

代谢组学：解锁生命奥秘与疾病治疗的新篇章

白跃花, 李若冰, 王 莉, 林 佳*

华北理工大学生命科学学院, 河北 唐山

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘 要

本文旨在概述代谢组学从概念萌芽至技术革新的发展历程, 详尽探讨了其分析技术(如核磁共振、质谱及其联用技术)与数据处理手段的不断进步, 并深入阐述了代谢组学在生命科学领域的广泛应用, 特别是在基础研究与临床研究中的显著贡献。针对几类常见的疾病类型, 包括癌症、心血管疾病及神经系统疾病, 本文分别综述了代谢组学在这些疾病诊断、治疗研究中的最新进展与实际应用状况。最后, 还对代谢组学的未来发展趋势进行了前瞻性的展望。

关键词

代谢组学, 癌症, 心血管疾病, 神经系统疾病

Metabolomics: A New Chapter in Unlocking the Mysteries of Life and Disease Treatment

Yuehua Bai, Ruobing Li, Li Wang, Jia Lin*

College of Life Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

Abstract

This article aims to outline the development history of metabolomics from conceptual germination to technological innovation, discuss in detail the continuous advancement of its analytical technologies (such as nuclear magnetic resonance, mass spectrometry and their combination technologies) and data processing methods, and elaborate in depth the extensive application of metabolomics in the field of life sciences, especially its significant contribution in basic research and clinical research. Focusing on several common disease types, including cancer, cardiovascular diseases and nervous

*通讯作者。

文章引用: 白跃花, 李若冰, 王莉, 林佳. 代谢组学: 解锁生命奥秘与疾病治疗的新篇章[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2538-2546. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34362

system diseases, this article reviews the latest progress and practical application of metabolomics in the diagnosis and treatment of these diseases. Finally, we make a forward-looking outlook on the future development trend of metabolomics.

Keywords

Metabolomics, Cancer, Cardiovascular Disease, Nervous System Disease

Copyright © 2024 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

代谢组学,这一系统生物学的璀璨明珠,近年来在生命科学领域的舞台上熠熠生辉,以其独特的视角和方法,为我们揭开了生命活动神秘面纱的一角[1]。作为一门新兴的学科,代谢组学通过高精度、高通量的技术手段,对生物体内所有小分子代谢物进行全方位、系统性地分析,为我们提供了一个前所未有的窗口,用以窥探生命活动的本质规律以及疾病发生发展的微妙机制。本文旨在深入探讨代谢组学这一前沿学科的发展历程,以及其在复杂疾病领域中的广泛应用与深远影响,力图全面揭示代谢组学在疾病诊断、精准治疗及早期预防中不可或缺的潜在价值。

2. 代谢组学简介

2.1. 概念的提出与发展

代谢组学的概念,于1999年由英国帝国理工大学的Nicholson教授所提出。它专注于探讨相对分子质量在1000以下的小分子化合物,通过对这些生物体内代谢物的定量分析,深入探索代谢物与生理变化之间的微妙联系[2]。作为基因组学和蛋白质组学之后的一门新兴学科,代谢组学以其独特的视角和研究方法,逐渐崭露头角。

鉴于代谢是生命活动的核心特征,在正常生理状态下,机体内的代谢及其产物维持着一种精细的动态平衡。然而,当机体受到外界或内部因素的干扰时,这种平衡往往会被打破,其结果最终会在代谢物中得以体现[3]。与基因组学、转录组学及蛋白质组学相比,代谢组学所描绘的物质层次更为直观,它位于遗传、转录、蛋白质及环境变异等过程的下游,直接反映了代谢产物的变化。

代谢组学不仅提供了复杂生物网络功能终点的即时快照,还能精确描述生物体的功能状态和生理状况。这一特性使得代谢组学在评估表型和医疗条件时,能够提供最为完整和动态的衡量标准[4]。简而言之,基因组学和蛋白质组学可能预示着某种潜在的变化趋势,而代谢组学则直接揭示了这些变化是否已经发生[5]。随着科学技术的飞速发展,代谢组学的研究领域也在不断拓展。从最初的植物和微生物研究,到如今已广泛涉足动物和人类疾病领域,代谢组学正逐步展现出其巨大的应用潜力和广阔的研究前景。

