

法医学进展与实践

第九卷 

ADVANCES & PRACTICES
IN FORENSIC MEDICINE

9

主编 侯一平



四川大学出版社

法医学进展与实践

第九卷

四川省法医学学会编委会

主编 侯一平

编委 (以姓名拼音为序)

陈 猛	邓振华	黄贵琢	胡泽卿	杜 宏
孔 斌	李英碧	廖 敬	廖林川	廖学东
刘 敏	卢建华	宋明武	宋俊康	唐 杰
王庆红	张嘉陵	张 林	张先国	

秘书 诸 虹



四川大学出版社

责任编辑:韩 果 毕 潜
责任校对:龚娇梅
封面设计:墨创文化
责任印制:王 炜

图书在版编目(CIP)数据

法医学进展与实践. 第九卷 / 侯一平主编. —成都:
四川大学出版社, 2016. 8
ISBN 978-7-5614-9814-9
I. ①法… II. ①侯… III. ①法医学—进展—世界
IV. ①D919-11
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 205681 号

书名 法医学进展与实践(第九卷)
FAYIXUE JINZHAN YU SHIJIAN

主 编 侯一平
出 版 四川大学出版社
地 址 成都市一环路南一段 24 号 (610065)
发 行 四川大学出版社
书 号 ISBN 978-7-5614-9814-9
印 刷 郫县犀浦印刷厂
成品尺寸 185 mm×260 mm
印 张 24. 25
字 数 605 千字
版 次 2016 年 9 月第 1 版
印 次 2016 年 9 月第 1 次印刷
定 价 96. 00 元

◆读者邮购本书,请与本社发行科联系。
电话:(028)85408408/(028)85401670/
(028)85408023 邮政编码:610065

◆本社图书如有印装质量问题,请
寄回出版社调换。

◆网址:<http://www.scupress.net>

版权所有◆侵权必究

前 言

四川省法医学学会组织编写的《法医学进展与实践》已连续出版了 8 卷，受到广大法医学工作者的欢迎。按学会的学术论文出版计划，我们将近 3 年来的论文汇编为《法医学进展与实践》第 9 卷正式出版，供同行们参考。

本书保持了前 8 卷学术论文的特色，设有法医学进展、法医病理学、法医临床学、法医物证学、法医毒物分析、法医精神病学、交通医学、医疗纠纷、问题探讨 9 个栏目。这 9 个栏目汇集了国内外法医学研究和鉴定实践中出现的新进展、新方法、新技术，作者们总结了各自的科研成果，交流了在法医学鉴定实践过程中的宝贵经验。随着司法鉴定体制改革的进一步深入，许多作者提出了自己的观点与建议；也有作者就法医学鉴定提出了新的思路，为广大法医工作者提供了新知识，开拓了新视野。希望本书能适应新形势下法医学发展的要求，更好地为我国法制建设服务，为构建社会主义和谐社会做贡献。

本书在编辑过程中，得到了来自公安、检察、法院、司法行政机关和院校同行们的大力协助，承蒙四川大学华西基础医学与法医学院的大力合作。在此一并致谢！

由于编辑时间仓促，难免有疏漏之处，敬请广大读者指正。

编 者

2016 年 8 月

目 录

法医学进展

静息状态下海洛因成瘾者相关脑区功能变化的 fMRI 研究	戴鑫华 范飞 卢翔 陈帆 杨林 颜有仪 廖林川 (3)
代谢组学及法医学应用	陈建霞 韦庆涛 陈帆 杨林 颜有仪 廖林川 (7)
蛋白质组学在药物毒理学研究中的进展	吴知桂 陈帆 韦庆涛 杨林 颜有仪 廖林川 (18)
LM 与 SEM-EDS 在检测电流损伤中的应用	宋梦媛 刘渊 (25)
氯胺酮引起泌尿系统损伤机制的研究进展	陈帆 吴知桂 韦庆涛 杨林 颜有仪 廖林川 (30)
LC-MS 在中药急性中毒检验中的应用	韦庆涛 陈建霞 戴鑫华 杨林 颜有仪 廖林川 (35)
成人年龄推断的法医学研究进展	涂梦 范飞 崔井会 张奎 陈晓刚 邓振华 (39)
跟骨的法医学个人识别研究概况	范飞 崔井会 张召辉 张奎 邓振华 (46)
医疗过错与风险管理概述	周敏 李媛 邱丽蓉 邓振华 刘鑫 (51)
骨骼肌损伤与 c-Fos、bFGF 及 MMP-1 的表达	曾达 陈波 刘敏 (60)
代谢组学及其在法医学中的应用展望	董贺文 陈波 刘敏 (74)
无明显电流斑电击伤研究进展	董贺文 陈波 刘敏 (81)
精神活性物质所致精神障碍相关问题研究	陈婷玉 胡泽卿 (88)
自杀与精神障碍	梁芸丹 胡泽卿 (101)
根据 RNA 推断死亡时间研究进展	王书剑 (109)
混合斑中精细胞分离方法的研究进展	郑雨滋 (114)
基于血液(痕)检验的年龄推断方法研究进展	谢博文 (118)
皮肤损伤时间推断的研究进展	屈胜秋 (122)

