

基于代谢组学技术探讨一种防治神经退行性疾病复合组合物的作用机制

张妍妍

北京金利泽体育文化有限公司，北京市丰台区，100071；

摘要：代谢组学技术可在整体层面刻画生物体的化学指纹，适合解析神经退行性疾病的复杂病理网络。复合组合物以多成分共同作用为特征，能够在代谢通路层面形成协同调节，对神经炎症、氧化应激与能量代谢失衡等环路同时施加影响。本文基于代谢通路重构与代谢流动的系统视角，提出复合组合物可能通过重塑免疫代谢、提升线粒体功能、稳定神经递质合成与清除平衡而实现多靶点干预。为构建可验证的机制框架，本文引入靶向代谢组与非靶向代谢组的互证思路，并辅以网络药理与因果推断策略，以期为联合用药和新型配伍提供方法学依据。

关键词：代谢组学；神经退行性疾病；复合组合物；代谢通路；系统药理

DOI：10.69979/3060-8767.25.05.071

引言

神经退行性疾病呈现进展缓慢与病灶弥散的特征，病理过程涉及蛋白质错误折叠、突触稳态破坏、神经炎症放大以及能量代谢衰退等多个层面。单一药物通常难以在多环路共振的背景下产生稳定效果，多成分复合组合物因具备路径并联与节点互补的潜力而受到关注。代谢组学能够将离散的分子变化映射为可追踪的通路图谱，进而评价整体稳态的偏移与回归。基于该思路，可在细胞内环境与外周体液建立指标联动，结合时序采样与剂量阶梯，解析组合干预对代谢网络的动态塑形，为机制阐释与配方优化奠定基础。与传统单指标评估相比，该路径强调通路间约束关系与网络整体性能，能够避免片面优化带来的副作用。配伍设计与机制验证相互交织，任何配比更改都应回到代谢网络的可行域进行检验，从而形成闭环。同时应建立质量控制与数据共享规范，使不同实验室在统一流程下复现实验。面向应用场景需构建可落地检测面板，将高维数据压缩为少量稳定指标，便于随访与个体化调整。

1 代谢组学视角下的多成分干预框架

1.1 代谢指纹与系统层次解析路径

复合组合物的多成分在体内形成并行且交叉的反应轨迹，代谢组学通过高通量采集与统计建模给出稳态偏移的全景。非靶向扫描用于捕捉广谱变化，靶向定量用于验证关键节点，以指纹模式和通路注释构建由分子到网络的映射。系统层次的解析需要将细胞区室、组织互作与体液循环纳入同一分析框架，利用谱峰去卷积与

批次效应校正提升可靠性^[1]。在实验设计上应设置基线、干预前沿与恢复阶段三个时段，并以重复测量追踪轨迹弯曲程度，从而识别被组合物牵引的代谢簇。为避免伪阳性，应使用置换检验与交叉验证，筛除与噪声相关的差异变量，并通过通路富集与网络拓扑度量判断关键通路的中心性与连通性。在特征工程层面可采用峰对齐与漂移校正，将保留时间与质荷比的双维信息投影到统一坐标。随后以稳健尺度估计抑制离群影响，并在低维空间中完成样本聚类，用以识别状态跃迁。指标选择不宜完全依赖单变量显著性，而应综合载荷权重与通路连续性，构建由少量枢纽变量引导的代表集。考虑到个体差异，可引入受试者内配对设计，利用差分策略压低背景波动，使组合干预的真实位移更加清晰。对于多批次实验，应使用锚定样本贯穿全程，并以分层校准维持量纲一致。最终将指纹向量映射到通路网络，通过最短路径与流量保真度评估干预是否沿着生理合理的轨迹推进，从而为后续机制推断建立坚实基础。在模型选择方面不应过度依赖单一降维方法，可并行使用概率图模型与流形学习，对局部结构与全局骨架进行双重刻画。若两类表示在样本空间给出一致的聚团与过渡区，则说明信号稳定且具备跨方法一致性。对通路活性可引入先验约束，将酶学方向性与热力学可行性加入优化目标，避免产生生物学上不可能的通量方向。

