

• 论 著 •

基于 GC-MS 的良恶性腹水患者代谢组学差异分析*

唐 杰¹,殷晨燕²,许尤琪^{1△}

1. 江苏省第二中医院/南京中医药大学第二附属医院肿瘤科,江苏南京 210017;

2. 江苏省中医院药剂科,江苏南京 210029

摘 要:**目的** 探讨基于气-液相质谱(GC-MS)的良恶性腹水患者代谢组学差异。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月江苏省第二中医院收治的 58 例恶性腹水患者作为恶性组,另选取同期收治的 58 例良性腹水患者作为良性组。采用 GC-MS 检测两组的腹水代谢谱,采用主成分分析(PCA)、偏最小二乘法判别分析法(PLS-DA)及正交偏最小二乘法判别分析法(OPLS-DA)寻找差异性代谢物,通过京都基因与基因组百科全书(KEGG)库和人类代谢组数据库(HMDB)分析差异性代谢物,并获得在两组间差异有统计学意义的代谢通路。**结果** PCA 结果显示,恶性组和良性组的代谢轮廓有显著性差异。OPLS-DA 结果显示,恶性组和良性组有 34 个差异性代谢物($q < 0.05$)。将差异性代谢物通过 KEGG 库和 HMDB 映射获得与差异性代谢物相关的代谢通路,其中谷氨酸和谷氨酰胺(L-谷氨酸、L-谷氨酰胺)、半乳糖(D-果糖、D-半乳糖、甘露糖、葡萄糖、D-半乳糖酸)、磷酸戊糖(葡萄糖酸内酯、葡萄糖、核糖、氨基葡萄糖)及谷氨酸、丙氨酸和天冬氨酸(L-天冬氨酸、L-谷氨酸、N-乙酰-L-天冬氨酸、L-谷氨酰胺)4 条通路在两组中差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 恶性腹水主要存在糖代谢和氨基酸代谢异常,其相关代谢通路可能与恶性腹水病程进展密切相关,并有望成为恶性腹水新的诊治方向。

关键词:气-液相质谱; 腹水; 代谢组学; 糖代谢; 氨基酸代谢

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.011

中图法分类号:R442.5

文章编号:1673-4130(2022)22-2745-06

文献标志码:A

Metabonomics difference analysis of benign and malignant patients with ascites based on GC-MS*

TANG Jie¹,YIN Chenyan²,XU Youqi^{1△}

1. Department of Oncology, Jiangsu Second Hospital of Traditional Chinese Medicine/the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210017, China; 2. Department of Pharmacy, Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Abstract: Objective To investigate the metabolomics differences between benign and malignant patients with ascites based on gas-liquid mass spectrometry (GC-MS). **Methods** From June 2020 to June 2021, 58 patients with malignant ascites who were admitted to Jiangsu Second Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as the malignant group, and 58 patients with benign ascites who were treated in the same period were selected as the benign group. The GC-MS was used to detect the ascites metabolic profiles of the two groups, and principal component analysis (PCA), partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) and orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) were used to find differential metabolites. Differential metabolites were analyzed by Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) and Human Metabolome Database (HMDB), and the metabolic pathways with statistically significant differences between the two groups were obtained. **Results** The PCA results showed that the metabolic profiles of the malignant and benign groups were significantly different. The OPLS-DA results showed that there were 34 differential metabolites in the malignant and benign groups ($q < 0.05$). The differential metabolites were mapped through the KEGG library and HMDB to obtain the metabolic pathways related to the differential metabolites. Among them, there were statistically significant differences in the four pathways of glutamic acid and glutamine (L-glutamic acid and L-glutamine), galactose (D-fructose, D-galactose, mannose, glucose and D-galactonic acid), pentose phosphates (glucose acid lactone, glucose, ribose and glucosamine) and glutamic acid, alanine and as-

* 基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020023);江苏省第二中医院院内课题(SEZ202022)。

作者简介:唐杰,男,主治医师,主要从事肿瘤研究相关研究。△ 通信作者,E-mail: xu13951692398@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221010.1136.002.html\(2022-10-11\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221010.1136.002.html(2022-10-11))

partic acid (L-aspartic acid, L-glutamic acid, N-acetyl-L-aspartic acid and L-glutamine) between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Malignant ascites mainly has abnormal glycometabolism and amino acid metabolism. Their related metabolic pathways may be closely related to the progression of malignant ascites, and it is expected to become a new direction for the diagnosis and treatment of malignant ascites.

