

史宝燕, 孙洪胜, 李玥, 等. 心房颤动的机制与代谢组学研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5): 128-131, 137.
Shi BY, Sun HS, Li Y, et al. Mechanism and metabonomics of atrial fibrillation [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(5): 128-131, 137.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 05. 019

心房颤动的机制与代谢组学研究

史宝燕¹, 孙洪胜², 李 玥², 李 彦¹, 张学顺^{2*}

(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250300; 2. 山东中医药大学附属医院药学部, 济南 250014)

【摘要】 心律失常是早期的心脏异常表现之一, 心房颤动是临床最常见的心律失常。但其病理生理机制尚未完全阐明, 药物治疗存在致心律失常的风险且导管消融治疗成本高昂, 给临床工作带来巨大的挑战。近年来代谢组学在揭示房颤生物标志物、药理作用等方面不断深入。本文就房颤的发病机制、代谢组学研究方法以及房颤的生物标志物进行综述, 以期对房颤的预防和治疗研究拓展思路。

【关键词】 房颤; 机制; 代谢组学; 生物标志物

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 05-0128-04

Mechanism and metabonomics of atrial fibrillation

SHI Baoyan¹, SUN Hongsheng², LI Yue², LI Yan¹, ZHANG Xueshun^{2*}

(1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250300, China.

2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014)

【Abstract】 Arrhythmia is an early abnormal manifestation of the heart. Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in the clinic. However, its pathophysiological mechanism has not been fully elucidated. The risk of arrhythmias in drug therapy and the high cost of catheter ablation are clinical challenges. In recent years, metabonomics has made great progress in revealing the biomarkers and pharmacological effects of atrial fibrillation. This article reviews the pathogenesis, metabonomics research method, and biomarkers of atrial fibrillation to expand research ideas to prevent and treat atrial fibrillation.

【Keywords】 atrial fibrillation; mechanism; metabonomics; biomarker

心律失常是常见和多发的心血管疾病, 可认为是心脏异常最初的表现。心律失常是左室收缩功能障碍的重要病因, 可诱发心肌病^[1-2]。目前对于心律失常的治疗主要有药物和导管消融两种方式。近十年来, 抗心律失常药物发展缓慢, 部分药物有致心律失常的风险^[3], 故使用上存在局限性。导管消融术在维持窦性心律方面有效, 但其成本高、有创, 存在手术风险^[4]。

心房颤动(房颤)是临床上常见的心律失常之一。心房颤动的发生率和死亡率都很高, 给患者、社会健康和健康经济带来了重大负担^[5]。然而目前应对房颤进展的理想预防和治疗策略仍然很少, 对其发病机制尚不完全清楚。代谢组学的应用有助于发现参与疾病发展的新的代谢途径^[6]。探究与房颤预后相关的生物标志物, 对阐明其发病机制, 早期干预治疗, 改善预后等方面有重大意义^[7]。

【基金项目】 山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH378); 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0077)。

【作者简介】 史宝燕(1997—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 实验方剂学与中药新剂型。E-mail: shi9502yan@163.com

【通信作者】 张学顺(1963—), 男, 主任药师, 研究方向: 实验方剂学与中药新剂型。E-mail: zhangxs321@126.com

1 心房颤动的发病机制

房颤的发生往往不是由单一机制导致的,随着对触发、折返、局灶性异位活动、电重构、结构重构等机制的研究,普遍认为房颤是多种机制共同作用的结果^[8]。此外,氧化应激、遗传学、炎症、自主神经系统等作用机制目前也备受关注。

1.1 电生理机制

引起房颤的电生理机制通常分为触发和维持机制。触发部位多位于肺静脉肌袖、冠状静脉窦、上腔静脉和左心房后壁等位置,以肺静脉肌袖来源最普遍^[9]。诸多学者提出维持机制的假说包括多重小波折返、局灶激动、转子样激动学说等^[10]。

1.2 病理生理学机制

1.2.1 电重构

电重构是房颤最常见的改变,电重构的发生是由于 L 型 Ca^{2+} 电流电导的降低和内向整流电流电导增加导致的^[11]。Molina 等^[12]认为房颤和钙超载有关,在各种心衰模型中, Ca^{2+} 处理异常在增加房颤易感性方面发挥着重要作用。

