

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.19.006

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230705.1506.006\(2023-07-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230705.1506.006(2023-07-05))

## 彝族高血压患者代谢产物分析及相关机制研究\*

李文俊,姬燕梅,杨云红,田海涛,孙 嫒,周 丹,李吉胜,郭 妮,蒙 妮,金醒昉<sup>△</sup>  
(昆明医科大学附属延安医院心脏大血管外科,昆明 650051)

**[摘要]** **目的** 探讨彝族原发性高血压与代谢产物间的关系及相关机制。**方法** 2018 年 11 月至 2020 年 10 月采用超高效液相色谱-飞行时间串联质谱(UHPLC-QE-MS)分析彝族原发性高血压患者 20 例(高血压组)与健康者 10 例(对照组)的血清代谢产物。寻找与云南彝族地区原发性高血压相关的差异代谢物及代谢通路,获得云南彝族地区原发性高血压的相关代谢标志物。**结果** 筛选出彝族高血压患者的 4 种血清代谢产物相对水平明显升高,包括邻苯二酚、马尿酸、N-乙酰芳基胺、辛弗林丙酮,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较,彝族高血压患者的差异代谢通路包括甘油磷脂代谢、鞘脂代谢、苯丙氨酸代谢、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢通路。**结论** 4 种差异代谢产物和 4 条差异代谢通路与彝族患者原发性高血压的发生、发展密切相关。

**[关键词]** 高血压;代谢产物;代谢组学;彝族;机制**[中图分类号]** R544.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)19-2912-07

## Analysis of metabolites and related mechanisms of hypertensive patients in Yunnan Yi nationality area\*

LI Wenjun, JI Yanmei, YANG Yunhong, TIAN Haitao, SUN Yuan, ZHOU Dan,  
LI Jisheng, GUO Ni, MENG Ni, JIN Xingfang<sup>△</sup>

(Department of Cardiovascular Surgery, Affiliated Yan'an Hospital, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650051, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between essential hypertension and metabolites in Yi nationality and its related mechanism. **Methods** The serum metabolites of 20 patients with essential hypertension (the hypertension group) and 10 healthy persons (the control group) in the Yi nationality area of Yunnan were analyzed by ultra-high performance liquid chromatography-time-of-flight tandem mass spectrometry (UHPLC-QE-MS) from November 2018 to October 2020. The differential metabolites and metabolic pathways related to essential hypertension in Yi nationality were found, and the metabolic markers related to essential hypertension in Yunnan Yi area were obtained. **Results** The relative contents of four serum metabolites in Yi nationality patients with hypertension were screened to be significantly increased, including Pyrocatechol, Hippuric acid, N-Acetylarylamine, Synephrine acetonide, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the differential metabolic pathways of Yi hypertensive patients included glycerophospholipid metabolism, sphingolipid metabolism, phenylalanine metabolism, alanine, aspartic acid and glutamic acid metabolism. **Conclusion** The above four differential metabolites and four differential metabolic pathways are closely related to the occurrence and development of essential hypertension in Yi nationality.

**[Key words]** hypertension; metabolites; metabolomics; Yi nationality; mechanism

高血压是基因、环境、民族、代谢等多种因素共同作用和机制尚不明确。代谢产物可跳过复杂的调控过程的结果,而代谢异常在高血压发生、发展中的作 程直接反映出最终的代谢变化,在多种疾病的发生、

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81460209);云南省科技厅中央引导地方发展资金项目(202307AB110005;202007AA110013);云南省肿瘤免疫防治重点实验室项目(2017DG004-01);云南省昆明市科技局计划项目(2019-1-N-2531800002911)。 作者简介:李文俊(1992-),住院医师,硕士,主要从事心血管病方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: jinxfl77@126.com。

