

DOI: 10.13376/j.cbls/2015151

文章编号: 1004-0374(2015)08-1095-07



熊燕, 中国科学院上海生命科学信息中心情报研究中心研究馆员, 博士, 硕士生导师。从事生命科学及生物医学领域的战略情报研究工作。研究组成员具有生物学、药学、情报学、计算机科学等交叉学科背景, 长期跟踪生命科学及生物技术的研究动态和发展态势, 承担和参与了多项国家、中国科学院、上海市的战略情报研究项目。

植物代谢组学及其与人类疾病和健康研究趋势

王慧媛, 阮梅花, 刘 晓, 熊 燕*

(中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031)

摘 要: 植物代谢组学的发展为人类充分认识植物代谢物和植物性化合物成分对人类疾病和健康的影响、定向改良作物品质、药物研发等带来了契机。围绕人类疾病与健康这一主题, 结合文献计量方法, 对植物代谢组学的发展态势进行简要分析。通过对植物科学及代谢组学的研究重点进行梳理, 并总结植物来源的天然药物的开发及其在人类疾病预防等领域的研究进展, 展示植物代谢组学及其在人类疾病和健康应用研究中的发展态势。

关键词: 植物代谢组学; 人类疾病与健康; 文献计量

中图分类号: G350; Q493.1 **文献标志码:** A

Trend of plant metabolomics and its application in the study of human diseases and health

WANG Hui-Yuan, RUAN Mei-Hua, LIU Xiao, XIONG Yan*

(Shanghai Information Center for Life Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: The development of plant metabolomics bring us more opportunity to fully understand plant metabolites or phytochemicals with their effects on human health, as well as to directly improve plant function or quality, and to develop natural drugs through plant products. In this work, national plans and research focuses of plant metabolomics were briefly analyzed, combined with bibliometric methods, focusing on the theme of human disease and health. Through analysis of the research progress on natural drugs from plants and its application in human diseases, we summarized the developing trend of plant metabolomics and its application in the study of human diseases and health.

Key words: plant metabolomics; human disease and health; bibliometrics

收稿日期: 2015-07-23

基金项目: 中国科学院学部学科发展战略研究合作项目

*通信作者: E-mail: yxiong@sibs.ac.cn

植物通过各种代谢途径产生种类繁多、具有各种生理活性的小分子化合物,包括人体所必需的维生素,具有预防疾病、促进健康等功能的特殊营养成分,以及破坏或者阻碍人体营养消化与吸收的抗营养因子。然而,目前有超过90%的植物代谢产物的结构和功能尚不明确。

代谢组学是对生物体内代谢物进行大规模分析的一项技术^[1],是对某一生物或细胞在一特定生理时期内所有小分子代谢产物同时进行定性和定量分析的一门新学科^[2],也是以组群指标分析为基础,以高通量检测和数据处理为手段,以信息建模与系统整合为目标的系统生物学的一个分支。

近年来,随着生命科学研究的发展,尤其是在完成拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)和水稻(*Oryza sativa*)等植物的基因组测序后,植物生物学的重点已经从基因测序转移到了对基因功能的研究。基因组学、转录组学、蛋白质组学以及代谢组学的快速发展,为人们在整体水平上定性、定量和动态分析代谢过程和代谢产物创造了良好条件。

植物代谢组学是以植物为研究对象的代谢物组学^[3]。具体而言,植物代谢物组学研究不同物种、不同基因类型或不同生态类型的植物在不同生长时期或受某种刺激干扰前后的所有小分子代谢产物,对其进行定性、定量分析,并找出代谢变化的规律,从而有助于进一步研究植物的基因功能、代谢途径,解析代谢网络,并在此基础上进行小分子的功能解

析、作物品质的定向改良,提高作物产量与抗性,利用植物代谢物进行天然药物开发等研究。

经过十几年的发展,植物代谢组学已经开始进入快速发展阶段,从近年来发表论文的情况也可以看出这一发展趋势。利用Web of Science数据库,检索2005~2014年“植物代谢组”相关的研究文献可以发现,植物代谢组学领域发表的相关文献总量达到15 411篇。2014年发文量为2 425篇,是2005年发文量(851篇)的近3倍。2005~2014年发文量的平均年增长率为12.49%,发文量呈现平稳增长的趋势(图1)¹。