Key words: gas-liquid mass spectrometry; ascites; metabolomics; glycometabolism; amino acid metabolism

腹水的病因复杂,可分为良性和恶性,主要表现为胸闷、憋气或腹胀等,但临床上对腹水的病因诊断存在较大的难度,如何准确有效鉴别腹水性质对临床诊治具有重要的意义^[1]。代谢组学是一种新型组学技术,可检测代谢物的转化与水平变化,有利于发现疾病相关的代谢通路及潜在靶标、作用位点,从而为临床诊治提供重要的依据^[2]。而气-液相质谱(GC-MS)是代谢组学常用的检测方法,可发现肿瘤组织及癌旁组织间的代谢差异,有利于了解肿瘤发生、发展情况,为临床诊治寻找潜在靶点,但目前关于良恶性腹水代谢组学差异的研究较少^[3]。本研究通过 GC-MS 检测良恶性腹水患者代谢情况,寻找二者的代谢组学差异,以期临床诊治提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月江苏省第二中医院收治的 58 例恶性腹水患者作为恶性组,其中男 30 例,女 28 例;年龄 20~74 岁,平均(47.62 ± 7.85)岁;体质指数 $17.65 \sim 28.98 \text{ kg/m}^2$,平均(22.71 ± 2.68) kg/m^2 ;腹水病因:肝癌 28 例,胃癌 14 例,肠癌 10 例,胆管癌 6 例。另选取同期收治的 58 例良性腹水患者作为良性组,其中男 34 例,女 24 例;年龄 21~73 岁,平均(46.92 ± 7.67)岁;体质指数 $17.82 \sim 28.65 \text{ kg/m}^2$,平均(22.53 ± 2.59) kg/m^2 ;腹水病因:肝硬化 28 例,胃肠道疾病 18 例,结核性腹膜炎 12 例。纳入标准:(1)均经临床症状、病史、实验室、病理学等检查确定腹水的良恶性;(2)年龄 >18 岁,无精神病史;(3)所有患者均签署知情同意书。排除标准:(1)有糖尿病等原发性代谢性疾病;(2)孕产妇或哺乳期;(3)检查前 3 个月内有免疫、激素、放化疗等治疗史。两组性别、年龄、体质指数差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究经江苏省第二中医院伦理学委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 主要仪器与试剂 Agilent 6890/5975B 气相色谱-质谱联用仪、DB-5 MS 气相毛细管色谱柱、Milli-Q Gradient 超纯水系统购自美国 Agilent 科技有限公司,低温冷冻冰箱、样品浓缩仪购自英国 Stuart 公司,微型漩涡混合器、高速冷冻离心机购自美国 Millipore 中国有限公司,数控超声仪、箱式电炉、烘箱购自上海福玛实验设备有限公司。甲氧胺、N-O-双(三甲硅基)三氟乙酰胺、L-2-氯苯丙氨酸、十七酸购自美国 Sigma-Aldrich 公司,甲醇、氯仿购自国