2.2. 分析技术

代谢组学的分析技术涵盖了多种高精度方法,其中主要包括液相色谱-质谱联用(LC-MS)[6]、气相色谱-质谱联用(GC-MS)[7]、核磁共振(NMR)[8]、拉曼光谱(Raman spectroscopy)[9]以及傅里叶变换红外光谱(FT-IR)[10]等。这些技术的应用极大地提升了代谢组学的分析能力和深度。

2.3. 相关数据处理方法

随着高通量测序技术和质谱分析技术的不断进步,代谢组学数据的累积速度呈现爆炸式增长,然而,如何高效地处理这些海量数据,从中提取出有价值的信息,成为了代谢组学研究领域亟待解决的关键问题。在众多数据分析手段中,主成分分析(PCA)、偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)以及正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)等常用方法,凭借其强大的信息提取能力和优越的性能表现,成为了代谢组学领域不可或缺的数据分析工具[11]。

主成分分析(PCA)通过线性变换将原始数据转换为一组新的变量,即主成分,这些主成分之间互不相关且按照方差大小依次排列。通过选取前几个方差最大的主成分进行分析,PCA 能够有效地去除数据中的噪声和冗余信息,同时保留数据的主要特征。在代谢组学研究中,PCA 常被用于识别不同样本之间的代谢差异,为后续的深入研究提供线索和方向。

偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)则是一种结合了回归分析、典型相关分析和判别分析优点的多变量数据分析方法[12]。PLS-DA 通过同时考虑自变量(如代谢物浓度)和因变量(如疾病状态)之间的相关性,建立了一个预测模型,用于对未知样本进行分类和预测。在代谢组学研究中,PLS-DA 不仅能够识别出与疾病状态密切相关的代谢标志物,还能够评估这些标志物在疾病诊断中的敏感性和特异性,为疾病的精准诊断提供有力支持[13]。

正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)作为 PLS-DA 的一种改进方法,在代谢组学数据处理中同样具有广泛的应用前景[14]。OPLS-DA 在保留 PLS-DA 优点的基础上,通过引入正交信号校正步骤,进一步去除了与分类无关的变异来源,提高了模型的预测精度和稳定性。这使得 OPLS-DA 在识别微弱代谢差异和复杂疾病模式方面表现出色,为疾病的个性化治疗提供了更加精准的科学依据[15]。

除了上述常用方法外,代谢组学数据处理还涉及许多其他先进的技术和工具,如支持向量机(SVM)、随机森林(RF)、神经网络(NN)等机器学习算法以及代谢途径分析、网络分析等高级分析方法。这些技术和工具的不断发展和完善,为代谢组学数据的深度挖掘和广泛应用提供了强大的技术支持和保障。

3. 代谢组学在生命科学领域的应用

3.1. 基础研究

在探讨代谢组学的具体应用时,不得不提的是其在模式生物研究中的卓越贡献。模式生物,如小鼠、果蝇等,因其易于饲养、繁殖迅速且遗传背景清晰,是生物学研究的宝贵资源[16]。研究人员通过对这些模式生物在不同生理条件、环境变化下的代谢组学分析,发现了一系列至关重要的代谢途径和调控机制。例如,在癌症研究中,科学家们利用代谢组学技术,揭示了肿瘤细胞与正常细胞在代谢谱上的差异,为癌症的早期诊断、治疗靶点的发现提供了重要线索[17]。

代谢组学的研究成果还广泛应用于药物研发、营养学、农业等多个领域。在药物研发过程中,代谢组学技术能够帮助科学家们更好地理解药物在体内的代谢过程、作用机制及可能产生的副作用,从而加速新药的研发进程[18]。在营养学领域,代谢组学技术则有助于揭示不同食物成分对人体代谢的影响,为个性化营养方案的制定提供科学依据[19]。而在农业领域,代谢组学技术则可用于筛选高产、抗逆性强的作物品种,提高农业生产效率[20]。

随着技术的不断进步和研究的深入,代谢组学正在向更加精细化、智能化的方向发展。例如,高通量代谢组学平台的出现,使得科学家们能够同时检测数千种代谢物,大大提高了研究的效率和准确性。同时,结合大数据、人工智能等先进技术,代谢组学的研究将更加注重数据的整合与分析,挖掘出更深层次的生命科学信息[21]。

