

代谢组学在抑郁症生物标志物研究中的应用进展

周煦喆, 王乐, 王颖*

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年4月22日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月25日

摘要

抑郁症是一种常见且高度异质性的精神障碍, 其发生发展涉及神经递质失衡、能量代谢异常、免疫炎症激活、氧化应激增强及肠道菌群失调等多种生物学过程。由于当前临床诊断仍主要依赖症状学评估, 缺乏客观稳定的生物学指标, 探索可重复、可转化的生物标志物已成为抑郁症研究的重要方向。代谢组学能够从整体层面刻画生物体内小分子代谢物的动态变化, 为解析抑郁症相关代谢紊乱及筛选潜在标志物提供了有力工具。本文围绕抑郁症, 系统综述了代谢组学在其生物标志物研究中的应用进展。首先, 从氨基酸代谢、能量代谢和脂质代谢三个方面总结抑郁症的主要代谢异常特征, 重点讨论色氨酸-犬尿氨酸通路、三羧酸循环及脂质代谢网络的改变。其次, 从单一代谢物、多代谢物组合以及基于代谢通路的标志物三个层面归纳近年来的研究进展, 并分析其在疾病识别、分型及疗效预测中的潜力。与此同时, 本文进一步讨论了代谢组学研究中常见的方法学局限, 包括样本来源差异、检测平台异质性、统计模型过拟合, 以及抗抑郁药物使用、饮食结构、昼夜节律和共病状态等混杂因素对结果稳定性的影响。总体来看, 抑郁症并非单一通路异常, 而是多通路协同紊乱的系统性代谢失衡状态。相较于单一代谢物, 多代谢物组合及通路层面的标志物具有更高的稳定性和诊断潜力。未来应加强前瞻性纵向研究、多时间点动态采样及大样本外部验证, 并结合转录组、蛋白质组和微生物组等多组学数据, 推动代谢组学标志物向临床转化。

关键词

抑郁症, 代谢组学, 生物标志物, 犬尿氨酸通路, 多组学整合

Progress in the Application of Metabolomics to Biomarker Studies of Depression

Xuzhe Zhou, Le Wang, Ying Wang*

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: April 22, 2026; accepted: May 15, 2026; published: May 25, 2026

*通讯作者。

文章引用: 周煦喆, 王乐, 王颖. 代谢组学在抑郁症生物标志物研究中的应用进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2026, 15(2): 35-43. DOI: 10.12677/ijpn.2026.152005

Abstract

Depression is a common and highly heterogeneous psychiatric disorder involving multiple biological processes, including neurotransmitter imbalance, altered energy metabolism, immune-inflammatory activation, oxidative stress, and gut microbiota dysbiosis. Since current clinical diagnosis still relies mainly on symptom-based assessment and lacks objective and stable biological indicators, the identification of reproducible and clinically translatable biomarkers has become a major research priority. Metabolomics enables global profiling of dynamic small-molecule changes in biological systems and provides a powerful approach for characterizing metabolic disturbances and identifying potential biomarkers in depression. This review systematically summarizes recent advances in metabolomics-based biomarker studies in depression. First, the major metabolic abnormalities associated with depression are discussed from the perspectives of amino acid metabolism, energy metabolism, and lipid metabolism, with particular emphasis on the tryptophan-kynurenine pathway, the tricarboxylic acid cycle, and lipid metabolic networks. Second, recent progress in single-metabolite biomarkers, multi-metabolite panels, and pathway-based biomarkers is reviewed, together with their potential applications in diagnosis, stratification, and treatment response prediction. In addition, common methodological limitations in metabolomics studies are addressed, including heterogeneity in sample sources and analytical platforms, statistical overfitting, and the confounding effects of antidepressant exposure, diet, circadian rhythm, and comorbidities. Overall, depression should be viewed as a systemic metabolic dysregulation involving multiple disturbed pathways rather than a single metabolic defect. Compared with individual metabolites, multi-metabolite panels and pathway-level markers may provide greater robustness and diagnostic value. Future studies should prioritize prospective longitudinal designs, multi-time-point sampling, large-scale external validation, and multi-omics integration to facilitate the clinical translation of metabolomics-based biomarkers in depression.

