

# 代谢组学技术在慢病健康管理中的应用

陶朝阳, 陈如洲, 邓伟科, 朱晓敏

上海诺礼医药科技有限公司功能医学实验室, 上海

收稿日期: 2025年2月5日; 录用日期: 2025年2月28日; 发布日期: 2025年3月7日

## 摘要

慢性非传染性疾病带来沉重的医疗负担, 但是因为病因复杂、发病隐匿, 很难预防及有效控制。代谢组学技术大规模检测环境、饮食、免疫、感染和遗传等代谢物数据, 无疑是解锁更多与慢性疾病密切相关的潜在生物标志物的金钥匙。

## 关键词

代谢组学, 慢病, 内稳态, 基因环境相互作用, 功能医学, 慢病干预

# Application of Metabolomics Technology in the Health Management of Chronic Diseases

Chaoyang Tao, Ruzhou Chen, Weike Deng, Xiaomin Zhu

Functional Medicine Laboratory, Shanghai Novali Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Shanghai

Received: Feb. 5<sup>th</sup>, 2025; accepted: Feb. 28<sup>th</sup>, 2025; published: Mar. 7<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

Chronic Non-Communicable Diseases (NCDs) pose a heavy medical burden, but they are difficult to prevent and effectively control due to their complex etiology and insidious onset. Metabolomics technology is undoubtedly the golden key to unlocking more potential biomarkers closely related to chronic diseases, such as large-scale detection of metabolite data such as environment, diet, immunity, infection, and genetics.

## Keywords

Metabolomics, Chronic Diseases, Homeostasis, Gene-Environment Interactions, Functional Medicine, Chronic Disease Intervention

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

科技进步带动人类生活方式的巨大改变,继而疾病谱发生重大变化,其中慢性非传染性疾病(简称“慢病”)成为居民健康和经济可持续发展的最严重公共卫生及社会问题。慢病患者人数已经占我国人口总数的20%以上,死亡率构成超过85% [1]。欧美等西方国家大约60%的成年人至少患有一种慢性病,42%患有不止一种慢性病,占美国年度医疗保健支出的90% [2]。成年人慢病种类主要为心脑血管疾病、糖尿病和癌症等,而儿科慢病主要有发育行为障碍[3],包括高发的注意力缺陷多动障碍、学习障碍、发育性运动协调障碍等,也包括了低发病率障碍,如脑性瘫痪、智能残疾、孤独症谱系障碍、听力损害、视力损害等。以心脑血管疾病为例,大部分慢病具有“功能损害→形态损害→功能和形态并损→心脑血管终端事件”的长期、持续、进展的发生发展过程[4] [5],早期的诊断及预防至关重要。

常规的体格检查包括一般血液检查、尿液检查、血糖检查、血脂检查和肾功能检查等。现代医学研究认为慢病管理的重点是重心前移,做到“早发现、早预防”。因此,有必要在功能损害阶段开始检查、干预,在常规体检项目中加入功能类检查项目,至少包括免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IGG)、代谢组学、营养元素及重金属、肠道菌群及肠道通透性检查。篇幅所限,本文对代谢组学与慢病健康管理的关系展开重点分析。

## 2. 人体代谢物的分类

全面了解人体内部的生理状态是比较困难的, Linus Pauling 及其同事于1971年提出代谢组学(Metabonomics) [6]的概念,通过代谢物的定量及定性分析以达到目的。代谢组学以生物体中所有分子量在1000 Da 以下[7]的小分子化合物为研究对象,研究生物体在受到所有内部和外部影响后,机体整体、脏器或组织的内在代谢产物及途径,与生物过程串联分析,从而客观展示机体内源性代谢物的变化。代谢组学正在成为一种有吸引力的工具,用于发现多种慢性非传染性疾病中的生物标志物,因为代谢物可以提供有关疾病发展和进展所涉及的分子途径的信息。

### 2.1. 中间型代谢物

心脏和大脑是人体主要的耗能单位,心脏约占全身燃料消耗的10% [8],哺乳动物大脑的重量只相当于机体总重量的2%,但是消耗的代谢能量却占机体能量的大约20% [9]。人体其他组织和器官的活动同样消耗大量的能量,不同种类的能量底物(包括葡萄糖、脂肪酸、酮体和氨基酸)具有高度的灵活性,能根据环境变化改变能量利用的方式并产生不同的代谢物。心脏新陈代谢的扰动通常可以通过所涉及的循环代谢物的变化来反映。这些代谢物的检测和定量提供了一种研究心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)潜在致病机制的方法。6个氨基酸(乙醇胺、羟脯氨酸、谷氨酸、3-甲基组氨酸、酪氨酸和色氨酸)组成的CVD指数可预测CVD [10]。代谢组学已全面应用于心血管疾病研究[11] [12]。脑小血管病起病呈隐秘性,多数需要通过健康体检发现,部分患者出现认知障碍,轻症患者可见慢性意识模糊,伴有难以集中注意力、记忆力下降、情感功能障碍等。能量代谢功能障碍与脑缺血再灌注损伤有着密切的相关性[13],当脑组织缺血、缺氧,三羧酸循环的中间产物琥珀酸、富马酸盐水平下降[14],乳酸水平升高[15]导致神经兴奋性毒性。脏器或组织的内在代谢产物及途径属于中间型代谢。

## 2.2. 内源型代谢物

内源型代谢角度而言,代谢物是基因表达、转录本、蛋白质转运蛋白和酶促反应的下游产物,它们与基因密切相关,其中给定基因中的单个脱氧核糖核酸(DNA)碱基变化可导致内源性代谢物水平发生10,000 倍的变化[16]。与基因组(4 个核苷酸碱基)和蛋白质组(20 个蛋白原氨基酸)相对简单的化学组成相比,代谢组由数千种不同的化学类别组成,代谢物的数量估计约为 100 万,而基因和蛋白质的数量分别约为 20,000 和 620,000。因此,代谢组学提供了表型的全面分子谱[17]。

## 2.3. 外源型代谢物

外源性因素如环境污染、饮食、生活方式、运动、肠道菌群导致代谢水平发生变化。膳食脂质磷脂酰胆碱的三种代谢物,即胆碱、三甲胺 N-氧化物和甜菜碱在一个独立的大型临床队列中被证明可以预测 CVD 的风险[18]。在患有糖尿病的儿童及成人中,都报告了异常的肠道微生物群和血液代谢组谱[19]。肠道微生物和中枢神经系统之间的信息交流形成了一个复杂的网络,被称为“肠道微生物-肠-脑轴”,而且这种信息交流是双向调节的。朱昭章等[20]对血透患者的认知功能与肠道菌群进行相关性分析,患者普遍存在肠道菌群失调,肠道菌群失调很可能是血透患者导致认知功能损害的重要原因之一。