3.2. 临床研究

代谢组学为疾病的早期诊断、预后评估以及治疗监测开辟了新的途径，极大地推动了精准医疗的发展[22]。在疾病诊断方面，代谢组学展现出了巨大的潜力。以癌症为例，癌症的发生发展往往伴随着代谢途径的显著变化，这些变化体现在特定代谢物的异常积累或缺失上。通过对癌症患者血清、尿液等生物样本进行代谢组学分析，研究人员能够发现一系列与癌症发生发展密切相关的代谢标志物[23]。这些标志物不仅具有高度的特异性和敏感性，而且能够在癌症早期阶段即被检测到，为癌症的早期诊断提供了可能。例如，一项针对肺癌患者的研究发现，血清中某些氨基酸和脂肪酸的代谢模式与肺癌的发生密切相关，这些发现为肺癌的早期筛查提供了新的思路[24]。

此外，代谢组学在预后评估和治疗监测方面也发挥着重要作用。通过对患者治疗前后代谢谱的变化进行分析，医生可以评估治疗方案的疗效，及时调整治疗策略，以实现个性化治疗。同时，代谢组学还可以帮助预测患者的预后情况，为制定更加合理的治疗计划提供科学依据[25]。例如，在乳腺癌治疗中，研究人员发现，特定代谢物的变化与患者的预后密切相关，这些发现为制定乳腺癌的个体化治疗方案提供了有力支持[26]。

值得注意的是，随着技术的不断进步和研究的深入，代谢组学在临床研究中的应用范围还在不断拓展。除了癌症外，代谢组学在心血管疾病、糖尿病、神经退行性疾病等多种疾病的研究中也取得了显著进展。未来，随着大数据、人工智能等技术的融入，代谢组学将更加精准地揭示疾病发生发展的分子机制，为精准医疗的发展贡献更大的力量。

4. 代谢组学与常见疾病的关系

4.1. 代谢组学与癌症

代谢组学可以通过对癌症患者的生物样本进行分析，发现一些与癌症相关的代谢物标志物。这些标志物可以用于癌症的早期诊断、分型和预后评估[27]。例如，研究人员发现，血清中的一些代谢物如乳酸、丙酮酸、谷氨酰胺等在癌症患者中明显升高，可作为癌症的潜在生物标志物[28]。由于癌症的早期症状往往不明显，传统的诊断方法往往难以发现微小的病变。而代谢组学则能够通过检测生物样本中代谢产物的微小变化，提前发现癌症的蛛丝马迹。这种早期诊断的优势在于能够更早地采取治疗措施，从而提高癌症的治愈率和患者的生存率[29]。

为了验证代谢组学在癌症治疗中的有效性，科学家们进行了大量的实证研究。近年来，科学家们通过代谢组学研究发现了一系列脂肪酸合成途径的抑制剂，如脂肪酸合成酶(FASN)抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂等。这些抑制剂在多种癌症模型中均表现出了显著的抗肿瘤活性，为癌症的靶向治疗提供了新的选择[30]。一项针对非小细胞肺癌的临床前研究显示，通过代谢组学筛选出的糖酵解途径抑制剂能够显著抑制肿瘤细胞的生长和增殖，同时降低肿瘤细胞的能量代谢水平[31]。此外，该抑制剂还能够增强化疗药物的敏感性，提高治疗效果。另一项针对乳腺癌的研究则发现，脂肪酸合成途径抑制剂能够显著降低乳腺癌细胞的脂肪酸合成能力，抑制其增殖和侵袭能力。同时，该抑制剂还能够诱导乳腺癌细胞发生凋亡，进一步验证了其在癌症治疗中的潜力[32]。

通过对癌细胞代谢途径的深入解析和干预，我们可以有效地抑制癌细胞的生长和增殖，提高癌症的治疗效果。未来，随着代谢组学技术的不断发展和完善，相信我们将能够发现更多、更有效的癌症治疗靶点和方法，为癌症患者带来更大的希望和福音。

4.2. 代谢组学与心血管疾病

代谢组学作为现代生物医学研究的重要分支，正逐渐在心血管疾病领域展现出其独特的魅力和潜力。

通过对心血管疾病患者的生物样本进行细致入微地分析,代谢组学不仅能够揭示疾病背后的复杂代谢网络,还能发现一系列与心血管疾病密切相关的代谢物标志物[33]。这些标志物犹如疾病诊断的“指纹”,为心血管疾病的早期诊断、风险评估以及预后判断提供了有力的支持。