Keywords

Depression, Metabolomics, Biomarkers, Kynurenine Pathway, Multi-Omics Integration

Copyright © 2026 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

抑郁症是一种常见且严重的精神障碍性疾病，其主要表现为持续的情绪低落、兴趣减退及认知功能障碍等症状，严重影响个体的社会功能和生活质量。流行病学研究显示，抑郁症在全球范围内具有较高的患病率，约6%的成年人每年受到其影响，并且其终生患病风险可达约1/6 [1]。此外，抑郁症与多种慢性疾病及自杀风险密切相关，已成为全球疾病负担的重要来源之一[2]。

尽管近年来对抑郁症神经生物学机制的研究不断深入，其发病机制仍未完全阐明。现有研究表明，抑郁症的发生与遗传因素、环境应激及神经内分泌和免疫系统紊乱等多因素相互作用有关。同时，脑结构和功能的异常变化，如海马体体积减少及情绪调控相关神经环路功能紊乱，也被认为参与抑郁症的发生发展[2]。然而，由于抑郁症临床表现具有高度异质性，目前仍主要依赖症状学进行诊断，缺乏客观、稳定的生物学指标，这在一定程度上限制了疾病的早期识别和精准干预。

近年来，肠道菌群及其代谢产物在精神疾病中的作用逐渐受到关注。研究发现，肠道微生物可通过

神经、内分泌及免疫等多种途径与中枢神经系统形成双向调控的“肠-脑轴”，并参与神经递质及多种神经活性物质的合成与代谢[3]。例如，短链脂肪酸、 γ -氨基丁酸(GABA)及多巴胺相关代谢物等均可由肠道菌群调控，从而影响个体的情绪和行为状态[4]。此外，相关研究还提示，肠道菌群组成及其代谢功能的改变与抑郁症的发生密切相关，为从代谢层面理解精神疾病提供了新的视角。

在此背景下，代谢组学作为研究机体整体代谢状态的重要技术手段，能够系统分析生物体内小分子代谢物的变化，为揭示抑郁症相关代谢异常及筛选潜在生物标志物提供有力工具。因此，系统总结代谢组学在抑郁症生物标志物研究中的应用进展，对于深化抑郁症发病机制认识、推动客观诊断指标开发以及促进精准干预策略建立具有重要意义。

2. 代谢组学概述

2.1. 代谢组学的基本概念

代谢组学(metabolomics)是研究生物体内小分子代谢产物整体变化的系统生物学方法，其核心在于通过检测细胞、组织或体液中的代谢物组成与含量变化，从整体层面反映机体的生理或病理状态[5]。代谢物作为代谢过程的最终产物，能够直接反映细胞内生化反应的动态变化，相较于基因组和蛋白质组更接近表型层面，因此在疾病研究中具有重要意义[6]。

从系统生物学角度来看，代谢组学是连接基因组、转录组和蛋白质组的重要桥梁。基因表达和蛋白功能的变化最终都会在代谢层面体现为代谢通路的扰动及代谢物水平的改变，因此代谢组能够整合遗传因素与环境因素的综合影响，反映机体在特定时间点的整体功能状态。

2.2. 代谢组学与代谢动力学的区别

在相关研究中，代谢组学与代谢动力学常被同时提及。一般认为，代谢动力学更强调机体在疾病、药物或环境刺激作用下的动态代谢响应，而代谢组学则侧重于对生物样本中代谢物的全面定性与定量分析。然而在实际应用中，两者在研究方法和分析手段上高度一致，常被交替使用[7]。

2.3. 代谢组学的研究技术与方法

代谢组学研究通常依赖多种分析技术。其中，气相色谱-质谱(GC-MS)适用于挥发性或小分子代谢物的检测，液相色谱-质谱(LC-MS)具有更高的灵敏度和更广的代谢物覆盖范围，而核磁共振(NMR)则在结构解析及定量分析方面具有优势[5]。随着质谱技术和数据处理方法的发展，现代代谢组学已能够在单个样本中同时检测数千种代谢物，为系统分析代谢网络提供了技术基础[6]。

在研究策略上，代谢组学可分为靶向代谢组学和非靶向代谢组学。靶向代谢组学主要针对特定代谢通路中的已知代谢物进行定量分析，适用于验证特定假设；非靶向代谢组学则以全局分析为目标，通过无偏检测尽可能多的代谢物，从而发现新的代谢变化和潜在生物标志物[6]。

2.4. 数据分析及其在精神疾病中的应用

在数据处理方面，代谢组学通常结合多变量统计分析方法，如主成分分析(PCA)和偏最小二乘判别分析(PLS-DA)，用于识别不同样本之间的代谢差异并筛选关键代谢物[5]。通过构建代谢特征谱，可以进一步揭示疾病相关的代谢通路改变，并为生物标志物的筛选提供依据。

