

本文引用: 芦俊, 刘畅, 刘子怡, 黄文硕, 陈卓, 卢芳国. 颗粒物暴露致肺损伤的代谢组学分析与中医药干预[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(6): 1187-1194.

颗粒物暴露致肺损伤的代谢组学分析与中医药干预

芦俊^{1,2}, 刘畅¹, 刘子怡¹, 黄文硕¹, 陈卓¹, 卢芳国^{1*}

1. 湖南中医药大学医学院, 湖南长沙 410208, 2. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南长沙 410208

[摘要] 随着全球环境污染问题的加剧, 颗粒物对人体健康的影响备受关注。颗粒物通过呼吸道进入肺部, 引发一系列病理变化, 对人体代谢过程产生重要影响。本研究概述代谢组学技术在不同类别颗粒物致肺损伤及中医药干预领域的应用, 揭示颗粒物致肺损伤的潜在生物标志物, 以及中医药通过调控代谢途径对颗粒物致肺损伤的保护作用。通过总结现有研究, 本文提出当前研究存在生物样品选择单一、结果差异大、数据解析困难等问题, 未来需加强多组学技术平台联合分析, 推动代谢组学与中医药的结合, 为颗粒物致肺损伤的防治提供新的思路和方法。

[关键词] 代谢组学; 颗粒物; 肺损伤; 代谢途径; 生物标志物

[中图分类号] R256.1

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.06.030

Metabolomics analysis of particulate matter exposure-induced lung injuries and intervention with Chinese medicine

LU Jun^{1,2}, LIU Chang¹, LIU Ziyi¹, HUANG Wenshuo¹, CHEN Zhuo¹, LU Fangguo^{1*}

1. School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] As global environmental pollution intensifies, the health impacts of particulate matter (PM) have garnered significant attention. PM enters the lungs through the respiratory tract, triggering a series of pathological changes and profoundly affecting human metabolic processes. This review summarizes the applications of metabolomics technology in investigating lung injuries caused by different PM categories and the interventions with Chinese medicine, aiming to uncover potential biomarkers of PM-induced lung damage and elucidate the protective mechanisms of Chinese medicine through regulation of metabolic pathways. By synthesizing current research, this review identifies critical limitations including homogeneity in biosample selection, significant variability in research outcomes, and challenges in data interpretation. Future investigations should prioritize multi-omics integrated analysis platforms, promote the integration of metabolomics with Chinese medicine, thereby providing novel perspectives and methodologies for preventing and treating PM-induced lung injuries.

[Keywords] metabolomics; particulate matter; lung injury; metabolic pathway; biomarker

随着城市化和工业化的加速, 颗粒物污染问题日益严重。颗粒物主要来源于工业废气、汽车尾气和燃煤等, 其直径从纳米级到几十微米。颗粒物的主要成分包括有机物、无机物和金属元素等, 这些成分通

[收稿日期] 2024-12-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82374266); 湖南省自然科学基金项目(2025JJ90015); 湖南省教育厅科研基金优秀青年项目(23B0342); 湖南中医药大学本科生科研创新项目(2024BKS088)。

[通信作者] * 卢芳国, 女, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: lufanguo0731@163.com。

过呼吸道进入肺部后,可能通过干扰人体代谢过程,引发炎症反应和氧化应激等健康问题^[1-2]。

代谢组学被广泛用于研究颗粒物与人体健康的关系,通过全面分析生物体内的代谢物,揭示颗粒物对代谢过程的影响。中医药作为传统医学手段,在改善肺健康状况方面有较大价值,结合代谢组学与中医药,可深入探究颗粒物致肺损伤机制及中医药在肺健康保护中的作用^[3-4]。虽然代谢组学技术应用已久,但仍面临数据解析复杂、不同研究结果的差异性较大等挑战,本文系统分析不同颗粒物致肺损伤的代谢组学特征及中医药干预机制,为后续研究提供更全面的视角。

1 代谢组学概述

代谢组学作为后基因组时代的关键技术,与基因组学、转录组学和蛋白质组学共同构成系统生物学研究的核心支柱^[5]。其理论基础源于 20 世纪末 Nicholls 教授^[6]提出的“metabolite profile”概念,通过先进技术设备和跨领域方法,深入分析生物体内小分子代谢物的变化模式及特征并揭示病理机制^[6-7]。从技术层面看,代谢组学研究主要依赖核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、质谱(mass spectrometry, MS)、高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)、气相色谱(gas chromatography, GC)、色谱-质谱联用(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)等技术手段,通过对生物样本(血清、尿液、组织等)进行高通量检测,获得包含数千种代谢物的“代谢指纹图谱”^[8]。数据分析方面,代谢组学整合了多元统计分析(主成分分析、最小二乘法判别分析等)、机器学习算法和代谢通路分析,推断生物体健康状况、关联代谢途径并发现相关生物标志物(biomarker)^[9]。近年来,代谢组学被广泛应用于人类健康的关联研究,也用于评估颗粒物对健康的危害^[10-11]。

