



药物代谢组学

目录

代谢组学简介

代谢组学的研究方法

代谢组学在药物研究中的应用

01

代谢组学简介

代谢组学的定义

代谢组学 (Metabonomics/Metabolomics)：通过考察生物体系（细胞、组织或生物体）受刺激或扰动后（如将某个特定的基因变异或环境变化后），其**代谢产物**的变化或其随时间的变化，来研究生物体系的一门科学。

研究对象：生物体内的所有代谢产物，一般指分子量小于**1000 Da**的内源性小分子。

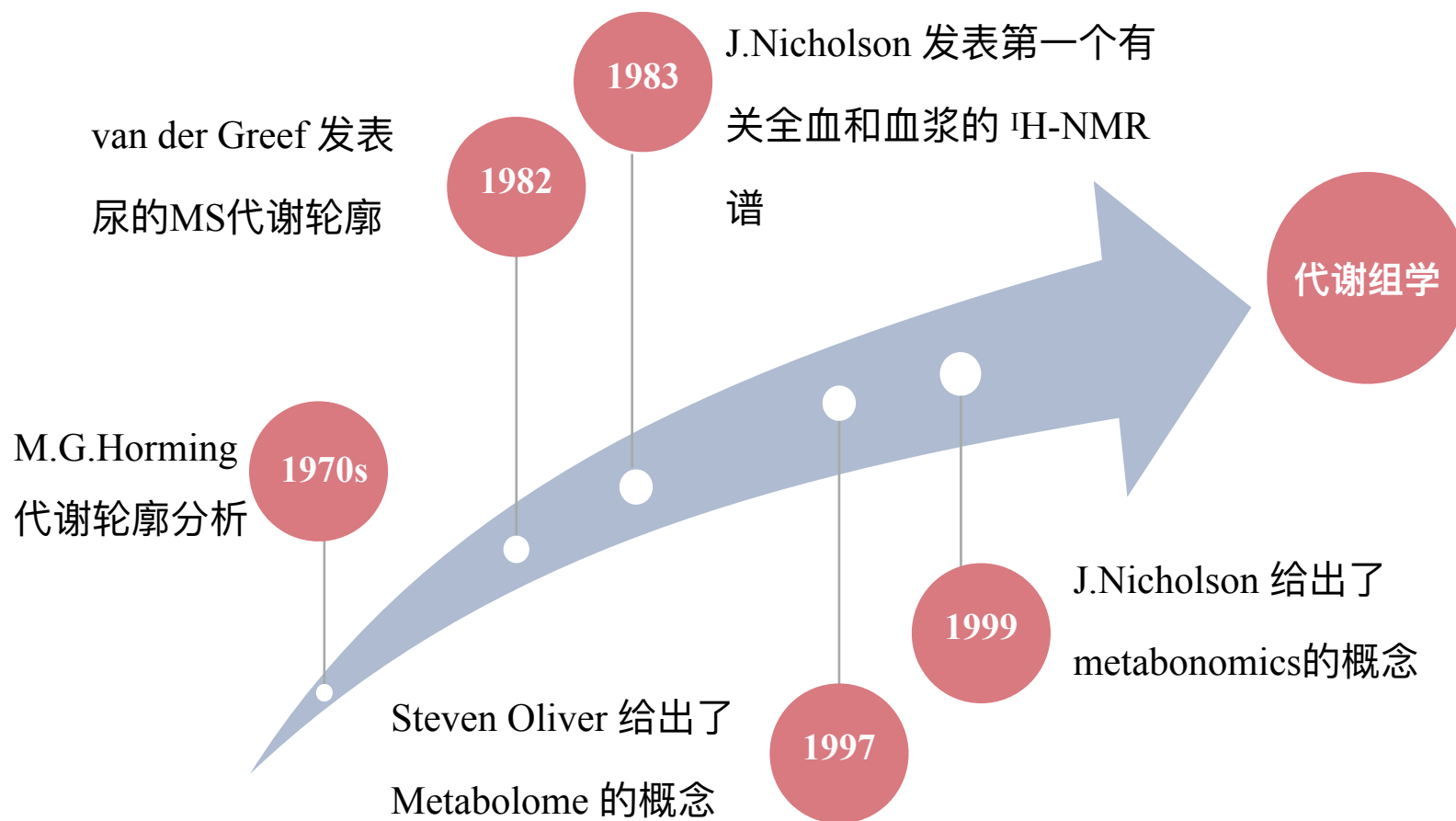
研究目的：

- 1) 定量分析一个生物系统内所有代谢物的含量
- 2) 指示细胞、组织或器官的生化状态
- 3) 协助阐释新基因或未知功能基因的功能
- 4) 揭示生物各代谢网络间的关联性
- 5) 更系统地认识生物体