药集团化学试剂有限公司。

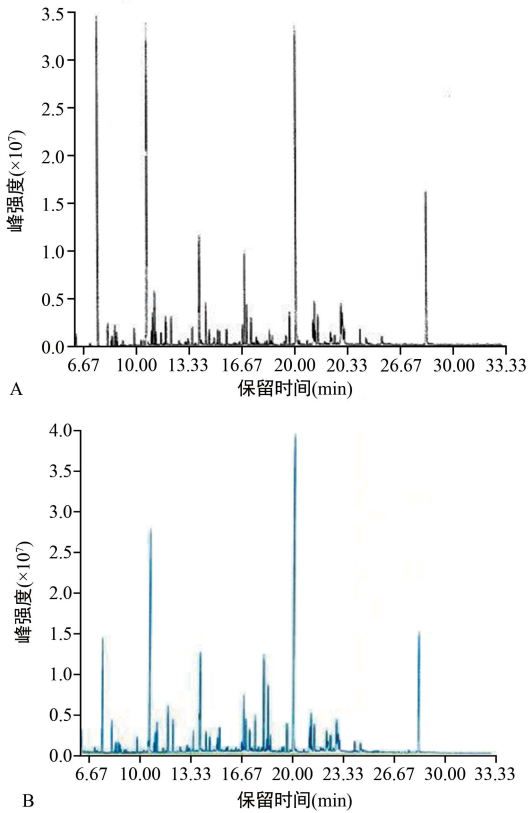
1.2.2 标本采集及处理 治疗前对患者行腹腔穿刺,抽取 10 mL 腹水并置入已编号的冻存管,迅速投入液氮罐内低温保存、备用。检测前统一解冻处理腹水标本,加入 3 倍量生理盐水匀浆,加 500 μL 甲醇涡旋 1 min,置 -20°C 冰箱沉淀蛋白后离心 10 min ($12\,000 \text{ r/min}$, 4°C);取 200 μL 上清液氮气吹干,加入 15 mg/mL 甲氧胺 80 μL 振荡 30 s,摇床(250 r/min , 30°C)中行甲氧胺对羰基的封闭反应 1.5 h,再加 80 μL 的双(三甲基硅基)三氟乙酰胺振荡 30 s, 70°C 烘箱中放置 1 h,室温中放置 1 h 后待用。

1.2.3 GC-MS 检测 取 1 μL 标本行 GC-MS 分析,设质谱参数[电子碰撞电离电压 70 eV,四级杆温度 150°C ,离子源温度 230°C ,溶剂延迟 5 min,质谱全扫描范围 $30 \sim 600$ 质荷比(m/z),方式为全扫描],设液相色谱参数(色谱柱 DB-5MS 毛细管柱,进样量 1.0 μL ,进样口温度 270°C ,接口温度 260°C ,载气 99.999% 纯氮,流速 1.0 mL/min,进样方式为不分流),色谱柱程序升温检测。

1.3 统计学处理 (1)数据处理。所有原始数据经自带 Agilent MSD 工作站转化为 NetCDF 后导入 R 软件行 XCMS 工具箱处理,最终形成由标本名称、峰指数(保留时间-质荷比)、峰面积组成的三维矩阵表。(2)模式识别。三维矩阵表导入 SIMCA-P11.5 (Umetrics, Umea, Sweden)行主成分分析(PCA)、偏最小二乘法判别分析法(PLS-DA)处理,采用正交偏最小二乘法判别分析法(OPLS-DA)来寻找差异变量,以变量对模型的重要性(VIP, VIP 值越大说明贡献越大) >1.0 选择多维统计上的差异变量进行验证。采用 7 次交叉验证和影响排列检验(RPT)对所得差异性代谢物的多维统计结果进行验证,以 $\text{VIP} > 1.0$ 和 $P < 0.05$,结合错误发现率检验的 $q < 0.05$ 确定最终差异性代谢物。(3)代谢通路分析。依据多维统计给出的差异变量检索美国国家标准与技术研究院(NIST)数据库得到对应的化合物,用标准品鉴定差异表达代谢物,最后检索京都基因与基因组百科全书(KEGG)库和人类代谢组数据库(HMDB)得到对应的代谢通路,并通过基础代谢库确定^[4-5]。

2 结果

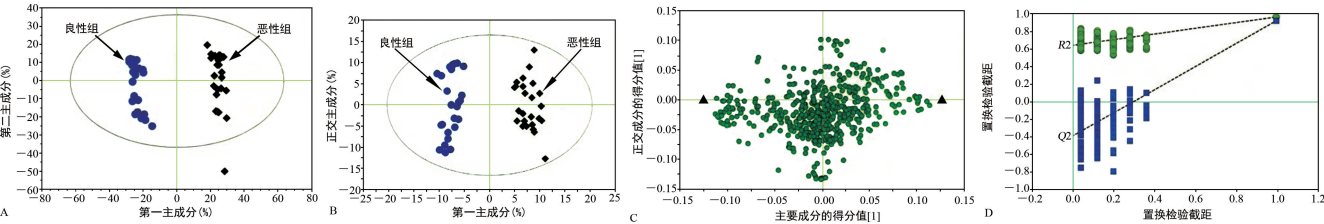
2.1 两组腹水代谢物检测结果比较 离子流色谱图显示恶性组和良性组腹水中均检测到多种代谢物(每个峰代表 ≥ 1 个代谢物),见图 1。



