

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.07.031

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250507.1630.006\(2025-05-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250507.1630.006(2025-05-08))

脂质组学在酒精使用障碍中的研究进展*

李文举¹, 陈 敏¹, 张娅梅¹, 初 翔^{1,2}, 费 军¹, 宋巧玲^{1△}

(1. 陆军军医大学大坪医院急诊医学科, 重庆 400042; 2. 重庆医科大学附属儿童医院儿研所, 重庆 400014)

[摘要] 酒精使用障碍(AUD)是一种常见的精神障碍和生理疾病,其在全球范围内影响着数百万人。虽然已有多项研究探讨了 AUD 的成因和治疗方法,但其确切机制仍未阐明。脂质组学技术的发展为研究 AUD 提供了新的视角,可以用于研究其生物学机制。该文综述了近年来脂质组学在 AUD 研究中的应用和进展,以及在预防和治疗策略方面的潜在价值。

[关键词] 脂质;脂质组学;酒精使用障碍;生物标志物;治疗策略

[中图分类号] R749.62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)07-1709-04

Research progress in lipidomics in alcohol use disorder*

LI Wenju¹, CHEN Min¹, ZHANG Yamei¹, CHU Xiang^{1,2}, FEI Jun¹, SONG Qiaoling^{1△}

(1. Department of Emergency, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Children's Research Institute, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] Alcohol use disorder (AUD) is a common mental disorder and physiological disease impacting millions globally. Although multiple studies have explored the causes and treatments of AUD, its exact mechanisms remain poorly understood. The development of lipidomics technology provides a new perspective for studying AUD and can be used to investigate its biological mechanisms. This review summarizes recent applications and progress of lipidomics in AUD research, as well as its potential value in prevention and treatment strategies.

[Key words] lipids; lipidomics; alcohol use disorder; biomarkers; therapeutic strategies

酒精使用障碍(alcohol used disorder, AUD)是由于长期或大量饮酒对中枢神经系统造成损害的综合征,可导致神经系统多部位受损,临床表现为慢性酒精中毒性脑病、周围神经病、亚急性联合变性、癫痫等^[1]。脂质组学是一种系统生物学方法,通过分析细胞、组织或生物体内脂质分子的种类和数量,研究脂质在生理和病理状态下的变化^[2]。酒精的主要成分是乙醇,其可以对膜脂质的结构和功能造成损伤,如改变膜脂质的组成和含量、增加膜的流动性和渗透性、导致膜脂质和膜蛋白的过氧化损伤,并影响膜上酶(如磷脂酰肌醇酶)的活性等^[3]。这些损伤作用与许多神经系统疾病有关,如酒精中毒性周围神经病^[4]、阿尔茨海默症、帕金森病等^[5]。脂质的组成和结构特征影响细胞膜的物理化学性质和生物学功能。脂质分子的饱和度、长度、链式结构和磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)与磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)的比例等因素都可以影响膜的流动性、渗透性和稳定性,直接或间接地影响突触传递和神经递质信号传导的效率和准确性^[6]。因此,脂质组

学被认为是研究 AUD 的有效工具。通过比较 AUD 患者和非 AUD 患者的全脑组织脂质组成,研究人员已经发现了脑组织中 AUD 相关的脂质组成成分和含量(如甘油磷脂、鞘磷脂)的变化,并主要定位在前额叶皮层和视觉皮层^[7]。本文将从以下几个方面综述脂质组学在 AUD 中的研究进展。

1 脂质组学和脂质组学技术

1.1 脂质组学

脂质组学是一种综合性的研究手段,通过对生物样本中的脂质进行全面、系统地分析和鉴定,揭示脂质分子的种类、含量、结构和功能及脂质与其他分子的相互作用,为进一步研究脂质代谢与生理、病理过程的关系提供基础数据和信息^[2]。脂质是指一类化学结构复杂、种类繁多的生物分子,主要包括甘油酯类、甘油磷脂类、脂肪酸类、固醇脂类、糖酯类、鞘脂类、多聚烯烃类和异戊烯醇脂类^[8]。在人体内作为能量储备、细胞膜的主要成分、激素的前体、信号通路的介质等广泛存在,脂质结构和代谢紊乱可以引起、调节或加速多种急慢性疾病,如心血管疾病、肝病、恶性