2 代谢组学技术在评估颗粒物暴露致肺损伤相关疾病风险中的应用

颗粒物是悬浮在空气中的固体或液态颗粒,分为尘粒、粉尘、雾尘、煤烟等。颗粒物对肺代谢有多重影响,长期暴露于高水平颗粒物可增加慢性支气管炎、肺气肿、肺纤维化、肺癌及其他呼吸系统问题的风险^[12-14]。代谢组学技术通过分析颗粒物暴露后的代谢变化,能够识别出与肺损伤相关的关键生物标志物,为揭示颗粒物污染的肺毒性机制提供重要

依据^[15]。

2.1 PM_{2.5} 暴露致肺损伤的代谢组学分析

2.1.1 人群研究中的代谢组学发现 现代代谢组学技术已成为研究大气污染健康效应的关键手段,其应用范围涵盖从宏观人群到微观单细胞的多层次研究^[16-17]。多项人群研究揭示了 PM_{2.5} 暴露的代谢干扰效应,例如 LI 等^[18]研究发现,短期接触交通污染物可能通过扰乱嘧啶代谢、脂肪酸代谢、组氨酸代谢和酪氨酸代谢等破坏氧化防御机制及新陈代谢等关键生命活动环节。另一篇关于大气温室气体潜在危害的研究表明,GC-MS 技术可挖掘出可能引发机体功能异常的物质,如 L-半胱氨酸和尿囊素^[19]。健康成年人短期 PM_{2.5} 暴露研究显示,短期 PM_{2.5} 暴露与高密度脂蛋白水平降低相关,并引发炎症反应、氧化应激和神经行为相关代谢通路的紊乱,氨基酸代谢物可能介导了 PM_{2.5} 暴露对高密度脂蛋白的影响^[20]。YU 等^[21]发现慢性阻塞性肺病患者 PM_{2.5} 暴露后,其 21 种差异代谢物显著改变,涉及 7 条代谢通路,其中精氨酸水平与疾病急性加重显著相关。

2.1.2 动物模型和体外细胞模型的代谢组学研究 基于代谢组学技术的动物实验为阐明 PM_{2.5} 的肺损伤机制提供了重要证据。WANG 等^[22]通过 SD 大鼠实验模型结合 UPLC-MS 技术分析发现,PM_{2.5} 可能通过扰乱脂质-嘌呤代谢诱导肺损伤,同时 PM_{2.5} 通过破坏促氧化/抗氧化平衡引发肺毒性。LI 等^[23]在 UPLC-MS 和微生物组学联合分析中首次揭示 PM_{2.5} 暴露后小鼠肺组织微生物群与代谢物稳态的关联性。ZHANG 等^[24]利用 ¹H NMR 技术发现 PM_{2.5} 暴露后的 SD 大鼠代谢紊乱主要涉及氨基酸和能量代谢途径。此外,一项关于大气重度污染暴露的大鼠血清代谢组学的研究揭示了乙酰磷酸和 DL-2-氨基辛酸等独特代谢产物可能是生物体应对严重污染的首批信号物质^[25]。

应用代谢组学技术解析 PM_{2.5} 关键组分的肺毒性机制研究已取得重要进展,一项体内外实验研究证实苯并芘通过 Ca²⁺依赖途径激活磷脂酶 A2 影响磷脂代谢,磷脂酶 A2 可能是改善 PM_{2.5} 致肺损伤的药物靶点^[26]。利用 NMR 代谢分析平台研究 PM_{2.5} 处理的 A549 细胞代谢成分差异,发现丙氨酸、缬氨酸、乳酸、柠檬酸盐等 12 种差异代谢物^[27]。同样,BALB/c 小鼠模型显示血清和肺泡灌洗液中的 5 种代谢物对 PM_{2.5} 毒性具有极好的鉴别能力^[28]。

代谢组学技术为系统解析 PM_{2.5} 肺毒性的分子机制提供了强有力的研究工具,其发现为环境健康

表1 代谢组学技术在PM_{2.5}暴露致肺损伤相关疾病中的应用Table 1 Applications of metabolomics technology in lung injury-related diseases caused by PM_{2.5} exposure

研究对象	生物材料	暴露方式/时间/方法	分析方法	多组学联合应用	涉及主要代谢途径	预测的生物标志物	参考文献
人	血清	直接暴露	LC-MS	蛋白质组学	核酸损伤与修复、脂肪、核苷酸	尿嘧啶	[18]
人	尿液	直接暴露	GC-MS	转录组学	含硫氨基酸、能量、蛋白质、肠胃菌群和氧化损伤	尿囊素和L-胱氨酸	[19]
人	血液	直接暴露	LC-MS	蛋白质组学	氨基酸、能量、细胞色素P450	色氨酸、组氨酸	[20]
人	血浆	直接暴露	LC-MS	—	甘油磷脂、丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸	精氨酸	[21]
SD大鼠	肺	气管滴注暴露3个月	UPLC-MS	转录组学	甘油磷酸、嘌呤、鞘脂	甘油三酯、溶血磷脂、鞘磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰甘油、胆固醇	[22]
C57BL/6小鼠	肺	气管滴注暴露7d	UPLC-MS	转录组学	能量、核苷酸和氨基酸	缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸、乙酸盐和二羧酸盐	[23]
SD大鼠	血清、尿液	气管滴注暴露30d	NMR	—	甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸、氮、甲烷、乙酸盐、二羧酸盐和柠檬酸循环	甘氨酸、组氨酸、异苏氨酸、丙氨酸、精氨酸	[24]
SD大鼠	血清	重度暴露5d	HPLC-MS	—	牛磺酸和低牛磺酸、组氨酸和半胱氨酸和蛋氨酸	乙酰磷酸、DL-2-氨基辛酸	[25]
SD大鼠/A549细胞	肺/细胞上清液	气管滴注/体外暴露	HPLC-MS	蛋白质组学、转录组学	磷脂和鞘脂	葡萄糖神经酰胺、神经酰胺-1-磷酸、二氢神经酰胺	[26]
A549细胞	细胞上清液	体外暴露	NMR	—	氨基酸、脂质、核苷酸以及二羧酸循环	丙氨酸、缬氨酸、乳酸、柠檬酸盐	[27]
BALB/c小鼠	血清/肺泡灌洗液	多功能气溶胶浓度富集系统/2个月	GC-MS	—	柠檬酸循环、丙酮酸、氨基酸、脂质	谷氨酸、谷氨酰胺、甲酸盐、丙酮酸和乳酸	[28]