此外，代谢组学在精神疾病研究中的应用逐渐增多。研究表明，抑郁症等精神障碍与炎症反应、氧化应激、肠道菌群及能量代谢等多种生物过程密切相关，而这些过程均可通过代谢变化加以反映[8]。因此，代谢组学为从整体层面解析精神疾病的生物学基础及寻找客观生物标志物提供了重要技术手段。

2.5. 代谢组学研究的局限性与挑战

尽管代谢组学为抑郁症生物标志物研究提供了新的思路，但其研究结果仍面临一定的方法学局限。首先，不同研究在样本类型、采集时间、前处理流程及检测平台方面存在明显差异。血浆、血清、尿液、脑脊液等样本反映的代谢层面并不完全一致，而 GC-MS、LC-MS 和 NMR 在代谢物覆盖范围、灵敏度和定量能力上也各有侧重，这使得不同研究之间的结果可比性受到限制。

其次，抑郁症代谢组学研究极易受到混杂因素干扰。抗抑郁药物使用可直接影响神经递质及脂质代谢；饮食结构、咖啡因与酒精摄入、吸烟状态及体力活动水平也会显著改变体内代谢谱；此外，昼夜节律、年龄、性别、体质指数及代谢性共病同样会对结果产生影响。如果这些因素控制不足，则容易将状态性变化误判为疾病特异性标志物。

再次，当前不少研究样本量仍然偏小，但检测变量数目却很高，容易出现统计学过拟合问题。尤其是在 PCA、PLS-DA、OPLS-DA 及机器学习建模中，如果缺乏严格的训练集 - 验证集划分和外部独立队列验证，则所得模型的泛化能力有限。此外，不同研究对代谢物注释、差异筛选阈值和通路富集方法的选择并不统一，也会进一步降低结果重复性。

针对上述问题，近年来该领域逐渐形成若干改进策略。一方面，研究者开始强调标准化样本采集与检测流程，并通过质控样本、批次校正和多中心联合设计来提高数据稳定性。另一方面，前瞻性研究设计、详细记录药物暴露与饮食信息、严格匹配对照人群以及采用独立队列重复验证，正在成为提高研究可靠性的重要路径。未来，只有在方法学标准化、混杂因素控制和外部验证充分加强的基础上，代谢组学标志物才更有可能实现临床转化。

3. 抑郁症相关代谢变化

近年来，随着代谢组学技术的发展，越来越多研究从整体代谢水平揭示抑郁症的生物学基础。研究表明，抑郁症不仅表现为神经递质功能异常，还伴随多条代谢通路的系统性紊乱，包括氨基酸代谢、能量代谢及脂质代谢等。这些代谢异常反映了机体在神经内分泌、免疫及应激反应等方面的综合改变，并可能参与抑郁症的发生发展过程。此外，环境因素如运动、应激等也可通过影响代谢过程调节抑郁症状，进一步提示代谢变化在疾病中的重要作用。因此，从代谢层面分析抑郁症相关改变，有助于深入理解其发病机制，并为生物标志物的筛选提供依据。

3.1. 氨基酸代谢

氨基酸代谢异常，尤其是色氨酸(tryptophan, Trp)代谢紊乱，被认为是抑郁症发生发展中的重要代谢特征之一。色氨酸是人体必需氨基酸，其代谢主要通过两条关键途径进行，即 5-羟色胺(5-HT)通路和犬尿氨酸(kynurenine, KYN)通路，这两条通路在情绪调节及神经功能维持中具有重要作用。

在正常生理状态下，色氨酸代谢维持动态平衡，其中一部分转化为 5-HT 参与情绪调节，而大部分(约 90%以上)则进入 KYN 通路进行代谢[9]。然而，在抑郁症患者中，这种代谢平衡往往被打破。一方面，色氨酸向 5-HT 通路的转化减少，可能导致 5-HT 水平下降，从而影响情绪稳定；另一方面，更多的色氨酸被转化为 KYN 及其下游代谢产物，从而参与抑郁症的发生发展[10]。

KYN 通路在抑郁症中的作用尤为重要。该通路的关键步骤是色氨酸在色氨酸 2,3-双加氧酶(TDO)和吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)作用下转化为 KYN。在炎症状态下，IDO 活性增强，可促进色氨酸向 KYN 通路转化，从而减少 5-HT 的合成，并增加神经活性代谢产物的生成[10]。这些代谢产物可进一步分为神经毒性和神经保护性两类，其中喹啉酸(quinolinic acid, QUIN)具有兴奋性毒性作用，而犬尿喹啉酸(kynurenic acid, KYNA)则具有一定的神经保护作用。

