

实验室医学：组学与代谢组学的临床应用

秦英智

作者单位：300170 天津，天津市第三中心医院重症医学科

通信作者：秦英智，Email：yzh9161@sina.com

DOI：10.3969/j.issn.1674-7151.2024.03.001

【摘要】 组学是生物医学研究的热门领域，很多证据表明，组学翻译程序和整体分析方法能丰富实验室诊断并最终改善患者的临床结局。代谢组学以生命体代谢物为研究对象，主要研究相对分子质量较小的分子，这些分子可以是内源性代谢物，也可以是外源性代谢物，能反映环境因素，如饮食、微生物和药物。靶向组学是临床筛查、疾病诊断、预后预测以及常规临床检测的实用工具，非靶向代谢组学是数据驱动和假设生成的方法，涉及尽可能多的代谢物综合分析。将生物标志物应用于危重患者的诊断、监测、实施精准医学治疗以及个体化临床干预中，可改善预后。代谢组学的发展可进一步辅助临床各学科的医疗保健工作。

【关键词】 组学； 代谢组学； 靶向代谢组学

Laboratory medicine: clinical applications of omics and metabolomics

Qin Yingzhi. Department of Critical Care Medicine, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Qin Yingzhi, Email: yzh9161@sina.com

【Abstract】 Omics is a broad and popular area in biomedical research. There is considerable evidence demonstrating that translation procedures and holistic analysis methods in omics could enrich laboratory diagnostics and improve clinical outcomes. Metabolomics involves the study of metabolites in living organisms, primarily focusing on molecules with low molecular weight. These molecules could be either endogenous metabolites or exogenous, and could reflect environmental factors such as diet, microbial activity and medication. Targeted metabolomics is a valuable tool employed in clinical screening, diagnosis, prognosis and routine clinical assessments. Non-targeted metabolomics is a data-driven, hypothesis-generating approach that involves the comprehensive analysis of a wide array of metabolites. The application of biomarkers in diagnosis, monitoring and implementation of precision medicine and individualized clinical interventions for critically ill patients could improve prognosis. The advancement of metabolomics has potential to enhance medical treatment and healthcare across various clinical disciplines.

【Key words】 Omics; Metabolomics; Targeted metabolomics

近年来，检验医学的组织和方法都经历了深刻的演变^[1]。从组织角度，形成具有自动化和整合检验医学各分支的实验室网络^[2]；从方法角度，高通量技术启动一种系统方法研究核酸、蛋白质和中间代谢物，减少生物学各分支间的壁垒，将大数据获得的所有信息传递到系统生物学相关的生命科学新视角。在这种背景下，组学是从实验室医学到临床医学的主要驱动力，不限制其他许多组学在实验室医学和转化医学中开辟了新的研究方向（如转录组学、微组学、表观基因组学、相互作用组学等）。本文重点讨论代谢组学。

1 检验医学：组学与亚组学^[2-6]

组学(omics)是一门交叉学科，综合生物学、统计学和计算机科学等多学科知识。生物学中组学检测大量具有生化共性的分析物，对复杂的生物样本进行全面分析和量化，以捕获超越单一模式，是

组学研究的基本特征。应该指出，组学是一种模糊概念，通常对生物样本中的生化子域(subdomain)进行全面描述。组学作为研究学科包括基因组学、蛋白质组学、代谢组学、脂质组学、转录组学、糖组学和呼吸组学等。随着组学研究的不断深入，通过对不同组学高通量测序并对数据进行整合研究，可以全面和系统地了解基础研究、临床诊断和药物研发等领域多种物质间的相互关系，为网络生物学和系统生物学研究提供重要的技术手段。

目前组学方法一直应用于生物医学研究领域，有很多证据表明，组学翻译程序和整体分析方法能丰富实验室诊断，并最终改善患者临床结局，这是医学的目标。整体组学概念可看作是遗传学与环境之间的联系，体现对健康和疾病系统生物学理解。一个“整体图像观”比来自子系统的单个图像提供更多的信息，因此，在诊断方面具有清晰区分生理和病理改变

