

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.23.037

儿童腹泻病原体常用检测方法研究进展*

约尔兰姆·托合提^{1,2}, 陆妍², 朱雨悦²综述, 金玉^{1,2△}审校

1. 南京大学医学院, 江苏南京 210093; 2. 南京医科大学附属儿童医院消化科, 江苏南京 210008

关键词: 感染性腹泻; 病原体; 多重 PCR 技术; 儿童

中图分类号: R446.5; R725.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)23-3298-05

感染性腹泻是指由病毒、细菌、真菌或寄生虫引起的以腹泻为主要临床表现的胃肠道传染病, 其对儿童健康造成极大威胁^[1]。据《柳叶刀》杂志报道, 2019 年腹泻是 5 岁以下儿童死亡的第三大原因, 占全球 5 岁以下儿童死亡人数的 9.9% (95% CI: 9.0% ~ 28.0%)^[2]。近 3 年全球新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染情况的相关研究表明, 腹泻是 SARS-CoV-2 感染患儿的常见临床表现, 并且从粪便排出病毒的时间可持续 50 d^[3-4]。因此, 快速、准确地检测引起腹泻的病原体显得尤其重要。早期诊断和治疗可改善腹泻患儿预后, 降低医疗成本, 而腹泻病原体的快速检测是感染性腹泻早期诊断和合理用药的基础^[5-7]。目前常见的腹泻病原体检测方法大致分为两类, 即传统检测方法和新型分子诊断方法。然而, 这些方法的检测效率因原理和目标的不同而有所差异, 本文总结了目前临床上常见的传统和新型腹泻病原体检测方法, 以期临床提供参考。

1 传统检测方法

1.1 显微镜检测 显微镜检测又称为镜检法、涂片法, 临床上主要用于疑似隐孢子虫、蓝氏贾第鞭毛虫等寄生虫感染患儿的实验诊断^[1,8]。镜检法的优势在于无须使用额外试剂, 检测周期短, 可同时检测 2 种以上的腹泻病原体。然而, 镜检法需要集卵或特殊染色, 灵敏度低, 结果客观性欠佳, 要求检查者具有丰富的专业知识和检测经验^[8-9]。

1.2 免疫学检测技术 临床上应用比较广泛的免疫学检测技术有金标免疫层析法 (金标法) 和酶联免疫吸附试验 (ELISA)。二者主要基于抗原抗体的特异性结合及显色反应原理来检测腹泻患儿粪便中轮状病毒、诺如病毒、艰难梭菌等病原体抗原^[10]。其中, 金标法具有操作简便、快速、成本低的优点, 只需肉眼判断显色带颜色, 无须借助额外仪器^[10-11]。然而, 金标

法受显色反应信号强度、病原体载量等因素影响, 灵敏度低于常规聚合酶链反应 (PCR)^[12], 并且通常是单一病原体检测, 无法对复合感染的患儿进行全面诊断^[11]。相对金标法, ELISA 更灵敏、特异, 而且通量高, 如单次检测标本可达 96 份; 但是随着金标法的出现, 我国 ELISA 在儿童感染性腹泻病中应用逐渐减少, 主要是因为该检测方法需要配备酶标仪, 且操作步骤较多, 检测时间较长^[9,13]。

1.3 培养法 培养法在儿童腹泻病原体检测中应用广泛, 用于大多数细菌或真菌的鉴定及耐药性检测, 为抗菌药物的合理使用提供参考^[14-15]。与镜检法、免疫学检测比较, 培养法主要优点是通量高、特异度高、检测成本低^[10]。然而, 该方法最大的缺点是检测时间长, 获取检测结果的时间有数天不等, 这导致急性腹泻患儿病原学诊断的延迟^[5]。此外, 该方法灵敏度低, 结果受抗菌药物使用、病原体载量、培养基选择性等因素影响^[14,16], 并且操作步骤繁杂, 常需要手动操作。

1.4 常规 PCR PCR 通过 DNA 互补配对进行 DNA 体外合成, 并对相应基因片段进行检测。目前, 逆转录 PCR (RT-PCR)、实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 在儿童感染性腹泻的实验室诊断及研究中应用广泛, 主要用于轮状病毒、诺如病毒等单一病原体的鉴定和亚型的鉴别^[13]。PCR 灵敏度高于镜检法、免疫学检测和大便培养, 能鉴定低载量病原体^[9,16]。然而, 该方法只能针对临床高度怀疑的病原体进行检测, 检测目标单一, 存在假阴性的可能^[14]。另外, 实验中的有机溶剂残留物等对 DNA 合成有抑制作用, 有假阴性的风险^[16]。