注:A为恶性组腹水离子流色谱图;B为良性组离子流色谱图。

图 1 两组腹水患者离子流色谱图比较

2.2 两组代谢模式比较 PCA图(图2A)显示良性组和恶性组质控标本集中、稳定性好、可靠性高,两组



注:A为PCA图;B为OPLS-DA图;C为OPLS-DA载荷图;D为OPLS-DA的RPT图。

图 2 两组腹水患者代谢模式比较

表 1 两组代谢物分析

代谢物	<i>P</i>	<i>q</i>	代谢物	<i>P</i>	<i>q</i>
磷酸	5.96×10^{12}	1.32×10^{10}	D-来苏糖	3.01×10^{-6}	2.60×10^{-5}
D-葡萄糖	8.11×10^{-15}	3.44×10^{-13}	戊二酸	4.88×10^{-3}	2.26×10^2
L-天冬氨酸	1.26×10^{-2}	4.94×10^{-2}	l-十六烷醇	2.60×10^{-3}	1.30×10^{-2}
L-谷氨酰胺	2.00×10^{-4}	1.26×10^{-3}	半乳糖酸	3.15×10^{10}	4.72×10^{-9}
果糖, 6-磷酸	1.85×10^3	9.60×10^3	L-岩藻糖	5.66×10^{-6}	4.63×10^{-5}
腺苷三磷酸	1.91×10^{-14}	7.22×10^{-13}	D-半乳糖	1.39×10^{-12}	3.73×10^{-11}
D-果糖	5.94×10^{-6}	4.72×10^{-5}	花生四烯酸乙醇胺	2.58×10^{-9}	3.45×10^8
尿嘧啶	7.01×10^3	3.00×10^2	焦谷氨酸	2.68×10^{-8}	2.96×10^{-7}
D-核糖	8.11×10^{-3}	3.35×10^{-2}	柠康酸	4.67×10^{-10}	6.79×10^{-9}
N-乙酰-L-天冬氨酸	1.24×10^{-18}	2.10×10^{-16}	1,5-脱水山梨醇	5.10×10^{-15}	2.36×10^{-13}
D-甘露糖	5.77×10^{-3}	2.60×10^{-2}	胍基琥珀酸	2.72×10^{17}	2.77×10^{-15}

标本多位于 95%置信区间的椭圆范围内,显示两组代谢差异显著并区分明显;OPLS-DA图(图2B)显示,良性组和恶性组代谢差异显著分离(升高);OPLS-DA载荷图(图2C)显示,两组均有大量代表代谢物的圆点且靠近两边三角形,即两组间有大量差异性代谢物且差异显著;7次交叉验证结果显示,两组 OPLS-DA模型中, $R^2X=0.28$, $R^2Y=0.96$, $Q^2=0.92$,说明模型具有较好的稳定性和可靠性;OPLS-DA的RPT图(图2D)显示,两组 OPLS-DA模型经 200 次随机排列计算后,显示右侧的点均高于左侧相同形状的点,累积 $Q^2=0.39$,模型稳定可靠。

2.3 两组差异性代谢物分析 OPLS-DA滤除噪音后,以第一主成分的VIP值(阈值>1)、*P*值及其校正的*q*值确定非差异性代谢物有 13 个,差异性代谢物有 34 个($q<0.05$),见表 1。

2.4 两组差异性代谢物的代谢通路筛选 将差异性代谢物通过 KEGG 库映射获得与之相关的代谢通路,经超几何分布统计,其中谷氨酸和谷氨酰胺(L-谷氨酸、L-谷氨酰胺)、半乳糖(D-果糖、D-半乳糖、甘露糖、葡萄糖、D-半乳糖酸)、磷酸戊糖(葡萄糖酸内酯、葡萄糖、核糖、氨基葡萄糖)及谷氨酸、丙氨酸和天冬氨酸(L-天冬氨酸、L-谷氨酸、N-乙酰-L-天冬氨酸、L-谷氨酰胺)4 条代谢通路在两组间差异有统计学意义($P=1.35 \times 10^{-3}$, 3.86×10^{-3} , 2.06×10^{-2} , 1.29×10^{-3}),见表 2。