首先,让我们聚焦于溶血磷脂酰胆碱(LPC)这一系列的代谢物标志物。研究表明,多种 LPC 亚型,如 LPC (18:1)、LPC (16:0)、LPC [18:2 (9Z, 12Z)]、LPC (18:0)、LPC (P-16:0)、LPC [P-18:1 (9Z)]、LPC [20:1 (11Z)] 和 LPC [20:2 (11Z, 14Z)],在急性心肌梗死患者的预后评估中扮演了重要角色[34]。这些 LPC 亚型在患者体内的含量变化,能够反映出心肌细胞损伤的程度以及疾病进展的趋势,从而为临床医生提供更为精准的预后信息。例如,一项针对急性心肌梗死患者的大规模随访研究发现,体内 LPC (18:1)水平显著升高的患者,其短期内的再梗死率和死亡率均明显高于 LPC (18:1)水平正常的患者[35]。这一发现不仅加深了我们对急性心肌梗死病理生理过程的理解,还为该疾病的预后管理提供了新的思路。

除了 LPC 之外,长链酰基肉碱也是代谢组学研究中备受关注的一类代谢物标志物。Ahmad 等人通过一项精心设计的临床研究,发现长链酰基肉碱在慢性心力衰竭患者的功能状态评估、再住院风险预测以及死亡风险评估中均表现出了较高的应用价值[36]。这一发现揭示了长链酰基肉碱与慢性心力衰竭患者临床预后之间的密切联系,为临床医生制定个性化的治疗方案提供了重要的参考依据。

此外,Israr 等人的研究则进一步扩展了代谢组学在心力衰竭领域的应用范围。他们发现,左旋肉碱和乙酰左旋肉碱这两种代谢物与急性心力衰竭患者的短期不良结局密切相关[37]。具体来说,体内左旋肉碱和乙酰左旋肉碱水平异常的患者,其短期内的病情恶化、再住院率以及死亡率均显著高于正常水平的患者。这一发现不仅为急性心力衰竭患者的风险评估提供了新的视角,也为该疾病的早期干预和治疗提供了新的靶点。

代谢组学还可以为心血管疾病的治疗提供新的靶点和策略。通过对心血管疾病患者的代谢途径进行干预,来改善心血管功能,从而降低心血管疾病的风险[38],提升治疗效果、降低不良反应发生。研究表明,多种药物可以通过调节血脂、血糖、血压等代谢指标来治疗心血管疾病[39]。通过深入解析心血管疾病患者的代谢图谱,能够更加精准地定位那些与疾病进程密切相关的代谢异常,从而设计出更为个性化的治疗方案。具体而言,代谢组学技术使我们能够全面监测心血管疾病患者体内代谢物的变化,这些代谢物包括但不限于脂质、糖类、氨基酸等[40]。这些物质在体内的含量和比例变化,往往能够反映出患者的心血管功能状态以及潜在的病理风险。例如,高血脂、高血糖和高血压等代谢异常,都是心血管疾病的重要危险因素。而通过代谢组学的手段,我们可以精确地评估这些代谢指标的变化情况,为临床治疗提供有力的依据[41]。在此基础上,代谢组学还为心血管疾病的治疗提供了多种新的干预策略。通过调节患者体内的代谢途径,我们可以改善心血管功能,降低疾病的风险。例如,一些新型药物正是通过调节血脂、血糖、血压等代谢指标来发挥治疗作用的。这些药物能够针对性地抑制或促进某些代谢途径的活性,从而恢复患者体内代谢的平衡状态。这种精准治疗的方式不仅提高了治疗效果,还大大降低了不良反应的发生风险[42]。

此外,代谢组学还为心血管疾病的早期诊断提供了可能。由于代谢物的变化往往早于临床症状的出现,因此我们可以通过检测患者体内的代谢物水平来预测其心血管疾病的风险[43]。这种早期诊断的方法有助于我们及时发现并干预潜在的病理过程,从而阻止疾病的进一步发展。

4.3. 代谢组学与神经系统疾病

代谢组学通过对患者体内的生物样本进行深入分析,研究人员能够发现与神经系统疾病相关的代谢物标志物。这些标志物在疾病的早期诊断、分型以及预后评估方面具有重要的应用价值。例如,Greenberg 等人在他们的研究中,利用超高效液相色谱-质谱联用(UPLC-MS)技术对血浆样本中的代谢谱进行了详