多项研究表明, 抑郁症患者体内 KYN 通路相关代谢物水平发生显著变化。例如, 系统综述和 Meta 分析结果显示, 抑郁症患者血液中 KYNA 和 KYN 水平降低, 而未接受抗抑郁治疗的患者 QUIN 水平升高, 这提示该通路的失衡可能与疾病状态密切相关。这种神经毒性与神经保护性代谢产物之间的失衡, 可能通过影响谷氨酸神经传递及神经炎症反应参与抑郁症的病理过程。

此外, 色氨酸代谢还与炎症反应、应激及肠道菌群等多种因素密切相关。研究表明, 炎症因子可通过激活 IDO 促进 KYN 通路, 从而改变神经递质水平; 同时, 肠道微生物也可参与色氨酸代谢, 进一步影响中枢神经系统功能。因此, 色氨酸代谢不仅是连接代谢变化与神经功能的重要桥梁, 也为抑郁症生物标志物的筛选提供了重要方向。

综上, 氨基酸代谢异常, 特别是色氨酸-KYN 通路失衡, 在抑郁症的发生发展中具有重要作用, 是当前代谢组学研究的重点领域之一。

3.2. 能量代谢

能量代谢紊乱是抑郁症重要的代谢特征之一。近年来研究表明, 抑郁症患者在多种能量代谢相关通路中存在异常, 包括糖酵解、三羧酸循环(TCA 循环)及线粒体氧化磷酸化等, 这些改变可能影响神经系统的正常功能, 从而参与抑郁症的发生发展。

能量代谢的核心在于 ATP 的生成, 而 ATP 主要来源于葡萄糖代谢过程, 包括糖酵解和 TCA 循环。在抑郁症患者中, 这些过程常出现异常。例如, 研究发现, 抑郁症患者脑内葡萄糖代谢降低, 血流减少, 提示能量供应不足。此外, TCA 循环相关代谢过程也受到显著影响, 多种中间代谢产物发生变化, 反映出整体能量代谢水平的下降[11]。

代谢组学研究进一步证实了能量代谢异常在抑郁症中的重要作用。血浆代谢组学分析显示, 多条代谢通路在抑郁症患者中发生改变, 其中包括与能量代谢密切相关的氨基酸代谢及糖代谢通路。例如, 丙酮酸等关键代谢物水平发生改变, 提示糖酵解过程及能量生成途径受到影响[12]。

此外, 动物模型的系统分析结果也表明, 抑郁症相关代谢变化中存在明显的能量代谢失衡。例如, 在尿液中可观察到柠檬酸、 α -酮戊二酸等 TCA 循环相关代谢物水平下降, 提示能量代谢通路受到抑制[13]。同时, 丙酮酸等代谢物的变化进一步表明糖酵解及线粒体功能可能发生异常[13]。

线粒体作为能量代谢的核心器官, 在抑郁症中也表现出功能异常。研究表明, 抑郁症患者存在线粒体功能障碍, 包括氧化磷酸化能力下降及 ATP 生成减少, 这些变化可导致神经细胞能量供应不足, 从而影响神经递质合成及神经信号传导。此外, 线粒体功能异常还可引起氧化应激水平升高, 进一步加重抑郁症的病理过程。

综上, 抑郁症与能量代谢紊乱密切相关, 主要表现为糖酵解、TCA 循环及线粒体功能异常。这些变化可能通过影响神经系统能量供应及细胞功能参与疾病的发生发展, 是代谢组学研究中重要的方向之一。

3.3. 脂质代谢

脂质代谢异常是抑郁症代谢紊乱的重要组成部分。脂质不仅作为机体重要的能量储存物质, 还参与细胞膜结构维持、信号转导及炎症调控等多种生物学过程。代谢组学研究表明, 抑郁症患者体内多种脂质相关代谢物发生显著改变, 提示脂质代谢紊乱可能参与疾病的发生发展[14]。

首先, 脂肪酸代谢异常在抑郁症中具有较为一致的证据支持。研究发现, 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)代谢失衡与抑郁症密切相关, 其中 ω -3 脂肪酸水平降低可能削弱神经保护作用, 而 ω -6 脂肪酸代谢增强则可促进炎症反应, 从而影响中枢神经系统功能[15]。此外, 脂肪酸作为重要的能量底物, 其代谢异常还可能与前述能量代谢紊乱相互作用, 加剧能量供应不足状态。

