

基于代谢组学研究电击伤所致小鼠心肌损伤的效应研究

罗 燕,王 徽,岳 洋,陈思羽,陶嘉雯,张文娟,邓 平,高 鹏,余争平,皮会丰

(陆军军医大学军事预防医学系军队劳动卫生学教研室 电磁辐射医学防护教育部重点实验室,重庆 400038)

摘要 **目的:**基于代谢组学技术研究电击伤所致小鼠心肌损伤,并找出心脏代谢组学差异代谢物和差异代谢途径。**方法:**40只C57BL/6J小鼠随机分为对照组和电击组,每组20只。对照组仅用电击装置的声光刺激小鼠头部5s,电击组用电击装置持续电击小鼠头部5s;然后用眼球取血法收集两组小鼠血液并检测血清脑钠肽(BNP)和心肌酶谱指标;心脏灌注法取心脏组织行石蜡切片和心肌苏木精—伊红(HE)染色、普鲁士蓝(PB)染色和麦胚凝集素(WGA)染色,观察心肌病理改变;不灌注取小鼠心脏组织行代谢组学检测。**结果:**与对照组比较,电击组小鼠血清BNP和乳酸脱氢酶1(LDH1)含量升高($P<0.05$);WGA染色显示心肌细胞平均细胞面积明显增大((1.64 ± 0.23) vs. (1.93 ± 0.14) , $P<0.01$);心脏代谢组学分析以OPLS-DA VIP >1 和 $P<0.05$ 为标准筛选到6个表达上调的差异代谢物和13个表达下调的差异代谢物,KEGG通路富集分析显示差异代谢物主要影响癌症中心碳代谢,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢等代谢途径。**结论:**电击伤可导致小鼠心肌损伤,主要表现为血清BNP、LDH1含量升高,心肌细胞肥大以及以癌症中心碳代谢为主的心肌代谢途径异常。

关键词 电击伤;心肌损伤;心肌肥大;心肌酶谱;代谢组学

中图分类号:R647 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)07-0952-07

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.07.002

Study on the effect of myocardial injury induced by electrical injury in mice based on metabolomics

LUO Yan, WANG Hui, YUE Yang, CHEN Siyu, TAO Jiawen, ZHANG Wenjuan, DENG Ping, GAO Peng, YU Zhengping, PI Huifeng. (Department of Occupational Health, Key Laboratory of Electromagnetic Radiation Protection of Ministry of Education, Faculty of Military Preventive Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract **Objective:** To study myocardial injury induced by electrical injury in mice based on metabolomics, and to find out the differential metabolites and pathways in cardiac metabolism omics. **Methods:** Forty C57BL/6J mice were randomly divided into control group and electric shock group, with 20 mice in each one. The mouse heads in the control group were only stimulated with the sound and light of the electric shock device for 5 s, and those in the electric shock group were continuously shocked with the electric shock device for 5 s. Then the blood of two groups was collected by the method of eyeball blood collection and the serum brain natriuretic peptide (BNP) and myocardial enzyme spectrum were detected. Cardiac tissue was taken by heart perfusion method for paraffin sections and myocardial hematoxylin-eosin (HE) staining, Prussian blue (PB) staining and wheat germ agglutinin (WGA) staining were performed to observe the pathological changes of the myocardium. The cardiac tissue of mice without perfusion was examined by metabolomics. **Results:** Compared with the control group, the contents of serum BNP and lactate dehydrogenase 1 (LDH1) of mice in the electric shock group were increased ($P<0.05$). The WGA staining showed that the mean cell area of cardiomyocytes was increased significantly [(1.64 ± 0.23) vs. (1.93 ± 0.14) , $P<0.01$]. Cardiometabolic analysis was performed with the criterion of OPLS-DA VIP >1 and $P<0.05$ for screening differential metabolites. Six up-regulated differential metabolites and 13 up-

[基金项目] 重庆市科卫联合医学科研项目(重大项目)(No.2023DBXM006);

重庆英才包干制项目(No.cstc2024ycjh-bgzxm0102)

[通信作者] 皮会丰, E-mail: pihuifeng2010@163.com

[收稿日期] 2024-04-12

regulated differential metabolites were screened. The results of KEGG pathway enrichment analysis showed that differential metabolites mainly affected cancer-related pathways such as center carbon metabolism in cancer, as well as alanine, aspartic acid and glutamate metabolism. **Conclusion:** Electrical injury can lead to myocardial injury in mice, mainly manifested as increased serum BNP and LDH1 content, cardiomyocyte hypertrophy and abnormal myocardial metabolic pathway, mainly centered on center carbon metabolism in cancer.