细的分析。通过这种方法，他们成功地将健康人群、轻度认知损害(MCI)患者以及阿尔茨海默病(AD)患者区分开来[44]。研究结果表明，胆酸和脂类代谢物在阿尔茨海默病的进展过程中可能扮演了关键角色。特别是，他们发现通过提取三种胆酸数据构建的模型能够清晰地区分 MCI 和 AD 患者，从而揭示了 MCI 可能并不是一种独立于 AD 的疾病。这一发现提示我们，进一步深入研究代谢组中的脂类成分，有可能帮助我们找到更为可靠和精确的神经系统疾病的生物标记物。

这一研究不仅为代谢组学在神经系统疾病诊断中的应用提供了有力的证据，也为未来的研究指明了方向。通过不断优化分析技术，结合临床数据，代谢组学有望在早期发现、治疗和预防神经系统疾病方面发挥更大的作用。

代谢组学技术在为神经系统疾病的治疗提供新的靶点和策略方面具有巨大的潜力。通过对患有神经系统疾病的患者进行深入研究，科学家们可以识别出关键的代谢途径，并通过干预这些途径来改善患者的神经系统功能。这种方法不仅可以延缓疾病的进展，还可能为开发新的治疗方法提供重要的线索。例如，一些药物已经被发现可以通过调节神经递质的水平来治疗神经系统疾病。这些药物通过影响特定的代谢途径，帮助恢复神经递质的平衡，从而改善患者的症状[45]。此外，还有一些药物通过改善能量代谢来发挥作用，确保神经细胞能够获得足够的能量，从而维持其正常功能[46]。通过进一步研究代谢组学在神经系统疾病中的应用，科学家们有望开发出更多具有针对性的治疗方法，为患者带来更多的希望和改善生活质量的机会。

5. 代谢组学的未来发展趋势

5.1. 技术创新

随着技术的持续进步，代谢组学的分析技术和数据处理方法也在不断创新。例如，新兴的分析技术，如高分辨质谱和离子迁移谱，将不断涌现，从而提升代谢组学的分析能力和灵敏度；同时，新的数据处理方法，例如深度学习和人工智能，将被应用于代谢组学数据分析，以提高数据处理的效率和准确性。

5.2. 多组学整合研究

代谢组学与其他组学技术，包括基因组学、转录组学、蛋白质组学等，整合形成了一个多组学研究体系。通过这种整合，我们能够更全面地掌握生命活动的本质以及疾病的发生和发展机制，从而为疾病的诊断、治疗和预防提供更为精确的依据[47]。

5.3. 临床应用拓展

代谢组学在临床应用中的领域正持续扩展[48]。除了疾病的诊断、预后评估和治疗监测之外，代谢组学还在药物开发、个性化医疗和营养评估等领域扮演着关键角色。举例来说，通过对患者进行代谢组学分析，能够为其量身定制治疗方案和营养计划，从而增强治疗效果并改善生活质量。

6. 小结

综上所述，代谢组学作为一种前沿技术手段，在生命科学领域取得了显著的进展。它通过对生物体内所有小分子代谢物进行全面、系统地分析，为深入理解生命活动的本质以及疾病的发生发展机制提供了新的视角和方法。代谢组学不仅揭示了生物体内复杂的代谢网络，还为疾病的早期发现、治疗方案的优化以及个性化医疗的实现提供了有力支持。它与多种疾病如癌症、心血管疾病、糖尿病、神经系统疾病等密切相关，在疾病的诊断、治疗和预防中具有潜在的应用价值。随着技术的不断进步和应用的不断拓展，代谢组学将在未来的生命科学研究和临床实践中发挥更加重要的作用。随着高通量分析技术、大