综上所述,代谢物可以分为内源型、外源型和中间型三种,图形表示如下(图 1)。

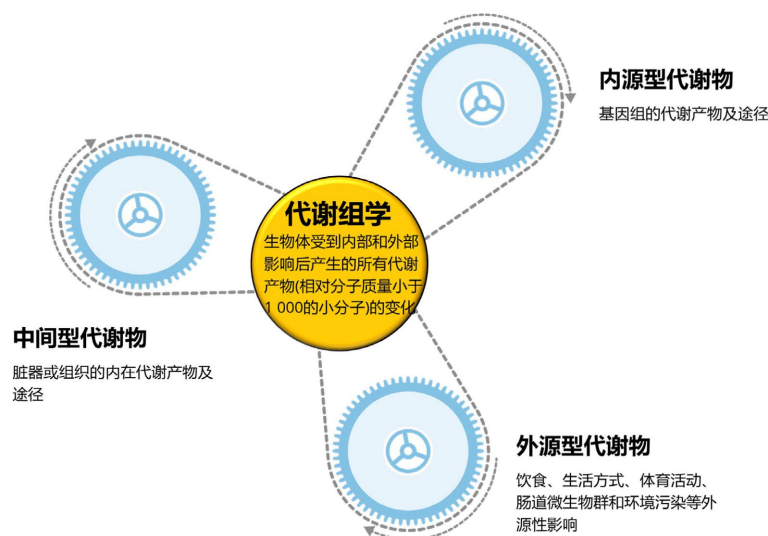


Figure 1. Three types of metabolites  
图 1. 代谢物的三种类型

## 3. 代谢组学研究的技术及流程

北京中医药大学学者[21]总结了代谢组学的 4 项特征:① 代谢物对外部影响响应较快;② 代谢组学是基因组、转录组、蛋白组和表型组间的连接桥梁,最贴近于表型;③ 放大效应:在基因组或蛋白组出现微小变化时,代谢物会出现较明显的变化,便于科学研究;④ 无需大规模数据库:相较于基因组和蛋白组,代谢组研究可通过各类生物体现有数据库来进行比对。代谢组学在医学上广泛应用于临床和疾病早期诊断、发病机理、药物安全性评价、药效、药物作用机理等方面。

### 3.1. 代谢组学研究常用的技术

代谢组学在临床应用中结合了生物学、分析化学和统计学等多学科的知识,需要团队具备较高的职

业素养。目前最常用的分析手段是核磁共振技术(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)和质谱技术(Mass Spectrometry, MS)。核磁共振波谱的高重复性以及非破坏性和非侵入性是核磁共振在代谢组学研究中的重要优势，核磁共振通常用于代谢组学指纹图谱研究，但 NMR 灵敏度差，识别的代谢物数目有限。与 NMR 相比，质谱在分析次级代谢物方面具有优势，通过质谱图能得到结构信息，结合毛细管电泳(Capillary Electrophoresis, CE)、气相色谱(Gas Chromatography, GC)和液相色谱(Liquid Chromatography, LC)，更有助于分析复杂代谢物。NMR 与 MS 两者比较分析列表如下(表 1)。

Table 1. Comparative analysis of NMR and MS  
表 1. NMR 与 MS 的比较分析

| 项目           | 核磁共振技术(NMR)                  | 质谱技术(MS)                               |
|--------------|------------------------------|----------------------------------------|
| 灵敏度          | 低，但可以通过高场强、低温和微探针以及动态核极化来改善  | 高，检测极限可以达到纳摩尔                          |
| 选择性          | 通常用于非选择性分析                   | 可用于选择性和非选择性分析                          |
| 样品测量         | 所有具有核磁共振浓度水平的代谢物都可以在一次测量中检测到 | 对于不同种类的代谢物通常需要不同的色谱技术                  |
| 样品回收率        | 非破坏性；样品可回收并长期保存；可对同一样品进行多次分析 | 破坏性技术，但需要少量样品                          |
| 重复性          | 非常高                          | 适中                                     |
| 样品制备         | 需要最少的样品制备                    | 要求更高；需要不同色谱柱和优化电离条件                    |
| 尿样中可检测代谢物的数量 | 40~200 取决于光谱分辨率              | 使用不同的质谱技术可以超过 500                      |
| 靶向分析         | 与靶向分析无关                      | 优于靶向分析                                 |
| 体内研究         | 广泛用于 <sup>1</sup> H 核磁共振波谱   | 尽管解吸喷雾电离可能是一种在手术中对组织进行微创取样的有效方法，但体内应用少 |

3.2. 代谢组学研究的流程

《代谢组学在精准健康管理中的应用专家共识》[22]总结了代谢组学研究的基本流程(详见图 2)，分为取样及制备、样本和统计分析、数据的生物应用等三个步骤。第一步进行实验设计、检测方法选择，以及确定要收集和分析的样本。这步骤的重点是样品的制备，不同样品如生物体液、活检组织、细胞等有不同的制备要求，但都要求液氮速冻 15 min 或-80℃(开尔文温度)冰箱冻存。第二步采用色谱技术和质谱技术对样本进行处理，根据实际需要选择 NMR 或 MS。原始数据转换为带注释的表，然后可以使用开源程序 XCMS 解析不同样品的峰值，识别显著变化。代谢物的浓度最直观的展现方式是聚类热图，借助免费的工具如 MetaboAnalyst、Cluster 3.0 和 Java Treeview 生成。第三步需要对数据结果呈现的特征与代谢途径进行关联，结合原始问题或假设得出结论。迄今为止，最成功的常见人类疾病代谢组学研究集中于已知代谢产物。Li 团队通过 1439 名心脏病患者的粪便宏基因组学和代谢组学研究，成功分析了心血管疾病与肠道菌群的相关性[23]。明确指出心血管疾病的生物途径，包括黄酮类化合物、γ-丁甜菜碱和胆固醇代谢。

