

# 代谢组学技术在脑部疾病的精准应用\*

房军伟<sup>1,4</sup>, 蔡志钢<sup>3</sup>, 孙淑军<sup>5,6</sup>, 王洋<sup>1</sup>, 张永煜<sup>1,2\*\*</sup>

(1. 上海中医药大学中医方证与系统生物学研究中心 上海 201203; 2. 滇西应用技术大学傣医药学院 西双版纳 666100; 3. 上海中医药大学附属曙光医院 上海 201203; 4. 上海交通大学医学院 上海 200025; 5. 上海交通大学药学院 上海 200240; 6. 上海通微分析技术有限公司 上海 201203)

**摘要:** 代谢作为生物信息流的最下游, 承载信息传递的特殊功能, 结合上游的基因、转录、蛋白质及神经系统, 能够更好地反映大脑的工作原理以及患病机制, 揭开大脑的神秘面纱。目前已有许多关于大脑的代谢组学研究, 同时结合脑部相关疾病, 研究疾病对脑代谢的影响。本文结合精准医学, 主要综述代谢组学技术在脑部疾病的精准应用。

**关键词:** 代谢组学 脑部疾病 精准医学 生物信息流

doi: 10.11842/wst.2017.09.025 中图分类号: R33 文献标识码: A

2013年4月2日由奥巴马政府公布了美国“推进创新神经技术脑研究计划”, 简称“脑计划”, 该计划旨在探索人类大脑工作机制、绘制脑活动全图, 并最终开发出针对大脑疾病的疗法。人脑的结构和功能非常复杂, 需要从不同层次进行研究和整合。代谢处于生命活动调控的末端, 通过与上游的基因、转录及蛋白质相结合, 代谢组学的结果能够更好地反映大脑的工作原理以及患病机制。

临床上, 脑部疾病通常表现为一组症状, 并且个体差异性大。缺乏准确的表型定义使得对脑部疾病的诊断容易出现偏差。而研究表明, 脑内信号传输过程和中心碳代谢的改变在神经退行性疾病和精神类疾病发病机制中扮演了重要的角色<sup>[1]</sup>。代谢组学通过对生物系统内源性代谢物的综合分析, 可以发现与疾病相关的生物标记物, 并且代谢处于生命活动调控的末端, 代谢组学数据更易与传统手段的测定结果相联系<sup>[2]</sup>, 从而为实现脑部疾病的精确诊断提供化学标签。

精准医学主要是服务于疾病新分类的需求, 基于分子表型的疾病新分类系统的发展, 在精准医学中具有重要的作用<sup>[3]</sup>, 有助于探索新的治疗策略以及新药开发。目前, 对多数代谢产物的作用及其所在的生化代谢通路、代谢调控已有相当的认识, 当我们用代谢组学的方法测定了一大堆分子之后, 对代谢通路和网络的整体分析能够使我们站在更高的角度更加直观的去认识代谢物和脑部生物学过程的关系, 从分子层次解释脑部疾病的整体生物学行为, 驱动脑部疾病新分类系统的发展, 从而指导基于脑部疾病分型的个性化医疗。

由于脑部疾病中晚期治疗效果不佳, 脑部疾病治疗的关键是早期诊断, 早期药物干预。生物体液和脑组织中代谢变化反应了脑部疾病病理变化的结果, 并且特异代谢物变化的异常程度往往与疾病的严重程度密切相关, 机体内低分子量代谢物的动态变化规律可以表征脑部疾病的病理变化趋势, 从而在分子层次上实现对脑部疾病进行精准分级, 为脑部疾病的精准防治提供依据。

收稿日期: 2017-05-20

修回日期: 2017-08-17

\* 国家自然科学基金面上项目(NO.81373519): 基于整体代谢网络的异病同证(三焦)湿热证的证候基础及病变机制研究, 负责人: 张永煜; 上海市学位委员会【(2012)13号】: 研究生交叉学科创新人才培养平台建设项目, 负责人: 张永煜; 上海市科学技术委员会科研计划项目(13401900306): 黄芩总黄酮苷元有效组分抗肾纤维化的成药性研究, 负责人: 张永煜。