法医病理学

出血性休克合并急性酒精中毒死亡 1 例的法医学分析	江波 许波 (129)
盗窃过程中猝死 1 例报道	王雷 张翼翔 邢立学 (130)

未知名尸体尸源认定的法医学检验..... 童雪松 刘静 邹金志 (132)

一起杀人案中颅骨孔状缺损成因法医学分析
..... 杨建军 梁万杰 王小成 邓建云 (135)

高血压性心脏病致心源性猝死两例..... 谢飞 庞涛 (137)

根据尸体腐败程度推断死亡时间引起差异 1 例分析..... 渠吉路 庞传卫 (139)

严重冠状动脉粥样硬化致猝死 1 例..... 熊伟 蒋平安 (141)

硅藻实验在溺水死亡中的应用..... 王丹 唐寅峰 李建全 (142)

18 例杀人后自杀案件的法医学分析 刘小江 颜军军 (144)

颈部刺创致血肿压迫气管窒息死亡的法医学鉴定..... 刘建锋 刘晶茹 (147)

颈动脉窦综合征猝死 1 例..... 王丹 李建全 唐寅峰 (149)

1 例酒后死亡的案例分析 潘玉龙 肖亮 (151)

列车坠车伤亡法医学检验分析..... 刘池玮 (152)

四岁女孩坠楼死亡的法医学分析..... 刘松涛 胡琳 (155)

论蕈样泡沫在溺水案件中的实践应用..... 舒琦舵 郑瓿翔 (157)

特殊情况高坠死亡的现场分析..... 罗杨 赵渝明 贺小明 李海福 (159)

1 例特殊形态高坠伤报道 杜海 (162)

体位性窒息死亡 1 例..... 陈再娟 张文林 (163)

外伤诱发冠心病猝死法医学分析 1 例..... 刘描 高焱 (165)

雨中电击死法医学鉴定 1 例..... 刘 金 (167)

现场勘查与侦查结合对 1 例非正常死亡定性..... 袁野 钟传胤 陈成 (169)

中药泽泻致急性肝功能衰竭死亡 1 例..... 庞涛 谢飞 (171)

自杀捅刺颈部死亡 1 例..... 王丹 李建全 唐寅峰 (174)

一起高坠死亡的案例分析..... 熊伟 谢飞 (175)

脾动脉夹层致坏死性胰腺炎引发医疗纠纷 1 例..... 徐安宁 王用龙 廖进 (177)

如何安全、快速、准确地抽取心血的经验体会..... 方文杰 樊中川 (179)

法医临床学

“打狗针”中毒的损伤程度评定 刘小江 (185)

CT 扫描对鼻骨粉碎性骨折法医学临床鉴定作用 龚 雪 (187)

单眼二次外伤的法医学鉴定..... 王宇 曹文凯 (189)

刀砍伤后诈病臂丛神经损伤 1 例..... 刘宇铭 (192)

迟发性脾破裂的法医学检验..... 杜江 曹锋 (194)

外伤或原发蛛网膜下腔出血的判断..... 杜江 曹锋 (198)

多人伤害致死案的损伤程度鉴定探讨..... 刘小江 (203)

高坠伤临床法医学分析 1 例..... 高焱 刘描富 张文林 (205)

假体周围骨折法医学损伤程度鉴定 1 例
..... 翁恺 张望高 马军 谢文江 兰云殿 (207)

肩袖损伤 2 例..... 陈猛 冯秀春 (209)

