

代谢组学在静脉血栓栓塞性疾病中的应用进展

罗娇^{1,2}, 张静^{2*}, 王璐^{2,3}

¹电子科技大学医学院, 四川成都 611731; ²四川省医学科学院/四川省人民医院呼吸与危重症医学科, 四川成都 610072; ³成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川成都 610032

[中图分类号] R543.6 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0971.2025.0528

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 罗娇, 张静, 王璐. 代谢组学在静脉血栓栓塞性疾病中的应用进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(3): 461-472.

[收稿日期] 2024-07-02 [录用日期] 2025-03-31 [上线日期] 2025-05-28

[摘要] 静脉血栓栓塞(VTE)包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE), 病死率较高且发病率不断上升, 其早期识别及诊断具有重要意义。代谢组学是对某一生物或细胞在特定生理时期的所有低分子量代谢产物同时进行定性和定量分析的一门新学科。近年来, 众多研究采用代谢组学方法对VTE患者及动物模型的代谢物进行测定, 得到一系列具有潜在早期诊断价值的生物标志物; 根据对差异代谢物的代谢通路分析, 推断VTE的发生发展可能与机体营养物质及能量代谢失衡、细胞信号传导、肉碱代谢、嘌呤代谢、肠道微生物代谢、炎症和氧化应激、遗传有关。此外, 代谢组学对PE风险分层与预后、临床疗效评估及临床监测也具有一定的价值, 但其临床应用还面临更多的挑战。本文综述了代谢组学在VTE的早期诊断、发病机制、风险分层和疗效评价等的相关研究进展。

[关键词] 肺栓塞; 深静脉血栓形成; 静脉血栓栓塞症; 代谢组学

Advances in the application of metabolomics in venous thromboembolic diseases

Luo Jiao^{1,2}, Zhang Jing^{2*}, Wang Lu^{2,3}

¹School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 611731, China

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China

³School of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of TCM, Chengdu, Sichuan 610032, China

*Corresponding author, E-mail: zhangjing1205@uestc.edu.cn

This work was supported by the Key Research and Development Project of Sichuan Provincial Department of Science and Technology (2022YFS0107), and the Youth Innovation Fund of Sichuan Medical Association (S19011)

[Abstract] Venous thromboembolism(VTE)includes deep vein thrombosis(DVT) and pulmonary embolism(PE)with high mortality and increasing morbidity. Early recognition and diagnosis of VTE is of great clinical significance. Metabolomics is a new discipline that performs qualitative and quantitative analysis of all low molecular weight metabolites of an organism or cell during a specific physiological period. In recent years, many studies have used metabolomics analysis to determine metabolites in patients and experimental animal models with VTE, and a series of biomarkers with potential early diagnosis value have been obtained. Moreover, according to the pathway enrichment analysis of differential metabolites, it is concluded that the pathophysiological processes of VTE may be related to the imbalance of nutrient and energy metabolism, cell signaling, carnitine metabolism, purine metabolism, intestinal microbial metabolism, inflammation and oxidative stress, and genetic correlation. In addition, metabolomics also has certain value in risk stratification and prognosis, clinical efficacy evaluation and clinical monitoring of PE. However, further studies are needed to implement metabolomics for clinical application of VTE. This review summarizes the progress of metabolomics research on early diagnosis, pathogenesis, risk stratification, and clinical efficacy evaluation of VTE.

[Key words] pulmonary embolism; deep vein thrombosis; venous thromboembolism; metabolomics

[基金项目] 四川省科技厅重点研发项目(2022YFS0107); 四川省医学会青年创新基金(S19011)

[作者简介] 罗娇, 硕士研究生, 主要从事呼吸系统疾病方面的研究

[通信作者] 张静, E-mail: zhangjing1205@uestc.edu.cn

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),病死率较高,且发病率持续增高,因此其早期识别及诊断具有重要意义^[1-2]。在世界范围内,PE是仅次于卒中和心肌梗死的第三大心血管死亡原因^[3]。代谢组学是对某一生物或细胞在特定生理时期内所有低分子量代谢产物同时进行定性和定量分析的一门新学科^[4-6]。近年来,多项研究利用代谢组学分析方法测定VTE患者及动物模型的代谢物,得到一系列具有潜在早期诊断价值的生物标志物^[7-8];同时,根据对差异代谢物的代谢通路分析推断出VTE的发生发展可能与机体营养物质及能量代谢失衡、细胞信号转导、肉碱代谢、嘌呤代谢、肠道微生物代谢、炎症和氧化应激、遗传有关。此外,代谢组学对PE风险分层与预后、临床疗效评估及临床监测也具有一定的价值^[9-10]。本文综述近年来代谢组学在VTE相关领域的研究进展,旨在为进一步促进其临床应用提供参考。

1 代谢组学

代谢组学的概念由Nicholson等^[6]1999年提出,定义为“生命系统对病理生理刺激或基因改造的动态多参数代谢反应的定量测量”。代谢组学是系统生物学的重要组成部分;代谢组是指某一生物或细胞在特定生理时期所有的低分子量(分子量<1000)代谢产物^[7-8]。

代谢组学的常用分析方法有色谱法、质谱法、磁共振、气相色谱-质谱(GC-MS)、液相色谱-质谱(LC-MS)、超高效液相色谱-质谱(UPLC-MS)、流动注射分析-质谱(FIAMS)、毛细管电泳-质谱(CE-MS)^[9-10]等。由于代谢组中化合物的多样性,没有一个单一的分析平台可检测所有的代谢产物。因此,对于高通量分析,需要采用多种不同的分析技术。代谢组学亦可分为非靶向代谢组学与靶向代谢组学。非靶向代谢组学是指采用GC-MS、LC-MS、核磁共振(NMR)等技术,无偏向性地检测某一生物或细胞在特定生理时期内所有小分子代谢物的动态变化,筛选差异代谢物;而靶向代谢组学是指针对特定的代谢产物或代谢通路进行检测和分析。

近年来,代谢组学已用于多种疾病的早期诊断、生物标志物及病理生理机制的研究^[11]。利用代谢组学分析VTE患者的代谢物,可能找到能够用于疾病诊断的潜在标志物,更好地理解VTE的发病机制,从而发现新的治疗靶点。

2 VTE的组成: PE与DVT

PE是来自全身静脉系统或右心的内源性或外源

性栓子阻塞肺动脉或其分支引起肺循环和呼吸功能障碍的临床和病理生理综合征。DVT是引起PE的主要血栓来源,约50%的DVT可能导致无症状PE^[1]。DVT多发于下肢或骨盆深静脉,脱落后随血循环进入肺动脉及其分支。由于PE与DVT在发病机制上存在相互关联,是同一种疾病病程中两个不同阶段的不同临床表现,故统称为VTE。

根据尸检资料,5%~10%的住院患者死于PE^[12]。因临床症状和体征多为非特异性,PE与其他心血管疾病往往难以鉴别,诊断比较困难。栓塞范围较小者可能只有短暂的呼吸困难,而巨大PE者可猝死,或以休克和急性右心衰竭为起始表现,发病后数小时内死亡。PE诊断的金标准为肺动脉造影,因其为有创检查,应用受限。临床多采用D-二聚体、下肢静脉超声、CT肺动脉造影(CTPA)和肺通气/灌注(V/Q)显像等无创检查来联合诊断PE。而在血栓形成早期,以上检查结果可能为阴性,从而延误疾病的诊断及治疗。同时,由于PE需要根据病情严重程度进行相应的治疗,因此须快速准确地对患者进行危险分层,为制定相应治疗方案提供依据。目前危险分层主要根据临床表现、右心室功能不全征象、心脏血清标志物(脑钠肽、N末端脑钠肽前体和肌钙蛋白等)进行评价。接受治疗后,对患者疗效的评价目前只能根据患者的症状缓解程度、再次行CTPA或肺通气/灌注(V/Q)显像甚至肺动脉造影结果进行综合判断。因此,寻找一个能够用于VTE早期诊断、PE分层及疗效评估的工具具有重要价值。