Metabonomics/Metabolomics

- 目前国际上形成了代谢组学的两大主流领域：**Metabonomics** 和 **Metabolomics**。
- **Metabolomics**：通过定性和定量分析生物体内在给定时间和给定条件下所有小分子代谢物组成来研究代谢途径。早期主要以气质联用（**GC-MS**）为主要研究平台；现在一般以细胞作为研究对象。
- **Metabonomics**：定量描述生物内源性代谢物质的整体及其对内因和外因变化应答规律的科学。早期主要使用核磁共振波谱仪（**NMR**）为研究手段；现在主要分析动物的体液和组织。
- 两个流派发展到今天已相互交融，研究手段也覆盖了**NMR, GC-MS**和液质联用色谱仪（**LC-MS**）等技术手段

代谢组学的发展历史



代谢组学与其他组学的关系

系
统
生
物
学



基因组学告诉你可能发生什么

蛋白质组学告诉你如何发生什么

代谢组学告诉你已经发生了什么

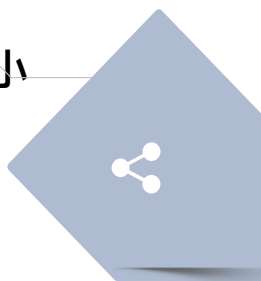


代谢组学是“组学”
研究的最终方向

代谢组学的特点

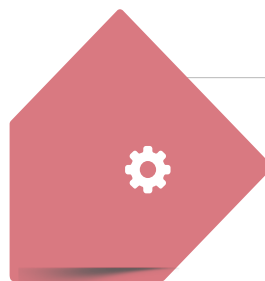
易于检测

放大基因和蛋白表达的微小变化，从而使检测更容易



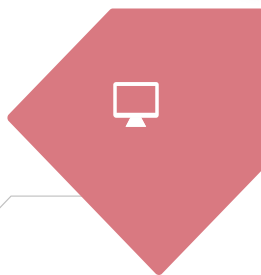
对机体损伤小

检测样本主要为尿液和血清，取材时对机体伤害性较低



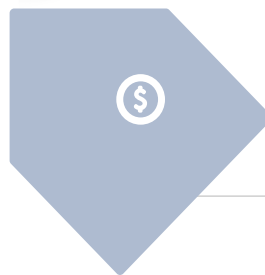
分析相对简单

无需特征化的数据库，且代谢产物的种类要远小于基因和蛋白的数目



信息量大

代谢组学能够提供整个机体功能统一性的信息，能够反映生理病理状态



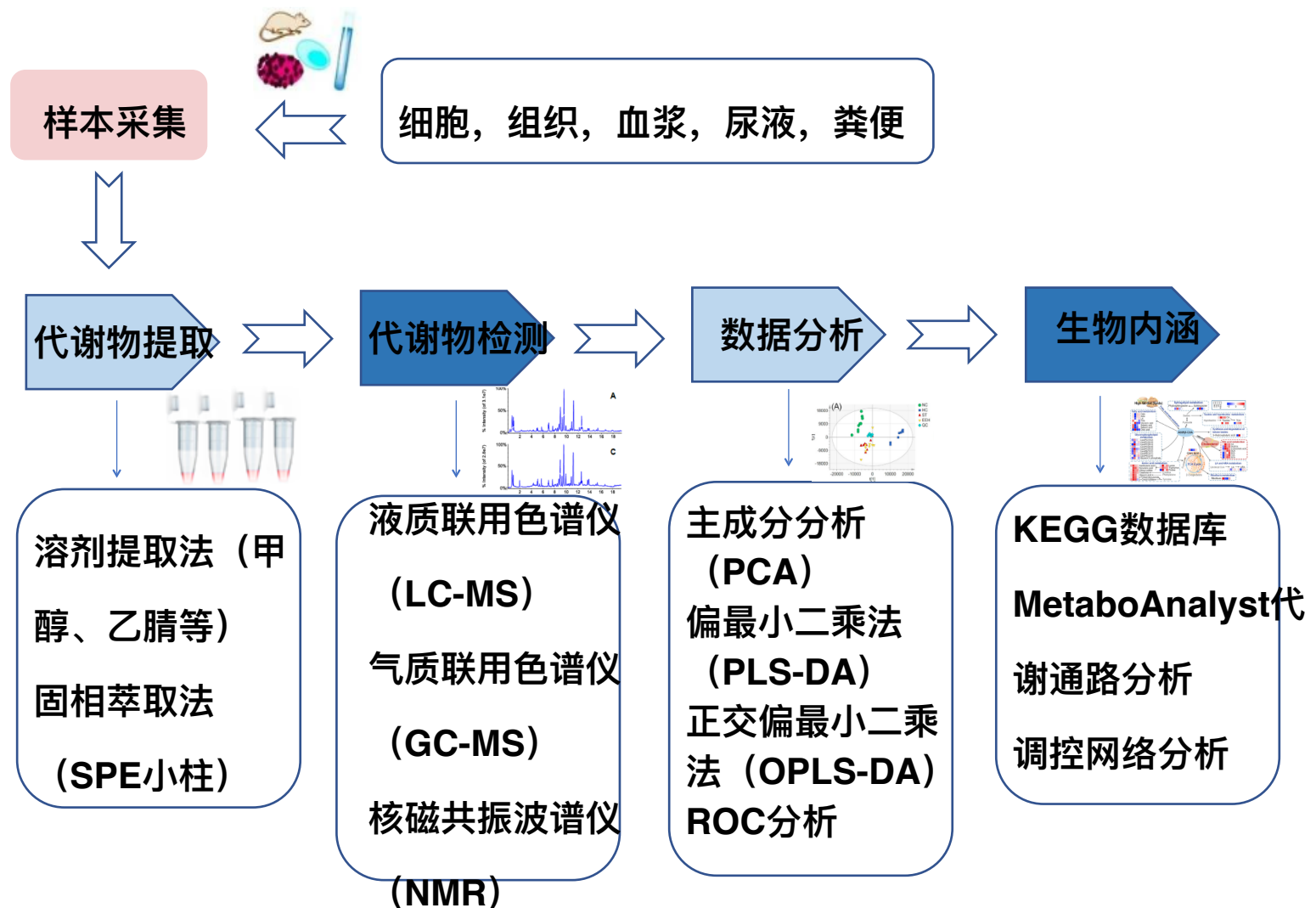
02

代谢组学的研究方法

代谢组学分析技术

技术	非靶向代谢组学	靶向代谢组学	广泛靶向代谢组学
