



DOI:10.14188/j.ajsh.20240816001

代谢组学视角下的轻度认知障碍生物标志物研究进展

代丛珊^{1,2†}, 种玉飞^{1†}, 夏文广^{1*}, 刘万红^{2*}

(1. 湖北省直属机关医院(湖北省康复医院), 湖北 武汉 430071;

2. 武汉大学 泰康医学院(基础医学院)过敏及免疫湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430071)

摘要: 轻度认知障碍的实际发病率较高,对人们的日常生活影响较大,但是其发现较为困难,这对该疾病的早期诊断与治疗以及病程监测等方面提出了全新的挑战。轻度认知障碍生物标志物的发现将为该疾病的诊疗提供适时的帮助,最近,代谢组学技术在轻度认知障碍的生物标志物发现方面展示了许多新的研究结果。综述了近期代谢组学技术在轻度认知障碍研究中的重要发现,包括关键代谢物的鉴定、代谢途径的异常及其与轻度认知障碍病理生理过程的联系等。代谢组学技术的应用将为轻度认知障碍的早期诊断及个性化治疗等领域的发展提供新的思路 and 重要理论基础。

关键词: 轻度认知障碍;代谢组学;代谢物;生物标志物

中图分类号: R749.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2024)06-0517-12

Progress on biomarkers of mild cognitive impairment from the perspective of metabolomics

DAI Congshan^{1,2†}, CHONG Yufei^{1†}, XIA Wenguang^{1*}, LIU Wanhong^{2*}

(1. The Affiliated Hospital of Hubei Provincial Government (Hubei Rehabilitation Hospital), Wuhan 430071, Hubei, China;

2. Hubei Province Key Laboratory of Allergy and Immunology, Taikang Medical School (School of Basic Medical Sciences),
Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China)

Abstract: The actual incidence rate of mild cognitive impairment (MCI) is relatively high, and it has a significant impact on people's well-being, but its discovery is relatively difficult, which poses a new challenge for early diagnosis treatment and the monitoring of the course of the disease. Biomarkers for MCI could provide timely assistance in its diagnosis and treatment. Recently, metabolomics technology has demonstrated promising results in identifying biomarkers for MCI. Therefore we review the key findings of metabolomics in MCI research, including the identification of crucial metabolites, abnormalities in metabolic pathways and their association with the pathophysiological processes of MCI. The application of metabolomics technology could provide new insights and important theoretical foundations for the development of the early diagnosis, precision medicine, and personalized treatment strategies of MCI.

Key words: mild cognitive impairment (MCI); metabolomics; metabolite; biomarker

收稿日期: 2024-08-16 修回日期: 2024-10-08 接受日期: 2024-12-05

作者简介: 代丛珊(1987-),女,硕士生,研究方向为临床医学检验技术, E-mail: 397349090@qq.com; 种玉飞(1986-),女,硕士,研究方向为神经康复,认知功能障碍康复, E-mail: chongyufei2021@163.com; [†] 对本研究有同等贡献,为本文共同第一作者

* 通讯联系人: 夏文广(1974-),男,博士,研究方向为神经康复,认知障碍的诊断与治疗, E-mail: docxwg@163.com; 刘万红(1969-),男,博士,教授,研究方向为生物医学工程, E-mail: liuwanhong@whu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(52073022); 武汉大学“基础-中南”共建项目培育基金(202205); 湖北省科技厅揭榜制科技项目(KJJB2023000058)

引用格式: 代丛珊, 种玉飞, 夏文广, 等. 代谢组学视角下的轻度认知障碍生物标志物研究进展[J]. 生物资源, 2024, 46(6): 517-528.

Dai C S, Chong Y F, Xia W G, et al. Progress on biomarkers of mild cognitive impairment from the perspective of metabolomics [J]. Biotic Resources, 2024, 46(6): 517-528.

0 引言

轻度认知障碍是指认知功能持续下降,但未达到痴呆诊断标准的早期状态。在此阶段,患者表现出认知功能损害,但日常生活尚能自理,损害可能涉及记忆力、注意力、语言能力和执行功能等多个方面^[1]。轻度认知障碍作为正常衰老与痴呆之间的过渡状态,15%~30%的患者可能在2~5年内发展为阿尔茨海默病所致的痴呆^[2,3];轻度认知障碍患者转化为痴呆、阿尔茨海默病和血管性痴呆的比例分别为39.2%、33.6%和6.2%^[4]。中国轻度认知障碍的患病率约为15.4%;而在农村地区,60岁及以上人群中轻度认知障碍患病率高达26.48%^[5]。幸运的是,某些轻度认知障碍患者的认知功能可能恢复至正常,或不再继续恶化^[6],但是这需要早发现、早诊断、早治疗等医疗措施的及时跟进。因此,研究和发现轻度认知障碍生物标志物就显得很有必要。

根据症状,轻度认知障碍可被分为遗忘型与非遗忘型两类^[2,6]。遗忘型轻度认知障碍患者主要表现为记忆功能损害,如在日常活动中忘记对话内容或物品位置;非遗忘型轻度认知障碍患者可能出现语言、视觉空间能力或执行功能障碍,如社交场合中话题维持困难或处理日常任务(如支付账单)能力下降。轻度认知障碍发病机制涉及多种因素,如神经炎症、生活方式、系统性疾病、慢性炎症、肠道微生态及遗传因素等^[7,8]。此外,年龄、种族、教育程度和心血管疾病等因素与轻度认知障碍的发生和发展也密切相关^[9-13]。

诊断轻度认知障碍时,医生会回顾病史,并通过问卷、临床检查和简易评估工具评估患者的认知和记忆功能。利用认知评估工具检测认知障碍的方式包括记忆测试(评估学习和回忆新信息的能力)及推理、解决问题、规划、命名和理解等认知技能的变化^[14]。尽管存在症状报告、筛查工具和临床检查,但目前尚无确切方法明确诊断轻度认知障碍。目前,医生可通过检测特定阿尔茨海默病生物标志物(如A β 淀粉样蛋白和病理性Tau蛋白等),进而诊断由其引起的轻度认知障碍;但是,这种检测涉及脑部影像或脑脊液分析,通常对患者具有侵入性,且费用高昂。因此,开发简单、准确、非侵入性的检测技术来诊断轻度认知障碍具有重要的临床价值和意义。

代谢组学作为系统生物学的关键分支,通过定性和定量分析生物体液、细胞或组织中的小分子代谢物,揭示环境和基因调控下生命系统的动态代谢过程^[15]。利用代谢组学技术能分析氨基酸、糖类、脂

质和核苷酸等数百种代谢产物,揭示代谢通路异常波动背后的机制及其如何映射至特定的病理状态^[16]。代谢组学技术,尤其是核磁共振和质谱分析,为发现疾病生物标志物和治疗靶点提供了有力工具^[17,18]。核磁共振技术具有非破坏性、高可重复性和定量性的特点,适用于复杂生物样品的直接测量,而质谱技术则以其高灵敏度和特异性,成为代谢物结构解析和定量分析的首选方式^[19,20]。然而,这些技术在灵敏度、样品处理和复杂样品分析方面仍面临挑战,促使科学家不断探索、改进技术,如超极化核磁共振技术的开发^[21]以及质谱与色谱技术的联用,以提高检测效率和准确度^[22-24]。代谢组学技术是分析代谢生物标志物和信号通路的强有力工具,有助于揭示疾病的病理生理机制,识别治疗靶点。利用该技术可发现与异常表型相关的生物标志物,同时阐明生化途径的变化,为疾病的早期诊断和损伤提供指标^[25]。

