

# 基于血浆代谢组学探究神经酰胺与盐敏感性高血压的因果关联



杨晓俊, 张博闻, 李博雅, 温馥源, 屈艾彬, 姚昕玥, 张 玲

首都医科大学公共卫生学院 (北京 100069)

**【摘要】目的** 通过关联分析和孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析, 探究血浆代谢物与盐敏感性高血压 (salt sensitive hypertension, SSH) 之间的关联及因果关系。**方法** 基于血压盐敏感性系统流行病学队列基线调查数据, 选取 60 例研究对象进行非靶向代谢组学和全基因组检测。采用多因素 Logistic 回归分析血浆代谢物与 SSH 之间的关联。通过单样本和两样本 MR 分析评估差异代谢物与 SSH 之间的因果关系并进行敏感性分析。**结果** 共检测出 970 种代谢物, 其中 73 种与 SSH 之间的关联存在统计学意义 ( $P < 0.05$ )。FDR 校正后, 神经酰胺 Cer (d34:0) [OR=1.55, 95%CI (1.36, 1.76)] 和 Cer (d40:1) [OR=2.19, 95%CI (1.66, 2.91)] 与 SSH 仍呈显著正相关。单样本 MR 分析结果显示, Cer (d40:1) 的简单遗传风险评分 (genetic risk score, GRS) [OR=2.470, 95%CI (1.887, 3.234)] 和加权 GRS [OR=3.362, 95%CI (1.303, 8.674)] 均与 SSH 存在因果关系。两样本 MR 分析未发现 Cer (d34:0) 和 Cer (d40:1) 与 SSH 之间存在因果关系 ( $P > 0.05$ )。**结论** 本研究发现血浆代谢物神经酰胺 Cer (d34:0) 和 Cer (d40:1) 是 SSH 的危险因素, MR 结果进一步支持 Cer (d40:1) 与 SSH 之间存在因果关系, 为 SSH 的早期筛查和病因学研究提供新的证据。

**【关键词】** 血浆代谢物; 盐敏感性高血压; 代谢组学; 孟德尔随机化

**【中图分类号】** R 544.1 **【文献标识码】** A

## Causal association between ceramide and salt sensitive hypertension based on plasma metabolomics

YANG Xiaojun, ZHANG Bowen, LI Boya, WEN Fuyuan, QU Aibin, YAO Xinyue, ZHANG Ling

School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: ZHANG Ling, Email: zllilyepi@ccmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To investigate the association and causal relationship between plasma metabolites and salt sensitive hypertension (SSH) using association analysis and Mendelian randomization (MR). **Methods** Based on the baseline survey data from the System Epidemiology Study on Salt Sensitivity of Blood Pressure (EpiSS), 60 participants were selected for untargeted metabolomics and whole-genome genotyping. Multivariable Logistic regression analysis was conducted to explore the association between plasma metabolites and SSH. One-sample and two-sample MR analyses and sensitivity analysis were performed to assess the causal relationship between metabolites and SSH. **Results** A total of 970 metabolites were measured, 73 of which showed a statistically significant association with SSH ( $P < 0.05$ ). After false discovery rate (FDR)

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501058

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82273708)

通信作者: 张玲, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: zllilyepi@ccmu.edu.cn

correction, ceramide Cer (d34:0) and Cer (d40:1) remained significantly positively associated with SSH, with OR (95%CI) of 1.55 (1.36, 1.76) and 2.19 (1.66, 2.91), respectively. The one-sample MR analysis revealed a causal relationship between Cer (d40:1) and SSH, with both simple genetic risk score (GRS) [OR=2.470, 95%CI (1.887, 3.234)] and weighted GRS [OR=3.362, 95%CI (1.303, 8.674)]. Two-sample MR analysis did not find a causal relationship between Cer (d34:0) and Cer (d40:1) and SSH ( $P>0.05$ ). **Conclusion** This study identified plasma metabolites Cer (d34:0) and Cer (d40:1) as potential risk factors for SSH, with MR results further supporting a causal relationship between Cer (d40:1) and SSH. These findings provide new evidence for early screening and etiological research of SSH.

**【Keywords】** Plasma metabolites; Salt sensitive hypertension; Metabolomics; Mendelian randomization

高血压是心血管疾病和肾脏疾病的主要危险因素，也是过早死亡的重要原因，已成为全球公共卫生面临的重大问题<sup>[1]</sup>。大量流行病学和临床研究已证实高盐膳食与血压升高之间的因果关系<sup>[2-3]</sup>。美国心脏协会将部分人群在盐摄入量变化时表现出血压水平变化的生理特征定义为血压盐敏感性（salt sensitivity of blood pressure, SSBP）<sup>[4]</sup>。SSBP 在个体间存在一定差异，根据盐负荷和利尿后的血压变化，可分为盐敏感（salt sensitive, SS）个体和盐抵抗（salt resistant, SR）个体<sup>[5]</sup>。与 SSBP 相关的高血压称为盐敏感性高血压（salt sensitive hypertension, SSH），是原发性高血压的一种中间遗传表型<sup>[6]</sup>。在高盐摄入的情况下，盐敏感个体的心血管系统调节功能受损，机体通过升高血压促进钠盐排泄，从而诱发 SSH<sup>[4]</sup>。盐敏感性遗传流行病学研究表明，我国高血压患者中 SSH 检出率约为 50%~75%<sup>[7]</sup>。此外，与非 SSH 患者相比，SSH 患者心脏、肾脏等靶器官的损害发生得更早，且损害程度更为严重<sup>[8]</sup>。因此，早期识别 SSH 的生物标志物对其早期预防和精准诊治具有重要意义。