注:LC-MS.色谱质谱法;UPLC-MS/HPLC-MS.高效液相色谱-质谱法;GC-MS.气质联用法;NMR.核磁共振。

风险评估和靶向干预策略开发奠定了重要基础。见表1。

2.2 工业粉尘颗粒物暴露致肺损伤的代谢组学分析

2.2.1 工业粉尘的健康危害与研究意义

工业粉尘暴露可导致多种职业性肺部疾病,包括硅沉着病、煤工尘肺和石棉沉着病等,严重威胁劳动者健康。硅沉着病作为典型尘肺病,主要特征为肺部间质纤维化和硅结节形成。利用代谢组学技术,可以精确地测量体内流入的微小化合物数量,为生物标记的选择提供便利^[7,29-31]。

2.2.2 临床研究进展 多项临床研究揭示了尘肺病的特征性代谢改变:XUE等^[32]病例对照研究结果显示硅沉着病患者血浆中L-精氨酸和犬尿氨酸与硅沉着病严重程度相关,可能具有疾病监测的预测价值。一项尘肺患者血浆代谢组学分析表明,尘肺患者与正常对照组存在7条显著改变的差异代谢通

路,其中氨酰 tRNA 生物合成途径变化最为突出^[33]。CHEN等^[34]研究发现对羟基苯甲酸丙酯可能是职业性煤炭工人尘肺的潜在生物标志物。SHI等^[35]通过脂质代谢组学分析发现尘肺病患者多种脂质差异代谢物与临床表型相关,该研究揭示了尘肺病的代谢异质性特征。

2.2.3 动物模型研究 动物实验为阐明粉尘肺毒性代谢机制提供了重要证据:王苗苗^[36]联合微生物组学分析发现煤矿粉尘和二氧化硅粉尘可分别影响果糖代谢和鞘脂代谢途径。PANG等^[37]通过整合多组学研究揭示了花生四烯酸代谢通路在硅沉着病小鼠进展中的关键作用。QIU等^[38]在不同剂量二氧化硅诱导的小鼠肺纤维化研究中证实小鼠肺组织的代谢失衡主要与精氨酸/脯氨酸代谢、戊糖磷酸代谢等5条差异代谢通路有关。此外,硅尘大鼠模型的代谢组学研究揭示了特征性脂质代谢产物改变,为硅沉着

表 2 代谢组学在工业粉尘颗粒物暴露所致的肺损伤中的应用

Table 2 Applications of metabolomics in lung injuries caused by industrial dust particulate matter exposure

研究对象	生物材料	工业颗粒物类别	多组学联合应用	涉及主要代谢途径	预测的生物标志物	参考文献
人	血浆	二氧化硅粉尘、石棉纤维吸入	—	精氨酸和脯氨酸代谢	脂质、氨基酸和肉碱	[29]
人	血浆	二氧化硅粉尘吸入	—	鞘脂代谢、精氨酸和脯氨酸代谢	1-精氨酸和犬尿氨酸	[32]
人	血浆	工业粉尘吸入	—	氨酰 tRNA 生物合成	甘油磷脂、D-谷氨酰胺与 D-谷氨酸	[33]
人	血清	煤矿粉尘吸入	—	羟基苯甲酸丙酯	羟基苯甲酸丙酯	[34]
人	血浆	矿物粉尘吸入	—	磷脂和脂肪酸代谢	磷脂类和游离脂肪酸类	[37]
SD 大鼠	肺	二氧化硅粉尘气管滴注	16S rRNA 微生物组学	亚油酸代谢、氨酰 tRNA 生物合成	亚油酸、磷脂	[7]
SD 大鼠	粪便	煤矿粉尘和二氧化硅粉尘吸入	16S rRNA 微生物组学	鞘脂类的代谢	果糖和甘露糖 磷脂	[35]
小鼠	肺	工业粉尘吸入	—	花生四烯酸代谢	前列腺素-PGD2、PGE2 和血栓素 A2-TXA2	[36]
雄性昆明鼠	血清	不同剂量二氧化硅鼻腔吸入	—	精氨酸和脯氨酸代谢、戊糖磷酸盐代谢、组氨酸代谢、半胱氨酸和蛋氨酸代谢、抗坏血酸和醛糖代谢	脯氨酸、尿苯丙酸、脱氧核糖	[38]
SD 大鼠	肺泡灌洗液/血浆	二氧化硅粉尘吸入	—	磷脂代谢	溶血磷脂酰乙醇胺 18:1、肉豆蔻酰溶血磷脂酸、硬脂酰溶血磷脂酰胆碱、棕榈酰溶血磷脂酰胆碱	[40]

