专家约稿

基于质谱技术的胆汁酸代谢组学在肝胆疾病中的应用

金鑫蕊，古秀娟，伍 煜，田 刚，刘靳波
西南医科大学附属医院 医学检验部（泸州 646000）

【摘 要】胆汁酸（bile acid）是肝脏胆固醇代谢的主要终产物，最近已被证明是控制脂质代谢、能量消耗和葡萄糖稳态的重要信号分子。胆汁酸稳态和胆汁酸介导的信号通路的改变可能影响肝脏代谢稳态，并导致肝胆疾病的发生。质谱（mass spectrometry，MS）检测技术的进步，结合多变量统计方法，为肝胆疾病的早期诊断、靶向治疗和预后提供了一种很有前景的方法。本文首先简要介绍基于质谱的胆汁酸代谢组学技术和数据集分析方法，然后重点综述在常见的几种肝胆疾病中，基于该技术发现的可能用于早期诊断和治疗的特异性代谢标志物，旨在为实现肝胆疾病精准诊疗提供新的理论依据。

【关键词】质谱 胆汁酸 代谢组学 肝胆疾病
【中图分类号】R575 文献标志码 A DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.05.010

Application of bile acid metabolomics based on mass spectrometry technology in hepatobiliary diseases

JIN Xin-rui，GU Xiu-juan，WU Yu，TIAN Gang，LIU Jin-bo
Department of Medical Laboratory，the Affiliated Hospital of Southwest Medical University，Luzhou 646000，China

【Abstract】 Bile acids，the main end-products of cholesterol metabolism in the liver，have recently been demonstrated as important signaling molecules that regulate lipid metabolism，energy expenditure and glucose homeostasis. Alterations in bile acid homeostasis and bile acid-mediated signaling pathways may affect hepatic metabolic homeostasis and cause the onset of hepatobiliary diseases. Advanced mass spectrometry，in combination with multivariate statistical methods，provides a promising approach to early diagnosis，targeted therapy，and prognosis evaluation of hepatobiliary diseases. This article briefly introduces mass spectrometry-based bile acid metabolomics and dataset analysis methods，and focuses on specific metabolic markers found by this technique that may be used for early diagnosis and treatment in several common hepatobiliary diseases，aiming to provide a new theoretical basis for precise care of hepatobiliary diseases.

【Key words】 Mass spectrometry Bile acid Metabolomics Hepatobiliary diseases

胆汁酸是肝脏中胆固醇分解代谢的最终产物，作为胆汁的活性成分从肝脏分泌到肠腔中，对膳食脂肪、药物和脂溶性维生素在肠道中的乳化以及随后的吸收和运输起着重要作用[1]。此外，胆汁酸可以作为信号分子和代谢调节剂，通过激活核受体法尼基衍生物X受体（farnesoid X receptor，FXR）和G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor，TGR5），以调节宿主脂质、葡萄糖和胆固醇稳态[2-4]。作为人体内源性的代谢物，胆汁酸种类繁多，由于其侧链的结构、立体化学性质以及羟基的数量和位置等不同，表

基金项目：四川省科技计划项目（2019YFS0038）；四川省国际科技创新合作/港澳台科技创新合作项目（2019YFH0010）；四川省科技厅项目-科技成果转移转化引导计划（2019YFH0010）
第一作者简介：金鑫蕊，硕士。
通信作者：刘靳波，教授，博士。E-mail:liulab2019@163.com

现出多样化甚至相反的生化和生理特性[5]。例如,胆酸(cholic acid,CA)促进肠道胆固醇吸附,而鹅去氧胆酸(chenodexycholic acid,CDCA)抑制肠道胆固醇吸附[6];石胆酸(lithocholic acid,LCA)和去氧胆酸(deoxycholic acid,DCA)被认为是潜在的致癌因子,而熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid,UDCA)具有一定的抑制癌症作用[7]。不同种类的胆汁酸对疾病的作用差异较大,而目前临床上仅通过检测人血清总胆汁酸水平来诊断相关疾病,由于其灵敏度和特异性较差容易造成漏诊、误诊[8]。因此,通过全面、准确的监测不同生物样品中各种类型胆汁酸含量,有助于探索疾病诊疗和预后的新策略。