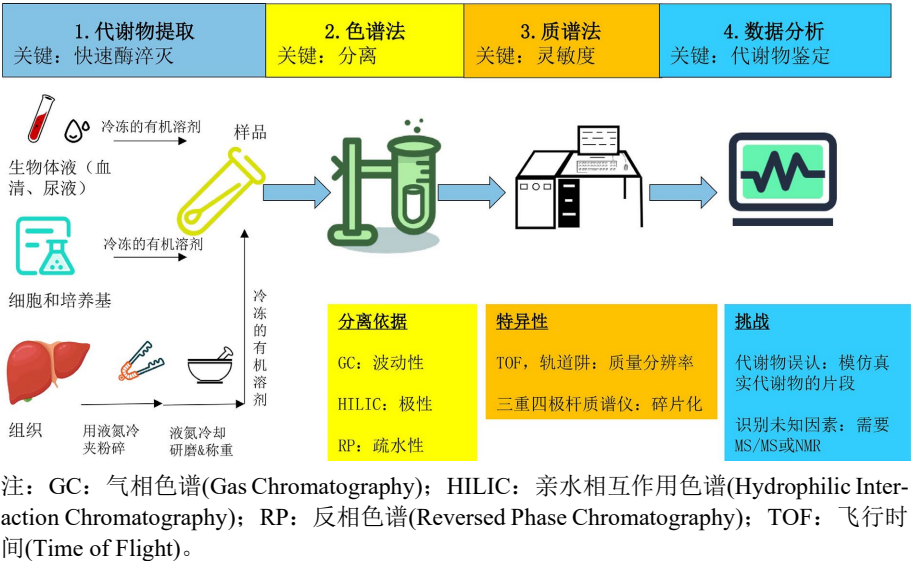


Figure 2. Metabolomics research basic process

图 2. 代谢组学研究基本流程

### 3.3 代谢组学数据分析

人体代谢组数据库(<https://hmdb.ca/>)于 2022 年预测，人类代谢组大约有 217,920 种代谢物[24]。与基因组学、转录组学、蛋白组学等新兴学科技术相比，代谢组学具有代谢物种类繁多、理化性质各不相同的特征，复杂多样的代谢物对数据分析的依赖性较大。代谢组学的数据分析主要包括数据预处理、数据统计分析、代谢物鉴定和通路分析等步骤。

由图 2 所示的第三步“质谱法”得到的数据，一般称为原始质谱数据。原始质谱数据有三个来源，其中除了将要深入分析的实际代谢物数据，还包括了试剂杂质和仪器残留、噪音等干扰因素。为了确保数据的准确性，必须进行数据的“除噪”处理，称为数据预处理。数据预处理的主要方法是根据信噪比的阈值去除强度较低的信号，并通过各种算法实现对峰形的约束[25]。例如，XCMS 的数据预处理原理是根据密度确定感兴趣的质荷比区域(Regions of Interest, ROI)，再通过连续小波变换(Continuous Wavelet Transform, CWT)解析色谱峰。数据预处理包括检测目标区域、峰提取、峰对齐和归一化等主要步骤，黄文洁等列举了 8 种常用的数据预处理软件[26]，这些软件能够处理所有的四个步骤，但不幸的是，这些应用程序往往会产生许多假阳性信号，这可能导致错误的科学发现或使对真实发现的解释复杂化[27]。最近的论文提供了较佳的解决方案，Ju 等应用卷积神经网络技术，开发了新型数据预处理工具，实现 97% 的准确率[28]。Samanipour 等[29]提出一种自调整的特征提取方法，将三维高斯拟合到特征的轮廓数据中，无需数据预处理，可以充分利用数据中的每个点，提高特征检测的准确度。

数据预处理后形成的数据矩阵，根据数据类型分别进行单变量统计分析和多维分类分析。单变量统计分析包括相关性分析，例如皮尔森相关性系数、斯皮尔曼相关性系数、方差分析(ANOVA)和 t-test 检验分析等，利用单变量分析可以直观地显示两样本间代谢物变化的显著性，从而帮助我们筛选潜在的标志代谢物(通常以  $FC > 2.0$  且  $P\text{-value} < 0.05$  作为筛选标准)。多维分类分析分为非监督、监督模式识别方法两类。常用的非监督模式识别方法为主成分分析(Principal Component Analysis, PCA)，PCA 图帮助分辨样品组间差异、组内差异和离散样本等，如果组间差异大，组内差异小，说明数据质量好，结果可信，并且后续分析中可以去掉 PCA 中的离散样本。常见的监督模式识别方法是偏最小二乘法 - 显著性分析联合法(Partial Least Squares-Discriminant Analysis, PLS-DA)，能有效识别潜在的差异代谢物(通常以  $VIP > 1.0$  且

P-value < 0.05 作为筛选标准) [30]。

数据统计分析下一步是要挖掘其中包含的代谢组信息，从质谱数据中准确鉴定出代谢物是代谢组学研究的瓶颈[31]。代谢物的注释和鉴定并不完全相同，代谢物鉴定的目标是得到化合物的准确结构，而代谢物注释倾向于获得化合物的部分信息(如分子式、类别、官能团等) [25]。虽然理论上代谢物注释要比代谢物鉴定简单，但要对大量未知代谢物获得准确信息，仍然是很大的挑战。目前，在非靶向代谢组学实验中，只有 1.8%的谱图可被注释[32]。黄文洁等列举了 7 个代谢物鉴定常用数据库[26]，详见表 2。

Table 2. Common databases for metabolites identification [26]

表 2. 代谢物鉴定常用数据库[26]

| 数据库       | 质谱数据类型       | 功能简介                                                               | 网址                                                                                                  |
|-----------|--------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NIST      | LC-MS, GC-MS | 应用最广泛的质谱数据库，包括化合物的二级质谱图、多离子加合物谱图、化合物名称、分子式、CAS 号等信息                | <a href="http://www.sisweb.com/software/ms/nist.htm">http://www.sisweb.com/software/ms/nist.htm</a> |
| HMDB      | LC-MS, GC-MS | 人类代谢组数据库，包括化合物分子量、分子式、化学性质、代谢通路和二级质谱图等信息                           | <a href="http://www.hmdb.ca/">http://www.hmdb.ca/</a>                                               |
| GNPS      | LC-MS, GC-MS | 全球天然产物社会分子网络平台，利用分子网络构建天然产物数据库，具有代谢组学数据分析功能                        | <a href="http://www.hmdb.ca/">http://www.hmdb.ca/</a>                                               |
| METLIN    | LC-MS        | 高分辨质谱数据库，具有不同碰撞能级以及正/负模式条件下采集的代谢物标准品二级质谱图，精准分子量、分子式、结构式和质谱碎片信息等    | <a href="http://metlin.scripps.edu/">http://metlin.scripps.edu/</a>                                 |
| GMD       | GC-MS        | 植物代谢组学数据库，包含大量的植物代谢物的 GC-MS 谱图，特别是衍生化后的代谢物，还记录了部分代谢产物在植物中的浓度信息     | <a href="http://gmd.mpimp-golm.mpg.de/">http://gmd.mpimp-golm.mpg.de/</a>                           |
| Lipi-Maps | LC-MS        | 一个包含生物相关脂质结构和注释的数据库，截至 2025 年 2 月包含 49,502 种独特的脂质结构，是世界上最大的脂质公共数据库 | <a href="http://www.lipidmaps.org/">http://www.lipidmaps.org/</a>                                   |
| KEGG      | LC-MS, GC-MS | 最重要的生物信息学数据库之一，包含基因、蛋白、化学物质和酶 4 个部分，涵盖生物各类代谢物的代谢途径以及各个途径之间关系的信息    | <a href="http://www.genome.jp/kegg/">http://www.genome.jp/kegg/</a>                                 |