1.2.2 结构重构

结构重构指组织结构的变化,包括微观的(如纤维化)和宏观的(如心房扩张)^[13-14],影响心房心肌细胞的收缩功能。肌细胞和细胞外基质的改变是引起结构重构的主要原因,结构重构特别是纤维化在许多形式的房颤中的作用都很重要,除肌细胞外,心房肌间质也有明显改变,引起间质纤维增生,最终导致心房扩张。结构重构比电重构的影响更为严重。

1.2.3 氧化应激

活性氧自由基正常水平可以维持机体功能,过量的活性氧自由基会导致炎症反应,组织损伤加重^[15]。房颤患者的心房肌组织中出现明显的氧化应激损伤,氧化应激可能通过触发或促进心房电重构及结构重构,进而参与房颤的过程。

1.2.4 分子遗传学

有部分房颤患者发病年纪较小,且未识别出明确病因,高度怀疑与基因有关。Micro RNA 是近年来研究较为深入的小分子 RNA, Micro RNA 参与调控房颤中多种蛋白基因的表达^[16],目前认为其与房颤的发生发展有密切关系,在房颤的发生及维持中具有重要的作用。

1.2.5 炎症

房颤患者血清炎症因子水平升高,心房肌组织

存在炎症性细胞浸润。表明房颤与炎症有一定的相关性^[15,17]。炎症与房颤之间的关系是双向的,房颤能引发炎症性白内障,而促炎症状态又能加速房颤发作。

1.2.6 自主神经系统

自主神经系统在房颤的发生和发展中起到关键性的作用,自主神经系统活性增强可能使患者更易患阵发性心律失常,如心房颤动,会导致过量乙酰胆碱的释放^[18]。交感神经和副交感神经失衡会导致房颤的发生,交感神经和副交感神经同时激活是最常见的触发因素。

2 代谢组学的应用

2.1 代谢组学的概念

代谢组学是继基因组学、转录组学、蛋白质组学后新兴的一门学科。与基因组学和蛋白质组学相比,代谢组学具有快速、准确、分辨率高、灵敏度高、样本量小等优点。代谢组学的最终目标是对尿液、血浆、细胞提取物等样本类型中不同小分子种类进行表征,应用代谢组学数据可以更深入的探索疾病机制^[19]。代谢组学不仅可以发现生物体对各种内外环境干扰的不同反应,而且可以区分同一物种不同个体间的表型差异。

2.2 代谢组学的研究技术

代谢组学使用的分析技术多种多样,可分为两类:核磁共振(NMR)和质谱(MS)^[20]。使用气相色谱-质谱联用(GC-MS)、液相色谱-质谱联用(LC-MS)、核磁共振(NMR)等平台从生物样品中提取代谢数据,从平台得到的一系列复杂数据中提取有用的信息进行数值处理,将原始数据转换成可供进一步统计分析的可用形式。

2.3 代谢组学的研究方法

代谢组学研究分为两种方法,靶向代谢组学和非靶向代谢组学。靶向代谢组学可以对特定的代谢物进行绝对定量,非靶向代谢组学对可测量的分析物进行综合分析,也可以发现新的化合物^[21-23]。代谢组学被广泛用于研究心血管疾病的代谢谱和筛选生物标志物^[24]。

3 基于代谢组学心房颤动生物标志物的研究

心脏代谢紊乱是大多数心血管疾病的基础。当前,只有当患者心律失常后,才能通过心电图来诊断。常规十二导联心电图虽然诊断房颤的特异

性强,在定性诊断上具有优势,但在房颤的定量诊断,却缺乏进一步的标准。因此,迫切需要确定有助于对房颤进行定量诊断的生物标志物,开发基于机制的治疗方法^[25]。

3.1 心脏生物标志物

心脏生物标志物脑钠肽(BNP)、N 端脑利钠肽前体(NT-proBNP)和肌钙蛋白升高^[26-29],受试者发生房颤的风险显著增加。在预测隐源性脑卒中后房颤的发生方面,BNP 相比于 NT-proBNP 具有更好的诊断准确性^[30]。

3.2 纤维化相关生物标志物

纤维化相关的生物标志物促纤维化蛋白 Gal-3 是一种 β -半乳糖苷结合凝集素,可以预测房颤的发生^[31]。转化生长因子 GDL-15 是一种应激反应细胞因子,在细胞缺血或氧化应激时被激活,可保护心肌防止发生肥大和纤维化。阵发性房颤患者 GDL-15 水平较高^[32]。