其次, 脂质过氧化及氧化应激在抑郁症中的作用逐渐受到关注。基于代谢组学的研究发现, 抑郁症患者尿液中壬二酸(azelaic acid)等脂质相关代谢物水平显著升高, 该物质与脂质过氧化过程密切相关, 提示机体氧化应激水平升高。氧化应激不仅可损伤细胞膜结构, 还可通过激活炎症通路影响神经元功能, 从而参与抑郁症的病理过程。

此外, 磷脂代谢异常可能通过影响神经元膜结构及信号转导参与抑郁症的发生。研究表明, 血浆中磷脂类物质(如磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺)水平变化与抑郁症密切相关, 这些变化可能导致细胞膜流动性下降及受体功能异常, 从而影响神经递质释放及突触传递[16]。

进一步地, 鞘脂代谢紊乱也被认为是抑郁症的重要机制之一。脂质组学研究发现, 神经酰胺等鞘脂类物质水平升高与细胞凋亡及神经可塑性降低相关, 提示其可能通过促进神经损伤参与抑郁症的发生。

综上所述, 抑郁症中的脂质代谢异常主要表现为脂肪酸代谢失衡、脂质过氧化增强以及磷脂和鞘脂代谢紊乱。这些变化不仅影响能量供给, 还通过调控炎症反应、氧化应激及神经信号转导等多种途径共同参与抑郁症的发生发展, 为基于代谢组学筛选脂质相关生物标志物提供了重要依据。

4. 基于代谢组学的生物标志物研究

随着代谢组学技术的发展, 其在精神障碍尤其是抑郁症中的应用逐渐从单纯的代谢异常描述, 转向以疾病诊断、分型及疗效预测为目的的生物标志物研究。相较于基因组学和蛋白质组学, 代谢组学更贴近表型层面, 能够动态反映机体在遗传背景与环境因素共同作用下的生理与病理状态。因此, 基于代谢组学筛选生物标志物被认为是揭示抑郁症发生机制并实现精准医学的重要途径。

当前研究表明, 抑郁症患者在氨基酸代谢、脂质代谢、能量代谢及肠道微生物相关代谢等多个通路中均存在系统性紊乱。这些代谢改变不仅具有一定的疾病特异性, 还在不同生物样本(如血液、尿液及脑组织)中表现出一定的重复性, 为生物标志物的开发提供了基础[17]。然而, 由于抑郁症具有高度异质性, 单一代谢物往往难以满足临床诊断需求, 因此研究逐渐从单一代谢物向多代谢物组合乃至代谢网络层面的标志物体系发展。

基于此, 本章将从单一代谢物标志物、多代谢物组合标志物以及基于代谢通路或网络的标志物三个层面, 系统总结代谢组学在抑郁症及相关精神障碍中的生物标志物研究进展, 并探讨其在临床转化中的潜力与挑战。

4.1. 单一代谢物标志物

基于大规模代谢组学数据整合分析, 抑郁症动物模型中存在一系列在不同组织中重复出现的差异代谢物[17]。尽管不同研究之间存在一定差异, 但仍可筛选出若干具有一致变化趋势的单一代谢物。

在脑组织中, 多种神经递质相关代谢物表现为下降, 包括 5-羟色胺、多巴胺、 γ -氨基丁酸及去甲肾上腺素等。同时, 色氨酸水平降低, 而犬尿氨酸及其相关代谢物(如羟基犬尿氨酸)升高, 并且犬尿氨酸/色氨酸比值增加。这些结果表明抑郁症中神经递质合成受损, 同时色氨酸代谢向犬尿氨酸通路偏移。

在血液样本中, 多种氨基酸代谢物呈下降趋势, 包括色氨酸、亮氨酸、酪氨酸、缬氨酸及脯氨酸等。与此同时, 皮质酮及 N-乙酰糖蛋白水平升高, 提示抑郁症与应激反应增强及炎症相关过程有关。

在尿液中, 代谢异常主要涉及能量代谢相关通路。研究显示, 柠檬酸和 α -酮戊二酸等三羧酸循环中间产物下降, 而马尿酸水平升高。此外, 肌酸、甜菜碱及棕榈酸等代谢物也呈下降趋势, 反映出能量代谢紊乱及肠道来源代谢物变化。

总体来看, 这些单一代谢物的变化主要集中于三类:

- (1) 神经递质及其前体(如 5-羟色胺、色氨酸);

- (2) 氨基酸代谢物(如亮氨酸、缬氨酸);
- (3) 能量代谢及微生物相关代谢物(如柠檬酸、马尿酸)。

然而, 该研究同时指出, 即使整合了数百项研究, 能够稳定重复出现的代谢物数量仍然有限[17], 提示单一代谢物作为生物标志物的稳定性和可重复性不足。因此, 单一代谢物更适合作为候选标志物, 而非独立诊断指标。

