

# 使用初级代谢物的相关性分析研究衰老的性别差异

中川 裕贵<sup>1</sup>、志田 隆史<sup>2</sup>

1 株式会社岛津制作所、2 东京都健康长寿医疗中心研究所

## 特点描述

- ◆ 通过 Smart Metabolites Database™ Ver.2，可方便地使用 GC-MS 检测初级代谢物。
- ◆ 使用多组学分析软件包，可在代谢途径图中实现初级代谢物检测数据的可视化，通过不同年龄段分析和相关性分析，检测出各组中的特征性成分。

## 简介

根据日本总务省统计局的调查，截至 2023 年，在日本 1.25 亿的总人口中，65 岁以上的老年人所占比例达到 29.0%，每 3 个人中就有 1 个是老年人<sup>1)</sup>。1947 年至 1949 年出生的“婴儿潮一代”在 2022 年开始迎来 75 岁，75 岁以上（高龄老年人）的人口与其他年龄层相比呈显著增加的趋势，2023 年占总人口的 15.5%（上一年 14.9%）<sup>1)</sup>。

高龄老年人的疾病发病风险高，而且容易出现长期化趋势，因此，日本专为高龄老年人制定了不同于其他年龄段的医疗制度。有论文报告称，衰老导致的身体功能变化是患病率增加的原因之一，由于衰老导致的糖代谢异常造成糖耐量下降，餐后血糖容易升高，而且，脂肪代谢异常导致肝脏中贮存的脂肪酸容量减少<sup>2)</sup>。

同样是高龄老年人，不同性别的人在年龄相关的健康状况方面也存在差异：男性更容易罹患与生活方式相关的疾病，如心脏病和中风，需要护理的情况较多，而女性则因骨骼和肌肉力量的衰退存在运动功能和独立性下降的趋势<sup>3)</sup>。推测代谢物的数量变化也对这些差异造成了影响，因此，阐明老年人代谢物数量性别差异是一个紧迫的课题。在本应用中，使用气相色谱质谱联用仪（GC-MS）检测了 70 至 84 岁的健康者血清中所含的初级代谢物。为了从检测结果中发现性别之间的差异，我们使用“多组学分析软件包”进行了分析（图 1）。多组学分析软件包是一种具有多变量分析（如主成分分析、聚类分析）和数据可视化功能（如火山图和代谢图）的分析软件。下面介绍将初级代谢物检测数据转换为代谢途径图，通过不同年龄段分析和相关性分析进行性别差异分析的案例。

## 实验

分析中使用了 10 名年龄在 70 至 84 岁之间健康者的血清（男性：n=5、女性：n=5）。预处理按照《代谢组学预处理手册 4》进行，GC-MS 的分析条件使用 Smart Metabolites Database Ver.2。采用 Multiple Reaction Monitoring（MRM）数据采集模式在 37 分钟内完成了 604 种成分的化合物的高灵敏度检测。有关预处理方法以及分析条件的详细信息，请参见本节末尾的“相关应用”中所述的应用新闻 01-00410“使用 GC/MS 对果蝇基因突变进行代谢组学差异分析”。

