

基于核磁共振技术探索新冠病毒免疫病理学和多器官损伤的血液分子标志物

黄庆霞¹, 唐惠儒¹

(1. 复旦大学人类表型组研究院 生命科学学院, 上海 200438;)

摘要: 利用基于核磁共振技术的脂蛋白及其亚类定量分析法发现 SARS-CoV-2 感染期间脂蛋白代谢、糖酵解和 TCA 循环的失调。

关键词: 脂蛋白; 脂蛋白亚类; 核磁共振氢谱; COVID-19;

中图分类号: R33.1

文献标识码: A

Blood molecular markers associated with COVID-19 immunopathology and multi-organ damage based on the nuclear magnetic resonance

Huang Qingxia¹, Tang Huiru¹

(1. Human Phenome Institute, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China ;)

Abstract: Using the quantitative analysis of lipoprotein subfractions based on nuclear magnetic resonance (NMR), the disorders of lipoprotein metabolism, glycolysis and TCA cycle during SARS-CoV-2 infection were found.

Keywords: Lipoprotein; Lipoprotein subfractions; Proton nuclear magnetic resonance; COVID-19;

新冠肺炎(COVID-19)已鉴定为 SARS-CoV-2 病毒感染, 表现为免疫应答失去调节能力, 代谢功能紊乱和多器官损伤。目前, 新冠肺炎的全球疫情仍不容忽视, 截至 2021 年 6 月 27 日, 全球现存确诊病例 29526909 例, 累计死亡 2889592 例。

基于此, 对 66 例不同病程的新冠肺炎感染者的血液进行了代谢组学分析, 探索轻症和重症肺炎患者血清脂蛋白及其亚类变化规律。

1 研究对象

66 例不同病程的新冠肺炎感染者的血清样本。

2 脂蛋白定量分析

2.1 样品前处理

取 350ul 血浆/血清至 1.5mL EP 管中, 加 350ul 磷酸盐缓冲液 (0.085M, 含 10%重水,

pH 为 7.4), 颠倒混匀。取 600ul 加至专用 5mm 核磁管, 盖上盖子, 放入 96 孔样品盒后上机检测。

2.2 核磁共振谱仪参数设置

血浆代谢组学分析在配备 5mm BBI 探针的 Bruker Avance III HD 600 MHz NMR 光谱仪 (Bruker Biospin GmbH, Germany) 上进行。将处理好的样品放置在配备冷却系统的 Bruker Sample Jet™ 自动进样器中待分析, 冷却系统温度为 4°C。使用标准的 NOESYGPPR1D 脉冲序列采集 1D 核磁共振氢谱, 在 310K 的温度下采集, 谱宽为 20ppm, 线宽因子为 0.3Hz 经过傅里叶变换后, 使用 Bruker Topspin 3.6.0 和 ICON NMR 自动处理数据。然后基于 1H NMR 谱使用 Bruker IVDr 脂蛋白亚类分析 (Bruker IVDr Lipoprotein Subclass Analysis, B.I.LISATM) 方法对脂蛋白参数进行自动定量。

3 结果与讨论

为了揭示 COVID-19 感染患者的代谢变化, 研究者量化了代谢物、脂蛋白亚类的 348 个代谢物参数。PCA 评分图显示出明显的与病程变化相关的代谢组学轨迹 (图 1A)。因此, 血浆代谢物的浓度变化与 COVID-19 的严重程度有关。

进一步的统计分析突出了脂蛋白亚类及其组成成分的主要变化, 包括 LDL1 (L1TG)、LDL4、VLDL5、HDL1 和 HDL4 (图 1C)。与健康对照组相比, 轻度和重度患者的 LDL1 中的甘油三酯 (TG) 和 VLDL5 所有脂质中的游离胆固醇 (FC) 水平均显著升高, 而 LDL4 和 LDL5、LDL 中的胆固醇、胆固醇酯均显著降低。幸运的是, 大多数这些脂蛋白在患者出院后恢复 (图 1B 和 C)。