4.2. 多代谢物联合标志物

鉴于单一代谢物在抑郁症中的变化易受个体差异及实验条件影响, 其作为生物标志物的稳定性和诊断效能有限, 近年来研究逐渐转向基于多代谢物组合的联合标志物模型。通过整合多个代谢物信息, 可在一定程度上提高疾病识别的准确性和可靠性。

多代谢物联合标志物的构建通常依赖于多变量统计分析或机器学习方法。基于大样本代谢组学数据的研究显示, 通过正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)及受试者工作特征曲线(ROC)分析, 可以筛选出具有较高诊断效能的代谢物组合。例如, 在针对老年抑郁人群的血浆代谢组学研究中, 通过 GC/LC-MS 联合检测共筛选出上百种差异代谢物, 其中部分代谢物组合能够有效区分抑郁与非抑郁个体, 且某些关键代谢物的曲线下面积(AUC)可达到 0.842, 提示多代谢物联合模型具有较好的诊断潜力[18]。

除传统判别模型外, 代谢网络分析方法在多代谢物标志物研究中也得到广泛应用。基于加权相关网络分析(weighted correlation network analysis, WGCNA)的研究发现, 不同代谢物可形成若干与抑郁显著相关的代谢簇, 这些代谢簇在整体上能够区分抑郁患者与健康对照[19]。具体而言, 脂质代谢物、氧化应激相关代谢物及炎症相关代谢物在多个代谢簇中呈现一致变化趋势, 并与抑郁程度显著相关。该结果表明, 相较于单一代谢物, 代谢物网络或组合特征更能反映抑郁症的系统性生物学异常。

进一步的研究将多代谢物组合应用于疾病分型及疗效预测。基于 CAN-BIND 队列的代谢组学研究通过对血浆和尿液代谢物进行高分辨率分析, 构建了多个代谢物模块, 并结合逻辑回归与 ROC 分析筛选出预测模型[16]。结果显示, 由脂蛋白及其亚组分(如 HDL、LDL 及载脂蛋白)构成的代谢物组合不仅能够区分抑郁患者与健康对照, 还可预测抗抑郁治疗反应, 其中不同性别个体呈现出差异化的代谢特征。这提示多代谢物联合标志物在个体化治疗及精准医学中的潜在应用价值。

此外, 多代谢物组合还能够反映抑郁症涉及的多通路异常。相关研究表明, 联合代谢特征主要涉及氨基酸代谢、脂质代谢、能量代谢及嘌呤代谢等多个通路[16][18][19]。例如, 嘌呤代谢途径在抑郁人群中表现出显著变化, 被认为是重要的代谢通路之一。这些结果进一步说明, 抑郁症并非单一代谢异常, 而是多种代谢通路协同紊乱的结果, 而多代谢物联合标志物能够更全面地反映这一复杂病理过程。

综上所述, 多代谢物联合标志物通过整合多种代谢信息, 在抑郁症的诊断、分型及疗效预测中表现出优于单一代谢物的性能。然而, 目前相关研究仍存在样本量有限、模型外部验证不足及研究间重复性较差等问题。未来需通过大样本、多中心研究进一步验证其稳定性, 并结合多组学数据构建更具临床应用价值的综合标志物体系。

4.3. 基于代谢通路的标志物

随着代谢组学研究的深入, 研究者逐渐认识到单一代谢物或简单代谢物组合难以全面反映抑郁症复杂的病理生理特征, 因此基于代谢通路(metabolic pathway)的标志物逐渐成为研究重点。通过代谢通路富集分析, 可从系统层面揭示多种代谢异常的协同变化, 从而提高生物标志物的稳定性及生物学解释能力。

首先, 氨基酸代谢, 尤其是色氨酸-犬尿氨酸通路, 被认为是抑郁症中最为关键的异常通路之一。研究表明, 抑郁症患者中多种神经递质相关代谢物显著改变, 这些代谢物主要涉及 γ -氨基丁酸能、儿茶

酚胺能及 5-羟色胺能系统。进一步分析发现, GABA、多巴胺及犬尿氨酸等代谢物可共同构成诊断模型, 提示神经递质代谢通路整体紊乱在抑郁症发生中具有重要作用。此外, 其他研究亦指出色氨酸、酪氨酸及嘌呤代谢通路均参与抑郁症相关的代谢异常, 表明氨基酸代谢网络在抑郁症中呈现系统性重编程。