续表 1 两组代谢物分析

代谢物	<i>P</i>	<i>q</i>	代谢物	<i>P</i>	<i>q</i>
柠檬酸	5.94×10^{11}	1.04×10^9	D-麦芽糖	1.68×10^{-3}	8.90×10^{-3}
苯丙酮酸	1.94×10^3	9.84×10^{-3}	异黄蝶呤	1.29×10^{-4}	8.42×10^4
胸腺嘧啶	1.78×10^{-4}	1.14×10^{-3}	L-谷氨酸	8.05×10^{-4}	4.55×10^{-3}
L-苏氨酸	3.04×10^3	1.49×10^2	十八醇	8.08×10^{16}	4.57×10^{-14}
葡萄糖酸内酯	9.03×10^{-12}	1.84×10^{-10}	鸟苷	1.66×10^{-8}	1.96×10^{-7}
2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖酸	5.01×10^{-3}	2.30×10^{-2}	肉豆蔻酸	8.74×10^3	3.53×10^{-2}
腺苷	5.92×10^3	2.64×10^{-2}	β-磷酸甘油	1.57×10^5	1.16×10^4
鸟嘌呤	1.57×10^{-3}	8.58×10^{-3}	甲氧胺	1.05×10^{-7}	1.07×10^{-6}
肌苷	3.33×10^{-9}	4.23×10^{-8}	雄甾烷二醇	6.75×10^{13}	1.91×10^{11}
肌酸	2.69×10^4	1.65×10^{-3}	2S-甘草素	5.29×10^3	2.41×10^2
刀豆氨酸	4.46×10^{-20}	2.27×10^{-17}	阿洛糖	5.80×10^{-7}	5.28×10^{-6}
亚精胺	7.46×10^3	3.11×10^2	十五烷酸	7.13×10^{-3}	3.02×10^2
21-羟基孕烯醇酮	4.35×10^{-4}	2.57×10^{-3}			

表 2 两组代谢物的代谢通路分析

代谢通路	代谢物	VIP	<i>P</i>	<i>q</i>	m/z
谷氨酸和谷氨酰胺	L-谷氨酸	1.34	8.05×10^{-4}	4.55×10^{-3}	84
	L-谷氨酰胺	1.32	2.00×10^{-4}	1.26×10^{-3}	156
半乳糖	D-果糖	1.69	5.94×10^{-4}	4.72×10^{-5}	103
	D-半乳糖	2.35	1.39×10^{-12}	3.73×10^{-11}	207
	甘露糖	2.17	5.94×10^{-11}	1.04×10^{-9}	179
	葡萄糖	1.97	3.40×10^{-8}	3.53×10^{-7}	160
	D-半乳糖酸	1.97	1.73×10^{-7}	1.73×10^{-6}	217
	葡萄糖酸内酯	2.26	9.03×10^{-12}	1.84×10^{-10}	129
磷酸戊糖	葡萄糖	2.39	8.11×10^{-15}	3.44×10^{-13}	160
	6-磷酸葡萄糖	—	—	—	—
	核糖	1.03	8.11×10^{-3}	3.35×10^{-2}	103
	氨基葡萄糖	1.04	5.01×10^{-3}	2.30×10^{-2}	318
谷氨酸、丙氨酸和天冬氨酸	L-天冬氨酸	1.06	1.26×10^{-2}	4.94×10^{-2}	232
	L-谷氨酸	1.34	8.05×10^{-2}	4.55×10^{-3}	84
	N-乙酰-L-天冬氨酸	2.56	1.24×10^{-18}	2.10×10^{-16}	158
	L-谷氨酰胺	1.32	2.00×10^{-4}	1.26×10^{-3}	156

注：—表示该代谢物在两组中差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

与良性腹水比较,恶性腹水因癌细胞已失去正常细胞的生理功能,其异常快速生长的特性会引起机体多项生命活动异常^[6-7]。据相关研究报道,癌细胞会导致糖代谢、脂肪代谢、嘌呤嘧啶代谢等代谢异常的发生^[8-9],如 Warburg 效应,即正常细胞会借助线粒体产生的腺苷三磷酸来获取能量,癌细胞则靠糖酵解作用为自身提供能量及生长所需的代谢物,癌组织糖酵解率可达正常组织的 200 倍,提示了解相关代谢途径有助于深入了解癌症发生、发展机制,并可促进新的诊治方法出现^[10-11]。