\*\* 通讯作者: 张永煜, 本刊编委, 博士, 教授, 博士生导师, 主要研究方向: 证候及药效物质基础与体内代谢。

目前已经有许多代谢组学研究从诊断、治疗和预防等多个角度对脑部疾病展开代谢分析,研究疾病对脑代谢的影响。本文结合精准医学,主要综述代谢组学技术在脑部疾病的精准应用。

## 1 肝性脑病

肝性脑病(Hepatic Encephalopathy, HE)是由肝衰竭或门-体分流引起的、以代谢紊乱为主要特征的中枢神经系统功能失调综合征,其主要临床表现是意识障碍、行为失常和昏迷<sup>[4]</sup>。由于临床研究和标准化定义的不足,HE在疾病的定义、诊断、分级和治疗上至今没有公认的标准<sup>[5]</sup>。肝脏是机体新陈代谢的中心器官,机体代谢物的变化能够很好地表征肝功能的异常以及肝脏疾病的严重程度。介于肝衰竭在HE疾病中的重要作用,疾病状态下,机体代谢物的定量描述将能实现对HE的精准刻画和疾病代谢表型的建立,从而指导HE的精确分级、精确诊断、精准治疗以及精准防治。

### 1.1 精确诊断

代谢处于机体生化反应的末端,代谢变化是机体基因和蛋白变化的终端放大。疾病状态下无需探讨复杂的生命调控过程,只通过对生命体某一时刻所有低分子量代谢物进行定性、定量分析便可以灵敏地给出疾病病理变化结果,实现对疾病的精准诊断。目前,已经有很多研究开始应用代谢组学的方法分析肝性脑病患者血清或脑组织中的代谢物谱,建立HE诊断模型,筛选疾病相关的生物标志物,用于HE疾病的精准诊断。

轻微型肝性脑病(Minimal Hepatic Encephalopathy, MHE)是HE的一个特殊类型,通常无明显HE症状及体征,需用精细智力或神经电生理检查才可见智力或神经、精神缺陷<sup>[6]</sup>。目前没有单一的测验方法或一组测验方法能精确地排除非MHE患者及诊断MHE患者<sup>[7]</sup>。Jiménez等<sup>[8]</sup>运用<sup>1</sup>H-NMR技术,以39例肝硬化且并发MHE的患者、62例肝硬化患者及69名健康人为研究对象,进行血清代谢组学研究,建立MHE诊断模型(诊断模型系数 $R^2Y$ 为0.68, $Q^2Y$ 为0.63),对是否患MHE做出准确诊断。齐素文等<sup>[9]</sup>采用NMR技术进行了类似的临床研究,并用MHE临床样本对所建立的基于代谢组学的诊断模型的有效性进行了验证。

### 1.2 精准治疗

HE疾病的精准医疗就是在分子层面,对HE特异性代谢物所涉及的生物学过程进行分析,建立代谢表型与遗传表型的关系,认识疾病发生的内在机制,从而

选择相应的治疗药物或指导HE新药的开发,开展对HE的精准治疗。

魏丹丹、孔令义等<sup>[10]</sup>以硫代乙酰胺诱导的HE模型小鼠的肝脏和脑组织样本为研究对象,采用<sup>1</sup>H-NMR技术进行代谢组学分析,进一步利用生物信息学研究,揭示HE生物学上真正有意义的代谢模式。研究表明,HE模型大鼠中,虽然在肝脏和脑组织中发生紊乱的具体代谢物种类不同,但是它们却对应相同的代谢通路,反映了肝脏和脑在HE疾病发病过程中功能和信息方面的密切联系。钟宇等<sup>[6]</sup>采用GC-TOFMS技术对29例MHE患者和50名健康人进行血清代谢组学研究,认为体内牛磺酸(Taurine, TAU)、同型半胱氨酸等的代谢失衡促进了患者认知功能障碍的发生,与记忆力及反应速度的下降密切相关。HE疾病机制的揭示为临床精确地指导MHE疾病的对因治疗提供了依据。牛磺酸是肝脏和中枢神经系统中含量最丰富的氨基酸之一,其主要在肝脏中合成,然后转运至脑发挥作用。在TAU对硫代乙酰胺诱导的HE模型小鼠的治疗性研究中发现TAU能够改善HE模型小鼠肝脏和脑组织的代谢异常,对HE具有有效的治疗作用。

