

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.028

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190422.1858.038.html>(2019-04-23)

代谢组学在糖尿病肾病研究中的应用进展*

赵黎君 综述, 刘芳[△] 审校

(四川大学华西医院肾脏内科, 成都 610041)

[摘要] 糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的微血管并发症之一,也是终末期肾脏病最主要的原因。代谢组学作为系统生物学的四大技术之一,可以实时监测组织、体液中已经发生的内源性小分子代谢产物的变化,单用或联合其他组学在DN的早期诊断、疗效、预后判断等方面均有应用。本文就代谢组学在DN的研究进行总结综述。

[关键词] 糖尿病肾病;代谢组学;生物标志物;脂质;氨基酸

[中图法分类号] R446.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)17-2996-05

Advances of metabolomics in diabetic nephropathy*

ZHAO Lijun, LIU Fang[△]

(Department of Nephrology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common microvascular complications of diabetes mellitus. It is also the leading cause of end-stage renal disease. As one of the four technologies in the field of systems biology, metabolomics analysis is a process of monitoring all exogenous metabolites changes in tissues or biofluids with time. The usage of metabolomics alone or with other omics offers the potential approach to improvement in early diagnosis, therapeutic effect and prognosis in DN. In this article, we reviewed the recent progress of metabolomics in DN.

[Key words] diabetic nephropathy; metabolomics; biomarker; lipids; amino acid

随着“后基因组学”时代的开启,基因组学功能的研究已成为关注的焦点,从而也衍生出了一门新的科学——系统生物学。系统生物学有别于既往的发现生物反应中单个基因或蛋白的分子生物学研究,它集合了基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学,全面地研究生物系统在生理与病理状态下的变化^[1]。其中,代谢组学是一种通过高通量检测技术、定性或定量的分析组织或生物体液中全部代谢产物的方法^[2]。目前已广泛应用于生物标志物的发现、疾病早期诊断和预后判断、药物或营养干预的作用机制探讨等领域。

糖尿病是导致慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的主要原因,有30%~40%的糖尿病患者会出现糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)^[3], DN已成为导致终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)的最主要原因^[4]。目前, DN的筛查和分期主要是依据尿清蛋白及估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的联合检测,而实际上, DN患者在微量清蛋白尿出现之前就已经存在足

细胞损伤、肾小球基底膜增厚等肾脏病理改变;而对于蛋白尿正常而以eGFR下降为主要表现的DN,肾小球基底膜增厚、系膜增殖乃至K-W结节(Kimmelstiel-Wilson nodule)等肾脏病理也早已出现。因此,尿清蛋白,特别是尿微量清蛋白的灵敏度和特异度有限,已经不满足DN的早期诊断。DN作为代谢性疾病慢性微血管并发症的代表,采用代谢组学可以实时监测组织、体液中已经发生的小分子代谢产物的变化,从而发现疾病早期敏感生物标志物、判断疾病预后、指导药物开发和疗效评价、药物机制探讨等。本文就代谢组学技术在DN研究中的最新进展进行综述总结。

1 代谢组学的研究策略

目前常用的代谢组学分析工具是核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)氢谱分析技术和质谱分析技术。NMR可以对组织样本进行原位检测,同时具有可重复性高、无损伤性的优点,但其检测的灵敏度低、所能检测代谢产物的最低浓度在100 nmol/L~1 μmol/L^[5]。质谱技术需要先采用气相色谱

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81670662)。 作者简介:赵黎君(1988-),讲师,博士,主要从事糖尿病肾病的研究。 △ 通信作者, E-mail: liufangfh@163.com。

