

## 基于磁共振的新疆汉族不同性别健康人群血清和尿液 代谢组学差异分析

巴吐尔·买买提明<sup>1</sup>, 勉强辉<sup>1</sup>, 陈春丽<sup>1</sup>, 阿仙姑·哈斯木<sup>2</sup>, 尤丽<sup>1</sup>

(新疆医科大学 1. 药学院; 2. 基础医学院, 乌鲁木齐 830011)

**[摘要] 目的:** 寻找新疆汉族不同性别人群体液差异性代谢成分。**方法:** 对 92 例不同性别汉族健康人血清和尿液样本进行研究。血清和尿液样本采用磁共振方法进行测试, 并采用正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)法进行模式识别分析, 最后以  $R^2X$ ,  $R^2Y$ ,  $Q^2$  等参数评价和分析结果。**结果:** 男性血清极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白、不饱和脂类、肌酸酐和丙酮等代谢物含量比女性高, 而女性血清中柠檬酸、胆碱、葡萄糖及多种氨基酸(包括异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、瓜氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、酪氨酸、1-甲基组氨酸、甘氨酸等)含量高于男性; 男性尿液中甲酸、丙二酸、牛磺酸、肌酸酐等代谢物含量比女性高, 而女性尿液中马尿酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、琥珀酸盐、柠檬酸和谷氨酸等代谢物含量高于男性。血清分析的模型参数为  $R^2X=0.64$ ,  $R^2Y=0.70$ ,  $Q^2=0.67$ , 尿液分析的模型参数为  $R^2X=0.17$ ,  $R^2Y=0.70$ ,  $Q^2=0.44$ 。**结论:** 新疆健康人群血液和尿液中包含了多种与性别有关的代谢成分, 这种差异性代谢产物的发现在临床代谢组学研究中具有积极的意义。

**[关键词]** 代谢组学; 健康人群; 代谢差异

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2012.11.010

## Gender related metabonomic analysis of serum and urine samples from Xinjiang healthy Han subjects with magnetic resonance

Batur MAMTIMIN<sup>1</sup>, MIAN Qianghui<sup>1</sup>, CHEN Chunli<sup>1</sup>, Ayshamgul HASIM<sup>2</sup>, YOU Li<sup>1</sup>

(1. College of Pharmacy; 2. Basic Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate gender variability in the metabolic serum and urinary profile of healthy Han population in Xinjiang.

**Methods:** Serum and urinary samples from 92 healthy Han people in Xinjiang were tested by magnetic resonance based metabonomics and pattern recognition analysis performed with orthogonal partial least-squares discriminant analysis (OPLS-DA). The quality of the model was described by parameter  $R^2X$ ,  $R^2Y$ , and  $Q^2$ .

**Results:** The serum in males had higher levels of very low density lipoprotein, low density lipoprotein, unsaturated lipids, creatinine and acetone than in females, whereas females had higher levels of citrate, choline, glucose and amino acids (including isoleucine, leucine, valine, alanine,

收稿日期 (Date of reception): 2011-12-24

作者简介 (Biography): 巴吐尔·买买提明, 博士, 副教授, 主要从事维医维药与代谢组学研究。

通信作者 (Corresponding author): 巴吐尔·买买提明, Email: mtbatu@yahoo.com.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81160459)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81160459)。

citrulline, lysine, methionine, glutamate, phenylalanine, threonine, tyrosine, 1-methyl histidine and glycine) than in males. The urine of males had higher levels of formate, malonic acid, taurine, creatinine than that of females, while females had higher levels of hippurate,  $\gamma$ -aminobutyric acid, succinate, citrate and glutamate than males. The model parameters of serum were  $R^2X=0.64$ ,  $R^2Y=0.70$ , and  $Q^2=0.67$ , and those of urine were  $R^2X=0.17$ ,  $R^2Y=0.70$ , and  $Q^2=0.44$ .

**Conclusion:** The blood and urine from Han population in Xinjiang contain a variety of gender related metabolites, which plays an important role in the research of clinical metabonomics.