3 VTE的早期诊断

对DVT或(和)PE的实验动物模型或患者进行的代谢组学研究,报道了一系列敏感性及特异性较好的VTE早期诊断的潜在生物标志物,如糖酵解相关代谢物(丙酮酸、乳酸、葡萄糖)、三羧酸循环中间体(柠檬酸、 α -酮戊二酸、苹果酸)、部分氨基酸(缬氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、色氨酸、谷氨酰胺)、部分脂类物质(极低密度脂蛋白、甘油二酯、磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、鞘磷脂、神经酰胺)、乙酰乙酸、三甲胺N-氧化物、肉碱类、腺苷、犬尿氨酸、谷胱甘肽等(表1)^[13-29]。本文尝试从这些代谢物中挑选出多项研究结果一致且具有临床意义者,联合起来构建成一个候选标志物组(表2)^[27,29-33],利用其对VTE疑似患者进行综合评分,或许可作为VTE的早期诊断工具。

3.1 动物模型代谢组学研究 考虑到猪与人类在代谢和遗传方面的相似性,2014年Bujak等^[13]制作了大白猪急性肺栓塞(APE)模型,并获取制作模型前后的猪血浆,采用LC-MS技术对其进行非靶向代谢组学

表 1 静脉血栓栓塞(VTE)的代谢组学研究
Tab.1 Metabonomics of venous thromboembolism (VTE)

研究分类	文献	研究对象	实验样本	差异代谢物	变化趋势	代谢途径
APE猪模型	Bujak 等 ^[13]	APE大白猪	血浆	次黄嘌呤、焦谷氨酸、α-羧基丁酸、乳酸、苹果酸、丙酮酸、棕榈酸、柠檬酸、乙酰乙酸、α-酮戊二酸、色氨酸、苯丙氨酸	上调	能量失衡, 细胞信号传导
DVT鼠模型	曹洁等 ^[14]	DVT大鼠	血清	磷脂、溶血磷脂、鞘磷脂、肌酸、神经酰胺-1-磷酸	下调	碳水化合物代谢, 脂质代谢和氨基酸代谢
	曹洁等 ^[15]	DVT大鼠	尿	脂质、亮氨酸、缬氨酸、N-乙酰糖蛋白、O-乙酰糖蛋白、乙酰乙酸、丙酮酸	上调	三羧酸循环, 糖酵解, 氨基酸代谢, 脂肪酸代谢
	谷艳等 ^[16]	DVT大鼠	血浆	乳酸、丙氨酸、葡萄糖、甲醇	下调	初级胆汁酸生物合成, 胆汁分泌, 组氨酸、亚油酸、甘油磷脂和β-丙氨酸代谢
	Sung 等 ^[17]	DVT小鼠	血清	亮氨酸、谷氨酰胺、肌酸、肌酐、蔗糖	上调	肉碱代谢, 鞘脂代谢, 脂质代谢, 腺苷代谢
	Sung 等 ^[17]	DVT小鼠	下腔静脉壁组织	3-羟基丁酸、乳酸、丙酮、α-酮戊二酸、柠檬酸、马尿酸	下调	AHR-TF/PAL-1 轴
	Belghasem 等 ^[18]	结肠癌特异性DVT小鼠模型	血浆	三甲胺 N-氧化物(TMAO)、维生素K、鹅去氧胆酸、牛磺酸、1-甲基烟酰胺、7-酮胆固醇等	上调	与衰老相关的氧化应激
	Obi 等 ^[19]	幼龄和老年的VT小鼠	全血	3-脱氢肉碱、甘油二酯、磷脂酰胆碱、L-肌肽、溶血磷脂酰胆碱等	上调	糖酵解, 氧化还原反应, 嘌呤代谢, 色氨酸代谢
	Maekawa 等 ^[20]	颈静脉血栓形成家兔	兔颈静脉血栓 vs. 静脉血	鞘磷脂、溶血磷脂酰胆碱、左旋肉碱等	上调	碳水化合物代谢, 脂质代谢, 氨基酸代谢和氨基-tRNA的生物合成
	Escobar 等 ^[21]	DVT患者	血清	磷脂酰胆碱、乙酰肉碱、腺嘌呤、腺苷、神经酰胺、柠檬酸、丁二酸、富马酸等	下调	能量或氨基酸代谢途径
	DVT兔模型	Belghasem 等 ^[18]	幼龄和老年的VT小鼠	全血	磷脂酰胆碱、鞘磷脂、乙酰肉碱、腺苷、神经酰胺、甘油磷酰胆碱	上调
DVT患者	曹洁等 ^[14]	DVT患者	血清	胆碱、磷酸、甘油三酯	上调	
	Escobar 等 ^[21]	DVT患者	血清	犬尿酸、咪唑磺酸	下调	
	Maekawa 等 ^[20]	颈静脉血栓形成家兔	兔颈静脉血栓 vs. 静脉血	谷氨酰胺、脯氨酸、苯丙氨酸、甜菜碱和(或)三甲胺 N-氧化物	上调	

(续表)

研究分类	文献	研究对象	实验样本	差异代谢物	变化趋势	代谢途径
APE患者	Xie 等 ^[22]	APE患者	血清	苏氨酸-异亮氨酸、LysoPE (0:0/20:3)、N-(3-乙酰氨基丙基)吡咯烷二酮、N-(17-羟基-9, 12-亚油酸)-谷氨酰胺、PG (P-20:0/22:4)等	-	甘油磷酸穿梭, 核黄素代谢, 甘油脂代谢
APE患者	Zelevnik 等 ^[23]	APE患者	血浆	低风险 PE vs. 中/高风险 PE: 黄嘌呤、酮戊二酸、花生四烯酰肉碱 (C20)等 中风险 PE vs. 高风险 PE: 1-棕榈酰-2-花生四烯酰-GPC (16:0/20:4n6)、1-硬脂酰-GPI (18:0)和花生四烯酰胆碱等	-	三羧酸循环, 脂肪酸代谢, 嘌呤代谢能量途径, 核苷酸途径, 氨基酸途径 脂肪酸代谢, 血红蛋白和卟啉代谢
VTE患者	Voils 等 ^[24]	发生VTE的创伤危重患者	血浆	N-甲基大尿酸、5-羟基-N-甲基大尿酸	上调	色氨酸代谢途径
VTE患者	Febra 等 ^[25]	急性VTE患者	血浆	哌啶酸、柠檬酸、尿酸、乙醇酮等	下调	D-谷氨酰胺和D-谷氨酸代谢, 嘌呤代谢, 氮代谢, 硫酸素代谢, 缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成
VTE患者	Febra 等 ^[25]	急性VTE患者	红细胞	3',5'-二磷酸腺苷、谷胱甘肽、腺嘌呤等	上调	嘌呤代谢, 谷胱甘肽代谢, 氨基酰-tRNA生物合成, β -丙氨酸代谢
VTE患者	Fraser 等 ^[26]	VTE患者	血浆	磷脂酰乙醇胺、丁酰肉碱、甘油三酯、酵母甾醇酯、丙二酸酯、1-甲基-L-组氨酸、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰胆碱、氨基葡萄糖 环磷脂酸、苹果酸、溶血磷脂酰甲醇、半胱氨酸、6-硫酸氨基葡萄糖、磷脂酸、1,7-二甲基尿酸、脱氧尿苷	下调	细胞防御系统, 代谢控制和失调, 细胞信号转导, 初级代谢包括微生物群代谢, 一些血管功能相关的代谢
VTE患者	Deguchi 等 ^[27]	VTE患者	血浆	长链酰基肉碱(10:1, 12:0, 12:2, 16:1, 18:1和18:2)	下调	各种酰基肉碱的抗凝血活性
VTE患者	Fan 等 ^[28]	VTE患者	血清	胆碱、石胆酸、丙氨酸共轭胆酸、维生素K、辅酶Q6、L-胆素等 花生四烯乙醇胺、乙酰谷酰胺、乳清酸、4,8-二甲基乙酰肉碱等	上调	微生物群的过度生长, 胆汁分泌, 逆行性内源性大麻素信号传导, 缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成与降解
动静脉瘘血栓患者	Kolachalama 等 ^[29]	伴有血栓形成的晚期CKD患者	血清	吡啶磺酸、犬尿酸	上调	尿毒症溶质-AHR-TF 血栓形成轴