的能力。不同组学有不同的研究范围:① 基因/转录组学测定核苷酸排列,4 种核苷酸组成基因组的结构、功能、进化、定位、编辑以及对生物体的影响;② 蛋白质组学测定氨基酸排列、20 种氨基酸组成以及特定状态下整蛋白水平存在的状态和活动规律,从分子水平分析蛋白质的表达、修饰、功能等;③ 代谢组学检测核苷酸、氨基酸、糖、有机酸、脂类等。

各种医学诊断平台进行一次运行分析能检测到来自不同物质类别的大量分析物。新生儿先天性代谢错误筛查称为代谢组学。在某些情况下亚组学(sub-omics)也被应用于临床研究,如测定血液中胆汁酸的多参数定量作为脂质组学的一个组成部分;而脂质组学通常被认为是代谢组学的子集(subset),研究在有机溶剂中具有良好溶解度的所有小分子。从临床诊断的角度,亚组学描述的不一定是目标导向;即可以假设测定来自不同生物化学信息可以跨越疾病预测边界或干预,称为多组学^[5]。

2 代谢组学

代谢组学(metabonomics)是继基因组学和蛋白质组学发展起来的新兴组学技术,是系统生物学的重要组成部分。

2.1 代谢组学的概念^[5-12] 代谢组学是一门学科,以生命体代谢物为研究对象,主要研究小相对分子质量($< 1\ 000$)分子,同时识别标本中多个小相对分子质量分子。这些分子可以是内源性代谢物,也可以是外源性代谢物,能反映环境因素,如饮食、微生物和药物。主要代谢物涉及能量代谢(作为燃料)、维持细胞结构(作为结构组件)和代谢信号转导,代谢组学在研究细胞功能维持以及细胞分化、生长和死亡中均有重要作用。这些代谢物具有化学多样性(如挥发性、极性)且生物样品的浓度范围宽泛,导致该学科分为几个子类别,如脂质组学、挥发组学(volatolomics)、类固醇组学、微生物组学和代谢组学。除了内源性化合物外,代谢组学也能检测外源性化合物,这使其成为临床毒理学研究的理想技术。代谢组学预期最大获益是允许对患者健康进行整体监测,并能做到以患者为中心或个性化医疗模式。

2.2 代谢组学的分析方法^[1,6-7] 组学分析方法为靶向分析(确定特异性的目标)或非靶向分析(在无需识别目标下测定标本)。

2.2.1 靶向代谢组学 靶向代谢组学包括选定一组化学特征和生物化学代谢物,代谢物涉及单个或多个代谢途径,与特定的病理临床状况有关。

2.2.2 非靶向代谢组学 非靶向代谢组学是数据驱动和假设生成的方法,涉及尽可能多的代谢物综合分析,主要目的是识别新的生物标志物,进行后续的靶向临床应用或与疾病相关的研究。经过复查和验证,该方法可能具有以下价值:① 预测价值:用于风险预测;② 诊断价值:在疾病早期识别疾病的发生发展;③ 预后评估价值:可评估疾病进展和预后。

2.2.3 多组学分析(multi-omics) Jehan 等^[5]研究表明,早产儿是在多生物系统中表现的疾病。了解早产儿早期生物学前因是开发新诊断测试和治疗干预的重要环节,如对血浆样品进行靶向蛋白测定和非靶向无细胞核糖核酸谱分析以及检测尿液样本代谢物。正常妊娠期间生物学变化涉及生物过程复杂的相互作用,鉴于这种异质性该研究构建多组学模型(转录组学、代谢组学和蛋白质组学)以及综合模型,以期提高早产儿预测的准确性。因此,多组学是探究生物系统中多种物质间相互作用的常用方法。

2021 年,国际临床化学和检验医学联合会(International Federation for Clinical Chemistry, IFCC)检验医学研究工作组(Task Force on Outcome Studies in Laboratory Medicine, TF-OSLM)成立,以评价检验医学对临床作用的定向研究。目标如下:① 监测代谢组学领域的新趋势;② 提供代谢组学在临床诊断和预后中的定期更新;③ 评估临床实验室常规实施代谢组学的方法和可用性。进一步规范检验医学组学发展,有临床研究报道,代谢组学已可用于生物标志物诊断与监测,以及精准医学和监测治疗效果。