谱或液相色谱的方法对生物标本内待分析的化合物进行分离。脂肪酸、氨基酸、生物碱、类固醇可用气相色谱或液相色谱,核酸、有机酸等多采用液相色谱,而脂质、酯类、类胡萝卜素等多采用气相色谱。与 NMR 技术相比,气相色谱-质谱联用和液相色谱-质谱联用技术具有分析速度更快,灵敏度、分辨率更高的优势,且其所能检测物质的最低浓度约 1 pmol/L ^[6]。代谢组学研究基本流程分为:研究对象的纳入,样本的收集及预处理,有机溶剂进行代谢产物的提取和分离,代谢产物的检测和原始数据的分析,采用生物信息的手段获得差异代谢产物,并进行代谢通路的分析。

2 代谢组学在 DN 早期诊断中的应用现状

目前 DN 的筛查主要是依靠糖尿病患者的病程和尿蛋白的排泄率及 eGFR 的检测。微量清蛋白尿的出现和(或)eGFR 下降往往是糖尿病患者肾损害的标志物,也是糖尿病患者心血管损害的标志物,随着肾损害的进展,可能意味着病变的不可逆转^[7]。因此,早期诊断对于 DN 患者早期干预、延缓疾病进展尤为重要。DN 的发生、发展机制复杂,有糖脂代谢紊乱、血流动力学及血液流变学的异常、基因易感背景、表观遗传修饰、炎症、氧化应激等多因素参与^[8]。传统的单一分子生物学手段是从单因素方面解释 DN 发生机制,但代谢组学通过观察 DN 患者、高通量的发现并验证疾病早期诊断的候选生物标志物对于 DN 的早期诊断有其优势。

目前 DN 早期诊断的生物标志物主要有三大类:非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acid, NEFAs)、磷脂及氨基酸。NEFAs 又称游离脂肪酸,是血清中未与甘油、胆固醇等酯化的脂肪酸,其来源主要有储存于脂肪组织中的三酰甘油被分解释放入血。正常情况下,血浆 NEFAs 水平极低,只占总脂肪酸水平的 5%~10%,病理性升高的 NEFAs 有较强的细胞毒性^[9],且比三酰甘油和血清总胆固醇更能敏感反应机体脂肪代谢变化。SAULNIER 等^[10]研究分析 2 型糖尿病导致的 DN 患者尿液代谢产物与肾脏结构的相关性,结果发现尿液中短链 NEFA(2-乙基-3 羟基丙酸)与早期糖尿病肾脏内皮细胞结构破坏相关。在 DN 正常蛋白尿期,尿液 NEFAs 的 10-硝基酸就可以明显升高^[11]。在 DN 的发生、发展中,脂代谢紊乱发挥着重要作用,高水平的 NEFAs 不仅参与胰岛素抵抗,还可作用于系膜细胞和足细胞,加重肾间质纤维化和蛋白尿^[12-13],尿液中 NEFAs 水平的升高还可以间接反映 CKD 肾小管间质的损伤^[14]。因此,NEFAs 与 DN 患者肾损伤存在密切联系,其水平的升高可能提示 DN 早期病变。

磷脂是细胞膜脂质双层的关键成分,其与糖尿病、肥胖等代谢性疾病密切相关^[15]。磷脂包括磷脂甘油、磷脂乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰胆碱、鞘磷脂和溶血磷脂酰胆碱酶 7 种亚型。鞘磷脂

是足细胞膜脂筏的结构成分,足细胞通过足突包绕相邻的毛细血管并形成裂孔膜结构,正常结构的脂筏对于足细胞足突对抗肾小囊内张力机械力、维持肾小球滤过屏障的功能至关重要。LIU 等^[16]研究发现与糖尿病组相比,血清中 4 种鞘磷脂代谢产物(鞘磷脂 18:1/16:1、神经酰胺 18:1/16:0、葡萄糖神经酰胺 18:1/18:0、鞘氨醇)在微量、大量蛋白尿 DN 组均明显升高,且与尿蛋白肌酐比具有明确的相关性。在 DN 病理状态下,鞘磷脂酰胆碱合成酶(鞘氨醇激酶)的活性升高可以导致足细胞内大量鞘磷脂酰胆碱聚集和脂筏结构异常^[17]。动物研究中发现,抑制鞘磷脂酰胆碱的转化可以缓解高脂饮食带来的足细胞 Podocin 蛋白的丢失、降低蛋白尿^[18]。可见,鞘磷脂不仅与 DN 有密切关系,靶向鞘磷脂酰胆碱的药物还可能延缓 DN 进展。此外,SAULNIER-BLACHE 等^[19]还发现 2 型 DN 患者尿液中溶血磷脂酰胆碱 16:0、溶血磷脂酰胆碱 18:0、溶血磷脂酰胆碱 18:1 和溶血磷脂酰胆碱 18:2 明显升高,而且与尿蛋白水平呈明显正相关。