DVT. 深静脉血栓形成; PE. 肺栓塞; APE. 急性肺栓塞; AHR. 芳香烃受体; TE. 组织因子; PAI-1. 血浆纤溶酶原激活抑制剂-1; AMP. 腺嘌呤核苷-磷酸; LysoPE. 十八烯酸溶血磷脂酰乙醇胺; GPC. 甘油磷酸胆碱; CKD. 慢性肾脏病; 某些代谢物在不同研究表现为不同的变化趋势, 如乳酸、苹果酸、柠檬酸、 α -酮戊二酸、色氨酸、缬氨酸、谷氨酰胺、甘油三酯、神经酰胺、鞘磷脂、磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、胆碱、3-羟基丁酸、乙酰肉碱、腺嘌呤、腺苷、肌酸, 该现象可能与各研究基于不同的研究对象(猪、鼠、家兔、患者)或病理过程(急性血栓形成、慢性静脉壁改变)或检测样本(血液、尿液、静壁组织、血栓组织、红细胞)有关

表2 静脉血栓栓塞(VTE)的候选标志物

Tab.2 Candidate markers of venous thromboembolism (VTE)

功能分类	标志物	临床意义
能量代谢紊乱	丙酮酸、乳酸、柠檬酸、 α -酮戊二酸、苹果酸、乙酰乙酸	反映血栓形成后,在组织缺氧条件下能量代谢紊乱
影响凝血因子活性	犬尿氨酸、酰基肉碱	尿氨酸通过激活AHR-TF轴,增加TF表达,促进血栓形成 ^[29] ;酰基肉碱通过结合和抑制Xa因子从而具有一定抗凝活性,进而推断血浆酰基肉碱水平降低可能导致血栓前状态,与血栓形成风险增加有关 ^[27]
增强血小板活性	三甲胺N-氧化物(TMAO)、鞘磷脂、神经酰胺、磷脂酰胆碱、缬氨酸	研究发现,此5种物质均参与血小板活化 ^[30-32] ,故血浆中该类物质水平升高有助于早期识别VTE
炎症反应及氧化应激	腺苷、谷胱甘肽	腺苷是炎症反应的关键介质,可减轻组织细胞的炎症反应 ^[33] ;谷胱甘肽是细胞内主要的抗氧化剂;反映了血栓形成炎症反应及氧化应激关系密切
氨基酸代谢	谷氨酰胺、苯丙氨酸、丙氨酸、色氨酸	氨基酸参与体内多种生物分子合成,其影响血栓形成的机制暂不明确,但多项研究发现的差异代谢物均提及多种氨基酸水平的变化,提示血栓形成与氨基酸代谢紊乱密切相关

AHR.芳香烃受体;TF.组织因子

分析,找到与糖酵解及三羧酸循环代谢相关的多种差异代谢物,如丙酮酸、乳酸、柠檬酸、 α -酮戊二酸、苹果酸;亦发现与抗氧化剂谷胱甘肽消耗相关的差异代谢物,如 α -羟基丁酸、焦谷氨酸。该研究报道的差异代谢物能否成为APE早期诊断的生物标志物,还需要以APE患者为对象进行进一步的验证。

2018年Cao等^[14-15]制作了DVT大鼠模型作为试验对象,采用NMR代谢组学方法寻找其与对照组大鼠血清及尿液中的差异代谢物,在血清中筛选出上调的脂质、亮氨酸、缬氨酸、N-乙酰糖蛋白、O-乙酰糖蛋白、乙酰乙酸、丙酮酸及下调的乳酸、丙氨酸、葡萄糖、甲醇共11种特征代谢物作为DVT血清生物标志物组,其中丙酮酸和乙酰乙酸的变化趋势与上述对大白猪APE模型的研究结论^[13]一致;同时,在DVT大鼠尿液标本中还筛选出上调的亮氨酸、谷氨酰胺、肌酸、肌酐、蔗糖及下调的3-羟基丁酸、乳酸、丙酮、 α -酮戊二酸、柠檬酸、马尿酸作为DVT尿液生物标志物组;值得注意的是,ROC曲线分析结果提示尿液标本用于DVT早期诊断的效能可能优于血清标本,且尿液相较于血清更易获取且无创,为之后对DVT患者尿液标本进行代谢组学分析提供了思路。谷艳等^[16]采用超高效液相色谱-静电场轨道阱高分辨质谱(UHPLC-Orbitrap HRMS)技术检测了DVT大鼠的血浆代谢谱,发现上调的三甲胺N-氧化物(TMAO)、维生素K、鹅去氧胆酸、牛磺酸、1-甲基烟酰胺、7-酮胆固醇等,以及下调的3-脱氢肉碱、磷脂酰胆碱、甘油二酯、溶血磷脂酰胆碱、鹅肌肽、L-肌肽等27种差异代谢物,这些代谢物有望成为潜在的DVT诊断标志物;其中鹅去氧胆酸、牛磺酸、1-甲基烟酰胺与初级胆汁酸的合成及胆汁酸的分泌密切相关,磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱与

甘油磷脂代谢相关,鹅肌肽、L-肌肽与 β -丙氨酸代谢相关。维生素K是肝脏合成凝血因子II、VII、IX、X的辅酶,DVT大鼠血浆中发现维生素K上调可推测DVT大鼠血液处于高凝状态^[16]。7-酮胆固醇是胆固醇的氧化产物,可通过诱导血管内皮细胞多种促炎细胞因子mRNA的表达^[34]、激活血管内皮细胞中与炎症反应和细胞凋亡有关的信号通路^[35]等多种途径来损伤血管内皮细胞,从而诱发炎症反应、促进血栓形成。Maekawa等^[17]对新发兔颈静脉血栓形成模型的研究发现,乳酸是反映新鲜静脉血栓的血液代谢物之一。此外,乳酸改变不仅存在于DVT急性期,而且持续至血栓形成后很长一段时间^[21]。

除了对血液及尿液标本作代谢组学分析,Sung等^[20]还提取了DVT小鼠模型下腔静脉壁组织中的有机代谢物,并用LC-MS及NMR技术对其进行代谢组学分析,发现磷脂酰胆碱和鞘磷脂及乙酰肉碱、腺苷、神经酰胺增多,这些差异代谢物也可在DVT小鼠的血清中检测到,不过,除了鞘磷脂外,其他差异代谢物的变化趋势与静脉壁中提取的恰恰相反,而造成此现象的机制尚不明确;在DVT小鼠血清中还发现三羧酸循环中间体——柠檬酸、琥珀酸及富马酸水平下调。而Bujak等^[13]对APE大白猪的研究发现,其血浆中三羧酸循环中间体水平上调。两者结果不同,原因尚不明确,可能与两项研究模型物种不同及血栓栓塞部位不同有关,但综合分析可推断,在VTE形成后可能存在三羧酸循环代谢紊乱^[20]。

3.2 人群代谢组学研究 Cao等^[14]检测了经过确诊的DVT患者与健康对照者之间的血清差异代谢物,筛选出20种差异代谢物作为DVT的血清生物标志物组,包括部分氨基酸(如缬氨酸、赖氨酸、甘氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸)、糖酵解相