### 数据可视化与统计分析

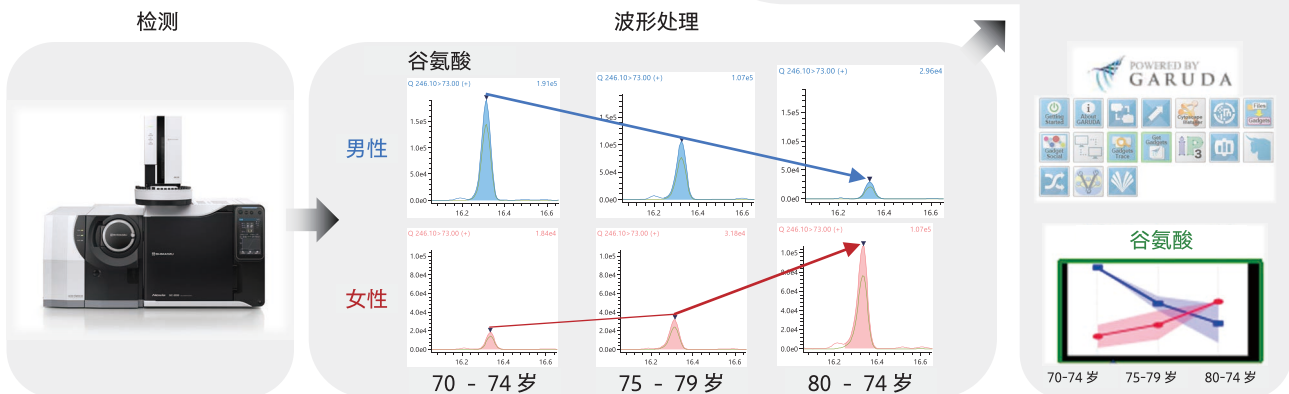
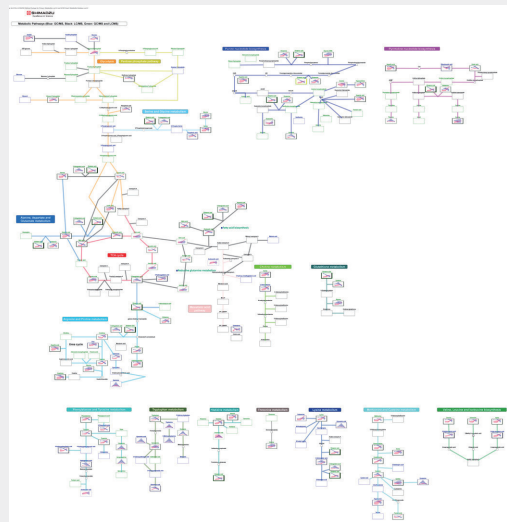


图 1 从使用 GCMS-TQ™ 8040NX 检测到使用多组学分析软件包分析的流程

## 代谢途径图上的不同年龄段分析和相关性分析

使用GC-MS检测604种成分的初级代谢物时，其中243种成分在血清样本中均有检出。使用多组学分析软件包，按“70-74岁”“75-79岁”“80-84岁”三个区间，以年龄段和性别在代谢途径图上对上述成分进行了投影。针对各代谢物，男性用蓝色折线图、女性用红色折线图对衰老带来的代谢量变化进行了可视化（图2）。

其中，谷氨酸就是代谢物数量变化存在性别差异的成分之一。女性的血清中谷氨酸含量随着年龄的增长而增加，男性则呈下降趋势。谷氨酸是在大脑中含量丰富的氨基酸，由神经元中的谷氨酰胺产生，作为一种兴奋性神经递质发挥着重要作用。另外，生物体内存在的抗氧化物质谷胱甘肽是以谷氨酸为原料生成的，具有抵抗体内各种氧化应激的防御机制<sup>5)</sup>。据报告称，谷氨酸是一种在男性血清中的检出水平较高的成分，但作为渗漏到血液中的来源，在女性身体组织中检测到的谷氨酸水平较高<sup>6)</sup>。