病研究提供了可靠的脂质代谢标志物^[39-40]。见表 2。

代谢组学技术的应用为工业粉尘致肺损伤的机制研究和临床防治开辟了新途径。

2.3 新型材料及烟草颗粒物暴露致肺损伤的代谢组学分析

2.3.1 新型材料颗粒物致肺损伤的代谢特征 近年来,随着纳米技术和新型材料的快速发展,其潜在的肺毒性效应日益受到关注,代谢组学系统揭示了不同颗粒物的致病机制。

(1)油雾颗粒物:NIE 等^[41]结合了 16S rRNA 测序、蛋白质组学和 LC-MS/MS 代谢组学,发现油雾颗粒物干扰肺代谢物稳态,诱导细胞外基质蛋白质异常调节和免疫反应,最终导致严重的炎症反应。

(2)模拟月尘颗粒:代谢组学与转录组学联合分析表明,氨基酸代谢紊乱是月尘致肺损伤的关键机制,氨基酸代谢物有可能成为月尘暴露肺部疾病的潜在性生物标志物^[42]。

(3)纳米颗粒(nano-particles, NPs):LIN 等^[43]研究发现 80 nm NPs 可穿透 L02 肝细胞和 BEAS-2B 肺细胞并诱导线粒体损伤,破坏能量代谢通路;而 HOU 和 DU 的研究^[44-45]则表明,炭黑纳米颗粒(carbon black nanoparticles, CBNPs)可能通过干扰三羧

酸循环及氨基酸代谢诱导 A549 细胞毒性。

2.3.2 烟草颗粒物致肺损伤的代谢效应 烟草烟雾中主要包括芳香胺类、亚硝胺、氧化剂(如氧自由基)和高浓度有害醛类,这些化合物是导致癌症、慢性阻塞性肺疾病和心脏病等多种疾病的主要原因^[46]。

代谢组学研究揭示了烟草烟雾独特的致病特征:王丽萍等^[47]通过对吸烟者进行尿液代谢组学分析发现,吸烟者酪氨酸代谢通路显著改变,这可能是肺癌发生的重要机制。此外,石先哲等^[48]的研究表明,薄荷烟可改变大鼠尿液中犬尿喹啉酸等关键代谢物水平,进而升高患病风险。苏加坤等^[49]应用液相色谱-质谱联用技术发现烟草颗粒可能通过扰乱磷脂和脂肪酸代谢紊乱导致大鼠肺损伤,具体毒性成分仍需进一步研究。

3 代谢组学技术在中医药干预颗粒物致肺损伤相关疾病中的应用

3.1 研究背景与意义

颗粒物暴露引发的肺损伤等健康问题已成为全球性公共卫生挑战。中医药凭借其整体调节和多靶点干预的特点,结合现代代谢组学技术,为防治颗粒物相关呼吸系统疾病提供了新思路。代谢组学通过

表3 代谢组学技术在中医药干预颗粒物致肺损伤相关疾病中的应用

Table 3 Applications of metabolomics technology in Chinese medicine intervention for lung injury-related diseases caused by particulate matter

研究对象/药物	生物材料	暴露方式/方法	分析方法	多组学联合应用	涉及主要代谢途径	预测的生物标志物	参考文献
SD大鼠/牛蒡子苷、牛蒡子素	肺	SiO ₂ 悬浮液气管插管	HPLC-Q/TOF-MS	基因组学、蛋白质组学	半胱氨酸和蛋氨酸、亚油酸、精氨酸和脯氨酸	尿肉豆蔻酸、血清4-羟脯氨酸和L-精氨酸	[53]
SD大鼠/阿胶	肺	气管灌注 PM _{2.5}	LC-MS	转录组学	精氨酸	精氨酸酶-1	[54]
小鼠/牛磺酸	肺	气管滴注 PM _{2.5}	GC-MS	转录组学	氧化磷酸化	线粒体 NADH 脱氢酶	[55-56]
C57BL/6J小鼠/萝卜硫素	血浆	PM _{2.5} 滴注	LC-MS	转录组学	嘧啶、色氨酸、脂肪酸生物合成	甘油磷脂、甘油磷酸胆碱类、甘油磷酸乙醇胺、甘油磷酸盐、甘油磷酸肌醇以及甘油磷酸丝氨酸	[57]
BALB/c雌性小鼠/麻黄多糖	血清	PM _{2.5} 和OVA联合诱导	UPLC-Q/TOF-MS	—	甘油磷脂、亚油酸、甘油酯、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸、花生四烯酸	甘油磷脂和花生四烯酸	[58]
ESP-B4	肺	气管滴注 PM _{2.5}	HPLC-Q/TOF-MS	转录组学	亚油酸、甘油磷脂和花生四烯酸	溶血磷脂酰胆碱和花生四烯酸	[59-60]
SD大鼠/罗汉果苷	肺	气管滴注 PM _{2.5}	UHPLC	蛋白质组学	不饱和脂肪酸的生物合成、亚油酸和花生四烯酸	花生四烯酸、脂肪酸、氨基酸、多肽	[61]
C57BL/6小鼠/养阴清肺汤	尿液	大气污染物直接暴露	SPE-LC-MS/MS	—	嘌呤、氨基酸	N-乙酰基-S-(2-羟基乙基)-L-半胱氨酸	[62]
人/清肺降霾汤	肺组织	香烟烟雾/熏吸	UHPLC-QTOF MS	—	嘌呤代谢、花生四烯酸代谢、磷脂代谢和丙酮酸代谢	溶血磷脂酰胆碱、12-HETE、腺苷、黄嘌呤	[63]
小鼠/款冬花		干预					