浅议儿童失血性休克的损伤程度鉴定·····	贺建评 高焱 陈波 (213)
人体损伤程度评定中手功能计算探讨·····	贾廷伟 唐祥勇 (215)
浅议医疗因素对法医损伤程度鉴定的影响·····	代义 高剑 (216)
视神经损伤致视力下降的法医学鉴定·····	陈海东 胡德义 (219)
外伤性流产在法医临床鉴定中应注意的问题·····	陈海东 胡德义 (223)
头皮创口及瘢痕损伤程度鉴定文证审查 1 例 ·····	朱鹏 吴爽 蒋师 张嘉陵 林伟 (226)
外伤性流产与稽留流产法医学鉴定·····	王路艳 张德贵 简兴怀 (228)
迟发性脾破裂法医临床学鉴定 1 例·····	鄢文学 郑志 (230)
影像学复查在法医临床鉴定中的作用·····	林德聪 龚雪 (232)
单侧腕关节离断伤法医临床学损伤程度鉴定 1 例·····	刘金 (233)
肋骨骨折伤残等级鉴定·····	张嘉陵 赵志章 (235)
锐器致心脏血管损伤后遗假性动脉瘤法医学案例报告 1 例 ·····	万洪林 李华军 (237)
致伤工具推断 1 例·····	田彬 徐安宁 廖进 王能义 (239)

法医物证学

DNA 检验在亲兄妹强奸案件中应用 1 例 ·····	梁万杰 王远川 朱敏 张少航 (243)
DNA 数据库建设与个体隐私权保护 ·····	郑瓯翔 舒琦舵 (245)
巴中地区汉族人群 17 个 Y-STR 基因座遗传多态性 ·····	邹军根 胡丽梅 张自雄 向峰 (249)
法医学技术在犯罪现场重建中的作用·····	樊中川 方文杰 韩军 薛亮 (251)
改良硅珠法在微量 DNA 检验中的应用初探 ·····	董迎春 李永生 朱怡 李诗柳 (256)
自焚造成两人死亡现场勘验 ·····	胡琳 刘伟 (259)
利用 DNA 技术破获系列强奸幼女案 ·····	胡丽梅 张瑞 邹军根 (263)
现场物证在 12 年后命案侦破过程中的作用及思考 ·····	刘永强 胡建 (264)
命案犯罪现场分析重建·····	庞传卫 渠吉路 魏素红 (268)
浅谈性侵犯案件中法医生物检材提取的注意事项 ·····	刘建丰 (270)
浅议接触性 DNA 检验在案件侦查中的应用 ·····	肖向宇 夏昱 白小刚 (273)
DNA 检验在现行命案侦破中的指导性作用 ·····	赵刚 欧娟 (278)
DNA 数据库应用在破命案积案中的作用 ·····	赵刚 欧娟 (279)
现场血迹推断出血点位置的研究进展 ·····	游盛中 高振 袁自闯 余彦耿 权力 李伟敏 (280)
野外亡人案件的现场重建·····	岳挺 (285)
野外他杀高度腐败尸体现场分析 1 例·····	周跃科 盛平 (290)

交通医学

196 例道路交通事故案例分析 邵永清 陈连祥 (295)

150 例道路交通事故死亡回顾性分析 曹锋 杜江 (299)

250 例道路交通事故颅脑损伤法医学鉴定分析 代义 沈燕国 (303)

交通事故致心肺自口鼻腔溢出死亡 1 例 张文林 高焱 陈波 (306)

疑似铁路交通事故的认定 张夏丽 王纵彬 李顺奎 (307)

立体勘验揭示交通肇事逃逸 1 例 鄢文学 郑志 (309)

法医毒物分析

299 例理化检验案件的回顾分析 赵耀 刘永强 胡建 (313)

加热平衡时间对血液酒精含量检验结果的影响 王小成 尹庆 (315)

冠心病患者毒鼠强中毒尸体检验分析 杜江 曹锋 (318)

利用高效液相色谱法对敌鼠钠盐检测方法的研究 廖敬 周达江 杨丽娟 (320)

应用 GC/MS 法对罂粟植株的检验分析 马瑜 乐浩鸣 (323)

法医毒物分析中理化毒物检验报告内容形式及作为证据使用方面的思考
..... 乐浩鸣 卢银兵 (326)

一起零口供毒鼠强特大投毒案的 GC/MS 及 SIM 检验 王小成 尹庆 (329)

法医精神病学

2 例精神病人自杀死亡的法医学分析 杜海 (335)

3 例犯罪心理画像在大案要案中的应用 杜海 (337)

1 例精神病人杀人现场勘查特点 王景怡 李辉 (342)

未成年人杀人案件的现场分析 刘池玮 姜奎益 (344)

问题探讨

对 118 例错误鉴定分析及探讨 杨正凯 (349)

刍议《人体损伤程度鉴定标准》数值规范 邹韵哲 (356)

关于基层法医病理检验现状与发展的思考 袁野 钟传胤 陈成 (358)

浅析我市集体烧炭自杀事件发生原因及对策 兰云殿 王勇庆 (361)

当前检察机关法医工作存在的问题探讨 李忠华 陈猛 (364)

杀人案件误判反思 王纵彬 张夏丽 李顺奎 (368)