认知正常至轻度认知障碍的发展过程复杂且受多种因素影响,研究者们利用代谢组学技术探索了轻度认知障碍患者体内生物系统内部的复杂交互作用,通过网络水平分析、揭示了疾病症状的发生机制,也发现和识别了许多早期诊断的生物标志物,这将有力推动轻度认知障碍个体化治疗干预的发展^[26,27]。针对近年来代谢组学技术在发现轻度认知障碍生物标志物方面的研究进展,本文进行了如下综述。

1 氨基酸生物标志物与轻度认知障碍

1.1 必需氨基酸

1.1.1 色氨酸

轻度认知障碍患者色氨酸代谢异常,表现为尿液和血清等样本中的色氨酸及其代谢产物的浓度变化(见图1)。有研究表明,与对照组相比,轻度认知障碍患者尿液和血清中色氨酸、犬尿喹啉酸和黄尿酸浓度显著降低,并且尿液犬尿喹啉酸/色氨酸的值与简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分呈负相关^[28];相比于正常对照组,轻度认知障碍患者脑脊液中的色氨酸水平明显降低,并且其降低程度与阿尔茨海默病、额颞叶痴呆和血管性痴呆患者相似^[29];相对于认知正常组,轻度认知障碍组的色氨酸血浆水平下降了2~3倍,并且其代谢通路发生改变,这可能与神经递质系统受损和神经元丢失相关^[30]。

在动物模型中的一些研究也显示,色氨酸代谢异常与认知功能障碍相关。有学者发现色氨酸在糖尿病认知功能障碍大鼠血清中呈下调趋势^[31];有学者采用代谢组学技术对糖尿病小鼠的尿液样本进行

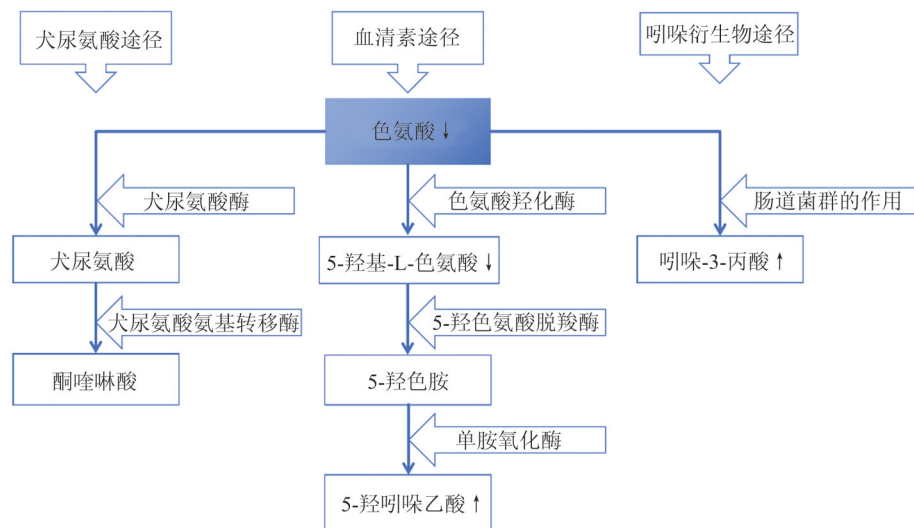


图1 轻度认知障碍患者体内色氨酸代谢途径中代谢物的浓度变化

Fig. 1 Concentration variations of metabolites in the tryptophan metabolic pathway in patients with mild cognitive impairment

分析,发现在糖尿病小鼠认知功能下降的早期阶段(第6周),5-羟基-L-色氨酸的水平显著降低^[32]。

色氨酸代谢途径中的关键产物有望成为轻度认知障碍的潜在生物标志物。有研究显示,与对照组相比,轻度认知障碍组的脑脊液中5-羟吲哚乙酸水平显著升高,5-羟吲哚乙酸/5-羟色氨酸值也显著升高^[33]。有学者通过联合分析脑部结构磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和脑脊液代谢组学数据,研究了认知正常和轻度认知障碍患者的大脑代谢变化,发现色氨酸的代谢产物5-羟吲哚乙酸在轻度认知障碍患者海马体区域的脑脊液水平高于认知正常人群^[34]。有学者对粪便样本进行代谢组学分析,发现与正常认知对照组相比,色氨酸的吲哚衍生物-吲哚-3-丙酸在轻度认知障碍患者中显著升高^[35]。还有研究表明,在轻度认知障碍患者的血浆中,吲哚-3-丙酸呈上升趋势,在轻度认知障碍向阿尔茨海默病转变过程中,其水平逐渐升高^[36]。这可能是由于肠道微生物群失衡,产生了过多吲哚-3-丙酸,并可能通过血液-脑屏障进入大脑,引起神经炎症和其他与认知障碍相关的病理变化。酮喹啉酸在神经退行性疾病中具有双重作用:既是必需的色氨酸代谢产物,也是强大的神经毒素。其作用可能因细胞类型和环境而异。有研究表明,酮喹啉酸与神经损伤相关,但也有研究发现其与认知功能改善相关^[37]。这可能是由不同的认知表型评估、人群特征差异或其他生活方式和环境因素导致的。

1.1.2 苯丙氨酸

苯丙氨酸是脑内蛋白质合成所需的重要氨基酸前体。轻度认知障碍患者的大脑中通常会出现异常蛋白质的沉积,脑内蛋白质合成增加,可能导致苯丙

氨酸水平降低。有学者发现,轻度认知障碍患者脑脊液中苯丙氨酸水平相比对照组显著降低,并且脑脊液和血浆的苯丙氨酸水平比值也显著降低,这可能是脑内苯丙氨酸过度消耗所致^[29]。苯丙氨酸是肠道微生物组的异常代谢产物,它能通过调节Th1细胞的活性参与神经炎症过程,从而影响认知功能^[38]。研究表明,血清中苯丙氨酸的水平与轻度认知障碍患者的临床进展相关,从轻度认知障碍进展为痴呆的患者中苯丙氨酸水平更高,而稳定的轻度认知障碍患者中苯丙氨酸水平较低^[26]。有学者发现,在轻度认知障碍患者的血液中,苯丙氨酸水平随着认知损伤的加重而降低^[39]。

1.1.3 赖氨酸

赖氨酸是合成精氨酸的前体,它可能通过参与精氨酸的生成,进而影响NO的合成,发挥调控神经炎症的作用。一项针对印度老年人群的研究显示,与正常对照组相比,轻度认知障碍患者的血浆中赖氨酸水平显著升高,其受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)达0.876,显示出较高诊断潜力^[40]。但另一项针对日本老年人群的研究却显示,与正常对照组相比,轻度认知障碍患者血浆中赖氨酸水平显著降低,且与MMSE评分和日常生活工具性活动能力(instrumental activities of daily living, IADL)评分呈正相关^[27]。赖氨酸在两项研究中的变化趋势相反,这可能是由于不同代谢组学技术在检测代谢物时的灵敏度、选择性和定量准确性存在差异,并且轻度认知障碍患者群体内部的代谢多样性也可能导致不同研究的结果不一致。有学者发现,赖氨酸的代谢异常与轻度认知障碍患者的脑部结构

变化相关,轻度认知障碍患者丘脑区域的灰质体积显著减少^[34]。赖氨酸代谢异常可能导致氮排泄和氨基酸代谢功能受损,从而影响丘脑区域的正常功能,进而引起神经退行性变和灰质体积减小。