DN 患者也存在色氨酸代谢异常^[11,20-22]。DEBNATH 等^[22]研究分析不同 CKD 分期(包括早期)的 2 型 DN 患者血浆色氨酸及其代谢产物变化水平与肾功能的相关性,发现血浆色氨酸水平与 eGFR 水平呈正相关,而其代谢产物血浆喹啉酸、血浆犬尿氨酸均与 eGFR 呈负相关,这与既往研究报道一致^[21]。NG 等^[11]研究发现,尿液中苯丙氨酸和酪氨酸代谢产物羟基苯乙酸、色氨酸代谢产物核糖核酸和吡啶硫酸酚在 DN 患者尿蛋白正常期就出现升高。色氨酸是一种必需氨基酸,在体内吸收后,可合成组织蛋白质或分解代谢生成犬尿氨酸、吡啶硫酸酚、5-羟色胺等物质。在肾功能不全时,色氨酸分解代谢过程中的限速酶活性上调^[23],导致其分解代谢增加,从而引起血清犬尿氨酸和吡啶硫酸酚水平的升高。研究表明,吡啶硫酸酚可以诱导氧化应激^[24],通过 NF- κ B 途径促进肾小管间质纤维化^[25]。吡啶硫酸酚主要在肾脏排泄,因此当肾功能衰退时,不能有效将其排出体外,导致吡啶硫酸酚蓄积体内。但在 DN 早期、肾功能处于代偿期时,血清吡啶硫酸酚的升高可能促进其代偿性排泄,从而检测到尿液中吡啶硫酸酚水平升高。

此外,在 DN 早期还可能出现支链氨基酸(亮氨酸、缬氨酸和异亮氨酸)代谢紊乱,血清支链氨基酸水平的升高能预测胰岛素抵抗和糖尿病的发生^[26]。CHUANG 等^[27]研究发现,正常、微量和大量蛋白尿的 DN 患者血清缬氨酸、精氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸较健康对照组升高,而亮氨酸、异亮氨酸、甘氨酸较健康对照组降低。但王旭方等^[28]研究发现血清缬氨酸、谷氨酰胺和异亮氨酸在 DN 患者尿清蛋白正常期升高,在蛋白尿期呈下降趋势。可能是由于在 CKD 4~5 期的患者,血清中支链氨基酸水平的降低与代谢性酸中毒

导致支链氨基酸的分解增强有关^[29],也有报道支链氨基酸可能在其他非 CKD 患者中出现代谢异常^[30]。因此,尚需更多的基础研究探索 DN 和 CKD 患者支链氨基酸代谢机制的差异,才能更精准地找到和判别 DN 早期诊断生物标志物。此外,受 DN 影响的代谢通路还有核酸代谢及三羧酸循环代谢等。

3 代谢组学在 DN 预后判断中的应用现状

临床观察到,部分 DN 患者短期内进展至 ESRD,而部分患者病程进展较为隐匿,准确地预测 DN 患者的预后有利于推进患者的个体化治疗。

TAVARES 等^[31]一项研究随访了 56 例 2 型糖尿病伴微量蛋白尿患者出现或不出现肾脏复合型终点事件的血浆代谢组学特点,发现血浆 1,5-脱水山梨糖醇、戊氨酸、天冬氨酸水平与发生肾脏终点事件有关。SOLINI 等^[32]则发现血浆 C-糖化色氨酸、假尿苷、N-乙酰苏氨酸水平与 2 型 DN 患者的 eGFR 水平下降呈负相关。