注：NIST：美国国家标准与技术研究院数据库；HMDB：人类代谢组数据库；GNPS：全球天然产物社会分子网络；GMD：Golm 代谢物数据库；KEGG：京都基因和基因组百科全书。

较为常用的使用工具如 MetaboAnalyst 进行通路富集分析，通过超几何分布检验(Hypergeometric test)或 Fisher 精确概率法建立统计模型，分析数据中差异代谢物在各个生物通路中的富集情况，以此来帮助识别和解释其生物学功能。此外，SMPDB 数据库与 HMDB 紧密相连，提供了约 700 种人类代谢和疾病途径的直观图解；Reactome 数据库专注于人体主要代谢通路和重要反应，信息全面；KEGG 数据库同样

是代谢组学的核心资源，收录丰富的代谢通路及互作网络信息；MassBank 数据库则专注于收集高分辨率的低代谢组分谱图。这些数据库各具特色，通过细致的比对和筛选，我们能够从海量的代谢通路中锁定那些最值得关注、与实验结果最为契合的差异代谢通路。这些通路如同生命活动的“高速公路”，它们的异常往往预示着生命体内部可能存在的某种失衡或病变。因此，这些筛选出的差异代谢通路不仅为后续研究项目的深入开发提供了明确的导向，更为我们深入阐述生物学意义、揭示生命活动的内在规律开辟了全新的视角和途径。

## 4. 代谢组学的慢病预防及干预意义

许多慢性疾病诊断非常困难，尤其当它涉及非特异性的症状如疲惫、昏昏沉沉、肌肉酸痛、肠胃不适、关节疼痛、睡眠不佳等。一般标准的医学检验很难找到以上功能变化的具体病因，但功能变化必然伴随体内代谢物的改变，因此代谢组学检查发挥“缺陷探测雷达”的作用，可以帮助医护人员评估特定的代谢异常，然后根据数据报告量身定做个性化的营养补充方案，防止身体机能进一步下滑。“代谢组学检查 + 精准干预”是先进的医疗模型，构成精准健康管理的基础。

### 4.1. 适用代谢组学检查的临床症状

需要全面性生理检查或者病因不明等状况，代谢组学分析是一种有效的医疗诊断工具，具体如以下 21 条：

- 1) 没有一个好的诊断来解释严重、异常或反复发作的临床症状；
- 2) 频繁感染特别是复发性的中耳炎、鹅口疮、酵母感染和免疫缺陷；
- 3) 兄弟姐妹有严重免疫缺陷综合征(SIDS)、险死(NearMiss)严重免疫缺陷的病史；
- 4) 疲劳昏迷、脑病合并脂肪变性(Reye 综合征)；
- 5) 呼吸暂停发作或心肺停止；
- 6) 脱发症和严重皮炎；
- 7) 身体发育迟缓；
- 8) 体重不增；
- 9) 无法解释的出生缺陷、小头、大头畸形、心脏缺损；
- 10) 神经系统出现周围神经病变等症状；
- 11) 听力、语言障碍或病因不明的视觉损伤；
- 12) 明显地对蛋白质饮食反感，如肉、鱼或乳制品，在摄取蛋白质后有呕吐的病史；
- 13) 无法解释的长期恶心和呕吐等症状；
- 14) 青少年关节炎和关节痛，未证实有自身免疫疾病；
- 15) 比预期病得更重的任何孩子；
- 16) 奇怪气味或反常颜色(黑色、蓝色、红色、绿色)的尿；
- 17) 肝大；
- 18) 无法解释的不是由已知凝血因子缺乏或其他疾病，如狼疮造成的凝血疾病或弥散性血管内凝血；
- 19) 青少年抑郁症、青少年焦虑症、孤独症谱系障碍等精神类发育障碍，或其他严重的反常行为；
- 20) 不是由于任何疾病造成严重的长期便秘和腹泻；
- 21) 进急救室的孩子经常做毒理学的测试，药物筛选阴性可以做有机酸测试检查新陈代谢疾病。

### 4.2. 健康状态评估的未来范式将是环境 - 内稳态 - 基因模型的 3D 模式

代谢组学被认为是空间单组学的下游，空间单组学已被公认为探索生命科学的强大工具。表观基因

组学、基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学中的空间单组学技术可以通过同时测量组织结构和生物分子水平来增强我们对生物功能和细胞身份的理解。然而，遗传学中存在最久的问题是了解遗传变异如何导致表型变异。

受孟德尔豌豆遗传学工作的启发，孟德尔主义者专注于离散的基因表型研究，与生物统计学家展开了激烈的辩论，后者认为身高等诸多特征变异的连续分布无法用孟德尔遗传学解释。1999年著名的孤独症(autism)兄弟姐妹等位基因共享的研究认为，必须有大量的基因座( $\geq 15$ )共同作用才能导致孤独症的结果[33]。现在看来，这个当时认为很高的估值，却是严重低估的[34]。