代谢组学是一个新兴的组学技术领域,可以揭示外源性刺激或生物系统基因突变后体液或组织中小分子代谢物的整体变化,用于疾病的早期诊断和治疗监测[9]。随着分析仪器的快速发展,基于质谱(mass spectrometry,MS)检测技术的胆汁酸代谢组学分析能够完全、准确地监测其类型和内容,使得胆汁酸代谢组学在肝胆疾病研究中得到广泛应用[10]。因此,本文将重点综述近年来基于质谱技术的胆汁酸代谢组学分析以及其在探索肝胆疾病分子标志物中的研究进展,为常见肝胆疾病诊断、治疗提供新思路。

1　质谱技术

MS技术具有特异性强、分辨率高、灵敏度高等优点,对于生物体液或组织样本,在一次检测分析中,能同时覆盖成百上千种小分子代谢物特征[11]。其鉴定手段主要基于将样品转化为运动的气态离子后,各种带电离子将按照各自特定的质荷比(m/z)进行分离,然后在施加电场或磁场的高真空质量分析器中形成各自不同的运动轨迹,并通过数据记录和转换产生最终的质谱图[12]。质谱仪一般由进样系统、离子源、质量分析仪、离子检测器和数据处理系统五个部分组成(图1)。目前,最常见的离子源是电喷雾离子化(electrospray ionization,ESI)和基质辅助激光解吸离子化(Matrix Assisted Laser Desorption Ionization,MALDI)离子源,前者的电离是通过在大气压下对液滴施加高电压来发生的,通常与三重四级杆、四极杆或离子阱质量分析器耦合;而MALDI是通过脉冲激光束使分子升华而发生电离的,常与飞行时间质谱耦合。基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry,MALDI-TOF-MS)用于识别大型生物分子,如蛋白质、肽、核酸和聚合物[13]。然而,由于生物样品成分太过复杂,基于MS的代谢组学研究通常需要结合互补分离技术使用,如气相色谱(Gas chromatography,GC)或液相色谱(Liquid chromatography,LC)。ESI-MS与色谱联用的分析平台已证明在胆汁酸代谢组学中是有效的,可用于相对复杂样品的分析[14]。

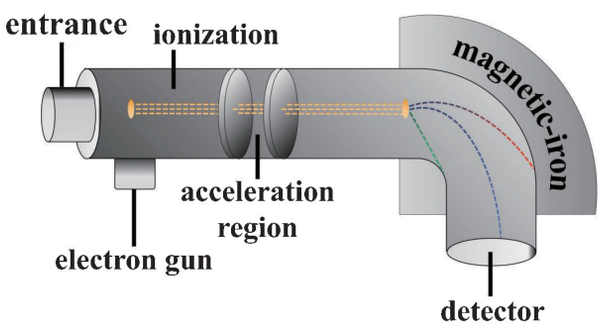


图1　MS的示意图

2　代谢组学分析方法

由于代谢组学研究通常包含数百到数千个变量,多元统计方法被用于减少和可视化复杂的数据集,如主成分分析(PCA)、部分最小二乘法判别分析(PLS-DA)、正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)和二元逻辑回归。PCA是一种无监督的统计方法,它降低了高维数据的维度,根据代谢物数据集模式在主成分图上(PC)可视化样本分布和分组,因此被大多数代谢组学研究作为数据分析的第一步[15]。但PCA只有当组内变异远远小于组间变异时才显示组分离,因此需要进一步使用PLS-DA、OPLS-DA等监督方法来增强分类性能[16-17]。然而,由于分析的代谢物数量通常远大于样本量,监督模型可能会过度拟合数据信息,需要通过内部交叉验证和排列方法进行验证。这种过拟合问题可以通过删除无用信息来避免,即通过选择与类别成员最相关的变量或制定更好的患者分层策略。此外,逻辑回归是另一种广泛使用的基于逻辑函数的回归分析方法,在生物医学问题中也被广泛应用于预测和分类[18]。