几例卖淫女被杀害案的回顾性分析 赵刚 曹锋 (371)

《人体损伤程度鉴定标准》存在的问题与对策探讨 张嘉陵 蒋师 朱鹏 (375)

35 例抛尸案检验分析 鄢文学 曹锋 杜江 (377)

法医学进展

Advances in Forensic Medicine

Advances & practices in Forensic Medicine 9

静息状态下海洛因成瘾者 相关脑区功能变化的 fMRI 研究

戴鑫华 范飞 卢翔 陈帆 杨林 颜有仪 廖林川

四川大学华西基础医学与法医学院

药物成瘾是一种以不计后果的强迫性用药为特征的慢性复发性脑疾病，同时引起严重的公共健康和社会问题。在各类药物成瘾当中，海洛因因其成瘾强和戒断困难而受社会广泛重视。海洛因成瘾是一种慢性脑病，研究表明，长期吸食海洛因会造成大脑结构和功能改变，并导致记忆力下降、情感障碍等多种认知功能的损害。

1 静息态 fMRI 研究海洛因成瘾脑区的原因

静息态 fMRI 是相对于事件相关 fMRI 而言的。事件相关 fMRI 要求被试者在某种任务状态下完成检查，而静息态 fMRI 是指被试者不需完成特定任务，在全身放松情况下进行 fMRI 扫描。用以研究大脑在静息状态时的自发活动，即在没有明确的输入或输出因素的状态下，大脑内部的血氧水平依赖信号（blood oxygen level dependent, BOLD）的自发调节。静息态 fMRI 没有任务刺激，避免了复杂的任务刺激导致的脑活动差异，使不同的被试者处于条件一致的情况下，更容易得到可靠的结论。海洛因成瘾者对药物的渴求一般都是在静息状态时发生，而并不是在相关线索的刺激条件下才产生的，因而静息态 fMRI 更能反映成瘾的实质。同时，静息态 fMRI 可以反映特定脑区的功能变化和不同脑区的相互功能连接及其程度，有助于我们了解和研究海洛因成瘾的相关脑区的功能变化和联系。

2 静息态 fMRI 下海洛因成瘾者相关脑区功能变化的研究情况

对于海洛因成瘾机制的研究，目前主要集中于脑奖赏系统——中脑边缘多巴胺系统，以及与情绪活动和记忆有关的杏仁核及海马区域。研究表明，精神活性药物产生的欣快感在成瘾记忆中主要起到正性强化作用，脑内负责药物奖赏的主要区域为中脑腹侧被盖区（ventral tegmental area, VTA）、伏隔核（nucleus accumbens, NAcc）和额叶皮层（prefrontal cortex, PFC），多巴胺神经递质系统在奖赏中起重要作用。VTA 发出多巴胺能神经投射支配 NAcc 和背侧纹状体，同时也发出多巴胺神经投射支配海马、扣带回、前额叶等其他多个脑区。下面就对静息态 fMRI 下海洛因成瘾者相关脑区功能变化的研究情况加以总结。

2.1 默认网络相关脑区

所谓默认网络,是指人脑在静息状态下某些区域呈现较强的激活状态,这些区域形成一个功能网络,而在执行认知任务时表现为负激活状态,即当大脑处于静息状态时,默认网络的活动会增强,但是当任务状态时其活动反而会减低。这些区域主要包括后扣带回及相邻的楔前叶、角回、腹侧前扣带回及前额叶内侧面以及颞叶等。目前研究认为默认网络是静息状态下人脑用来维持对内外环境警觉监测及持续的认知情感相互作用而表现出的高反应状态。

Jiang 等用静息态 fMRI 低频振幅(ALFF)算法研究慢性海洛因吸食者发现,双侧背侧前扣带回、双侧中部眶额回、左侧背外侧前额叶皮层 ALFF 减弱;而双侧楔前叶、双侧角回、左侧中央额叶皮质和左侧后扣带回 ALFF 增强。齐印宝等研究发现,长期海洛因依赖者右侧颞叶、左侧海马、右侧丘脑、左侧后扣带回、右侧顶叶及楔前叶、右侧额叶背外侧等脑区的 ALFF 明显减弱,左侧前额叶 ALFF 增强。王丽娜等研究发现,与对照组相比,海洛因成瘾组喙侧扣带回脑区(双侧前扣带回、内侧前额叶)ALFF 明显减弱,未发现 ALFF 增强的区域。这些研究结果提示,海洛因依赖者在静息状态下脑活动方式与正常人存在明显差异,可能与海洛因依赖的发生、发展及戒断后的复吸密切相关。海洛因依赖者默认网络中的结构 ALFF 明显减弱提示其脑功能组织方式的改变,可能导致海洛因依赖者注意、情感和自我监控等功能障碍。