Keywords electrical injury; myocardial injury; cardiac hypertrophy; myocardial enzyme profile; metabolomics

电击伤(electrical injuries)是一种常见的机械损伤形式,低压电流(60~1 000 V,一般为220 V或360 V)、高压电流(大于1 000 V)、雷电均可造成电击伤,通常具有高发病率和高死亡率^[1]。在美国,每年大约有4 400名受害者遭受电击伤,其中约400人死于电击伤,主要发生在建筑行业 and 高压输电线工人^[2]。

电击伤可导致多个组织或器官的功能障碍^[3]。心脏通常会受到影响,常见的电击伤所致心脏并发症是心律失常和心肌损伤^[4]。一项回顾性研究^[5]探讨电击伤和心脏并发症的关联,纳入2007—2017年某医院因电击伤入院的721例患者,结果发现106例患者出现心脏并发症,包括心肌损伤参数异常、超声心动图局部壁运动异常、心律失常等;并且有心脏并发症的患者平均住院时间和重症监护病房住院时间显著长于无心脏并发症的患者(分别是 (75.0 ± 45.3) d 和 (56.6 ± 48.0) d vs. (19.3 ± 24.1) d 和 (10.4 ± 15.5) d, 均 $P < 0.01$)。可见,电击伤合并心脏并发症患者住院预后较差,积极处理心脏并发症对电击伤的治疗和康复有重要作用。因此,本研究采用电击装置持续电击小鼠头部的的方法构建小鼠电击伤模型,并基于生化、病理和代谢组学方法重点观察小鼠心肌损伤效应,并找出心脏代谢组学差异代谢物和差异代谢途径,为电击伤的防治提供重要的医学线索和依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物和取材

C57BL/6J 雄性小鼠,40只,6周龄,由陆军军医大学实验动物中心提供,生产许可证号:SCXK(渝)2022-0011,使用许可证号:SYXK(渝)2022-0018。所有动物实验的开展均获得陆军军医大学实验动物伦理审查委员会批准(批准号:AMUWEC-20226182)。小鼠在 SPF 级屏障环境中饲养,温度为25℃,适应性饲养1周后随机分为对照组和电击组,每组20只。

对照组:12只小鼠以1.2 g/kg 乌拉坦腹腔麻醉后,固定小鼠并充分暴露颅顶头皮,用K98电击棒(电极片分别对称置于小鼠头顶两侧,持续稳定输出电压20 kV)声光刺激小鼠5 s,后用眼球取血法收集血液至含有抗凝剂EDTA的EP管中,室温静置2 h,于4℃下3 000 r/min 离心15 min,取200 μL 上清液,-80℃冰箱保存,以待行血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和心肌酶谱指标检测;心脏灌注法取小鼠心脏组织,-80℃冰箱保存,以待行石蜡切片。8只小鼠采用上述同样的方法麻醉和声光刺激后,不灌注,直接取小鼠心脏组织,-80℃冰箱保存,以待行代谢组学检测。

电击组:12只小鼠以1.2 g/kg 乌拉坦腹腔麻醉后,固定小鼠并充分暴露颅顶头皮,用电击装置(电极片分别对称置于小鼠头顶两侧,持续稳定输出电压20 kV)持续电击小鼠头部5 s,后用眼球取血法收集血液至含有抗凝剂EDTA的EP管中,室温静置2 h,于4℃下3 000 r/min 离心15 min,取200 μL 上清液,-80℃冰箱保存,以待行血清BNP和心肌酶谱指标检测;心脏灌注法取小鼠心脏组织,-80℃冰箱保存,以待行石蜡切片。8只小鼠采用上述同样的方法麻醉和电击处理后,不灌注,直接取小鼠心脏组织,-80℃冰箱保存,以待行代谢组学检测。

1.2 主要仪器和试剂

K98电击棒(江苏柯标警用装备制造有限公司),酶标检测仪(BioTeK Epoch,美国),全自动生化分析仪(Chemray 240,深圳雷杜生命科学股份有限公司),病理切片机(RM2016,上海徕卡仪器有限公司),黏附载玻片(Servicebio G6012-1,武汉塞维尔生物科技有限公司),盖玻片(10212432C,江苏世泰实验器材有限公司),正置光学显微镜(NIKON ECLIPSE E100,日本尼康),正置荧光显微镜(NIKON ECLIPSE C1,日本尼康),成像系统(NIKON DS-U3,日本尼康),扫描仪(3DHIS-TECH,匈牙利),Q Exactive 系列质谱(Thermo,美国),Vanquish UHPLC 超高压液相色谱仪(Thermo,