1.1.4 缬氨酸

血清缬氨酸水平可预测轻度认知障碍转化为阿尔茨海默病,低水平缬氨酸的轻度认知障碍患者更易转化为阿尔茨海默病。有研究显示,与正常对照组相比,在那些发展成阿尔茨海默病的轻度认知障碍患者的血清中,缬氨酸水平显著降低,并且与脑脊液总 Tau 蛋白和磷酸化 Tau 蛋白水平呈负相关,与氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET)测量的葡萄糖代谢变化呈正相关^[41]。在一项持续4周的随机对照饮食干预试验中,将受试者随机分为两组,分别摄入高饱和脂肪/高血糖指数饮食和低饱和脂肪/低血糖指数饮食。结果显示,与低饱和脂肪/低血糖指数饮食组相比,高饱和脂肪/高血糖指数饮食组轻度认知障碍患者的脑脊液缬氨酸水平显著升高^[42]。这表明饮食对脑脊液氨基酸水平的影响存在认知状态差异。有研究通过多组学分析发现,轻度认知障碍患者大脑中的缬氨酸水平显著降低^[34]。缬氨酸参与大脑的能量代谢,其代谢异常可能导致大脑能量代谢障碍,从而引发轻度认知障碍。

1.1.5 甲硫氨酸

轻度认知障碍患者体内的甲硫氨酸代谢异常,在轻度认知障碍患者的脑脊液中,甲硫氨酸平均水平高于正常对照组($p=0.007$),甲硫氨酸/谷胱甘肽值显著降低,平均值为1.56,低于正常对照组的2.04($p<0.001$)^[33]。S-腺苷甲硫氨酸是甲硫氨酸循环中的关键分子,有研究发现,在轻度认知障碍患者的脑脊液中,S-腺苷甲硫氨酸的表达下调,这表明轻度认知障碍患者甲硫氨酸代谢紊乱^[43]。

1.2 非必需氨基酸

1.2.1 谷氨酰胺和谷氨酸

谷氨酰胺的代谢变化可能参与了轻度认知障碍的病理过程。有研究显示,轻度认知障碍患者血浆中谷氨酰胺水平明显升高,与正常对照组相比,其平均值从78.88 μM 增加到154.88 μM ($p<0.05$)^[40]。谷氨酰胺血浆水平与MMSE评分呈负相关($r=-0.38, p=0.05$),表明其水平升高与认知功能下降相关。在2型糖尿病认知障碍患者中,谷氨酰胺水平呈下降趋势,与认知功能损伤程度呈负相关,可用于评价2型糖尿病认知障碍患者的认知损伤程度^[39]。有学者发现,谷氨酸-谷氨酰胺与肌酸的比值

(Glx/Cr)在轻度认知障碍患者中表现出介于正常老年人和阿尔茨海默病患者的中间状态^[44]。具体来说,在轻度认知障碍患者的前扣带回中(大脑中的一个重要区域,位于大脑中央沟前方,是扣带回前部的一部分),Glx/Cr值明显高于阿尔茨海默病患者,但低于正常老年人。因此,谷氨酸-谷氨酰胺水平降低可能是轻度认知障碍患者的一个重要特征。有研究显示,与正常对照组相比,轻度认知障碍患者组中血浆谷氨酰胺水平显著升高,并且与脑脊液中的Tau蛋白和p-Tau181水平呈正相关,与apoE $\epsilon 4$ (apolipoprotein E epsilon 4 allele)等位基因数量也呈正相关^[45]。有学者通过多组学分析发现,相比于正常对照组,轻度认知障碍患者血浆中的谷氨酸水平显著升高^[46]。

1.2.2 丙氨酸

有研究发现,在健康对照组、轻度认知障碍组和阿尔茨海默病组受试者的血清中,丙氨酸浓度呈现逐渐增加的趋势^[26]。通过代谢通路分析发现,在正常对照组与发展为痴呆的轻度认知障碍组/初期痴呆组的比较中,丙氨酸代谢通路发生改变。但在正常对照组与稳定轻度认知障碍组的比较中,丙氨酸代谢通路未发生显著改变。这表明,仍需进一步研究丙氨酸代谢通路的变化与轻度认知障碍患者是否发展为阿尔茨海默病的相关性。有学者发现,相对于正常对照组,轻度认知障碍患者血浆中的丙氨酸水平显著升高^[40]。在神经疾病中存在线粒体能量代谢障碍,丙氨酸可能作为替代能源首先被降解。有研究显示,在轻度认知障碍患者的血浆中,丙氨酸水平呈现出降低趋势,与正常对照组相比下降了18.27%,差异具有统计学意义($p=0.0312$)^[47]。

1.2.3 半胱氨酸与同型半胱氨酸

S-羧甲基-L-半胱氨酸是一种半胱氨酸衍生的高级糖基化终产物,由半胱氨酸与羧甲基化合物反应形成。有研究发现,与正常认知功能组相比,轻度认知障碍组血浆S-羧甲基-L-半胱氨酸水平显著升高,与MMSE评分呈负相关^[48]。同型半胱氨酸是一种由甲硫氨酸生物合成的非蛋白质 α -氨基酸,其代谢与多种与年龄相关的疾病有关^[49,50]。血同型半胱氨酸浓度的升高是公认的心血管风险因素之一,且与阿尔茨海默病的发展紧密相关^[51]。有学者发现,轻度认知障碍组、中度认知障碍组和重度认知障碍组的血液同型半胱氨酸水平均显著高于正常认知组,不同认知功能组间的同型半胱氨酸水平存在显著差异($p=0.045$)^[39]。在轻度认知障碍患者中,27%的患者的同型半胱氨酸水平升高,且与MMSE测试中的注意力和记忆能力下降显著相关^[52]。通过

超高效液相色谱-高分辨率质谱技术对无痴呆的老年人血浆样本进行纵向非靶向代谢组学分析,进一步确认了健康人群中S-腺苷同型半胱氨酸的增加与记忆力减退之间的关联^[43]。

1.2.4 甘氨酸

研究显示,与健康对照组相比,轻度认知障碍患者血浆中的甘氨酸水平显著升高($p=0.000\ 116$)^[40]。通过多变量ROC曲线分析,甘氨酸被认为是轻度认知障碍诊断的潜在生物标志物之一,其AUC值为0.83。有研究表明,轻度认知障碍患者中N-乙酰甘氨酸(甘氨酸代谢产物)水平降低^[34]。

1.2.5 脯氨酸

研究表明,轻度认知障碍患者的血浆脯氨酸水平显著升高,与正常对照组相比具有统计学差异^[40],并且其水平随认知功能损害程度加重而升高^[39]。

1.3 非蛋白质氨基酸

1.3.1 鸟氨酸

在一项针对日本中村人群的研究中,与正常对照组相比,轻度认知障碍患者血浆中鸟氨酸水平显著降低($p=0.01$),鸟氨酸代谢相关酶的mRNA表达水平也相应降低,这表明轻度认知障碍患者的鸟氨酸代谢途径存在异常^[27]。在老年人中,血清中的特定高级糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)水平与轻度认知障碍的发生风险相关。甲基戊二酰咪唑酮基鸟氨酸是鸟氨酸衍生AGEs,其血清水平在轻度认知障碍患者中显著升高,与MMSE认知功能评分呈负相关^[48]。