2005~2014年间,在全球植物代谢组学领域发表的文献中,美国以2 834篇的发文量位居世界第一位,占全球该领域发文总量的18.39%;德国以2 091篇的发文量排名第二,仅马普学会的论文量就占到德国发文量的25%(578篇);中国排名第三,发文量为1 673篇,占全球发文总量的10.86%。其他发文量排名前十的国家分别为印度、英国、日本、法国、意大利、西班牙和巴西。2005~2014年,植物代谢组学领域发文量排名前五的国家中,中国的发文量增长速度最快,从2005年的36篇增长到2014年360篇,发文量增长了近9倍,平均年增长率达到30.23%。2005年,中国在该领域的发文量排名全球第四,落后于美国、德国和英国,发文量只占美国的17.48%。2012年,中国在该领域的发文量开始超过德国,以259篇的发文量位居世界第

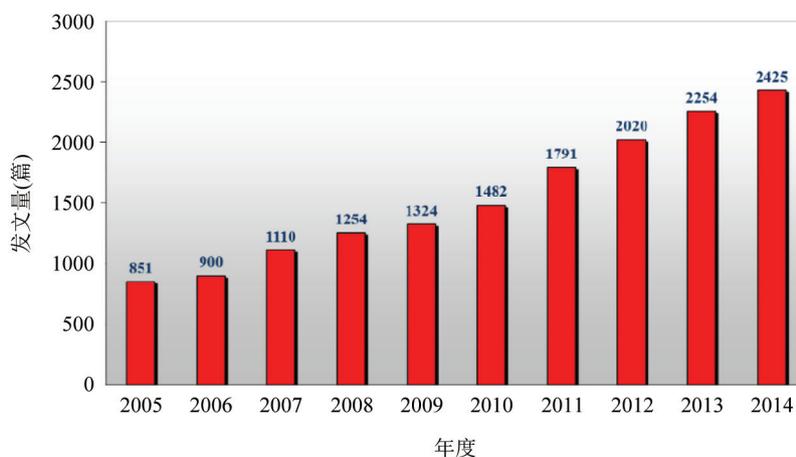


图1 2005~2014年植物代谢组学领域发文量年度分布

注释:

¹检索式为“主题((metabolome or metabolomic* or metabonomic* or plant metabol* or metabolit*) and (plant*)) AND 出版年(2005-2014) AND 文献类型(article or review)”;时间跨度:所有年份;索引:SCI-EXPANDED。数据库更新时间2015年4月22日。

二。2014年, 中国(360篇)与美国(394篇)在该领域发文量的差距进一步缩小, 仅相差8.63%(34篇)。

从各国发文的被引频次可以看出其论文的质量。2005~2014年, 美国植物代谢组学论文的篇均被引频次达到22.89次/篇, H指数²达到101, 拥有较多的高质量论文。另外, 德国、英国、法国和西班牙的论文质量也比较高, 篇均被引频次都达到20次/篇以上。中国尽管在发文数量上排在全球前列, 但其论文的篇均被引频次较低, 篇均被引频次为10.22次/篇, H指数仅为50。通过比较各国的NCI指数³也可以看出, 发文量排名前十位的国家中, 美国、德国、英国、法国和西班牙在该领域的研究水平高于全球平均水平, 日本的研究水平与全球平均水平相当, 而中国、印度和意大利的论文质量低于该领域的全球平均水平。

1 从各国和地区的规划看植物代谢组学的研发重点

植物代谢组学研究不断取得新的进展, 一方面得益于生物学领域新工具新方法的日新月异, 另一方面也得益于各个国家对该领域的重视和积极推动。由于植物代谢组学在指导植物分类、发现新的功能基因、促进转基因植物研究、进行食品安全性评估、开发植物性药物等基础理论和应用前景方面的重大意义和价值, 许多国家或国际组织都积极规划部署, 对相关研究进行资助, 并通过有效的协调和沟通来促进该领域的合作和快速发展。