代谢组学通过以高分辨率分析仪和多维统计的

方法分析细胞、组织或体内的代谢物全局性来揭示生命活动,可反映生物机体在受到外界干扰时机体的应答反应,从而了解疾病发生机制和药物作用机制^[12-13]。有研究报道,GC-MS 是代谢组学中应用较广的技术,可对组织、大便、体液等样品中的小分子物质进行分离、检测和定量,从而发现生理状况下的代谢物的变化情况^[14-15]。本研究 PCA 显示,恶性组 and 良性组的代谢轮廓有显著性差异,表明良恶性腹水患者存在代谢差异,这与王淑凤等^[16]研究显示良恶性疾病(肝硬化和肝细胞癌)患者有代谢差异的结论相似。这可能是由于细胞癌变过程中,癌组织可能会引起机体代谢异常,尤其是会促使机体产生大量的能量和物

质,以维持癌组织的异常快速生长;同时相关研究认为能量和物质的大量异常产生也是细胞癌变的根本原因^[17-18]。

本研究进一步分析良恶性腹水患者代谢产物及通路的差异,OPLS-DA 显示恶性组和良性组有 34 个差异性代谢产物;经 KEGG 库和 HMDB 映射显示,与之相关且在良恶性腹水中差异有统计学意义的代谢通路有 4 条,分别为谷氨酸和谷氨酰胺(L-谷氨酸、L-谷氨酰胺)、半乳糖(D-果糖、D-半乳糖、甘露糖、葡萄糖、D-半乳糖酸)、磷酸戊糖(葡萄糖酸内酯、葡萄糖、核糖、氨基葡萄糖)及谷氨酸、丙氨酸和天冬氨酸(L-天冬氨酸、L-谷氨酸、N-乙酰-L-天冬氨酸、L-谷氨酰胺)通路,表明与良性腹水比较,恶性腹水主要存在糖代谢、氨基酸代谢差异,其相关代谢通路可能与恶性腹水病程进展密切相关。

谷氨酸和谷氨酰胺代谢通路:谷氨酸和谷氨酰胺参与人体内多种代谢,其在癌组织中的主要作用是促进上皮-间质转化来提高癌细胞的运动性^[19-20]。故本研究推测恶性腹水中谷氨酸和谷氨酰胺代谢异常,可能是为了维持癌组织的活动,如促使癌细胞侵袭、脱落、转移等。

磷酸戊糖代谢通路:磷酸戊糖来源于葡萄糖的氧化分解,也是核酸的主要成分之一,癌细胞快速增殖需要大量复制 DNA^[2-3]。故本研究推测恶性腹水中磷酸戊糖代谢异常,可能是为了用于癌细胞合成大量 DNA。

半乳糖代谢通路:半乳糖可转化为葡萄糖分解供能,一般在肠道中由 13-乳糖酶分解乳糖产生,而代谢中的半乳糖则主要从尿苷二磷酸葡萄糖生成,同时癌组织的能量主要由葡萄糖直接酵解提供,无需再将半乳糖转化为葡萄糖^[12-13]。故本研究推测恶性腹水中半乳糖代谢异常,可能是为了获得癌细胞快速增殖所需的物质。

谷氨酸、丙氨酸和天冬氨酸代谢通路:相关研究显示,癌组织中的谷氨酸、丙氨酸、天冬氨酸与糖代谢、氨基酸代谢有关,谷氨酸经天门冬氨酸氨基转移酶催化可生成天冬氨酸,天冬氨酸可为嘌呤和嘧啶的合成提供底物,使癌细胞快速大量复制其增殖所需 DNA;同时丙氨酸进入血液后被运往肝脏,在肝脏中丙氨酸通过联合脱氨基作用释放氨基生成丙酮酸,丙酮酸经糖异生途径生成葡萄糖,为癌细胞快速增殖提供能量^[14-15];故本研究推测恶性腹水中谷氨酸、丙氨酸和天冬氨酸代谢异常,可能是为了给癌细胞增殖提供物质及能量供应。