数据处理和人工智能算法的不断发展, 代谢组学的研究方法将更加高效、精准, 其在生命科学研究和临床实践中的应用前景将更加广阔。

参考文献

- [1] Daviss, B. (2005) Growing Pains for Metabolomics—The Scientist Magazine of the Life Sciences. *Scientist*, **19**, 25-28.
- [2] Beger, R.D., Dunn, W., Schmidt, M.A., Gross, S.S., Kirwan, J.A., Cascante, M., *et al.* (2016) Metabolomics Enables Precision Medicine: “A White Paper, Community Perspective”. *Metabolomics*, **12**, Article No. 149. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1094-6>
- [3] Wen, S., Wang, C., Gong, M. and Zhou, L. (2018) An Overview of Energy and Metabolic Regulation. *Science China Life Sciences*, **62**, 771-790. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9371-4>
- [4] Stryeck, S., Birner-Gruenberger, R. and Madl, T. (2017) Integrative Metabolomics as Emerging Tool to Study Autophagy Regulation. *Microbial Cell*, **4**, 240-258. <https://doi.org/10.15698/mic2017.08.584>
- [5] Santos, P.C., Martínez-Laborde, C. And Díaz-Peña, R. (2015) Genomics, Proteomics and Metabolomics: Their Emerging Roles in the Discovery and Validation of Rheumatoid Arthritis Biomarkers. *Clinical & Experimental Rheumatology*, **33**, 279.
- [6] Dunn, W. and Ellis, D.I. (2005) Metabolomics: Current Analytical Platforms and Methodologies. *Trends in Analytical Chemistry*, **24**, 285-294.
- [7] Plumb, R.S., Stumpf, C.L., Granger, J.H., Castro-Perez, J., Haselden, J.N. and Dear, G.J. (2003) Use of Liquid Chromatography/Time-of-Flight Mass Spectrometry and Multivariate Statistical Analysis Shows Promise for the Detection of Drug Metabolites in Biological Fluids. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **17**, 2632-2638. <https://doi.org/10.1002/rcm.1250>
- [8] Lindon, J.C., Holmes, E. and Nicholson, J.K. (2003) Peer Reviewed: So What’s the Deal with Metabonomics? *Analytical Chemistry*, **75**, 384 A-391 A. <https://doi.org/10.1021/ac031386>
- [9] Hanlon, E.B., Manoharan, R., Koo, T., Shafer, K.E., Motz, J.T., Fitzmaurice, M., *et al.* (2000) Prospects Forin Vivoraman Spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology*, **45**, R1-R59. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/2/201>
- [10] Oliver, S. (1998) Systematic Functional Analysis of the Yeast Genome. *Trends in Biotechnology*, **16**, 373-378. [https://doi.org/10.1016/s0167-7799\(98\)01214-1](https://doi.org/10.1016/s0167-7799(98)01214-1)
- [11] Taylor, J., King, R.D., Altmann, T. and Fiehn, O. (2002) Application of Metabolomics to Plant Genotype Discrimination Using Statistics and Machine Learning. *Bioinformatics*, **18**, S241-S248. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/18.suppl_2.s241
- [12] Pérez-Enciso, M. and Tenenhaus, M. (2003) Prediction of Clinical Outcome with Microarray Data: A Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLS-DA) Approach. *Human Genetics*, **112**, 581-592. <https://doi.org/10.1007/s00439-003-0921-9>
- [13] Wu, Y., Fu, Y., Rao, C., Li, W., Liang, Z., Zhou, C., *et al.* (2016) Metabolomic Analysis Reveals Metabolic Disturbances in the Prefrontal Cortex of the Lipopolysaccharide-Induced Mouse Model of Depression. *Behavioural Brain Research*, **308**, 115-127. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.04.032>
- [14] Homayoun, S.B., Shrikant, I.B., Kazem, M., Hemmat, M. and Reza, M. (2011) Compared Application of the New OPLS-DA Statistical Model versus Partial Least Squares Regression to Manage Large Numbers of Variables in an Injury Case-Control Study. *Scientific Research and Essays*, **6**, 4369-4377. <https://doi.org/10.5897/sre10.1147>
- [15] Quintás, G., Portillo, N., García-Cañaveras, J.C., Castell, J.V., Ferrer, A. and Lahoz, A. (2011) Chemometric Approaches to Improve PLS-DA Model Outcome for Predicting Human Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using UPLC-MS as a Metabolic Profiling Tool. *Metabolomics*, **8**, 86-98. <https://doi.org/10.1007/s11306-011-0292-5>
- [16] Witting, M., Hastings, J., Rodriguez, N., Joshi, C.J., Hattwell, J.P.N., Ebert, P.R., *et al.* (2018) Modeling Meets Metabolomics—The Wormjam Consensus Model as Basis for Metabolic Studies in the Model Organism *Caenorhabditis Elegans*. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **5**, Article No. 96. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00096>
- [17] Bin, W., Xueqing, H., Yanan, S., *et al.* (2016) A Metabolomic Research on “The Same TCM Syndrome” in the Postoperative Patients with Liver Cancer and Colorectal Cancer. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology*.
- [18] Kaddurah-Daouk, R., Kristal, B.S. and Weinshilboum, R.M. (2008) Metabolomics: A Global Biochemical Approach to Drug Response and Disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **48**, 653-683. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094715>
- [19] Cevallos-Cevallos, J.M., Reyes-De-Corcuera, J.I., Etxeberria, E., Danyluk, M.D. and Rodrick, G.E. (2009) Metabolomic Analysis in Food Science: A Review. *Trends in Food Science & Technology*, **20**, 557-566.