代谢物位于基因调控网络的下游，提供系统生物学的终端信息，且与高阶表型密切相关<sup>[9]</sup>。目前，代谢组学已广泛应用于揭示复杂表型的生物标志物和致病机制，为深入理解疾病的潜在致病机制提供了宝贵的生物学见解<sup>[10-11]</sup>。部分研究发现，谷氨酰胺、丝氨酸和  $\beta$ -氨基异丁酸<sup>[12-14]</sup>等代谢物与 SSH 显著相关。然而，现有研究主要集中在 SSBP 代谢生物标志物的探索，而关于 SSH 代谢生物标志物的研究仍较为有限，且大多数研究为观察性研究。孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）分析通过将遗传变异作为工

具变量，评估暴露和结局之间的因果关系。由于遵循等位基因随机分配原则，MR 能够显著降低混杂因素和反向因果关系的干扰，已广泛应用于代谢物与心血管疾病因果关系的研究<sup>[15]</sup>。本研究基于血压盐敏感性系统流行病学队列（System Epidemiology Study on Salt Sensitivity of Blood Pressure, EpiSS）基线调查数据，采用血浆代谢组学和全基因组检测技术，结合关联分析和 MR 分析方法，探索血浆代谢物与 SSH 之间的潜在因果关系，旨在为 SSH 的早期预防和精准诊治提供新的证据和策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

研究对象来自于 EpiSS 队列基线调查<sup>[16]</sup>。纳入标准：①年龄为 35~70 岁；②汉族；③无血缘关系的独立个体。排除标准：①孕妇；②肾脏疾病患者；③恶性肿瘤患者；④自主低钠饮食的个体。共纳入 60 名研究对象，分为盐抵抗非高血压组、盐敏感非高血压组、盐抵抗高血压组和盐敏感高血压组。本研究经首都医科大学医学伦理委员会批准（批号：Z2023SY025），所有参与者在加入研究前均已签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 一般资料及样本采集

采用标准化问卷收集研究对象一般情况（姓名、性别、年龄、婚姻、教育水平、职业状况等）、生活行为方式（吸烟、饮酒等）、疾病和健康状况（患病史、家族史等）。使用真空抗凝采血管采集受试者 5 mL 外周静脉血液样本，分离血浆用于代谢组学检测，白细胞提取 DNA 用于基因分型检测，所有样本均保存在  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱中用于后续实验。

### 1.2.2 盐敏感性高血压判定方法

采用改良 Sullivan 急性口服盐水负荷及呋塞米排钠缩容试验 (Modified Sullivan's Acute Oral Saline Load and Diuresis Shrinkage Test, MSAOSL-DST) 判定 SSBP<sup>[16]</sup>。具体步骤如下: ①受试者静坐 15 min 后, 测量基线血压 (BP<sub>0</sub>); ②受试者在 30 min 内饮用 1 L 0.9% 生理盐水, 2 h 后再次测量血压 (BP<sub>1</sub>), 此为急性生理盐水负荷期; ③口服呋塞米 40 mg 后 2 h 测量血压 (BP<sub>2</sub>), 此为利尿缩容期。平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)=(1/3×收缩压)+(2/3×舒张压)。 $\Delta MAP_1=MAP_1-MAP_0$ ,  $\Delta MAP_2=MAP_2-MAP_1$ 。若  $\Delta MAP_1 \geq 5$  mmHg 或  $\Delta MAP_2 \leq -10$  mmHg, 则定义为 SS, 其他个体定义为 SR。根据 2018 年《中国高血压防治指南》<sup>[17]</sup>, 原发性高血压定义为在未使用降压药物的情况下, 非同日 3 次测量血压, 收缩压  $\geq 140$  mmHg 和 (或) 舒张压  $\geq 90$  mmHg, 以及正在使用降压药物的高血压患者。

### 1.2.3 血浆非靶向代谢组学检测

使用 Ultimate TM 3000 超高效液相色谱串联 Q Exactive TM 四极杆-静电场轨道阱高分辨率质谱仪 (Thermo Scientific, USA) 在正离子和负离子检测模式下进行非靶向代谢组学检测。通过与人类代谢组数据库 (human metabolome database, HMDB) 和 mzCloud 在线数据库对比化学式、保留时间和代谢途径, 以注释代谢物结构。非靶向代谢组学共检测到 970 种代谢物, 其中 944 种为已知代谢物, 26 种为未命名代谢物。对代谢物相对丰度进行归一化和对数转换<sup>[18]</sup>, 以减少样本间批次效应和系统误差。

### 1.2.4 DNA 提取和全基因组检测

采用全血基因组 DNA 提取试剂盒 (磁珠法, AU18016, BioTeke, 北京), 提取基因组 DNA, 使用 NanoDrop 2000 仪器 (Thermo Fisher Scientific, 美国) 检测 DNA 样品的光密度 (optical density, OD) 值, 260/280 比值在 1.7 至 2.1 之间表明 DNA 纯度较高。采用 Illumine HD 芯片试剂盒 (Illumina, 美国) 对 DNA 进行基因分型检测, 并利用 PLINK v1.9 软件对基因分型数据进行单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 和样本的质量控制, 最终得到 54 例样本和 4 241 225 个 SNP 位点供后续分析。

## 1.3 统计学分析

### 1.3.1 代谢物与 SSH 关联性分析

计量资料采用均值和标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 使用单因素方差分析进行组间比较; 分类变量采用频数和百分比 ( $n, \%$ ) 表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。采用多因素 Logistic 回归模型调整年龄、性别和 BMI 后, 分析代谢物与 SSH 之间的关联, 比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 用于评估代谢物与 SSH 之间的关联强度。为控制多重比较带来的假阳性结果, 对所有  $P$  值进行 FDR (false discovery rate) 校正, 校正后的  $P$  值用于进一步判断代谢物与 SSH 之间的统计学关联。为评估不同组别之间代谢物的表达差异, 使用小提琴图对各组的代谢物表达水平进行可视化。均采用双侧检验, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 1.3.2 单样本孟德尔随机化分析