### 1.3 精准防治

HE疾病的代谢组学研究表明,生物体液和脑组织中代谢物能反映脑部疾病病理变化的结果,并且代谢物变化的异常程度往往与疾病的严重程度密切相关,鉴于此,机体内低分子量代谢物的动态变化规律可以表征HE的病理变化趋势,从而在分子层次上实现对HE的精准分级,为HE疾病的精准防治提供依据。

Barba等人<sup>[11]</sup>首先通过门腔静脉吻合术诱导急性肝损伤,在此基础上将动物分为四组,分别为肝动脉结扎组(结扎6h, HE前躯和昏迷阶段),假手术组,肝动脉结扎后轻度低温治疗组(35℃, 6h)和轻度低温治疗组(35℃, 15h)。以大鼠脑组织为研究对象,应用<sup>1</sup>H-NMR技术对脑组织中的代谢物进行研究,并通过PCA和PLS-DA建立分类模型,寻找可用于肝性脑病分级、特异性的生物标志物。表明代谢组学方法可以用于评估肝性脑病的严重程度,从而可以用于肝性脑病的准确分级。

## 2 老年痴呆

老年痴呆(Senile Dementia, SD)是以记忆力减退、认知功能障碍和精神行为异常为主要特征的神经系统退行性疾病,并日益成为全球严重的公共卫生问题。

由于药物大都在SD疾病晚期进行干预,临床上,美国FDA批准的药物并没有对SD提供有效的治疗,而越来越多的证据表明,SD是以代谢异常为基础的疾病<sup>[12]</sup>,因此,基于代谢组学的SD疾病的研究将助力于对SD发病的分子机制的认识,精准把握SD疾病发生、发展动态病理变化过程,通过获取SD生物学替代指标可以实现对SD早期防治和精准诊断、治疗。

### 2.1 精确诊断

阿尔兹海默病(Alzheimer's Disease,AD)是SD最常见的原因之一,占痴呆发生率的50%~70%。AD是一种以进行性认知功能障碍为主要特征的神经退行性疾病<sup>[13]</sup>。AD的最终确诊是在AD患者死后通过诸如Gallyas-Braak等染色方法对多个脑部区域老年斑和神经纤维缠结的明确检测实现的。因此,能够将脑部特定区域的代谢物变化与发生于AD的确切的病理改变相联系是非常有用的<sup>[14]</sup>。

Yu Cui等<sup>[15]</sup>以46例AD患者和36名健康人为研究对象,应用UPLC-QTOFMS技术对研究对象的尿液和血液样本进行代谢组学研究,并用UPLC-MS方法对潜在的代谢生物标志物进行定量分析,通过受试者工作特征曲线(Receiver Operator Characteristic, ROC)研究代谢物对疾病的识别能力。通过纳入新的临床样本,进一步对5个差异代谢物的诊断作用进行验证。结果表明,血液软脂酸、LysoPC(18:2)以及尿液5-L-谷氨酰甘氨酸被认为是最理想的AD疾病诊断代谢标志物。

### 2.2 精准治疗

AD典型的病理改变是tau蛋白的双股螺旋形细丝形成的神经纤维缠结(Neuro Fibrillary Tangles, NFTs)和β淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)沉积形成的老年斑。AD的发病机制至今仍未揭示,引人注目的数据表明Aβ水平的增高是多条细胞通路影响的结果,因此,对多种细胞网络变化的研究是必要的,以增进对早期疾病发病机制的理解和新的药物治疗靶点的发现<sup>[16]</sup>,从而开展精准的治疗。

Rima Kaddurah-Daouk等<sup>[17]</sup>利用基于液相色谱电化学阵列(Liquid Chromatography Electrochemical Array, LCECA)技术的靶向代谢组学平台,对15例AD患者和15例年龄性别相匹配的正常人死后脑室脑脊液进行研究,结果显示,去甲肾上腺素、蛋氨酸、α-生育酚、3-甲氧酪胺和嘌呤通路中代谢物水平的降低,5-羟色胺水平的升高与神经纤维缠结和β淀粉样蛋白沉积有关。基于相同的代谢组学研究平台,Rima Kaddurah-