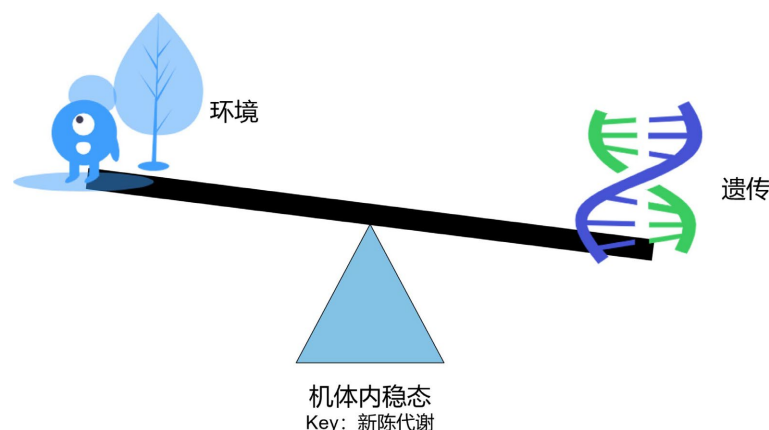
Fisher 在 1919 年的一篇开创性论文中在很大程度上解决了这一争论，他表明如果许多基因影响一个性状，那么每个基因的等位基因随机采样会在种群中产生连续的、正态分布的表型[35]。随着基因的数量变得非常大，每个基因的贡献也相应地变小，导致了 Fisher 著名的“无穷小模型”的极限。无穷小模型在植物和动物育种等方面获得成功，但是驱动复杂性状的基因数量及途径尚不清晰。有一种范式认为，复杂疾病是由对驱动疾病风险的关键基因和调节途径的微弱影响的积累驱动的[36][37]，该范式在解释几种疾病的发病机制方面取得良好的效果，如揭示自噬在克罗恩病中的作用[38]，以及脂肪细胞产热的作用[39]和中枢神经系统基因在肥胖中的作用[40]。在定量遗传学语言中，多基因疾病在疾病量表上是非累加的。在多基因型下，这意味着每个患有疾病的个体都背负着很高的风险等位基因负担，这些等位基因共同构成了一个容易受到非遗传风险因素影响生物系统，并累积导致疾病。复杂疾病的主流概念模型可能是不完整的，唯一方法是在疾病概率和风险等位基因负担之间建立高度非线性的关系[41]。受内稳态理论的启发，本文提出环境、内稳态和基因等三者共同构成非线性关系的设想，期望为设置更优的实验模型提供思路和借鉴。

表型代表基因型 - 环境相互作用的概念在诸多慢性病中是普遍的，并且与所有生物体有关。Garrod 是最早注意到基因对表型的影响可以被环境改变的科学家之一[42]。他认为，基因组成的差异在对药物的可变反应中起着重要作用，基因型的这种影响可以通过饮食进一步改变。描述遗传对疾病贡献的常见术语是易感性，是指由遗传基础所决定一个个体患病风险。然而即使是基因相同的双胞胎，在出生后也可能有不同的疾病倾向，这些非遗传影响的因素概况为环境因素，如肠道菌群、家庭背景、生活环境、特定生活事件、个人成长经历等。常用术语是“暴露量”，是指各种环境暴露对基因组和健康的终身影响。

基因 - 环境是否发生交互作用并不是确定的，在疾病的筛查中我们发现部分疾病标志物出现在没有患病的人身上。两者之间有个中介、缓冲的机制，描述为“内部环境稳态”。该理论最早由法国生理学家克劳德·伯纳德 (Claude Bernard) 提出[43]，他认为，生命系统具有内部稳定性，可以缓冲和保护身体免受不断变化的外部环境的影响。后续美国医学家沃尔特·坎农 (Walter B. Cannon) 引入动态平衡的概念对“内部环境稳态”进行了修正[44]，他解释说，体内平衡同时需要两个组成部分：一定范围内的内部稳定性和通过调节变量保持稳定的能力。内稳态理论在现代医学中得到了认可，环境 - 内稳态 - 基因模型 (Environment、Homeostasis of Internal Environment, Genes Model, EHGM) 为医学发展带来有益的启示。EHGM 模型可以形象地描述为以内稳态为支点，环境和基因分别位于两头的跷跷板关系 (详见图 3)，代谢组学涵盖外源型、中间型和内源型的代谢物，是推动 EHGM 模型发展的重要工具。

### 4.3. 慢性病预防及干预的多学科医疗模式

每个人都携带着许多风险变异和环境暴露的独特组合，对多数慢性病 (如心脏代谢性疾病、自身免疫性疾病和癌症等) 而言，EHGM 模型中权重占比较高的是非遗传因素，包括不健康的饮食和微量营养素缺乏、缺乏运动、酗酒和社会经济因素等[45][46]。目前的治疗方法仅证明对部分慢病患者 (30%~60%) 有益[47]，



**Figure 3.** Image description of the environment-homeostasis-genetic model  
**图 3.** 环境 - 内稳态 - 基因模型的形象描述

由于反应性低和药物不良反应、相关并发症，临床干预无法帮助慢病患者达到健康目的。合并症发生率的增加和相关代谢并发症的存在会恶化患者的整体生活质量，例如，桥本氏甲状腺炎(最常见的自身免疫性疾病)患者会出现疲劳、体重增加、胃肠道问题、抑郁、认知障碍以及肌肉和关节疼痛[48] [49]。因此，迫切需要有效且以患者为中心的解决方案，以利用最近的医疗和技术进步来改善患者的生活质量。

多学科医疗预约(Drop-In Group Medical Appointments, DIGMA)模式于 1999 年首次提出[50]，采用多学科团队方法提供以患者为中心的护理。DIGMA 模式已被证明可以改善各种情况下的临床结果，包括 2 型糖尿病[51]-[53]、肥胖[54] [55]、慢性心脏病[2] [56] [57]和慢性疼痛[58]-[60]。DIGMA 重点关注慢病患者普遍存在的能量和身体活动水平、睡眠质量和胃肠道功能[61]，旨在改善包括导致线粒体功能障碍的代谢异常和营养缺乏、神经递质平衡的改变以及在促炎状态下与微生物组的相互作用。

线粒体功能障碍的特征是电子传递链效率的丧失和高能分子(如腺苷-5'-三磷酸(ATP))的合成减少，是衰老的特征，本质上是所有慢性病的特征。临床试验表明，使用口服替代补充剂的效用，例如 L-肉碱、 $\alpha$ -硫辛酸( $\alpha$ -硫辛酸[1,2-二硫代烷-3-戊酸])、辅酶 Q10 (辅酶 Q10 [泛醌])、还原烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)、膜磷脂和其他补充剂。这些补充剂的组合可以显著减轻疲劳和其他与慢性病相关的症状，并且可以自然地恢复线粒体功能，即使是长期患有顽固性疲劳的患者也是如此[62]。

神经递质血清素[5-羟色胺(5-HT)]，因为它在抑郁、感觉知觉、嗜睡和情绪中起作用。营养策略旨在通过影响其氨基酸前体的可用性来改变大脑 5-HT 的代谢。大脑 5-HT 浓度和整体活动的增加与耐力运动期间身体和精神疲劳的增加有关。碳水化合物(CHO)或支链氨基酸(BCAA)喂养可能会减轻 5-HT 的增加并提高性能[63]。

4-羟基苯乙酸是由肠道微生物群合成的 L-酪氨酸代谢物，当高水平存在时，反映了厌氧菌的过度生长[64]。同样，3-羟基异戊酸是产生生物素的细菌的早期标志物，水平升高与生物素缺乏和生态失调有关。焦谷氨酸和 2-羟基丁酸(2-HB)是谷胱甘肽合成和周转的标志物，而 4-羟基苯嘌呤酸水平与抗氧化机制能力有关。研究数据表明，多酚、多不饱和脂肪酸(PUFA)、纤维等饮食成分以及生活方式(禁食、体育锻炼)是影响信号通路的重要因素，具有改善代谢稳态和免疫细胞功能的巨大潜力[65]。