美国), 色谱柱: Waters, ACQUITY UPLC BEH Amide 1.7 μm , 2.1 mm $\times$ 100 mm column。

环保型脱蜡液(Servicebio G1128, 武汉塞维尔生物科技有限公司), 通用型组织固定液(Servicebio G1101, 武汉塞维尔生物科技有限公司), 苏木精—伊红(HE)高清恒染试剂盒(Servicebio G1076, 武汉塞维尔生物科技有限公司), 普鲁士蓝(prussian blue, PB)染液套装(Servicebio G1029, 武汉塞维尔生物科技有限公司), EDTA 抗原修复液(Servicebio G1206, 武汉塞维尔生物科技有限公司), 麦胚凝集素(wheat germ agglutinin, WGA)染料(L4895, Sigma-Aldrich 上海贸易有限公司), DAPI 染色试剂(Servicebio G1012, 武汉塞维尔生物科技有限公司), 抗荧光淬灭封片剂(Servicebio G1401, 武汉塞维尔生物科技有限公司), 乙腈(Merck 1499230-935, 德国), 乙酸铵(Sigma 73594, 美国), 甲醇(Fisher A456-4, 美国), 氨水(Fisher A470-500, 美国)。

1.3 血清生化指标检测

采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定对照组和电击组小鼠血清BNP、心肌酶谱肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、乳酸脱氢酶1(lactate dehydrogenase 1, LDH1)含量。

1.4 HE 染色

取对照组和电击组小鼠心脏组织, 通用型组织固定液固定, 石蜡包埋, 制成心脏石蜡切片。依次将切片放入环保型脱蜡液 I 20 min, 环保型脱蜡液 II 20 min, 无水乙醇 I 5 min, 无水乙醇 II 5 min, 75%酒精 5 min, 水洗。切片放入高清恒染预处理液处理 1 min。切片放入苏木精染液染 3~5 min。切片放入 95%的酒精脱水 1 min, 伊红染液中染色 15 s。切片依次放入无水乙醇 I 2 min, 无水乙醇 II 2 min, 无水乙醇 III 2 min, 正丁醇 I 2 min, 正丁醇 II 2 min, 二甲苯 I 2 min, 二甲苯 II 2 min。封片, 显微镜下观察。

1.5 PB 染色

依次将心脏石蜡切片放入二甲苯 I 20 min, 二甲苯 II 20 min, 无水乙醇 I 5 min, 无水乙醇 II 5 min, 75%酒精 5 min, 水洗后再用蒸馏水洗 3 遍。将 PB 染液 A 和 PB 染液 B 等比例混合成 PB 染液, 切片 Y 放入染液中染色 1 h, 蒸馏水洗 2 遍。PB 染液 C 染色 3 min, 流水冲洗。切片依次放入无水乙醇 I 5 min, 无水乙醇 II 5 min, 无水乙醇 III 5 min, 二甲苯 I 5 min, 二甲苯 II 5 min。封片, 显微镜下观察。

1.6 WGA 染色

依次将心脏石蜡切片放入环保型脱蜡液 I 10 min, 环保型脱蜡液 II 10 min, 环保型脱蜡液 III 10 min, 无水乙醇 I 5 min, 无水乙醇 II 5 min, 无水乙醇 III 5 min, 蒸馏水洗。切片置于盛满 EDTA 抗原修复缓冲液(pH=8.0)的修复盒中于微波炉内进行抗原修复。中火 8 min 至沸, 停火 8 min, 再转中低火 7 min, 修复过程中应防止缓冲液过度蒸发, 切勿干片。修复完成后, 自然冷却。将玻片置于 PBS(pH=7.4)中在脱色摇床上晃动洗涤 3 次, 每次 5 min。用组化笔在组织周围画圈(防止抗体流走), 加稀释好的 WGA 染液, 避光恒温箱 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h。玻片置于 PBS(pH=7.4)中在脱色摇床上洗涤 3 次, 每次 5 min。加 DAPI 染液, 避光室温孵育 10 min。玻片置于 PBS(pH=7.4)中在脱色摇床上洗涤 3 次, 每次 5 min。用抗荧光淬灭封片剂封片, 荧光显微镜下观察。