- <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2009.07.002>
- [20] Beckles, D.M. and Roessner, U. (2012) Plant metabolomics. In: *Plant Biotechnology and Agriculture*, Elsevier, 67-81. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-381466-1.00005-5>
 - [21] Römisch-Margl, W., Prehn, C., Bogumil, R., Röhring, C., Suhre, K. and Adamski, J. (2011) Procedure for Tissue Sample Preparation and Metabolite Extraction for High-Throughput Targeted Metabolomics. *Metabolomics*, **8**, 133-142. <https://doi.org/10.1007/s11306-011-0293-4>
 - [22] Planque, M., Igelmann, S., Ferreira Campos, A.M. and Fendt, S. (2023) Spatial Metabolomics Principles and Application to Cancer Research. *Current Opinion in Chemical Biology*, **76**, Article 102362. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102362>
 - [23] Callejón-Leblic, B., García-Barrera, T., Pereira-Vega, A. and Gómez-Ariza, J.L. (2019) Metabolomic Study of Serum, Urine and Bronchoalveolar Lavage Fluid Based on Gas Chromatography Mass Spectrometry to Delve into the Pathology of Lung Cancer. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **163**, 122-129. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.055>
 - [24] Woods, M.N., Wanke, C.A., Ling, P., Hendricks, K.M., Tang, A.M., Andersson, C.E., et al. (2009) Metabolic Syndrome and Serum Fatty Acid Patterns in Serum Phospholipids in Hypertriglyceridemic Persons with Human Immunodeficiency Virus. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **89**, 1180-1187. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27444>
 - [25] Michelena, J., Alonso, C., Martínez-Arranz, I., Altamirano, J., Mayo, R., Sancho-Bru, P., et al. (2019) Metabolomics Discloses a New Non-Invasive Method for the Diagnosis and Prognosis of Patients with Alcoholic Hepatitis. *Annals of Hepatology*, **18**, 144-154. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7906>
 - [26] Jinno, H., Murata, T., et al. (2016) Identification of Breast Cancer-Specific Signatures in Saliva Metabolites Using Capillary Electrophoresis Mass Spectrometry. *Annals of Oncology*, **25**, Article No. 1.
 - [27] Shao, C., Chen, C., Lin, J., Chen, C., Fu, S., Chen, Y., et al. (2017) Metabolite Marker Discovery for the Detection of Bladder Cancer by Comparative Metabolomics. *Oncotarget*, **8**, 38802-38810. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16393>
 - [28] 克拉热·阿合买提, 郑超, 马乐, 等. 结直肠癌前病变及肿瘤患者血清代谢物的差异分析[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(9): 1421-1426.
 - [29] Li, Y., Si, Y., Ma, Y. and Yin, H. (2023) Application and Prospect of Metabolomics in the Early Diagnosis of Osteoporosis: A Narrative Review. *Bioanalysis*, **15**, 1369-1379. <https://doi.org/10.4155/bio-2023-0131>
 - [30] Kant, S., Prabhu, A., Kesarwani, P., Kumar, P., Graham, S.F. and Chinnaiyan, P. (2018) Abstract 3474: Integrative Metabolomic and Genomic Analysis Identifies Fatty Acid Oxidation as a Metabolic Node in Glioblastoma. *Cancer Research*, **78**, 3474-3474. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2018-3474>
 - [31] Alosaimi, M.E., Alotaibi, B.S., Abduljabbar, M.H., Alnemari, R.M., Almalki, A.H. and Serag, A. (2024) Unveiling the Altered Metabolic Pathways Induced by Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer via GC-MS Metabolomics Approach Coupled with Multivariate Analysis. *Journal of Chromatography B*, **1240**, Article 124144. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2024.124144>
 - [32] Ferraro, G.B., Ali, A., Luengo, A., Kodack, D.P., Deik, A., Abbott, K.L., et al. (2021) Fatty Acid Synthesis Is Required for Breast Cancer Brain Metastasis. *Nature Cancer*, **2**, 414-428. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00183-y>
 - [33] Rhee, E.P. and Gerszten, R.E. (2012) Metabolomics and Cardiovascular Biomarker Discovery. *Clinical Chemistry*, **58**, 139-147. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.169573>
 - [34] Kakisaka, K., Cazanave, S.C., Fingas, C.D., Guicciardi, M.E., Bronk, S.F., Werneburg, N.W., et al. (2012) Mechanisms of Lysophosphatidylcholine-Induced Hepatocyte Lipoapoptosis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **302**, G77-G84. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00301.2011>
 - [35] Amier, R.P., Teunissen, P.F.A., Marques, K.M., Knaapen, P. and van Royen, N. (2013) Invasive Measurement of Coronary Microvascular Resistance in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated by Primary PCI. *Heart*, **100**, 13-20. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303832>
 - [36] Ahmad, T., Kelly, J.P., McGarrah, R.W., Hellkamp, A.S., Fiuzat, M., Testani, J.M., et al. (2016) Prognostic Implications of Long-Chain Acylcarnitines in Heart Failure and Reversibility with Mechanical Circulatory Support. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 291-299. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.079>
 - [37] Israr, M.Z., Bernieh, D., Salzano, A., Cassambai, S., Yazaki, Y., Heaney, L.M., et al. (2021) Association of Gut-Related Metabolites with Outcome in Acute Heart Failure. *American Heart Journal*, **234**, 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.01.006>
 - [38] Dang, V.T., Huang, A. and Werstuck, G.H. (2018) Untargeted Metabolomics in the Discovery of Novel Biomarkers and Therapeutic Targets for Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*, **18**, 166-175. <https://doi.org/10.2174/1871529x18666180420170108>
 - [39] Hu, S. (2023) Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2021: An Updated Summary. *Journal of Geriatric*