注:UPLC-Q/TOF-MS.超高效液相色谱-串联质谱法;LC-MS.色谱质谱法;SPE-LC-MS/MS.固相萃取二维液相色谱串联质谱技术。

系统分析生物体内小分子代谢物的变化,能够揭示中医药干预的分子机制,为阐明其药效物质基础和作用靶点提供科学依据^[50-52]。

3.2 单味药及有效成分干预的代谢组学分析

LIU等^[53]研究表明,牛蒡子素和牛蒡子苷可通过TLR-4/NLRP3/TGF- β 信号通路改善二氧化硅诱导的肺氧化损伤,调节泛酸和辅酶A生物合成等代谢途径;尿液肉豆蔻酸、血清4-羟脯氨酸和L-精氨酸可作为硅沉着病纤维化诊断和干预的生物标志物。LIU等^[54]探究阿胶对PM_{2.5}致肺损伤的保护作用,发现阿胶通过抑制精氨酸酶-1活性,调节PM_{2.5}引起的代谢失衡,维持免疫平衡。柴油废气颗粒作为颗粒物的重要组分,其暴露可导致线粒体NADH脱氢酶基因表达异常,进而加重肺损伤进程^[55]。代谢组学研究表明,牛蒡有效成分牛磺酸通过修复线粒体功能障碍可有效缓解肺气肿症状^[56]。秦杨等^[57]研究表

明,萝卜硫素的干预可缓解PM_{2.5}导致的小鼠色氨酸、脂肪酸代谢紊乱,PPAR γ 的调控是潜在的防治机制。

此外,梁军等^[58]发现,麻黄多糖ESP-B4可调节PM_{2.5}联合OVA诱导的哮喘小鼠血液中的代谢物质,甘油磷脂代谢和花生四烯酸代谢是主要影响因素。孕鼠实验研究表明,罗汉果苷可干预PM_{2.5}暴露后炎症介质分泌型磷酸酶A2亚型Pla2g2d及其代谢物溶血磷脂酰胆碱和花生四烯酸的表达^[59-60]。

3.3 复方制剂干预的代谢组学分析

TANG等^[61]发现养阴清肺汤可通过调节不饱和脂肪酸的生物合成及亚油酸和花生四烯酸代谢,降低促炎介质水平,进而改善PM_{2.5}诱导的小鼠肺损伤。熊梦冉等^[62]的研究表明,清肺降霾汤可加速体内挥发性有机化合物的代谢产物N-乙酰基-S-(2-羟基乙基)-L-半胱氨酸的排泄,同时增强身体对PM_{2.5}中

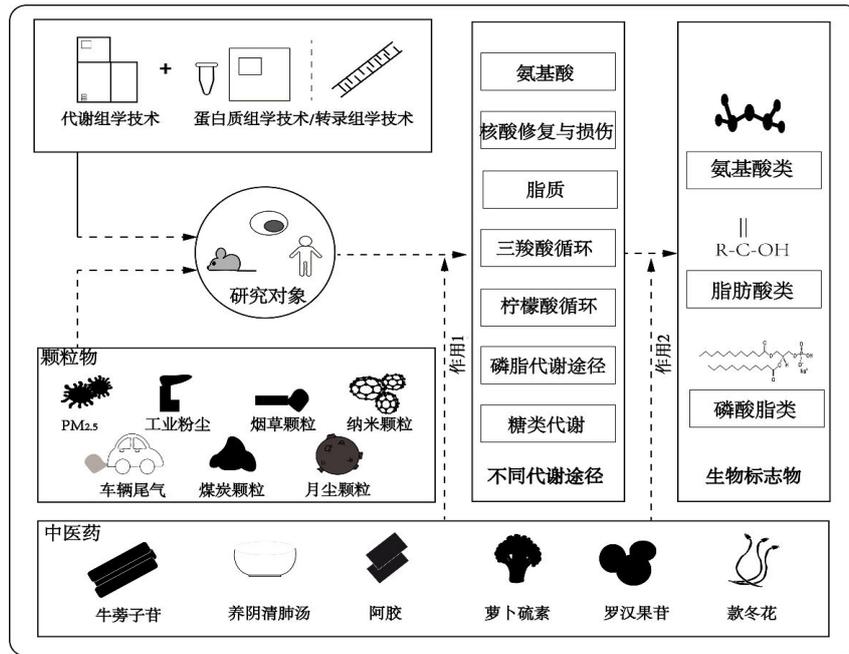


图 1 代谢组学技术在中医药防治颗粒物肺损伤中的研究与应用

Fig.1 Research and applications of metabolomics technology in preventing and treating particulate matter-induced lung injuries with Chinese medicine