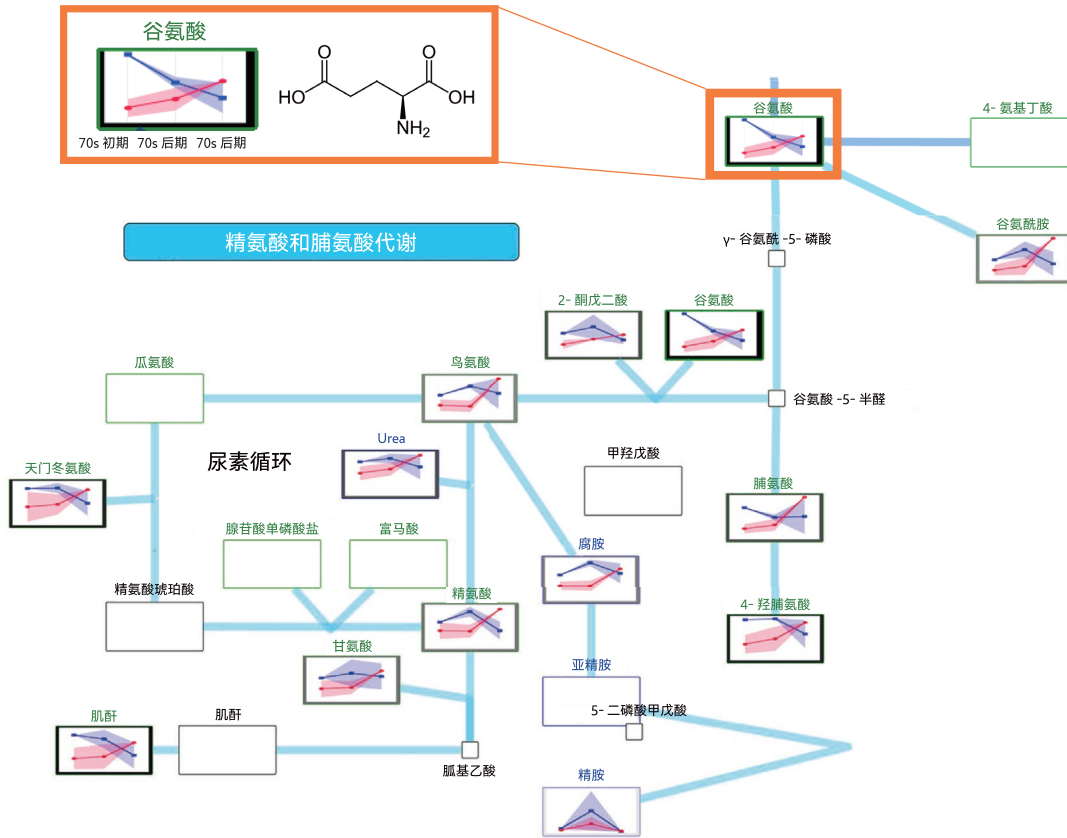


图2 关于谷氨酸代谢途径的相关性结果（多组学分析软件包的图像）

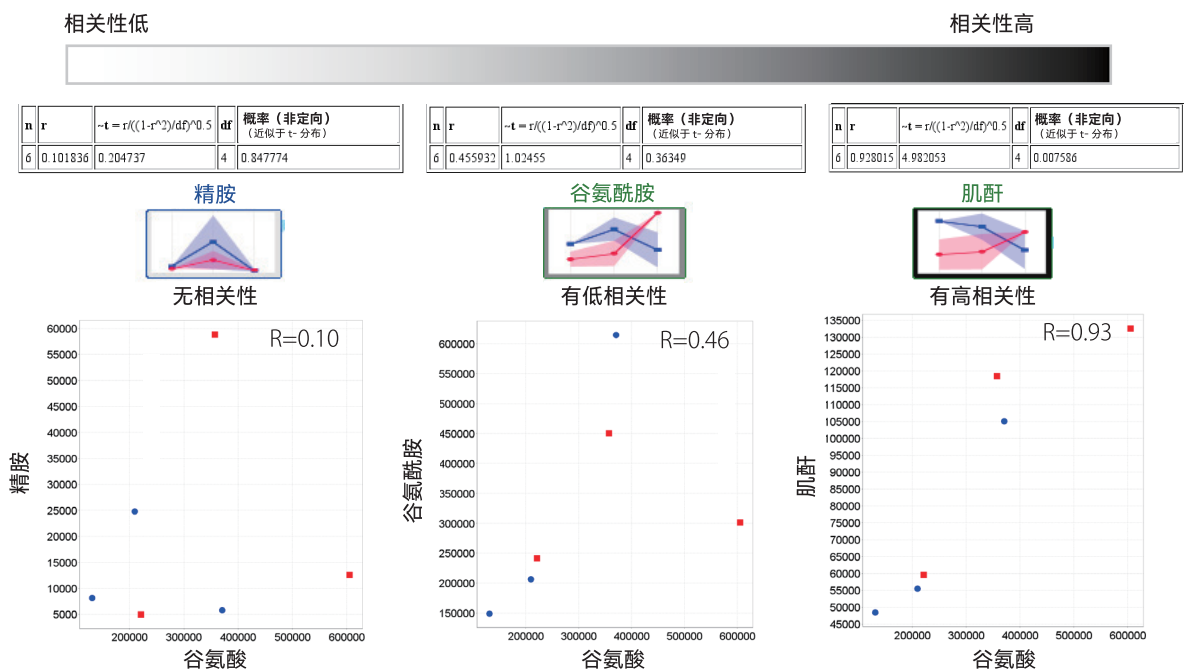


图3 表示谷氨酸与各化合物的相关性结果的散点图（多组学分析软件包的图像）  
（化合物名称：蓝色是 GC-MS 检测到的成分、绿色是可由 GC-MS 和 LC-MS 检测到的成分）