其次, 能量代谢及线粒体相关通路在抑郁症中同样发挥重要作用。代谢组学研究显示, 抑郁症患者存在与线粒体功能及能量代谢相关的广泛异常, 包括三羧酸循环及脂肪酸氧化过程的改变。这些代谢改变与炎症反应及氧化应激密切相关, 并通过代谢网络分析呈现出与抑郁表型显著相关的代谢簇。该结果提示, 能量代谢通路不仅反映机体生物功能状态, 还可能在抑郁症的发生发展中发挥关键调控作用。

在脂质代谢方面, 多项研究一致表明磷脂代谢、鞘脂代谢及脂蛋白代谢在抑郁症中显著异常。基于代谢网络分析的研究发现, 脂蛋白及其亚组分(如 HDL、LDL 及其相关脂质)构成的代谢模块与抑郁严重程度密切相关。这些脂质相关通路不仅参与细胞膜结构和信号转导, 还与炎症及免疫反应密切相关, 进一步支持抑郁症是一种涉及多系统调控的复杂疾病。

此外, 嘌呤代谢作为近年来受到关注的新兴通路, 在抑郁症中也表现出显著改变。基于 GC/LC-MS 联合检测的研究显示, 嘌呤代谢通路是抑郁人群中变化最为显著的代谢通路之一。该通路涉及能量代谢及氧化还原过程, 其异常可能反映细胞能量状态及氧化应激水平的变化。此外, 该研究还发现氨基酸代谢及脂质代谢通路亦存在显著扰动, 进一步表明抑郁症涉及多通路协同异常。

总体来看, 抑郁症相关的代谢通路异常主要集中于以下几个方面:

- (1) 神经递质及氨基酸代谢通路(如色氨酸、GABA 及儿茶酚胺通路);
- (2) 能量代谢及线粒体相关通路(如 TCA 循环);
- (3) 脂质代谢通路(如磷脂及脂蛋白代谢);
- (4) 嘌呤及氧化还原相关通路。

这些通路在不同研究中均表现出一定的一致性, 提示其可能构成抑郁症的核心代谢网络特征。相比单一代谢物或简单代谢组合, 基于代谢通路的标志物能够更全面地反映疾病的系统性生物学基础。然而, 目前相关研究仍存在通路定义不统一、分析方法差异较大等问题, 未来需结合多组学数据及大规模人群研究进一步验证其临床应用价值。

5. 总结与展望

综上所述, 代谢组学研究表明, 抑郁症并非由单一代谢异常所驱动, 而是涉及氨基酸代谢、能量代谢、脂质代谢、炎症反应及肠道菌群相关代谢在内的多通路协同失衡。其中, 色氨酸 - 犬尿氨酸通路、三羧酸循环及脂质代谢网络在不同研究中表现出相对较高的一致性, 是当前最具代表性的异常代谢轴。现有证据同时提示, 单一代谢物往往难以满足临床诊断与分型的需求, 而多代谢物组合及代谢通路层面的标志物更能反映抑郁症的系统性病理基础, 因而具有更高的稳定性和潜在应用价值。

不过, 代谢组学标志物距离临床应用仍存在明显距离。其主要障碍不在于候选代谢物数量不足, 而在于结果重复性有限、研究设计异质性较高, 以及药物、饮食和共病等混杂因素尚未得到充分控制。今后的研究应更加重视前瞻性纵向设计, 在抗抑郁治疗前、治疗过程中及治疗后设置多个时间点连续采样, 以区分反映疾病本身的“状态标志物”和反映药物应答的“疗效标志物”。同时, 应优先围绕一致性较高的核心通路开展验证, 尤其是色氨酸 - 犬尿氨酸通路、线粒体能量代谢相关通路及脂质重塑相关通路, 以提高研究的聚焦度和可转化性。

此外, 未来还应加强大样本、多中心外部验证, 并推动代谢组学与转录组、蛋白质组、脂质组及肠道微生物组的整合分析, 从而建立更具生物学解释力和预测能力的复合标志物模型。只有在标准化流程、纵向追踪设计与多组学融合共同推进的基础上, 代谢组学才有望从“发现候选标志物”进一步迈向“服