2.3 代谢组学测定技术^[13-15] 靶向分析方法是一种对特定途径、生物标志物或代谢物类别进行监测时使用的方法。靶向代谢组学最常用液质联用技术(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS),使用率达到 86%。与其他技术相比,LC-MS 具有更高的敏感度和选择性,特别是在多反应监测模式下使用三重四极杆 MS 也称串联质谱,而气质联用(gas chromatography-MS, GC-MS)、免疫测定和超高效液相色谱(ultra-high performance liquid chromatography, UHPLC)技术较少用于靶向测试。

非靶向分析方法常用于探索目的,如确定新的生物标志物,考察代谢途径的变化或筛选临床毒理学中存在的外源化合物。LC-MS 也是常用的非靶向分析技术,使用率为 64%,其次是核磁共振波谱仪(nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR),使用率为 24%,以及 GC-MS(使用率为 21%)。尽管 LC-MS

比其他技术更敏感,且能提供更多代谢物覆盖范围,但 NMR 分析具有非破坏性的独特优势,几乎不需要分离即可提供量化的结果(适用于非靶向分析)。与其他两种技术相比,GC-MS 具有明显优势,如对挥发性和半挥发性低相对分子质量化合物的高敏感度,同时可提供高色谱分辨率,使其成为应用挥发组学的最佳技术。有学者报道了 LC-MS/GC-MS/NMR ($n=7$)、LC-MS/NMR ($n=6$) 和 LC-MS/GC-MS ($n=6$) 技术组合使用,能够大幅增加对代谢物的覆盖率。

3 代谢组学的应用^[3,14,16-17]

代谢组学用于疾病的临床诊断主要在两个领域:①用于生物标志物的发现,即鉴定分析转化为诊断标志物(如传统实验室技术的目标分析);②用于复杂的高维特征诊断样本,诊断分类的识别和人工智能可借助光谱技术与生物数学方法。代谢组学最普遍是用于代谢性疾病(主要为非传染性疾病)的诊断、预后预测或常规临床检测。目前代谢组学主要应用于健康与营养评估和疾病预防风险分层。

3.1 代谢性疾病 临床代谢组学多用于代谢性疾病和内分泌失调的临床诊断和预后预测,如糖尿病(diabetes mellitus, DM)及并发症,可通过 LC-MS/MS 检测多种类固醇激素,有助于全面了解复杂的肾脏疾病,代谢组学在管理上述疾病中发挥关键作用。

3.2 新生儿先天性代谢错误(inborn errors of metabolism, IEM) 在过去几十年里,新生儿筛查项目已使用靶向代谢组学筛查各种 IEM,如氨基酸病、有机酸血症、脂肪酸氧化障碍、尿素循环障碍等,尽管该方法依赖于有限数量代谢物的量化。代谢组学为诊断已知疾病和发现未被识别的疾病提供有效工具。

3.3 恶性肿瘤 通过为与癌症风险和进展相关的代谢特征提供有价值的指标,代谢组学已成为诊断肿瘤疾病及预后预测有前途的参数。与常规分子诊断等其他分析技术相比,代谢组学的优势在于能够更全面地了解癌症的复杂性和异质性。

3.4 心脏代谢疾病 心脏代谢疾病是指合并动脉粥样硬化心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)和 DM 与胰岛素抵抗以及血脂异常代谢相关的心脏疾病,也是世界范围内致死和致残的主要原因。心脏生物标志物的研发和应用于常见心脏疾病(包括心肌梗死和心力衰竭)的诊断和预测,早期诊断急性心肌梗死对确保启动有效的循证管理和血运重建至关重要。因此,通过个性化的风险识别和量身定制的治疗方案来预防疾病是非常

重要的。代谢组学最终将对临床心脏代谢风险评估和管理提供有价值的指标。当代代谢组学已用于心脏代谢疾病的诊断、检测或预后评估。

3.5 脓毒症 代谢组学在脓毒症的诊断和治疗中越来越受到关注。降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种炎症标志物,临床研究显示 PCT 可用于区分细菌感染和病毒感染,减少不必要的抗菌药物使用。代谢组学对管理新型冠状病毒感染患者发挥了主导作用。如果没有实验室在整个大流行期间提供的客观患者数据,很可能导致发病率和病死率上升。