Yuan 等研究戒断期海洛因依赖者静息态默认网络的变化,发现背侧前扣带皮层的神经网络和默认网络均有改变,且与海洛因使用时间相关。李强等研究强制戒断的海洛因者发现,海洛因成瘾者默认功能网络与双侧前扣带回、内侧前额叶(抑制性控制相关脑区)、右侧眶额回(动机驱动相关脑区)、左侧颞下回及小脑的功能连接明显下降,未发现与海洛因成瘾者默认功能网络功能连接增强的区域。海洛因成瘾者上述区域与默认功能网络功能连接减弱可能说明尽管经过长期强制戒断,海洛因成瘾者在基线状态下认知控制相关脑区的功能组织形式仍存在异常,这可能与海洛因成瘾者难以戒断毒瘾有关。

胡文富等研究发现,与正常对照相比,海洛因成瘾组的后扣带回灰质密度显著降低;以左侧后扣带回为感兴趣区进行功能连接分析,海洛因成瘾组左侧后扣带回与右侧颞叶的功能连接高于正常对照组,与右侧前额叶、丘脑以及左侧顶叶的功能连接明显低于正常对照组;以右侧后扣带回为感兴趣区进行功能连接分析,海洛因成瘾组右侧后扣带回与左侧额叶、左侧顶叶以及丘脑的功能连接明显低于正常对照组。海洛因成瘾患者与正常人相比,后扣带回与前额叶的功能连接减弱,这说明了其对于奖赏刺激的调节出现异常;同时海洛因成瘾者后扣带回与对侧顶叶的功能连接显著减弱,这说明海洛因成瘾者注意、控制等能力受到损害;海洛因成瘾者的后扣带回与颞叶的功能连接相对于对照组显著增强,这说明海洛因成瘾者对药物相关线索、场景的记忆和对药物强化效应显著增强,从而导致成瘾行为的产生,其符合海洛因成瘾者情绪和高级认知功能改变的症狀。

齐印宝等以左侧前额叶为种子点研究发现,海洛因成瘾者左侧前额叶与左侧海马、左右侧额中回、右侧前扣带回、右侧楔前叶功能连接明显低于正常对照组;以右侧前额叶为种子点发现,右侧前额叶与左侧眶额叶、左侧额中回功能连接明显低于正常对照组。提示长期海洛因成瘾者前额叶功能连接减弱,进一步证实了海洛因成瘾者前额叶功能减退,进而解释了长期吸食海洛因成瘾者认知控制功能受损和对药物渴求的抑制功能减弱;支持了

海洛因成瘾理论：对药物的渴求和动机增强，而认知控制能力下降，即抑制药物使用的能力下降，从而导致了药物使用的持续和戒断后的复吸。杨伟川等研究发现慢性海洛因依赖者前额叶功能连接异常，与双侧苍白球、额眶回、视觉注意皮层（角回、颞中回）功能连接增强，表明长期海洛因作用下有关奖赏、动机驱动的神经环路异常。与前扣带回的功能连接显著下降，表明慢性海洛因成瘾者认知及抑制性控制功能的神经环路受损。

2.2 伏隔核

伏隔核在“奖赏系统”中扮演着非常重要的作用。伏隔核在解剖上位于基底核与边缘系统交界处，其发出的传出纤维投射到腹侧苍白球的腹内侧、延伸的杏仁核、中脑腹侧被盖区、脑桥、视交叉前区、下丘脑、黑质等部位，同时伏隔核也接受上述脑区的传入纤维。由此可以推测，伏隔核可能是上述神经环路的中继站，是参与相应神经功能的重要中间结构。

黄敏等应用静息态研究左右伏隔核脑功能连接发现，与伏隔核有功能连接的脑区包括双侧丘脑、基底节区、海马、中脑以及对侧伏核；对照组中与伏隔核有功能连接的脑区仅为海马和对侧伏核，且连接程度明显小于成瘾组。这表明在静息状态下伏隔核与奖赏系统内的其他脑区之间关系十分紧密，这些脑区之间是相互作用的，也说明了伏隔核在海洛因成瘾中起到了重要的作用。

2.3 海马

海马被认为是学习与记忆功能中的主要结构，主要负责知识的获取、巩固和短期记忆的编码，与成瘾的发生密切相关。近年来，越来越多的研究认为物质成瘾是（或者是）某种程度上一种学习与记忆障碍，海洛因成瘾者静息状态下海马功能活动减弱为其提供了有力的证据。