1.3.2 β -氨基异丁酸

β -氨基异丁酸是由骨骼肌分泌的非蛋白质氨基酸,具有多种生理功能,其可能通过调节肌肉能量代谢和促进白色脂肪组织的褐变等方式发挥保护作用。在一项探究轻度认知障碍患者血清代谢物和整体认知变化表型的关联性研究中,采用代谢组学技术联合Lasso回归分析建立了评估轻度认知障碍的代谢风险评分(metabolomic risk score, MRS)。MRS与 β -氨基异丁酸的遗传相关性在不同种族/族裔群体中的联合分析评估显示,血浆中的 β -氨基异丁酸浓度与轻度认知障碍发病风险呈负相关。 β -氨基异丁酸是受 $agxt2$ (alanine-glyoxylate aminotransferase 2)基因区域变异影响的遗传相关代谢物。进一步分析表明, $agxt2$ 基因区的两个与轻度认知障碍相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点通过调节 β -氨基异丁酸水平影响轻度认知障碍的发生^[53]。

2 脂质生物标志物与轻度认知障碍

脂质是生物体的基本组成部分,它们能维持细胞膜的结构与排列,确保细胞的完整性和功能。脂质可能通过调节神经炎症、氧化应激等途径参与轻度认知障碍的发病机制^[54]。

2.1 磷脂

2.1.1 磷脂酰胆碱

研究表明,轻度认知障碍患者血清中磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)(18:2(9Z,12Z)/0:0)和PC(P-18:0/16:0)的水平显著降低,可能与神经磷脂酶A2活性异常增加相关^[55]。PC(XX:Y(ZZ,WW)/AA:BB)或PC(XX:Y/AA:BB)括号内的部分描述了两个脂肪酸链的详细信息。第一个脂肪酸链的信息在前,格式为XX:Y(ZZ,WW)。其中,XX是碳原子的总数;Y是不饱和键(双键)的数量;ZZ,WW(如果存在)表示不饱和键的具体位置,使用Z表示顺式构型。第二个脂肪酸链的信息在后,格式为AA:BB,遵循与第一个链相同的规则。研究显示,轻度认知障碍患者的血浆PC(O-36:1)与总Tau蛋白病理水平呈正相关^[56]。在红细胞脂质的代谢组学分析中,具有单不饱和脂肪酸链组成的磷脂酰胆碱在轻度认知障碍患者中表达上调,而多不饱和脂肪酸链组成的磷脂酰胆碱表达下调,这表明多不饱和脂肪酸链组成的磷脂酰胆碱可能对认知功能有重要作用^[57]。PC(O-XX:Y)中的“O-”表示其中一个脂肪酸链通过氧原子连接(氧磷脂酰胆碱);XX:Y遵循上述命名规则。在轻度认知障碍患者的血浆基线水平中,一些磷脂酰胆碱(如PCaaC34:1、PCaaC40:6、PCaeC34:1和PCaeC40:3)的水平显著上调,并在轻度认知障碍向阿尔茨海默病转化的过程中持续升高^[58]。PCaaCXX:Y和PCaeCXX:Y中,aa表示两个脂肪酸都通过酯键连接;ae表示一个脂肪酸通过酯键连接,另一个通过醚键连接(醚磷脂酰胆碱)。XX:Y同样遵循上述命名规则。然而,一项前瞻性研究显示,在轻度认知障碍患者的血清中,磷脂酰胆碱PC(18:0/18:2)和PC(16:0/20:4)的浓度介于阿尔茨海默病患者和正常对照组之间,并在轻度认知障碍向阿尔茨海默病转化的过程中逐渐降低^[59]。也有学者发现,3种磷脂酰胆碱(PC 16:0/20:5、PC 16:0/22:6和PC 18:0/22:6)的血浆水平在正常对照组、轻度认知障碍组和阿尔茨海默病组呈现明显下降的趋势;将这些磷脂酰胆碱数据与 $apoE$ 基因信息结合起来,并采用ROC曲线进行统计分析,得出的AUC值高达0.828^[60]。研究表明,3种磷脂酰胆

碱(PCaaC32:0, PCaeC32:2, PCaeC34:1)的浓度在轻度认知障碍患者中显著降低,可将其作为区分轻度认知障碍患者和正常对照的潜在生物标志物^[61]。多组学整合网络分析研究发现,与对照组相比,轻度认知障碍患者血浆中PC(36:3)降低,并与补体系统激活呈负相关^[62]。值得关注的是,有学者探讨了655名认知功能正常的老年人脑脊液中的19种磷脂酰胆碱及其总和浓度与阿尔茨海默病的影像学指标、认知功能以及轻度认知损害风险的关系。结果显示,脑脊液磷脂酰胆碱浓度与各项指标之间没有显著的横断面或纵向相关性^[63]。

2.1.2 溶血磷脂酰胆碱

溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LysoPC)是磷脂酶A2催化磷脂酰胆碱水解产生的物质,具有细胞信号传导和代谢的作用。有研究发现,溶血磷脂酰胆碱在轻度认知障碍患者中的水平明显降低,与健康对照组相比有统计学差异($p < 0.05$)。其中,溶血磷脂酰胆碱LysoPC18:1与脑脊液中的Tau蛋白和p-Tau蛋白呈正相关,表明LysoPC18:1可能是神经退行性变生物标志物^[64]。也有研究表明,在轻度认知障碍患者向正常认知状态转换时,LysoPCaC18:0显著降低^[58]。在一项通过靶向代谢组学技术研究阿尔茨海默病患者、轻度认知障碍患者以及健康对照组的血小板可溶性裂解液中代谢物的研究中,发现轻度认知障碍患者血浆中LysoPCs水平显著高于阿尔茨海默病患者,LysoPCs(如LysoPC aC16:0和LysoPC aC18:1)在区分轻度认知障碍和阿尔茨海默病方面具有重要价值^[61]。

2.1.3 磷脂酰乙醇胺

磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)是细胞膜的重要组成部分,其失调时,可能通过调节神经炎症影响认知功能。血浆PE(P-36:4)升高与轻度认知障碍患者进展为阿尔茨海默病的风险降低有关^[56]。有研究显示,与正常对照组相比,PE(P-16:0/18:0)、PE(P-16:0/18:1)、PE(P-18:0/18:1)、PE(P-18:1/18:1)的表达水平在轻度认知障碍组显著下调,且与轻度认知障碍风险呈负相关^[57]。溶磷脂酰乙醇胺(Lyso-PE)是磷脂酰乙醇胺的代谢产物,通过磷脂酶A2的水解作用生成。轻度认知障碍患者血清低PE水平和高Lyso-PE水平可预测其从轻度认知障碍向阿尔茨海默病的转归时间,并能使转归中位数时间从48个月缩短至24个月^[65]。

2.2 鞘脂

2.2.1 鞘磷脂

通过调查北京地区65~85岁老年人群的认知

功能、肌肉质量和饮食营养状况,发现红细胞中鞘磷脂(sphingomyelin, SM)(26:0)的表达降低与轻度认知障碍和肌少症的发生相关^[57]。有研究发现,与对照组相比,患有轻度认知障碍且脑脊液淀粉样蛋白阳性的个体中,血浆鞘磷脂SM(d43:2)较低^[66]。有研究表明,轻度认知障碍患者鞘磷脂SM(36:0)和SM(40:1)的血浆水平与脑脊液中的A β 42蛋白水平相关^[56],脑脊液中高水平的SM(30:1)与磷酸化Tau蛋白病理水平呈正相关^[67]。有学者发现,与阿尔茨海默病患者组和正常对照组相比,轻度认知障碍患者的血浆总鞘磷脂水平降低,其中SM(OH)C14:1显著降低^[61]。