2 新型分子诊断方法

新型分子诊断方法在病原体核酸或者基因片段水平上明确病原体。常用技术有核酸扩增法、基因芯

* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (62001241); 中国博士后科学基金面上项目 (2021M691648); 南京医科大学科技发展基金项目 (NMUB2019196)。

△ 通信作者, E-mail: jinyuldyy@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221207.1134.002.html\(2022-12-08\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221207.1134.002.html(2022-12-08))

片法和高通量测序等,但是临床上应用更广泛的是基于这些分子诊断技术的众多商业化检测板或检测系统,以提高病原体检测效率。新型分子诊断方法可以同时检测多种病原体^[1],并在病原体未知的情况下检测可能的致病原^[17-18]。然而,也有研究提到,由于新型分子诊断技术灵敏度高,甚至可检测到极低载量病原体,而患儿可能并无相应症状,因此检测结果需结合临床进行合理解释^[19]。

2.1 FilmArray 胃肠道感染检测板(FA-GP) 美国 BioFire 公司的 FA-GP 是以多重荧光 PCR 技术为基础的自动化检测板^[6]。AXELRAD 等^[7]将 FA-GP 和传统方法(镜检法、ELISA 法、细菌培养法)检测结果相比较,结果显示 FA-GP 总检出阳性率(29.2%)明显高于传统方法(4.1%),并且 FA-GP 的使用可以有效地减少内镜检查、放射性检查和抗菌药物的使用。与其他新型分子诊断方法比较,FA-GP 具有高度自动化、快速、灵敏度高的特点,其检测性能的评估一直是研究热点^[6-7,18]。

2.2 Luminex 胃肠道病原检测板(GPP) 美国 Luminex 公司的 GPP 是基于多重 PCR 技术和微球杂交阵列综合应用的检测板^[18,20]。一项临床研究结果显示,GPP 检测慢性腹泻患儿的临床粪便标本的阳性率远高于传统方法(镜检法、ELISA 法、细菌培养法),而且 GPP 对肠道病原体检测的灵敏度和特异度均较高^[15]。一项 Meta 分析显示,GPP 和 FA-GP 这两种新型检测板均可作为早期识别腹泻病原体提供重要的诊断信息,而对于大多数腹泻病原体而言,GPP 灵敏度和后验概率较 FA-GP 低^[21]。

2.3 BD Max 检测系统 常用的 BD Max 检测系统为美国 BD 公司的肠道病原体测试及 BD Max 肠道细菌扩展检测板。BD Max 肠道病原体测试是以多重 PCR 技术为基础的病原检测方法。BD Max 肠道病原体测试包括 3 个独立模块,分别用于检测常见细菌、病毒和寄生虫,各模块可单独选择或叠加使用^[20]。BD Max 肠道扩展检测板,用于检测小肠结肠炎耶尔森氏菌、产肠毒素大肠杆菌、弧菌和志贺单胞菌,作为对常用细菌模块的补充^[22]。大多研究仅评价了 BD Max 单个模块的检测表现。例如,STOKES 等^[23]报道,BD Max 病毒测试与 PCR 扩增联合测序比较,二者对粪便标本中的诺如病毒、札如病毒、星状病毒、轮状病毒和腺病毒检测的阳性符合率分别为 92.8%、84.9%、93.0%、100.0% 和 95.6%,阴性符合率均≥99.4%,结果表明 BD Max 病毒测试可有效诊断由以上病毒引起的肠道疾病,适用于肠道病毒高危患者的临床筛查。BD Max 检测系统的特点是针对不同病原