3　基于质谱技术的胆汁酸代谢组学在肝胆疾病中的应用

肝、胆囊和肠共同参与维持人体胆汁酸平衡,在

正常状态下只有少量胆汁酸进入血液循环。肝脏或胆道疾病可引起胆汁酸的代谢紊乱，导致血清胆汁酸的成分和含量发生显著变化[19-20]。目前，许多学者利用质谱技术对生物样品中的胆汁酸代谢特征进行了相关实验研究，为肝胆疾病的诊断提供了新方法。

3.1 在妊娠期肝内胆汁淤积症中的应用

妊娠期肝内胆汁淤积症（intrahepatic cholestasis of pregnancy，ICP）孕妇具有独特的血清胆汁酸代谢特征，HPLC-MS结果显示在未经治疗的女性中，CA是主要的胆汁酸（51%），并且UDCA浓度< 0.5%，而UDCA占治疗后血清胆汁酸的60%，CA降至< 20%[21]。UDCA作为目前治疗ICP的一线药物，能显著减轻患者瘙痒症状，改善肝功能指标，同时降低不良的母婴结局发生率[22]。CA已被证明可以诱导子宫肌层催产素受体的表达，并在注入绵羊体内时可诱导早产[23]。此外，在啮齿类动物和人类胎心体外模型的培养基中添加CA可导致心律失常，这可能是导致胎儿致命的心律失常的原因[24-26]。因此，ICP与胎儿并发症之间的关联增加了对胆汁酸浓度监测的关注。例如，通过超高效液相色谱-三重四级杆-飞行时间质谱（UPLC -TripleTOF -MS/MS）方法对50例正常孕妇、51例ICP孕妇、14例早期ICP孕妇和21例妊娠肝功能紊乱孕妇血清中的56种胆汁酸成分进行分析，发现早期ICP孕妇的胆汁酸浓度与正常妊娠孕妇相比，牛磺胆酸（taurocholic acid，TCA）、甘氨胆酸（glycocholic acid，GCA）、甘氨结合型三羟基胆汁酸-3（Gtri-3）、甘氨结合型三羟基胆汁酸-5（Gtri-5）显著升高；采用PLS-DA建立的联合诊断模型对ICP的早期诊断具有较高效能，灵敏度为85.7%，特异度为95.2%，AUC为0.966[27]。Zhu等[28]通过LC-MS方法分析了290例妊娠中期（12～28周）和492例妊娠晚期（29～40周）ICP患者的14种胆汁酸浓度，发现总胆汁酸浓度保持稳定，但胆汁酸个体变化不同；未结合的胆汁酸（CA，CDCA、LCA、DCA）在28周前占主导地位，而结合胆汁酸浓度在31周之后增加；胎龄28～31周是胆汁酸代谢的显著变化期。赵等[8]发现ICP患者血清中牛磺脱氧胆酸（taurogoose deoxycholic acid，TDCA）浓度是妊娠期内高胆汁酸血症（hyperbilirubinemia during pregnancy，AHP）孕妇的2倍，AHP孕妇的DCA和甘氨脱氧胆酸（glycodeoxycholic acid，GDCA）浓度分别较ICP孕妇高出2.72倍和3.22倍，以上三种胆汁酸可作为AHP与ICP鉴别诊断的潜在生物标记物。

除了血清，尿液中胆汁酸代谢谱也可用于ICP的鉴别。尿液中70%～80%的胆汁酸通过硫酸化结合，硫酸化是胆汁酸排泄的重要代谢途径[29]。OPLS-DA结果显示七种硫酸化胆汁酸包括硫酸化二羟基甘氨酸胆汁酸（di-GBA-S）、甘氨酸胆酸-3-硫酸盐（GCA-3S）、硫酸化二羟基牛磺酸胆汁酸（di-TBA-S-3、di-TBA-S-2）、牛磺酸胆酸-3-硫酸盐（TCA-3S）、牛磺石胆酸-3-硫酸盐（TLCA-3S）和胆酸-3-硫酸盐（CA-3S）。在投影（VIP）值中变量重要性大于1，可能是区分ICP孕妇和正常孕妇的潜在生物标志物[30]。在另外一项研究中，Chen等[12]开发了一种基于UPLC-QTOF-MS平台的伪靶向方法，用于测定随机尿液靶向和非靶向胆汁酸代谢谱，结果显示mono-S、Gtri-S-2联合TLCA-S是AHP和ICP鉴别诊断的潜在组合生物标志物（AUC为0.990）。