## KEY WORDS

metabonomics; healthy population; metabolic difference

代谢组学作为从机体的动态代谢途径研究各种生命现象及其机制的新兴研究手段<sup>[1-2]</sup>正在应用于包括肿瘤<sup>[3-4]</sup>、原发性高血压<sup>[5]</sup>、糖尿病<sup>[6-7]</sup>和肝炎<sup>[8]</sup>等多种疾病的临床诊断和鉴别诊断的研究当中,而磁共振(magnetic resonance, MR)技术是代谢组学研究中应用广泛的分析测试方法之一,它以接近生理条件下进行测试的优点越来越受到重视。基于MR的生物样品代谢物指纹数据结合模式识别分析方法有助于解释生物体内的代谢状态及其变化信息。

体液中的代谢物质与细胞、组织和整体水平的生物化学状态密切相关,内环境发生的任何变化都会导致体液中各种代谢物发生相应变化,因此,对血清和尿液进行代谢组学检测和分析,有可能对疾病发生和发展过程伴随的生物化学变化进行了解和认识,并认识相关的病理发生的分子机制,进而可能对疾病进行预测和早期诊断。但是,体内代谢复杂、多变,受多种内外因素的影响,这是临床代谢组学研究中面临的问题之一。对于动物实验而言,实验条件较容易控制,从而可以降低甚至消除干扰因素对研究结果的影响;而在临床研究中,患者的生活条件复杂多变,难以控制各种影响因素对体内代谢的影响。为了更好地进行临床代谢组学研究,有必要了解健康人群体内代谢组学特征。

为了观察性别因素对体内代谢的影响程度,笔者采用MR测试手段对新疆汉族健康人血清和尿液样本进行测试,并采用模式识别方法进行数据分析,以便了解新疆汉族不同性别人群体液中与性别相关的差异性代谢成分,为控制非实验因素对临床代谢组学研究中的影响提供一定的基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 血样和尿样的采集

健康志愿者来自2008年11~12月在新疆医科大学体检中心体检后确认的新疆本地汉族健康人群,

共92例,其中男性54例,年龄( $42.33 \pm 7.59$ )岁,女性38例,年龄( $39.44 \pm 10.19$ )岁;对不同性别人群的年龄用SPSS 13.0软件进行了均衡性检验,发现两组年龄差异无统计学意义,说明两组年龄分布上均衡性好。采集志愿者早餐前空腹血液并离心分离血清,收集早晨空腹第一次尿液,保存于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 低温冰箱中待测。

### 1.2 样品预处理

血清的处理:样品在室温中解冻,取 $200\text{ }\mu\text{L}$ 血清与 $400\text{ }\mu\text{L}$ 磷酸盐生理盐水缓冲液[生理盐水含 $0.045\text{ mol/L K}_2\text{HPO}_4$ 和 $0.045\text{ mol/L NaH}_2\text{PO}_4$ (均为天津市光复精细化工研究所产品),其溶剂为 $80\% \text{ H}_2\text{O}/20\% \text{ D}_2\text{O}$ (美国Cambridge Isotope Laboratories产品), $\text{pH}=7.4$ ]混合,在室温放置 $10\text{ min}$ ,以 $4\text{ }^\circ\text{C}$ , $10000\text{ g}$ 离心 $10\text{ min}$ ,取上清液 $550\text{ }\mu\text{L}$ 加入到 $5\text{ mm}$ 核磁管中。

尿液的处理:样品在室温中解冻,取 $400\text{ }\mu\text{L}$ 尿样加 $200\text{ }\mu\text{L}$ 用重水配制的含 $0.05\%$ 3-甲基硅基代丙酸钠(3-trimethylsilyl- $^2\text{H}_4$ -propionic acid, TSP;美国Sigma公司产品)的磷酸缓冲液( $1.5\text{ mol/L K}_2\text{HPO}_4$ 和 $1.5\text{ mol/L NaH}_2\text{PO}_4$ 按 $80:20\text{ v/v}$ 混合,调 $\text{pH}$ 为 $7.4$ )中,室温放置 $10\text{ min}$ ,以 $4\text{ }^\circ\text{C}$ , $10000\text{ g}$ 离心 $10\text{ min}$ ,取上清液 $550\text{ }\mu\text{L}$ 加入到 $5\text{ mm}$ 核磁管中。

