷酸由葡萄糖经过葡萄糖激酶催化并消耗ATP得来,这步反应因为是不可逆反应且消耗ATP,所以是糖酵解途径中的关键限速反应。在肥厚的心肌中糖酵解活性增强,更多的选择葡萄糖、而不是脂肪酸,这就使得葡萄糖激酶活性增强,葡萄糖-6-磷酸水平增高。而葡萄糖激酶活性增强极有可能促进蛋白激酶C,从而进一步促使心肌肥厚的进展^[13-15]。

2-羟基丁酸可在乳酸脱氢酶的作用下由 α -丁酮酸形成。而 α -丁酮酸是苏氨酸的降解产物之一,由苏氨酸脱氨酶脱氨而来;可以是胱硫醚由高半胱氨酸和丝氨酸通过胱硫醚 β -合成酶(CBS)合成,再由胱硫醚 γ -裂解酶(CSE)裂解为半胱氨酸和 α -丁酮酸^[16]。虽然已有的研究证实在高血压疾病时CBS/CSE呈现出低表达,但考虑已有针对CBS/CSE的研究报告多是从血管内皮系统出发,心肌组织的表达尚未见报道。有研究表明高血压心肌组织中半胱氨酸的高表达,可以推测在组织中CBS/CSE可能呈现出

高表达,导致 α -丁酮酸生成,在已经激动的乳酸脱氢酶作用生成2-羟基丁酸。

果糖是左旋性的六碳酮糖,是葡萄糖的同分异构体,己糖激酶在ATP的作用下转化为1-磷酸果糖,然后进一步代谢为甘油醛、磷酸二羟丙酮和3-磷酸甘油醛,从而进入与葡萄糖代谢过程。但是心肌肥大后细胞内导致ATP相对缺乏,而已糖激酶对葡萄糖的亲合力比对果糖的亲合力高12倍,随着能量代谢向葡萄糖氧化转移,为此导致果糖蓄积,与麦芽糖相同,蓄积在细胞内则会导致损伤的发生。

用于产能的底物明显下降,三羧酸循环的正常功能将受到抑制。这可能与三羧酸循环酶的功能损伤有密切关系。三羧酸循环(TCA cycle)是有氧代谢的主要途径,普遍存在于需氧生物体内,包括高等动植物及低等的细菌、微生物的线粒体内。线粒体在细胞内与细胞骨架通常形成一个复杂的三维分支结构,与细胞骨架的关系决定着线粒体的形状,从而影响其功能。因为心肌细胞的肥大可以导致细胞骨架的改变,同时肥大后各种损伤因素都可以导致线粒体功能的损伤。功能的损伤必定导致三羧酸循环的底物水平的下调,琥珀酸、富马酸、草酰乙酸是循环底物,正如此才导致琥珀酸、富马酸水平下调。天冬氨酸是一种 α -氨基酸,由草酰乙酸发生氧化脱羧生成丙酮酸。故天冬氨酸、丙酮酸水平也呈现下调。

2-甘油单油酸酯与甘油单油酸酯在细胞中可以由L- α -磷酸甘油和脂酰辅酶A合成,L- α -磷酸甘油来源有两个,一个是肝脏中在甘油激酶的催化下由甘油与ATP合成。但心肌组织中显然是第二种来源,磷酸二羟基丙酮在 α -甘油磷酸脱氢酶作用下以NADH为辅酶还原而成,这其中的磷酸二羟基丙酮是糖酵解中缩醛酶的产物,在心肌肥厚细胞三羧酸循环功能障碍下,这种产物可能不足,为此2-甘油单油酸酯与甘油单油酸酯水平呈现下调。