3.6 外源性代谢物检测 临床毒理学通常可对外源性物质(如药物、毒物、金属、环境毒素和其他化学制剂)进行直接检测和(或)定量。然而,对于内源性代谢物,由于其不同的物理化学性质,具有血液循环浓度较低、代谢和(或)检测窗口时间短、消除快的特点,因此,应用组学研究具有临床价值。在由药物清除或摄入(如新的精神活性物质)造成的犯罪活动背景以及成瘾学研究中,代谢组学检测在以下方面是潜在的替代方法:①疾病诊断以及了解最近药物消费;②监测药物消费、戒断或复发,从而预测治疗的有效性。除作为鉴定生物标志物外,其他代谢组学研究可评估急性或慢性中毒机制,以及在患者死后可能有助于死亡调查。代谢组学已成为毒理学中确认异种生物暴露效应和(或)毒性的有力补充工具。

4 实验室医学诊断和治疗^[4,18-20]

临床实验室提供新的诊断和治疗途径主要基于处方、分析和诊断的关键适当性。

4.1 处方适当性 实验室检测结果可为临床医生制定正确的诊疗方案提供参考。临床医生和检验学专业人员的互动主要基于检测项目的选择和排序适当性以及实验室检测结果数据的解释。选择最佳的检测指标建立个性化和精准医疗诊断,有助于实验室为患者提供最新调查。临床医生和实验室专业人员必须密切合作,在互联网世界和移动医疗世界中单个医院间的狭窄边界将不再存在,任何数据都可以在全球范围内被共享和讨论。实验室专业人员与临床医生的互动将贯穿整个诊疗过程。

4.2 分析适当性 分析适当性是临床实验室医学的基本组成部分。临床医生与实验室专业人员共同决定新的判断值,并输入机器学习系统。如果临床医生需要更多地了解检验医学,实验室专业人员就必须更好地理解临床思维方式。此外,组学的出现

将极大地改变解读数据的方式,实施从单一数字解读到模式或图像解读的转变。另一方面,由于个性化医疗的出现,绝对参考值将失去相关性,应发展个性化参考值以反映单个患者的临床病史。这些变化只能通过临床医生和实验室专业人员的密切互动来实现。分析适当性是寻求更好技术和基于科学证据的新的诊断试验;这条路径使研究人员能够更好地利用财政资源,根据患者疗效、专业知识和流行病学特征进行分析和判断。

4.3 诊断适当性 诊断适当性不仅必须限制成本,而且要选择具有技术创新且基于循证医学的新一代生物标志物实验室检测,还应具有患者最佳诊断-治疗路径的伦理价值。只有治疗医师和检验医学专业人员之间持续互动,检验医学组学方法才可获得生物标志物诊断-治疗的预期结果。如果以患者个性化和(或)精准医疗为导向制定治疗策略,从整体角度就不能忽视诊断试验要求的适当性。据此,检验学专家的参与是不可或缺的。

诊断适当性源于指南,应确定针对特定病理类型患者的适当治疗,而不是将“适当”误解为在管理患者健康方面仅通过限制临床医生和实验室专家来减少财务成本和医疗处方。最后,诊断适当性的最佳指标是通过创新和技术改善患者健康状况。临床实验室检测提供了医疗行为中约 90% 的客观数据,并影响了 60%~70% 的临床治疗决策。

5 结语

代谢组学已证明是临床疾病筛查和诊断的有用工具。靶向组学发现生物标志物可在诊断、监测、实施精准医学、个体化临床干预中发挥作用,从而改善患者预后。随着大数据产生非靶向代谢组学、机器学习和人工智能应用,代谢组学在代谢性疾病、IEM、脓毒症、肿瘤、毒理学/药理学和神经退行性疾病等方面显示独特优势。未来代谢组学可能会成为多种疾病评估患者病情的常规检测方法,真正体现了代谢组学对患者检测、医疗保健和公共卫生的直接有益影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 MANNELLO F, PLEBANI M. Current issues, challenges, and future perspectives in clinical laboratory medicine [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (3): 634. DOI: 10.3390/jcm11030634.
- 2 GRUSON D, HELLEPUTTE T, ROUSSEAU P, et al. Data science, artificial intelligence, and machine learning: opportunities for laboratory medicine and the value of positive regulation [J]. *Clin Biochem*, 2019, 69: 1-7. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.04.013.