利用 PLINK v1.9 软件分别构建代谢物的遗传风险评分 (genetic risk score, GRS) 作为工具变量。简单 GRS 通过计算每种代谢物的 SNP 风险等位基因的数量总和获得; 加权 GRS 则通过计算每种代谢物对应 SNP 的风险等位基因个数及其效应量  $\beta$  的加权获得。

采用两阶段最小二乘法 (two-stage least squares, 2SLS) 分析代谢物与 SSH 之间的因果关系。2SLS 方法包括两个阶段: 第一阶段, 使用线性回归模型评估 GRS 与代谢物之间的关联强度, 并估算代谢物的预测值; 第二阶段, 采用 Logistic 回归模型分析第一阶段预测值与 SSH 之间的关联。模型 1 调整年龄和性别; 模型 2 调整年龄、性别、BMI、吸烟和饮酒状况。OR 值表示代谢物的 GRS 每增加单位标准差, 患 SSH 风险增加的倍数。

### 1.3.3 两样本孟德尔随机化分析

#### 1.3.3.1 数据来源

代谢物神经酰胺 Cer (d34:0) 和 Cer (d40:1) 数据分别来自 Cadby 等<sup>[19]</sup> 和 Harshfield 等<sup>[20]</sup> 的 GWAS 研究。以上 GWAS 数据可从 GWAS Catalog 中免费获取 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)。SSH 的 GWAS 数据来自 EpiSS 研究, 共包含 1 684 例研究对象, 其中 198 例为 SSH 患者。

#### 1.3.3.2 工具变量选择

本研究以代谢物为暴露因素, SSH 为结局因

素。首先,在全基因组范围内,以 $P < 1 \times 10^{-5}$ 为阈值,筛选与代谢物显著关联的 SNPs。根据 $R^2 < 0.001$ , kb=10 000 的标准,剔除存在连锁不平衡的 SNPs,确保所选 SNPs 之间相互独立。使用  $F$  统计量评估工具变量的强度,当  $F$  统计量 $> 10$  时,认为该工具变量是强工具变量。

### 1.3.3.3 统计方法

逆方差加权法 (inverse variance weighting, IVW) 作为两样本 MR 分析的主要方法,同时采用 MR-Egger 回归、加权中位数法 (weighted median estimator, WME)、简单模式 (simple mode, SM) 和加权模式 (weighted mode, WM) 作为补充方法,进行全面的评估。代谢物与 SSH 的因果关系采用 OR 值表示。采用 Cochran's  $Q$  检验及其  $P$  值评估工具变量的异质性, $P > 0.05$  表示不存在显著异质性。使用 MR-Egger 截距检验评估是否存在水平多效性。采用 MR-PRESSO 方法评估 MR 分析结果中可能存在的离群 SNPs,进而检验 MR 分析结果的稳定性和可靠性。所有统计分析均使用 R 4.3.3 软件进行。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

本研究共纳入 60 例研究对象,年龄范围为 35~70 岁,其中,盐抵抗非高血压组、盐敏感非高血压组、盐抵抗高血压组和盐敏感高血压组各 15 例。舒张压、MAP、 $\Delta \text{MAP}_1$  和  $\Delta \text{MAP}_2$  在四组间的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),其余变量在四组间的差异无统计学意义,见表 1。

### 2.2 代谢物与 SSH 关联分析

以代谢物水平为自变量,以是否患有 SSH 为因变量,调整年龄、性别和 BMI 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,共有 73 种代谢物与 SSH 之间关联存在统计学意义 ( $P < 0.05$ )。经 FDR 校正后,神经酰胺 Cer(d34:0) 和 Cer(d40:1) 仍与 SSH 呈显著正相关,OR 值 (95%CI) 分别为 1.55 (1.36, 1.76) 和 2.19 (1.66, 2.91),其余代谢物与 SSH 之间关联未通过多重检验校正水平 (表 2)。神经酰胺 Cer(d34:0) 和 Cer(d40:1) 的表达水平如图 1 所示,SSH 组的神经酰胺 Cer(d34:0) 和 Cer(d40:1) 水平与其他三组之间均存在统计学差异 ( $P < 0.05$ )。

### 2.3 单样本孟德尔随机化分析

Cer(d34:0) 共纳入 55 个工具变量,Cer(d40:1) 共纳入 8 个工具变量,分别计算其简单 GRS 和加权 GRS。单样本 MR 模型调整年龄和性别后,Cer(d40:1) 的简单 GRS [OR=2.627, 95%CI (1.953, 3.535)] 和加权 GRS [OR=3.144, 95%CI (1.217, 8.125)] 均与 SSH 存在因果关系 ( $P < 0.05$ ); 而 Cer(d34:0) 的简单和加权 GRS 均未显示与 SSH 之间存在因果关系 ( $P > 0.05$ )。在调整年龄、性别、BMI、吸烟和饮酒状况后,Cer(d40:1) 仍与 SSH 存在因果关系,简单 GRS 的 OR 值为 2.470[95%CI (1.887, 3.234)],加权 GRS 的 OR 值为 3.362[95%CI (1.303, 8.674)] ( $P < 0.05$ ); Cer(d34:0) 与 SSH 之间无因果关系 ( $P > 0.05$ ),见表 3。