发展中发挥重要作用。代谢组学是分析代谢产物种类、数量动态改变及其规律的科学,从相对简单的微生物到植物、哺乳动物等复杂的多生物体系,各种各样的生物系统都受益于代谢组学研究<sup>[1]</sup>。通过代谢组学可检测到生物学途径中的微妙改变,以深入了解各种生理条件和疾病的机制<sup>[2]</sup>。云南是少数民族聚居地之一,高血压发病率较高。本研究通过对云南彝族高血压患者和对照组血清代谢产物进行分析,探索代谢产物与云南彝族高血压发生、发展的关系,为其机制研究提供新思路和新靶点。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2018 年 11 月至 2020 年 10 月课题组于流行病学调查中选取彝族原发性高血压患者 20 例(高血压组)与健康者 10 例(对照组)作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 $\geq 40$ 岁;(2)非长期卧床;(3)云南彝族地区居住年限超过 3 年;(4)具备基本沟通能力;(5)自愿加入此项研究,并签署知情同意书;(6)符合高血压诊断标准;(7)无心、脑、肾、肺或其他任何主要人体器官实质性改变。排除标准:(1)短期内人体组分急性改变,如严重的脱水、水肿、发热或感染等;(2)患有精神疾病;(3)患有重要器官功能衰竭(如急性心力衰竭、肾功能衰竭、呼吸衰竭等);(4)已知患有冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病、脑血管疾病、痴呆、呼吸系统疾病(慢性阻塞性肺疾病、哮喘等);(5)不愿意参与本研究。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 相关检查

受试者均经过病史询问、体格检查及实验室辅助检查。(1)一般情况:包括身高、体重、腰围(waist circumference, WC)、臀围(hip circumference, HC)、收缩压、舒张压、心率等。(2)实验室指标:空腹血糖(glucose, GLU)、血脂[包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)]、甲状腺功能、血常规等。(3)问卷调查:采用现场集中、面对面询问,每位受试者由 1~2 名调查人员进行问卷调查,受试者不能理解的客观问题,允许由其陪伴或翻译人员代答,对主观问题及部分涉及必须回答的问题,由受试者亲自回答,翻译人员进行翻译。

#### 1.2.2 试剂及仪器

主要试剂:甲醇、乙腈、乙酸铵、氨水。实验仪器:Vanquish 超高效液相(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),Q Exactive HFX 高分辨质谱(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),Heraeus Frescol7 离心机(美

国 Thermo Fisher Scientific 公司),天平(德国 Sartorius 公司),明澈纯水仪(美国 Millipore 公司),超声仪(深圳市雷德邦电子有限公司)。

#### 1.2.3 样本制备

静息状态下抽取患者肘前静脉血 3 mL 置于肝素抗凝管中,立即于 4 °C 冰箱内保存。采血后 2 h 内于室温下 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清 100  $\mu$ L (其余于-80 °C 冰箱冻存)。

#### 1.2.4 仪器分析与数据处理

##### 1.2.4.1 代谢物提取

移取 100  $\mu$ L 样品至 EP 管中,加入 400  $\mu$ L 提取液[甲醇:乙腈=1:1(V/V),含同位素标记内标混合物],涡旋混匀 30 s;超声 10 min(冰水浴);-40 °C 静置 1 h;将样品于 4 °C、12 000 r/min 离心 15 min;取上清液于进样瓶中上机检测;所有样品另取等量上清液混合成质量控制样品上机检测。

##### 1.2.4.2 上机检测

采用 Waters ACQUITY UPLC BEH Amide (2.1 mm $\times$ 100.0 mm,1.7  $\mu$ m)液相色谱柱对目标化合物进行色谱分离。液相色谱 A 相为水相,含 25 mmol/L 乙酸铵和 25 mmol/L 氨水,B 相为乙腈。采用梯度洗脱:0~<0.5 min,95%B;0.5~7.0 min,95%B $\rightarrow$ 65%B;7.0~8.0 min,65%B $\rightarrow$ 40%B;8.0~9.0 min,40%B;9.0~9.1 min,40%B $\rightarrow$ 95%B;9.1~12.0 min,95%B。流动相流速:0.5 mL/min,柱温 25 °C,样品盘温度 4 °C,进样体积 3  $\mu$ L。

##### 1.2.4.3 数据处理

原始数据经 ProteoWizard 软件转成 mzXML 格式后,使用自主编写的 R 程序包(内核为 XCMS)进行峰识别、峰提取、峰对齐和积分等处理,然后与 BiotreeDB(V2.1)自建二级质谱数据库匹配进行物质注释,算法打分的 Cut-off 值设为 0.3。采用有监督的偏最小二乘判别分析(partial least squares discriminant analysis,PLS-DA)进行模式识别。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计学软件进行分析,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,满足正态和方差齐性的计量资料组间比较采用独立样本  $t$  检验,不满足者采用非参数秩和检验;两组代谢产物采用主成分分析进行区分,采用配对  $t$  检验对两组血清样品的代谢成分进行比较。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