2.2.2 神经酰胺

有学者发现,在轻度认知障碍组,神经酰胺(ceramide, Cer)22:0和Cer24:0血浆水平显著低于正常对照组和阿尔茨海默病组,并且这两种神经酰胺水平与轻度认知障碍组1年后的认知衰退和右侧海马体体积下降相关^[68]。有研究表明,轻度认知障碍患者的脑脊液中高水平的Cer(d38:4)与脑脊液中淀粉样蛋白A β 42阳性相关^[67]。

2.3 亚油酸

有学者研究了阿尔茨海默病患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)的生物能量代谢特征,并探讨了血浆中特定脂质对生物能量代谢的影响。有研究发现,相比正常认知人群,轻度认知障碍患者的亚油酸水平增加了35.8%($p = 0.0074$),并且与蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)评分呈负相关,与MMSE评分呈负相关^[69]。

2.4 其他脂质代谢物

有学者采用非靶向组学技术分析正常对照、轻度认知障碍和阿尔茨海默病患者脑脊液和额叶皮层灰质及白质的脂质组成,发现灰质中单酰基甘油和二酰基甘油在轻度认知障碍和老年痴呆患者中升高,而乙醇胺类磷脂在年轻和老年痴呆患者中降低;白质中,年轻痴呆患者磷脂水平降低,轻度认知障碍患者甘油二酯水平升高^[70]。轻度认知障碍患者中二酰基甘油水平的升高似乎是蛋白质病和认知功能下降的神经变性疾病的一个共同特征^[71]。研究显示,在轻度认知障碍患者的前额叶皮质中,部分醚磷脂和乙烯醚磷脂的含量明显降低,这些变化反映了轻度认知障碍患者体内信号传递和膜功能出现异常^[72]。有学者发现,与健康对照组相比,轻度认知障碍组的血浆中甘油二酯的水平显著升高^[64]。一项关于血浆脂质与认知衰退速率的研究显示,高水平三

酰甘油 TG(O-62:7)与轻度认知障碍向阿尔茨海默病转化的风险及速率显著负相关,与转化时间显著正相关^[56]。

3 其他代谢生物标志物与轻度认知障碍

3.1 有机酸

1)乙酰乙酸与2-羟基丁酸。有研究发现,乙酰乙酸水平在轻度认知障碍患者的脑脊液和血清中显著降低,并与认知功能下降相关,提示轻度认知障碍患者存在脑能量代谢异常;2-羟基丁酸在轻度认知障碍患者的脑脊液中显著降低,可能与胰岛素抵抗和氧化应激相关^[73]。

2)丙酸。丙酸是一种短链脂肪酸,主要由肠道菌群通过发酵膳食纤维产生,也可来自食物中的防腐剂。有研究显示,在老年人群中,丙酸血清水平升高与认知衰退风险增加相关,在其训练集中,丙酸每升高1个标准差,认知衰退的几率增加40%。肝脏是丙酸代谢的主要器官,部分丙酸可通过G蛋白偶联受体41(G-protein coupled receptor 41, Grp41)穿过血脑屏障,这表明肠道微生物产生的丙酸可能影响大脑功能,为揭示肠道-大脑轴在认知健康中的作用提供了新的理解^[74]。

3)3-羟基-3-甲基戊二酸。3-羟基-3-甲基戊二酸是3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors)的代谢产物。有研究发现,3-羟基-3-甲基戊二酸在 *apoE* ϵ 4 基因携带者中可能是轻度认知障碍风险的潜在生物标志物,而在非携带者中可能是保护因素^[37]。

4)乳酸。乳酸是一种在生物体中起着多种重要作用的代谢产物,有研究发现,与健康对照组相比,轻度认知障碍组的血浆乳酸水平显著降低,这可能表明在轻度认知障碍患者体内存在线粒体功能障碍和能量代谢紊乱^[75]。

3.2 生物胺

1)三甲胺氧化物。饮食中的卵磷脂和L-肉碱经肠道微生物代谢生成三甲胺,再由肝脏黄素单加氧酶3(flavin-containing monooxygenase 3)转化为血清三甲胺氧化物。有学者研究了血清三甲胺氧化物的水平与2型糖尿病轻度认知障碍之间的关系,发现2型糖尿病轻度认知障碍患者血清中的三甲胺氧化物水平较正常对照组显著升高,并且与年龄、体重指数(body mass index, BMI)、糖尿病病程、糖化血红蛋白、甘油三酯、肌酐、超敏C反应蛋白呈正相关;与高密度脂蛋白、脑源性神经营养因子和MoCA评

分呈负相关。多元logistic回归分析显示,高血清三甲胺氧化物水平是2型糖尿病患者发生轻度认知障碍的独立危险因素^[76]。

2)胆碱。有研究发现,轻度认知障碍患者的血清胆碱水平平均低于正常对照组,其水平降低与神经元淀粉样斑块密度和Braak病理阶段呈负相关,与肿瘤坏死因子 α 水平的升高有关^[77]。这些变化提示在轻度认知障碍病理进展中存在胆碱代谢异常和炎症反应。有学者通过核磁共振分析了印度北部老年人的血浆样本,发现其胆碱水平显著低于健康对照组^[47]。还有研究发现,在那些轻度认知障碍随访两年后进展为阿尔茨海默病的患者体内,脑脊液胆碱水平显著高于稳定型轻度认知障碍组和阿尔茨海默病组^[78]。

3.3 胆酸

1)鹅脱氧胆酸。有学者发现轻度认知障碍患者血浆中鹅脱氧胆酸水平显著升高,其水平在区分轻度认知障碍与正常对照时的AUC值高达0.850^[79]。

2)甘氨酸胆酸。有研究发现,与认知功能正常组相比,轻度认知障碍组的血浆甘氨酸胆酸水平显著降低,并与认知功能评分呈正相关^[69]。

3.4 磷酸糖

N-乙酰- α -D-葡萄糖胺-1-磷酸是细胞外基质的重要组成部分,有研究显示,N-乙酰- α -D-葡萄糖胺-1-磷酸在轻度认知障碍组中的血浆水平显著高于正常对照组(AUC值为0.86)^[80]。

4 结束语

利用代谢组学技术可以系统地研究生物体内的代谢物,这为研究者提供了全面了解代谢途径变化及其与生物功能及疾病关联的方法。通过分析血清、脑脊液和粪便等样本,发现了与轻度认知障碍相关的多种代谢产物水平异常(见表1)。这些代谢产物包括氨基酸、脂质、胆碱和有机酸等,涉及多个代谢途径,体现了轻度认知障碍的代谢特性。通过构建代谢物特征模型,一些研究成功预测了从轻度认知障碍到阿尔茨海默病的转归时间。此外,某些代谢途径的异常为轻度认知障碍治疗提供了新靶点。

然而,代谢组学在轻度认知障碍诊断和预后评估中仍面临挑战,特别是生物标志物的特异性问题。目前,尚无单一标志物能特异性地诊断轻度认知障碍,多数生物标志物在不同认知障碍疾病中均会发生变化,如阿尔茨海默病、血管性痴呆等。例如,轻度认知障碍患者脑脊液色氨酸水平的降低程度与阿尔茨海默病、额颞叶痴呆和血管性痴呆患者的相似^[29]。

目前,已有研究尝试将代谢组学与脑成像技术

表 1 多种代谢组学技术鉴定出的生物标志物
Table 1 Biomarkers identified by different metabolomic techniques