有害物质的耐受性。付志星等^[63]揭示了溶血磷脂酰胆碱、腺苷、黄嘌呤等可能是款冬花熏吸改善香烟烟雾诱导肺损伤的生物标志物,为款冬花的应用及产品开发提供实验数据支持。见表 3。

总之,代谢组学技术通过对比中医药干预前后的代谢谱变化,识别颗粒物致肺损伤的关键代谢通路和特异性代谢物(如脂质、氨基酸等),明确中医药干预颗粒物肺毒性的作用机制。通过分析个体代谢差异,为中医药个体化治疗提供依据,优化疗效。结合 NMR、MS 等技术生成数据,通过多组学联用和生物信息学挖掘潜在机制,为研究提供科学依据(图 1)。

4 总结

代谢组学的出现使得在探究颗粒物与肺健康问题上更加科学与高效,也为中医药防治颗粒物相关肺损伤研究开拓思路,但仍面临诸多挑战。颗粒物的成分类别复杂,现有研究多聚焦 PM_{2.5} 和二氧化硅等单一组分,对复杂颗粒物(如新型材料颗粒、多组分联合毒性)的代谢特征探索不足。未来需扩展至其他有害组分,并系统评估其协同毒性效应。同时增加不同类型中药的干预研究,提高研究质量和深度,为公众健康提供更有力的科学支持。

当前代谢组学分析颗粒物暴露致肺损伤的研究普遍存在样本量小、生物样本单一(如仅用血清或尿液)、检测技术和不同研究结果差异大等问题。未来

研究通过扩大样本规模、统一样本处理流程、结合 NMR 与 MS 等多技术联用并优化检测技术参数以提升谢组学数据的可比性和准确性。中医药干预涉及基因-蛋白-代谢物多维调控,需要多组学整合分析来揭示复杂疾病机制和药物作用机制。但多组学数据异质性高、分析工具不足。需开发新型生物信息学工具和算法,建立标准化的数据分析流程,挖掘多组学数据中的潜在关联,以构建系统性调控网络。灵敏、特异、可靠的生物标志物的挖掘仍是该领域的重难点。优化数据预处理方式,采用多元先进分析方法,提高检测灵敏度,为生物标志物进行靶向实验验证可为提升代谢组标志物灵敏性和特异性提供思路。

参考文献

- [1] FAN X Y, DONG T T, YAN K, et al. PM_{2.5} increases susceptibility to acute exacerbation of COPD via NOX4/Nrf2 redox imbalance-mediated mitophagy[J]. Redox Biology, 2023, 59: 102587.
- [2] ZWOZDZIAK A, SÓWKA I, WILLAK-JANC E, et al. Influence of PM₁ and PM_{2.5} on lung function parameters in healthy schoolchildren—a panel study[J]. Environmental Science and Pollution Research International, 2016, 23(23): 23892–23901.
- [3] HUANG K L, SHI C M, MIN J Q, et al. Study on the mechanism of curcumin regulating lung injury induced by outdoor fine particulate matter (PM_{2.5}) [J]. Mediators of Inflammation, 2019, 2019: 8613523.
- [4] WU Z J, SONG B Y, PENG F, et al. Zangsiwei prevents par-