关代谢物(葡萄糖、丙酮酸、乳酸)、酮体代谢相关物质[乙酰乙酸、3-羟基丁酸酯(3-HB)、丙酮]、肌酸、甘油磷酸胆碱、N-乙酰谷氨酸等。值得注意的是,缬氨酸、乙酰乙酸、丙酮酸和葡萄糖这四种差异代谢物与DVT大鼠模型血清中的变化相同。2021年Escobar等^[21]对确诊DVT数月后的患者进行非靶向代谢组学分析,鉴定出不同的脂类(尤其是极低密度脂蛋白)、部分氨基酸(如丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、谷氨酰胺、酪氨酸、组氨酸、苯丙氨酸)以及葡萄糖和乳酸与对照组血清代谢物之间存在差异,其中差异较明显的是谷氨酸和缬氨酸;但该研究样本是在DVT确诊数月后获取,提示上述差异代谢产物可能难以作为急性血栓事件的诊断标志物。

近年来还有一些针对特殊人群VTE的相关研究。2018年一项对创伤危重症患者的病例对照研究显示,两种犬尿氨酸代谢物(N-乙酰基犬尿氨酸和5-羟基-N-乙酰基犬尿氨酸)在VTE中的浓度相对较高,可依此区分VTE患者与健康对照者^[24]。犬尿氨酸是色氨酸的分解代谢产物,研究显示,犬尿氨酸与血管炎症密切相关^[36]。Kolachalama等^[29]的靶向代谢组学研究显示,有静脉血栓形成的慢性肾脏疾病(CKD)患者血清中的犬尿氨酸和硫酸吡啶水平明显升高,同时芳香烃受体及组织因子也具有更高的活性,它们均可作为潜在的生物标志物。

考虑到APE与非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)有相似的临床症状,使得及时诊断和治疗APE具有一定难度。一项2023年的代谢组学研究分析APE患者、NSTEMI患者的血清代谢物,将苏氨酸-异亮氨酸、LysoPE(0:0/20:3)(一种溶血磷脂)、N-(3-乙酰氨基丙基)吡咯烷二酮等7种差异代谢物定义为一个预测模型,可较好地地区分APE与NSTEMI^[22]。近期Febra等^[25]检测了急性期VTE患者的血浆及红细胞的代谢谱,发现从血浆中获得的差异代谢物诊断性能均有限,而从红细胞中获得的3个差异代谢物,即3',5'-二磷酸腺苷、谷胱甘肽和腺嘌呤具有较高的诊断性能,可作为早期诊断VTE的潜在生物标志物。

4 VTE的发病机制

多项研究利用MetPA工具和Metscape将代谢物数据与代谢途径连接起来,对差异代谢物进行生物学功能分析,寻找相关代谢通路,来推断DVT及APE的病理生理机制,得出血栓形成的发生发展与机体营养物质及能量代谢失衡、细胞信号传导、肉碱代谢、嘌呤代谢、肠道微生物代谢、炎症和氧化应激、遗传有关,其中值得关注的是犬尿氨酸在血栓形成中的作用同时涉及氨基酸代谢、细胞信号传导及肠道微生物代谢等多种途径。

4.1 能量代谢 近年来,多项研究发现,血栓形成与碳水化合物、脂质及氨基酸等营养物质及能量代谢过程息息相关^[13-14]。研究发现,大白猪APE模型、大鼠DVT模型及DVT患者与相应对照组之间的差异代谢物,主要涉及糖酵解途径、糖异生途径、三羧酸循环、丙酮酸及丁酸代谢、酮体的合成与降解,均与缺氧条件下的能量失衡有关,且糖酵解和氧化磷酸化之间的解耦可能在细胞对APE的反应中发挥重要作用^[13-14]。Sung等^[20]发现,DVT小鼠血清中三羧酸循环中间体水平下降,可能是乙酰辅酶A可用性降低所致。乙酰辅酶A主要来源于糖酵解和涉及肉碱的脂肪酸代谢;DVT小鼠与对照组小鼠之间乳酸、丙酮酸的含量差异无统计学意义,提示糖酵解速率无明显变化,从而推断乙酰辅酶A可用性降低可能与肉碱、脂肪酸代谢有关;游离脂肪酸在肉碱作用下氧化形成乙酰辅酶A这一代谢过程下调,导致三羧酸循环下调,同时观察到DVT小鼠血清中的肉碱水平明显升高。对新发兔颈静脉血栓形成模型的血栓组织及静脉血进行代谢组学分析的结果显示,血栓中的细胞代谢不同于血液中的细胞代谢,两者间的差异代谢物与糖酵解明显相关;静脉血与血栓组织中的乳酸水平均升高,且血栓组织中的乳酸较静脉血中增加了5倍以上^[20]。乳酸水平升高可能反映血栓组织的细胞成分(主要是红细胞)活跃的糖酵解。此外,该研究还对兔全血进行了血栓弹力图分析,以测定差异代谢物对全血凝固性的影响,结果显示,乳酸可增加 α 角、适度缩短凝血时间,从而增强全血凝血。

4.2 脂质代谢 关于血栓形成与脂质代谢的联系,多项研究均提及与磷脂酰胆碱相关的代谢通路。谷艳等^[16]发现,DVT大鼠中甘油磷脂代谢通路及亚油酸代谢通路均下调(涉及的包括磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、波维酸)。此外,对APE、NSTEMI患者及健康人群的代谢组学研究显示,APE患者与健康对照组的差异代谢产物,主要涉及甘油磷酸盐穿梭、甘油酯代谢、磷脂生物合成及核黄素代谢途径;APE患者与NSTEMI患者之间的差异代谢物主要与磷脂生物合成、磷脂酰胆碱生物合成、鞘脂代谢等通路被破坏有关^[22]。磷脂酰胆碱是肺表面活性物质的主要成分,当APE发作时,炎症因子释放增加和磷酸酯酶激活共同参与肺损伤的进展,活化的磷酸酯酶以磷脂酰胆碱等磷脂为底物,降解脂肪酸,产生溶血磷脂和游离脂肪酸,导致磷脂酰胆碱水平下降,从而影响肺泡功能,引起肺损伤^[22](图1)。Fraser等^[26]对VTE发生后3个月的患者血浆进行代谢组学分析,发现主要由n-3长链多不饱和脂肪酸组成的脂质组亚群(以甘油三酯和磷脂酰胆碱为主)可作

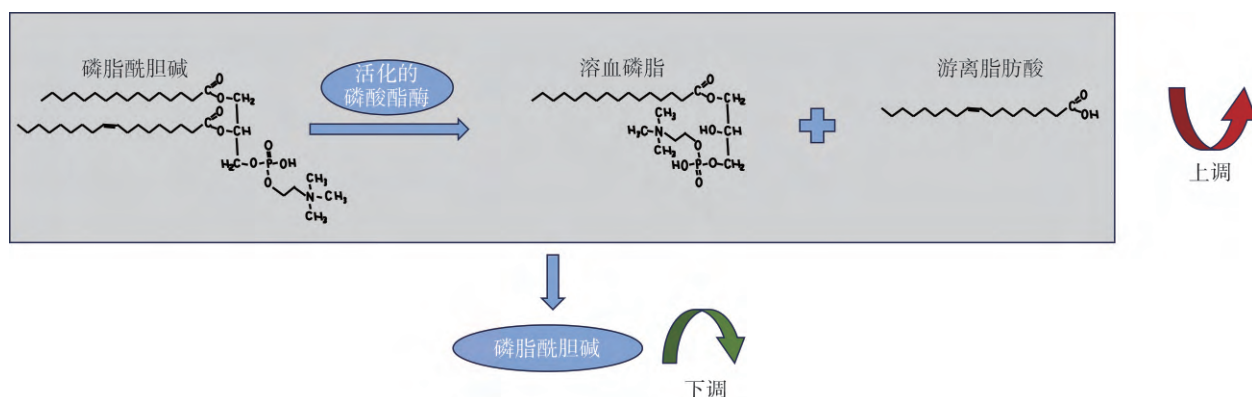


图1 急性肺栓塞发生时磷酸酯酶的激活和磷脂酰胆碱的减少导致肺损伤

Fig.1 Phosphatase activation and the decrease in phosphatidylcholine lead to lung injury when APE occurs