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81901220)。△ 通信作者, E-mail: songql@tmmu.edu.cn。

肿瘤和神经系统疾病等^[2]。

1.2 脂质组学技术

质谱分析因其高分辨率和高灵敏度,被广泛用于定性和定量分析脂质分子、鉴定新的生物标志物和药物靶点、评估药物疗效和疾病进程等,是目前最常用的脂质组学方法,常用技术包括液相色谱质谱(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)、质谱成像(imaging mass spectrometry, IMS)、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)质谱、基质辅助激光解吸电离-飞行时间(matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight, MALDI-TOF)质谱等^[9]。

1.2.1 LC-MS

目前,LC-MS 因其相对较低的成本、良好的色谱分离能力结合质谱检测、高分辨率和较高的灵敏度成为应用最广泛的脂质分析技术。LC-MS 经过脂质提取、清洗、酶解、甲基化等获得高质量的标本,液相色谱将标本分离,并通过质谱技术进行检测和鉴定^[10]。大脑作为人体最为重要和复杂的器官之一,超过 60% 的干重由脂质组成,脂质分子种类繁多、含量复杂,LC-MS 能较大限度地利用给定的脑组织标本,且对脂质分子种类覆盖广,广泛用于特定大脑区域脂质组学特征的全局分析^[11]。对脑内脂质分布的空间映射进行分析还需要结合成像技术。

1.2.2 IMS

IMS 技术是一种利用质谱分析技术对生物标本进行空间分析的方法,它可以同时提供生物标本中的脂质类分子的类型、数量、在空间上的分布和定位信息,能帮助研究者发现疾病相关区域的脂质类分子变化^[12]。

1.2.3 NMR 质谱

NMR 质谱技术利用脂质分子在磁场中的特定信号来定量和鉴定标本中的脂质分子,可以显示单个原子和分子,且不需要对标本进行化学或物理处理,避免了标本中的任何变化或破坏^[13]。但与 LC-MS 等主流的质谱技术相比,NMR 质谱技术的数据分析复杂,标本制备要求高,灵敏度较低,需要使用高浓度的标本才能获得准确的结果,限制了其在高通量实验中的应用。

1.2.4 MALDI-TOF 质谱

MALDI-TOF 质谱利用激光照射标本与基质形成的共结晶,使标本离子化并通过飞行时间分析器根据质荷比进行分离检测,能够快速、灵敏、准确地评估标本的分子量,在大分子物质的分析和检测、药物研究和生命科学等领域发挥着重要作用^[14]。

2 脂质组学在 AUD 中的应用

AUD 涉及遗传、神经生物学、脑部结构和功能变化及炎症反应等多因素的相互作用^[15]。脂质代谢的紊乱与 AUD 的发生和发展密切相关。AUD 患者的外周血中胆固醇及低密度脂蛋白明显升高,而具有保

护作用的高密度脂蛋白降低^[16];非靶向脂质组学发现 AUD 患者相较于无酒精使用的对照组,长期使用酒精者全脑区域脂质含量均出现变化,尤其是前额叶皮质、视觉皮层(白质和灰质)。异常代谢的脂类物质主要为甘油磷脂(如 PC)、鞘脂(如神经酰胺)和固醇脂(胆固醇酯),浓度均广泛降低,磷脂中的多不饱和脂肪酸(polysaturated fatty acid, PUFA)和脂肪酸链的长度明显减少,含有 16:1 脂肪酸的甘油磷脂明显增加^[7]。