### 2.4 两样本孟德尔随机化分析

IVW 模型结果显示,Cer(d34:0) 和 Cer(d40:1) 与 SSH 无因果关系 ( $P > 0.05$ ),使用 MR-Egger 回归、WME、SM 和 WM 法进行分析,亦未发现 Cer(d34:0) 和 Cer(d40:1) 与 SSH 之间存在因果关系;敏感性分析未发现异质性和多效性,MR 结果稳健 ( $P > 0.05$ ),见表 4。

## 3 讨论

本研究基于 EpiSS 研究数据,开展非靶向代谢组学和全基因组检测,并采用 Logistic 回归分析和 MR 分析方法,探讨血浆代谢物与 SSH 之间的关联和因果关系。关联分析结果显示,经 FDR 校正后,Cer(d34:0) 和 Cer(d40:1) 与 SSH 之间存在正相关关系,可能是 SSH 的危险因素。单样本 MR 分析结果表明,Cer(d40:1) 与 SSH 存在因果关系,而 Cer(d34:0) 与 SSH 之间未发现直接的因果关系。通过利用公共数据库中的代谢物 GWAS 数据进行两样本 MR 分析,并在严格质量控制和敏感性分析后,未能找到 Cer(d34:0) 和 Cer(d40:1) 与 SSH 之间存在因果关系的证据。

代谢组学作为反映机体内环境状态变化的重要指标,不但检测简便,而且能够在代谢物水平上放大基因和蛋白质表达的微小变化,从而更全面地反映细胞功能、细胞活动以及外暴露(如膳食摄入)的影响<sup>[21-22]</sup>。目前,代谢组学已广泛应用于探索多种疾病表型的生物标志物和致病机制。Chen 等<sup>[23]</sup>开展高血压非靶向代谢物组研究,发现高血压患者的 6 种血浆代谢物水平升高,37

表1 研究对象基本特征及组间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1. Basic characteristics and group comparison of study participants ( $\bar{x} \pm s$ )

变量	总人群 (n=60)	盐抵抗非高血压组 (n=15)	盐敏感非高血压组 (n=15)	盐抵抗高血压组 (n=15)	盐敏感高血压组 (n=15)	F/ $\chi^2$ 值	P值
年龄 (岁)	57.82 ± 5.46	57.29 ± 5.09	58.57 ± 5.55	57.21 ± 5.91	58.21 ± 5.70	0.152	0.825
性别*						<0.001	0.957
女	42 (70.0)	11 (73.3)	10 (66.7)	11 (73.3)	10 (66.7)		
男	18 (30.0)	4 (26.7)	5 (33.3)	4 (26.7)	5 (33.3)		
婚姻状况*						-	0.179 <sup>#</sup>
未婚	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)		
已婚	56 (93.3)	14 (93.3)	15 (100.0)	12 (80.0)	15 (100.0)		
离婚	3 (5.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)		
教育水平*						-	0.426 <sup>#</sup>
研究生及以上	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)		
大学和专科	7 (11.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	3 (20.0)		
高中	21 (35.0)	3 (20.0)	8 (53.3)	7 (46.7)	3 (20.0)		
初中	21 (35.0)	7 (46.7)	3 (20.0)	6 (40.0)	5 (33.3)		
小学	8 (13.3)	2 (13.3)	3 (20.0)	1 (6.7)	2 (13.3)		
文盲	1 (1.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
吸烟*						-	0.330 <sup>#</sup>
是	7 (11.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	4 (26.7)		
否	53 (88.3)	14 (93.3)	14 (93.3)	14 (93.3)	11 (73.3)	1.071	0.658
饮酒*							
是	28 (46.7)	5 (33.3)	7 (46.7)	8 (53.3)	8 (53.3)		
否	32 (53.3)	10 (66.7)	8 (53.3)	7 (46.7)	7 (46.7)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.46 ± 3.46	26.35 ± 2.73	26.72 ± 4.57	26.42 ± 3.66	26.36 ± 2.93	0.164	0.946
空腹血糖 (mmol/L)	5.46 ± 0.63	5.45 ± 0.52	5.50 ± 0.81	5.19 ± 0.32	5.69 ± 0.72	435.000	0.577
总胆固醇 (mmol/L)	5.51 ± 1.02	5.59 ± 1.25	5.70 ± 0.74	5.50 ± 0.97	5.24 ± 1.11	1.035	0.320
甘油三酯 (mmol/L)	1.82 ± 1.01	1.80 ± 1.01	1.78 ± 0.88	1.90 ± 1.36	1.81 ± 0.80	426.500	0.900
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.40 ± 0.95	2.80 ± 1.11	2.32 ± 0.87	2.36 ± 0.80	2.12 ± 0.97	1.329	0.066
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.88 ± 1.13	1.54 ± 0.84	2.11 ± 1.20	1.85 ± 1.22	2.00 ± 1.23	426.500	0.398
24 h钠摄入量 (g/d)	9.66 ± 5.74	10.80 ± 7.23	9.72 ± 4.86	8.27 ± 4.61	9.84 ± 6.17	418.500	0.519
24 h钾摄入量 (g/d)	1.83 ± 1.76	2.68 ± 3.05	1.58 ± 0.91	1.39 ± 0.79	1.68 ± 1.13	354.500	0.116
收缩压 (mmHg)	123.21 ± 20.69	124.55 ± 12.25	139.92 ± 15.99	105.22 ± 12.60	123.15 ± 24.32	3.731	0.104
舒张压 (mmHg)	78.67 ± 12.45	84.03 ± 11.83	87.23 ± 7.86	67.57 ± 7.92	75.87 ± 11.77	5.198	0.002
MAP (mmHg)	93.52 ± 13.75	97.54 ± 10.74	104.80 ± 8.81	80.12 ± 8.78	91.63 ± 13.30	5.160	0.006
Δ MAP <sub>1</sub> (mmHg)	2.26 ± 15.03	-12.38 ± 5.83	-11.53 ± 5.27	17.38 ± 2.31	15.58 ± 3.95	<0.001	<0.001
Δ MAP <sub>2</sub> (mmHg)	-0.67 ± 11.12	10.16 ± 4.09	8.13 ± 5.30	-10.10 ± 4.27	-10.87 ± 6.54	<0.001	<0.001