齐印宝等利用 ALFF 研究长期海洛因依赖者发现 ALFF 明显减弱的脑区中有左侧海马。王绪轶等研究海洛因成瘾者停用海洛因后的脑功能情况时发现，成瘾者停用海洛因 3 天时出现额叶内侧、扣带回、颞上回等异常；停用 1 个月，额叶脑功能异常加重，海马功能出现异常；停用 2 个月，脑功能逐步恢复。这都表明海洛因成瘾者海马功能出现异常，学习和记忆出现障碍，而海马的异常变化可能反映出他们渴求和复发可能性的变化情况。

3 总结与展望

近年来，应用功能影像学技术研究静息态海洛因成瘾者相关脑区之间的功能变化和相互作用已取得非常多的成果。除上述相关脑区外，还研究了缰核、下丘脑、小脑等脑区。这些研究应用静息态 fMRI 揭示了成瘾者部分关键脑区间的相互作用，为探索成瘾的神经机制提供了新视角，fMRI 技术在我国药物依赖研究领域将会得到更广泛的应用。

参考文献

- [1] 周雨青, 刘星, 马兰. 药物成瘾的神经生物学机制研究 [J]. 生命科学, 2014, 26 (6): 593-602.

- [2] Fehenstein M W, See R E. The neurocircuitry of addiction: an overview [J]. Br J Pharm—aco, 2008, 154 (2): 261—274.
- [3] Mitrovic S M, Vuckovic N, Dickov A, et al. The impact of heroin on visual memory [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2011, 15 (5): 524—531.
- [4] Blum J, Gerber H, Gerhard U, et al. Acute effects of heroin on emotions in heroin dependent patients [J]. Am J Addic, 2013, 22 (6): 598—604.
- [5] Fox M D, Zhang D, Snyder AZ, et al. The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks [J]. J Neurophysiol, 2009, 101 (6): 3270—3283.
- [6] Supekar K, Uddin L Q, Prater K, et al. Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children [J]. Neuroimage, 2010, 52 (1): 290—301.
- [7] Hikosaka O, Bromberg-Martin E, Hong S, et al. New insights on the subcortical representation of reward [J]. Curr Opin Neurobiol, 2008, 18 (2): 203—208.
- [8] Koob G F, Volkow N D. Neurocircuitry of addiction [J]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35 (1): 217—238.
- [9] Raichle M E, MacLeod A M, Srlyder A Z, et al. A default mode of brain function [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 676—682.
- [10] Robbins T W, Ersche K D, Everitt B J. Drug addiction and the memory systems of the bra in. Ann NY Acad Sci, 2008, 1141: 1—21.
- [11] Jiang G H, Oiu Y W, Zhang X L, et al. Amplitude low-frequency oscillation abnormalities in the heroin users: A resting state fMRI study [J]. Neuroimage, 2011, 57 (1): 149—154.
- [12] 齐印宝, 傅先明, 王昌新, 等. 海洛因依赖者低频振幅算法功能性磁共振研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20 (2): 119—121.
- [13] 王丽娜, 张东升, 王玮, 等. 海洛因依赖者大脑自发活动强度变化的低频振幅 fMRI 研究 [J]. 实用放射学杂志, 2014, 30 (5): 721—724.
- [14] Yuan K, Qin W, Dong M, et al. Combining spatial and temporal information to explore resting-state networks changes in abstinent heroin-dependent individuals [J]. Neurosci Lett, 2010, 475 (1): 20—24.
- [15] 李强, 王亚蓉, 李玮, 等. 强制戒断的海洛因成瘾者默认功能网络 fMRI 研究 [J]. 实用放射学杂志, 2012, 26 (11): 1665—1668.
- [16] 胡文富, 傅先明, 钱若兵, 等. 海洛因成瘾者后扣带回结构和功能连接的磁共振研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20 (7): 580—582.
- [17] 齐印宝, 傅先明, 钱若兵, 等. 长期海洛因成瘾者前额叶功能连接的静息态 fMRI 研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10 (1): 76—79.
- [18] 杨伟川, 王亚蓉, 李强, 等. 慢性海洛因依赖患者前额叶皮质功能连接变化的 fMRI 研究 [J]. 实用放射学杂志, 2011, 27 (2): 153—156.

- [19] 黄敏, 钱若兵, 傅先明, 等. 静息态下海洛因成瘾者伏核功能连接的 fMRI 研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9 (12): 1217-1220.
- [20] 王绪轶, 郝伟, 颜丽蓉, 等. 海洛因成瘾者停用海洛因后的脑功能情况——静息状态下 fMRI 研究 [J]. 中国临床心理学杂志, 2006, 14 (4): 428-430.