Daouk等<sup>[18]</sup>对AD开展了另外一项代谢组学研究,以40例AD患者,36例MCI患者和38名健康人为研究对象,分析表明,AD与色氨酸、络氨酸和蛋氨酸以及嘌呤代谢通路的紊乱有关。研究还进一步构建了联系代谢标记物、临床标记物和简易精神状态检查表(Minimum Mental State Examination,MMSE)得分的偏相关网络,这表明深层次的生化改变与Ab42和Tau蛋白的异常代谢有关。对代谢网络与已知疾病病理标志物关系的研究,将超越目前有限的关于AD的假说和靶点,更加深入的了解疾病机制,从而有可能由此产生新的可用于AD疾病诊断、疾病风险预测以及疾病分型的候选生物标志物,并为AD疾病治疗提供新的靶点,有利于开展对AD的精准治疗。

### 2.3 精准防治

由于SD的中晚期治疗效果不佳,SD治疗的关键是早期诊断和早期药物干预。Christian Czech等<sup>[19]</sup>根据MMSE得分对纳入临床研究的79例AD患者进行分级(轻中度AD:MMSE>22;重度AD:MMSE 14-22),应用基于GC-MS和LC-MS/MS技术的代谢组学平台,对AD患者和51个正常人的CSF样品进行代谢谱分析。结果显示皮质醇水平与AD疾病进程有关,在重度AD患者中可检测到其升高。升高的半胱氨酸和降低的尿苷水平对轻度AD患者(MMSE>22)来说则是最好的检测指标,其灵敏度和特异性均高于75%。此外,除了半胱氨酸和尿苷之外,联合包括皮质醇在内的3到5个代谢物,可使检测的灵敏度和特异性达到80%以上。

在准确认识SD发病过程的基础上,对SD进行动态的研究,把握SD发生、发展的分子机制,是实现SD精准防治的关键。有研究表明,AD相关的病理改变可追溯到老年痴呆临床症状发生前数年甚至是数十年<sup>[20]</sup>。介于正常与非常轻微的AD之间的一种过渡阶段的认知状态,正在成为痴呆早期诊断和防治研究中最活跃的领域,也是进行预防性干预的最佳阶段,这个阶段的认知障碍被称为轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)<sup>[21]</sup>,MCI被认为是介于正常认知功能和AD之间的中间状态<sup>[22]</sup>。Stewart F. Graham等<sup>[23]</sup>利用高分辨质谱法(High Resolution Mass Spectrometry, HRMS),以16例MCI患者,19例被诊断为MCI后发展成为AD的患者以及37名年龄相匹配的健康人为研究对象,进行血浆代谢组学研究。研究表明,基于HRMS技术的非靶标代谢组学研究可以识别人体血液中的病

理改变,并且,与传统的临床诊断相比,研究所建立的高预测模型,能够提前两年对MCI患者来自AD的风险进行预测。

### 3 精神类疾病

机体代谢物的范围并不限于代谢途径中酶的底物或产物,它们充当结构单元、信号分子、调控因子等诸多角色,在生命活动中以代谢网络的形式相互作用,参与生命活动的各个过程<sup>[24,1]</sup>。精神类疾病的发生与神经递质、磷脂、固醇等代谢紊乱及线粒体功能异常有关,任何一条代谢途径的紊乱都可能导致中枢神经系统疾病的发生。如今,代谢组学几乎可以研究全部代谢物的关键性通路,这使得人们能详细地分析代谢物及其代谢途径对精神类疾病的影响,从而在精神类疾病的诊断、治疗及预防等方面彰显巨大的潜力。迄今,代谢组学在精神障碍中的研究主要集中在抑郁症、精神分裂症和双向情感障碍这3种疾病。