两组的年龄、性别、WC、HC、TC、TG、LDL-C、

HDL-C、收缩压、舒张压、GLU、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );高血压组收缩压、舒张压高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

## 2.2 两组主成分分析

采用有监督的 PLS-DA 进行模式识别发现在正、负离子下两组血清样品分离较好,其模型的拟合能力和预测能力指数分别为:正离子在 Y 轴方向模型的累积解释率( $R^2Y$ )=0.900,模型的累积预测率( $Q^2$ )=0.390;负离子  $R^2Y=0.933$ ,  $Q^2=0.373$ ,见图 1。模型验证结果显示,正交偏最小二乘判别分析(Orthogonal PLS-DA, OPLS-DA)模型具有较高的可靠性。

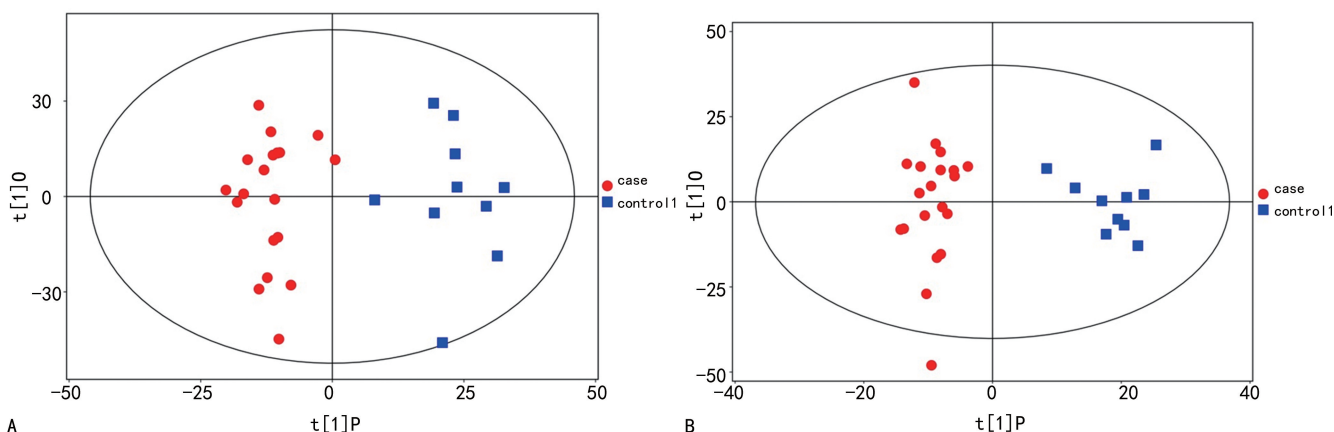
## 2.3 高血压代谢标志物筛选

共检出代谢物 8 470 种,其中正离子 5 055 种,二级质谱定性匹配分析得到物质名称的有 421 种;负离子 3 415 种,二级质谱定性匹配分析得到物质名称的有 190 种。以变量投影重要性(variable importance in projection, VIP) $>1$ ,  $P<0.05$  作为筛选条件,共发现 80 个差异代谢产物,其中负离子模式下有 38 个差异代谢物,正离子模式下体验 42 个差异代谢物;以  $VIP>1$ ,  $P<0.05$ 、差异倍数(fold change, FC) $>2$  或  $<0.5$  作为筛选条件,共发现 4 个差异代谢产物(潜在的生物标志物),其中负离子模式下有 3 个

差异代谢物,正离子模式下有 1 个差异代谢物,分别为邻苯二酚(Pyrocatechol)、马尿酸(Hippuric acid)、N-乙酰芳胺(N-Acetylarlyamine)、辛弗林丙酮(Synephrine acetonide),见表 2、3。