注：\*为分类变量采用频数和百分比 (n, %) 表示；<sup>#</sup>通过Fisher确切概率计算；BMI. 身体质量指数；MAP. 平均动脉压；Δ MAP<sub>1</sub>. 急性盐负荷期平均动脉压变化值；Δ MAP<sub>2</sub>. 利尿缩容期平均动脉压变化值。

表2 代谢物与盐敏感性高血压的多因素Logistic回归分析结果

Table 2. Multivariable Logistic regression analysis of metabolites and salt sensitive hypertension

代谢物	OR值 (95%CI)	P值	P-FDR	代谢物	OR值 (95%CI)	P值	P-FDR
Cer ( d34:0 )	1.55 ( 1.36, 1.76 )	<0.001	<0.001	PC ( 34:0e )	0.69 ( 0.50, 0.94 )	0.025	0.614
Cer ( d40:1 )	2.19 ( 1.66, 2.91 )	<0.001	<0.001	PC ( 30:0 )	0.86 ( 0.76, 0.98 )	0.025	0.614
PC ( 32:1p )	0.59 ( 0.44, 0.80 )	0.001	0.394	GlcCer ( d34:1 )	0.73 ( 0.56, 0.95 )	0.025	0.614
Cer ( d40:2 )	0.56 ( 0.39, 0.79 )	0.002	0.394	ChE ( 18:0 )	0.85 ( 0.74, 0.98 )	0.026	0.614
ChE ( 22:4 )	0.75 ( 0.63, 0.89 )	0.002	0.394	CerG3 ( d34:1 )	0.68 ( 0.48, 0.95 )	0.029	0.633
PC ( 32:0p )	0.66 ( 0.51, 0.86 )	0.003	0.475	O-methoxycatechol-O-sulphate	1.12 ( 1.01, 1.24 )	0.029	0.633
Cer ( d38:1 )	0.68 ( 0.53, 0.88 )	0.005	0.554	SM ( d34:1 ( OH ) )	0.65 ( 0.45, 0.95 )	0.031	0.633
GlcCer ( d42:2 )	0.69 ( 0.54, 0.89 )	0.005	0.554	SM ( d41:3 )	0.80 ( 0.66, 0.97 )	0.031	0.633
GlcCer ( d42:2 )	0.76 ( 0.63, 0.91 )	0.005	0.554	FFA ( 9:0 )	1.90 ( 1.07, 3.36 )	0.032	0.633
PC ( 30:1e )	0.74 ( 0.61, 0.91 )	0.006	0.554	PC ( 34:2p )	0.72 ( 0.54, 0.96 )	0.032	0.633
GlcCer ( d41:1 )	0.72 ( 0.57, 0.91 )	0.007	0.571	SM ( d42:1 ( OH ) )	0.68 ( 0.48, 0.96 )	0.032	0.633
SM ( d38:2 )	0.66 ( 0.49, 0.89 )	0.008	0.571	PC ( 31:1 )	0.91 ( 0.83, 0.99 )	0.033	0.633
PC ( 34:1p )	0.66 ( 0.49, 0.89 )	0.008	0.571	Ganglioside GA1 ( d42:2 )	0.70 ( 0.51, 0.96 )	0.033	0.633
Cer ( d42:1 ( OH ) )	0.71 ( 0.55, 0.91 )	0.009	0.571	PC ( 38:2 )	0.73 ( 0.55, 0.97 )	0.035	0.639
S-3-oxodecanoyl cysteamine	0.83 ( 0.73, 0.95 )	0.009	0.571	SM ( d36:1 )	0.75 ( 0.58, 0.97 )	0.035	0.639
Perfluorooctanesulfonic acid	0.83 ( 0.72, 0.95 )	0.010	0.571	FFA ( 18:3n6 )	1.17 ( 1.01, 1.36 )	0.036	0.639
PC ( 32:0e )	0.67 ( 0.50, 0.90 )	0.011	0.571	PC ( 32:1 )	0.87 ( 0.76, 0.99 )	0.036	0.639
SM ( d39:2 )	0.73 ( 0.58, 0.92 )	0.011	0.571	SM ( d34:0 ( OH ) )	0.74 ( 0.56, 0.97 )	0.036	0.639
ChE ( 18:1 )	0.69 ( 0.52, 0.91 )	0.012	0.571	PC ( 36:2 )	0.63 ( 0.41, 0.97 )	0.039	0.642
PE ( 40:2 )	0.64 ( 0.46, 0.90 )	0.013	0.571	PC ( 34:1 )	0.77 ( 0.60, 0.98 )	0.039	0.642
AcCa ( 18:0 )	1.43 ( 1.09, 1.87 )	0.013	0.571	GlcCer ( d42:1 )	0.74 ( 0.57, 0.98 )	0.040	0.642
CerG3 ( d42:3 )	0.70 ( 0.53, 0.92 )	0.013	0.571	2-Hydroxyglutarate	0.67 ( 0.46, 0.97 )	0.040	0.642
ChE ( 22:5n6 )	0.82 ( 0.71, 0.96 )	0.014	0.571	SM ( d42:4 )	0.78 ( 0.62, 0.99 )	0.041	0.642
PE ( 35:3 )	0.88 ( 0.80, 0.97 )	0.015	0.574	PC ( 36:1 )	0.76 ( 0.59, 0.98 )	0.042	0.642
PC ( 32:0 )	0.69 ( 0.52, 0.92 )	0.015	0.574	CerG3GNAc1 ( d34:1 )	0.67 ( 0.46, 0.98 )	0.043	0.642
PE ( 37:4 )	0.84 ( 0.74, 0.96 )	0.015	0.574	CerG3 ( d42:2 )	0.72 ( 0.53, 0.98 )	0.044	0.642
ChE ( 16:0 )	0.72 ( 0.56, 0.94 )	0.017	0.614	SM ( d41:2 )	0.72 ( 0.53, 0.98 )	0.044	0.642
SM ( d42:3 )	0.69 ( 0.52, 0.93 )	0.018	0.614	PC ( 34:2 )	0.61 ( 0.38, 0.98 )	0.044	0.642
PC ( 32:2 )	0.80 ( 0.67, 0.96 )	0.020	0.614	Cer ( d34:1 )	0.73 ( 0.54, 0.99 )	0.045	0.642
PC ( 33:2 )	0.77 ( 0.62, 0.95 )	0.020	0.614	N-Acetyl-L-aspartic acid	0.65 ( 0.44, 0.98 )	0.046	0.642
PE ( 37:3 )	0.66 ( 0.46, 0.93 )	0.021	0.614	PC ( 35:3 )	0.76 ( 0.59, 0.99 )	0.046	0.642
PC ( 44:10 )	0.81 ( 0.69, 0.96 )	0.021	0.614	Cer ( d40:2 )	0.77 ( 0.60, 0.99 )	0.047	0.642
Cer ( d42:2 )	0.75 ( 0.59, 0.95 )	0.021	0.614	SM ( d33:1 )	0.75 ( 0.57, 0.99 )	0.047	0.642
Cer ( d36:1 )	0.81 ( 0.68, 0.97 )	0.022	0.614	PC ( 40:4 )	0.79 ( 0.63, 0.99 )	0.047	0.642
PC ( 34:0p )	0.65 ( 0.46, 0.93 )	0.023	0.614	DiHODE isomer3	1.13 ( 1.00, 1.27 )	0.048	0.642
SM ( d36:2 )	0.70 ( 0.51, 0.94 )	0.023	0.614	SM ( d37:1 )	0.79 ( 0.63, 0.99 )	0.048	0.642
PE ( 34:0 )	0.81 ( 0.68, 0.97 )	0.024	0.614				