2.1 甘油磷脂类与 AUD

甘油磷脂是一类主要由脂肪酸、甘油和磷酸组成的脂质分子,是细胞膜的主要成分,广泛分布于人体的神经系统、心脏、肝脏、肾脏和肺等组织中,根据磷酸基团的不同,可以分为 PC、PI、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)等亚型^[17]。乙醇及其代谢产物通过影响脂肪酸的摄取,抑制脂肪酸脂化,直接或间接促进甘油磷脂的氧化,增加磷脂酸和溶血磷脂酸等途径影响甘油磷脂的合成、氧化、脂化和代谢^[18]。WANG 等^[19]基于四极杆飞行时间质谱对连续服用酒精 1 年的大鼠大脑进行全面脂质组学分析,发现相较于对照组,酒精处理的大鼠前额叶皮层中的 110 种脂质和纹状体中的 79 种脂质发生了明显变化,其中磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)、PC 和 PE 明显增加,并发现内质网可能是慢性酒精暴露的主要细胞器。ZHANG 等^[20]分析了 126 例有脑萎缩的酒精依赖患者和 100 例无脑萎缩的酒精依赖患者的血浆标本,发现甘油磷脂代谢物,如 PC[P-16:0/18:2(9Z, 12Z)]在酒精依赖性脑萎缩患者中发生改变。PC 是甘油磷脂的主要亚类之一,在人体内广泛分布,尤其在神经系统和肝脏中含量较高,与肝脏和神经系统的细胞保护作用密切相关。在体外细胞培养实验中,用 PC 处理胆管细胞可以减少胆管细胞中的活性氧生成和氧化 DNA 损伤,明显下调衰老相关 β -半乳糖苷酶活性,还降低了白细胞介素-8、白细胞介素-6 和趋化因子配体 2 等炎症因子的分泌^[21]。在神经元发生和记忆形成过程中,PC 合成的肯尼迪途径中的关键酶(如胆碱激酶、磷酸胆碱胞苷转移酶)调控神经元的分化,如在视黄酸诱导的神经母细胞瘤细胞分化过程中,胆碱激酶的过表达促进 Neuro-2a 细胞向神经元的分化^[22]。

此外,在动物实验中,补充 PC 前体如尿苷、二十二碳六烯酸或胆碱会增加沙鼠大脑中磷脂和突触蛋白水平及海马神经元树突棘数量^[23]。PI 代谢是调控细胞增殖、分化、凋亡和膜转运等多种细胞功能的信号通路网络的核心^[24]。对非洲血统的 AUD 患者和无饮酒的对照组使用单核苷酸多态性关联分析显示, AUD 患者编码磷脂酰肌醇-4-磷酸 5-激酶的基因在丘脑和基底节外侧杏仁核的表达增加,其催化磷脂酰肌醇-4-磷酸转化为磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸,调控细胞膜

的功能^[25]。PI 类分子还与多种神经退行性疾病(阿尔兹海默病、帕金森病、亨廷顿病和肌萎缩侧索硬化等)相关,可能的机制包括 PI 失调影响膜结构和流动性,活化磷脂酶 C 导致下游胞质 Ca^{2+} 增加,使 tau 蛋白过度磷酸化,作为 Toll 样受体信号传导的关键分子影响下游信号转导和细胞因子产生,调节嘌呤能信号传导,参与小胶质细胞的内吞、吞噬和迁移等^[26]。通过调节钙离子信号途径和多巴胺 D2 受体,PI 类分子还可以影响神经元兴奋性和多巴胺信号的传递^[27],而后者在 AUD 成瘾机制中的重要作用已得到公认。

2.2 固醇脂质与 AUD

胆固醇脂是固醇脂质的主要成分,它是脂质双层的主要成分,在信号传导中起重要作用。FRANGOS 等^[28]在体外细胞实验中发现,甘氨酸转运蛋白 2 的底物转运和对抑制剂药物的敏感性均受到细胞膜中胆固醇含量的影响。具体来说,细胞膜中胆固醇含量越高,甘氨酸的转运速率越快,对抑制剂药物的敏感性越弱。为开发有效的抑制剂治疗神经性疼痛提供了潜在的途径。使用非特异性脂质转移蛋白改变突触质膜和突触小体的胆固醇脂与磷脂的比例发现,胆固醇脂与磷脂比例的降低会增加膜的流动性,证明大脑的突触小体或重组蛋白脂质体对 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的钠依赖性摄取需要借助膜胆固醇^[29]。对血清素转运蛋白、去甲肾上腺素转运蛋白、甘氨酸转运蛋白和兴奋性氨基酸转运蛋白的研究表明,脑组织或转染细胞系中富含胆固醇的膜结构域与神经递质信号转导有关^[30]。HONG 等^[31]对大鼠纹状体的突触小体中的多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)和蛋白质、脂质进行分离分析发现, DAT 存在于富含胆固醇的细胞膜结构域中,故改变膜胆固醇的含量可以调节 DAT 的构象并改变可卡因与 DAT 的结合。多巴胺、GABA、谷氨酸和内啡肽等的变化可能会影响奖励和情绪系统,被认为与酒精滥用的发生有关^[15]。药物研究证实脂肪酰基谱和不饱和度的变化及脑脂质谱重塑有助于药物滥用的消退,并可以防止复发^[32]。