3.2 在非酒精性脂肪性肝病中的应用

非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）是一种慢性进行性肝病，涵盖一系列肝损伤，包括脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）、纤维化和肝硬化[31]。NAFLD中肝脏胆汁酸代谢和转运蛋白的变化可能会改变主要的胆汁酸种类，从而影响餐后胆汁酸依赖性信号传导和调节肝脏炎症级联反应[32-34]。通过对NAFLD患者胆汁酸种类进行检测，发现粪便中排出的次级胆汁酸减少，血清中甘氨酸和牛磺酸结合的胆汁酸增加[35]。近期有研究[28]采用稳定同位素稀释的LC/MS/MS靶向代谢组学方法来探索胆汁酸多组分与NAFLD组织病理学指标（肝细胞纤维化、晚期脂肪变性、气球样变和炎症）的关联，以及它们与NAFLD和NASH相关遗传变异的关联。结果显示，血浆次级胆汁酸7-Keto-DCA和7-Keto-LCA的剂量水平与气球样变和NASH相关，而初级胆汁酸的水平与炎症和纤维化相关。几个NAFLD/NASH位点的基因变异与7-酮和甘氨酸结合形式的胆汁酸水平升高相关，而TRIB1位点的NAFLD风险等位基因表现出血浆GCA和糖醛脱氧胆酸（GUDCA）水平升高的强烈趋势。此外，Caussy等[36]也报道了NAFLD和NASH患者的血清胆汁酸成分随着肝纤维化阶段（F0-F4）的演变而显著变化。一般来说，更疏水的胆汁酸种类（如未结合的次级胆汁酸）具有更大的细胞毒性作用[37]。通过采用LC-MS方法分别检测在空腹条件下和标准化餐后的15名健康志愿者和7名NASH患者的30种血清胆汁酸和16种尿胆汁酸代谢变化，结果显示NASH患者的空腹和餐后胆汁酸谱表现出更大的变异性，其接触疏水和细胞毒性更

强的次级胆汁酸几率更高,所以胆汁酸暴露量的增加可能与肝损伤以及NAFLD和NASH的发病机制有关[38]。

此外,中药研究者们也从胆汁酸代谢组学分析的角度出发,将其应用于中药疗效的评价。例如,采用UPLC-MS/MS检测非酒精性脂肪性肝炎相关肝细胞癌(NASH-HCC)小鼠模型中多种胆汁酸代谢产物含量,发现白藜芦醇(RSV)干预后DCA、GCA、TCA、牛磺β鼠胆酸(TβMCA)、牛磺鹅去氧胆酸(TCDCA)、CDCA、CA、TLCA等多种致癌胆汁酸组分水平显著下降,模型小鼠肝癌早期脂肪变、炎症损伤及纤维化程度明显改善。RSV调控胆汁酸代谢谱,激活胆汁酸受体,促进胆汁酸在肝内的排泄,从而减少HCC发病率[39]。Han等[40]研究了龙胆苦苷(GPS)对小鼠血液、肝脏、尿液中73种小分子物质和84种蛋白质代谢情况的影响,从而探讨其对萘基硫氰酸酯(ANIT)诱导胆汁淤积性肝损伤的作用和机制。结果发现,与对照组相比,TCA、GCA、TCDCA和甘氨鹅去氧胆酸(GCDCA)在ANIT组中显著上调,但GPS可以显著降低血清、尿液和肝脏中这些代谢物的水平,并减轻肝损伤。