1.7 心脏代谢组学

采用超高效液相色谱—质谱联用仪检测对照组和电击组小鼠心脏组织中的代谢物, 并对心脏组织样本中的代谢物进行结构鉴定。

1.7.1 色谱条件 用组织裂解液处理心脏组织样本并制备成组织匀浆液, 加入预冷甲醇、乙腈、水溶液(2:2:1, v/v), 涡旋混合, 低温超声 30 min, -20°C 静置 10 min, 14 000 r/min 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 20 min, 取上清液真空干燥, 质谱分析时加入 100 μL 乙腈水溶液(乙腈:水=1:1, v/v)复溶, 涡旋, 14 000 r/min 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 15 min, 取上清液进样分析。样品采用 Vanquish LC 超高效液相色谱系统进行分离; 柱温 25 $^{\circ}\text{C}$; 流速 0.3 mL/min; 进样量 2 μL ; 流动相组成 A: 水+25 mmol/L 乙酸铵+25 mmol/L 氨水, B: 乙腈; 梯度洗脱程序如下: 0~1.5 min, 98% B; 1.5~12 min, B 从 98% 线性变化至 2%; 12~14 min, B 维持在 2%; 14~14.1 min, B 从 2% 线性变化至 98%; 14.1~17 min, B 维持在 98%; 整个分析过程中样品置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 自动进样器中。为避免仪器检测信号波动而造成的影响, 采用随机顺序进行样本的连续分析。

1.7.2 质谱条件 用 Q Exactive 系列质谱仪进行质谱分析, 分别采用电喷雾电离(electrospray ionization, ESI)正离子和负离子模式进行检测。ESI 源及质谱设置参数如下: 雾化气辅助加热气 1(Gas1): 60, 辅助加热气 2(Gas2): 60, 气帘气(CUR): 30 psi, 离子源温度: 600 $^{\circ}\text{C}$, 喷雾电压(ISVF) $\pm$ 5 500 V; 一级质荷比检测范围: 80~1 200 Da, 分辨率: 60 000, 扫描累积时间: 100 ms, 二级采用分段式采集方法,

扫描范围是 70~1 200 Da,二级分辨率:30 000,扫描累积时间:50 ms,动态排除时间:4 s。

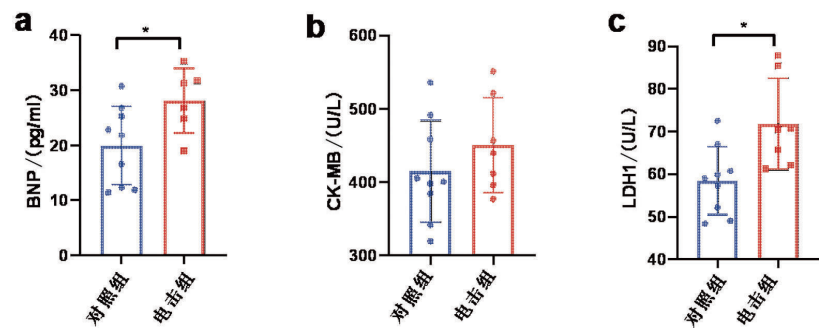
1.8 统计学方法

用 Image J 测量 WGA 染色心肌细胞的平均细胞面积;所有计量资料的结果用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示;用 Graphpad Prism 8.0 结合 *t* 检验进行单变量统计分析;用正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)进行多维统计分析,以 OPLS-DA VIP>1 和 *P*<0.05 为标准筛选代谢组学分析的差异代谢物;KEGG 通路富集分析通过 Fisher 精确检验来分析计算各个通路代谢物富集度的显著性水平,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组小鼠血清 BNP 和心肌酶谱指标

与对照组比较,电击组小鼠血清 BNP 含量(28.14 ± 5.36)pg/mL 较对照组(19.96 ± 6.75)pg/mL 升高,差异有统计学意义(*P*<0.05);对照组和电击组小鼠血清 CK-MB 含量比较((414.80 ± 65.39) U/L vs. (450.30 ± 59.91) U/L),差异无统计学意义(*P*>0.05);与对照组比较,电击组小鼠血清 LDH1 含量升高(对照组和电击组分别是 (58.47 ± 7.53) U/L、 (71.86 ± 9.92) U/L,差异有统计学意义(*P*<0.05),见图 1。



a: 血清 BNP 含量;b: 血清 CK-MB 含量;c: 血清 LDH1 含量;组间比较,**P*<0.05。
图1 对照组和电击组小鼠血清 BNP 和心肌酶谱指标比较(*n*=6~9)