表 1 两组临床资料比较

项目	高血压组 (n=20)	对照组 (n=10)	P
性别[n(%)]			0.650
男	10(50.0)	5(50.0)	
女	10(50.0)	5(50.0)	
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	55.2 $\pm$ 4.9	54.2 $\pm$ 3.8	0.594
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	25.9 $\pm$ 4.2	24.2 $\pm$ 4.0	0.274
WC( $\bar{x}\pm s$ ,cm)	87.0 $\pm$ 10.6	81.53 $\pm$ 9.4	0.177
HC( $\bar{x}\pm s$ ,cm)	95.6 $\pm$ 10.1	92.0 $\pm$ 6.8	0.314
TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	6.1 $\pm$ 1.2	5.6 $\pm$ 1.1	0.206
TG[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),mmol/L]	1.7(1.1,3.7)	1.6(1.1,2.8)	0.538
LDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	3.7 $\pm$ 1.3	3.6 $\pm$ 0.9	0.827
HDL-C[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),mmol/L]	1.5(1.2,1.8)	1.4(1.3,1.6)	0.644
收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	164.1 $\pm$ 26.0	135.3 $\pm$ 19.9	0.005
舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	97.8 $\pm$ 14.4	81.4 $\pm$ 13.4	0.005
GLU[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),mmol/L]	5.2(4.9,6.2)	5.0(4.8,5.4)	0.146
TSH[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),mmol/L]	2.7(2.1,4.4)	2.6(1.7,3.1)	0.367



A:所有样品血清代谢产物的正离子 OPLS-DA 评分图;B:所有样品血清代谢产物的负离子 OPLS-DA 评分图。

图 1 两组血清代谢组的非靶向代谢组学

表 2 正离子差异代谢物

二级质谱名称	保留时间(min)	质荷比	VIP	P	FC
L-甲硫氨酸	102.519	150.058 360	2.089	0.006	1.361
乳糖神经酰胺	208.955	862.622 644	1.993	0.002	0.688
二氢胸腺嘧啶	207.271	129.065 839	1.955	0.008	0.834
咪唑-4-乙醛	207.248	111.055 427	1.745	0.008	0.804
胆碱	287.396	104.107 145	1.674	0.041	0.917
吡啶	29.982	118.065 241	1.433	0.014	0.775
2-乙酰基-1-烷基-sn-甘油-3-磷酸胆碱	213.458	524.370 888	1.405	0.032	0.830
辛弗林丙酮	213.316	208.132 988	1.020	0.018	4.656

### 2.4 代谢通路分析

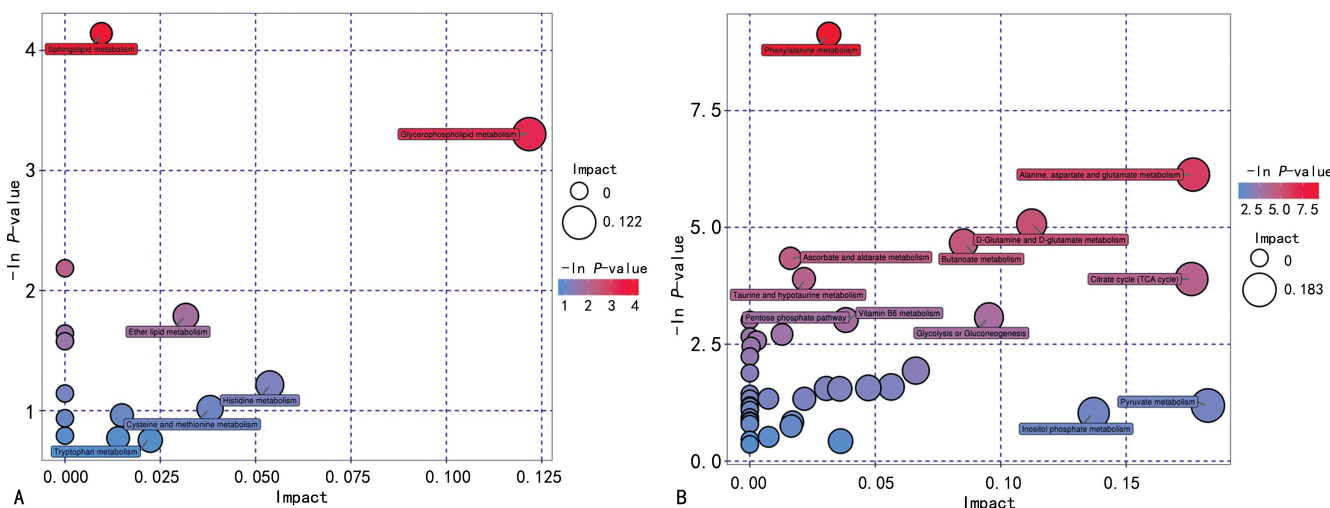
以代谢反应为线索,串联可能的代谢途径及对应的调控蛋白,整理出对应人类(Homo sapiens)差异代谢物映射的通路共有 51 条,通过气泡图,筛选出 4 条影响最大的代谢通路分别为甘油磷脂代谢,鞘脂代谢,苯丙氨酸代谢,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,见图 2。