DIGMA 模式根据环境 - 内稳态 - 基因模型开展检测、诊断和干预。检测工具主要采用代谢组学的研究方法，代谢组学提供对细胞代谢健康和微量营养素状态的见解，提供有关表型的深入信息[66] [67]。诊断则根据触发因素，例如不良饮食、压力、毒素、过敏原、感染、微生物组和遗传学等确定疾病；最后通过优化生活方式，如营养、锻炼、睡眠、人际关系和社区等实施干预。这些方法主要依赖功能医学的理

念,采用个性化的诊断和管理策略,秉持“食物即药”的原则预防和改善慢性病。

DIGMA 模式在慢病干预中普遍采用 10 周的时间管理方案,前 4 周由医护人员和健康教练共同主持,后 6 周由注册营养师主持。类似 Noffsinger 提出的团体访问模式[68],医疗服务提供者和健康教练课程从提供者提供针对特定病情的教育开始,然后在个人环境中对每位患者进行有限的医学评估。同时,健康教练提供有关生活方式和行为、健康改变的教育并促进小组讨论。注册营养师根据个性化特征(如糖、麸质和乳制品等不耐受)定制患者的饮食计划。侧重于食物和药物,并支持患者实施抗炎、低血糖指数的食物方案,鼓励食用完整的未加工食品,并支持自然排毒。提供者可能会推荐针对特定情况的膳食补充剂作为饮食计划的辅助手段。

有限的健康素养被认为是导致慢性病患者自我管理不佳[69]和身体机能状况下降[70]的原因。DIGMA 模式倡导“食物即药”的理念,注重营养教育,为患者提供教育工具并促进涉及反馈的公开讨论,提高患者的健康知识储备。该模式提供了一种有前途的解决方案,可以有效减轻慢性病的影响[71]。

## 5. 总结

简而言之,代谢组学以其独特优势,精准捕捉环境、内稳态及基因层面的细微数据,为深入研究开辟了新路径。深化这些数据在大规模模型中的挖掘与分析,无疑是解锁更多与慢性疾病密切相关的潜在生物标志物的金钥匙。这一过程不仅极大地促进了我们对慢性疾病生物标志物的认知,更为人群个体化疾病风险的建模、评估及预测技术带来了革命性的突破。借此,个性化、定制化、精准化的慢性疾病健康管理方案不再遥不可及,正逐步成为现实。

## 参考文献

- [1] 卫生计生委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015
- [2] Bauer Bartley, K. and Haney, R. (2010) Shared Medical Appointments: Improving Access, Outcomes, and Satisfaction for Patients with Chronic Cardiac Diseases. *Journal of Cardiovascular Nursing*, **25**, 13-19. <https://doi.org/10.1097/jcn.0b013e3181b8e82e>
- [3] 金星明. 发育行为临床诊断特点[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(3): 183-185.
- [4] Mukherjee, S. (2005) Atherosclerosis: Cell Biology and Lipoproteins—Atherosclerosis and Harbingers of Cardiovascular Disease Start in Childhood and Adolescence. *Current Opinion in Lipidology*, **16**, 705-707. <https://doi.org/10.1097/01.mol.0000194126.92344.da>
- [5] Sakakura, K., Nakano, M., Otsuka, F., Ladich, E., Kolodgie, F.D. and Virmani, R. (2013) Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression. *Heart, Lung and Circulation*, **22**, 399-411. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.001>
- [6] Pauling, L., Robinson, A.B., Teranishi, R. and Cary, P. (1971) Quantitative Analysis of Urine Vapor and Breath by Gas-Liquid Partition Chromatography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **68**, 2374-2376. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.10.2374>
- [7] Müller, J., Bertsch, T., Volke, J., Schmid, A., Klingbeil, R., Metodiev, Y., et al. (2021) Narrative Review of Metabolomics in Cardiovascular Disease. *Journal of Thoracic Disease*, **13**, 2532-2550. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-22>
- [8] Taegtmeier, H., Young, M.E., Lopaschuk, G.D., Abel, E.D., Brunengraber, H., Darley-Usmar, V., et al. (2016) Assessing Cardiac Metabolism: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation Research*, **118**, 1659-1701. <https://doi.org/10.1161/res.0000000000000097>
- [9] Rolfe, D.F. and Brown, G.C. (1997) Cellular Energy Utilization and Molecular Origin of Standard Metabolic Rate in Mammals. *Physiological Reviews*, **77**, 731-758. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.3.731>
- [10] Kume, S., Araki, S., Ono, N., Shinhara, A., Muramatsu, T., Araki, H., et al. (2014) Predictive Properties of Plasma Amino Acid Profile for Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *PLOS ONE*, **9**, e101219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101219>
- [11] Ussher, J.R., Elmariah, S., Gerszten, R.E. and Dyck, J.R.B. (2016) The Emerging Role of Metabolomics in the Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **68**, 2850-2870. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.972>
- [12] Iliou, A., Mikros, E., Karaman, I., Elliott, F., Griffin, J.L., Tzoulaki, I., et al. (2021) Metabolic Phenotyping and Cardiovascular