2.2 两组小鼠心肌 HE 染色和 PB 染色

与对照组比较,电击组小鼠心肌细胞纵切面 HE 染色未观察到明显的病理改变,PB 染色也未观察到含铁血黄素沉积的现象,见图 2。

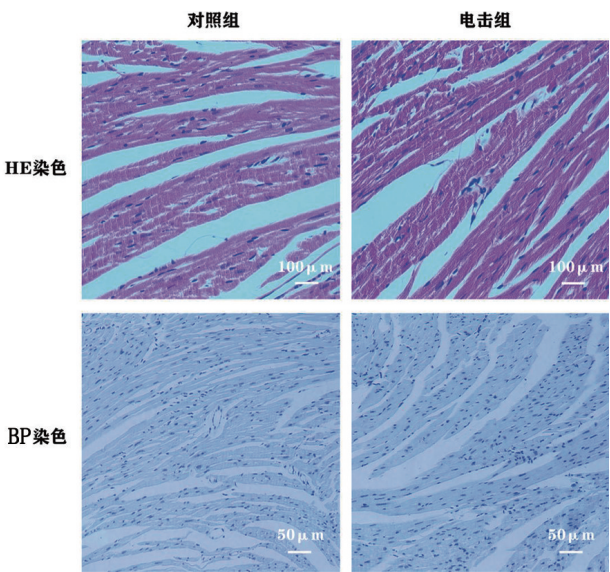


图2 两组小鼠心肌纵切面 HE 染色和 PB 染色(*n*=10)

2.3 两组小鼠心肌 WGA 染色

与对照组比较,电击组小鼠心肌 WGA 染色在荧光显微镜下观察到心肌细胞肥大,主要表现为平均细胞面积显著增加(对照组和电击组分别是 1.64 ± 0.23 、 1.93 ± 0.14 ,*P*<0.01),见图 3。

2.4 两组小鼠心脏代谢组学分析

2.4.1 差异代谢物分析 共鉴定到 764 种代谢物(其中正离子模式 401 种,负离子模式 363 种)。图 4a 中不同颜色的色块表示不同的化学分类归属条目,百分比代表该化学分类归属条目中的代谢物数量占有鉴定到的代谢物数量的百分比。没有化学分类归属条目的代谢物定义为 Undefined。代谢物数量占比前 5 位的分类分别是:脂类和脂质分子(28.534%)、有机酸及其衍生物(21.073%)、有机杂环化合物(12.173%)、苯环类化合物(11.518%)、有机氧化合物(6.806%)。

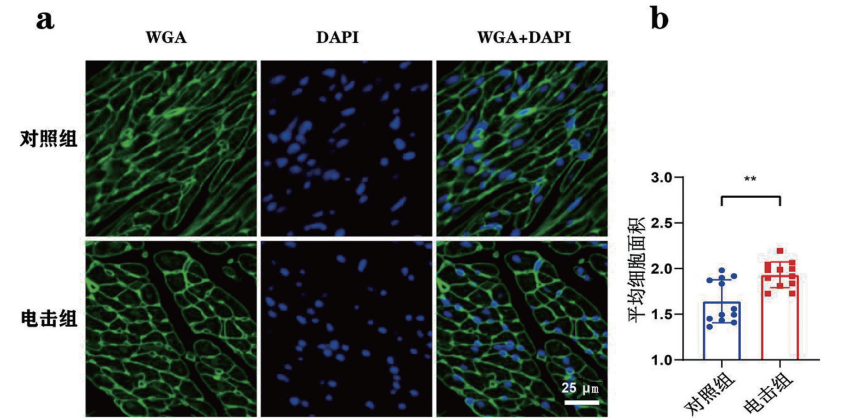
图 4b 以 OPLS-DA VIP>1 和 *P*<0.05 为标准,根据筛选到的显著性差异代谢物绘制聚类分析热图。每行代表一个显著性差异代谢物,每列代表一

组样品差异代谢物表达谱,不同位置的色块代表对应位置代谢物的相对表达量,越接近正红色代表表达量相对较高,越接近深蓝色代表表达量相对较低。与对照组比较,电击组小鼠心脏差异代谢物整体呈现下调趋势,提示心肌代谢谱改变。