将差异代谢产物与已知代谢途径库(KEGG)进

行生物信息还原,筛选出差异代谢通路包括:正离子的鞘脂代谢、甘油磷脂代谢、醚脂代谢、组氨酸代谢、半胱氨酸和 L-甲硫氨酸代谢、嘧啶代谢、色氨酸代谢;负离子的苯丙氨酸代谢,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,D-谷氨酰胺和 D-谷氨酸代谢,丁酸代谢,抗坏血酸和醛糖代谢,牛磺酸和亚牛磺酸代谢,柠檬酸循环(TCA 循环),糖酵解或糖异生、戊糖磷酸途径,维生素 B6 代谢,丙酮酸代谢,磷酸肌醇代谢通路。

表 3 负离子差异代谢物

二级质谱名称	保留时间(min)	质荷比	VIP	P	FC
次甲酸	47.032	253.216 647	1.710	0.007	1.599
丙酮酸	245.113	87.007 824	2.103	0.010	1.211
肌醇	407.732	179.055 113	2.240	0.005	1.169
L-酪氨酸	319.989	180.065 352	2.087	0.001	1.572
N-乙酰-L-苯丙氨酸	200.360	206.081 439	1.684	0.032	1.284
L-谷氨酸	413.262	146.044 934	2.517	0.011	1.526
氧戊二酸	384.445	145.013 278	2.796	0.004	1.931
2-羟基肉豆蔻酸	66.797	243.195 709	1.877	0.031	1.351
邻苯二酚	24.358	109.028 507	2.658	0.004	2.819
N-乙酰氨基	210.688	134.060 233	2.147	0.003	3.171
马尿酸	210.851	178.049 965	2.121	0.003	2.865



A:正离子通路富集分析图;B:负离子通路富集分析图;横坐标位置和气泡大小代表路径影响;纵坐标位置和气泡颜色代表丰富程度。

图 2 正负离子通路富集分析图

### 3 讨论

代谢产物可跳过复杂的调控过程直接反映最终的代谢变化,代谢产物在包括高血压在内的多种疾病发生、发展中发挥重要作用。通过代谢组学检测到生物学途径中的微妙改变,可以深入了解各种生理条件和疾病机制<sup>[2]</sup>。

有学者采用代谢组学研究联盟的队列数据研究血液代谢物与高血压的关联,发现在调整性别、年龄、

BMI、种族和多项指标后,在 12 479 例高血压患者和 31 827 例无肾功能损伤的对照人群中发现了 38 种与高血压相关的代谢物,该研究为迄今为止最大的横断面高血压代谢组学研究<sup>[3]</sup>。通路分析进一步表明,氨基酸、丝氨酸/甘氨酸和胆汁酸在高血压调节中发挥作用,确定了 32 种循环代谢物是潜在的干预靶点,但仍需要进一步进行体内试验来确定其在高血压病因或进展中的具体作用。本研究结果显示,本院彝族高

血压组与对照组比较中,最明显的差异代谢产物为邻苯二酚、马尿酸、N-乙酰芳胺、辛弗林丙酮。而有研究显示,在服用美托洛尔的患者尿液中,许多肠道微生物群依赖性代谢物(包括羟基马尿酸、马尿酸和甲基尿酸)水平明显升高<sup>[4]</sup>;在慢性肾脏病大鼠模型中,发现血浆犬尿酸和马尿酸水平明显升高<sup>[5]</sup>。代谢组学分析确定了多种与慢性肾脏病病因密切相关的代谢物,包含 16-羟基棕榈酸酯、犬尿酸酯、高香草酸盐硫酸盐、马尿酸盐、高瓜氨酸和 1,5-脱水葡萄糖醇<sup>[6]</sup>。另有研究表明,残余肾功能与马尿酸血浆水平呈负相关,较高的残余肾肌酐清除率与较低的犬尿酸、硫酸吡啶醇、吡啶-3-乙酸、对甲酚葡萄糖苷酸和马尿酸血浆水平有关<sup>[7]</sup>。血管紧张素转换酶在调节人体血压方面起重要作用,在血管紧张素转换酶的作用下,马尿酸-组二酰-亮氨酸作为底物可转化为马尿酸<sup>[8]</sup>,故考虑马尿酸与肾脏功能相关,从而影响血压。