另外，多组学分析软件包的代谢途径图可自动对与特定代谢成分的不同年龄段变化类似(=相关性高)的代谢物进行颜色编码。因此，使用该功能在代谢途径图上探索了与谷氨酸类似的不同年龄段的变化。结果显示，和谷氨酸一样，在精氨酸、脯氨酸的分解代谢途径中生成的肌酐的相关性较高。

肌酐是血液中的废物，通过肝脏过滤随尿液排出体外。已知男性的肌酐血液浓度下降年龄比女性更早<sup>7)</sup>。

作为非必须氨基酸，谷氨酰胺也和谷氨酸具有相关性。但是，相关性不如肌酐高，因为血液谷氨酰胺含量会因损伤和应激等原因而减少。还检测到与谷氨酸无相关性的精胺成分。据报告，血液中的精胺含量受个体差异的影响比受年龄的影响更大<sup>8)</sup>。

通过多组学分析软件包，以散点图的形式表示了肌酐、谷氨酰胺、精胺等各化合物与谷氨酸的相关性(图3)。

散点图横轴表示谷氨酸的年龄段面积值、纵轴表示各比较对象化合物的年龄段面积值，蓝色代表男性，红色代表女性。结果显示，各成分与谷氨酸的相关性系数分别为，肌酐为 R=0.93、谷氨酰胺为 R=0.46、精胺为 R=0.1。

## ■ 结论

在本报告中，使用 GCMS-TQ8040NX 和 Smart Metabolites Database Ver.2 分析了 10 名年龄在 70 至 84 岁之间健康者的血清(男性: n=5、女性: n=5)。根据检测到的 243 种成分，用多组学分析软件包投影到代谢途径图中，进行了不同年龄段分析和相关性分析。结果显示，按性别和年龄可检测到不同的初级代谢物。

### < 参考文献 >

- 1) 参照 [人口推测](#)、总务省统计局、2023 年 7 月 26 日
- 2) 参照 [老年人的代谢特点](#)，上垣佐登子，外科、代⌘与营养第 52 卷第 1 期，2023 年 7 月 26 日
- 3) 参照 [第 6 次 随着年龄的增长，“健康状态”会发生怎样的变化](#)，日本生命，2023 年 7 月 26 日
- 4) 参照 [代谢组学预处理手册](#)，岛津制作所，2023 年 7 月 26 日
- 5) 参照 [老年人与谷氨酸功能](#)，桥本谦二，2023 年 7 月 26 日
- 6) 参照 [Sex Differences in Psychiatric Disease:A Focus on the Glutamate System](#)，Megan Wickens，2023 年 7 月 26 日
- 7) 参照 [Use of serum creatinine concentration to determine renal function](#)，TDBjornsson、2023 年 7 月 26 日
- 8) 参照 [抗衰老的最爱 = 高多胺食物](#)，自治医科大学大宫医疗中心，2023 年 7 月 26 日

### < 相关应用 >

1. 使用 GC/MS 分析基因突变果蝇的代谢组学差异 [Application News No.01-00410-JP](#)
2. 使用 LC-MS/MS 和 ICP-MS 分析基于培养基分析的抗体生产细胞的代谢 [Application News No.01-00498A-JP](#)

GCMS-TQ 和 Smart Metabolites Database 是岛津制作所株式会社或其相关公司在日本及其他国家 / 地区的商标。  
Garuda 是 Systems Biology Institute 在日本及其他国家 / 地区的商标。

岛津应用云



岛津企业管理(中国)有限公司  
岛津(香港)有限公司

<http://www.shimadzu.com.cn>

用户服务热线电话: 800-810-0439  
400-650-0439

免责声明:

\* 本资料未经许可不得擅自修改、转载、销售;  
\* 本资料中的所有信息仅供参考, 不予任何保证。  
如有变动, 恕不另行通知。

第一版发行日: 2023 年 09 月