酰基肉碱是细胞内能量代谢所必需的物质,由长链脂肪酸和肉碱在细胞质中肉碱棕榈酰基转移酶 1 的作用下合成。酰基肉碱经酯化后经由肉碱酰基肉碱载体蛋白作用下跨线粒体膜进入线粒体内完成脂肪酸 β -氧化过程,生成腺苷三磷酸(ATP)供线粒体和细胞正常代谢所需。DN 患者肾组织存在脂肪酸氧化障碍^[33],血浆酰基肉碱水平的异常可以反映疾病的进展程度。NIEWCZAS 等^[34]评价了 80 例 2 型糖尿病伴 CKD 1~3 期患者在随访 8~12 年后进展为 ESRD 的风险,研究发现进展为 ESRD 患者的血浆酰基肉碱类、氨基酸代谢产物水平低于未进展为 ESRD 者,进一步分析发现酰基肉碱不仅是 2 型糖尿病发展为 ESRD 的潜在生物标志物,也在疾病进展中发挥促进作用。PENA 等^[35]随访了 90 例 2 型糖尿病患者 2.5~4.0 年,以正常蛋白尿进展或不进展为微量蛋白尿、微量蛋白尿进展或不进展为大量蛋白尿进行病例-对照分组研究,探讨蛋白尿进展的生物指标。尽管在正常蛋白尿进展或不进展为微量蛋白尿的病例-对照组中没有差异血浆和尿液代谢产物,但在微量蛋白尿进展或不进展为大量蛋白尿组里,血浆丁烯酰基肉碱和血浆组氨酸、尿液己糖、尿液谷氨酰胺和尿液酪氨酸水平则和蛋白尿持续进展明显相关。

目前,对 1 型糖尿病的临床研究进展则较少,NIEWCZAS 等^[36]随访 158 例 1 型糖尿病伴 CKD 3 期患者平均 11.5 年,发现有 7 种血清氨基酸、嘌呤及嘧啶代谢产物与 eGFR 的下降密切相关,且均与既往报道的肾小管损伤标志物呈正相关。

由此可见,脂代谢、氨基酸代谢产物可以作为 DN 患者疾病预后判断的生物标志物,应用代谢组学技术分析可以解释 DN 患者进展至 ESRD 的异质性,指导临床医生对 DN 患者进行更为精准的健康教育和用药指导。

4 代谢组学在 DN 药物治疗及机制探索的应用现状

代谢组学在国内中草药领域的作用是传统分子生物学所不能替代的。中国传统的中草药成分复杂,对机体的单个靶点作用可能并不明显,大部分药物的作用机制还未得到完全的解释。利用代谢组学技术可能发现其多靶点、多功效的作用机制^[37]。

MEN 等^[38]采用超高效液相色谱-四级式飞行时间质谱仪(UPLC-Q-TOF-MS)技术分析黄芩对链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的 DN 大鼠的作用,通过对比健康对照组、模型组、药物干预组大鼠尿液内源性代谢产物的变化,作者发现色氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、嘌呤、嘧啶和能量代谢等多条通路在模型组出现异常,而经黄芩干预后,以上异常代谢通路均得到逆转。由此可见,代谢组学可以同时测定体内多条代谢通路的变化,清晰的区分模型组和药物干预组体液、组织的代谢产物变化,可为阐明复杂性中草药的药理机制提供证据和新的思路。

5 代谢组学与其他组学结合在 DN 中的应用现状

代谢组学研究的是基因表达的终产物,通过生物体内代谢物的变化可以反映基因转录上调或下调的效应^[39]。代谢组学与其他组学的结合将可能更全面地为 DN 机制研究提供新的思路。