目的	代谢物检测； 寻找潜在生物标记物； 研究调控机制	少量目标代谢物检测； 关注目标通路代谢物； 临床标记物验证； 研究调控机制	代谢物检测； 寻找潜在生物标记物； 关注目标通路代谢物； 研究调控机制
优点	非靶向检测代谢物通量高； 操作简单； 发现新的标记物	绝对定性定量	批量准确鉴定代谢物； 高灵敏度； 发现低丰度代谢物
缺点	准确鉴定代谢物难； 灵敏度低； 低丰度代谢物检测低； 需要依赖公共数据库	需要标准品； 需要构建标准曲线； 通量低	进样处理复杂； 检测过程繁琐； 需要自建代谢物数据库

代谢组学分析流程



样本采集和处理

代谢组学研究的样本主要是尿液、血浆或血清、唾液，以及细胞和组织的提取液等。

1. 样本收集：

- 由于代谢谱容易受到众多因素的影响，样本收集需要**严格控制**实验设计、样本特征，考虑收集的时间、样本的保存条件和保存时间等的**平行性**。
- 样本采集需要马上进行**淬灭**：快速使组织或细胞内的酶失活，防止代谢物的变化。**液氮速冻**是常用的淬灭方式。

2. 样本预处理：

- 需要建立**操作快速且重复性好**的样本前处理方法，达到一定的**精密度和准确度**要求。
- 需要覆盖**尽可能多**的代谢物，从水溶性的糖类到脂溶性的甘油三酯

代谢组学分析平台

在植物代谢组学和肠道菌群代谢物中较多使用

优点：分辨率高、选择性好、数据库较为健全

缺点：只能对挥发性组分进行分析、衍生化限制

应用范围



GC-MS



LC-MS

代谢组学

NMR

目前应用范围最广最具发展前景的代谢组学研究技术之一

优点：常用于复杂体系（极性、难挥发性、热不稳定和分子量较大的代谢物）的分析

缺点：数据库不健全，鉴定的化合物有限

代谢组学研究中最常见的分析工具

优点：无损伤性、非偏向性、方法灵活、处理简单

缺陷：灵敏度低、分辨率不高（微摩尔级）、动态范围有限、硬件投资大



数据分析和解释

代谢组学常用数据分析方法：

1. 单变量分析

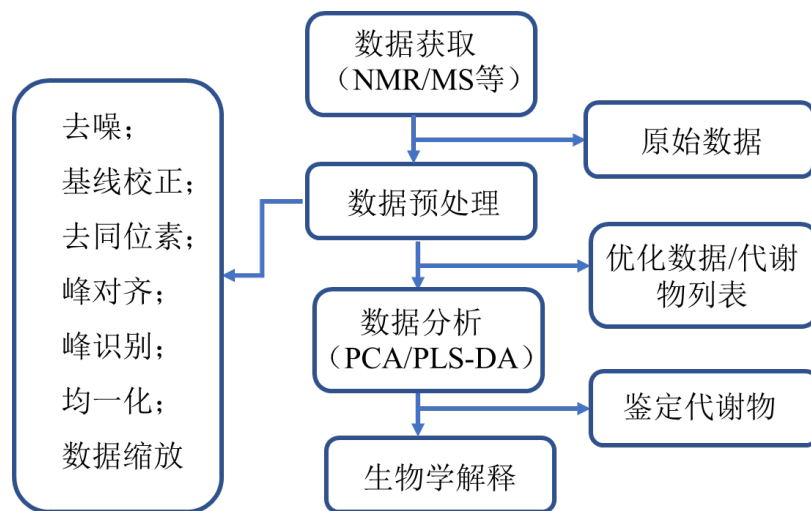
➤ **差异倍数分析(Fold change, FC)**: 实验组与对照组的含量比值