综上所述,与良性腹水比较,恶性腹水主要存在糖代谢、氨基酸代谢改变,能量通路中的有关 Warburg 效应的代谢途径变化明显,这些代谢通路改变可能与恶性腹水病程进展密切相关,为失调的癌细胞提供生长和生存所需的各种条件,通过 GC-MS 等代谢

组学检测方法检测相关代谢物及代谢通路有望成为恶性腹水新的诊治方向。

参考文献

- [1] 刘涛,杨燕,刘博,等.联合检测胸腹腔积液 sCD44V6,CEA,CYFRA21-1,CA199,NSE,CA125 对良恶性疾病鉴别诊断价值研究[J].现代检验医学杂志,2020,35(2):53-55.
- [2] MCGEE E E,KIBLAWI R,PLAYDON M C,et al. Nutritional metabolomics in cancer epidemiology: current trends, challenges, and future directions [J]. Curr Nutr Rep,2019,8(3):187-201.
- [3] 莫靓,韦兵,梁任技,等.不同病理分期肺腺癌患者血清代谢组学研究[J].基因组学与应用生物学,2020,39(2),2020,39(2):830-836.
- [4] 吴思沿,向丽娟,包楚阳,等.胃癌嘌呤代谢通路差异基因筛选及其与预后关系的研究[J].安徽医科大学学报,2021,56(11):1802-1806.
- [5] YANG Y,MISRA B B,LIANG L,et al. Integrated microbiome and metabolome analysis reveals a novel interplay between commensal bacteria and metabolites in colorectal cancer[J]. Theranostics,2019,9(14):4101-4114.
- [6] 孙建梅,李凤岐,李现军,等.18F-FDG PET/CT 显像对结核性和癌性胸腹腔积液鉴别诊断的价值[J].精准医学杂志,2020,35(6):501-504.
- [7] PRASAD C,KHANDELWAL A,KUMAR S,et al. Abdominal cerebrospinal fluid pseudocyst due to ventriculoperitoneal shunt mimicking unilateral pleural effusion; a rare finding[J]. J Neurosurg Anesthesiol,2021,33(2):187-188.
- [8] 何相宜,方圆,沈柏用,等.胰腺癌相关糖尿病的血清代谢组学分析及诊断模型建立的初探[J].中华消化杂志,2019,39(6):397-401.
- [9] LIU J,LUO X,GUO R,et al. Cell metabolomics reveals berberine-inhibited pancreatic cancer cell viability and metastasis by regulating citrate metabolism[J]. J Proteome Res,2020,19(9):3825-3836.
- [10] 颜敏,刘静,夏天,等.细胞蛋白质组学和代谢组学整合策略表征散斑型 BTB/POZ 蛋白质突变调控的关键代谢通路[J].色谱,2019,37(8):887-896.
- [11] RANGEL-HUERTA O D,PASTOR-VILLAESCUSA B,GIL A. Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies[J]. Metabolomics,2019,15(6):93.
- [12] 薛佳艺,朱晓燕,危常磊,等.25 例口腔鳞癌患者唾液代谢组学分析[J].上海口腔医学,2021,30(2):201-205.
- [13] WU J,WU M,WU Q. Identification of potential metabolite markers for colon cancer and rectal cancer using serum metabolomics [J]. J Clin Lab Anal,2020,4(8):e23333.
- [14] 李君,孙淑军,王洋,等.29 例肝细胞肝癌患者的肿瘤组织代谢组学研究[J].世界科学技术:中医药现代化,2017,19(4):578-586.

和高毒力 KP 的致病机制。

CRKP 作为携带碳青霉烯耐药基因的超级细菌,检出率日益增高,本研究中发现 2 株同时携带 KPC 和 NDM 耐药基因的 KP,均为痰液标本,且这 2 株 KP 对氨苄西林-舒巴坦、亚胺培南、氨曲南等均耐药,提示携带多个耐药基因的 KP 已在多个地区之间播散,预防多重耐药菌的形成及播散已经迫在眉睫。

综上所述,湖北省 KP 对大多抗菌药物耐药且耐药率呈上升趋势,并出现了携带 KPC 耐药基因的高毒力 KP,在临床诊疗中必须加强对 CRKP 的监测,结合细菌耐药性合理选择抗菌药物。

参考文献

[1] NORDMANN P, NAAS T, POIREL L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(10): 1791-1798.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: thirty informational supplement, M100-S30 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2020.