### 1.3 磁共振氢谱( $^1\text{H-MR}$ )的测试

血清的测试在Varian Unity Inova600型超导磁共振波谱仪(美国Varian公司)上采用CPMG(carr-purcell-meiboom-gill)脉冲序列[ $\text{RD-}90^\circ(\tau\text{-}180^\circ\text{-}\tau)_n\text{-ACQ}$ ]进行; $^1\text{H}$ 磁共振频率为 $599.95\text{ MHz}$ ,扫描累积 $128$ 次,采样数据点为 $32\text{ k}$ ,谱宽 $10000\text{ Hz}$ ,采样延迟 $2\text{ s}$ ,采样时间均为 $1.64\text{ s}$ ,测试温度为 $25\text{ }^\circ\text{C}$ ,并采用预饱和方法压制水峰。

尿液的测试在同一台仪器上采用NOSEYPR1D( $\text{RD-}90^\circ\text{-t}_1\text{-}90^\circ\text{-t}_m\text{-}90^\circ\text{-ACQ}$ )脉冲序列进行; $^1\text{H}$ 磁

共振频率等参数均与上述血清测试的参数相同。

为利于解谱工作的顺利进行, 血清和尿样  $^1\text{H-MR}$  谱中选取图谱质量较高的样品进行二位磁共振谱的测试, 包括  $^1\text{H-}^1\text{H}$  同核相关谱 ( $^1\text{H-}^1\text{H}$  homonuclear correlation spectroscopy,  $^1\text{H-}^1\text{H}$  COSY), 质子全相关谱 (total correlation spectroscopy, TOCSY) 和 J- 分解谱 (J-resolved spectroscopy, J-RES) 等。

#### 1.4 数据分析

对所有血清和尿液  $^1\text{H-MR}$  图谱采用线宽为 1.0 Hz 的指数窗函数进行傅立叶变换后进行基线及相位调整。血清图谱以  $\alpha$ -葡萄糖  $\delta 5.233$  的质子信号为标准定标, 并在  $\delta 9.0\sim 0.5$  范围内以每段为  $\delta 0.003$  积分段进行自动积分; 尿液图谱以 TSP 作为内标, 其化学位移定位  $\delta 0.0$ , 并选择  $\delta 10.0\sim 0.5$  的区域以每段为  $\delta 0.003$  积分段进行自动积分。积分值以文本格式保存并导入到 Microsoft Excel 表内。排除血清  $^1\text{H-MR}$  谱水的信号范围  $\delta 5.22\sim 4.66$  的积分数据和尿液  $^1\text{H-MR}$  谱水、尿素类活性氢的信号范围  $\delta 6.40\sim 4.72$  的积分数据, 对剩余积分值进行归一化处理 (每一段的积分值除以所有积分值之和)。

采用 SIMCA-P<sup>+</sup>11 (瑞典 Umetrics 公司) 软件分别对血清和尿液积分数据进行正交偏最小二乘判别分析 (orthogonal partial least-squares discriminant analysis, OPLS-DA), 为了保证不同量级的变量之间的可比性, 在 OPLS-DA 分析前对数据进行自动规格化处理 (unit variance scaling, UV), 并以  $R^2\text{X}$ ,  $R^2\text{Y}$ ,  $Q^2$  等参数评价分析模型的质量<sup>[9-10]</sup>。

根据文献 [9-10] 报道的方法, 采用 OPLS-DA 分析所得到的代谢物相关系数 ( $r$ ) 来确定两组血清和尿样的差异性代谢成分, 检验标准为  $P=0.05$ ; 通过皮尔森相关系数显著性差异检测 (Pearson's product moment correlation coefficient) 确定  $r$  的临界值相当于显著性差异水平  $P=0.05$ ; 根据样本数 ( $n$ ) 确定的  $r$  作为代谢物含量是否具有显著性差异的阈值,  $|r| >$  阈值所代表的代谢物是有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) 的代谢物。