代谢组学及法医学应用

陈建霞 韦庆涛 陈帆 杨林 颜有仪 廖林川

四川大学华西基础医学与法医学院

1 引言

随着人类基因组测序工作的完成, 迎来了后基因时代, 人们对生命过程的理解有了很大的提高, 研究的热点转移到基因的功能和几个“组学”研究, 包括研究核糖核酸 (RNA) 转录过程的转录组学、研究某个过程中所有蛋白及其功能的蛋白质组学、研究代谢产物的变化及代谢途径的代谢组学。生物信息从 DNA、mRNA、蛋白质、代谢产物、细胞、组织、器官、个体、群体的方向进行流动, 形成了 DNA、mRNA、蛋白质、代谢产物、细胞、组织、器官、个体到群体这几个研究层次, 因此, 以基因、mRNA、蛋白质、代谢产物为研究对象的基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学自然也是一个有机的整体 (图 1)。它们共同构成了系统生物学。代谢组学是近年来发展起来的一门新兴学科, 与转录组学和蛋白质组学等其他组学相比, 代谢组学具有以下优点: ①基因和蛋白表达的微小变化会在代谢物水平得到放大; ②代谢组学的研究不需进行全基因组测序或建立大量表序列标签的数据库; ③代谢物的种类远少于基因和蛋白的数目; ④生物体液的代谢物分析可反映机体系统的生理和病理状态。其研究对象一般为分子量小于 1000Da 的小分子, 通过对其进行定性定量分析, 揭示这些内源性小分子化合物与毒性、疾病、生命活动规律等的相互关系, 可以看作是基因组学和蛋白组学的延伸。代谢组学具有快速、灵敏、可定量、非侵入性和系统性的特点。由于代谢物处于生物体系内生化学活动调控的末端, 包含更全面的生物标记物信息, 能够准确反映生物体系的状态。因此, 代谢组学一经提出, 便受到极大关注, 并已在疾病诊断、药物毒物、植物学、微生物学、环境科学、法医学、中医学、食品领域等很多领域得到广泛的研究和应用。本文对代谢组学及其在法医学领域的应用进行综述, 并对代谢组学的发展予以展望。

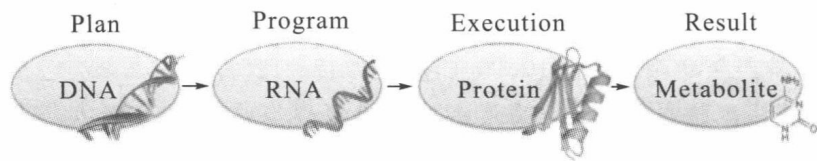


图1 “代谢组学”与“基因组学”“转录组学”“蛋白质组学”的关系

2 代谢组学的发展史及概念

代谢组学 (metabonomics) 最初是由英国帝国理工大学教授 Jeremy Nicholson 提出的，他认为代谢组学是将人体作为一个完整的系统，机体的生理病理过程作为一个动态的系统来研究，并且将代谢组学定义为生物体对病理生理或基因修饰等刺激产生的代谢物质动态应答的定量测定。2000 年，德国马普所的 Fiehn 等提出了 metabolomics 的概念，但是与 Nicholson 提出的 metabonomics 不同，他是将代谢组学定位为一个静态的过程，也可以称为“代谢物组学”，即对限定条件下的特定生物样品中所有代谢产物的定性定量分析。同时 Fiehn 将生物体系的代谢物分析分为四个层次：①代谢物靶标分析 (metabolite target analysis)，针对某种特定代谢产物进行分析，必要时可采用专门的样品净化方法，去除大部分杂质干扰，这一层次主要用作筛选目的或对灵敏度有特殊要求的分析。②代谢轮廓分析 (metabolic profiling analysis)，对某一类结构、性质相关的化学物（如脂质、类异戊二烯、糖类），或某一代谢途径的特定代谢物进行定量分析，这一层次常用于描述药物研发中化学品的降解过程。③代谢组学分析，对某一生物或细胞所有小分子量代谢产物进行定性和定量的分析，需要有理想的样品制备和分析技术，分析方法具有足够的灵敏度、选择性，不受基质干扰，通用性高。由于代谢组学数据复杂，因此需要合适的工具进行处理、存储、标准化和评价来表述生物体系的系统响应。真正的代谢组学还必须包括未知代谢物鉴定策略以及分析结果与生化网络模型的比较。④代谢指纹分析 (metabolic fingerprinting analysis)，整体定性分析样品，比较图谱的差异快速鉴别和分类，而不分析或测量具体组分。这一层次与真正的代谢组学是有所区别的，代谢指纹分析有时有足够的分辨率可区分不同组别的个体信号。