有前景的生物标志物	样本类型	方法技术
Cer22:0、Cer24:0	血浆	高效液相色谱-串联质谱技术 ^[68]
PC(18:0/18:2)、PC(16:0/20:4)	血清	超高效液相色谱-质谱技术 ^[59]
胆碱	脑脊液	毛细管电泳-质谱技术 ^[78]
5-羟吲哚乙酸、甲硫氨酸	脑脊液	液相色谱电化学阵列技术 ^[33]
PC16:0/20:5、PC16:0/22:6、PC18:0/22:6	血浆	液相色谱-质谱/核磁共振技术 ^[60]
甘油二酯	脑脊液、额叶皮层组织	高分辨率质谱分析技术 ^[70]
谷氨酸-谷氨酰胺与肌酸比值	脑部成像	磁共振波谱成像技术 ^[44]
PC aaC32:0、PC aeC32:2、PC aeC34:1、 LysoPC aC16:0、LysoPC aC18:1、SM(OH)C14:1	血小板可溶性裂解物	流注分析-串联质谱技术 ^[61]
鹅脱氧胆酸	血浆	超高效液相色谱-质谱技术 ^[79]
苯丙氨酸、谷氨酰胺、同型半胱氨酸、脯氨酸	血液	四级杆飞行时间质谱技术 ^[39]
谷氨酰胺	血浆、脑脊液	液相色谱-质谱联用技术 ^[45]
丙氨酸、胆碱	血浆	核磁共振技术 ^[47]
S-腺苷甲硫氨酸、S-腺苷同型半胱氨酸	脑脊液	液相色谱-质谱联用技术 ^[43]
PC(36:3)	血浆	液相色谱-飞行时间质谱技术 ^[62]
SM(d43:2)	脑脊液、血浆	液相色谱-质谱联用技术 ^[66]
色氨酸、犬尿喹啉酸、黄尿酸	尿液、血清	超高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱联用技术/超 高效液相色谱-串联质谱联用技术 ^[28]
5-羟吲哚乙酸、赖氨酸、缬氨酸、N-乙酰甘氨酸	脑脊液	液相色谱-质谱联用技术 ^[34]
吲哚-3-丙酸	粪便	超高效液相色谱-高分辨质谱/气相色谱-质谱技术 ^[35]
吲哚-3-丙酸	血浆	液相色谱-质谱联用技术 ^[36]
赖氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、丙氨酸、脯氨酸	血浆	核磁共振技术 ^[40]
缬氨酸	脑脊液	液相色谱-串联质谱技术 ^[42]
PC aaC34:1、PC aaC40:6、PC aeC34:1、 PC aeC40:3、LysoPCaC18:0	血浆	液相色谱-串联质谱技术 ^[58]
PEs、Lyso-PEs	血清	液相色谱-质谱技术 ^[65]
缬氨酸	血清	超高效液相色谱-质谱技术 ^[41]
N-乙酰- α -D-葡萄糖胺-1-磷酸	血浆	气相色谱-质谱联用技术 ^[80]
PC(18:2(9Z,12Z)/0:0)、PC(P-18:0/16:0)	血浆	高分辨质谱技术 ^[55]
PCs、PEs、SM(26:0)	红细胞	超高效液相色谱-四级杆-静电场轨道阱高分辨质 谱/超高效液相色谱-四级杆-线性离子阱质谱技术 ^[57]
LysoPC18:1、甘油二酯	血浆	时间飞行质谱/三重四级杆质谱技术 ^[64]
甘氨酸、亚油酸	血浆	液相色谱-质谱联用技术 ^[69]
醚磷脂、乙醚醚磷脂	人脑额叶皮层组织	高分辨质谱技术 ^[72]
三甲胺氧化物	血清	稳定同位素稀释高效液相色谱-串联质谱技术 ^[76]
丙酸	血清	超高效液相色谱-串联质谱技术 ^[74]
色氨酸、苯丙氨酸	脑脊液、血浆	液相色谱-质谱联用技术 ^[29]
谷氨酸	血浆	液相色谱-质谱联用技术/核磁共振技术 ^[46]
同型半胱氨酸	血清	质谱技术 ^[52]
乙酰乙酸、2-羟基丁酸	脑脊液、血清	核磁共振技术 ^[73]
甲基戊二酰咪唑酮基鸟氨酸、S-羧甲基-L-半胱氨酸	血浆	超高效液相色谱-串联质谱技术 ^[48]
β -氨基异丁酸	血清	液相色谱-质谱联用技术 ^[53]
PC(O-36:1)、PE(P-36:4)、SM(36:0)、SM(40:1)、TG (O-62:7)	血浆	液相色谱-质谱联用技术 ^[56]
乳酸	血浆	气相色谱-质谱联用技术 ^[75]
胆碱	血清	气相色谱-质谱联用技术 ^[77]
Cer(d38:4)、SM(30:1)	脑脊液	液相色谱-质谱联用技术 ^[67]

结合起来,以构建更全面的诊断方案。例如,轻度认知障碍患者的海马体、丘脑和顶叶皮层等脑区的灰质体积减小,并且脑脊液中存在尿素循环和氨基酸代谢途径的紊乱^[34],通过整合神经影像学 and 脑脊液代谢组学数据,可以更全面地评估轻度认知障碍患者的脑部结构和代谢变化,从而提高诊断的准确性和特异性。

鉴于轻度认知障碍病理机制的复杂性,单一生物标志物可能难以全面反映疾病状态。因此,建议关注代谢组学中的多标志物组合,尤其是那些在多个独立研究中反复验证出的与轻度认知障碍高度相关的代谢物,如色氨酸及其代谢产物和磷脂酰胆碱。这些标志物的联合检测,结合临床症状和神经影像学特征,有望成为轻度认知障碍早期诊断的可行方案。

未来,代谢组学在轻度认知障碍研究的发展将聚焦于几个关键方面:首先,代谢组学技术的进步将带来更多高效、灵敏的分析方法,促进轻度认知障碍的相关研究。这些方法将有助于识别更多轻度认知障碍相关生物标志物,提升诊断和预后的准确性。其次,代谢组学可与基因组学、转录组学、蛋白质组学等结合,全面揭示轻度认知障碍的病理机制。这将有助于找到更多潜在的治疗靶点,为轻度认知障碍的治疗提供新的思路和方法。最后,通过纵向研究和临床验证评估代谢组学在轻度认知障碍诊断和预后中的实际应用。长期追踪轻度认知障碍患者的代谢变化,验证代谢组学生物标志物的稳定性和可靠性,支持临床决策。代谢组学亦可被用于轻度认知障碍的个体化治疗和药物开发。深入了解轻度认知障碍患者的代谢通路,有助于制定精准治疗方案,提升疗效和患者生活质量。

综上所述,代谢组学对轻度认知障碍研究至关重要,它促进了对轻度认知障碍病理机制的理解和生物标志物的识别。尽管存在挑战,但技术的进步预示着代谢组学将在轻度认知障碍研究中扮演更加关键的角色。