参与脂蛋白代谢的一些关键蛋白质, 包括可溶性低密度脂蛋白受体 (sLDLR)、卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 和胆固醇酯转移蛋白 (CETP), 在轻度和重度 COVID-19 中显著降低。(图 1D 和 E)。此外, 与健康对照组相比, 在 TCA 循环中的 ACO2、IDH、OGDH、DLD、SDH 和 MDH 等酶在 COVID-19 感染患者中较低, 而对脂肪酸合成至关重要的酶 (乙酰辅酶 A 羧化酶 [ACAC] 和脂肪酸合成酶 [FASN]) 升高。与健康对照相比, 在患者中可以观察到血浆乳酸和 LDH 的显著同时升高 (图 1E)。这些数据揭示了 SARS-CoV-2 感染期间脂蛋白代谢、糖酵解和 TCA 循环的失调^[1]。

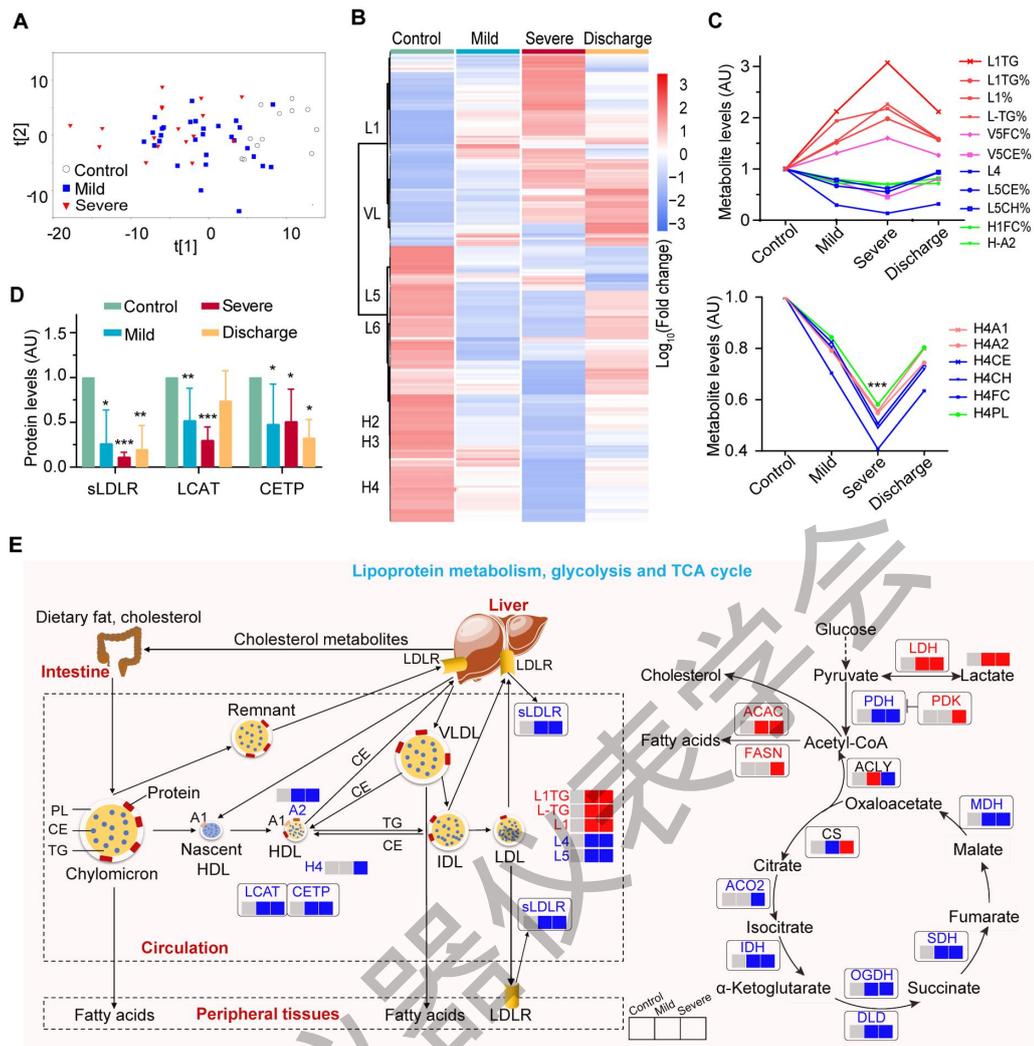


图 1 COVID-19 患者血浆代谢组差异

参考文献:

[1]Chen Y M, Zheng Y, Yu Y, et al. Blood molecular markers associated with COVID-19 immunopathology and multi-organ damage [J]. EMBO J, 2020: e105896.