- Cardiology*, **20**, 399-430. <https://doi.org/10.26599/1671-5411.2023.06.001>
- [40] Huang, C., Huang, Y., Lin, C. and Chen, J. (2021) Plasma Metabolomic Profiles Associated with Hypertension and Blood Pressure in Response to Thiazide Diuretics. *Hypertension Research*, **45**, 464-473. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00825-9>
- [41] Furberg, A. and Thune, I. (2003) Metabolic Abnormalities (hypertension, Hyperglycemia and Overweight), Lifestyle (High Energy Intake and Physical Inactivity) and Endometrial Cancer Risk in a Norwegian Cohort. *International Journal of Cancer*, **104**, 669-676. <https://doi.org/10.1002/ijc.10974>
- [42] Yu, Y., Jia, X., Wang, W., Jin, Y., Liu, W., Wang, D., *et al.* (2021) Floridean Starch and Floridoside Metabolic Pathways of *Neoporphyra Haitanensis* and Their Regulatory Mechanism under Continuous Darkness. *Marine Drugs*, **19**, Article No. 664. <https://doi.org/10.3390/md19120664>
- [43] Gowda, G.N., Zhang, S., Gu, H., Asiago, V., Shanaiah, N. and Raftery, D. (2008) Metabolomics-Based Methods for Early Disease Diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **8**, 617-633. <https://doi.org/10.1586/14737159.8.5.617>
- [44] Greenberg, N., Grassano, A., Thambisetty, M., Lovestone, S. and Legido-Quigley, C. (2009) A Proposed Metabolic Strategy for Monitoring Disease Progression in Alzheimer's Disease. *Electrophoresis*, **30**, 1235-1239. <https://doi.org/10.1002/elps.200800589>
- [45] Prajapati, A., Mehan, S. and Khan, Z. (2023) Correction to: The Role of SMO-Shh/GLI Signaling Activation in the Prevention of Neurological and Ageing Disorders. *Biogerontology*, **24**, 829-829. <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10051-0>
- [46] Ek, M., Söderdahl, T., Küppers-Munther, B., Edsbacke, J., Andersson, T.B., Björquist, P., *et al.* (2007) Expression of Drug Metabolizing Enzymes in Hepatocyte-Like Cells Derived from Human Embryonic Stem Cells. *Biochemical Pharmacology*, **74**, 496-503. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.05.009>
- [47] 魏棒棒, 曹怿玮, 董春涛, 等. 代谢组学在不同分子亚型乳腺癌中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(5): 697-704.
- [48] Mussap, M. (2022) Special Issue on "The Application of Metabolomics in Clinical Practice: Challenges and Opportunities". *Metabolites*, **12**, Article No. 296. <https://doi.org/10.3390/metabo12040296>