体设有 4 种检测模块,可以根据需要进行选择,便于携带和操作^[22-23]。同样,如果对模块选择不当,可能会导致病原体漏检。

2.4 Seegene Allplex 胃肠病原检测系统(Seegene Allplex-GI) 韩国 Seegene 公司的 Seegene Allplex-GI 是一种基于 qRT-PCR 技术的病原体检测方法^[7]。与 BD Max 检测系统类似,该检测系统针对常见细菌、少见细菌、病毒、寄生虫有 4 种病原体检测模块^[20,24]。各模块可根据患儿的临床表现单独选择或叠加使用,如大便隐血试验阳性者可选用两种细菌检测模块的组合^[7]。MARTÍN 等^[25]将 Allplex 细菌检测模块与大便培养联合质谱鉴定进行比较,结果显示,在 394 份临床粪便标本中,二者的检出阳性率分别为 66.2%和 27.7%;将结果不一致的标本经多重 PCR 验证时发现,大便培养联合质谱鉴定漏检了 44 份标本,而 Allplex 漏检了 5 份标本;Allplex 细菌检测模块对引起儿童腹泻的病原体的灵敏度和特异度均>95%。该系统还可鉴别轮状病毒、诺如病毒和腺病毒等 5 种常见病毒的不同基因型,这有助于儿童病毒性腹泻的流行病学观察和研究^[26]。但由于与 BD Max 同样包含多个检测模块,Allplex 系统也同样具有可选择性高的优点和漏检的风险^[20]。

2.5 QIAstat-Dx 胃肠病原检测板(GIP) GIP 是一种集成了核酸提取、PCR 和荧光扩增检测的多重 PCR 系统。一项多中心临床研究采用 385 份粪便标本评估 GIP 的检测性能,并与 FA-GP 进行比较,将结果不一致的标本采用 Allplex 系统进行验证,结果显示 GIP 的检测灵敏度为 98.2%,提示 GIP 检测范围广,灵敏度好^[27]。研究显示,GIP 可用于儿童腹泻病早期诊断,从而降低病原体传播的风险,进一步降低医疗费用^[27-28]。

2.6 TaqMan 微流控芯片(TAC) 美国 Life Technologies 公司的 TAC 是一种 qRT-PCR 技术和微流控芯片相结合检测系统^[29]。TAC 对每份标本可检测 48 种目标病原体,并且可以根据需要定制病原体测试模块^[30]。其中,病毒测试可检测胃肠炎病毒不同基因型,而细菌测试可检测大肠埃希菌的耐药基因^[31-32]。一项多中心研究对比 GPP、多重 PCR 和 TAC 对 15 种肠道病原体的检测性能,并与细菌培养、ELISA、常规 PCR 进行了比较^[16]。结果显示,GPP、多重实时 PCR 和 TAC 对 15 种肠道病原体检测的灵敏度分别为 86.2%、94.1%、90.2%,特异度均≥95%;而传统方法灵敏度因靶标不同波动在 20%~85%,特异度为 97.3%。结果证明 GPP、多重实时 PCR 和 TAC 均有很好的检测性能和临床表现,灵敏度高于传统方法。

2.7 高通量测序 高通量测序又称为二代基因测序,是一种同时测序数千到数十亿个 DNA 片段的技术。目前已上市的高通量测序产品种类较多,使用最广泛的是 Illumina 系列测序检测板,如 iSeq、MiSeq 和 MiniSeq 等^[14]。高通量测序(非靶向测序)覆盖范围最为广泛,不仅可以发现潜在病原体,还能检测致病菌的耐药性基因,甚至能检测到病原体在遗传基因上发生的突变^[32]。因此,不仅能为患儿提供个体化的治疗方案,也可为进一步研究提供更多的基因序列数

据^[33-34]。然而,该测序在儿童感染性腹泻病原体检测中不宜作为首选,因为其易受人类、肠道菌群和食物等干扰基因的影响,要求参考更多的基因序列数据^[14,33-34]。同时,高通量测序价格较昂贵,需要平台建设和生物信息学团队的支持,因此更多用于一些病因不明确、培养较困难的病原体(如艰难梭菌等)检测或病原体基因研究中^[13,27]。

综上所述,临床上被广泛应用的商业化检测系统的性能比较见表 1。

表 1 各腹泻病原体检测系统的性能比较

检测方法	是否集成核酸提取和纯化	检测时间	检测病原体种类(种)	检测标本数量(份/次)
FA-GP	是	约 1 h ^[18]	22 ^[18]	8 ^[6]
GPP	否	5 h(或 6~7 h) ^[19-20]	15 ^[20]	96 ^[20]
BD Max	是	3 h(或 3.5 h) ^[8,20]	16(或 17) ^[23]	24 ^[20,22]
Seegene Allplex-GI	否	5 h ^[20]	24(或 25) ^[25-26]	18(或 96) ^[24-25]
GIP	是	70 min ^[27]	24 ^[27]	1 ^[27]
TAC	否	4 h ^[30]	48 ^[30]	8 ^[30]
高通量测序	否	48 h ^[35]	—	1(或 4) ^[33-34]