1.1 美国全面部署植物基因组与代谢组学研究

美国植物学领域的研究主要由美国国家科学基金会、农业部和国立卫生研究院资助。他们共同持续资助植物基因组学研究至今已达17年。

1998年, 美国国家科学基金会公布了国家植物基因组计划(National Plant Genome Initiative, NPGI), 主要目标是解析植物基因组与功能基因组。2013年, 美国国家科学基金会又启动新一轮植物基因组研究项目(Plant Genome Research Program, PGRP), 对1998年NPGI进行后续资助。

《2014农业法案》为美国农业政策奠定基础, 对农业科学研究也具有重要意义。例如, 对一些水果、坚果和蔬菜的特色作物给予超过5年、每年获得8000万美元的研究经费资助。美国农业部也在2012年发布了植物遗传资源、基因组和基因改良的国家行动计划, 旨在保护遗传资源, 了解复杂性状的遗传规律与形成机制, 寻求品种改良的新方法。

此外, 自1999年起, 美国饮食改善办公室(Office of Dietary Supplements, ODS)已经资助多个研究机构展开植物制剂对健康影响的研究, 包括与美国国立补充替代医学中心(National Center for Complementary and Alternative Medicine, NNCAM)共同推进生物资源中心(BRC)项目。2010~2015年间, BRC资助了5个项目, 主要侧重植物制剂(尤其是作为膳食补充剂成分)的安全性、有效性和作用机制研究, 包括植物制剂和代谢综合征、有助于妇女健康的植物膳食补充剂以及植物雌激素剂量和靶组织、植物成分之间的互作等。

1.2 欧盟积极推动探索以植物等可再生资源为基础的生物经济

欧盟委员会2011年发布的“地平线2020”(Horizon 2020)和创新计划(2014~2020年)涉及的重点创新性和竞争性平台技术包括基因组学、宏基因组学、蛋白质组学、代谢组学、分子生物学工具等, 这些平台技术的研究将为生物资源的性能优化与应用开发、生物多样性的调查与研究、基于生物技术的医疗解决方案(如诊断、生物制剂和生物医疗设备)等的发展提供重要的研究基础。

为了推进欧洲生物经济的发展, 欧盟还推出了一系列欧洲技术平台(The European Technology Platform, ETP), 其中2003年创建的“未来的植物”(Plants for the future)技术平台, 涉及植物领域的基因组和各类生物技术, 主要用于协调欧洲植物领域的研究活动。2009年, 包括未来植物技术平台在内的9个欧洲技术平台合并为欧盟委员会第七框架计划支持的“以知识为基础的生物经济”网络(KBBE)。在平台发布的《2025战略研究议程》

注释:

²H指数(h-index), 是指某研究机构或科学家发表的文章中每篇论文至少被引了h次的h篇文章。例如, h-index为20表示有20篇论文至少被引用20次。

³将某一时间段各国论文的篇均被引频次与该时间段国际平均的篇均被引频次相比, 得到各国篇均被引频次的相对数值, 将这一指标称为标准引文影响指数(Normalized Citation Impact, NCI), 国际篇均被引频次作为基线1, 则NCI可用以表征国家在该领域的研究水平处于什么样的位置。

(Strategy Research Agenda 2025) 中, 支撑欧洲植物学领域的 5 大战略目标, 其中就包括健康、安全和充足的食物及饲料供应等。

此外, 欧盟委员会 2012 年还宣布投资建立植物科学网 ERA-CAPS, 旨在协调和整合欧洲以及其他国家和地区的植物科学研究信息。

1.3 英国从代谢组、表型组、合成生物学等多方面部署植物学研究

代谢组学一直是英国的一个研究热点, 大部分经费来源于研究理事会 (ERC), 其中生物技术和生物科学研究理事会 (Biotechnology and Biological Sciences Research Council, BBSRC) 是英国非临床生物科学研究的主要资助者。BBSRC 2003 年通过 GARNet (拟南芥基因组资源网络) 项目设立国家代谢组学中心。2006 年扩展成为国家植物和微生物代谢组学中心 (National Centre for Plant and Microbial Metabolomics)。该中心位于洛桑研究所, 利用 NMR、GC-MS 和 LC-MS 等技术专门从事拟南芥的技术开发、代谢组注释以及大规模的自动化筛选, 以支持作物育种计划。