现在，代谢组学在国内外的研究都在迅速地发展，科学家们对代谢组学这一概念也进行了完善，做出了科学的定义：代谢组学是运用色谱、质谱、核磁共振 (NMR)、毛细管电泳 (CE) 等技术对细胞、体液和器官等样品中的代谢物进行分离、纯化和检测，再用生物信息学的手段对所获得数据进行分析 and 处理，从而获取有用信息，进而得到一个或一组生物标记物信息的一门新兴学科。其基本思路是：机体作为一个整体，各种代谢物共同构成一个网络，当机体受到生理病理刺激或扰动后，这个代谢网络的组成及各种代谢物的浓度、比例等会发生时空变化，代谢组学就是试图通过定量研究代谢网络的时空变化规律来逆向推断造成变化的影响因素及这种影响因素对机体可能造成的后果的科学。

与基因组学、转录组学、蛋白质组学相同，代谢组学的主要研究思想是“全局观点”。与传统的代谢研究相比，代谢组学融合了物理学、生物学及分析化学等多学科知识，利用现代化的先进仪器联用分析技术对机体在特定条件下整个代谢产物谱的变化进行检测，并通过特殊的多元统计分析方法研究整体的生物学功能状况。由于代谢组学的研究对象是人

体或动物体的所有代谢产物，而这些代谢产物的产生都是由机体的内源性物质发生反应生成的，因此，代谢产物的变化也就揭示了内源性物质或是基因水平的变化，这使研究对象从微观的基因变为宏观的代谢物，宏观代谢表型的研究使得科学研究的对象范围缩小而且更加直观，易于理解，这点也是代谢组学研究的优势之一。代谢组学的优势主要包括：对机体损伤小，所得到的信息量大，相对于基因组学和蛋白质组学检测更加容易。由于代谢组学发展的时间较短，并且由于代谢组学的分析对象是无偏向性的样品中所有的小分子物质，因此对分析手段的要求比较高，在数据处理和模式识别上也不成熟，存在一些不足之处。同时生物体代谢物组变化快，稳定性较难控制，当机体的生理和药理效应超敏时，受试物即使没有相关毒性，也可能引起明显的代谢变化，导致假阳性结果。

代谢组学应用领域大致可以分为以下 8 个方面：①植物功能基因组研究，主要以拟南芥为研究模型，也包括一些转基因作物的研究；②疾病诊断，根据代谢物特征图谱诊断肿瘤、糖尿病等疾病；③制药业，即新药临床前安全性评价，主要通过高通量比对预测药物的毒性和有效性，通过全面分析来发现新的生物指示剂；④微生物领域；⑤毒理学研究，包括利用代谢组学平台研究环境毒理及药物毒理；⑥食品及营养学，即研究食品中进入体内的营养成分及其与体内代谢物的相互作用；⑦在中药现代化及其机理上的研究；⑧法医学领域。

但在研究的几个步骤中，代谢组学还存在一些不足。例如，分析手段存在局限性；全部定量分析难以实现，准确性不足；定性过程复杂。针对这些问题，现在的研究者在研究策略和方法上做着积极的探索和改进。本文综述了近年来代谢组学研究策略和方法上的研究结果，在结合本实验室和作者的研究基础上对代谢组学的未来发展趋势和应用进行了展望。

3 代谢组学的研究方法

代谢组学的研究方法包括代谢组学的工作流程、代谢组学技术研究方法、代谢组学数据研究方法。

3.1 代谢组学的工作流程

完整的代谢组分析流程包括样品采集、样品处理、化合物分离、定性与定量检测、数据分析、建立数据库与专家系统，以及分析生物学意义，最终认知机体生化反应机理和生命现象（图 2）。

首先，采集生物样品（如尿液、血液、组织、细胞和培养液等），对其进行生物反应灭活、预处理。再运用先进的分析手段，如核磁共振、质谱或色谱等检测样品中所有代谢物的种类、含量、状态，从而到原始的大量的反映生物样品信息的实验数据，而后使用多变量数据分析方法对获得的多维复杂数据进行降维和信息挖掘，从这些复杂大量的信息中筛选出最主要的最能反映代谢物变化的成分，再通过模式识别将其与标准的代谢物谱进行比对，或是根据代谢物谱在时程上的变化来寻找生物标记物，研究相关代谢物变化涉及的代谢途径和变化规律，以阐述生物体对相应刺激的响应机制。同时由于不同分析手段各有其特点，在不同应用领域使用的分析方法也是有所不同的。