➤ **显著性检验(P值)**: 分析某一代谢物在实验组和正常组之间差异是否具有统计学意义；一般需要进行假阳性校正

2. 多变量统计分析

➤ **无监督分析法**（不分组）：主要为主成分分析法（**PCA**），观测数据的分组，趋势以及离群；适合多组样本的分析

➤ **有监督分析法**（标记分组）：主要为偏最小二乘法（**PLS-DA**），可以放大组间差异；识别潜在的生物标志物；主要用于两组样本的分析



03

代谢组学在药物研究中的应用

代谢组学药物研究相关应用

研究药物的作用机制

非靶向代谢组学
靶向代谢组学

评价药物的安全性

评价药物的有效性



分析药物相互作用关系

药物或毒物对靶器官的作用

药物临床试验中药效监测

非靶向代谢组学在中药研究中的应用

- 中药尤其是中药复方物质基础复杂，并且通过多组分协同、多靶点发挥整体药效作用，这种复杂性给中医药现代化带来很多困难。
- 非靶向代谢组学可以监测生物体受外界刺激后产生的整体代谢物的变化，契合中医药治疗的整体观，为中医药现代化研究提供了很好的发展方向。

本次以冬青科岭南道地中药**毛冬青**和**救必应**为例，讲解**非靶向代谢组学**在探索药物作用机制方面的应用

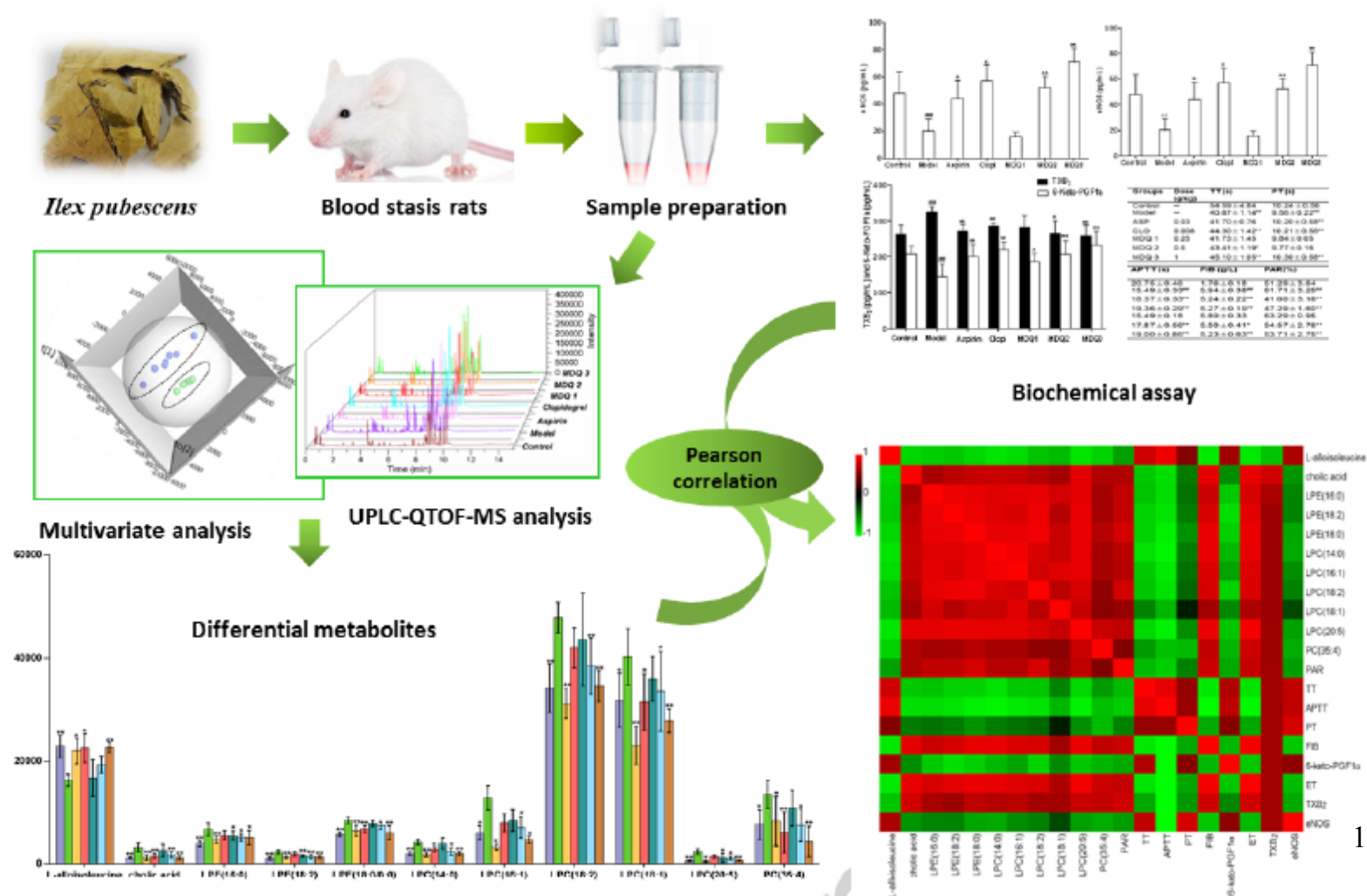


毛冬青的研究背景

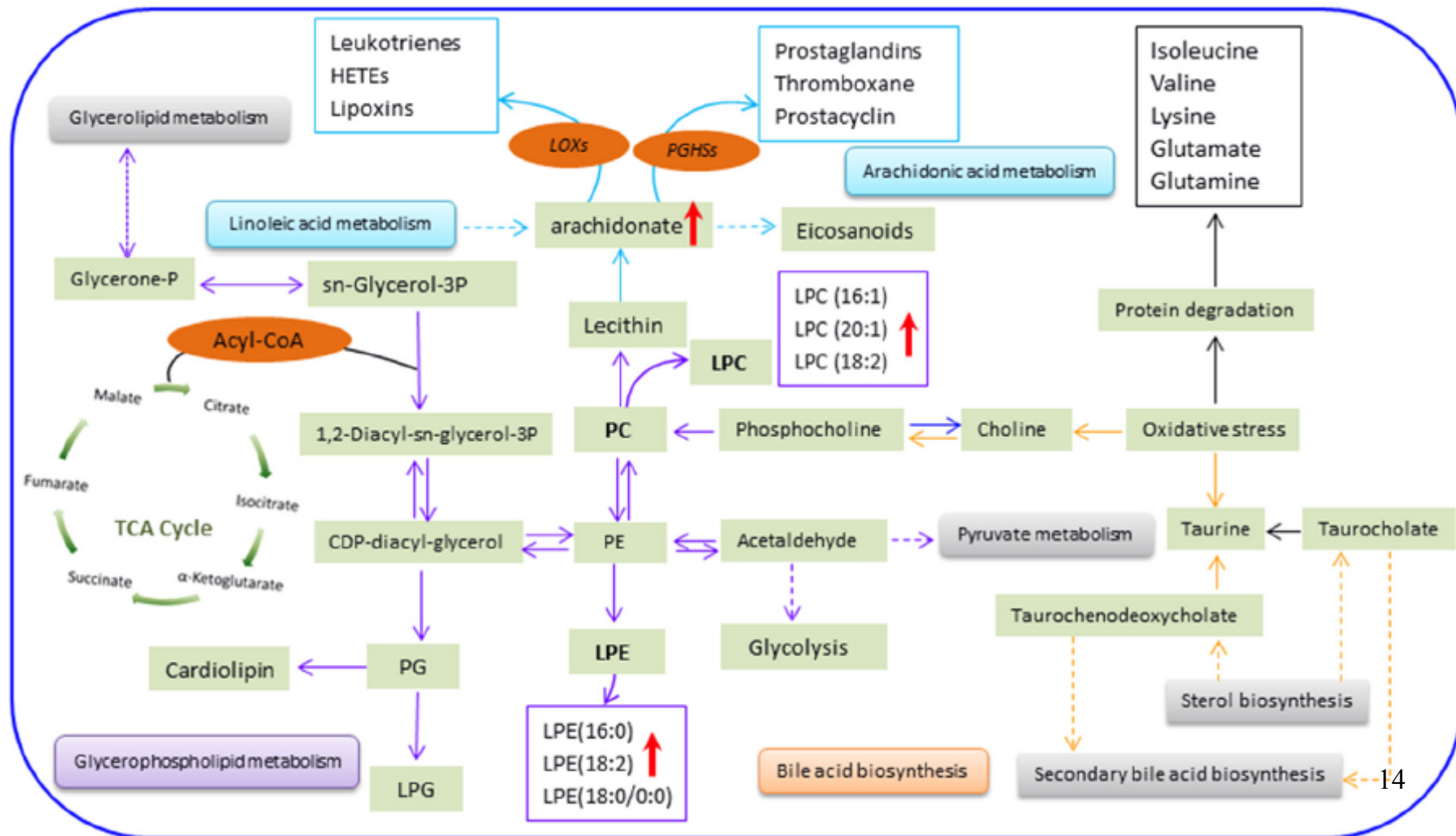
- 毛冬青为冬青科 (Aquifoliaceae) 冬青属 (Ilex L.) 植物毛冬青 (*Ilex Pubescens* Hook. et Arn) 的根，具有活血通脉、消肿止痛、清热解毒的功效，是我国南方常用中药材。目前已有多种单方制剂（毛冬青片、毛冬青胶囊、毛冬青注射液）和复方制剂在临床上广泛使用。
- 毛冬青临床上主要用于冠心病、血栓闭塞性脉管炎等心血管疾病的治疗，疗效确切，安全可靠。
- 研究表明毛冬青具有确切的抗血栓活性，然而其具体的作用机制有待进一步研究。