同时,本研究中云南彝族高血压患者与对照人群差异代谢通路包含鞘脂代谢、甘油磷脂代谢、氨基酸代谢(色氨酸代谢,苯丙氨酸代谢,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢)、脂肪酸代谢(丁酸代谢)、能量代谢(糖酵解、磷酸戊糖途径)等。有学者通过非靶向代谢组学鉴定出原发性高血压患者尿液中包括 L-甲硫氨酸等 10 种潜在生物标志物,涉及的代谢途径包括氨基酸代谢、脂肪酸代谢、类固醇激素、生物合成和氧化应激<sup>[9]</sup>,这与本研究结果一致。体内研究支持鞘脂在高血压病理生理学中的作用,例如自发性高血压大鼠显示总神经酰胺和鞘氨醇血浆水平升高<sup>[10]</sup>。内皮细胞功能与鞘脂代谢密切相关,正常的鞘脂代谢对于维持内皮细胞稳态至关重要,异常情况下的鞘脂代谢物或关键酶(包括鞘氨醇、神经酰胺、1-磷酸鞘氨醇等)可能对内皮细胞的功能有保护或破坏作用<sup>[11]</sup>。越来越多的实验和临床研究强调了鞘脂在心血管疾病,尤其是缺血性心脏病、高血压、心力衰竭和卒中等疾病中的病理生理学关键作用<sup>[12]</sup>。神经酰胺水平增加与不良心血管风险和事件密切相关,抑制神经酰胺的合成或加速其降解可改善多种心血管疾病<sup>[13]</sup>。粗粮摄入与血压之间的负相关可能是由鞘脂代谢物介导<sup>[14]</sup>。鞘脂是脂质的不同种类,也是细胞膜中的结构分子和信号分子,参与关键细胞功能的调节,在维持体内稳态方面具有关键作用,已被用作预测人群疾病的潜在生物标记<sup>[15]</sup>。

有研究显示,高血压患者和健康人群间血清代谢物存在差异,其主要参与脂肪酸代谢,甘油磷脂代谢,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,与胰岛素抵抗、血管重塑、巨噬细胞等相关<sup>[16]</sup>。而高盐饮食诱导富马酸、L-乳酸、肌酐、L-丙氨酸、甘氨酸和 L-半胱氨酸水平明

显升高,与糖酵解相关的氨基酸代谢通路明显改变<sup>[17]</sup>。在人类和动物代谢组学研究中,确定了数种共同的代谢通路,包括丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢、氨酰-tRNA 生物合成和精氨酸生物合成,其与胰岛素抵抗、炎症状态和一氧化氮产生受损等密切相关的代谢标志物和通路有助于原发性高血压的发展,可为早期诊断或预测提供依据<sup>[18]</sup>。研究发现,补充 L-苯丙氨酸可通过改善血管功能和肾功能来减轻盐敏感性高血压大鼠的盐诱导高血压<sup>[19]</sup>。隐匿性高血压患者中亮氨酸/异亮氨酸、缬氨酸、L-甲硫氨酸、苯丙氨酸等氨基酸水平高于健康人群;隐匿性高血压患者动态收缩压与亮氨酸/异亮氨酸、缬氨酸、L-甲硫氨酸、苯丙氨酸、C0-肉碱和 C3-肉碱水平呈明显正相关,证明了生命早期和晚期支链氨基酸代谢改变的不同阶段<sup>[20]</sup>。血浆苯丙氨酸和苯基乙酰谷氨酰胺可用于预测冠状动脉支架内再狭窄症,肠道微生物可能是预防冠状动脉支架内再狭窄症进展的干预靶点<sup>[21]</sup>。而色氨酸人体必需的外源性芳香族氨基酸,在人体中色氨酸不仅可以合成蛋白质,还可以通过其代谢产物参与机体的情绪调节和新陈代谢过程<sup>[22]</sup>。研究发现,高血压患者肠道中代谢产物吡啶乙酸水平明显降低,予小鼠高盐饮食后可影响肠道菌群的组成,降低粪便中吡啶乙酸水平,同时提高小肠内促炎性 Th17 细胞数量,刺激炎症反应,导致小鼠血压升高和心血管疾病发生,故肠道菌群的代谢产物吡啶乙酸对高血压的发生、发展可能具有抵抗作用<sup>[23]</sup>。