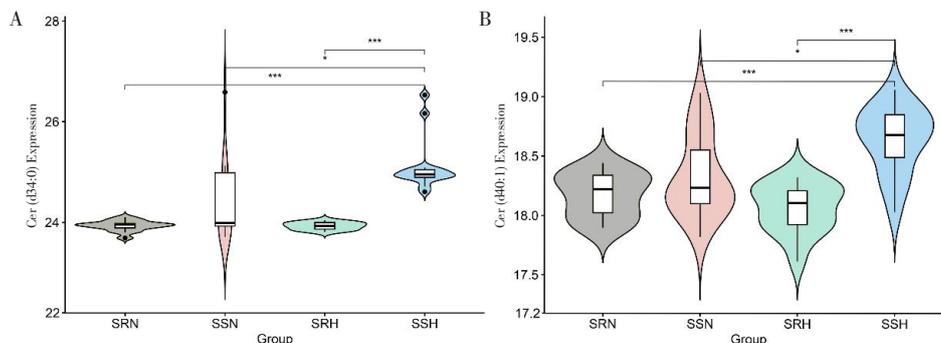


图1 Cer ( d34:0 ) 和Cer ( d40:1 ) 的组间差异小提琴图

Figure 1. Violin plots of group differences in Cer (d34:0) and Cer (d40:1)

注：A.神经酰胺Cer ( d34:0 )；B.神经酰胺Cer ( d40:1 )；SRN.盐抵抗非高血压组；SSN.盐敏感非高血压组；SRH.盐抵抗高血压组；SSH.盐敏感高血压组；\* $P<0.05$ ；\*\* $P<0.01$ ；\*\*\* $P<0.001$ 。

表3 代谢物与盐敏感性高血压的单样本孟德尔随机化分析

Table 3. One-sample Mendelian randomization analysis of metabolites and salt sensitive hypertension

代谢物	工具变量	模型1			模型2		
		$\beta$ 值	OR值 (95%CI)	P值	$\beta$ 值	OR值 (95%CI)	P值
Cer (d34:0)	55						
简单GRS		0.202	1.223 (0.944, 1.586)	0.134	0.159	1.172 (0.924, 1.487)	0.197
加权GRS		0.127	1.135 (0.707, 1.822)	0.602	0.061	1.063 (0.698, 1.621)	0.776
Cer (d40:1)	8						
简单GRS		0.966	2.627 (1.953, 3.535)	<0.001	0.904	2.470 (1.887, 3.234)	<0.001
加权GRS		1.146	3.144 (1.217, 8.125)	0.022	1.213	3.362 (1.303, 8.674)	0.012

注: GRS.遗传风险评分; 模型1调整年龄和性别变量; 模型2调整年龄、性别、BMI、吸烟和饮酒状况变量。

表4 代谢物与盐敏感性高血压的两样本孟德尔随机化分析

Table 4. Two-sample Mendelian randomization analysis of metabolites and salt sensitive hypertension