#### 3.1 抑郁症

抑郁症(Depression)即忧郁障碍,是一种常见的以反复发作而持久的心境低落并伴随躯体症状为主要临床特征的情绪精神障碍<sup>[25]</sup>。抑郁症发病机制可能涉及神经、内分泌免疫等多个系统功能的改变,目前尚无可用于抑郁症临床诊断以及可以用于预测抗抑郁药物有效性的生物学标志物。而基于全谱扫描与模式识别方法相结合的代谢组学平台已经应用于抑郁症代谢表型的研究,以此为基础建立抑郁症诊断模型,实现对抑郁症的精确诊断<sup>[26]</sup>。Yuan Ji等<sup>[27]</sup>以20例对依他普仑(一种SSRIs)有效的MDD患者和20例对依他普仑无效的患者为研究对象,利用GC-MS对患者血浆样本进行研究。研究发现,SSRIs敏感型与非敏感型病人甘氨酸的代谢存在差异,血浆中甘氨酸含量与治疗效果成显著负相关,并通过进一步实验表明,表达甘氨酸脱氢酶的基因多态性与SSRI的疗效有关,实验结果为MDD的个体化治疗提供了依据。

#### 3.2 精神分裂症

精神分裂症(Schizophrenia, SZ)是一种常见的慢性精神疾病,确切发病机制迄今不明。以往认为,该病可能与中枢神经系统的结构和功能紊乱有关。目前有研究表明,SZ患者出现以胰岛素抵抗为核心的代谢综合征的比例显著高于普通人群,提示SZ可能不仅仅是中枢神经系统的疾病,更可能是一种与代谢相关的全身系统性疾病<sup>[28,29]</sup>。基于代谢组学平台建立的SZ准确

的分子表型从而使在分子层次实现对SZ的精准诊断成为可能<sup>[30,31]</sup>。Kaddurah-Daouk等<sup>[32]</sup>采用特定的脂质代谢平台,通过7种脂质等级测定了服用利培酮、奥氮平和阿立哌唑治疗前后的精神分裂症患者体内300多种极性和非极性脂质代谢分子的变化。研究结果表明,虽然不同的抗精神病药可能出现一些相同的疗效如改善,但他们在体内的代谢途径和代谢效应是不同的,研究结果很好地解释为何抗SZ类药物常常具有不同的不良反应。

#### 3.3 双向情感障碍

双向情感障碍抑郁发作(简称双向抑郁 Bipolar Disorder, BD)是常见的精神障碍之一,在人群中的发病率约为3.5%,以反复发作的抑郁与情绪高涨为主要特征<sup>[33]</sup>。近年来的研究显示,精神疾病患者的代谢障碍问题日益明显<sup>[34]</sup>,McIntyre等<sup>[35]</sup>的一项国际性研究发现,BD患者有很高的代谢障碍发生率,有研究表明,BD患者代谢障碍的患病率约为8%,而亚洲人群更高<sup>[36]</sup>;流行病学研究结果提示双向障碍患者的糖尿病患病率是普通人群的3~5倍<sup>[37]</sup>,过早死亡的BD患者可能与患者的代谢障碍有关<sup>[38]</sup>。目前,对BD进行的代谢组学研究,有助于揭开BD发病机制并获取BD诊断的标志物。Emanuel Schwarz等<sup>[39]</sup>研究发现,与健康者相比,SZ患者和BD患者的血液和脑实质中的游离脂肪酸和卵磷脂浓度存在显著的变化,这提示脂质异常可能是双向情感障碍的内在特性,而这种特性可能同时表现在中枢神经系统 and 外周组织。Lan等<sup>[40]</sup>通过<sup>1</sup>H-NMR方法对有BD病史患者的尸检脑组织(背外侧前额叶皮质)代谢谱进行分析,并利用BD动物模型进行验证。研究发现,尸检脑组织中谷氨酸和葡萄糖水平显著升高。而用药后,BD动物模型脑组织中谷氨酸/谷氨酰胺的比率下降,GABA水平升高,以此推测兴奋性和抑制性神经递质的平衡失调可能是BD的發生的主要机制。

### 4 展望

代谢组学在脑部疾病的诊断、分型和生物标志物发现方面已经有广泛的应用。然而,特定的细胞或组织具有不同的代谢特征,通过均一的样本或提取物中进行的代谢分析对疾病分型和进行生物标记物研究显得相对简单。随着代谢组学技术的不断更新,尤其是代谢物成像技术的发展,使得追踪受刺激后组织中代