2009 年, 由英国自然环境研究委员会 (NERC) 资助建立了生物分子分析设施 (NBAF-Metabolomics Node), 主要着眼于植物、动物和微生物的代谢和代谢反应检测等。

2012 年, 以拥有先进的温室为特色的英国国家植物表型组学研究中心正式开放。在对植物表型进行全面监测的基础上, 通过深入研究快速辨识有价值的基因, 培育解决气候变化、食品安全和石油替代产品的植物新品种。

2014 年, BBSRC 和英国工程与自然科学研究委员会 (Engineering and Physical Sciences Research Council, EPSRC) 推出 3 个新的合成生物学研究中心, 投资总额达 4 000 万英镑。其中, 由剑桥大学和 BBSRC 旗下的 John Innes 中心组建的植物合成生物学开放研究中心 (OpenPlant Synthetic Biology Research Centre) 获得 1 200 万英镑的资助, 以开发植物合成生物学的开放技术。OpenPlant 将建立国际连线的 DNA 登记册, 用于共享有关植物的特定部分的信息和简单测试。OpenPlant 还将为植物合成生物学在生物多样性保护和可持续发展方面的潜在影响的技术交流和广泛讨论提供交流论坛。

1.4 日本科学技术振兴机构领导代谢组学相关项目

日本科学技术振兴机构 (JST) 自 2005 年以来资助了 3 个与代谢组学相关的研究项目, 例如“基

于代谢组学分析控制细胞功能的基本技术”等, 项目涵盖了技术工具开发、医疗、微生物和植物等领域, 其中包括美日联合推出的“战略性国际合作研究计划 (SICORP)”, 该计划的重点是“低碳社会的代谢组学” (Metabolomics for a Low Carbon Society), 主要关注植物、微生物的代谢组学, 旨在对生理表型遗传、转录分析、代谢产物的生产, 以及农作物、食品、燃料产品等具体产品的代谢机制等进行研究, 揭示生物燃料和粮食生产相关的生化机制。

1.5 多个发达国家积极部署植物研究为主的代谢组学中心

许多发达国家通过建立植物研究为主的代谢组学研究中心, 推动植物代谢组学的研究。例如, 英国在洛桑实验站建立了以核磁共振仪为核心的植物和微生物代谢组学中心; 美国建立了由 7 个机构联合组成的植物代谢组学研究协作组, 专注于拟南芥功能基因的研究; 日本理化研究所植物研究中心 (RIKEN Plant Science Center, Yokohama) 建立了植物代谢组学中心等。此外, 荷兰瓦赫宁根 (Wageningen) 大学国际植物研究所建立的植物代谢组学分析中心开发了 MetAlign™ 软件, 可用于来自不同样品代谢物的多重比对; 德国马普分子植物生理研究所组建了代谢组分析研究团队, 建立了 Golm Metabolome Database 数据库 (GMD)。