为VTE事件后生物反应的潜在调节剂来控制氧化和炎症防御系统，以及调节异常相关的代谢紊乱，推测此种炎症反应可能伴随VTE的存在而持续数月。有研究还发现，DVT大鼠中7-酮胆固醇浓度较对照组明显增高^[16]。7-酮胆固醇可损伤血管内皮细胞并诱导促炎因子[如白细胞介素(IL)等mRNA]的表达，也可增加凝血蛋白的表达和释放，并在心血管疾病患者的血浆及组织中累积^[34,37]。因此推测7-酮胆固醇与DVT发病机制相关，可能通过损伤DVT大鼠的血管内皮细胞、诱导炎症反应等作用促进血栓形成。此外，胆汁酸的合成和排泄是胆固醇代谢的重要途径，多项研究显示，在VTE人群及动物模型中胆汁分泌通路明显上调^[16,28]。2022年谷艳等^[16]发现，DVT大鼠血浆中1-甲基烟酰胺、鹅去氧胆酸和牛磺酸水平上调，提示在血栓形成过程中初级胆汁酸生物合成及胆汁酸分泌途径可能被激活。

4.3 氨基酸代谢 研究显示，缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成途径、 β -丙氨酸代谢通路、D-谷氨酰胺和D-谷氨酸代谢均与血栓形成关系密切^[14,16,25]。值得注意的是，两项分别针对兔颈静脉血栓形成模型及发生VTE的创伤危重症患者的非靶向代谢组学研究发现了共同的差异代谢物，即色氨酸代谢物(如血清素和犬尿氨酸)，认为这些代谢物可能通过调节单核细胞和巨噬细胞的血栓形成或修复功能来影响血栓形成及其组织反应^[21-22]。既往研究显示，部分色氨酸代谢物在CKD早期就开始成为尿毒症溶质^[38]。由于CKD可增加血管损伤相关血栓形成的风险^[39]，因此，研究CKD患者血栓形成的机制尤为重要。基于上述非靶向代谢组学分析的结果，Kolachalama等^[26]采用一种靶向代谢组学方法探测一组色氨酸代谢物，并使用高通量分析测定了芳香烃受体(AHR)和组织因子(TF)活性，研究CKD患者的尿毒症溶质-AHR-TF血栓轴。该研究发现静脉血栓形成的CKD患者血清中的一些尿毒症溶质，即犬

尿氨酸和吲哚磺酸的水平明显升高，且随着犬尿氨酸浓度的增加，AHR的活性和TF的表达及活性呈剂量依赖性增加，提示在CKD患者中观察到的较高浓度犬尿氨酸可激活AHR信号通路，并上调TF，最终促进血栓形成^[29]，从而发现色氨酸代谢物(如犬尿氨酸和吲哚磺酸)具有血栓前特性。此外，犬尿氨酸在结肠癌等癌症患者血液中的水平升高^[40-41]，在此基础上，Belghasem等^[18]在结肠癌特异性VTE小鼠模型的靶向代谢组学研究结果显示，结肠癌VTE小鼠血浆中犬尿氨酸和吲哚磺酸水平升高，升高程度与下腔静脉血栓大小的增加呈正相关；同时，下腔静脉内皮显示细胞核AHR、TF和纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI1)的表达上调，提示除了AHR-TF轴，AHR-PAI1轴也被激活。TF协同因子VII作为外源性凝血级联的启动因子；PAI1是纤溶酶原的生理抑制剂，可抑制溶栓。血浆中的犬尿氨酸及吲哚磺酸可激活AHR通路，增高静脉内皮细胞TF及PAI1的水平，两者均可增加血栓负担，最终导致DVT(图2)^[18]。该研究还发现，AHR活性抑制剂可抑制下腔静脉内皮细胞中TF和PAI1的表达，降低血凝块重量，可为癌症相关的DVT预防提供借鉴。

4.4 细胞信号转导 Bujak等^[13]在大白猪APE模型的血浆差异代谢物中发现一组可能参与向细胞传递信号的脂质介质，即发生APE后鞘磷脂和神经酰胺-1-磷酸水平较低。类似地，Sung等^[20]在DVT小鼠血清中观察到神经酰胺水平下降。这些脂质介质是具有生物活性的信号分子，在细胞生长、凋亡、信号转导和识别中可发挥重要作用。鞘磷脂是细胞膜的重要组成部分，可被鞘磷脂酶水解为神经酰胺和磷酸胆碱；鞘磷脂与特定膜受体结合，可激活下游的信号通路，如表皮生长因子受体(EGFR)信号通路，从而影响表皮生长因子(EGF)的表达。研究显示，鞘磷脂水平的变化可促进血管内皮生长因子(VEGF)的表达，而VEGF能增加血管的通透性，并且在血管损

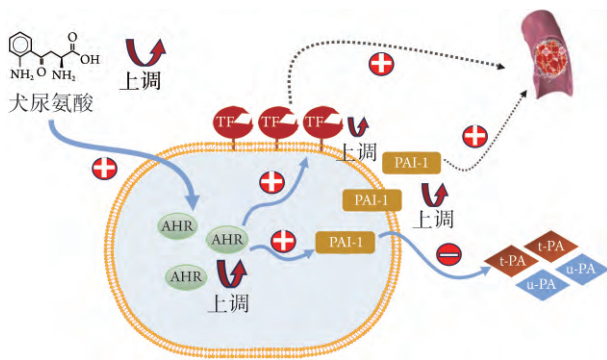


图2 色氨酸代谢物如犬尿氨酸通过激活芳香烃受体(AHR)-组织因子(TF)/血浆纤溶酶原激活抑制剂-1(PAI-1)轴促进血栓形成

Fig. 2 Tryptophan metabolites such as kynurenine promote thrombosis by activating the AHR-TF/PAI-1 axis
t-PA. 组织型纤溶酶原激活物

伤的部位, VEGF能导致内皮细胞功能受损、内皮下胶原暴露, 启动凝血途径^[42]。此外, Lee等^[30]对血小板自噬机制的研究显示, 鞘磷脂、神经酰胺、磷脂酰胆碱与血小板活化密切相关。神经酰胺-1-磷酸是神经酰胺被磷酸化后的产物, 有研究表明, 神经酰胺-1-磷酸是一种重要的炎性介质, 可激活胞质磷脂酶A2(cPLA2)参与炎症反应, 参与血管内皮损伤, 促进血栓形成^[43]。

4.5 肉碱代谢 关于肉碱类物质在血栓形成中的作用近年来受到关注。2015年Deguchi等^[27]的代谢组学研究显示, 特发性VTE患者的血浆中长链酰基肉碱水平下降; 酰基肉碱具有与结合和抑制Xa因子的能力相关的抗凝活性, 且对于较长的酰基链, 酰基肉碱对因子Xa的抑制作用更强; 推断血浆中酰基肉碱水平降低会导致血栓前状态, 与血栓形成风险增加有关。此后, Sung等^[20]发现DVT小鼠模型的血清肉碱水平明显升高。肉碱在脂肪酸代谢中起关键作用, 可将活化的脂肪酸转化为酰基肉碱。Deguchi等^[27]发现, 特发性VTE患者的长链酰基肉碱水平下降, 推测在DVT小鼠中肉碱转化为酰基肉碱的途径被阻止(图3)。然而, Febra等^[25]报道, VTE患者血浆中酰基肉碱代谢产物无明显变化; 这可能是因为他们研究对象是VTE早期急性期患者, 而Deguchi等^[27]的研究对象是诊断VTE后至少3个月的患者, 提示VTE急性期与发病3个月后肉碱代谢存在差异。2018年Jiang等^[44]试图提高对VTE病因的认识, 分析了240例VTE患者在疾病诊断之前的血清代谢组学数据, 结果显示, 部分循环代谢物如C5肉碱和二酰基甘油与VTE风险相关, 但经体重指数(BMI)校正后, 这些代谢物与VTE的关联不再明显; 提示代谢物与VTE之间的关联可能被BMI混淆。高BMI患者往往