## 2 结果

图 1 和图 2 分别是不同性别健康人血清和尿液典型的  $^1\text{H-MR}$  谱。根据代谢组学数据库 (<http://www.hmdb.ca>)

数据结合  $^1\text{H-MR}$  谱、COSY 谱、TOCSY 谱、J-RES 谱等, 血清和尿液  $^1\text{H-MR}$  谱中的多数谱峰得到有效指认。不同性别人群的血清和尿液的 OPLS-DA 分析得分图 (图 3) 中, 血清分析的模型参数为  $R^2\text{X}=0.64$ ,  $R^2\text{Y}=0.70$ ,  $Q^2=0.67$ , 尿液分析的模型参数为  $R^2\text{X}=0.17$ ,  $R^2\text{Y}=0.70$ ,  $Q^2=0.44$ 。通过 OPLS-DA 分析的相关系数来判断的不同性别血清和尿液中有差异性的代谢成分结果如表 1 和表 2, 结果显示, 男性血清极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白、不饱和脂类、肌酸酐和丙酮等代谢物含量比女性高 ( $P < 0.05$ ); 而女性血清中柠檬酸、胆碱、葡萄糖及多种氨基酸 (包括异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、瓜氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、酪氨酸、1-甲基组氨酸、甘氨酸等) 含量高于男性, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。男性尿液中甲酸、丙二酸、牛磺酸、肌酸酐等代谢物含量比女性高 ( $P < 0.05$ ); 而女性尿液中马尿酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、琥珀酸盐、柠檬酸和谷氨酸等代谢物含量高于男性 ( $P < 0.05$ )。

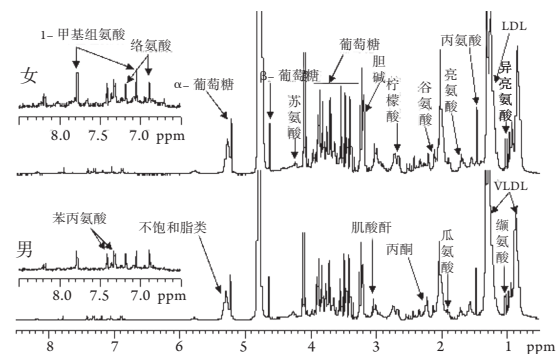


图 1 不同性别健康人血清典型的  $^1\text{H-MR}$  谱。

Figure 1 Typical  $^1\text{H-MR}$  spectra of sera from healthy people.

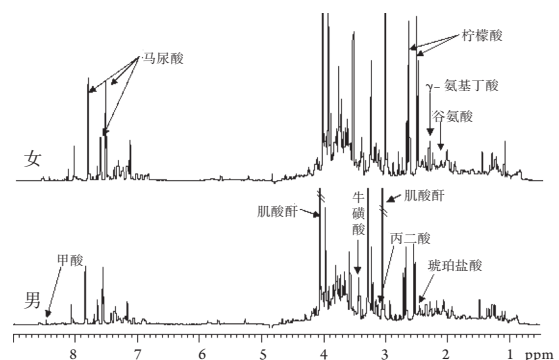


图 2 不同性别健康人尿液典型的  $^1\text{H-MR}$  谱。

Figure 2 Typical  $^1\text{H-MR}$  spectra of urine from healthy people.