- 3 GREAVES R F, BERNARDINI S, FERRARI M, et al. Key questions about the future of laboratory medicine in the next decade of the 21st century: a report from the IFCC-Emerging Technologies Division [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 570-589. DOI: 10.1016/j.cca.2019.05.021.
- 4 BEASTALL G H. Adding value to laboratory medicine: a professional responsibility [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51 (1): 221-227. DOI: 10.1515/cclm-2012-0630.
- 5 JEHAN F, SAZAWAL S, BAQUI A H, et al. Multiomics characterization of preterm birth in low- and middle-income countries [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (12): e2029655. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29655.
- 6 VOGESER M, BENDT A K. From research cohorts to the patient: a role for "omics" in diagnostics and laboratory medicine? [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 61 (6): 974-980. DOI: 10.1515/cclm-2022-1147.
- 7 ODOM J D, SUTTON V R. Metabolomics in clinical practice: improving diagnosis and informing management [J]. *Clin Chem*, 2021, 67 (12): 1606-1617. DOI: 10.1093/clinchem/hvab184.
- 8 WISHART D S. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15 (7): 473-484. DOI: 10.1038/nrd.2016.32.
- 9 WISHART D S. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99 (4): 1819-1875. DOI: 10.1152/physrev.00035.2018.
- 10 QIU S, CAI Y, YAO H, et al. Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 132. DOI: 10.1038/s41392-023-01399-3.
- 11 EVERETT J R. Pharmacometabolomics in humans: a new tool for personalized medicine [J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16 (7): 737-754. DOI: 10.2217/pgs.15.20.
- 12 DASTMALCHI F, DELEYROLLE L P, KARACHI A, et al. Metabolomics monitoring of treatment response to brain tumor immunotherapy [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 691246. DOI: 10.3389/fonc.2021.691246.
- 13 WISHART D S. Quantitative metabolomics using NMR [J]. *Trends Anal Chem*, 2008, 27: 228-237. DOI: 10.1016/j.trac.2007.12.001.
- 14 FUX E, LENSKI M, BENDT A K, et al. A global perspective on the status of clinical metabolomics in laboratory medicine: a survey by the IFCC metabolomics working group [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2024, 62 (10): 1950-1961. DOI: 10.1515/cclm-2024-0550.
- 15 LI C, CHU S, TAN S, et al. Towards higher sensitivity of mass spectrometry: a perspective from the mass analyzers [J]. *Front Chem*, 2021, 9: 813359. DOI: 10.3389/fchem.2021.813359.
- 16 OLVER P, BOHN M K, ADELI K. Central role of laboratory medicine in public health and patient care [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022, 61 (4): 666-673. DOI: 10.1515/cclm-2022-1075.
- 17 HALLWORTH M J, EPNER P L, EBERT C, et al. Current evidence and future perspectives on the effective practice of patient-centered laboratory medicine [J]. *Clin Chem*, 2015, 61 (4): 589-599. DOI: 10.1373/clinchem.2014.232629.
- 18 PLEBANI M. Laboratory medicine: value for patients is the goal [J]. *Clin Chem*, 2007, 53 (10): 1873-1874. DOI: 10.1373/clinchem.2007.090563.
- 19 PRICE C P, JOHN A S, CHRISTENSON R, et al. Leveraging the real value of laboratory medicine with the value proposition [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 462: 183-186. DOI: 10.1016/j.cca.2016.09.006.
- 20 HALLWORTH M J. The "70% claim": what is the evidence base? [J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48 (Pt6): 487-488. DOI: 10.1258/acb.2011.011177.

(收稿日期: 2024-07-01)

(本文编辑: 邵文)