[3] TURTON J F, PERRY C, ELGOHARI S, et al. PCR characterization and typing of Klebsiella pneumoniae using capsular type-specific, variable number tandem repeat and virulence gene targets [J]. J Med Microbiol, 2010, 59(5): 541-547.

[4] DALLENE C, DA COSTA A, DECR? D, et al. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae [J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(3): 490-495.

[5] 国家卫生健康委合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网. 2019 年全国细菌耐药监测报告 [J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(3): 1-11.

[6] 陶运娟, 周跃, 刘连庚, 等. 血流感染病原菌的临床分布及耐药性分析 [J]. 检验医学与临床, 2015(9): 1228-1230.

[7] MICHALSKA A D, SACHA P T, OJDANA D, et al. Carbapenem-resistant strains from the family Enterobacteriaceae isolated in the period 2006 – 2011 from clinical specimens of patients treated at the university hospital in northeastern Poland [J]. Med Dosw Mikrobiol, 2013, 65(1): 27-38.

[8] 郭玲, 王美玲, 叶丽艳, 等. 某院 2017—2018 年耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌检测及分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(7): 807-815.

[9] 黄晓琳, 李明, 范晓怡, 等. 2015-2019 年我院肺炎克雷伯菌的感染特征与耐药机制 [J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(5): 468-473.

[10] PITOUT J D, NORDMANN P, POIREL L. et al. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae, a key pathogen set for global nosocomial dominance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(10): 5873-5884.

[11] 蒋晓飞, 周迎. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的耐药与传播机制研究进展及对策 [J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(6): 623-628.

[12] 巫丽娟, 王婷婷, 何青晏, 等. KPC-2 基因在克雷伯菌属中传播机制研究 [J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(5): 674-678.

[13] 苏维奇, 罗玮, 由晓颜. 肺炎克雷伯菌的表型特征及耐药性分析 [J]. 中华临床医师杂志, 2020, 14(9): 669-673.

[14] SHON A S, BAJWA R P, RUSSO T A. Hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae: a new and dangerous breed [J]. Virulence, 2013, 4(2): 107-118.

[15] 张可依, 陶传敏. 高毒力肺炎克雷伯菌的定义和毒力相关因素研究进展 [J]. 四川医学, 2021, 42(1): 86-92.

[16] XU M, FU Y, FANG Y, et al. High prevalence of KPC-2-producing hypervirulent Klebsiella pneumoniae causing meningitis in Eastern China [J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 641-653.

(收稿日期: 2022-04-01 修回日期: 2022-09-24)

(上接第 2749 页)

[15] ZHAO C, KONG X, HAN S, et al. Analysis of differential metabolites in lung cancer patients based on metabolomics and bioinformatics [J]. Future Oncol, 2020, 16(18): 1269-1287.

[16] 王淑凤, 柏兆方, 杨馨, 等. 应用 UPLC-QTOF-MS/MS 技术测定肝细胞癌患者血清代谢组 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(12): 918-929.

[17] 黄汉生, 杨小梅, 傅军民, 等. 肿瘤标志物联合检测对胸腔积液良恶性的诊断价值及对预后评估的价值 [J]. 癌症进展, 2019, 17(16): 1949-1952.

[18] RAHMAN H U, HASAN S, HUTCHISON S. A vexing recurrent pericardial effusion without underlying patholo-

gy-subsequent diagnosis of lymphoma proves a rare first presentation [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2020, 32(3): 408-409.

[19] 王稳, 陈迪, 朴海龙. 基于超高效液相色谱-飞行时间质谱法测定 LAMTOR1 在肝脏炎症恶性转化中调控的代谢物 [J]. 色谱, 2021, 39(10): 1118-1127.

[20] YU S, LI J, GAO W, et al. Uncovering the anticancer mechanism of petroleum extracts of Farfarae Flos against Lewis lung cancer by metabolomics and network pharmacology analysis [J]. Biomed Chromatogr, 2020, 34(9): e4878.

(收稿日期: 2022-04-13 修回日期: 2022-09-26)