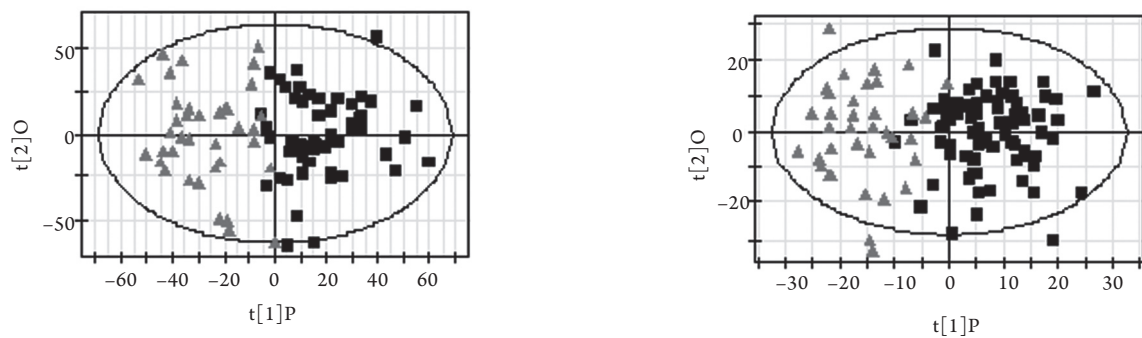


图3 不同性别汉族健康人群血清和尿液<sup>1</sup>H-MR图谱数据的OPLS-DA分析得分图。图中■为男性, ▲为女性; A: 血清<sup>1</sup>H-MR数据得分图, 其中 $R^2X=0.64$ ,  $R^2Y=0.70$ ,  $Q^2=0.67$ ; B: 尿液<sup>1</sup>H-MR数据得分图, 其中 $R^2X=0.17$ ,  $R^2Y=0.70$ ,  $Q^2=0.44$ 。

**Figure 3** OPLS-DA scores' plot generated from <sup>1</sup>H-MR spectra of serum and urine from healthy Han males (■) and females (▲). A: Scores' plot of the serum <sup>1</sup>H-MR data. The model parameters are  $R^2X=0.64$ ,  $R^2Y=0.70$ ,  $Q^2=0.67$ ; B: Scores' plot of the urine <sup>1</sup>H-MR data. The model parameters are  $R^2X=0.17$ ,  $R^2Y=0.70$ ,  $Q^2=0.44$ .

表1 不同性别汉族健康人群血清中的差异性代谢物及其相关系数

**Table 1** Changes of gender related metabolites observed in sera from healthy Han population and its correlation coefficients

代谢物	化学位移	归属	r
脂类 (VLDL)	0.85(m), 0.88(m), 1.27(m), 1.57(m), 2.00(m), 2.22(m)	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> , CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO, CH <sub>2</sub> C, CH <sub>2</sub> CO	0.86
脂类 (LDL)	1.26(m)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	0.84
不饱和脂类	5.26(m), 5.28(m), 5.30(m), 5.32(m)	C H C H <sub>2</sub> C H, C H C H <sub>2</sub> C H, CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0.87
丙酮	2.23(s)	CH <sub>3</sub>	0.89
肌酸酐	3.05(s), 4.05(s)	CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	0.75
异亮氨酸	0.93(t), 1.00(d)	δ-CH <sub>3</sub> , β-CH <sub>3</sub>	-0.64
亮氨酸	0.95(d), 1.72(m)	δ-CH <sub>3</sub> , β-CH <sub>2</sub>	-0.67
缬氨酸	0.98(d), 1.03(d)	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	-0.63
丙氨酸	1.47(d), 3.76(q)	CH <sub>3</sub> , α-CH	-0.73
瓜氨酸	1.58(m), 1.88(m)	r-CH <sub>2</sub> , β-CH <sub>2</sub>	-0.79
赖氨酸	1.91(m), 3.75(t)	β-CH <sub>2</sub> , α-CH	-0.84
蛋氨酸	2.10(m), 2.13(s), 2.65(dd)	β-CH <sub>2</sub> , S-CH <sub>3</sub> , r-CH <sub>2</sub>	-0.74
谷氨酸	2.13(m), 2.36(m)	β-CH <sub>2</sub> , r-CH <sub>2</sub>	-0.67
柠檬酸	2.52(d), 2.67(d)	CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub>	-0.85
胆碱	3.20(s)	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-0.86
β-葡萄糖	3.24(dd), 3.40(t), 3.47(ddd), 3.49(t), 3.70(dd), 3.90(dd), 4.64(d)	H2, H4, H5, H3, H6, H2/H6, H1	-0.86
α-葡萄糖	3.53(dd), 3.72(dd), 3.84(ddd), 5.23(d)	H2, halfH2/H6, halfH2/H6, H1	-0.55
甘氨酸	3.55(s)	CH <sub>2</sub>	-0.84
苏氨酸	3.60(d), 4.24(m)	α-CH, β-CH	-0.77
酪氨酸	6.89(d), 7.19(d)	H3/H5, H2/H6	-0.73
1-甲基组氨酸	7.05(s), 7.78(s)	H4, H2	-0.64
苯丙氨酸	7.32(m), 7.37(m), 7.42(m)	H2/H6, H4, H3/H5	-0.73

s: 单峰; d: 双峰; t: 三重峰; q: 四重峰; m: 多峰; dd: 双双重峰; ddd: 三双重峰。



表 2 不同性别汉族健康人群尿液中的差异性代谢物及其相关系数

Table 2 Changes of gender related metabolites observed in urine from healthy Han population and its correlation coefficients