目前与高血压密切相关的代谢产物多为短链脂肪酸(short chain fat acids, SCFA),如醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐,其主要由膳食纤维、盲肠和结肠中未吸收的碳水化合物通过肠道微生物发酵产生,在高血压实验模型中可降低血压。本研究的血清差异代谢物中未检测到 SCFA。研究显示,SCFA 在血浆和粪便中显示出拮抗结果,在高血压受试者中发现 SCFA 在粪便中的水平明显升高,在血浆中的水平较低,表明 SCFA 吸收效率较低<sup>[24]</sup>。肠道微生物群通过 SCFA 参与高血压的病理生理学<sup>[25]</sup>。丁酸盐与收缩压线性相关,不受性别、种族或干预组的影响,血清或粪便丁酸盐与血压呈负相关,故考虑丁酸盐是以 SCFA 为中心的降压干预目标<sup>[26]</sup>。研究显示,原发性高血压患者的丙酸盐水平较低,丁酸盐水平明显升高<sup>[27]</sup>,表明丁酸钠可能通过调节肠道微生物群及其衍生代谢物和肾素-血管紧张素系统来影响高血压<sup>[28]</sup>。另有研究显示,丙酸盐可降低血压,减弱心脏肥大、纤维化、血管功能障碍<sup>[29]</sup>。膳食钠减少会增加循环 SCFA,膳食钠可能会影响人类的肠道微生物组,增加的 SCFA 与血压降低和动脉顺应性改善有关。肠道微生物群参与

血压调节和高血压,适度的钠减少会增加血清 SCFA,使血压和动脉僵硬度降低<sup>[30]</sup>。目前,补充醋酸盐可保护米诺环素诱发的高血压,靶向肠道微生物代谢物可作为预防高血压发展早期干预措施的新视角,有助于减轻高血压负担<sup>[31]</sup>。

本研究受试者为本院彝族高血压患者和健康对照者,故差异代谢物与其他研究不完全相同;研究存在样本量小、单中心研究的不足,此后需要进一步开展大样本量、多中心的临床研究,以提供更多的科学依据。综上所述,两组受试者的代谢物和代谢通路存在差异,其可成为其诊断和治疗的新靶点。

## 参考文献

- [1] SCHUHMACHER R, KRSKA R, WECKWERTH W, et al. Metabolomics and metabolite profiling[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405(15):5003-5004.
- [2] JOHNSON C H, IVANISEVIC J, SIUZDAK G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms[J]. *Nature Rev*, 2016, 17(7):451-459.
- [3] LOUCA P, NOGAL A, MOSKAL A, et al. Cross-sectional blood metabolite markers of hypertension: a multicohort analysis of 44 306 individuals from the CONsortium of METabolomics Studies[J]. *Metabolites*, 2022, 12(7):601.
- [4] BROCKER C N, VELENOSI T, FLATEN H K, et al. Metabolomic profiling of metoprolol hypertension treatment reveals altered gut microbiota-derived urinary metabolites[J]. *Hum Genomics*, 2020, 14(1):10.
- [5] MIHAJLOVIC M, KREBBER M M, YANG Y, et al. Protein-bound uremic toxins induce reactive oxygen species-dependent and inflammatory-mediated IL-1 $\beta$  production in kidney proximal tubule cells[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10):1326.
- [6] GRAMS M E, TIN A, REBHOLZ C M, et al. Metabolomic alterations associated with cause of CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(11):1787-1794.
- [7] VAN GELDER M K, MIDDEL I R, VERNOOIJ R W M, et al. Protein-bound uremic toxins in hemodialysis patients relate to residual kidney function, are not influenced by convective transport, and do not relate to outcome[J]. *Toxins*, 2020, 12(4):234.
- [8] TEHREEM S, RAHMAN S, BHATTI M S, et al. A UPLC-DAD-based bio-screening assay for the evaluation of the angiotensin converting enzyme inhibitory potential of plant extracts and compounds: pyrroquinazoline alkaloids from *Asafoetida* as a case study[J]. *Molecules*, 2021, 26(22):6971.
- [9] ZHAO H, LIU Y, LI Z, et al. Identification of essential hypertension biomarkers in human urine by non-targeted metabolomics based on UPLC-Q-TOF/MS[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 486:192-198.
- [10] SPIJKERS L J A, AKKER R F P, JANSSEN B J A, et al. Hypertension is associated with marked alterations in sphingolipid biology: a potential role for ceramide[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e21817.
- [11] LAI Y, TIAN Y, YOU X, et al. Effects of sphingolipid metabolism disorders on endothelial cells[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1):101.
- [12] BORODZICZ-JAZDZYK S, JAZDZYK P, LYSIK W, et al. Sphingolipid metabolism and signaling in cardiovascular diseases[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:915961.
- [13] SHU H, PENG Y, HANG W, et al. Emerging roles of ceramide in cardiovascular diseases[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(1):232-245.
- [14] LIU X, SHI L, DAI X, et al. Plasma metabolites mediate the association of coarse grain intake with blood pressure in hypertension-free adults[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(9):1512-1519.
- [15] MATANES F, TWAL W O, HAMMAD S M. Sphingolipids as biomarkers of disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1159:109-138.
- [16] KE C, ZHU X, ZHANG Y, et al. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia[J]. *Metabolomics*, 2018, 14(9):117.
- [17] OU-YANG Y N, YUAN M, YANG Z M, et al. Revealing the pathogenesis of salt-sensitive hypertension in dahl salt-sensitive rats through integrated multi-omics analysis[J]. *Metabolites*, 2022, 12(11):1076.
- [18] DENG Y, HUANG C, SU J, et al. Identification