注:—表示各种病原体均可或已知基因序列的病原体。

3 小 结

相对于传统检测方法,新型分子诊断方法在病原体种类覆盖度、检测耗时、灵敏性、自动化程度、远期医疗负担等方面均具有独到的优势。随着分子生物技术的不断发展,分子诊断技术成本也将不断降低,儿童感染性腹泻病有望实现快速、全面、高灵敏度、高特异度、低成本的检测,从而早期明确导致腹泻的病原体,指导临床合理用药,预防病原体传播,降低医疗费用。

参考文献

[1] 倪鑫,王宝西,王荃,等. 儿童急性感染性腹泻病诊疗规范(2020 年版)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2020(11):11-15.

[2] GBD 2019 Under-5 Mortality Collaborators. Global, regional, and national progress towards Sustainable Development Goal 3. 2 for neonatal and child health: all-cause and cause-specific mortality findings from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Lancet, 2021, 398 (10303):870-905.

[3] MANSOURIAN M, GHANDI Y, HABIBI D, et al. COVID-19 infection in children: a systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings[J]. Arch Pediatr, 2021, 28(3):242-248.

[4] PARK S K, LEE C W, PARK D I, et al. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymp-

tomatic and mild COVID-19 in Korea[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(7):1387-1394.

[5] ZIMMERMANN S, HORNER S, ALTWEGG M, et al. Workflow optimization for syndromic diarrhea diagnosis using the molecular Seegene Allplex™ GI-Bacteria(I) assay[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39 (7): 1245-1250.

[6] FREEMAN K, MISTRY H, TSERTSVADZE A, et al. Multiplex tests to identify gastrointestinal bacteria, viruses and parasites in people with suspected infectious gastroenteritis: a systematic review and economic analysis [J]. Health Technol Assess, 2017, 21(23):1-188.

[7] AXELRAD J E, FREEDBERG D, WHITTIER S, et al. Impact of gastrointestinal panel implementation on health care utilization and outcomes[J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(3):e01718-e01775.

[8] PERRY M D, CORDEN S, LEWIS W P. Evaluation of the BD MAX enteric parasite panel for the detection of cryptosporidium parvum/hominis, giardia duodenalis and entamoeba histolytica[J]. J Med Microbiol, 2017, 66(8): 1118-1123.

[9] AMAR C F, EAST C L, GRAY J, et al. Detection by PCR of eight groups of enteric pathogens in 4,627 faecal samples: re-examination of the English case-control Infectious Intestinal Disease Study (1993—1996)[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007, 26(5):311-323.