1.2 靶向谱系与多靶点耦合机制

复合组合物往往涉及抗氧化、抗炎与能量代谢调节等多条功能谱系，其作用并非简单相加，而是在代谢网络中产生耦合。脂质代谢与氨基酸代谢在膜结构重建与

神经递质前体供应中相互牵动，嘌呤与嘧啶代谢则影响能量信号与核酸修复。为刻画耦合效应，可构建通路间的传递函数，将一个通路的通量变化映射为另一个通路的响应强度，并引入阈值与饱和参数以表达非线性^[2]。多靶点之间存在竞争与协同，引起代谢流的再分配，若在关键节点形成稳定吸引子，网络可从病理态滑向恢复态。该过程可用稳态流形与局部敏感度分析描述，并通过对比不同配伍比例下的指纹轨迹判断最优耦合窗口。为避免把协同简单等同于同向变化，需要引入条件相关与偏相关分析，排除共同驱动因素带来的虚假耦合。网络中存在多个可替代路径，当一个通路受抑时，旁路可能被激活维持稳态，因此应同时跟踪冗余支路的代谢物聚类。针对不同成分之间的先后顺序，可设计置换给药方案，判断通量转移的因果方向。若观察到关键节点触发阈值后的加速恢复，说明网络进入正反馈区间，此时应警惕过度驱动带来的震荡与反跳。通过构建响应面与稳定域，可给出安全而有效的耦合强度，并据此提出可执行的配比建议。对于难以直接观测的中间体，可以以守恒关系与物料衡算构造隐变量，用以推断隐藏通量的变化趋势。若不同通路在关键节点共享辅酶或底物，则应重点监测该类共用资源的供需平衡，因为协调失败往往是耦合破裂的前兆。最终将耦合图谱与功能读数叠合，可识别最具回报的调节点，并为配伍比例提供可量化的参考。在多次干预的长期观察中，若耦合模式保持稳定而波动收窄，可视为网络张力得到释放，系统弹性提升。

2 病理环路的代谢重构与调节

2.1 神经炎症与免疫代谢的协同调控

神经炎症在胶质细胞活化与细胞因子放大中自我维持，复合组合物可通过免疫代谢重定向削弱该环路。色氨酸代谢分支影响吲哚类信号与犬尿氨酸途径，决定微胶质的极化谱系，若调节至能量高效与氧化压力较低的状态，炎症放大可被抑制。脂氧合与环氧合相关产物牵动膜脂重塑，影响受体敏感度与信号持续时间。为评估协同调控，可联合监测色氨酸代谢下游产物与脂质介质的定量比值，并以比值动态作为干预响应指标，同时建立与行为或电生理读数的对应关系，形成代谢层与功能层的映射^[3]。通过网络层面的节点扰动试验与剂量递进，可确认哪些代谢节点承担枢纽角色，并据此优化组合物的成分占比。免疫代谢的重定向不仅发生在中枢，也涉及外周免疫细胞向脑内的信号转导，可通过体液标志物与脑脊液读数的对照寻找共振点。若组合物降低犬尿氨酸向下游毒性分支的流量，而提高有益分支的代谢

产物，微环境的氧化压力与能量缺口会同步缓解。此时应评估胶质细胞与神经元之间的乳酸穿梭是否更加顺畅，并考察半乳糖通路与戊糖磷酸途径是否提升抗氧化能力。为了验证协同效应，可以进行成分剔除实验，每次去除一个成分观察网络补偿能力，若补偿不足且指标退化，说明被剔除成分承担关键桥接角色。结合时序电生理可比较突触后电流的噪声水平与峰值间隔的变异系数，以功能指标支持代谢层的推断。在模型训练中可加入年龄因素与性别因素的分层项，评估不同背景人群的可转移性。为了减少过拟合，可采用外部验证队列，并以锁定阈值复现关键结论。若在不同数据集上仍能观测到相同的协同轨迹，说明该调控模式具有稳健性与普适性。

2.2 氧化应激与线粒体能量通路的重平衡

氧化应激在神经退行性疾病中广泛存在，对线粒体呼吸链与脂质膜造成压力，复合组合物可在多层面对该失衡。谷胱甘肽循环与烟酰胺辅酶互作决定还原力供给，若提升还原等效与解耦过剩电子，氧化损伤阈值可被抬升。三羧酸循环与脂肪酸氧化在神经元与星形胶质间呈现分工，合适的配伍能够改善底物选择并降低乳酸积累，稳定膜电位与突触释放概率。代谢组学可通过同位素示踪描绘碳流走向，结合关键中间体的时间梯度，判断能量枢纽是否恢复^[4]。为防止过度还原导致信号迟钝，还应监测反应性氧簇的生理窗口，维持适度的信号通路敏感度，使细胞在应激与适应之间取得平衡。可在动态范围内评估烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的氧化与还原状态比值，并与谷胱甘肽的还原与氧化形式比值联立分析，判断还原力是否真正改善。若线粒体膜上质子驱动力得到修复，柠檬酸与苹果酸的相对丰度会出现协调变化，脂肪酸链长分布亦趋向结构均衡。以稳定同位素标记的底物追踪在星形胶质与神经元间的分配，可识别底物偏好是否回归正常。需要注意过强的自由基清除可能削弱生理信号，因此在设计中应设定目标区间，而非盲目提高抗氧化强度。对于老化背景下的线粒体异质性，还应考虑合并促进生物发生与自噬更新的信号引导，使受损群体逐步被替代。同步记录运动与认知相关的行为量表，可检验能量修复是否转化为功能收益。