代谢物	化学位移	归属	r
肌酸酐	3.05(s), 4.05(s)	CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	0.44
丙二酸	3.12(s)	CH <sub>2</sub>	0.54
牛磺酸	3.28(t), 3.43(t)	CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> , N-CH <sub>2</sub>	0.36
甲酸	8.47(s)	CH	0.51
谷氨酸	2.11(m), 2.14(m)	β-CH <sub>2</sub> , S-CH <sub>3</sub>	-0.40
γ-氨基丁酸	2.28(t), 3.00(t)	α-CH <sub>2</sub> , γ-CH <sub>2</sub>	-0.48
琥珀酸盐	2.41(s)	CH <sub>2</sub>	-0.61
柠檬酸	2.53(d), 2.68(d)	CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub>	-0.61
马尿酸	7.56(t), 7.65(t), 7.84(d)	H3/H5, H4, H2/H6	-0.42

s: 单峰; d: 双峰; t: 三重峰; m: 多峰。

### 3 讨论

细胞代谢结果直接表现在血液、尿液等体液中, 并随激素、营养、环境等内外因素的变化而变化, 因此血液和尿液中的代谢物可反映机体的生理及病理状态。种族<sup>[11-12]</sup>、年龄<sup>[13-14]</sup>、性别<sup>[14-15]</sup>、生理状态<sup>[16]</sup>、环境<sup>[17]</sup>、饮食<sup>[18]</sup>等多种因素影响体内细胞代谢产物的种类及其含量。由于不同民族人群遗传、环境、生活习惯等不同, 各民族内性别因素导致的体内代谢差异可能有所不同, 笔者在临床代谢组学研究中也发现性别因素对代谢组学数据的分析结果有一定的影响。本研究结果显示, 与性别有关的差异性代谢产物血清中有 21 种, 尿液中有 9 种。

冒海蕾等<sup>[19]</sup>对健康的 38 例汉族男性与 40 例汉族女性血清样本进行 MR 代谢组学研究发现, 男性血清中与脂肪代谢有关的多种代谢物比女性高, 本研究结果与其一致; 但该研究中男性血清中的胆碱含量高于女性, 本文结果与其相反; 除了上述代谢物外, 笔者还发现丙酮、肌酸酐、葡萄糖、柠檬酸及多种氨基酸等代谢物在不同性别血清中存在明显差异; 本研究结果与冒海蕾等<sup>[19]</sup>研究间的差异是否与人群的生活环境不同有关? 这一点需进一步研究。

研究<sup>[20-21]</sup>显示, 体内性激素水平对代谢的影响较明显。雄激素有增加脂肪分解的作用, 故男性血清包含较高含量的脂肪代谢产物。一般来说, 肥胖男性体内雄激素含量要比体质量正常的男性低<sup>[22]</sup>。雌激素增加脂肪合成、抑制其分解、降低血液中脂肪代谢产物, 这是女性皮下脂肪含量比男性高的原因。

男性尿液中与脂肪代谢有关的甲酸和丙二酸含量也与血清分析结果一致。体内肌酸酐与体质量密切相关, 研究<sup>[23]</sup>显示, 男性体内的肌酸酐含量比女性高, 本研究结果与此相符。雌激素可增加血清及