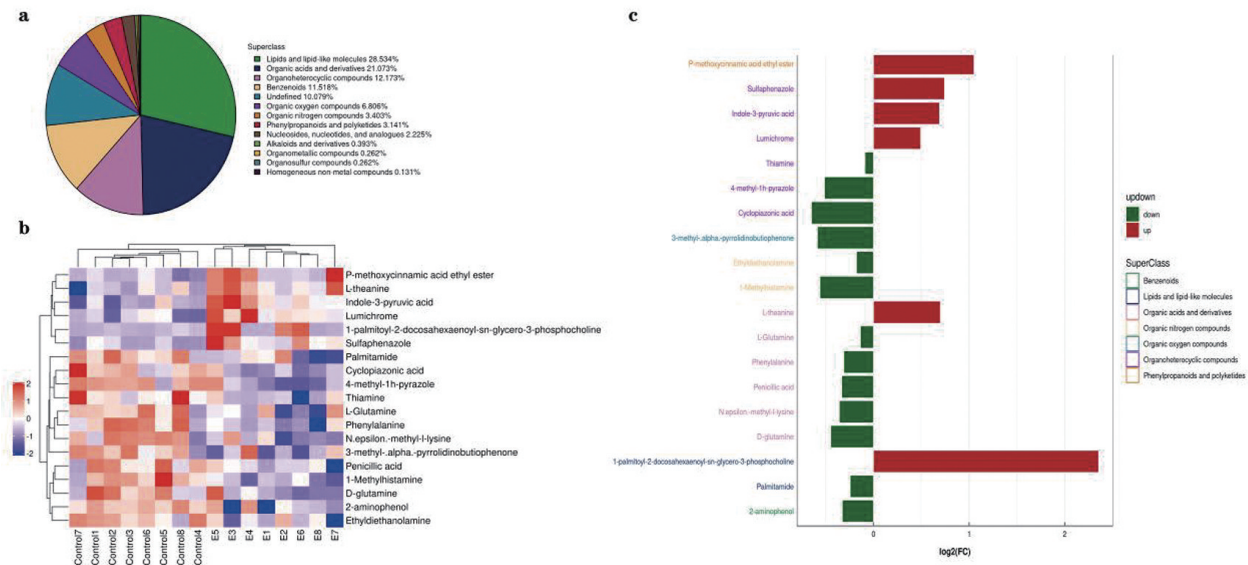
图4c以OPLS-DA VIP>1和P<0.05为标准,以柱状图直观展示筛选到的差异代谢物的差异倍数变化。与对照组比较,电击组小鼠有6个差异代谢物表达上调,13个差异代谢物表达下调(表1)。

2.4.2 KEGG通路富集分析 图5中每一个气泡代表一个代谢通路(根据P值选择显著性最高的前11条),气泡大小表示该通路在拓扑分析中的影响因子大小,气泡越大表示影响因子越大;气泡颜色表示富集分析的P值,P值越小,颜色越接近红色,

富集程度越显著;富集因子(rich factor)代表该通路中差异代谢物个数在该通路中注释到的总代谢物个数的占比。富集因子、影响因子较大和富集程度较高的代谢通路有11个,分别是:癌症中心碳代谢,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,谷氨酸能突触,GABA能突触,硫接力系统,矿物质吸收,蛋白质消化和吸收,氨酰基tRNA生物合成,乙醛酸盐和二羧酸盐代谢,氨基酸生物合成,ATP结合盒(ATP-binding cassette,ABC)转运体。其中,癌症中心碳代谢影响最为显著。19个差异代谢物中左旋谷氨酰胺(L-Glutamine)、右旋谷氨酰胺(D-glutamine)和苯丙氨酸(Phenylalanine)主要富集于KEGG通路中的癌症中心碳代谢。



a: WGA+DAPI 染色;b: WGA 染色心肌细胞平均细胞面积比较;组间比较,** $P<0.01$ 。
图3 两组小鼠心脏 WGA 染色和心肌细胞平均细胞面积($n=12$)



a: 差异代谢物分类;b: 差异代谢物聚类分析热图;c: 差异代谢物表达情况;Control 1~8: 对照组;E 1~8: 电击组。
图4 两组小鼠心脏差异代谢物分析($n=8$)

表1 19个差异代谢物信息		
名称	质荷比	分类
1-palmitoyl-2-docosahexaenoyl-sn-glycero-3-phosphocholine ↑	806.56768	Glycerophospholipids
P-methoxycinnamic acid ethyl ester ↑	161.0706	Cinnamic acids and derivatives
Sulfaphenazole ↑	315.10792	Azoles
L-theanine ↑	175.08592	Carboxylic acids and derivatives
Indole-3-pyruvic acid ↑	158.0595	Indoles and derivatives
Lumichrome ↑	243.08716	Pteridines and derivatives
Thiamine ↓	265.11119	Diazines
L-Glutamine ↓	147.0761	Carboxylic acids and derivatives
Ethyl-diethanolamine ↓	116.10712	Organonitrogen compounds
Palmitamide ↓	256.26235	Fatty Acyls
Phenylalanine ↓	166.08634	Carboxylic acids and derivatives
2-aminophenol ↓	110.07088	Benzene and substituted derivatives
Penicillic acid ↓	125.07088	Keto acids and derivatives
N.epsilon.-methyl-L-lysine ↓	161.12784	Carboxylic acids and derivatives
D-glutamine ↓	147.07611	Carboxylic acids and derivatives
4-methyl-1h-pyrazole ↓	83.06013	Azoles
1-Methylhistamine ↓	126.10249	Organonitrogen compounds
3-methyl-.alpha.-pyrrolidinobutiophenone ↓	232.16895	Organooxygen compounds
Cyclopiazonic acid ↓	337.14174	Indoles and derivatives