伴随脂代谢紊乱, C5肉碱在脂肪酸的转运和氧化过程中起关键作用, 二酰基甘油是甘油三酯代谢的中间产物, 因此, 该研究中基线不一致的BMI患者可能是造成C5肉碱及二酰基甘油代谢水平差异的原因。上述研究提示, 应该在控制BMI的基础上进行VTE的代谢组学分析。

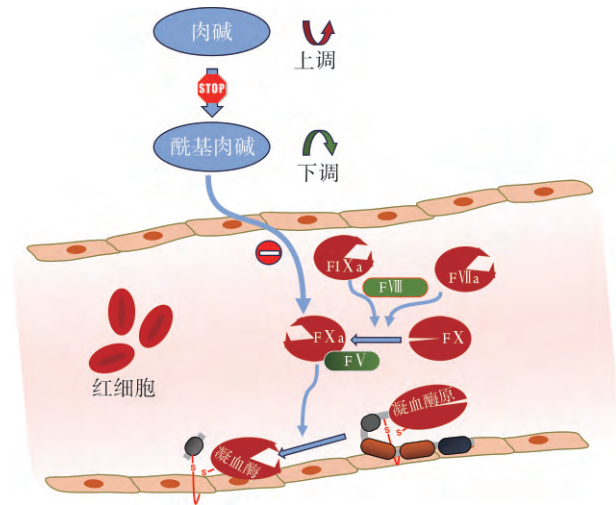


图3 酰基肉碱在静脉血栓栓塞(VTE)中的抗凝血活性

Fig. 3 The anticoagulant activity of acylcarnitine in VTE

FIXa. 活化凝血因子IX; FVIII. 凝血因子VIII; FVIIa. 活化凝血因子VII; FXa. 活化凝血因子X; FV. 凝血因子V; FX. 凝血因子X

4.6 嘌呤代谢 Maekawa等^[17]对兔颈静脉血栓形成模型的研究显示, 嘌呤代谢物、AMP、次黄嘌呤和鸟嘌呤在静脉血栓组织中的水平高于血液中的水平, 其中鸟嘌呤增加>5倍, 这可能与血栓组织中乳酸水平同样升高>5倍有关; 血栓内环境中乳酸水平升高和氧供应减少可能会增强嘌呤代谢物在静脉血栓中的蓄积。Febra等^[25]发现, 在红细胞来源的差异代谢途径中, 对急性VTE影响最大的代谢途径是嘌呤代谢; 红细胞中所有腺嘌呤核苷酸代谢产物均上调, 其中腺苷的含量也增加。Sung等^[20]也发现, 腺苷水平在DVT小鼠模型的静脉壁中升高, 在DVT小鼠和重度PE患者的血清中均下降^[17,23]。腺苷是腺嘌呤核苷酸的代谢产物, 有研究显示, 细胞内的腺苷在应激或缺氧状态下会上调, 而腺苷的血清水平取决于腺苷的分解代谢及运输调节^[45]。推测缺氧导致红细胞及静脉壁内皮细胞摄取腺苷增多, 推动血清腺苷水平下降, 但目前尚未发现可验证此猜想的直接证据。与之相反, 先前的研究显示, 缺氧或炎症会导致细胞外ATP、ADP及腺苷的累积, 细胞外腺苷是炎症反应的关键介质, 如在急性呼吸窘迫综合征时, 腺苷可激活组织细胞上的两种腺苷受体, 减轻组织细胞的炎症反应^[33]。健康人群到高海拔地区2h后,

血浆腺苷浓度亦可迅速增高；腺苷可介导红细胞A2B腺苷受体激活，有助于诱导2,3-二磷酸甘油酸(2,3-BPG)产生并触发氧气释放^[46]。故仍需要进一步研究以明确VTE导致的血清腺苷水平变化及其产生机制。

4.7 肠道微生物代谢 既往研究显示，血液三甲胺N-氧化物(TMAO)浓度升高可增强血小板的反应性，促进血栓形成^[31,47-48]。研究显示，VTE患者和DVT大鼠血浆中TMAO水平均较对照组明显增高，进一步验证了TMAO与血栓形成的关联性^[16,26]。TMAO属肠道微生物代谢物，主要在肠道菌群的作用下，由食物中的磷脂酰胆碱或肉碱转化而成，提示肠道微生物群可能与VTE风险和复发有关^[26]。此外，犬尿氨酸也可由含有色氨酸酶的肠道菌群直接分解色氨酸而来；犬尿氨酸可激活AHR-TF/PAI-1轴，促进血栓形成^[18]。Fan等^[28]发现，VTE患者的肠道菌群存在明显的失调和代谢改变；对新发VTE患者的粪便和血清的基因测序和代谢组学分析结果显示，VTE患者肠道菌群的多样性和组成发生了明显变化，其中布劳特菌属、罗斯菌属、粪球菌属、瘤胃球菌属过度生长，且血清胆碱水平明显升高，与这些过度生长的菌群属的丰度呈正相关。由此可推测，靶向调节肠道菌群可能是一种潜在的预防和治疗血栓形成的方法^[28]。

4.8 炎症和氧化应激 炎症是机体对内源性或外源性损伤因子产生的以防御反应为主的基本病理过程。研究显示，炎症是DVT、PE及急性缺血性脑卒中等多种血栓性疾病的重要致病因素^[49-50]。脂多糖作为致炎介质可激活单核-巨噬细胞、淋巴细胞及内皮细胞，使其产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6等多种炎性介质^[51]。TNF- α 可损伤血管内皮细胞，诱导收缩血管物质的表达，引起血管收缩和增加内皮细胞TF的合成与释放，促进血栓形成^[51]。氧化应激是指机体在遭受有害刺激时，产生过多的活性氧自由基(ROS)，其在体内蓄积导致组织损伤。高水平ROS可通过损伤血管、增加黏附分子、激发并加重炎症、活化血小板、诱导TF表达及上调血管内皮细胞PAI-1表达而抑制纤溶等多种途径，促进血栓形成^[52-55]。

PE缺氧应激所致的氧缺乏可能导致不完全氧化、ROS过剩及细胞内主要抗氧化剂谷胱甘肽消耗增加。Bujak等^[13]观察到，APE模型大白猪血浆 α -羟基丁酸(α -HB)和焦谷氨酸水平升高，其中 α -HB参与谷胱甘肽的合成代谢过程，而焦谷氨酸是谷胱甘肽的分解产物之一。此外，急性VTE患者红细胞中谷胱甘肽水平也明显升高^[25]。已知氧化应激随年龄增长而加重^[56]。2016年Obi等^[19]采用老年及幼龄小鼠模型进行代谢组学分析，探究与年龄相关的静脉血栓形成机制，发现老年血栓形成(VT)小鼠谷氨酰胺、

苯丙氨酸和脯氨酸水平较年龄匹配的对照组和幼龄VT小鼠升高，说明谷氨酰胺、苯丙氨酸和脯氨酸是年龄相关性静脉血栓的3种潜在标志物。谷氨酰胺、苯丙氨酸和脯氨酸的年龄相关性升高被认为是催化它们转化的酶活性降低的结果，而这种降低似乎与在衰老个体中观察到的更高的氧化应激有关^[56-58]。与年龄相关的氧化应激增加，可导致抗氧化防御机制的抑制，并对血管系统产生后续的有害影响，如炎症加重，可进一步导致对正常血管功能至关重要的酶和蛋白质失活^[19]。总的来说，与衰老相关的氧化应激可能有助于VT的发生发展。

4.9 遗传 有两项研究在VTE人群中发现氨酰基-tRNA的生物合成途径，该途径为基因信息加工相关通路，涉及患者遗传信息处理的翻译^[14,26]。2022年Feng等^[59]使用来自英国生物库的PE及血液代谢物全基因组关联研究数据，对PE和人类血液代谢物之间的遗传相关性及其因果关系的研究结果显示，硬脂酸甘油磷酸乙醇胺、羟基色氨酸、N1-甲基腺苷和缬氨酸与PE存在遗传相关性，但是，仅羟基色氨酸与PE有明显的因果关系。此外，有研究发现，5-羟基胺与骨折术后并发PE之间存在遗传相关性，且5-羟基胺在PE患者和健康人群中存在差异表达^[32]。