谢物的分布的改变成为可能,并将显著提高代谢组学

在脑部疾病精准应用的水平。

## 参考文献

- Ivanisevic J, Siuzdak G. The Role of Metabolomics in Brain Metabolism Research. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2015, 10(3): 391-395.
- 黄青, 阿基业, 周国华. 基于药物代谢组学的个体化医疗研究进展. *药科学报*, 2014, 49(11): 1491-1497.
- 何明燕, 夏景林, 王向东. 精准医学研究进展. *世界临床药物*, 2015, 36(6): 418-422.
- American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*, 2014, 61(3): 642.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatol*, 2014, 60(2): 715-735.
- 钟宇, 姚春, 姚凡, 等. 29例轻微型肝性脑病患者血清中特异性代谢物. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(34): 5452-5457.
- Lauridsen M M, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. A comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis*, 2011, 26(2): 135-139.
- Jiménez B, Montoliu C, MacIntyre D A, et al. Serum metabolic signature of minimal hepatic encephalopathy by <sup>1</sup>H-nuclear magnetic resonance. *J Proteome Res*, 2010, 9(10): 5180-5187.
- 齐素文, 戴勇, 欧阳昕, 等. 轻微肝性脑病患者血清中代谢物组的研究. *第三军医大学学报*, 2011, 33(23): 2503-2507.
- Wei D D, Wang J S, Li M H, et al. A pilot study of the onset of hepatic encephalopathy (OHE) in mice induced by thioacetamide and the protective effect of taurine by holistic metabolic characterization. *Metabol*, 2015, 11(3): 559-570.
- Barba I, Chatauret N, García-Dorado D, et al. A <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance-based metabolomic approach for grading hepatic encephalopathy and monitoring the effects of therapeutic hypothermia in rats. *Liver Int*, 2008, 28(8): 1141-1148.
- 杨裕华, 王际莘, 鲁燕. 糖脂代谢对老年痴呆影响的研究进展. *广东医学*, 2012, 33(18): 2849-2853.
- Avrahami L, Eldar-Finkelman H. GSK-3 and lysosomes meet in Alzheimer's disease. *Commun Integr Biol*, 2013, 6(5): e25179.
- Inoue K, Tsutsui H, Akatsu H, et al. Metabolic profiling of Alzheimer's disease brains. *Sci Rep*, 2013, 3: 1-9.
- Cui Y, Liu X Q, Wang M Q, et al. Lysophosphatidylcholine and Amide as Metabolites for Detecting Alzheimer Disease Using Ultrahigh-Performance Liquid Chromatography-Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry-Based Metabonomics. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73(10): 954-963.
- Trushina E, Dutta T, Persson X T, et al. Identification of altered metabolic pathways in plasma and CSF in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using metabolomics. *PLoS one*, 2013, 8(5): e63644.
- Kaddurah-Daouk R, Rozen S, Matson W, et al. Metabolomic changes in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 309-317.
- Kaddurah-Daouk R, Zhu H, Sharma S, et al. Alterations in metabolic pathways and networks in Alzheimer's disease. *Transl psychiatry*, 2013, 3(4): e244.
- Czech C, Berndt P, Busch K, et al. Metabolite profiling of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31501.
- Bateman R J, Xiong C, Benzinger T S, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 795-804.
- 孟文超, 王纯莹. 老年痴呆研究进展. *军医进修学院学报*, 2008, 29(5): 445-446.
- Parcha U Z, Qadri I, Hayat K, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease and potential future directions. *J Aging Neurodegener*, 2013, 1: 125-129.
- Graham S F, Chevallier O P, Elliott C T, et al. Untargeted Metabolomic Analysis of Human Plasma Indicates Differentially Affected Polyamine and L-Arginine Metabolism in Mild Cognitive Impairment Subjects Converting to Alzheimer's Disease. *PLoS one*, 2015, 10(3): e0119452.
- 张永煜, 张玮, 杨永清. 系统生物学在中医药研究中的应用. 北京: 科学出版社, 2014: 39-50.
- Hill R J, Chopra P, Richardi T. Rethinking the psychogenic model of complex regional pain syndrome: somatoform disorders and complex regional pain syndrome. *J Anesth Pain Med*, 2012, 2(2): 54.
- Zheng P, Gao H C, Li Q, et al. Plasma metabolomics as a novel diagnostic approach for major depressive disorder. *J Proteome Res*, 2012, 11(3): 1741-1748.
- Ji Y, Hebring S, Zhu H, et al. Glycine and a Glycine Dehydrogenase (GLDC) SNP as Citalopram/Escitalopram Response Biomarkers in Depression: Pharmacometabolomics-Informed Pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(1): 97-104.
- Lee N Y, Kim S H, Jung D C, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia receiving a monotherapy with aripiprazole, olanzapine or risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(5): 1273-1278.
- McEvoy J P, Meyer J M, Goff D C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from