3.3 在肝细胞癌中的应用

肝细胞癌(hepatocellur carcinoma,HCC)是最常见的原发性肝癌,占这类恶性肿瘤的80%~90%[41]。研究发现CDCA、DCA、LCA等胆汁酸成分可对肝星状细胞(HSCs)内NLRP3炎性小体的活性产生双向调节,从而影响HCC形成[42]。近期研究[43]也发现DCA可导致LX2的细胞衰老,通过G0/1期的细胞周期阻断导致细胞生长抑制,并伴有DNA损伤和细胞周期停滞。衰老HSCs分泌的与衰老相关的分泌表型因子(SASP)积极诱导细胞迁移和HCC细胞入侵,而TGFβ或IL8的信号阻断显著抑制了HCC细胞的迁移和入侵,这表明对TGFβ和IL8的干预可能成为一种新的治疗策略。此外,王等[44]应用UPLC-QTOF-MS/MS技术对50例肝硬化(liver cirrhosis,LC)患者和50例HCC患者的血清进行了代谢组学研究,鉴定出了19种胆汁酸相关代谢物,其中变化最显著的是GCA,在RPLC-POS、RPLC-NEG和HILIC-NEG 3种检测模式下均检测出变化且变化倍数一致,VIP值分别为8.0,16.0和33.0。另外2个差异显著的胆汁酸代谢物2-脱氧栗甾酮和脱氧胆酸甘氨酸偶联物,VIP值均为8.9。VIP值越大,表示对LC和HCC区分的贡献值越大,所以这3个代谢物可以作为区分HCC和LC患者的潜在标志物。张等[45]应用LC-MS技术对24例HCC、15例LC、6例慢性乙肝(HBV)患者及12例健康对照者(HC)血浆胆汁酸组分进行了比较研究,结果显示HCC组中CA、CDCA、TDCA、LCA、GCDCA及GDCA的浓度明显高于HBV-LC组与HC组,其中LCA浓度与HCC进展呈正相关,有可能成为HCC发生进展的评价指标。此外,采用非靶向代谢组学方法检测262例HCC患者、76例LC患者和74例HBV患者的血清,结果显示由TCA、溶血磷乙醇胺和溶血磷酰胆碱组成的联合标记物对鉴别小肝肿瘤(直径小于2cm的单独结节)有效,敏感性为80.5%,特异性为80.1%。而且,它们对鉴别HCC和慢性肝病患者也有效,可获得87.5%的敏感性和72.3%的特异性,研究结果为这些代谢物被用作HCC和慢性肝病分类的标记物提供了初步证据[46]。

3.4 在胆道系统疾病中的应用

原发性硬化性胆管炎(Primary sclerosing cholangitis,PSC)是一种慢性胆汁淤积性肝病,其特征是肝内和肝外胆管的持续炎症、破坏和纤维化。目前,PSC与原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis,PBC)的鉴别诊断有时由于临床、血清学、组织学和放射学发现重叠而更加复杂。Bell等[47]使用UHPLC-MS-MS-MS、UHPLC-MS-MS、GC-MS三个独立质谱平台检测了18例PBC患者、21例PSC患者和10例健康对照者的血清代谢物,并识别可能区分这两种胆汁淤积性疾病的代谢物。在PBC和PSC组中都观察到未结合、结合和硫酸化胆汁酸的升高,而来自肠道微生物继发性胆汁酸有微小变化;其中有一项特别有趣的发现,PBC患者与PSC患者相比,血清氢酸盐明显升高,这是一种不寻常的由CDCA合成的三羟基胆汁酸。这种变化与Trottier等[48]的研究结果基本一致,证明PBC和PSC的病理学特点是主要影响原发性胆汁酸。此外,研究发现氢酸盐在患有拜勒病的成人[49]和儿童[50]的尿液中升高,因此可作为胆汁淤积和肝脏将胆汁酸代谢为其分泌形式能力的生物标志物。

目前将胆管癌(cholangiocarcinoma,CCA)与良性胆道疾病(benign biliary disease,BBD)区分开来是一个挑战。Song等[51]分析了与CCA细胞系中CCA发育相关的胆汁酸受体的基因表达,发现在用GCA处理的CCA细胞中,TGR5和蛋白苷1-磷酸受体2(S1PR2)的基因表达比对照组(不用胆汁酸处理)分别高出8.6倍和3.4倍。在TCDCA处理的细胞中,TGR5和S1PR2的基因表达与对照组并无显著差异,说明GCA和TCDCA可作为CCA的表型特异性生物

标志物。其他研究小组报告显示，CCA患者中CA和CDCA的比例高于BBD或HCC患者[33]。利用UPLC-MS/MS测量329名受试者包括BBD、CCA、胆囊癌（gallbladder carcinoma，GC）患者、HCC患者和健康受试者血浆中15种胆汁酸浓度，发现由CDCA和TCDCA组成的联合标志物分别对CCA与BBD、CCA与HC显示出较高的诊断性能，具有比糖类抗原19-9（CA 199）更高的AUC、敏感性和特异性[52]。