- Disease: An Overview of Evidence from Epidemiological Settings. *Heart*, **107**, 1123-1129. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315615>
- [13] Deng, C., Huang, X., Ding, H., Wang, B., Qiu, Y., Tang, Y., *et al.* (2015) Effects of the Main Active Components Combinations of Astragalus and Panax Notoginseng on Energy Metabolism in Brain Tissues after Cerebral Ischemia-Reperfusion in Mice. *Pharmacognosy Magazine*, **11**, 732-739. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.165572>
- [14] Chen, H., Shen, Y., Lin, C., Tsai, K., Lu, C., Shen, C., *et al.* (2012) Metabolomics Study of Buyang Huanwu Tang Decoction in Ischemic Stroke Mice by  $^1\text{H}$  NMR. *Metabolomics*, **8**, 974-984. <https://doi.org/10.1007/s11306-011-0394-0>
- [15] 张天舒, 阮志, 刘霞, 等. MCAO 大鼠脑缺血再灌注损伤机制的核磁共振代谢组学研究[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(2): 67-77.
- [16] Bory, C., Boulieu, R., Chantoin, C. and Mathieu, M. (1990) Diagnosis of Alcaptonuria: Rapid Analysis of Homogentisic Acid by HPLC. *Clinica Chimica Acta*, **189**, 7-11. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(90\)90228-k](https://doi.org/10.1016/0009-8981(90)90228-k)
- [17] Ma, R.C.W. (2021) Metabolomics in Diabetes and Diabetic Complications: Insights from Epidemiological Studies. *Cells*, **10**, Article 2832.
- [18] Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B.J., Koeth, R., Levison, B.S., DuGar, B., *et al.* (2011) Gut Flora Metabolism of Phosphatidylcholine Promotes Cardiovascular Disease. *Nature*, **472**, 57-63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
- [19] Winther, S.A., Henriksen, P., Vogt, J.K., *et al.* (2020) Gut Microbiota Profile and Selected Plasma Metabolites in Type 1 Diabetes without and with Stratification by Albuminuria. *Diabetologia*, **63**, 2713-2724.
- [20] 朱昭章, 周凡力, 龙凯, 等. 维持性血液透析患者肠道菌群变化与认知功能的相关性研究[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2024, 8(9): 10-12.
- [21] 吴梦玮. 基于代谢组学探讨脑白质病变痰湿体质患者的代谢特征研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [22] 刘佳, 潘荟颖, 张海平, 等. 代谢组学在精准健康管理中的应用专家共识[J]. 健康体检与管理, 2023, 4(1): 3-10.
- [23] Li, C., Stražar, M., Mohamed, A.M.T., Pacheco, J.A., Walker, R.L., Lebar, T., *et al.* (2024) Gut Microbiome and Metabolome Profiling in Framingham Heart Study Reveals Cholesterol-Metabolizing Bacteria. *Cell*, **187**, 1834-1852.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.014>
- [24] Wishart, D.S., Anchi, G., Eponine, O., *et al.* (2021) HMDB 5.0: The Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic Acids Research*, **50**, D622-D631.
- [25] 杨军, 刘心昱, 许国旺. 基于质谱数据的计算代谢组学方法学研究进展[J]. 中国科学(化学), 2022, 52(9): 1580-1591.
- [26] 黄文洁, 吴绍文, 刘蕊, 等. 基于质谱的代谢组学数据分析技术研究进展[J]. 广东农业科学, 2022, 49(11): 96-109.
- [27] Myers, O.D., Sumner, S.J., Li, S., Barnes, S. and Du, X. (2017) Detailed Investigation and Comparison of the XCMS and Mzmine 2 Chromatogram Construction and Chromatographic Peak Detection Methods for Preprocessing Mass Spectrometry Metabolomics Data. *Analytical Chemistry*, **89**, 8689-8695. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b01069>
- [28] Ju, R., Liu, X., Zheng, F., Zhao, X., Lu, X., Zeng, Z., Lin, X. and Xu, G. (2019) Deep Learning for the Precise Peak Detection in High-Resolution LC-MS Data. *Analytical Chemistry Journal*, **92**, 588-592.
- [29] Samanipour, S., O'Brien, J.W., Reid, M.J. and Thomas, K.V. (2019) Self Adjusting Algorithm for the Nontargeted Feature Detection of High Resolution Mass Spectrometry Coupled with Liquid Chromatography Profile Data. *Analytical Chemistry*, **91**, 10800-10807. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b02422>
- [30] 梁丹丹, 李忆涛, 郑晓皎, 等. 代谢组学全功能软件研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(7): 805-810.
- [31] Neumann, S. and Böcker, S. (2010) Computational Mass Spectrometry for Metabolomics: Identification of Metabolites and Small Molecules. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **398**, 2779-2788. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4142-5>
- [32] da Silva, R.R., Dorrestein, P.C. and Quinn, R.A. (2015) Illuminating the Dark Matter in Metabolomics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, 12549-12550. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516878112>
- [33] Risch, N., Spiker, D., Lotspeich, L., Nouri, N., Hinds, D., Hallmayer, J., Kalaydjieva, L., McCague, P., Dimiceli, S., Pitts, T., *et al.* (1999) A Genomic Screen of Autism: Evidence for a Multilocus Etiology. *The American Journal of Human Genetics*, **65**, 493-507.
- [34] Weiner, D.J., Wigdor, E.M., Ripke, S., *et al.* (2017) Polygenic Transmission Disequilibrium Confirms That Common and Rare Variation Act Additively to Create Risk for Autism Spectrum Disorders. *Nature Genetics*, **49**, 978-985.
- [35] Fisher, R.A. (1919) XV.—The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance.. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, **52**, 399-433. <https://doi.org/10.1017/s0080456800012163>
- [36] Furlong, L.I. (2013) Human Diseases through the Lens of Network Biology. *Trends in Genetics*, **29**, 150-159. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.11.004>