- NHANES III. *Schizophr Res*, 2005, 80(1): 19–32.
- 30 Holmes E, Tsang T M, Huang J T, *et al.* Metabolic profiling of CSF: evidence that early intervention may impact on disease progression and outcome in schizophrenia. *PLoS Med*, 2006, 3(8): e327.
- 31 He Y, Yu Z, Giegling I, *et al.* Schizophrenia shows a unique metabolomics signature in plasma. *Transl Psychiatry*, 2012, 2(8): e149.
- 32 Kaddurah D R, Mc E J, Baillie R A, *et al.* Metabolomic mapping of atypical antipsychotic effects in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2007, 12(10): 934–945.
- 33 Kessler R C, Berglund P, Demler O, *et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen psychiatry*, 2005, 62(6): 593–602.
- 34 邢梦娟, 洪武, 黄佳, 等. 双相情感障碍躁狂相患者糖脂代谢相关因素分析. *上海交通大学学报(医学版)*, 2015, 35(10): 1474–1478.
- 35 McIntyre R S, Danilewitz M, Liauw S S, *et al.* Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord*, 2010, 126(3): 366–387.
- 36 Musselman D L, Betan E, Larsen H, *et al.* Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(3): 317–329.
- 37 McIntyre R S, Konarski J Z, Misener V L, *et al.* Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry*, 2005, 17(2): 83–93.
- 38 Ösby U, Brandt L, Correia N, *et al.* Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen psychiatry*, 2001, 58(9): 844–850.
- 39 Schwarz E, Prabakaran S, Whitfield P, *et al.* High throughput lipidomic profiling of schizophrenia and bipolar disorder brain tissue reveals alterations of free fatty acids, phosphatidylcholines, and ceramides. *J Proteome Res*, 2008, 7(10): 4266–4277.
- 40 Lan M J, McLoughlin G A, Griffin J L, *et al.* Metabonomic analysis identifies molecular changes associated with the pathophysiology and drug treatment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(3): 269–279.

### Precision Application of Metabolomics Technology in Brain Diseases

Fang Junwei<sup>1,4</sup>, Cai Zhigang<sup>3</sup>, Sun Shujun<sup>5,6</sup>, Wang Yang<sup>1</sup>, Zhang Yongyu<sup>1,2</sup>

(1.Center for Traditional Chinese Medicine and Systems Biology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. School of Traditional Dai Medicine, West Yunnan University of Applied Sciences, Sipsongpanna 666100, China; 3. Shuguang hospital of Shanghai, Shanghai 201203, China; 4. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 5. Shanghai Jiao Tong University School of Pharmacy, Shanghai 200240, China; 6. Unimicro (shanghai) Technologies Co., Ltd., Shanghai 201203, China)

**Abstract:** As the most downstream of biology information current, metabolism has the special function of information delivery. Work principle and disease mechanism of brain can be better reflected based on the combination of metabolism and gene, transcription, protein and nervous system. At present, there are many reports regarding metabolomics research in the brain to explore the diseases' effect on brain metabolism. Combined with precision medicine, precision application of metabolomics technology in brain diseases was reviewed in this paper.

**Keywords:** Metabolomics, brain diseases, precision medicine, biology information current

(责任编辑:韩馥蔓,责任译审:王 晶)