5 风险分层与预后

Zeleznik等^[23]探究了代谢组学作为PE风险分层工具的可能性，在低风险PE与中/高风险PE之间测得差异代谢物50种，其中代表性较好的前3位是黄嘌呤碱、 α -酮戊二酸和花生多酰肉碱。该研究还通过通路分析确定三羧酸循环、脂肪酸代谢(酰基肉碱)、嘌呤代谢(次黄嘌呤/肌苷)、能量代谢、核苷酸和氨基酸代谢在低风险PE与中/高风险PE之间有差异，其中以三羧酸循环和脂肪酸代谢(酰基肉碱)的差异较明显；在中风险PE与高风险PE之间测得差异代谢物41种，其中代表性最好的前3位是1-棕榈酰基-2-花生四烯酰-GPC(16:0/20:4n6)、1-硬脂酰基-GPI(18:0)和花生四烯酰胆碱，与之相关的代谢通路为脂肪酸代谢(酰基胆碱)、血红蛋白和卟啉代谢，其中脂肪酸代谢(酰基胆碱)的差异最明显；且高风险PE患者结合珠蛋白水平较低，提示血红蛋白下调与结合珠蛋白下调可能有助于识别有不良结局风险的患者^[23]。该研究结果提示代谢组学有望成为PE分层的潜在工具。

6 疗效评价与后期临床监测

显然，试图用单独一种代谢物来诊断VTE及评估VTE患者的预后状态非常困难。2020年Fraser等^[26]对VTE发生后3个月的患者血浆进行代谢组学

分析,将鉴别出的21种代谢物组合到一个方程中,应用偏最小二乘法为每一位个体计算得分,以此评估他们的血栓状态;结果显示,约70%发生VTE的患者3个月后血浆代谢物仍与健康人群存在差异,通过血浆差异代谢物可预测大部分VTE复发事件。该研究结果提示,代谢组学将来有可能应用于VTE的后期临床监测。

7 总结与展望

本文综述了近十年来代谢组学在VTE领域的研究进展。本文仍存在不足之处,文中列举出多项研究利用代谢组学对各种样本进行了分析,发现的差异代谢物种类丰富,但部分研究得出的代谢物变化趋势并不相同,且代谢通路交错复杂、相互影响,深究其原因较为困难;虽然已尝试从中提取出可能的候选标志物,但其诊断性能尚需进一步验证。

虽然代谢组学已经开展了广泛研究,但其临床应用仍然面临许多挑战。首先,目前大多数关于VTE代谢组学的研究均为单中心、小样本的研究,结果可能存在一定偏倚,有待于更多多中心、大样本的临床研究对现有的结果进行验证;其次,用于代谢物分析的样本采样时间处于疾病的不同阶段,因此,某一时段的代谢物特征可能与整个疾病过程的代谢物特征不尽相同,分析得出的标志物及相关代谢途径可能只代表疾病某一阶段的特征,将来可能需要针对VTE不同病程阶段的样本开展系列研究;再次,目前针对VTE进行代谢组学分析得到的一系列差异代谢物,并未与其他疾病的代谢产物进行对比,而一种代谢物可能参与多种疾病的病理过程,因此,还需进一步筛选出VTE的特异性代谢产物,才有可能形成具有早期诊断价值的代谢物谱;最后,由于代谢组学分析具有较高的敏感度,在样本采集和分析过程中,即使很小的变化也容易对结果产生明显影响^[60],因此,要将代谢组学落实到VTE的临床应用还需要付出更多努力。

近年来,针对PE、DVT的代谢组学分析得到了一系列敏感性及特异性较好的差异代谢物,可从这些代谢物中筛选出在多项研究结果中一致且具有临床意义者,构建候选代谢标志物组合,利用其对疑似静脉血栓人群进行综合评分,或可形成VTE的早期诊断工具;同时,根据对差异代谢物的代谢通路分析推断出,VTE的发生发展可能与机体营养物质及能量代谢失衡、细胞信号传导、肉碱代谢、嘌呤代谢、肠道微生物代谢、炎症和氧化应激、遗传有关;此外,代谢组学研究对PE风险分层与预后、临床疗效评估及临床监测也具有一定价值。但是,将目前的代谢组学相关研究结果应用于临床仍然面临

许多挑战,未来需要采用代谢组学方法针对VTE进行更多的多中心、大样本临床研究。有理由相信,代谢组学未来有望成为VTE早期诊断、发病机制研究、风险分层、疗效评估等的有力工具。

【参考文献】

- [1] Meignan M, Rosso J, Gauthier H, *et al.* Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(2): 159-164.
- [2] 陈宋林, 曲军, 黄聪, 等. 泌尿外科腹腔镜术后发生静脉血栓栓塞症的危险因素及其预测模型[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(6): 721-727.
- [3] Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary embolism[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3): 549-564.
- [4] 王晓阳, 扈煜婕, 王晓川, 等. 糖尿病大鼠创面组织的靶向能量代谢组学研究[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2025, 41(2): 137-144.
- [5] 杨晓俊, 张博闻, 李博雅, 等. 基于血浆代谢组学探究神经酰胺与盐敏感性高血压的因果关联[J]. *医学新知*, 2025, 35(4): 367-375.
- [6] Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli *via* multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. *Xenobiotica*, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [7] Goodacre R, Vaidyanathan S, Dunn WB, *et al.* Metabolomics by numbers: acquiring and understanding global metabolite data[J]. *Trends Biotechnol*, 2004, 22(5): 245-252.
- [8] Goodacre R. Metabolic profiling: pathways in discovery[J]. *Drug Discov Today*, 2004, 9(6): 260-261.
- [9] Muthubharathi BC, Gowripriya T, Balamurugan K. Metabolomics: small molecules that matter more[J]. *Mol Omics*, 2021, 17(2): 210-229.
- [10] Naz S, Vallejo M, Garcia A, *et al.* Method validation strategies involved in non-targeted metabolomics[J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1353: 99-105.
- [11] Jiang W, Yang L, Dang Y, *et al.* Metabolomic profiling of deep vein thrombosis[J]. *Phlebology*, 2024, 39(3): 154-168.
- [12] Alikhan R, Peters F, Wilmott R, *et al.* Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review[J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(12): 1254-1257.
- [13] Bujak R, Garcia-Alvarez A, Ruperez FJ, *et al.* Metabolomics reveals metabolite changes in acute pulmonary embolism[J]. *J Proteome Res*, 2014, 13(2): 805-816.
- [14] Cao J, Jin QQ, Wang GM, *et al.* Comparison of the serum metabolic signatures based on (1)H NMR between patients and a rat model of deep vein thrombosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7837.
- [15] 曹洁, 吕晓革, 李宇, 等. 基于模式识别方法研究深静脉血栓形成大鼠尿液代谢物谱[J]. *法医学杂志*, 2018, 34(3): 228-232.
- [16] 谷艳, 臧鹏, 李进霞, 等. 基于超高效液相色谱-静电场轨道阱高分辨质谱的深静脉血栓模型大鼠血浆代谢组学分析[J]. *色谱*, 2022, 40(8): 736-745.
- [17] Maekawa K, Sugita C, Yamashita A, *et al.* Higher lactate and purine metabolite levels in erythrocyte-rich fresh venous thrombus: Potential markers for early deep vein thrombosis[J]. *Thromb Res*,