3.3 自身抗体生物标志物

自身抗体可能是一类被低估但是大有前景的候选生物标志物,它们的检测可以帮助识别处于疾病早期阶段的患者^[31]。抗毒蕈碱 2(M2)受体、抗 $\beta 1$ 肾上腺素受体、抗热休克蛋白 65 抗体和抗热休克蛋白 70 抗体的自身抗体水平在房颤中均升高^[31-32]。

3.4 炎症生物标志物

半乳糖凝集素-3 是一种与心房重构相关的炎症生物标志物,心房高频发作患者半乳糖凝集素-3 水平显著高于正常人,心房高频发作与房颤的发生发展相关^[33]。房颤患者血浆血管紧张素 II 浓度及 TGF- $\beta 1$ 、TNF- α 水平轻度升高。

3.5 微小核糖核酸类生物标志物

微小核糖核酸(Micro RNAs)是内源性的、保守的、长度为 21~25 个核苷酸的单链非编码核糖核酸^[34]。MicroRNAs 在心房组织和循环血液中表达稳定且较容易检测,可作为诊断房颤的标志物^[35-37]。早期检测 MicroRNA 多态性或单核苷酸多态性可以提高房颤患者的诊断和治疗水平^[11]。一项大型研究确定了人血清环状 RNA(hsa-circRNA-025016)可作为预测术后房颤的潜在生物标志物^[38]。Xiao 等^[39]证实 hsa-miR-4443 的显著降低可作为房颤的生物标志物。MicroRNA-208 作为一种心肌特异性 MicroRNA,被认为与心律失常等心脏疾病相关。

3.6 氨基酸类生物标志物

血浆氨基酸水平可以诊断或预测房颤的潜在生物标志物,持续性心房颤动患者循环中的 4-羟基吡咯烷-2-羧基降低。相比于无房颤患者,房颤患者 D-异丙苏氨酸、赖氨酸、苏氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸水平降低。L-3-氨基异丁酸、缬氨酸、甲硫氨酸、甘氨酸、牛磺酸水平升高^[40]。

4 小结和展望

代谢组学是基因组学、转录组学和蛋白质组学的重要补充。多组学策略能够系统的诊断患者血浆中的功能失调因子,揭示潜在的生物标志物及相关的代谢途径,为进一步的病理研究提供帮助,有利于寻找药物治疗新靶点^[41]。随着代谢组学技术的快速发展,各种代谢产物在不同疾病状态下的变化以及可能影响它们的代谢途径可以被高灵敏度、高选择性地检测出来,进而全面的分析生物系统内源性代谢物谱的动态变化,确定内源性机制^[42]。代谢组学技术也正应用于多组分药物的药效研究,不足之处是对于外源性药物如何影响机体的研究还不够深入。代谢组学技术在检测药物疗效和探索药物不良反应相关的代谢途径等方面发挥了关键作用^[43]。目前,代谢组学在房颤的诊断生物标志物和代谢途径方面的应用已日趋广泛。尽管现在代谢组学技术仍处于成长阶段,也面临着困难挑战,相信随着代谢组学技术的进步,深层次的探索房颤的发病机制,实现早期诊断和治疗,使人们的健康安全得到科学合理地保障。

参考文献:

- [1] Sossalla S, Vollmann D. Arrhythmia-induced cardiomyopathy [J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(19): 335-341.
- [2] 程宽,陈庆兴,庞暘,等. 心律失常诱导的心肌病导管射频消融结果与随访 [J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(3): 229-233.
- [3] Podrid PJ. Aggravation of arrhythmia: a complication of antiarrhythmic drugs [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 1993, 4(3): 311-319.
- [4] Wang Z, Wang B, Li X, et al. Metabolic syndrome, high-sensitivity C-reactive protein levels and the risk of new-onset atrial fibrillation: results from the kailuan study [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(1): 102-109.
- [5] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC scientific document group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