关于药物疗效评价方面，考来维仑增加了硬化性胆管炎Mdr2-/-小鼠模型中粪便胆汁酸的排泄，可以逆转胆汁性肝和胆管损伤，肝和胆汁中的胆汁酸组分更多地显示出向亲水性次级胆汁酸转化[53]。此外，采用LC-MS方法对13例健康对照者，292例胆囊结石和25例非肿瘤息肉患者血浆中14种代谢物进行比较，发现在胆囊疾病组（gallbladder disease，GBD）中UDCA、尿脱氧胆酸（TUDCA）、糖苷脱氧胆酸（GUDCA）、TCDCA和GCDCA显著降低，UDCA与白细胞计数和中性粒细胞百分比呈负相关。GBD患者血液中白细胞数量的异常增加，尤其是中性粒细胞的积累，提示诱导的炎症损伤可能导致炎症性胆囊息肉。UDCA是治疗GBD很有吸引力的候选药物，因为它可能会影响肠道微生物群落结构[54]。

4 结语

众所周知，胆汁酸是重要的信号分子，在调节脂质、葡萄糖和能量代谢方面起着重要作用。在肝胆疾病患者中，肝脏合成、代谢和清除以及肠道吸收的紊乱会影响胆汁酸在不同部位（血浆、肝脏、胆囊、尿液和粪便）中的浓度和分布。近年来，随着质谱技术和软件算法的发展，质谱与各种分离技术结合寻找肝胆疾病生物标志物的研究层出不穷。目前，质谱分析广泛应用于ICP、HCC和PSC等肝胆疾病的胆汁酸代谢组学研究，可分析多种类型的组织样本，其研究成果为常见肝胆疾病的精准诊疗提供新的理论依据，将成为今后研究的热点。

参 考 文 献

[1] Li T, Chiang JYL. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy[J]. Pharmacol Rev, 2014, 66(4): 948-983.

[2] Wang H, Chen J, Hollister K, *et al*. Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR[J]. Mol Cell, 1999, 3(5): 543-553.

[3] Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, *et al*. Identification of a nuclear receptor for bile acids[J]. Science, 1999, 284(5418): 1362-1365.

[4] Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, *et al*. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor[J]. Science, 1999, 284(5418): 1365-1368.

[5] Wiemuth D, Sahin H, Lefèvre CMT, *et al*. Strong activation of bile acid-sensitive ion channel (BASIC) by ursodeoxycholic acid[J]. Channels (Austin), 2013, 7(1): 38-42.

[6] Valanejad L, Nadolny C, Shiffka S, *et al*. Differential feedback regulation of Δ4-3-oxosteroid 5β-reductase expression by bile acids[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170960.

[7] Hill MJ. Bile flow and colon cancer[J]. Mutat Res, 1990, 238(3): 313-320.

[8] 赵雪晴，陈辰，陈亚军. 测定15种胆汁酸亚型在妊娠期胆汁淤积症与高胆汁酸血症的鉴别诊断[J]. 现代妇产科进展，2019，28(12)：917-919.

[9] Kusonmano K, Vongsangnak W, Chumnanpuen P. Informatics for metabolomics[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 939: 91-115.

[10] 李水军，刘罡一，印其友，等. 液相色谱-串联质谱法测定血清中15种胆汁酸[J]. 分析测试学报，2007，26(3)：315-318，322.

[11] Park YH, Lee K, Soltow QA, *et al*. High-performance metabolic profiling of plasma from seven mammalian species for simultaneous environmental chemical surveillance and bioeffect monitoring[J]. Toxicology, 2012, 295(1-3): 47-55.

[12] Chen GL, Fan MX, Liu Y, *et al*. Advances in MS based strategies for probing ligand-target interactions: focus on soft ionization mass spectrometric techniques[J]. Front Chem, 2019, 7: 703.

[13] Genangeli MC, Heijens AMM, Rustichelli A, *et al*. MALDI-Mass spectrometry imaging to investigate lipid and bile acid modifications caused by lentil extract used as a potential hypocholesterolemic treatment[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2019, 30(10): 2041-2050.