↑ :表达上调; ↓ :表达下调。

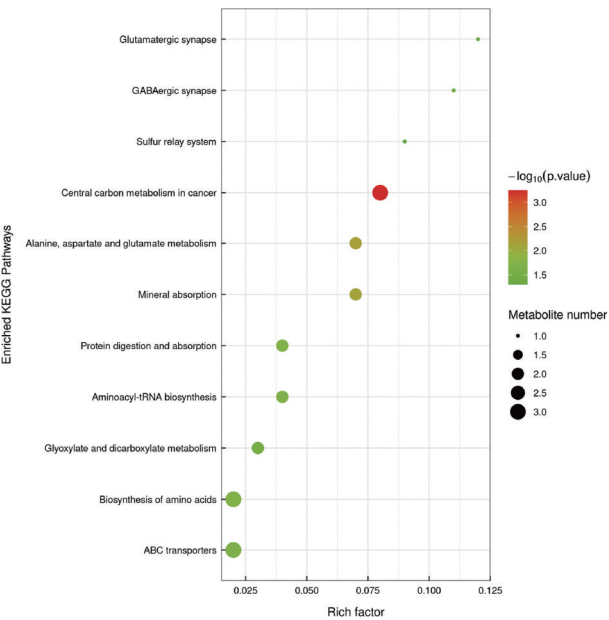


图5 两组小鼠心脏代谢组学KEGG富集通路图(n=8)

3 讨论

电击伤可导致轻微的皮肤烧伤到危及生命的严重并发症^[5]。尤其是心脏骤停和心肌损伤等心脏并发症和生存率息息相关^[6]。本研究通过构建电击伤小鼠模型,首次基于代谢组学技术探讨电击伤所致小鼠心肌损伤效应,并基于 OPLS-DA 模型和 KEGG 分析筛选出排列靠前的 19 个差异代谢物和 11 条差异代谢途径,为电击伤心肌损伤的防治提供了有意义的医学证据。

本研究采用血清 BNP 和心肌酶谱(CK-MB、LDH1)指标来衡量心肌损伤程度。BNP 是一种调节心血管系统的重要激素,BNP 水平与心力衰竭程度呈正相关关系^[7]。CK-MB 主要存在于心肌中,CK-MB 升高可提示心肌损伤,如心肌梗死、心包炎等疾病所致心肌损伤或坏死^[8]。LDH1 是一种乳酸脱氢酶同工酶,LDH1 水平升高可能与心肌梗死、肾脏疾病、贫血等疾病有关;临床上往往综合运用 CK-MB 和 LDH1 诊断心肌损伤^[9]。本研究发现,小鼠血清 BNP 含量升高,提示电击伤小鼠出现了心功能障碍;LDH1 含量升高,提示小鼠心肌受损。

电击伤小鼠 WGA 染色观察到心肌细胞肥大。心脏能够通过增加肌肉量来应对压力,这被广泛地定义为心脏肥大。在初始阶段,心肌肥厚与心功能正常或增强有关,被认为是适应性或生理性改变;然而,后期如果应激因素不去除,将导致心肌收缩功能障碍,被称为病理性心肌肥厚,甚至诱发心力衰竭^[10]。在生理性心肌肥厚期间,包括肌膜、肌浆网、线粒体和肌原纤维在内的亚细胞细胞器的功能可能上调,而病理性心肌肥厚则与这些亚细胞活动的下调有关^[11]。研究证实,肥大心肌内线粒体数量与心肌细胞体积的比值减小,线粒体膜表面积与心肌纤维重量的比值也明显减少,这也是肥大心肌能量生成不足的原因之一^[12]。

本研究基于代谢组学分析发现,肥大心肌在能量代谢通路上有 13 个差异代谢物下调,6 个差异代谢物上调;主要受影响的代谢通路是癌症中心碳代谢以及丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢。

中心碳代谢包括糖酵解途径、磷酸戊糖途径以及三羧酸循环,是维持生物体正常活动的最基本的代谢过程,并为体内其他代谢途径提供前体物质^[13]。三羧酸循环的中间体可以通过调节催化酶的活性的方式使其达到适当水平,以适应不同代谢情况,从而调节心肌代谢^[14]。

研究表明,苯丙氨酸对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)心血管组织有保护作用,可预防大鼠血压升高和心肌肥厚的发生^[15]。King等^[16]在离体心脏和灌注心脏中研究补充天冬氨酸对缺血再灌注期间心脏性能的影响,结果表明,天冬氨酸转运蛋白表达和活性的增加有助于促进天冬氨酸进入肥厚的心肌细胞,从而改善心肌功能。另一项研究^[17]亦支持这一结论,即补充天冬氨酸可以逆转心肌肥厚。在心肌肥厚期间,需要增加葡萄糖消耗来支持天冬氨酸合成,以维持天冬氨酸水平,防止代谢通量转向合成代谢途径,从而维持分解代谢以产生能量,预防心肌进一步肥厚并改善心肌能量代谢^[17]。