- of biomarkers for essential hypertension based on metabolomics[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(2):382-395.
- [19] WANG Z, CHENG C, YANG X, et al. L-phenylalanine attenuates high salt-induced hypertension in Dahl SS rats through activation of GCH1-BH4[J]. *PLoS One*, 2021, 16(4):e0250126.
- [20] STRAUSS-KRUGER M, KRUGER R, JANSSEN V E, et al. Identifying a metabolomics profile associated with masked hypertension in two independent cohorts: data from the African-PREDICT and SABPA studies[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(11):1781-1793.
- [21] FU Y, YANG Y, FANG C, et al. Prognostic value of plasma phenylalanine and gut microbiota-derived metabolite phenylacetylglutamine in coronary in-stent restenosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:944155.
- [22] 吕庭莉. 肠道菌群与色氨酸代谢在鲫造血器官坏死病发生发展中的作用研究[D]. 大连:大连海洋大学, 2022.
- [23] 韩春明, 左琨, 王攀, 等. 高血压患者肠道代谢产物吲哚乙酸与肠道菌群失调的关系[J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(4):324-329.
- [24] CALDERON-PEREZ L, GOSALBES M J, YUSTE S, et al. Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):6436.
- [25] HUART J, CIRILLO A, SAINT-REMY A, et al. The faecal abundance of short chain fatty acids is increased in men with a non-dipping blood pressure profile[J]. *Acta Cardiol*, 2022, 77(4):307-310.
- [26] TILVES C, YE H-C, MARUTHUR N, et al. Increases in circulating and fecal butyrate are associated with reduced blood pressure and hypertension: results from the SPIRIT trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(13):e024763.
- [27] WARD N C, CARNAGARIN R, NOLDE J M, et al. Circulating short-chain fatty acids in hypertension: a reflection of various hypertensive phenotypes[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(8):1589-1596.
- [28] HSU C N, YU H R, LIN I C, et al. Sodium butyrate modulates blood pressure and gut microbiota in maternal tryptophan-free diet-induced hypertension rat offspring[J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 108:109090.
- [29] BARTOLOMAEUS H, BALOGH A, YAKOUB M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage[J]. *Circulation*, 2019, 139(11):1407-1421.
- [30] CHEN L, HE F J, DONG Y, et al. Modest sodium reduction increases circulating short-chain fatty acids in untreated hypertensives: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Hypertension*, 2020, 76(1):73-79.
- [31] HSU C N, YU H R, CHAN J Y H, et al. Maternal acetate supplementation reverses blood pressure increase in male offspring induced by exposure to minocycline during pregnancy and lactation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14):7924.

(收稿日期:2023-02-20 修回日期:2023-05-23)

(编辑:张芄捷)