[14] 俞黎铭，施新颜，陈益明，等. 高效液相色谱串联质谱法检测妊娠期肝内胆汁淤积症7种胆汁酸及其临床意义[J]. 中华全科医学，2020，18(7)：1153-1156，1199.

[15] Ito M, Shimizu K, Honda H. Searching for high-binding peptides to bile acid for inhibition of intestinal cholesterol absorption using principal component analysis[J]. J Biosci Bioeng, 2019, 127(3): 366-371.

[16] Wang L, Ye QY, Zhu J, *et al*. Non-targeted metabolomics of intestinal flora in seborrheic patients based on ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-QTOF-

MS) techniques[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(4): 4354-4368.

[17] Shao Y, Chen SY, Li H, *et al*. Maternal bile acid profile and subtype analysis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 259.

[18] Thomas CE, Luu HN, Wang RW, *et al*. Association between pre-diagnostic serum bile acids and hepatocellular carcinoma: the Singapore Chinese health study[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2648.

[19] Osuga T, Mitamura K, Mashige F, *et al*. Evaluation of fluorimetrically estimated serum bile acid in liver disease [J]. Clin Chim Acta, 1977, 75(1): 81-90.

[20] Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1986, 65(1): 23-26.

[21] Manna LB, Ovadia C, Lövgren-Sandblom A, *et al*. Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study[J]. BJOG, 2019, 126(13): 1633-1640.

[22] 段楚瑶, 陈庆山, 汪黎明, 等. 熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 864-867.

[23] Germain AM, Kato S, Carvajal JA, *et al*. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(2): 577-582.

[24] Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, *et al*. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis[J]. Clin Sci (Lond), 2001, 100(4): 363-369.

[25] Miragoli M, Kadir SHSA, Sheppard MN, *et al*. A protective antiarrhythmic role of ursodeoxycholic acid in an *in vitro* rat model of the cholestatic fetal heart[J]. Hepatology, 2011, 54(4): 1282-1292.

[26] Schultz F, Hasan A, Alvarez-Laviada A, *et al*. The protective effect of ursodeoxycholic acid in an *in vitro* model of the human fetal heart occurs via targeting cardiac fibroblasts[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2016, 120 (1-3): 149-163.

[27] 何一帆, 邵勇, 胥飚, 等. 血清胆汁酸代谢轮廓分析用于妊娠期肝内胆汁淤积症的早期诊断[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(11): 1458-1463.

[28] Zhu B, Yin PY, Ma ZX, *et al*. Characteristics of bile acids metabolism profile in the second and third trimesters of normal pregnancy[J]. Metabolism, 2019, 95: 77-83.

[29] Alnouti Y. Bile acid sulfation: a pathway of bile acid elimination and detoxification[J]. Toxicol Sci, 2009, 108(2): 225-246.

[30] Li YC, Zhang XQ, Chen JB, *et al*. Targeted metabolomics of sulfated bile acids in urine for the diagnosis and grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Genes Dis, 2018, 5(4): 358-366.

[31] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *et al*. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association [J]. Hepatology, 2012, 55(6): 2005-2023.

[32] Hardwick RN, Fisher CD, Canet MJ, *et al*. Variations in ATP-binding cassette transporter regulation during the progression of human nonalcoholic fatty liver disease[J]. Drug Metab Dispos, 2011, 39(12): 2395-2402.

[33] Xu XF, Cheng SB, Ding CF, *et al*. Identification of bile biomarkers of biliary tract cancer through a liquid chromatography/mass spectrometry-based metabolomic method [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3): 2191-2198.

[34] Jia XF, Naito H, Yetti H, *et al*. Dysregulated bile acid synthesis, metabolism and excretion in a high fat-cholesterol diet-induced fibrotic steatohepatitis in rats[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(8): 2212-2222.

[35] Kalhan SC, Guo LN, Edmison J, *et al*. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2011, 60(3): 404-413.

[36] Caussy C, Hsu C, Singh S, *et al*. Serum bile acid patterns are associated with the presence of NAFLD in twins, and dose-dependent changes with increase in fibrosis stage in patients with biopsy-proven NAFLD[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(2): 183-193.

[37] Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15 (14): 1677-1689.

[38] Ferslew BC, Xie GX, Johnston CK, *et al*. Altered bile acid metabolome in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(11): 3318-3328.