- ticulate matter-induced lung inflammation and fibrosis by inhibiting the TGF- β /SMAD pathway[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2025, 337: 118752.
- [5] 吴静, 杜燕, 陈龙飞, 等. 基于血清代谢组学研究金水缓纤方治疗肺纤维化机制[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(2): 743-749.
- [6] NICHOLSON J K, LINDON J C, HOLMES E. 'Metabonomics': Understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [7] LIU C, LU J, XIAO R, et al. Alterations and associations between lung microbiota and metabolite profiles in silica-induced lung injury[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2024, 282: 116711.
- [8] 徐杨, 何芷琦, 刘晓凤, 等. 代谢组学在中药复方制剂领域的研究进展及面临的挑战[J]. *中草药*, 2024, 55(4): 1354-1364.
- [9] BOWERMAN K L, REHMAN S F, VAUGHAN A, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 5886.
- [10] WEI Y Y, WANG Z X, CHANG C Y, et al. Global metabolomic profiling reveals an association of metal fume exposure and plasma unsaturated fatty acids[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77413.
- [11] GENG N B, SONG X Y, CAO R, et al. The effect of toxic components on metabolomic response of male SD rats exposed to fine particulate matter[J]. *Environmental Pollution*, 2021, 272: 115922.
- [12] 高瑞. 大气颗粒物及其气溶胶组分促肺癌作用机制研究[D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [13] 刘颖. 肺部菌群参与的细颗粒物(PM_{2.5})肺损伤及促癌效应研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2021.
- [14] WONG E M, WALBY W F, WILSON D W, et al. Ultrafine particulate matter combined with ozone exacerbates lung injury in mature adult rats with cardiovascular disease[J]. *Toxicological Sciences*, 2018, 163(1): 140-151.
- [15] ZHUO B T, RAN S S, QIAN A M, et al. Air pollution metabolomic signatures and chronic respiratory diseases risk: A longitudinal study[J]. *Chest*, 2024, 166(5): 975-986.
- [16] JIN L, GODRI POLLITT K J, LIEW Z, et al. Use of untargeted metabolomics to explore the air pollution-related disease continuum[J]. *Current Environmental Health Reports*, 2021, 8(1): 7-22.
- [17] ROQUE W, ROMERO F. Cellular metabolomics of pulmonary fibrosis, from amino acids to lipids[J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2021, 320(5): C689-C695.
- [18] LI Z J, LIANG D H, YE D N, et al. Application of high-resolution metabolomics to identify biological pathways perturbed by traffic-related air pollution[J]. *Environmental Research*, 2021, 193: 110506.
- [19] 谢天宁, 林岩, 邱兴华. 基于洛杉矶-北京迁徙人群的大气污染暴露相关急性健康效应标志物的代谢组学研究[J]. *北京大学学报(自然科学版)*, 2019, 55(3): 501-508.
- [20] 唐宏. 细颗粒物短期暴露对健康成年人代谢物的影响: 一项定群研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2021.
- [21] YU T, WU H N, HUANG Q X, et al. Outdoor particulate matter exposure affects metabolome in chronic obstructive pulmonary disease: Preliminary study[J]. *Frontiers in Public Health*, 2023, 11: 1069906.
- [22] WANG X F, JIANG S F, LIU Y, et al. Comprehensive pulmonary metabolome responses to intratracheal instillation of airborne fine particulate matter in rats[J]. *Science of the Total Environment*, 2017, 592: 41-50.
- [23] LI J L, HU Y R, LIU L J, et al. PM_{2.5} exposure perturbs lung microbiome and its metabolic profile in mice[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 721: 137432.
- [24] ZHANG Y N, HU H J, SHI Y F, et al. 1H NMR-based metabolomics study on repeat dose toxicity of fine particulate matter in rats after intratracheal instillation[J]. *Science of the Total Environment*, 2017, 589: 212-221.
- [25] 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.
- [26] ZHANG S Y, SHAO D Q, LIU H Y, et al. Metabolomics analysis reveals that benzo[a] Pyrene, a component of PM_{2.5}, promotes pulmonary injury by modifying lipid metabolism in a phospholipase A2-dependent manner in vivo and in vitro[J]. *Redox Biology*, 2017, 13: 459-469.
- [27] HUANG D C, ZOU Y J, ABBAS A, et al. Nuclear magnetic resonance-based metabolomic investigation reveals metabolic perturbations in PM_{2.5}-treated A549 cells[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2018, 25(31): 31656-31665.
- [28] RAN Z H, AN Y P, ZHOU J, et al. Subchronic exposure to concentrated ambient PM_{2.5} perturbs gut and lung microbiota as well as metabolic profiles in mice[J]. *Environmental Pollution*, 2021, 272: 115987.
- [29] ZHOU M, XUE C J, FAN Y L, et al. Plasma metabolic profiling in patients with silicosis and asbestosis[J]. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2021, 63(9): 787-793.
- [30] WANG H Q, ZHOU S Y, LIU Y, et al. Exploration study on serum metabolic profiles of Chinese male patients with artificial stone silicosis, silicosis, and coal worker's pneumoconiosis[J]. *Toxicology Letters*, 2022, 356: 132-142.
- [31] JHENG Y T, PUTRI D U, CHUANG H C, et al. Prolonged exposure to traffic-related particulate matter and gaseous pollutants implicate distinct molecular mechanisms of lung injury in rats[J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 2021, 18(1): 24.
- [32] XUE C J, WU N, FAN Y L, et al. Distinct metabolic features in the plasma of patients with silicosis and dust-exposed workers in China: A case-control study[J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2021, 21(1): 91.
- [33] 肖坤. 尘肺病人肠道菌群的差异及血浆代谢组学特征分析[D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.