与载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠相比,在 STZ 联合 ApoE^{-/-}小鼠尿液中长链酰基肉碱 C14:2-OH 水平明显升高,并且与小鼠肾功能指标、肾脏结构具有明显的相关性,联合肾脏转录学分析后发现参与 C14:2-OH 产生的酶及其他参与脂肪酸氧化、氨基酸氧化的酶在 STZ 联合 ApoE^{-/-}小鼠中均明显下调^[40]。可见,通过代谢组学可以高通量发现明显变化的代谢产物,结合转录组学研究则可以进一步分析其上游调节效应。

尽管肾小球病变是 DN 最早出现异常的部位,但肾小管间质的损伤也是早期 DN 的一种表现。目前对于肾小管在 DN 发生过程中变化规律尚缺乏认识。SAS 等^[41]一项临床研究利用转录组学联合代谢组学的方法探讨了 DN 发生进展过程中肾小管的变化。肾组织的转录组学富集脂肪酸代谢、糖代谢和三羧酸循环代谢通路在 2 型糖尿病患者异常;尿液的代谢组学结果也提示三羧酸循环代谢通路升高。因此,多组学的联合使用可以高通量揭示病变的过程,也可以更精准的锁定疾病的病理、生理过程中重要的变化信号通路和分子。

6 展 望

代谢组学是一门定量分析机体受到应激时生物体内源性代谢产物变化的组学。DN 作为糖尿病的主要并发症之一,其发病过程中会伴随有糖、氨基酸及脂质代谢紊乱,发病机制错综复杂,代谢组学的高通量、覆盖面广的优势,使得这种研究方法非常适合这类疾病的研究。随着“后基因组”时代的飞跃发展,整

合基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学,建立 DN 的多组学图谱,将更全面、深入地揭示 DN 的发病机制,从而为疾病的早期诊断和精准分子分型及治疗提供理论基础。