尿液中的柠檬酸含量<sup>[20-21]</sup>, 同时, 女性体内脂类的生物合成与尿液中柠檬酸盐的排泄呈正相关<sup>[15]</sup>。血清游离氨基酸含量与蛋白质转化水平有关, 即高氨基酸含量表示高蛋白质转化。Sunil 等<sup>[15]</sup>报道, 女性在 30 岁以前蛋白质转化水平比男性低, 但是随着年龄的增加会超过男性, 男性则随着体内脂肪合成的增加蛋白质转化水平逐步降低。胆碱是卵磷脂的组成成分, 作为机体可变甲基的一个来源作用于合成甲基的产物, 同时又是乙酰胆碱的前体, 体内去甲肾上腺素的主要来源, 这可能说明女性情感方面比男性丰富的原因。体内牛磺酸有广泛的生物效应, 参与体内多种代谢过程, 如可增加脂肪酶活性、促进脂质代谢, 能与胰岛素受体结合降低血糖等。有报道<sup>[11]</sup>显示, 尿液中牛磺酸的排泄量与饮食有关。γ-氨基丁酸作为主要的神经递质其分泌量受中枢雌激素含量的影响, 含有雌激素受体的神经元在分泌雌激素的同时也分泌 γ-氨基丁酸, 故尿液中 γ-氨基丁酸含量与体内雌激素含量有关。同时, 雌激素也增加谷氨酸系统的兴奋性<sup>[24]</sup>, 故女性尿液中谷氨酸含量较男性高。琥珀酸是组成雌激素的成分, 尿液中的琥珀酸含量也与雌激素有关。从食物摄入的苯甲酸输送到肝, 在 ATP, Mg<sup>2+</sup> 及 CoA 的共同作用下, 肽键和甘氨酸结合生成马尿酸, 马尿酸含量主要与结肠菌群有关<sup>[25]</sup>。

本研究结果表明, 血液和尿液包含了多种与性别有关的代谢成分, 基于 MR 的代谢组学研究结合 OPLS-DA 数据分析方法可以很好地发现这种差异性。从上述代谢的机制来看, 雄激素和雌激素分别通过影响不同的新陈代谢途径及其酶系, 引起代谢产物的含量变化。因此在代谢组学研究中性别因素的设置对研究结果有较大的影响, 本研究结果在临床代谢组学研究中具有积极的意义。