[10] HUANG D, LIN B, SONG Y, et al. Staining traditional

- colloidal Gold test strips with Pt nanoshell enables quantitative Point-of-Care testing with simple and portable pressure meter readout[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019,11(2):1800-1806.
- [11] ZHAO P,TAO H,LI Y, et al. The antibody orientational labeled by Staphylococcus A protein improve the sensitivity of gold immunochromatography assays[J]. *Anal Biochem*, 2021,641:114403.
- [12] ZHANG Y,WU G,WEI J, et al. Rapid and sensitive detection of rotavirus by surface-enhanced Raman scattering immunochromatography[J]. *Mikrochim Acta*, 2021, 188 (1):3.
- [13] VINJÉ J. Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53 (2):373-381.
- [14] WEI G,STEVE M,CHARLES Y C. Clinical metagenomic Next-Generation sequencing for pathogen detection[J]. *Ann Rev Pathol*, 2019,14(1):319-338.
- [15] WANG C,ZHOU X,ZHU M, et al. The application research of xTAG GPP multiplex PCR in the diagnosis of persistent and chronic diarrhea in children[J]. *BMC Pediatr*, 2020,20(1):309.
- [16] LIU J,KABIR F,MANNEH J, et al. Development and assessment of molecular diagnostic tests for 15 enteropathogens causing childhood diarrhoea: a multicentre study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014,14(8):716-724.
- [17] CALDERARO A,MARTINELLI M,BUTTRINI M, et al. Contribution of the FilmArray® gastrointestinal panel in the laboratory diagnosis of gastroenteritis in a cohort of children:a two-year prospective study[J]. *Int J Med Microbiol*, 2018,308(5):514-521.
- [18] ZHAN Z,GUO J,XIAO Y, et al. Comparison of BioFire FilmArray gastrointestinal panel versus Luminex xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel (xTAG GPP) for diarrheal pathogen detection in China[J]. *Int J Infect Dis*, 2020,99:414-420.
- [19] TILMANNE A,MARTINY D,QUACH C, et al. Enteropathogens in paediatric gastroenteritis: comparison of routine diagnostic and molecular methods[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019,25(12):1519-1524.
- [20] YOO J,PARK J,LEE H K, et al. Comparative evaluation of Seegene Allplex gastrointestinal, Luminex xTAG gastrointestinal pathogen panel, and BD MAX enteric assays for detection of gastrointestinal pathogens in clinical stool specimens[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2019,143(8):999-1005.
- [21] CHANG L J,HSIAO C J,CHEN B, et al. Accuracy and comparison of two rapid multiplex PCR tests for gastroenteritis pathogens:a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2021,8(1):e000553.
- [22] SIMNER P J,OETHINGER M,STELLRECHT K A, et al. Multisite evaluation of the BD max extended enteric bacterial panel for detection of *Yersinia enterocolitica*, Enterotoxigenic *Escherichia coli*, *Vibrio*, and *Plesiomonas shigelloides* from stool specimens[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(11):3258-3266.
- [23] STOKES W,SIMNER P J,MORTENSEN J, et al. Multi-center clinical validation of the molecular BD max enteric viral panel for detection of enteric pathogens[J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(9):e00306-e00319.
- [24] HIRVONEN J J. Comparison of three multiplex real-time PCR assays for detection of enteric viruses in patients with diarrhea[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(2):241-244.
- [25] MARTÍN A,PÉREZ-AYALA A,CHAVES F, et al. Evaluation of the multiplex PCR Allplex-GI assay in the detection of bacterial pathogens in diarrheic stool samples[J]. *J Microbiol Methods*, 2018,144:33-36.
- [26] HYUN J,KO D H,LEE S K, et al. Evaluation of a new multiplex real-time PCR assay for detecting gastroenteritis-causing viruses in stool samples[J]. *Ann Lab Med*, 2018,38(3):220-225.
- [27] HANNET I,ENGSTRO A L,PAREJA J, et al. Multi-center evaluation of the new QIAstat gastrointestinal panel for the rapid syndromic testing of acute gastroenteritis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019,38(11):2103-2112.
- [28] BOERS S A,PETERS C,WESSELS E, et al. Performance of the QIAstat-Dx gastrointestinal panel for diagnosing infectious gastroenteritis[J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(3):e01719-e01737.
- [29] 徐君怡,曹际娟,郑秋月,等. 基于 Taqman 微流控芯片技术高通量检测 17 种转基因玉米品系[J]. *分析化学*, 2020 (11):1477-1488.
- [30] LERTSETHTAKARN P,NAKJARUNG K,SILAPONG S, et al. Detection of diarrhea etiology among U. S. military personnel during exercise balikatan 2014, Philippines, using TaqMan array cards[J]. *Mil Med*, 2016,181 (11):e1669-e1674.
- [31] CHHABRA P,GREGORICUS N,WEINBERG G A, et al. Comparison of three multiplex gastrointestinal platforms for the detection of gastroenteritis viruses[J]. *J Clin Virol*, 2017,95:66-71.
- [32] PHOLWAT S,LIU J,TANIUCHI M, et al. Genotypic antimicrobial resistance assays for use on *E. coli* isolates and stool specimens[J]. *PLoS One*, 2019,14(5):e0216747.
- [33] SCHNEEBERGER P,BECKER S L,POTHIER J F, et al. Metagenomic diagnostics for the simultaneous detection of multiple pathogens in human stool specimens from Cote D'Ivoire: a proof-of-concept study[J]. *Infect Genet*

Evol, 2016, 40: 389-397.
[34] JOENSEN K G, ENGSBRO A, LUKJANCENKO O, et al. Evaluating next-generation sequencing for direct clinical diagnostics in diarrhoeal disease[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(7): 1325-1338.

ing the promises and hurdles of metagenomic next-generation sequencing as a diagnostic tool for infectious diseases[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(5): 778-788.