参考文献

- [1] Langa K M, Levine D A. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review [J]. *JAMA*, 2014, 312(23): 2551-2561.
- [2] Petersen R C, Lopez O, Armstrong M J, *et al.* Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology [J]. *Neurology*, 2018, 90(3): 126-135.
- [3] Ward A, Tardiff S, Dye C, *et al.* Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature [J]. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 2013, 3(1): 320-332.
- [4] Mitchell A J, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia: meta-analysis of 41 robust inception cohort studies [J]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2009, 119(4): 252-265.
- [5] Cong L, Ren Y F, Wang Y X, *et al.* Mild cognitive impairment among rural-dwelling older adults in China: a community-based study [J]. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 2023, 19(1): 56-66.
- [6] 2022 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2022, 18(1): 700-789.
- [7] Jia L F, Du Y F, Chu L, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. *The Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [8] Lacour A, Espinosa A, Louwersheimer E, *et al.* Genome-wide significant risk factors for Alzheimer's disease: role in progression to dementia due to Alzheimer's disease among subjects with mild cognitive impairment [J]. *Molecular Psychiatry*, 2017, 22(1): 153-160.
- [9] Guo J, Wang J, Dove A, *et al.* Body mass index trajectories preceding incident mild cognitive impairment and dementia [J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79(12): 1180-1187.
- [10] Manly J J, Jones R N, Langa K M, *et al.* Estimating the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in the US: the 2016 health and retirement study harmonized cognitive assessment protocol project [J]. *JAMA Neurology*, 2022, 79(12): 1242-1249.
- [11] Gordon B A, Blazey T M, Su Y, *et al.* Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study [J]. *The Lancet Neurology*, 2018, 17(3): 241-250.
- [12] Garrett S L, McDaniel D, Obideen M, *et al.* Racial disparity in cerebrospinal fluid amyloid and tau biomarkers and associated cutoffs for mild cognitive impairment [J]. *JAMA Network Open*, 2019, 2(12): e1917363.
- [13] Steenland K, Goldstein F C, Levey A, *et al.* A meta-analysis of Alzheimer's disease incidence and prevalence comparing African-Americans and caucasians [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2016, 50(1): 71-76.

- [14] Albert M S, DeKosky S T, Dickson D, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease; recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2011, 7(3): 270-279.
- [15] Nicholson J K, Lindon J C, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. *Xenobiotica*, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [16] Liu X Y, Xu G W. Recent advances in using mass spectrometry for mitochondrial metabolomics and lipidomics—a review[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2018, 1037: 3-12.
- [17] Mars R A T, Yang Y, Ward T, *et al.* Longitudinal multi-omics reveals subset-specific mechanisms underlying irritable bowel syndrome [J]. *Cell*, 2020, 182(6): 1460-1473.
- [18] Liu X, Locasale J W. Metabolomics: a primer [J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2017, 42(4): 274-284.
- [19] Emwas A H, Roy R, McKay R T, *et al.* NMR spectroscopy for metabolomics research [J]. *Metabolites*, 2019, 9(7): 123.
- [20] Ravanbakhsh S, Liu P, Bjorndahl T C, *et al.* Accurate, fully-automated NMR spectral profiling for metabolomics [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0124219.
- [21] Ribay V, Praud C, Letertre M P M, *et al.* Hyperpolarized NMR metabolomics [J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2023, 74: 102307.
- [22] Misra B B. Advances in high resolution GC-MS technology: a focus on the application of GC-orbitrap-MS in metabolomics and exposomics for FAIR practices [J]. *Analytical Methods : Advancing Methods and Applications*, 2021, 13(20): 2265-2282.
- [23] Chen C J, Lee D Y, Yu J X, *et al.* Recent advances in LC-MS-based metabolomics for clinical biomarker discovery [J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2023, 42(6): 2349-2378.
- [24] Zhang W, Ramautar R. CE-MS for metabolomics: developments and applications in the period 2018-2020 [J]. *Electrophoresis*, 2021, 42(4): 381-401.
- [25] Qiu S, Cai Y, Yao H, *et al.* Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 132.
- [26] Botello-Marabotto M, Martínez-Bisbal M C, Calero M, *et al.* Non-invasive biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Disease*, 2023, 187: 106312.
- [27] Ozaki T, Yoshino Y, Tachibana A, *et al.* Metabolomic alterations in the blood plasma of older adults with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease (from the Nakayama Study)[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 15205.
- [28] Whiley L, Chappell K E, D'Hondt E, *et al.* Metabolic phenotyping reveals a reduction in the bioavailability of serotonin and kynurenine pathway metabolites in both the urine and serum of individuals living with Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2021, 13(1): 20.
- [29] Aquilani R, Cotta Ramusino M, Maestri R, *et al.* Several dementia subtypes and mild cognitive impairment share brain reduction of neurotransmitter precursor amino acids, impaired energy metabolism, and lipid hyperoxidation [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1237469.
- [30] Trushina E, Dutta T, Persson X M T, *et al.* Identification of altered metabolic pathways in plasma and CSF in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using metabolomics[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63644.
- [31] Chen R J, Zeng Y, Xiao W B, *et al.* LC-MS-based untargeted metabolomics reveals early biomarkers in STZ-induced diabetic rats with cognitive impairment [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12: 665309.
- [32] Song L L, Zhuang P W, Lin M Y, *et al.* Urine metabonomics reveals early biomarkers in diabetic cognitive dysfunction[J]. *Journal of Proteome Research*, 2017, 16(9): 3180-3189.
- [33] Kaddurah-Daouk R, Zhu H, Sharma S, *et al.* Alterations in metabolic pathways and networks in Alzheimer's disease [J]. *Translational Psychiatry*, 2013, 3(4): e244.
- [34] Eldridge R C, Uppal K, Shokouhi M, *et al.* Multiomics analysis of structural magnetic resonance imaging of the brain and cerebrospinal fluid metabolomics in cognitively normal and impaired adults[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2021, 13: 796067.
- [35] Wu L, Han Y Q, Zheng Z P, *et al.* Altered gut microbial metabolites in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: signals in host-microbe interplay[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 228.
- [36] Huang Y L, Lin C H, Tsai T H, *et al.* Discovery of a metabolic signature predisposing high risk patients with mild cognitive impairment to converting to Alzheimer's disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(20): 10903.
- [37] He S, Granot-HersHKovitz E, Zhang Y, *et al.* Blood