- [34] CHEN Z J, SHI J Q, ZHANG Y, et al. Screening of serum biomarkers of coal workers' pneumoconiosis by metabolomics combined with machine learning strategy[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(12): 7051.
- [35] SHI L Y, DAI X F, YAN F R, et al. Novel lipidomes profile and clinical phenotype identified in pneumoconiosis patients[J]. *Journal of Health, Population, and Nutrition*, 2023, 42(1): 55.
- [36] 王苗苗. 染尘大鼠的肠道菌群差异及粪便代谢组学特征分析[D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.
- [37] PANG J L, QI X M, LUO Y, et al. Multi-omics study of silicosis reveals the potential therapeutic targets PGD2 and TXA2[J]. *Theranostics*, 2021, 11(5): 2381-2394.
- [38] QIU M, QIN L, DONG Y, et al. The study of metabolism and metabolomics in a mouse model of silica pulmonary fibrosis based on UHPLC-QE-MS[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2022, 50(1): 322-330.
- [39] BARGAGLI E, REFINI R M, D'ALESSANDRO M, et al. Metabolic dysregulation in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(16): 5663.
- [40] 孔玉红, 王宏燕, 闫明宇, 等. 染矽尘大鼠脂质代谢组学的研究[J]. *工业卫生与职业病*, 2021, 47(3): 223-226.
- [41] NIE H P, LIU H L, SHI Y, et al. Combined multi-omics analysis reveals oil mist particulate matter-induced lung injury in rats: Pathological damage, proteomics, metabolic disturbances, and lung dysbiosis[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2022, 241: 113759.
- [42] 谷晨. 基于代谢组学与转录组学研究模拟月尘致大鼠肺损伤的作用机制[D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2023.
- [43] LIN S Y, ZHANG H N, WANG C, et al. Metabolomics reveal nanoplastic-induced mitochondrial damage in human liver and lung cells[J]. *Environmental Science & Technology*, 2022, 56(17): 12483-12493.
- [44] HOU L D, GUAN S, JIN Y R, et al. Cell metabolomics to study the cytotoxicity of carbon black nanoparticles on A549 cells using UHPLC-Q/TOF-MS and multivariate data analysis [J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 698: 134122.
- [45] DU Y F, HOU L D, CHU C, et al. Characterization of serum metabolites as biomarkers of carbon black nanoparticles-induced subchronic toxicity in rats by hybrid triple quadrupole time-of-flight mass spectrometry with non-targeted metabolomics strategy[J]. *Toxicology*, 2019, 426: 152268.
- [46] 龙美玲, 童瑾. 烟草烟雾通过 HMGB1-RAGE 途径促进慢性阻塞性肺疾病的发生发展[J]. *医学综述*, 2024(8): 908-913.
- [47] 王丽萍, 朱爱华, 赵晓菲, 等. 吸烟及非吸烟肺癌患者的尿液代谢组学比较研究[J]. *中南药学*, 2019, 17(2): 179-185.
- [48] 石先哲, 何智慧, 窦阿波, 等. 基于液相色谱-质谱联用技术的代谢组学方法研究薄荷烟对大鼠代谢的影响[J]. *色谱*, 2010, 28(8): 765-768.
- [49] 苏加坤, 应旭辉, 罗娟敏, 等. 天然本草添加卷烟烟气暴露大鼠肺组织代谢组学研究[J]. *分析测试学报*, 2016, 35(12): 1521-1527.
- [50] 张金英, 周宁, 王永祥, 等. 尿液代谢组学探究葶苈大枣泻肺汤对哮喘大鼠的调节作用[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(12): 3312-3319.
- [51] 刘海叶, 骆珊, 贾智玲, 等. 玉屏风颗粒对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺泡灌洗液代谢组学及肠道菌群的影响[J]. *中医杂志*, 2023, 64(20): 2116-2124.
- [52] LU Y, WU Y, HUANG M F, et al. Fuzhengjiedu formula exerts protective effect against LPS-induced acute lung injury via gut-lung axis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155190.
- [53] LIU X Y, WANG J, DOU P Y, et al. The ameliorative effects of arctiin and arctigenin on the oxidative injury of lung induced by silica via TLR-4/NLRP3/TGF- β signaling pathway[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 5598980.
- [54] LIU T T, ZHANG P P, LING Y H, et al. Protective effect of Colla corii asini against lung injuries induced by intratracheal instillation of artificial fine particles in rats[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 20(1): 55.
- [55] PIERDOMINICI M, MASELLI A, CECCHETTI S, et al. Diesel exhaust particle exposure in vitro impacts T lymphocyte phenotype and function[J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 2014, 11: 74.
- [56] LI X B, YANG H B, SUN H, et al. Taurine ameliorates particulate matter-induced emphysema by switching on mitochondrial NADH dehydrogenase genes[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(45): E9655-E9664.
- [57] 秦杨. 萝卜硫素对 PM_{2.5} 诱导的 HBE 细胞损伤及小鼠肺损伤的保护作用及其机制研究[D]. 无锡: 江南大学, 2022.
- [58] 梁军, 王舒, 苑宏宇, 等. 麻黄多糖对 PM_{2.5} 联合卵白蛋白诱导哮喘小鼠血清代谢组学的研究[J]. *中医药学报*, 2023, 51(4): 44-49.
- [59] KHAN S A, ILIES M A. The phospholipase A2 superfamily: Structure, isozymes, catalysis, physiologic and pathologic roles[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(2): 1353.
- [60] LI R S, PENG X W, WU Y L, et al. Exposure to PM_{2.5} during pregnancy causes lung inflammation in the offspring: Mechanism of action of mogrosides[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, 228: 112955.
- [61] TANG C L, TANG Y Q, WANG Q W, et al. Yangyinqingfei decoction attenuates PM_{2.5}-induced lung injury by enhancing arachidonic acid metabolism[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 1056078.
- [62] 熊梦冉, 段元元, 王毅, 等. 清肺降霾汤对尿液中 PM_{2.5} 相关代谢物巯基尿酸含量的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(11): 119-124.
- [63] 付志星, 李思瑶, 秦雪梅, 等. 款冬花熏吸干预香烟诱导小鼠肺损伤的代谢组学研究[J]. *药学报*, 2024, 59(3): 713-723.