3 脂类对 AUD 的预测与治疗

随机双盲安慰剂对照实验研究显示,与安慰剂组相比,连续接受 26 周长链多不饱和 ω -3 脂肪酸补充的老年人的回忆能力更佳,提示脂肪酸在调节人类记忆方面起着至关重要的作用^[33]。在线粒体溶血磷脂酰基转移酶敲除小鼠中,发现脑磷脂变化与空间学习和记忆受损有关^[34]。并且有研究人员对 525 例认知正常的 70 岁及以上的老年人的血浆标本进行了脂质组学分析,验证了来自外周血的 PC、溶血 PC 和酰基肉碱对未来 2~3 年内的记忆障碍有预测作用^[35]。AUD 中改变的花生四烯酸类,如 5s-羟基二十碳四烯酸、白三烯 B4 和前列腺素 F1 α 等是调节脂质,低浓度的调节脂质参与炎症、组织修复、血液凝固、细胞增

殖、细胞凋亡、血管通透性和免疫细胞行为等^[36]。

4 小 结

脂质组学作为一种新兴的系统生物学研究方法,正在改变人们对 AUD 的认识。它提供了一个更深入了解酒精对人体脂质代谢影响的方法,并有望为开发更有效的治疗方案提供新的依据。随着技术的不断发展和研究的深入,脂质组学在 AUD 研究中的应用前景也将越来越广阔。

参考文献

[1] KRANZLER H R. Overview of alcohol use disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2023, 180(8): 565-572.

[2] HAN X, GROSS R W. The foundations and development of lipidomics[J]. *J Lipid Res*, 2022, 63(2): 100164.

[3] PARK S H, SEO W, XU M J, et al. Ethanol and its nonoxidative metabolites promote acute liver injury by inducing ER stress, adipocyte death, and lipolysis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(2): 281-306.

[4] PAPANTONIOU M, RENTZOS M, ZAMPETLIS T, et al. Alcohol-related peripheral neuropathy: clinico-neurophysiological characteristics and diagnostic utility of the neuropathy symptoms score and the neuropathy impairment score[J]. *Alcohol*, 2024, 117: 65-71.

[5] KAMAL H, TAN G C, IBRAHIM S F, et al. Alcohol use disorder, neurodegeneration, Alzheimer's and Parkinson's disease: interplay between oxidative stress, neuroimmune response and excitotoxicity [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 282.

[6] FRANGOS Z J, CANTWELL-CHATER R P, VANDENBERG R J. Glycine transporter 2: mechanism and allosteric modulation[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 734427.

[7] SMITH C C, SHEEDY D L, MCEWEN H P, et al. Lipidome changes in alcohol-related brain damage[J]. *J Neurochem*, 2022, 160(2): 271-282.

[8] LIEBISCH G, FAHY E, AOKI J, et al. Update on LIPID MAPS classification, nomenclature, and shorthand notation for MS-derived lipid structures[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(12): 1539-1555.