- metabolites predicting mild cognitive impairment in the study of Latinos-investigation of neurocognitive aging (HCHS/SOL)[J]. *Alzheimer's & Dementia* (Amsterdam, Netherlands), 2022, 14(1): e12259.
- [38] Wang X Y, Sun G Q, Feng T, *et al.* Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. *Cell Research*, 2019, 29(10): 787-803.
- [39] Sun L, Diao X, Gang X K, *et al.* Risk factors for cognitive impairment in patients with type 2 diabetes [J]. *Journal of Diabetes Research*, 2020: 4591938.
- [40] Kumar U, Kumar A, Singh S, *et al.* An elaborative NMR based plasma metabolomics study revealed metabolic derangements in patients with mild cognitive impairment: a study on North Indian population [J]. *Metabolic Brain Disease*, 2021, 36(5): 957-968.
- [41] Xiong Y L, Theriault J, Ren S J, *et al.* The associations of serum valine with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2022, 34(8): 1807-1817.
- [42] Russin K J, Nair K S, Montine T J, *et al.* Diet effects on cerebrospinal fluid amino acids levels in adults with normal cognition and mild cognitive impairment [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2021, 84(2): 843-853.
- [43] Hajjar I, Liu C, Jones D P, *et al.* Untargeted metabolomics reveal dysregulations in sugar, methionine, and tyrosine pathways in the prodromal state of AD [J]. *Alzheimer's & Dementia* (Amsterdam, Netherlands), 2020, 12(1): e12064.
- [44] Huang D D, Liu D, Yin J Z, *et al.* Glutamate-glutamine and GABA in brain of normal aged and patients with cognitive impairment [J]. *European Radiology*, 2017, 27(7): 2698-2705.
- [45] Niedzwiecki M M, Walker D I, Howell J C, *et al.* High-resolution metabolomic profiling of Alzheimer's disease in plasma [J]. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2020, 7(1): 36-45.
- [46] Tatara Y, Yamazaki H, Katsuoka F, *et al.* Multiomics and artificial intelligence enabled peripheral blood-based prediction of amnesic mild cognitive impairment [J]. *Current Research in Translational Medicine*, 2023, 71(1): 103367.
- [47] Singh V, Mishra V N, Prajapati G D, *et al.* Quantitative metabolic biomarker analysis of mild cognitive impairment in eastern U. P. and Bihar population [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2020, 180: 113033.
- [48] Zhang X H, Zhang Q P, Ren Z Y, *et al.* The relationships between plasma advanced glycation end products level and cognitive function in middle-aged and elderly Chinese subjects [J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2023, 254: 114270.
- [49] Morris M S. Homocysteine and Alzheimer's disease [J]. *The Lancet Neurology*, 2003, 2(7): 425-428.
- [50] van der Spek A, Broer L, Draisma H H M, *et al.* Metabolomics reveals a link between homocysteine and lipid metabolism and leukocyte telomere length: the ENGAGE consortium [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 11623.
- [51] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, *et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 346(7): 476-483.
- [52] Futschek I E, Schernhammer E, Haslacher H, *et al.* Homocysteine—a predictor for five year-mortality in patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia [J]. *Experimental gerontology*, 2023, 172: 112045.
- [53] Granot-Hershkovitz E, Spitzer B, Yang Y J, *et al.* Genetic loci of beta-aminoisobutyric acid are associated with aging-related mild cognitive impairment [J]. *Translational Psychiatry*, 2023, 13(1): 140.
- [54] Teruya T, Chen Y J, Kondoh H, *et al.* Whole-blood metabolomics of dementia patients reveal classes of disease-linked metabolites [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(37): e2022857118.
- [55] Zhao Y J, Song P Y, Zhang H, *et al.* Alteration of plasma metabolic profile and physical performance combined with metabolites is more sensitive to early screening for mild cognitive impairment [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 951146.
- [56] Dakterzada F, Jové M, Huerto R, *et al.* Changes in plasma neutral and ether-linked lipids are associated with the pathology and progression of Alzheimer's disease [J]. *Aging and Disease*, 2023, 14(5): 1728-1738.
- [57] Wang X, Xiao R, Li H R, *et al.* Correlation between mild cognitive impairment and sarcopenia: the prospective role of lipids and basal metabolic rate in the link [J]. *Nutrients*, 2022, 14(24): 5321.
- [58] Blasko I, Defrancesco M, Oberacher H, *et al.* Plasma phosphatidylcholines and vitamin B₁₂/folate levels are possible prognostic biomarkers for progression of Alzheimer's disease [J]. *Experimental Gerontology*, 2021, 147: 111264.
- [59] Orešić M, Hyötyläinen T, Herukka S K, *et al.* Metabolome in progression to Alzheimer's disease [J]. *Transla-*

- tional Psychiatry, 2011, 1(12): e57.
- [60] Whiley L, Sen A, Heaton J, *et al.* Evidence of altered phosphatidylcholine metabolism in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiology of Aging*, 2014, 35(2): 271-278.
- [61] Oberacher H, Arnhard K, Linhart C, *et al.* Targeted metabolomic analysis of soluble lysates from platelets of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease compared to healthy controls: is PC aeC40: 4 a promising diagnostic tool? [J]. *J Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 57(2): 493-504.
- [62] Xu J, Bankov G, Kim M, *et al.* Integrated lipidomics and proteomics network analysis highlights lipid and immunity pathways associated with Alzheimer's disease [J]. *Translational Neurodegeneration*, 2020, 9(1): 36.
- [63] Li D N, Hagen C, Bui H H, *et al.* Associations between cerebrospinal fluid total phosphatidylcholines, neurodegeneration, cognitive decline, and risk of mild cognitive impairment in the Mayo Clinic Study of Aging [J]. *Neurobiology of Aging*, 2020, 93: 52-54.
- [64] Peña-Bautista C, Álvarez-Sánchez L, Roca M, *et al.* Plasma lipidomics approach in early and specific Alzheimer's disease diagnosis [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(17): 5030.
- [65] Llano D A, Devanarayan V, Initiative A D N. Serum phosphatidylethanolamine and lysophosphatidylethanolamine levels differentiate Alzheimer's disease from controls and predict progression from mild cognitive impairment [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2021, 80(1): 311-319.
- [66] Bergland A K, Proitsi P, Kirsebom B E, *et al.* Exploration of plasma lipids in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2020, 77(3): 1117-1127.
- [67] Dakterzada F, Jové M, Huerto R, *et al.* Cerebrospinal fluid neutral lipids predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J]. *GeroScience*, 2024, 46(1): 683-696.
- [68] Mielke M M, Haughey N J, Bandaru V V R, *et al.* Plasma ceramides are altered in mild cognitive impairment and predict cognitive decline and hippocampal volume loss [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2010, 6(5): 378-385.
- [69] Amick K A, Mahapatra G, Gao Z R, *et al.* Plasma glycocholic acid and linoleic acid identified as potential mediators of mitochondrial bioenergetics in Alzheimer's dementia [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 954090.
- [70] Wood P L, Barnette B L, Kaye J A, *et al.* Non-targeted lipidomics of CSF and frontal cortex grey and white matter in control, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease subjects [J]. *Acta Neuropsychiatrica*, 2015, 27(5): 270-278.
- [71] Wood P L, Tippireddy S, Feriante J, *et al.* Augmented frontal cortex diacylglycerol levels in Parkinson's disease and Lewy Body Disease [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0191815.
- [72] Wood P L, Woltjer R L. Serine ether glycerophospholipids: decrements in the frontal cortex associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 981868.
- [73] Berezhnoy G, Laske C, Trautwein C. Metabolomic profiling of CSF and blood serum elucidates general and sex-specific patterns for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1219718.
- [74] Neuffer J, González-Domínguez R, Lefèvre-Arbogast S, *et al.* Exploration of the gut-brain axis through metabolomics identifies serum propionic acid associated with higher cognitive decline in older persons [J]. *Nutrients*, 2022, 14(21): 4688.
- [75] Milos T, Rojo D, Nedic Erjavec G, *et al.* Metabolic profiling of Alzheimer's disease: untargeted metabolomics analysis of plasma samples [J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2023, 127: 110830.
- [76] Xu N Z, Wan J W, Wang C H, *et al.* Increased serum trimethylamine N-oxide level in type 2 diabetic patients with mild cognitive impairment [J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2022, 15: 2197-2205.
- [77] Judd J M, Jasbi P, Winslow W, *et al.* Inflammation and the pathological progression of Alzheimer's disease are associated with low circulating choline levels [J]. *Acta Neuropathologica*, 2023, 146(4): 565-583.
- [78] Ibáñez C, Simó C, Martín-Álvarez P J, *et al.* Toward a predictive model of Alzheimer's disease progression using capillary electrophoresis-mass spectrometry metabolomics [J]. *Analytical Chemistry*, 2012, 84(20): 8532-8540.
- [79] Shao Y P, Ouyang Y, Li T B, *et al.* Alteration of metabolic profile and potential biomarkers in the plasma of Alzheimer's disease [J]. *Aging and disease*, 2020, 11(6): 1459-1470.
- [80] François M, Karpe A V, Liu J W, *et al.* Multi-omics, an integrated approach to identify novel blood biomarkers of Alzheimer's disease [J]. *Metabolites*, 2022, 12(10): 949.

□

(编辑:肖展春 高华)