此外, 用于代谢组学研究的数据库也相继建立^[4]。较为知名的综合性数据库如麦迪逊代谢组学数据库和 Metabolights 数据库。威斯康辛-麦迪逊大学建立的麦迪逊代谢组学数据库是基于 NMR 和 MS 的代谢组学研究资源, 而 BBSRC 资助建设的 Metabolights 数据库包含有关代谢物结构、光谱和生物作用的信息。建于美国克里普斯研究所 (Scripps Research Institute) Siuzdak 实验室的 METLIN 代谢物数据库包含了近 55 000 个代谢物和 50 000 个高分辨率 MS/MS 光谱和串联 MS 实验的信息。日本国家生物科学数据库中心支持建设的 MassBank, 作为一个开放的关于代谢组学研究的质谱数据存储库, 可进行简单的光谱搜索, 也提供子结构搜索和代谢产物预测等服务; 日本理化研究所 (RIKEN) 代谢组学平台 PRIME 是整合了基因组和代谢组信息的数据库, 包含了多种从 NMR 谱、GC-MS、LC-MS 和 CE-MS 获得的代谢物相关信息。威尔士亚伯大学 (Aberystwyth University) 的 ARMeC 资源库作为注释流动进样电喷雾质谱 (FIE-MS) 数据的工具而建立, 目前已经收集了主要粮食作物和一些用于营

养研究的人类代谢组的信息。

2 从药物开发看植物代谢组的应用研究

目前已经发现植物能产生超过 20 万种已知结构的代谢物^[5-6], 其中许多代谢物在人类健康和疾病防治中发挥重要作用。利用代谢组学研究植物性化合物或营养素在疾病诊断、疾病预防、疾病风险评估以及生物标志物发现等方面的作用, 逐渐成为近年来的研究热点。

2.1 代谢物功能研究成为植物代谢组研究重点之一

通过对 SCI 数据库中 2012~2014 年的植物代谢组学相关文献进行关键词聚类, 分析植物代谢组领域研究热点可以看到, 近年来植物代谢组领域的研究主要集中在以下几方面:

植物代谢物功能性分析;

开发新型的代谢物图谱分析方法, 如细胞类型

特异性转录图谱, 应用于代谢物分析、代谢物指纹图谱分析 (Metabolite fingerprinting);

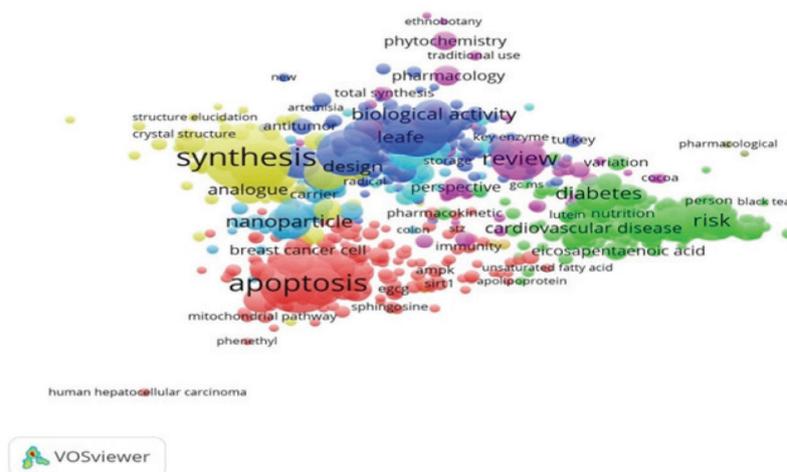
通过代谢物分析, 研究植物的生长、发育, 以及对环境的应激应答等;

植物代谢网络研究, 包括次生代谢网络研究;

利用代谢组学方法研究作物的性状, 如作物品质、碳氮代谢, 并揭示代谢组变化的遗传学基础。

2.2 植物性化合物在人类疾病防治中的应用成研究前沿

通过对 2012~2014 年“植物性化合物与人类疾病”相关文献进行关键词聚类, 分析近几年该领域的研究前沿发现, 利用代谢组学工具研究植物性化合物在人类疾病防治方面的作用, 目前的研究主要集中在植物性营养素与疾病风险控制研究、植物性天然产物用于药物开发, 以及植物性化合物与生物标志物和疾病治疗靶点的相关性研究等 (图 2)。