代谢物	方法	OR值 (95%CI)	P值	异质性检验		多效性检验		MR-PRESSO检验	
				Q值	P值	截距	P值	RSSobs	P值
Cer (d34:0)				5.481	0.360	0.061	0.696	7.252	0.616
	IVW	0.683 (0.398, 1.169)	0.164						
	MR-Egger	0.520 (0.128, 2.111)	0.412						
	WME	0.766 (0.397, 1.478)	0.426						
	SM	0.810 (0.364, 1.801)	0.627						
	WM	0.749 (0.381, 1.473)	0.440						
Cer (d40:1)				5.853	0.664	0.002	0.988	6.903	0.839
	IVW	1.019 (0.386, 2.692)	0.970						
	MR-Egger	1.000 (0.076, 13.124)	1.000						
	WME	1.014 (0.329, 3.130)	0.981						
	SM	4.600 (0.566, 37.369)	0.191						
	WM	1.036 (0.290, 3.704)	0.958						

注: IVW.逆方差加权法; MR-Egger.MR-Egger回归法; WME.加权中位数法; SM.简单模式; WM.加权模式。

种血浆代谢物减少, 这些代谢物可能成为高血压治疗和干预的潜在靶点。Shi 等<sup>[13]</sup>对慢性饮食盐负荷者开展非靶向代谢组学, 结果发现 2-甲基丁酰肉碱和异亮氨酸等代谢物与高血压存在关联。Zhang 等<sup>[14]</sup>通过代谢组学研究发现谷氨酰胺是 SSBP 的保护性代谢物, 为识别 SSBP 生物标志物和探索 SSH 的致病机制提供了重要线索。

本研究结果提示神经酰胺 Cer (d34:0) 和 Cer (d40:1) 可能是 SSH 的危险因素。神经酰胺作为构成鞘脂的重要组成部分, 是游离脂肪酸丰度的细胞内信号, 启动细胞在生理或营养应激时应对脂质负担的反应, 在高血压、动脉粥样硬化、2 型糖尿病和脂肪肝的病理生理过程中发挥重要作用<sup>[24]</sup>。目前, 神经酰胺已被证实是不良心血管疾病结局的准确生物标志物<sup>[25]</sup>。Lee 等<sup>[26]</sup>发现, 急性缺血性卒中患者发生卒中后的 48~72 h 内, 鞘氨醇-1-磷酸和超长链神经酰胺水平显著降低, 提示神经酰胺可能是急性缺血性卒中患者的潜在预后生物标志物。Mantovani 等<sup>[27]</sup>则发现, 对于

确诊或疑似冠状动脉疾病的患者, 血浆神经酰胺是应激性心肌灌注缺陷的独立预测因子。

本研究进一步对识别到的 SSH 相关代谢物开展单样本 MR 分析, 结果表明 Cer (d40:1) 与 SSH 之间存在因果关系, 提示神经酰胺可能在 SSH 的发生发展中起到重要作用。神经酰胺作为信号分子, 参与缺血/再灌注和毒性损伤引起的急性肾损伤, 进而导致 SSH 的发生<sup>[28]</sup>。然而, 在两样本 MR 分析中并未发现两者之间存在显著的因果关系, 可能与样本量、数据来源和工具变量的差异有关。开展进一步的研究, 特别是通过增加样本量和优化工具变量, 可能有助于更好地揭示神经酰胺在 SSH 中的潜在因果作用。此外, Cer (d34:0) 与 SSH 之间未发现因果关系, 这可能是由于两者之间的因果关系受到 SSH 其他相关间接途径的影响, 从而导致两者间存在相关性, 但缺乏直接的因果关系。仍需进一步研究探索并验证 Cer (d34:0) 与 SSH 之间的关系。

本研究也存在一定的局限性。首先, 纳入的

研究对象样本量较少,可能存在假阴性结果,限制了发现更多与SSH存在关联的代谢物,未来需扩大样本量并进行靶向代谢组学检测进一步验证研究结果。其次,由于代谢物的GWAS数据主要来自欧洲人群,后续应该在更大规模的亚洲人群中开展MR分析。

综上所述,本研究基于非靶向代谢组学识别出神经酰胺Cer(d34:0)和Cer(d40:1)是SSH相关的生物标志物,通过MR分析提示Cer(d40:1)水平与SSH的发生风险存在正向因果关系。该结果为SSH的早期筛查提供了代谢生物标志物,也为深入探索SSH的致病机制提供了新的思路。