- [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [6] Zuo K, Li J, Li K, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation [J]. *Gigascience*, 2019, 8(6): giz058.
- [7] Alonso A, Yu B, Sun YV, et al. Serum metabolomics and incidence of atrial fibrillation (from the atherosclerosis risk in communities study) [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(12): 1955-1961.
- [8] Leonelli F, Bagliani G, Boriani G, et al. Arrhythmias originating in the atria [J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2017, 9(3): 383-409.
- [9] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议-2018 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32(4): 315-368.
- [10] 王增夏, 王贺, 邱承杰, 等. 心房颤动发病机制的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2018, 15(15): 26-29.
- [11] Komal S, Yin JJ, Wang SH, et al. MicroRNAs: Emerging biomarkers for atrial fibrillation [J]. *Cardiol*, 2019, 74(6): 475-482.
- [12] Molina CE, Abu-Taha IH, Wang Q, et al. Profibrotic, electrical, and calcium-handling remodeling of the atria in heart failure patients with and without atrial fibrillation [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1383.
- [13] Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation [J]. *Heart*, 2019, 105(24): 1860-1867.
- [14] Harada M, Melka J, Sobue Y, et al. Metabolic considerations in atrial fibrillation-mechanistic insights and therapeutic opportunities [J]. *Circ J*, 2017, 81(12): 1749-1757.
- [15] 毛文锋, 司春婴, 王贺, 等. 房颤发病机制及治疗的中西医结合研究进展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(3): 856-862.
- [16] 张红明, 何青松, 韩雅玲. 微小 RNA 与心房颤动关系的研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(2): 208-210.
- [17] Tousoulis D. Biomarkers in atrial fibrillation; from pathophysiology to diagnosis and treatment [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(5): 762-764.
- [18] Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, et al. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias: the neuro-cardiac axis, more foe than friend? [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, 31(5): 290-302.
- [19] Schrimpe-Rutledge AC, Codreanu SG, Sherrod SD, et al. Untargeted metabolomics strategies-challenges and emerging directions [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2016, 27(12): 1897-1905.
- [20] Vettukattil R. Preprocessing of raw metabolomic data [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1277: 123-136.
- [21] Papadimitropoulos MP, Vasilopoulou CG, Maga-Nteve C, et al. Untargeted GC-MS metabolomics [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1738: 133-147.
- [22] Zhou Y, Tan W, Zou J, et al. Metabolomics analyses of mouse retinas in oxygen-induced retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(10): 9.
- [23] Ribbenstedt A, Ziarrusta H, Benskin JP. Development, characterization and comparisons of targeted and non-targeted metabolomics methods [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207082.
- [24] Wang X, Wang D, Yu X, et al. Non-targeted metabolomics identified a common metabolic signature of lethal ventricular tachyarrhythmia (LVTA) in two rat models [J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(7): 2213-2123.
- [25] van Wijk SW, Ramos KS, Brundel BJM. Cardioprotective role of heat shock proteins in atrial fibrillation; from mechanism of action to therapeutic and diagnostic target [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 442.
- [26] Sørensen NA, Shah AS, Ojeda FM, et al. High-sensitivity troponin and novel biomarkers for the early diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016, 5(6): 419-427.
- [27] Kumarathurai P, Mouridsen MR, Mattsson N, et al. Atrial ectopy and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as predictors of atrial fibrillation; a population-based cohort study [J]. *Europace*, 2017, 19(3): 364-370.
- [28] Berg DD, Ruff CT, Morrow DA. Biomarkers for risk Assessment in atrial fibrillation [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 87-95.
- [29] Xiao J, Persson AP, Engström G, et al. Supraventricular arrhythmia, N-terminal pro-brain natriuretic peptide and troponin T concentration in relation to incidence of atrial fibrillation; a prospective cohort study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 134.
- [30] Palà E, Pagola J, Juega J, et al. B-type natriuretic peptide over N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict incident atrial fibrillation after cryptogenic stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(2): 540-547.
- [31] Hammerer-Lercher A, Namdar M, Vuilleumier N. Emerging biomarkers for cardiac arrhythmias [J]. *Clin Biochem*, 2020, 75: 1-6.
- [32] Hu XF, Zhan R, Xu S, et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(1): 34-38.
- [33] Aksan G, Yanık A, Yontar OC, et al. Galectin-3 levels and the prediction of atrial high-rate episodes in patients with cardiac resynchronization therapy [J]. *J Investig Med*, 2021, 69(1): 20-27.
- [34] Çakmak HA, Demir M. MicroRNA and cardiovascular diseases [J]. *Balkan Med J*, 2020, 37(2): 60-71.
- [35] 张天磊, 魏泽人, 杨树森. MicroRNAs 作为心房颤动新兴生物标志物的研究进展 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(9): 1141-1143.
- [36] 李思瑶, 钟江华. MicroRNA 与心房颤动关系的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(1): 34-38.