4.2 结论

本研究进一步证实了心肌细胞结构破坏后的能量转化以及能量失衡理论。高血压左心室肥厚,是心肌细胞肥大,细胞间质增生的结果。心肌细胞肥大,失去了其原来固有的组织构架,可以表现在细胞膜、线粒体膜的破坏在磷脂分解后可以导致角鲨烯、棕榈油酸这一类物质水平的上调。细胞失去原固有组织构架必然会导致其某些功能的失衡,可以导致麦芽糖激酶减少,麦芽糖分解减少,水平上调。心肌细胞的肥大,导致细胞内相对缺氧,在这种条件下,细胞氧化途径发生改变,由脂肪酸 β 氧化转移至糖氧化,这将直接导致进入细胞内的脂肪酸堆积油酸、

棕榈油酸水平上调。葡萄糖氧化途径增强可导致葡萄糖-6-磷酸水平上调,这个过程中在激活的酶如氨酸脱氢酶作用下2-羟基丁酸水平上调。由于葡萄糖激酶的竞争力要强于果糖激酶,这将导致果糖堆积细胞内,这个过程也是缺氧的。三羧酸循环功能在细胞器结构受损的基础之上,进一步受到影响。故三羧酸循环底物及其附属产物呈低水平状态,体现在琥珀酸、富马酸、丙氨酸、天冬氨酸。

参考文献:

- [1] 熊兴江.补肾降压理论及补肾降压方对自发性高血压大鼠 miR-1 调控心室肥厚 ERK 通路的影响[D].北京:中国中医科学院,2013.
- [2] NICHOLSON J K, CONNELLY J, LINDON J C, et al. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(2):153-161.
- [3] 刘培,肖隋熙,罗颖,等.心血瘀阻证动态演变过程生物信息学研究[J].湖南中医药大学学报,2018,38(2):130-135.
- [4] WITTELS B, BRESSLER R Lipid metabolism in the newborn heart [J]. *J. lin. Invest*, 1965,44:1639-1646.
- [5] VAN DER VUSSE G J, GLATZ J FC, STAIN H CG, et al. Fatty acid homeostasis in the and ischemic heart [J]. *Physiol JZev*, 1992,72:881-940.
- [6] 杨艳.角鲨烯对胰岛细胞抗凋亡及促泌作用机制研究[D].长沙:湖南农业大学,2014.
- [7] 焉传祝,房泽岱,吴金玲,等.晚发型酸性麦芽糖酶缺陷病的肌肉酶组织化学和超微结构[J].山东大学学报(医学版),2002,40(5):419-421.
- [8] 冯兵,陈意生.心肌肥厚的能量代谢研究进展[J].国外医学心血管病分册,1997,24(2):9-12.
- [9] NTAMBI J M, MIYAZAKI M, STOEHR J P, et al. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity.[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99(17):11482.
- [10] 凌笑梅,乔歧禄,彭会明.毛细管气相色谱法测定健康人外周血单个核细胞磷脂脂肪酸组成[J].分析化学研究报告,2003,31(12):1442-1445.
- [11] 王萍,张银波,江木兰.多不饱和脂肪酸的研究进展[J].中国油脂,2008,33(12):42-46.
- [12] 李卫华,杨佳欣.硬脂酰辅酶A去饱和酶1与恶性肿瘤的研究进展[J].中国肿瘤临床,2014,41(17):1131-1134.
- [13] 颜炳坤.联合葡萄糖激酶与乙酸激酶催化的ATP再生系统酶法合成葡萄糖6磷酸[D].上海:华东理工大学,2014.
- [14] JOSÉ M G, GOLSENTHAL M J. Goldenthal. Fatty acid metabolism in cardiac failure: biochemical, genetic and cellular analysis[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 54:516-527.
- [15] 樊怡,马健飞.蛋白激酶C对腹膜间皮细胞己糖激酶活性的调控[J].中华医学杂志,2005,85(37):2619-2622.
- [16] SAROV M, NOT A, DE BAULNY H O, et al. A case of homocystinuria due to CBS gene mutations revealed cerebral venous thrombosis[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 336(1):257-259.