本研究的局限性在于,未能检测电击伤小鼠心电生理的改变,无法明确心脏心律失常情况,因而无法进一步研究心肌损伤、心律失常和心肌代谢之间的关联。综上所述,本研究首次基于代谢组学技术探讨电击伤所致小鼠心肌损伤,研究结果可以为电击伤心脏并发症的防治提供有价值的医学数据和线索。

参考文献:

- [1] WALDMANN V, NARAYANAN K, COMBES N, et al. Electrical cardiac injuries: current concepts and management[J]. *European heart journal*, 2018, 39(16): 1459-1465.
- [2] SPIES C, TROHMAN R G. Narrative review: Electrocution and life-threatening electrical injuries[J]. *Annals of internal medicine*, 2006, 145(7): 531-537.
- [3] 陈思羽, 王 徽, 罗 燕, 等. 高压电击伤小鼠的血液代谢组学研究[J]. *局解手术学杂志*, 2024, 33(2): 100-106.
- [4] PAWLIK A M, LAMPART A, STEPHAN F P, et al. Outcomes of electrical injuries in the emergency department: a 10- year retrospective study[J]. *European journal of emergency medicine: official journal of the European Society for Emergency Medicine*, 2016, 23(6): 448-454.
- [5] CHOI J H, HAN D, KANG S H, et al. Retrospective study of prognosis and relating factors of cardiac complications associated with electrical injuries at a single centre in Korea[J]. *BMJ open*, 2019, 9(7): e028741.
- [6] DORIAN P, HOHNLOSER S H, THORPE K E, et al. Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk

- patients with recent myocardial infarction: insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT)[J]. *Circulation*, 2010, 122(25): 2645-2652.
- [7] KHAN A, JOHNSON D K, CARLSON S, et al. NT-pro BNP predicts myocardial injury post-vascular surgery and is reduced with CoQ₁₀: a randomized double-blind trial[J]. *Annals of vascular surgery*, 2020, 64: 292-302.
 - [8] ENGEL G, ROCKSON S G. Rapid diagnosis of myocardial injury with troponin T and CK-MB relative index[J]. *Molecular diagnosis & therapy*, 2007, 11(2): 109-116.
 - [9] QIAN M, LIU Y. Cardioprotective action of aprepitant in a rat model of ischemia-reperfusion-induced myocardial injury: role of PI3K-Akt-GSK-3 β -HIF-1 α signaling pathway[J]. *Acta chirurgica brasileira*, 2022, 37(10): e371004.
 - [10] OKA T, AKAZAWA H, NAITO A T, et al. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure[J]. *Circulation research*, 2014, 114(3): 565-571.
 - [11] OLDFIELD C J, DUHAMEL T A, DHALLA N S. Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy[J]. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 2020, 98(2): 74-84.
 - [12] FACUNDO H D T F, BRAINARD R E, CALDAS F R L, et al. Mitochondria and cardiac hypertrophy[J]. *Advances in experimental medicine and biology*, 2017, 982: 203-226.
 - [13] WU Z K, LIANG X Q, LI M K, et al. Advances in the optimization of central carbon metabolism in metabolic engineering[J]. *Microbial cell factories*, 2023, 22(1): 76.
 - [14] PEUHKURINEN K J. Regulation of the tricarboxylic acid cycle pool size in heart muscle[J]. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 1984, 16(6): 487-495.
 - [15] 李振波, 赵光胜. 苯丙氨酸对高血压大鼠心血管组织的影响[J]. *上海第二医科大学学报*, 2000, 20(2): 115-117, 128.
 - [16] KING N, LIN H, MCGIVAN J D, et al. Aspartate transporter expression and activity in hypertrophic rat heart and ischaemia-reperfusion injury[J]. *The journal of physiology*, 2004, 556(Pt 3): 849-858.
 - [17] RITTERHOFF J, YOUNG S, VILLET O, et al. Metabolic remodeling promotes cardiac hypertrophy by directing glucose to aspartate biosynthesis[J]. *Circulation research*, 2020, 126(2): 182-196.

本文引用格式:

罗 燕, 王 徽, 岳 洋, 等. 基于代谢组学研究电击伤所致小鼠心肌损伤的效应研究[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(7): 952-958. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.07.002

LUO Y, WANG H, YUE Y, et al. Study on the effect of myocardial injury induced by electrical injury in mice based on metabolomics[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(7): 952-958. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.07.002