[9] SALIHOVIC S, LAMICHANE S, HYÖTYLÄINEN T, et al. Recent advances towards mass

- spectrometry-based clinical lipidomics[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2023, 76:102370.
- [10] YU S, ZOU Y, MA X, et al. Evolution of LC-MS/MS in clinical laboratories[J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 555:117797.
 - [11] YU H, VILLANUEVA N, BITTAR T, et al. Parallel metabolomics and lipidomics enables the comprehensive study of mouse brain regional metabolite and lipid patterns[J]. *Anal Chim Acta*, 2020, 1136:168-177.
 - [12] PINSKY W, HARRIS A, ROSEBOROUGH A D, et al. Regional lipid expression abnormalities identified using MALDI IMS correspond to MRI-defined white matter hyperintensities within post-mortem human brain tissues[J]. *Anal Chem*, 2021, 93(4):2652-2659.
 - [13] BUITINGA M, VEERAAIAH P, HAANS F, et al. Ectopic lipid deposition in muscle and liver, quantified by proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2023, 31(10):2447-2459.
 - [14] WANG Z, TANG Y, ZHANG Y, et al. Nanomaterials as novel matrices to improve biomedical applications of MALDI-TOF/MS[J]. *Talanta*, 2025, 293:128092.
 - [15] MACKILLOP J, AGABIO R, FELDSTEIN EWING S W, et al. Hazardous drinking and alcohol use disorders[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1):80.
 - [16] TANISAWA K, ITO T, KAWAKAMI R, et al. Association between alcohol dietary pattern and prevalence of dyslipidaemia: WASEDA's health study[J]. *Br J Nutr*, 2022, 127(11):1712-1722.
 - [17] SAKURAGI T, NAGATA S. Regulation of phospholipid distribution in the lipid bilayer by flippases and scramblases[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8):576-596.
 - [18] JEON S, CARR R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(4):470-479.
 - [19] WANG L, LI M, BU Q, et al. Chronic alcohol causes alteration of lipidome profiling in brain[J]. *Toxicol Lett*, 2019, 313:19-29.
 - [20] ZHANG Z, ZHANG S, HUANG J, et al. Association between abnormal plasma metabolism and brain atrophy in alcohol-dependent patients[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:999938.
 - [21] ZHANG K, WANG Y, CUI X, et al. Features of metabolite changes in disease evolution in cholecystolithiasis[J]. *Dig Dis Sci*, 2024, 69(1):275-288.
 - [22] PAOLETTI L, DOMIZI P, MARCUCCI H, et al. Lysophosphatidylcholine drives neuroblast cell fate[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(9):6316-6331.
 - [23] HE M, LIAN T, GUO P, et al. Association between nutritional status and gait performance in Alzheimer's disease[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(4):e14502.
 - [24] EBNER M, PUCHKOV D, LÓPEZ-ORTEGA O, et al. Nutrient-regulated control of lysosome function by signaling lipid conversion[J]. *Cell*, 2023, 186(24):5328-5346.
 - [25] LEE J S, SORCHER J L, ROSEN A D, et al. Genetic association and expression analyses of the phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase (PIP5K1C) gene in alcohol use disorder-relevance for pain signaling and alcohol use[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2018, 42(6):1034-1043.
 - [26] ERNEST-JAMES P T, MAGUIRE E. Phosphoinositides: roles in the development of microglial-mediated neuroinflammation and neurodegeneration [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15:652593.
 - [27] CHEN F F, WANG C M, CHEN H S, et al. SKF83959, an agonist of phosphatidylinositol-linked dopamine receptors, prevents renewal of extinguished conditioned fear and facilitates extinction[J]. *Brain Res*, 2020, 1749:147136.
 - [28] FRANGOS Z J, WILSON K A, AITKEN H M, et al. Membrane cholesterol regulates inhibition and substrate transport by the glycine transporter, GlyT2[J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(4):e202201708.
 - [29] NORTH P, FLEISCHER S. Alteration of synaptic membrane cholesterol/phospholipid ratio using a lipid transfer protein. Effect on gamma-aminobutyric acid uptake [J]. *J Biol Chem*, 1983, 258(2):1242-1253.
 - [30] FRANGOS Z J, CANTWELL-CHATER R P, VANDENBERG R J. Glycine transporter 2: mechanism and allosteric modulation[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:734427.
 - [31] HONG W C, AMARA S G. Membrane cholesterol modulates the outward facing conformation of the dopamine transporter and alters cocaine binding[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(42):32616-32626.