## 参考文献

- Nicholls AW, Holmes E, Lindon JC, et al. Metabonomic investigations into hydrazine toxicity in the rat [J]. *Chem Res Toxicol*, 2001, 14(8):975-987.
- Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Metabonomics: systems biology in pharmaceutical research and development [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2004, 6(3):265-272.
- Batur Mamtimin, Halmurat Upur, HAO Fuhua, et al. Plasma metabonomic analysis with  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance revealing the relationship of different tumors and the disease homology theory of traditional uighur medicine [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2011, 17(2):111-115.
- Batur Mamtimin, Halmurat Upur, HAO Fuhua, et al. Correlative analysis of neoplasm patients with phlegm-stasis or abnormal savda syndrome, based on metabonomics [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2012, 32(1): 119-124.
- De Meyer T, Sinnaeve D, Van Gasse B, et al. NMR-based characterization of metabolic alterations in hypertension using an adaptive, intelligent binning algorithm [J]. *Anal Chem*, 2008, 80(10): 3783-3790.
- Griffin JL, Atherton HJ, Steinbeck C, et al. A Meta data description of the data in "A metabolomic comparison of urinary changes in type 2 diabetes in mouse, rat, and human" [J]. *BMC Res Notes*, 2011, 4(7):272.
- Connor SC, Hansen MK, Corner A, et al. Integration of metabolomics and transcriptomics data to aid biomarker discovery in type 2 diabetes [J]. *Mol Biosyst*, 2010, 6(5): 909-921.
- Godoy MM, Lopes EP, Silva RO, et al. Hepatitis C virus infection diagnosis using metabonomics [J]. *J Viral Hepat*, 2010, 17(12): 854-858.
- Wang Y, Carolan JC, Hao F, et al. Integrated metabonomic-proteomic analysis of an insect-bacterial symbiotic system [J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(3): 1257-1267.
- 巴吐尔·买买提明, 阿仙姑·哈斯木, 陈春丽, 等. 标准化方法对大鼠尿液 $^1\text{H}$ 磁共振谱代谢物分析结果的影响[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2010, 35(12): 1214-1218.  
Batur MAMTIMIN, Ayshamgul HASIM, CHEN Chunli, et al. Metabonomic analysis of rat urine  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectra based on different normalization method [J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2010, 35(12): 1214-1218.
- Lenz EM, Bright J, Wilson ID, et al. Metabonomics, dietary influences and cultural differences: a  $^1\text{H}$  NMR-based study of urine samples obtained from healthy British and Swedish subjects [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2004, 36(4): 841-849.
- Marc ED, Elaine CM, Claire T, et al. Assessment of analytical reproducibility of  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy based metabonomics for large-scale epidemiological research: the INTERMAP Study [J]. *Anal Chem*, 2006, 78(7):2199-2208.
- Wang Y, Lawler D, Larson B, et al. Metabonomic investigations of aging and caloric restriction in a life-long dog study [J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(5):1846-1854.
- Lenz EM, Bright J, Wilson ID, et al. A  $^1\text{H}$  NMR-based metabonomic study of urine and plasma samples obtained from health human subjects [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2002, 33(5):1103-1115.
- Kochhar S, Jacobs MD, Ramadan Z, et al. Probing gender-specific metabolism differences in humans by nuclear magnetic resonance-based metabonomics [J]. *Anal Biochem*, 2006, 352(2): 274-281.
- Bollard ME, Stanley EG, Lindon JC, et al. NMR-based metabonomics approaches for evaluating physiological influences on biofluid composition [J]. *NMR Biomed*, 2005, 18(3): 143-162.
- Viant MR, Rosenblum ES, Tjeerdema RS. NMR-based metabonomics: a powerful approach for characterizing the effects of environmental stressors on organism health [J]. *Environ Sci Technol*, 2003, 37(21):4982-4989.
- Wang Y, Holmes E, Tang H, et al. Experimental metabonomic model of dietary variation and stress interactions [J]. *J Proteome Res*, 2006, 5(7): 1535-1542.
- 冒海蕾, 徐旻, 王斌, 等. 正交信号校正技术在正常成人血清 $^1\text{H}$  NMR谱的代谢组分析中的滤噪作用及其评价[J]. *化学学报*, 2007, 65(2):152-158.  
MAO Hailei, XU Min, WANG Bin, et al. Evaluation of filtering effects of orthogonal signal correction on metabonomic analysis of healthy human serum  $^1\text{H}$  NMR spectra [J]. *Acta Chimica Sinica*, 2007, 65(2): 152-158.
- Dey J, Creighton A, Lindberg JS, et al. Estrogen replacement increased the citrate and calcium excretion rates in postmenopausal women with recurrent urolithiasis [J]. *J Urol*, 2002, 167(1): 169-171.
- Lancina Martin JA, Rodriguez-Rivera Garcia J, Novas Castro S, et al. Metabolic risk factors in calcium urolithiasis according to gender and age of the patients [J]. *Actas Urol Esp*, 2002, 26(2): 111-120.
- Giagulli VA, Kaufman JM, Venmeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(4):997-1000.
- Psihogios NG, Gazi IF, Elisaf MS, et al. Gender-related and age-related urinalysis of healthy subjects by NMR-based metabonomics [J]. *NMR Biomed*, 2008, 21(3): 195-207.
- 彭伟锋, 汪昕, 马昱. 雌激素和克罗米酚对致大鼠海马 $\gamma$ -氨基丁酸免疫反应细胞和GABAA-受体 $\alpha 1$ 亚单位表达的影响[J]. *中华神经科杂志*, 2005, 38(12):778-781.  
PENG Weifeng, WANG Xin, MA Yu. Effects of estrogen, clomiphene on gamma-aminobutyric acid immunoreactive cell and  $\alpha 1$  subunit of GABAA receptor in hippocampus of epileptic rats [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2005, 38(12): 778-781.
- Williams RE, Eyton-Jones HW, Farnworth MJ, et al. Effect of intestinal microflora on the urinary metabolic profile of rats: a  $^1\text{H}$ -nuclear magnetic resonance spectroscopy study [J]. *Xenobiotica*, 2002, 32(9): 783-794.