[39] 田国燕, 顾磊, 杨劲. 白藜芦醇对小鼠非酒精性脂肪性肝炎相关肝细胞癌的治疗作用及机制研究[J]. 浙江医学, 2020, 42(3): 209-214.

[40] Han H, Xu LL, Xiong K, *et al*. Exploration of hepatoprotective effect of gentiopicroside on alpha-naphthylisothiocyanate-induced cholestatic liver injury in rats by comprehensive proteomic and metabolomic signatures[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(4): 1304-1319.

[41] Jemal A, Bray F, Center MM, *et al*. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.

[42] Watanabe A, Sohail MA, Gomes DA, *et al*. Inflamma-

some-mediated regulation of hepatic stellate cells[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009, 296(6): G1248-G1257.

[43] Nguyen PT, Kanno K, Pham QT, *et al*. Senescent hepatic stellate cells caused by deoxycholic acid modulates malignant behavior of hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(12): 3255-3268.

[44] 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.

[45] 张婷, 董金珂, 杨新瑞, 等. 胆汁酸代谢改变对肝癌发生影响机制的研究[J]. 传染病信息, 2017, 30(5): 293-297.

[46] Tan YX, Yin PY, Tang L, *et al*. Metabolomics study of stepwise hepatocarcinogenesis from the model rats to patients: potential biomarkers effective for small hepatocellular carcinoma diagnosis[J]. Mol Cell Proteomics, 2012, 11(2): M111.010694.

[47] Bell LN, Wulff J, Comerford M, *et al*. Serum metabolic signatures of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis[J]. Liver Int, 2015, 35(1): 263-274.

[48] Trottier J, Białek A, Caron P, *et al*. Metabolomic profiling of 17 bile acids in serum from patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a pilot study[J]. Dig Liver Dis, 2012, 44(4): 303-310.

[49] Nakashima T, Sano A, Seto Y, *et al*. Unusual trihydroxy bile acids in the urine of patients treated with chenodeoxycholate, ursodeoxycholate or rifampicin and those with cirrhosis[J]. Hepatology, 1990, 11(2): 255-260.

[50] Jacquemin E, Dumont M, Bernard O, *et al*. Evidence for defective primary bile acid secretion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease)[J]. Eur J Pediatr, 1994, 153(6): 424-428.

[51] Song WS, Park HM, Ha JM, *et al*. Discovery of glycocholic acid and taurochenodeoxycholic acid as phenotypic biomarkers in cholangiocarcinoma[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11088.

[52] Zhang XF, Yang ZY, Shi ZY, *et al*. Analysis of bile acid profile in plasma to differentiate cholangiocarcinoma from benign biliary diseases and healthy controls[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2021, 205: 105775.

[53] Fuchs CD, Paumgartner G, Mlitz V, *et al*. Colesevelam attenuates cholestatic liver and bile duct injury in Mdr2 -/- mice by modulating composition, signalling and excretion of faecal bile acids[J]. Gut, 2018, 67(9): 1683-1691.

[54] Wu LS, Wang YP, Zhu SB, *et al*. Changes in plasma bile acids are associated with gallbladder stones and polyps[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 363.

(2021-06-30 收稿)

专 家 简 介



刘靳波,西南医科大学三级教授,主任技师,博士,博士研究生导师。现任附属医院医学检验部主任,四川省学术和技术带头人后备人选,四川省卫健委学术技术带头人,现任中国医师协会检验分会委员,中国医师协会检验分会检验医学信息与咨询专家委员会副主任委员,四川省检验专委会副主任委员,四川省医师协会检验医师分会副会长,中国研究型医院学会检验医学专业委员会检验医学信息学组委员,泸州市检验专委会主任委员,泸州市临检质控中心主任,CNAS认可评审员。研究方向:分子微生物、实验室信息技术等方面的应用研究。发表论著70余篇,其中SCI 20余篇,多部医学专业杂志编委,主持和参与国家、省部级科研项目10余项,申请和授权国家发明专利和国家实用新型专利20余项。获四川省科技进步奖二等奖1项和三等奖1项、泸州市科技进步特等奖1项、四川省医学科技进步奖二等奖1项。