务临床决策”的真实应用阶段。

参考文献

- [1] Otte, C., Gold, S.M., Penninx, B.W., Pariante, C.M., Etkin, A., Fava, M., *et al.* (2016) Major Depressive Disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- [2] Krishnan, V. and Nestler, E.J. (2008) The Molecular Neurobiology of Depression. *Nature*, **455**, 894-902. <https://doi.org/10.1038/nature07455>
- [3] Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E.F., Wang, J., Tito, R.Y., *et al.* (2019) The Neuroactive Potential of the Human Gut Microbiota in Quality of Life and Depression. *Nature Microbiology*, **4**, 623-632. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x>
- [4] Malhi, G.S., Das, P., Bell, E. and Mannie, Z. (2019) Understanding Trauma-Induced Hippocampal Subfield Volume Changes in the Context of Age and Health. *Journal of Affective Disorders*, **257**, 150-151. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.009>
- [5] Kaddurah-Daouk, R. and Krishnan, K.R.R. (2008) Metabolomics: A Global Biochemical Approach to the Study of Central Nervous System Diseases. *Neuropsychopharmacology*, **34**, 173-186. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.174>
- [6] Patti, G.J., Yanes, O. and Siuzdak, G. (2012) Metabolomics: The Apogee of the Omics Trilogy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **13**, 263-269. <https://doi.org/10.1038/nrm3314>
- [7] Nicholson, J.K. and Lindon, J.C. (2008) Metabonomics. *Nature*, **455**, 1054-1056. <https://doi.org/10.1038/4551054a>
- [8] Marx, W., Moseley, G., Berk, M. and Jacka, F. (2017) Nutritional Psychiatry: The Present State of the Evidence. *Proceedings of the Nutrition Society*, **76**, 427-436. <https://doi.org/10.1017/s0029665117002026>
- [9] Ogyu, K., Kubo, K., Noda, Y., Iwata, Y., Tsugawa, S., Omura, Y., *et al.* (2018) Kynurenine Pathway in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **90**, 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.023>
- [10] Correia, A.S. and Vale, N. (2022) Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 8493. <https://doi.org/10.3390/ijms23158493>
- [11] Gu, X., Ke, S., Wang, Q., Zhuang, T., Xia, C., Xu, Y., *et al.* (2021) Energy Metabolism in Major Depressive Disorder: Recent Advances from Omics Technologies and Imaging. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **141**, Article ID: 111869. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111869>
- [12] Pu, J., Liu, Y., Gui, S., Tian, L., Yu, Y., Song, X., *et al.* (2021) Metabolomic Changes in Animal Models of Depression: A Systematic Analysis. *Molecular Psychiatry*, **26**, 7328-7336. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01269-w>
- [13] Du, Y., Wei, J., Zhang, Z., Yang, X., Wang, M., Wang, Y., *et al.* (2021) Plasma Metabolomics Profiling of Metabolic Pathways Affected by Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article 644555. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.644555>
- [14] Liu, X., Zheng, P., Zhao, X., Zhang, Y., Hu, C., Li, J., *et al.* (2016) Discovery and Validation of Plasma Biomarkers for Major Depressive Disorder Classification Based on Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Journal of Proteome Research*, **14**, 2322-2330.
- [15] Zheng, P., Chen, J., Huang, T., Wang, M., Wang, Y., Dong, M., *et al.* (2013) A Novel Urinary Metabolite Signature for Diagnosing Major Depressive Disorder. *Journal of Proteome Research*, **12**, 5904-5911. <https://doi.org/10.1021/pr400939q>
- [16] Pan, J., Xia, J., Deng, F., Liang, W., Wu, J., Yin, B., *et al.* (2018) Diagnosis of Major Depressive Disorder Based on Changes in Multiple Plasma Neurotransmitters: A Targeted Metabolomics Study. *Translational Psychiatry*, **8**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0183-x>
- [17] Guo, J., Han, P., Zheng, Y., Wu, Y., Zheng, K., Huang, C., *et al.* (2024) Study on Plasma Metabolomics Profiling of Depression in Chinese Community-Dwelling Older Adults Based on Untargeted LC/GC-MS. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 10303. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60836-7>
- [18] Bisle, E., Haange, S., Rojas, R., Behnke, A., Karabatsiakakis, A., Gump, A., *et al.* (2025) Serum Metabolomics in Women with Major Depressive Disorder: Associations with Mitochondrial Function, Inflammation, and Oxidative Stress. *Psychiatry Research*, **351**, Article ID: 116569. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2025.116569>
- [19] Caspani, G., Turecki, G., Lam, R.W., Milev, R.V., Frey, B.N., MacQueen, G.M., *et al.* (2021) Metabolomic Signatures Associated with Depression and Predictors of Antidepressant Response in Humans: A CAN-BIND-1 Report. *Communications Biology*, **4**, Article No. 903. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02421-6>