(收稿日期: 2022-04-18 修回日期: 2022-09-15)

[35] SIMNER P J, MILLER S, CARROLL K C. Understand-

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 23. 038

组学技术在溃疡性结肠炎中的应用进展*

王 磊¹, 沈江立²综述, 李 娜^{2△}审校

1. 呼伦贝尔市中蒙医院肛肠科, 内蒙古呼伦贝尔 021099; 2. 咸阳市中心医院肛肠科, 陕西咸阳 712000

关键词: 溃疡性结肠炎; 组学技术; 肠道菌群检测; 代谢组学

中图法分类号: R574. 62 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2022)23-3302-04

溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性、非特异性、炎症性肠道疾病^[1], 通常病变从直肠开始, 呈连续性、弥漫性分布, 可延伸累及至结肠近端的不同部位^[2]。UC 以复发交替的腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等为典型临床表现, 还可伴有乏力、食欲减退、发热等全身症状及关节病变(中轴型和外周型关节病变)、代谢性骨病、凝血功能异常等的肠外表现^[1,3]。长期的炎症可导致 UC 癌变及结肠炎相关结肠癌的出现^[4]。近年来, UC 的发病率和患病率呈上升趋势, 已被世界卫生组织(WHO)列入国际难治性疾病和终身性疾病名录。欧美等发达国家 UC 的发病率为(8~14)/100 000, 患病率则高达(120~200)/100 000; 据报道, 我国 UC 患病率约为 11. 6/100 000, 北方地区发病率(1. 64/100 000)与南方地区相比(2. 05/100 000)略低^[5]。UC 发生与遗传易感性、环境因素及心理因素等多因素密切相关, 其发病机制与肠道免疫失衡、神经内分泌功能、肠黏膜屏障损伤等有关^[6]。

随着以高通量分析检测为特征的组学技术的快速发展, 涌现出代谢组学、基因组学、转录组学、蛋白质组学、表观基因组学、微生物组学、影像组学、宏基因组测序技术等现代生物学技术。这些新技术可在不同层面上反映生物体特征, 揭示分子的复杂性, 用于全面了解人类健康与疾病、生理与病理的内在关系, 以及药物作用相关分子机制^[7]。本文将对组学技术在 UC 领域的应用现状做一综述。

1 代谢组学在 UC 疾病领域研究中的应用

1.1 代谢组学在 UC 的研究现状 自从 NICHOLSON 等^[8]在 1999 年首次提出代谢组学概念以来, 代

谢组学主要通过核磁共振和质谱技术定性和定量分析目标生物体受内/外部生理刺激或遗传基因修饰的内源性物质-代谢产物随时间的多元动态变化参数, 以期寻找与疾病或药物相关的差异代谢产物^[9-10]。临床研究标本多为 UC 患者的血液、尿液或者粪便标本, 具有标本轻松易得、取样操作简便等优点。耿曙光等^[11]通过气相色谱-质谱(GC-MS)检测正常大鼠和 UC 大鼠结肠病变部位黏膜组织的代谢组学特征, 结果得到 9 种差异性代谢产物, 其中尿苷、腺嘌呤、胞嘧啶、甘氨酸、乳酸 5 种代谢物在 UC 模型组中明显, 牛磺酸、苏氨酸、甘露糖、β-丙氨酸 4 种代谢物明显低于对照组, 可作为 UC 早期临床诊断的生物标志物。DIAB 等^[12]采用气相色谱-飞行时间质谱(GC-TOF-MS)和超高效液相色谱-质谱(UHPLC-MS)联用技术进行代谢组学分析, 检测 UC 患者和健康志愿者, 结果发现, 从 50 条代谢通路中共鉴定出 177 个差异代谢产物, 其中研究组差异明显的代谢物是溶血磷脂酰胆碱、酰基肉碱和氨基酸, 可导致肠道内环境稳态失衡。SUN 等^[13]对 UC 患者活动期(23 例)、非活动期(25 例)及对照组(30 例)的粪便和血浆标本分别进行 16S rRNA 测序和液相色谱质谱(LC-MS)分析, 结果发现活动期 UC 组血浆氧化三甲胺水平明显高于非活动期, 鞘脂代谢是富集显著的通路之一, 因此磷酸鞘氨醇可能成为治疗 UC 的新靶点。

1.2 代谢组学在 UC 治疗中的研究发现 代谢组学在寻找新的早期疾病诊断、发病机制、药效机制及预后生物标志物等方面作用显著。徐霞等^[14]通过超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱法检测健康大鼠

* 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2022JM-489)。

△ 通信作者, E-mail: newlife0517@qq. com。