- [37] Chakravarti, A. and Turner, T.N. (2016) Revealing Rate-Limiting Steps in Complex Disease Biology: The Crucial Importance of Studying Rare, Extreme-phenotype Families. *BioEssays*, **38**, 578-586. <https://doi.org/10.1002/bies.201500203>
- [38] Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R.K., *et al.* (2012) Host-Microbe Interactions Have Shaped the Genetic Architecture of Inflammatory Bowel Disease. *Nature*, **491**, 119-124.
- [39] Claussnitzer, M., Dankel, S.N., Kim, K., Quon, G., Meuleman, W., Haugen, C., *et al.* (2015) *FTO* Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *New England Journal of Medicine*, **373**, 895-907. <https://doi.org/10.1056/nejmoal502214>
- [40] Locke, A.E., Kahali, B., Berndt, S.I., *et al.* (2015) Genetic Studies of Body Mass Index Yield New Insights for Obesity Biology. *Nature*, **518**, 197-206.
- [41] Slatkin, M. (2008) Exchangeable Models of Complex Inherited Diseases. *Genetics*, **179**, 2253-2261. <https://doi.org/10.1534/genetics.107.077719>
- [42] Garrod, A. (1902) The Incidence of Alkaptonuria : A Study in Chemical Individuality. *The Lancet*, **160**, 1616-1620. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)41972-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)41972-6)
- [43] Adolph, E.F. (1961) Early Concepts of Physiological Regulations. *Physiological Reviews*, **41**, 737-770. <https://doi.org/10.1152/physrev.1961.41.4.737>
- [44] Billman, G.E. (2020) Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article 200. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00200>
- [45] World Health Organization (2017) Preventing Noncommunicable Diseases (NCDs) by Reducing Environmental Risk Factors.
- [46] Mathers, C.D. and Loncar, D. (2006) Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030: Data Sources, Methods and Results. *PLOS Medicine*, **3**, e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- [47] Balashova, E.E., Maslov, D.L. and Likhov, P.G. (2018) A Metabolomics Approach to Pharmacotherapy Personalization. *Journal of Personalized Medicine*, **8**, Article 28. <https://doi.org/10.3390/jpm8030028>
- [48] Leyhe, T. and Müssig, K. (2014) Cognitive and Affective Dysfunctions in Autoimmune Thyroiditis. *Brain, Behavior, and Immunity*, **41**, 261-266. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.03.008>
- [49] Jordan, B., Uer, O., Buchholz, T., *et al.* (2021) Physical Fatigability and Muscle Pain in Patients with Hashimoto Thyroiditis. *Journal of Neurology*, **268**, 2441-2449.
- [50] Noffsinger, E.B. (1999) Will Drop-In Group Medical Appointments (DIGMAs) Work in Practice? *The Permanente Journal*, **3**, 58-67.
- [51] Menon, K., Mousa, A., de Courten, M.P., Soldatos, G., Egger, G. and de Courten, B. (2017) Shared Medical Appointments May Be Effective for Improving Clinical and Behavioral Outcomes in Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Frontiers in Endocrinology*, **8**, Article 263. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00263>
- [52] Hartzler, M.L., Williams, J., Schoen, J., *et al.* (2013) Impact of Collaborative Shared Medical Appointments on Diabetes Outcomes in a Family Medicine Clinic. *Diabetes Care & Education*, **44**, 361-372.
- [53] Noya, C., Alkon, A., Castillo, E., Kuo, A.C. and Gatewood, E. (2020) Shared Medical Appointments: An Academic-Community Partnership to Improve Care among Adults with Type 2 Diabetes in California Central Valley Region. *The Diabetes Educator*, **46**, 197-205. <https://doi.org/10.1177/0145721720906792>
- [54] Egger, G., Stevens, J., Volker, N. and Egger, S. (2019) Programmed Shared Medical Appointments for Weight Management in Primary Care: An Exploratory Study in Translational Research. *Australian Journal of General Practice*, **48**, 681-688. <https://doi.org/10.31128/ajgp-05-19-4940>
- [55] Shibuya, K., Ji, X., Pfoh, E.R., Milinovich, A., Weng, W., Bauman, J., *et al.* (2020) Association between Shared Medical Appointments and Weight Loss Outcomes and Anti-Obesity Medication Use in Patients with Obesity. *Obesity Science & Practice*, **6**, 247-254. <https://doi.org/10.1002/osp4.406>
- [56] Law, T., Jones, S. and Vardaman, S. (2019) Implementation of a Shared Medical Appointment as a Holistic Approach to CHF Management. *Holistic Nursing Practice*, **33**, 354-359. <https://doi.org/10.1097/hnp.0000000000000353>
- [57] Lin, A., Cavendish, J., Boren, D., Ofstad, T. and Seidensticker, D. (2008) A Pilot Study: Reports of Benefits from a 6-Month, Multidisciplinary, Shared Medical Appointment Approach for Heart Failure Patients. *Military Medicine*, **173**, 1210-1213. <https://doi.org/10.7205/milmed.173.12.1210>
- [58] Parikh, M. (2019) Characteristics and Components of Medical Group Visits for Chronic Health Conditions: A Systematic Scoping Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, **25**, 683-698.
- [59] Romanelli, R.J., Dolginsky, M., Byakina, Y., Bronstein, D. and Wilson, S. (2017) A Shared Medical Appointment on the Benefits and Risks of Opioids Is Associated with Improved Patient Confidence in Managing Chronic Pain. *Journal of Patient Experience*, **4**, 144-151. <https://doi.org/10.1177/2374373517706837>

- 
- [60] Federman, D.G., Poulin, L.M., Ruser, C.B. and Kravetz, J.D. (2018) Implementation of Shared Medical Appointments to Offer Battlefield Acupuncture Efficiently to Veterans with Pain. *Acupuncture in Medicine*, **36**, 124-126. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2016-011315>
- [61] Borren, N.Z., Woude, C.J.V.D. and Ananthakrishnan, A.N. (2019) Fatigue in IBD: Epidemiology, Pathophysiology and Management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 247-259.
- [62] Nicolson, G.L. (2014) Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment with Natural Supplements. *Integrative Medicine*, **13**, 35-43.
- [63] Davis, J.M., Alderson, N.L. and Welsh, R.S. (2000) Serotonin and Central Nervous System Fatigue: Nutritional Considerations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **72**, 573S-578S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.2.573s>
- [64] Martin, F., Su, M., Xie, G., Guiraud, S.P., Kussmann, M., Godin, J., *et al.* (2017) Urinary Metabolic Insights into Host-Gut Microbial Interactions in Healthy and IBD Children. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 3643-3654. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i20.3643>
- [65] Margină, D., Ungurianu, A., Purdel, C., Nițulescu, G.M., Tsoukalas, D., Sarandi, E., *et al.* (2020) Analysis of the Intricate Effects of Polyunsaturated Fatty Acids and Polyphenols on Inflammatory Pathways in Health and Disease. *Food and Chemical Toxicology*, **143**, Article ID: 111558. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111558>
- [66] Clish, C.B. (2015) Metabolomics: An Emerging but Powerful Tool for Precision Medicine. *Molecular Case Studies*, **1**, a000588. <https://doi.org/10.1101/mcs.a000588>
- [67] Tsoukalas, D., Sarandi, E. and Georgaki, S. (2021) The Snapshot of Metabolic Health in Evaluating Micronutrient Status, the Risk of Infection and Clinical Outcome of COVID-19. *Clinical Nutrition ESPEN*, **44**, 173-187. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.06.011>
- [68] Ventres, W. (2010) Running Group Visits in Your Practice. *JAMA*, **303**, 1204-1205. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.329>
- [69] Bailey, S.C., Brega, A.G., Crutchfield, T.M., Elasy, T., Herr, H., Kaphingst, K., *et al.* (2014) Update on Health Literacy and Diabetes. *The Diabetes Educator*, **40**, 581-604. <https://doi.org/10.1177/0145721714540220>
- [70] Smith, S.G., O'Connor, R., Curtis, L.M., Waite, K., Deary, I.J., Paasche-Orlow, M., *et al.* (2015) Low Health Literacy Predicts Decline in Physical Function among Older Adults: Findings from the LitCog Cohort Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, **69**, 474-480. <https://doi.org/10.1136/jech-2014-204915>
- [71] Wadsworth, K.H., Archibald, T.G., Payne, A.E., Cleary, A.K., Haney, B.L. and Hoverman, A.S. (2019) Shared Medical Appointments and Patient-Centered Experience: A Mixed-Methods Systematic Review. *BMC Family Practice*, **20**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0972-1>