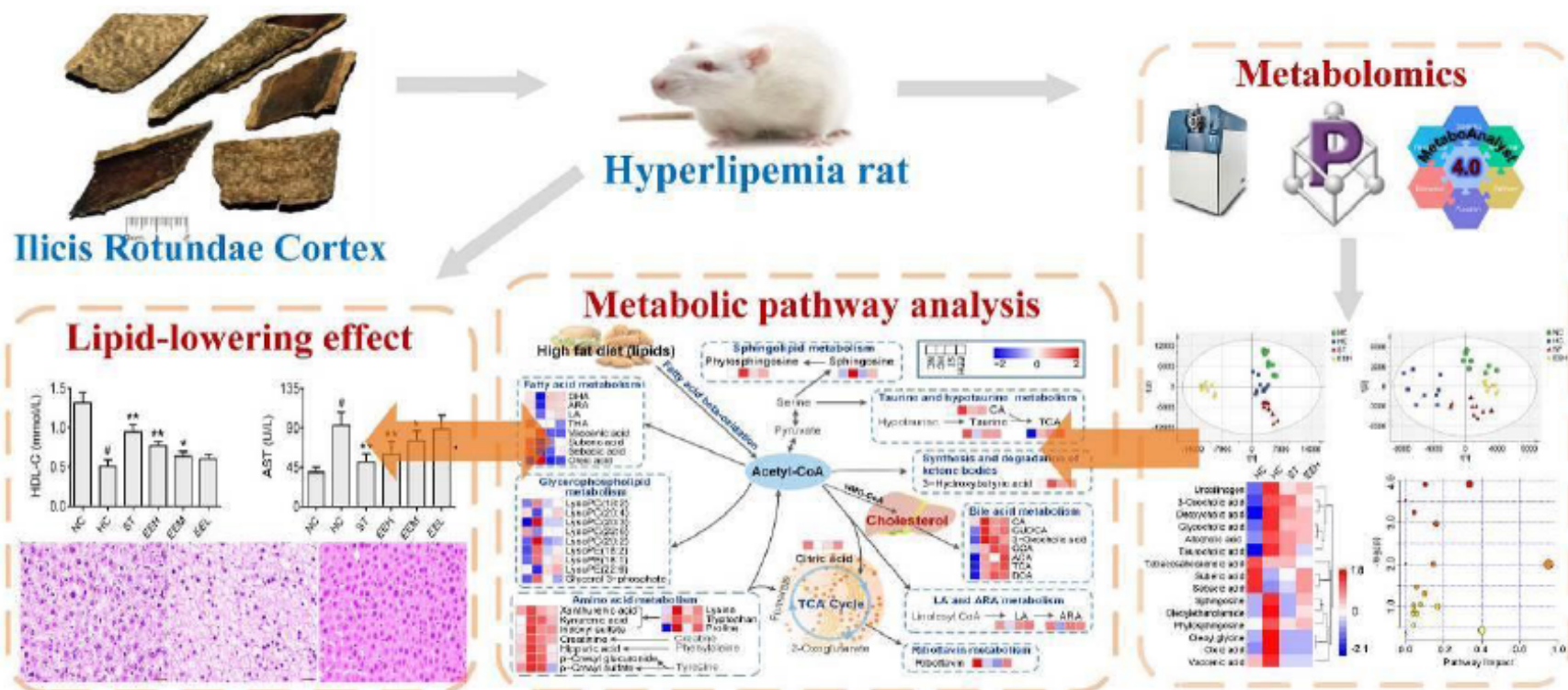
基于代谢组学探讨毛冬青治疗血瘀的作用机制



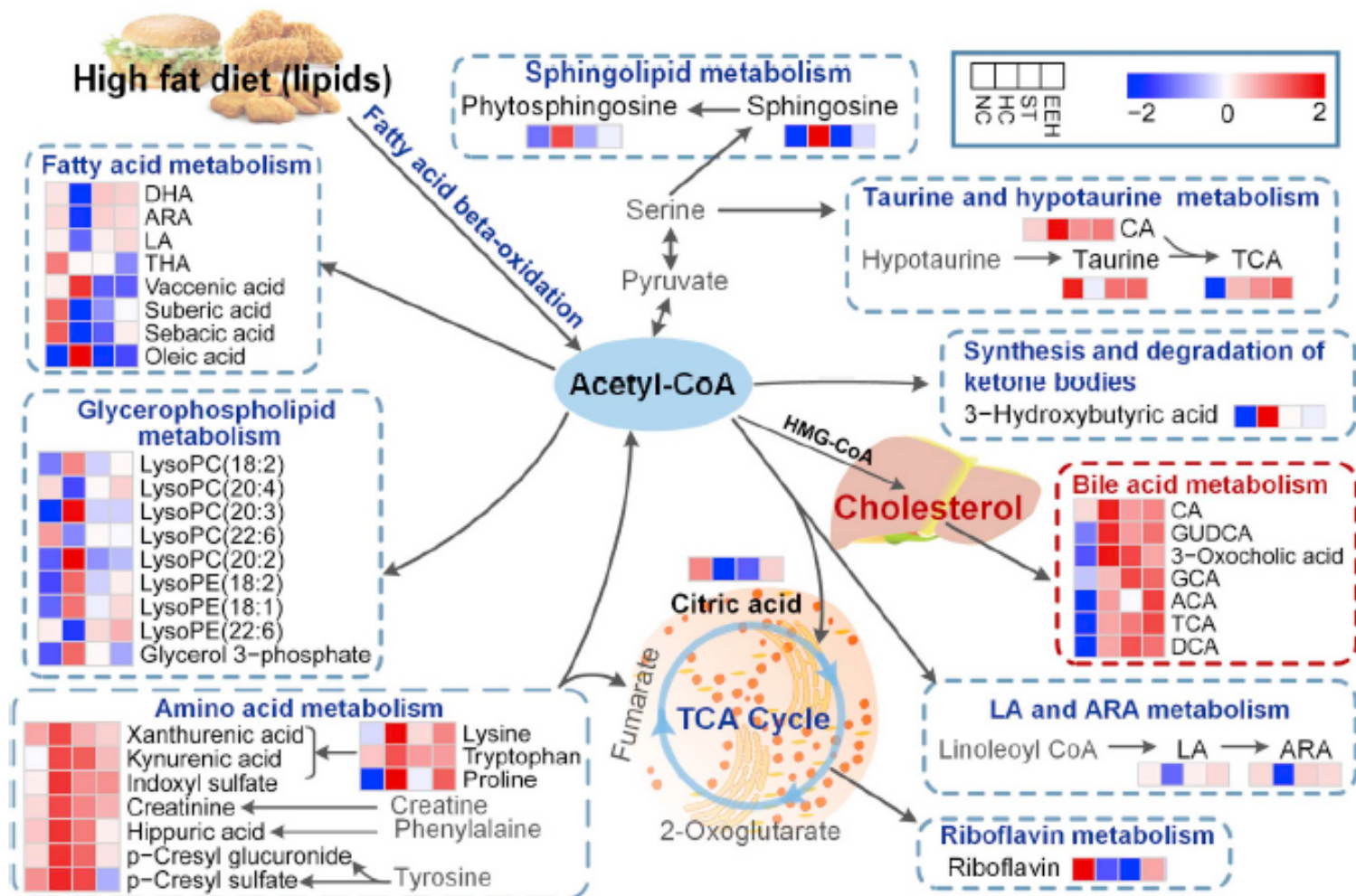
毛冬青抗血瘀的代谢网络图



基于代谢组学探讨救必应的降血脂机制



救必应降血脂的代谢网络图



靶向与非靶向代谢组学

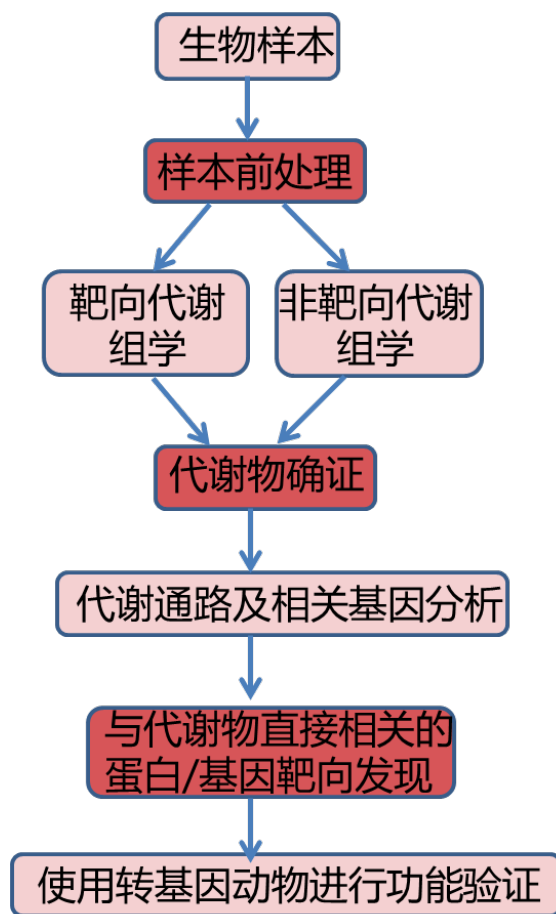
以心血管潜在治疗靶点黄素单加氧酶 (FMO3) 为例：

➤ **非靶向代谢组学**发现心血管患者的血浆样本中氧化三甲胺 (TMAO) 明显升高

➤ **靶向代谢组学**进一步确证了在心血管患者体内含有较高的TMAO