- 2017 [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3(3): 117-130.
- [28] Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, et al. Effect of collateral blood flow on patients undergoing endovascular therapy for acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45(4): 1035-1039.
- [29] Xue C, Shen Y, Li X, et al. Exosomes Derived from hypoxia-treated human adipose mesenchymal stem cells enhance angiogenesis through the PKA signaling pathway [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(7): 456-465.
- [30] Fan J, Xu W, Nan S, et al. MicroRNA-384-5p promotes endothelial progenitor cell proliferation and angiogenesis in cerebral ischemic stroke through the Delta-like ligand 4-mediated Notch signaling pathway [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(1): 39-54.
- [31] Zhang H, Wu J, Wu J, et al. Exosome-mediated targeted delivery of miR-210 for angiogenic therapy after cerebral ischemia in mice [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 29.
- [32] Liang Z, Chi YJ, Lin GQ, et al. MiRNA-26a promotes angiogenesis in a rat model of cerebral infarction via PI3K/AKT and MAPK/ERK pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11): 3485-3492.
- [33] Mirzaei H, Momeni F, Saadatpour L, et al. MicroRNA: relevance to stroke diagnosis, prognosis, and therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(2): 856-865.
- [34] Kadir RRA, Alwjaj M, Bayraktutan U. MicroRNA: an emerging predictive, diagnostic, prognostic and therapeutic strategy in ischaemic stroke [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 24.
- [35] Tiedt S, Prestel M, Malik R, et al. RNA-Seq identifies circulating miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p as potential biomarkers for acute ischemic stroke [J]. *Circ Res*, 2017, 121(8): 970-980.
- [36] Chen Y, Song Y, Huang J, et al. Increased circulating exosomal miRNA-223 is associated with acute ischemic stroke [J]. *Front Neuro*, 2017, 8: 57.
- [37] Huang P, He XY, Xu M. The role of miRNA-146a and proinflammatory cytokines in carotid atherosclerosis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6657734.
- [38] Wu J, Fan CL, Ma LJ, et al. Distinctive expression signatures of serum microRNAs in ischaemic stroke and transient ischaemic attack patients [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(5): 992-1001.
- [39] Jin F, Xing J. Circulating pro-angiogenic and anti-angiogenic microRNA expressions in patients with acute ischemic stroke and their association with disease severity [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(11): 2015-2023.
- [40] 范崇桂, 付国惠, 闪海霞, 等. 急性缺血性脑卒中病人血清 miR-7 和 miR-200b 表达水平及与脑侧支循环分级的关系探讨 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(4): 670-674.
- [41] 彭彬, 吴大玉, 孙家兰, 等. 急性脑梗死早期血中 miRNAs 水平与脑侧支循环建立的关系 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(2): 100-103.
- [42] Wu X, Zhang X, Li D, et al. Plasma level of miR-99b may serve as potential diagnostic and short-term prognostic markers in patients with acute cerebral infarction [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(3): e23093.

[收稿日期]2021-04-19

(上接第 131 页)

- [37] 张玉娇, 杜娟娟, 侯应龙. 非编码 RNA 与心房颤动的重构机制及临床转化前景 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2020, 34(5): 497-499.
- [38] Wang Y, Liu B. Circular RNA in diseased heart [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1240.
- [39] Xiao J, Zhang Y, Tang Y, et al. hsa-miR-4443 inhibits myocardial fibroblast proliferation by targeting THBS1 to regulate TGF- β 1/ α -SMA/collagen signaling in atrial fibrillation [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(4): e10692.
- [40] She J, Guo M, Li H, et al. Targeting amino acids metabolic profile to identify novel metabolic characteristics in atrial fibrillation [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(19): 2135-2146.
- [41] Zhou J, Sun L, Chen L, et al. Comprehensive metabolomic and proteomic analyses reveal candidate biomarkers and related metabolic networks in atrial fibrillation [J]. *Metabolomics*, 2019, 15(7): 96.
- [42] Kuhlisch C, Pohnert G. Metabolomics in chemical ecology [J]. *Nat Prod Rep*, 2015, 32(7): 937-955.
- [43] Puchades-Carrasco L, Pineda-Lucena A. Metabolomics in pharmaceutical research and development [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2015, 35: 73-77.

[收稿日期]2021-09-16