注: 一种颜色代表一个聚类, 圆圈大小表示该词出现的频率

图2 2012~2014年植物性营养素或化合物与人类营养健康研究前沿

聚类分析显示, 利用细胞凋亡、线粒体功能障碍等作用机制分析, 人参皂苷、茶多酚、没食子酸盐、姜黄素、柚皮苷、萝卜硫素、百里香酚、汉黄芩素等植物性化合物, 结合类淀粉蛋白、果糖、雌性激素、半乳糖凝集素等成分, 在乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、胃癌、肝癌等癌症的防治方面有一定的作用 (红色部分); 对于不同年龄段的人群, 苹果、葡萄等蔬菜水果, 红茶、咖啡等饮品, 以及脂联素、亚麻酸、DHA、膳食脂肪、必需脂肪酸、鱼油、果葡糖浆的摄入或补充, 对于心血管疾病和代谢性疾病, 如急性心肌梗塞、心房颤动、冠心病、心脏衰竭、认知功能减退、

神经退化等疾病, 有一定的影响 (绿色部分); 近年来, 对于艾蒿、灵芝、菌菇、辣椒、马铃薯、鼠尾草、海藻等植物, 重点对其活性成分, 如大蒜素、 β 胡萝卜素、类胡萝卜素、葡聚糖、酚醛树脂、多糖硫酸酯等进行研究, 分析药理活性、化学表征、功能特性等, 包括抗炎、抗肿瘤、抗菌、抗癌胆碱酯酶活性、抗氧化特性等 (蓝色部分)。此外, 其他一些研究热点还包括植物性活性成分的化学结构、化学合成途径、生物有效性评价, 以及潜在的作用靶点等, 如姜黄素、香豆素等植物性活性成分在前列腺癌防治中的作用。

2.3 植物来源天然药物研发势头正劲

目前,许多植物性化合物或次生代谢产物已开始应用于新型药物开发、药物临床研究及治疗。利用 Thomson Reuters Cortellis 数据库⁴对植物来源的天然药物的研发情况进行分析发现,目前来自植物的天然药物共有 332 个⁵,处于发现阶段的药物最多(图 3),达 92 个;其次是临床 II 期的药物,为 38 个;临床 III 期的有 15 个;已上市药物有 27 个。

从适应症看,用于癌症、感染和肿瘤治疗的植物来源天然药物最多。适应症为癌症的植物来源天然药物共有 114 个,其次是感染,有 102 个。用于感染治疗的天然植物药物中,有 17 个用于治疗艾滋病感染。治疗肿瘤的天然植物药物也比较多,有 98 个,其中治疗乳腺肿瘤的天然植物药物最多,共有 17 个。其他感染疾病的天然植物药物还包括丙型肝炎感染(9 个)、细菌感染(9 个)、乙肝病毒感染(8 个)等。

天然植物药物的靶标类型很多,332 个天然植物药物共有 121 种靶标。其中,有 7 种天然植物药物是 NF- κ B 抑制剂,6 种为雌激素受体调节剂。作为大麻素受体激动剂的天然植物药物共 4 个,环氧化酶 2 抑制剂 3 个,血小板活化因子受体拮抗剂 3 个。

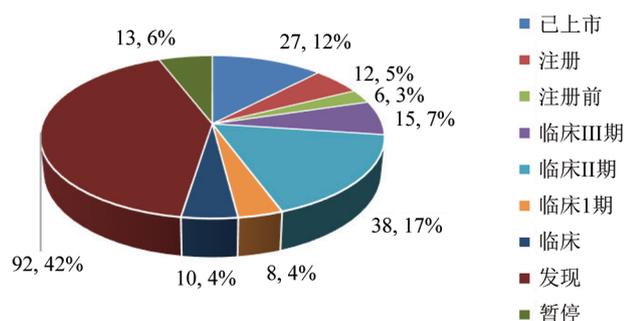


图3 植物来源的天然药物所处的研发阶段分布

其他类型还有乙酰胆碱酯酶抑制剂、AMPK 刺激剂、载脂蛋白 A1 受体激动剂等。

目前已有多家公司着手开发天然植物药物,其中英国 IXICO 公司、美国 Bionovo 公司拥有天然植物药物数量较多,美国 Nerium 生物技术公司、英国 Phynova 集团公司和英国 Ampika 有限公司也有多个天然植物药物在研(表 1)。