参考文献

- [1] MARIANI L H, PENDERGRAFT W F, KRETZLER M. Defining glomerular disease in mechanistic terms; implementing an integrative biology approach in nephrology [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(11): 2054-2060.
- [2] WU T, QIAO S, SHI C, et al. The metabolomics window into diabetic complications [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(2): 244-255.
- [3] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in Chronic Kidney Disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906.
- [4] ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12): 2032-2045.
- [5] WANG Z, YANG H, ZHAO C, et al. Proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$)-based metabolomic evaluation of human renal allografts from donations after circulatory death [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5472-5479.
- [6] EMWAS A H. The strengths and weaknesses of NMR spectroscopy and mass spectrometry with particular focus on metabolomics research [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1277(1): 161-193.
- [7] CHEN C, WANG C, HU C, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease [J]. *Front Med*, 2017, 11(3): 310-318.
- [8] 刘芳, 付平, 糖尿病肾病的发生发展机制研究进展 [J/CD]. *中华肾病研究电子杂志*, 2013, 2(4): 197-200.
- [9] LEE S H, CUNHA D, PIERMAROCCHI C, et al. High-throughput screening and bioinformatic analysis to ascertain compounds that prevent saturated fatty acid-induced beta-cell apoptosis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 138(1): 140-149.
- [10] SAULNIER P J, DARSHI M, WHEELLOCK K M, et al. Urine metabolites are associated with glomerular lesions in type 2 diabetes [J]. *Metabolomics*, 2018, 14(6): 84-94.
- [11] NG D P, SALIM A, LIU Y, et al. A metabolomic study of low estimated GFR in non-proteinuric type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(2): 499-508.
- [12] KAMPE K, SIEBER J, ORELLANA J M, et al. Susceptibility of podocytes to palmitic acid is regulated by fatty acid oxidation and inversely depends on acetyl-CoA carboxylases 1 and 2 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(4): F401-409.
- [13] YAO F, LI Z, EHARA T, et al. Fatty acid-binding protein 4 mediates apoptosis via endoplasmic reticulum stress in mesangial cells of diabetic nephropathy [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 411(1): 232-242.
- [14] KHAN S, CABRAL P D, SCHILLING W P, et al. Kidney proximal tubule lipooapoptosis is regulated by fatty acid transporter-2 (FATP2) [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 81-91.
- [15] CHEN W, LU H, YANG J, et al. Sphingosine 1-phosphate in metabolic syndrome (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(4): 1030-1038.
- [16] LIU J J, GHOSH S, KOVALIK J P, et al. Profiling of plasma metabolites suggests altered mitochondrial fuel usage and remodeling of sphingolipid metabolism in individuals with type 2 diabetes and kidney disease [J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 2(3): 470-480.
- [17] GEOFFROY K, TRONCY L, WIERNSPERGER N, et al. Glomerular proliferation during early stages of diabetic nephropathy is associated with local increase of sphingosine-1-phosphate levels [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(5): 1249-1254.
- [18] BOINI K M, ZHANG C, XIA M, et al. Role of sphingolipid mediator ceramide in obesity and renal injury in mice fed a high-fat diet [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(3): 839-846.
- [19] SAULNIER-BLACHE J S, FEIGERLOVA E, HALIMI J M, et al. Urinary lysophospholipids are increased in diabetic patients with nephropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(7): 1103-1108.
- [20] CHOU C A, LIN C N, CHIU D T, et al. Tryptophan as a surrogate prognostic marker for diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(2): 366-374.
- [21] HIRAYAMA A, NAKASHIMA E, SUGIMOTO M, et al. Metabolic profiling reveals new serum biomarkers for differentiating diabetic nephropathy [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 404(10): 3101-3109.
- [22] DEBNATH S, VELAGAPUDI C, REDUS L, et al. Tryptophan metabolism in patients with chronic kidney disease secondary to type 2 diabetes; relationship to inflammatory markers [J]. *Int J Tryptophan Res*, 2017, 10(1): 1178646917694600.
- [23] KARU N, MCKERCHER C, NICHOLS D S, et al. Tryptophan metabolism, its relation to inflammation and stress markers and association with psychological and cognitive functioning: Tasmanian Chronic Kidney Disease pilot study [J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17(1): 171-184.
- [24] ENOKI Y, WATANABE H, ARAKE R, et al. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogen-1 [J]. *Sci Rep*, 2016(6): 32084-32100.
- [25] LU Z, ZENG Y, LU F, et al. Rhubarb Enema Attenuates renal tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats by alleviating indoxyl sulfate overload [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144726.
- [26] CHEN T, NI Y, MA X, et al. Branched-chain and aromatic amino acid profiles and diabetes risk in Chinese populations [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20594.
- [27] CHUANG W H, ARUNDHATHI A, LU C, et al. Altered plasma acylcarnitine and amino acid profiles in type 2 diabetic kidney disease [J]. *Metabolomics*, 2016, 12(6): 108-119.
- [28] 王旭方, 刘志红, 糖尿病肾病患者血清及尿液代谢组学特