- 2019, 177: 136-144.
- [18] Belghasem M, Roth D, Richards S, *et al.* Metabolites in a mouse cancer model enhance venous thrombogenicity through the aryl hydrocarbon receptor-tissue factor axis[J]. *Blood*, 2019, 134(26): 2399-2413.
- [19] Obi AT, Stringer KA, Diaz JA, *et al.* 1D- (1)H-nuclear magnetic resonance metabolomics reveals age-related changes in metabolites associated with experimental venous thrombosis[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2016, 4(2): 221-230.
- [20] Sung Y, Spagou K, Kafeza M, *et al.* Deep vein thrombosis exhibits characteristic serum and vein wall metabolic phenotypes in the inferior vena cava ligation mouse model[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2018, 55(5): 703-713.
- [21] Escobar MQ, Tasic L, Costa T, *et al.* Serum metabolic profiles based on nuclear magnetic resonance spectroscopy among patients with deep vein thrombosis and healthy controls[J]. *Metabolites*, 2021, 11(12): 874.
- [22] Xie M, Liu Y, Zheng H, *et al.* Serum metabolic signatures for acute pulmonary embolism identified by untargeted metabolomics[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1169038.
- [23] Zeleznik OA, Poole EM, Lindstrom S, *et al.* Metabolomic analysis of 92 pulmonary embolism patients from a nested case-control study identifies metabolites associated with adverse clinical outcomes[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(3): 500-507.
- [24] Voils SA, Shahin MH, Garrett TJ, *et al.* Metabolomic association between venous thromboembolism in critically ill trauma patients and kynurenine pathway of tryptophan metabolism[J]. *Thromb Res*, 2018, 165: 6-13.
- [25] Febra C, Saraiva J, Vaz F, *et al.* Acute venous thromboembolism plasma and red blood cell metabolomic profiling reveals potential new early diagnostic biomarkers: observational clinical study[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 200.
- [26] Fraser K, Roy NC, Goumidi L, *et al.* Plasma biomarkers and identification of resilient metabolic disruptions in patients with venous thromboembolism using a metabolic systems approach[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(10): 2527-2538.
- [27] Deguchi H, Banerjee Y, Trauger S, *et al.* Acylcarnitines are anticoagulants that inhibit factor Xa and are reduced in venous thrombosis, based on metabolomics data[J]. *Blood*, 2015, 126(13): 1595-1600.
- [28] Fan Z, Xu S, Deng Y, *et al.* Disordered gut microbiota and alterations in the serum metabolome are associated with venous thromboembolism[J]. *Thromb Res*, 2024, 235: 68-74.
- [29] Kolachalama VB, Shashar M, Alousi F, *et al.* Uremic solute-aryl hydrocarbon receptor-tissue factor axis associates with thrombosis after vascular injury in humans[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(3): 1063-1072.
- [30] Lee TY, Lu WJ, Changou CA, *et al.* Platelet autophagic machinery involved in thrombosis through a novel linkage of AMPK-MTOR to sphingolipid metabolism[J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4141-4158.
- [31] Gong D, Zhang L, Zhang Y, *et al.* Gut Microbial metabolite trimethylamine N-Oxide is related to thrombus formation in atrial fibrillation patients[J]. *Am J Med Sci*, 2019, 358(6): 422-428.
- [32] Xu Y, Jiang H, Li L, *et al.* Branched-chain amino acid catabolism promotes thrombosis risk by enhancing tropomodulin-3 propionylation in platelets[J]. *Circulation*, 2020, 142(1): 49-64.
- [33] Li X, Berg NK, Mills T, *et al.* Adenosine at the interphase of hypoxia and inflammation in lung injury[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 604944.
- [34] Koh SS, Ooi SC, Lui NM, *et al.* Effect of ergothioneine on 7-ketocholesterol-induced endothelial injury[J]. *Neuromolecular Med*, 2021, 23(1): 184-198.
- [35] Chang MC, Chen YJ, Liou EJ, *et al.* 7-Ketocholesterol induces ATM/ATR, Chk1/Chk2, PI3K/Akt signalings, cytotoxicity and IL-8 production in endothelial cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 74473-74483.
- [36] Paeslack N, Mimmeler M, Becker S, *et al.* Microbiota-derived tryptophan metabolites in vascular inflammation and cardiovascular disease[J]. *Amino Acids*, 2022, 54(10): 1339-1356.
- [37] Li W, Ghosh M, Eftekhari S, *et al.* Lipid accumulation and lysosomal pathways contribute to dysfunction and apoptosis of human endothelial cells caused by 7-oxysterols[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 409(4): 711-716.
- [38] Chitalia VC, Shivanna S, Martorell J, *et al.* Uremic serum and solutes increase post-vascular interventional thrombotic risk through altered stability of smooth muscle cell tissue factor[J]. *Circulation*, 2013, 127(3): 365-376.
- [39] Ocak G, van Stralen KJ, Rosendaal FR, *et al.* Mortality due to pulmonary embolism, myocardial infarction, and stroke among incident dialysis patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(12): 2484-2493.
- [40] Puccetti P, Fallarino F, Italiano A, *et al.* Accumulation of an endogenous tryptophan-derived metabolite in colorectal and breast cancers[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e122046.
- [41] Engin AB, Karahalil B, Karakaya AE, *et al.* Helicobacter pylori and serum kynurenine-tryptophan ratio in patients with colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(12): 3636-3643.
- [42] Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis[J]. *EXS*, 2005(94): 209-231.
- [43] Bartke N, Hannun YA. Bioactive sphingolipids: metabolism and function[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(Suppl): S91-S96.
- [44] Jiang X, Zeleznik OA, Lindstrom S, *et al.* Metabolites associated with the risk of incident venous thromboembolism: a metabolomic analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(22): e10317.
- [45] Fredholm BB. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(7): 1315-1323.
- [46] Sun K, D'Alessandro A, Xia Y. Purinergic control of red blood cell metabolism: novel strategies to improve red cell storage quality[J]. *Blood Transfus*, 2017, 15(6): 535-542.
- [47] Romano KA, Martinez-Del CA, Kasahara K, *et al.* Metabolic, epigenetic, and transgenerational effects of gut bacterial choline consumption[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(3): 279-290.
- [48] Skye SM, Zhu W, Romano KA, *et al.* Microbial transplantation with human gut commensals containing cutc is sufficient to transmit enhanced platelet reactivity and thrombosis potential[J]. *Circ Res*, 2018, 123(10): 1164-1176.
- [49] van Aken BE, den Heijer M, Bos GM, *et al.* Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation[J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83(4): 536-539.
- [50] Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(7): 796-808.
- [51] 张语澎, 王欢, 薛文池, 等. 氧化应激-炎症-血栓之恶性交互网络研究新进展[J]. *沈阳药科大学学报*, 2021, 38(9): 983-994.

- [52] Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, *et al.* Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(5): 631-641.
- [53] Krotz F, Sohn HY, Gloe T, *et al.* NAD(P)H oxidase-dependent platelet superoxide anion release increases platelet recruitment[J]. *Blood*, 2002, 100(3): 917-924.
- [54] Cadroy Y, Dupouy D, Boneu B, *et al.* Polymorphonuclear leukocytes modulate tissue factor production by mononuclear cells: role of reactive oxygen species[J]. *J Immunol*, 2000, 164(7): 3822-3828.
- [55] Swiatkowska M, Szemraj J, Al-Nedawi KN, *et al.* Reactive oxygen species upregulate expression of PAI-1 in endothelial cells[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2002, 7(4): 1065-1071.
- [56] Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing[J]. *Trends Biochem Sci*, 2000, 25(10): 502-508.
- [57] Carney JM, Starke-Reed PE, Oliver CN, *et al.* Reversal of age-related increase in brain protein oxidation, decrease in enzyme activity, and loss in temporal and spatial memory by chronic administration of the spin-trapping compound N-tert-butyl-alpha-phenylnitronone[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(9): 3633-3636.
- [58] Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(5): 981-990.
- [59] Feng R, Lu M, Xu J, *et al.* Pulmonary embolism and 529 human blood metabolites: genetic correlation and two-sample Mendelian randomization study[J]. *BMC Genom Data*, 2022, 23(1): 69.
- [60] Kirlikaya B, Langridge B, Davies AH, *et al.* Metabolomics as a tool to improve decision making for the vascular surgeon - wishful thinking or a dream come true? [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 116: 1-3.

(责任编辑: 蒋铭敏)