另外,美国 Pfizer 公司、美国 Naprogenix 公司、美国国立卫生研究院等也在从事天然植物药物的研发。

3 总结与展望

植物代谢组学在植物基础研究、作物育种等各个研究领域中的重要性日益凸显,应用范围不断扩大;各个国家对植物代谢组学的研究也越来越重视,通过资助项目、兴建研究植物代谢组学中心、建设相关数据库等手段来促进该学科的发展。如美国通过从基因组、代谢组及其功能和应用研究等方面,多方位进行部署,英国、日本、德国等国家也对代谢组学应用于植物生物技术领域的研究进行了积极规划等。由此,植物代谢组学发展迅猛,该领域发文量逐年增长,2014 年发表的论文量是 2005 年的 3 倍,显示了该领域旺盛的科研活力。

目前,代谢物分析技术、化合物结构鉴定以及数据分析等仍然是植物代谢组学进一步发展面临的技术瓶颈,研究人员力图通过新型检测与分析工具的开发、多种工具的结合利用来解决问题。植物代谢物功能性分析、新型的代谢物图谱分析方法、植物代谢网络研究等是未来植物代谢组学的研究重点。此外,随着大量植物代谢组学数据的产生和生物信息学的迅速发展,植物代谢组学数据库(包括化合物库)在帮助科研人员更好地理解植物代谢组

表1 部分天然植物药物研发公司

公司	天然植物药物数量(个)	主要业务
英国 IXICO 公司	14	医疗成像技术; 为医疗诊断、临床、研究等提供解决方案
美国 Bionovo 公司	12	从天然产物中开发促进女性健康和癌症治疗的新药
美国 Nerium 生物技术公司	7	天然植物药物成分的应用研究; 植物性药妆产品
英国 Phynova 集团公司	7	植物药物研发, 现业务扩展到医疗保健和食品行业

注释:

⁴Thomson Reuters Cortellis 是一个综合的医药信息平台,综合了药物、文献、专利、新闻、科技会议论文等多种信息,提供 2 万多种上市和在研药物、1.9 万多家制药公司的相关信息。

⁵检索日期: 2015 年 1 月 13 日。

学数据中所蕴含的生物学意义以及植物代谢物的生物功能等方面的作用更加凸显。

近年来, 利用代谢组学工具, 研究植物性化合物或营养素对人类疾病与健康的影响和作用, 正成为该领域的研究热点。现有多家研究机构或公司正在开发治疗各类肿瘤、传染病、代谢性疾病的天然植物药物, 如美国 Bionovo 公司致力于从植物性天然产物中开发促进女性健康和癌症治疗的新药, 美国 Nerium 生物技术公司正在利用天然植物成分开发药妆产品等。随着研究技术和方法的完善, 植物代谢组学将在人类疾病和健康研究中发挥更重要的作用, 在生物标志物发现、药物开发, 以及疾病诊断、疾病预防、疾病风险评估等多个方面体现其应用价值。

[参 考 文 献]

- [1] Weckwerth W. Metabolomics in systems biology. *Annu Rev Plant Bio*, 2003, 54: 669-89
- [2] Goodacre R. Metabolic profiling: pathways in discovery. *Drug Discov Today*, 2004, 9: 260-1
- [3] 刘祥东, 罗国安, 王义明. 代谢物组学应用的领域之二——植物代谢物组学. *中成药*, 2006, 10: 1515-7
- [4] Gomez-Casati DF, Zanor MI, Busi MV. Metabolomics in plants and humans: applications in the prevention and diagnosis of diseases. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 792527
- [5] Yang DF, Du XH, Yang ZQ, et al. Transcriptomics, proteomics, and metabolomics to reveal mechanisms underlying plant secondary metabolism. *Eng Life Sci*, 2014, 14: 456-66
- [6] Luo J. Metabolite-based genome-wide association studies in plants. *Curr Opin Plant Biol*, 2015, 24: 31-8