- 点及临床意义[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 31(3):201-209.
- [29] DURANTON F, LUNDIN U, GAYRARD N, et al. Plasma and urinary amino acid metabolomic profiling in patients with different levels of kidney function[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(1):37-45.
- [30] KIMURA T, HAMASE K, MIYOSHI Y, et al. Chiral amino acid metabolomics for novel biomarker screening in the prognosis of chronic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2016(6):26137.
- [31] TAVARES G, VENTURINI G, PADILHA K, et al. 1,5-Anhydroglucitol predicts CKD progression in macroalbuminuric diabetic kidney disease: results from non-targeted metabolomics[J]. *Metabolomics*, 2018, 14(4):39-48.
- [32] SOLINI A, MANCA M L, PENNO G, et al. Prediction of Declining Renal Function and Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes by Metabolomics[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(2):696-704.
- [33] KANG H M, AHN S H, CHOI P, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development[J]. *Nat Med*, 2015, 21(1):37-46.
- [34] NIEWCZAS M A, SIRICH T L, MATHEW A V, et al. Uremic solutes and risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes: metabolomic study[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(5):1214-1224.
- [35] PENA M J, LAMBERS HEERSPIK H J, HELLEMONS M E, et al. Urine and plasma metabolites predict the develop-
- ment of diabetic nephropathy in individuals with Type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(9):1138-1147.
- [36] NIEWCZAS M A, MATHEW A V, CROALL S, et al. Circulating modified metabolites and a risk of ESRD in patients with type 1 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(3):383-390.
- [37] WANG M, CHEN L, LIU D, et al. Metabolomics highlights pharmacological bioactivity and biochemical mechanism of traditional Chinese medicine[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 273:133-141.
- [38] MEN L H, PI Z F, ZHOU Y, et al. Metabolomics insights into diabetes nephropathy and protective effects of *Radix Scutellariae* on rats using ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *Rsc Advances*, 2017, 7(27):16494-16504.
- [39] 胡兰, 肖智博, 吕富荣. 代谢组学在相关妇科肿瘤中的发展及应用[J]. *重庆医学*, 2015, 44(34):4857-4860.
- [40] MIRZOYAN K, KLAVINS K, KOAL T, et al. Increased urine acylcarnitines in diabetic ApoE^{-/-} mice: Hydroxytetradecadienylcarnitine (C14:2-OH) reflects diabetic nephropathy in a context of hyperlipidemia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(1):109-115.
- [41] SAS K M, KAYAMPILLY P, BYUN J, et al. Tissue-specific metabolic reprogramming drives nutrient flux in diabetic complications[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(15):e86976.

(收稿日期:2019-01-06 修回日期:2019-04-12)

(上接第 2991 页)

- [16] CHEN H, FAN Z, GUO F, et al. Tazobactam and piperacillin-induced thrombocytopenia: a case report[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(4):1223-1226.
- [17] BOYCE K, BRAR H, STABLER S N. Piperacillin/tazobactam-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(6):730-732.
- [18] 解沛涛, 汪震. 临床药师参与处理 1 例哌拉西林钠他唑巴坦钠引起的血小板减少症患者的分析[J]. *上海医药*, 2017, 38(15):71-74.
- [19] 张传洲, 陈杰, 魏丽娜, 等. 哌拉西林钠他唑巴坦钠致重度血小板减少 1 例[J]. *药品评价*, 2017, 14(22):59-61.
- [20] 都丽萍, 梅丹. 药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(6):414-419.
- [21] BOUGIE D W, WILKER P R, ASTER R H. Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both "drug-dependent" and "drug-specific" antibodies[J]. *Blood*, 2006, 108(3):922-927.
- [22] ARNOLD D M, NAZI I, WARKENTIN T E, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia[J]. *Transfus Med Rev*, 2013, 27(3):137-145.
- [23] GEORGE J N, RASKOB G E, SHAH S R, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(11):886-890.
- [24] 曹新丽, 李琦晖. 哌拉西林/他唑巴坦致尿毒症患者血小板急剧减少 1 例[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(17):2682-2683.
- [25] 凡炼炼, 白凤芝, 焦林英. 老年肺内感染伴药源性血小板减少 1 例[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(9):1650-1651.
- [26] 鄢由秦. 重症支气管扩张患者静脉滴注哌拉西林/他唑巴坦致血小板急剧下降一例报告[J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(24):145.
- [27] REESE J A, LI X, HAUBEN M, et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods[J]. *Blood*, 2010, 116(12):2127-2133.
- [28] ARNOLD D M, KUKASWADIA S, NAZI I, et al. A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(1):169-176.
- [29] 赵娟, 杨远荣. 抗菌药物致血小板减少文献分析[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(10):2025-2030.

(收稿日期:2019-01-04 修回日期:2019-04-10)