➤ **与代谢物相关的蛋白靶向发现**：查阅文献和数据库，发现TMAO来源于食物中的胆碱类物质，并在肠道菌群的胆碱-三甲胺裂解酶的作用下生成三甲胺 (TMA)；TMA在肝脏经FMO3可代谢生成TMAO。

➤ **功能验证**：采用FMO3过表达转基因小鼠和反义寡核苷酸技术沉默FMO3表达的小鼠验证FMO3对TMAO的调控作用。



代谢组学研究的挑战

代谢物的覆盖有限

01

1. 仪器平台具有局限性
2. 代谢物理化性质差异大
3. 部分代谢物含量较低

代谢物结构鉴定困难

03

1. 样本的复杂性及仪器的局限性导致代谢物结构信息较少
2. 须通过自建数据库或标准品进行鉴定

无法实现高通量

面对临床大样本无法保证样品和仪器的稳定性，从而实现高通量

02

数据分析困难

1. 数据分析专业性强
2. 需要选择合适的处理方法

04

数据重复性差

1. 干扰代谢物组成的变化因素多
2. 实验设计是否严格
3. 实验对照是否和

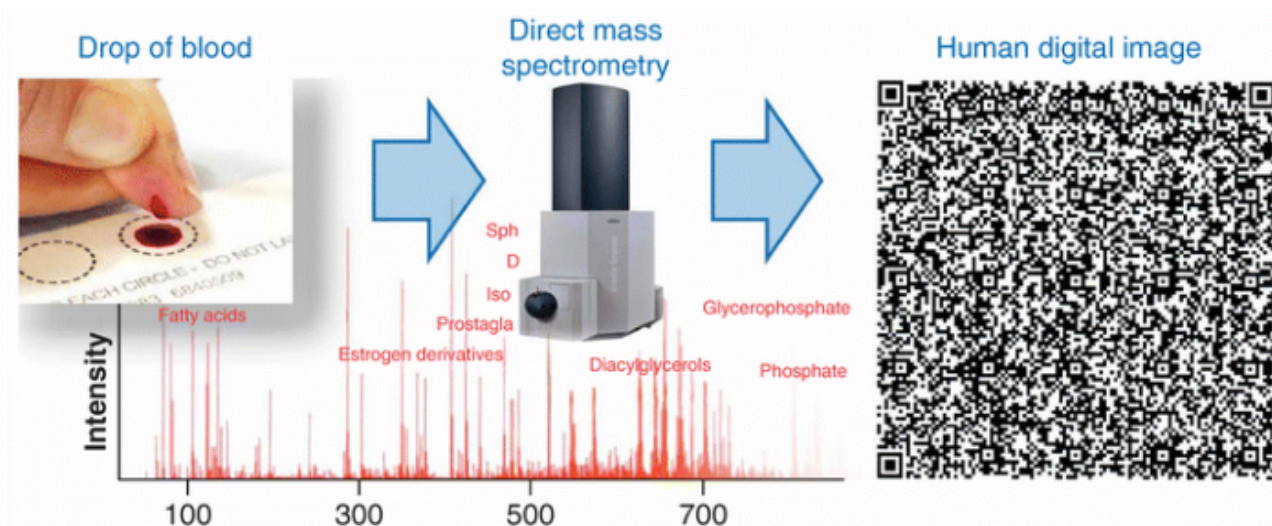
06

已知的代谢网络具有局限性

目前对代谢物及代谢表型的变化均具有一定的局限性

展望

代谢组学正处于快速发展的阶段。高通量、高分辨率的分析技术，与生物信息学相整合，为生物代谢层面的研究提供了独特视角。代谢组学必将在药物开发、临床诊断和预防发挥越来越大的作用。相信通过我们的努力目标将越来越接近。





谢谢