**伦理声明:** 本研究经首都医科大学医学伦理委员会批准(批号:Z2023SY025),所有参与者在加入研究前均已签署知情同意书

**作者贡献:** 研究指导:张玲;研究设计与实施:张玲、杨晓俊;数据和图像分析:杨晓俊、张博闻、李博雅;查阅文献:温馥源、屈艾彬、姚昕玥;撰写和修改文章:张玲、杨晓俊

**数据获取:** 本研究使用和(或)分析的数据来自于EpiSS队列研究和GWAS Catalog公开数据库(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)

**利益冲突声明:** 无

**致谢:** 感谢EpiSS队列研究的所有参与者以及北京和辽宁省11个社区卫生中心所有参与数据收集和调查的工作人员

## 参考文献

- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4): 223–237. DOI: 10.1038/s41581-019-0244-2.
- Filippou C, Thomopoulos C, Konstantinidis D, et al. DASH vs. Mediterranean diet on a salt restriction background in adults with high normal blood pressure or grade 1 hypertension: a randomized controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(10): 1807–1816. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.08.011.
- He FJ, Tan M, Ma Y, et al. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(6): 632–647. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.055.
- Elijovich F, Weinberger MH, Anderson CA, et al. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Hypertension*, 2016, 68(3): e7–e46. DOI: 10.1161/hyp.0000000000000047.
- Afolabi J, Laffer CL, Beasley HK, et al. Salt sensitivity of blood pressure[J]. *Circ Res*, 2024, 134(10): 1234–1239. DOI: 10.1161/circresaha.123.322982.
- 牟建军. 基于基因-环境机制的盐敏感性高血压新认识[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(10): 940–942. [Mou JJ. New insights into salt-sensitive hypertension based on gene-environment mechanisms[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2017, 32(10): 940–942.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.10.002.
- He J, Gu D, Chen J, et al. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study[J]. *J Hypertens*, 2009, 27(1): 48–54. DOI: 10.1097/hjh.0b013e328316bb87.
- Elijovich F, Laffer CL, Sahinoz M, et al. The gut microbiome, inflammation, and salt-sensitive hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(10): 79. DOI: 10.1007/s11906-020-01091-9.
- Schmidt C. Metabolomics takes its place as latest up-and-coming "omic" science[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(10): 732–734. DOI: 10.1093/jnci/96.10.732.
- Ussher JR, Elmariam S, Gerszten RE, et al. The emerging role of metabolomics in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25): 2850–2870. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.972.
- Wishart DS. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1819–1875. DOI: 10.1152/physrev.00035.2018.
- Lin Z, Li J, Liu F, et al. Metabolomics signature of blood pressure salt sensitivity and its link to cardiovascular disease: a dietary salt-intervention trial[J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(8): 1666–1675. DOI: 10.1007/s11427-023-2507-9.
- Shi M, He J, Li C, et al. Metabolomics study of blood pressure salt-sensitivity and hypertension[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(7): 1681–1692. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.04.002.
- Zhang F, Xie Y, Yang X, et al. Association of serum metabolites and salt sensitivity of blood pressure in Chinese population: the EpiSS study[J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 690. DOI: 10.3390/nu15030690.
- Larsson SC, Butterworth AS, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(47): 4913–4924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad736.
- Qi H, Liu B, Guo C, et al. Effects of environmental and genetic risk factors for salt sensitivity on blood pressure in northern China: the systemic epidemiology of salt sensitivity (EpiSS) cohort study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(12): e023042. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023042.
- 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24–56. [Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Society of Cardiology, et al. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension[J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Medicine*, 2019, 24(1): 24–56.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

- 18 Alseekh S, Aharoni A, Brotman Y, et al. Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices[J]. *Nat Methods*, 2021, 18(7): 747–756. DOI: [10.1038/s41592-021-01197-1](https://doi.org/10.1038/s41592-021-01197-1).
- 19 Cadby G, Giles C, Melton PE, et al. Comprehensive genetic analysis of the human lipidome identifies loci associated with lipid homeostasis with links to coronary artery disease[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3124. DOI: [10.1038/s41467-022-30875-7](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30875-7).
- 20 Harshfield EL, Fauman EB, Stacey D, et al. Genome-wide analysis of blood lipid metabolites in over 5000 South Asians reveals biological insights at cardiometabolic disease loci[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1): 232. DOI: [10.1186/s12916-021-02087-1](https://doi.org/10.1186/s12916-021-02087-1).
- 21 Hu H, Fang Z, Mu T, et al. Application of metabolomics in diagnosis of cow mastitis: a review[J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 747519. DOI: [10.3389/fvets.2021.747519](https://doi.org/10.3389/fvets.2021.747519).
- 22 Tebani A, Bekri S. Paving the way to precision nutrition through metabolomics[J]. *Front Nutr*, 2019, 6: 41. DOI: [10.3389/fnut.2019.00041](https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00041).
- 23 Chen BY, Li YL, Lin WZ, et al. Integrated omic analysis of human plasma metabolites and microbiota in a hypertension cohort[J]. *Nutrients*, 2023, 15(9): 2074. DOI: [10.3390/nu15092074](https://doi.org/10.3390/nu15092074).
- 24 Choi RH, Tatum SM, Symons JD, et al. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(10): 701–711. DOI: [10.1038/s41569-021-00536-1](https://doi.org/10.1038/s41569-021-00536-1).
- 25 Meeusen JW, Donato LJ, Bryant SC, et al. Plasma ceramides[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(8): 1933–1939. DOI: [10.1161/atvbaha.118.311199](https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.311199).
- 26 Lee TH, Cheng CN, Chao HC, et al. Plasma ceramides are associated with outcomes in acute ischemic stroke patients[J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(1 Pt 1): 43–50. DOI: [10.1016/j.jfma.2021.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.01.006).
- 27 Mantovani A, Bonapace S, Lunardi G, et al. Association between plasma ceramides and inducible myocardial ischemia in patients with established or suspected coronary artery disease undergoing myocardial perfusion scintigraphy[J]. *Metabolism*, 2018, 85: 305–312. DOI: [10.1016/j.metabol.2018.05.006](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.05.006).
- 28 Hao CM, Breyer MD. Physiologic and pathophysiologic roles of lipid mediators in the kidney[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(11): 1105–1115. DOI: [10.1038/sj.ki.5002192](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002192).

收稿日期: 2025 年 01 月 12 日 修回日期: 2025 年 03 月 10 日  
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 杨晓俊, 张博闻, 李博雅, 等. 基于血浆代谢组学探究神经酰胺与盐敏感性高血压的因果关联[J]. 医学新知, 2025, 35(4): 367–375. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501058](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501058).  
Yang XJ, Zhang BW, Li BY, et al. Causal association between ceramide and salt sensitive hypertension based on plasma metabolomics[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(4): 367–375. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501058](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501058).