3 组合优化与机制验证的整合策略

3.1 通路级配伍原则与剂量梯度建模

配伍优化需要在通路级建立目标函数，使炎症、氧化与能量三类指标同时改进。可采用多目标约束，将通路通量偏移、关键代谢物稳定度与网络连通度纳入同一

评估框架,并通过拉格朗日乘子或启发式搜索寻找可行解集。剂量响应在多成分情境下呈现曲面结构,需以网格化设计与局部回归建模拟合等高线,识别协同峰与拮抗谷。时间维度同样重要,短期激活与长期重塑可能指向不同通路,应以分段策略设定起始强化与维持阶段。为提升可转移性,可在不同物种或不同模型之间构建中介变量,将代谢读数对齐到通路层级,减少跨系统差异带来的偏移,从而形成稳健的配伍策略库。在参数空间搜索中可采用自适应采样,优先探索不确定度较高的区域,以较少实验获得更高信息增益。对协同强度的量化可使用超加成指数与偏离期望模型,并以置信界限标注稳定区域。由于不同个体的代谢背景不一致,建议引入分层模型,让个体水平与群体水平共享信息但保持弹性,以降低极端样本的牵引。在实施路径上,可将起始阶段侧重炎症与氧化的压制,维持阶段转向能量与突触稳态的巩固,形成由急性修复到慢性重建的过渡。在多目标情境下很难获得单一最优解,因此需要输出一组无支配解,并以可视化前沿展示权衡关系,供不同应用场景选择不同点位。若临床转化强调长期耐受与依从,可偏向稳态域较宽的方案,若强调快速恢复,可偏向短期收益更高的方案。进一步而言,若在实际操作中结合实时代谢监测与自适应算法调整剂量,可动态维持系统处于最佳配伍区间,从而提高临床应用的精确性与灵活性。此类基于反馈的策略能避免固定剂量带来的迟滞效应,使配伍优化真正成为一个持续迭代的过程。

3.2 多组学融合与因果推断的证据链

代谢表型的改变往往与转录与蛋白表达层面的重写并行,单一维度难以给出因果顺序。多组学融合以代谢组为核心,联动转录组与蛋白组,利用结构方程与有向无环图描述变量间的依赖关系,再以干预试验验证边的方向。关键节点的确认依赖三类证据,包括时间先后、剂量依赖与可逆性,三者一致时方可认定因果链。为避免伪路径,应引入负对照与无活性配方对照,通过差异轨迹的相消提纯真实效应。在模型层面可采用潜变量以吸纳未观测混杂,并以灵敏度分析检验结论稳健度。最终将代谢网络的因果骨架与功能读数对齐,可为复合组合物确立可信的作用机制画像,并为后续开发提供可执行的验证计划。数据融合需要对批次与平台差异进行校准,可采用锚基因与锚代谢物进行双向对齐,再以共同通路作为载体完成跨层映射。对复杂网络的因果识别可结合时间延迟的格兰杰思想与干预记录的断点分析,筛查可能的方向关系。证据链的透明度取决于数据与模型

的可复现性,因此应开放前处理流程与超参数,并提供独立重复验证。若不同维度对同一节点给出一致的改善方向,且在停药后出现可逆回摆,复用给药后恢复改善,因果关系更为稳固。对于难以直接采样的脑内环境,可采用代谢物跨屏障比值作为间接指标,并与影像读数交叉校验。在证据评估时建议采用分级框架,将观察性关联、时间顺序、剂量反应与干预回溯按权重合成量表,从而对每条候选因果链给出等级分值。等级分值与复现实验数量共同决定优先验证顺序,使资源配置更加合理。进一步的扩展可在多组学间建立动态贝叶斯网络,使时间演化信息直接进入推断框架,从而揭示早期代谢扰动如何逐步传导至下游表型。若能结合单细胞层面的转录与代谢读数,还可揭示不同细胞类型的响应差异,丰富因果推断的分辨率与解释力。

4 结语

复合组合物以网络化方式干预神经退行性疾病,代谢组学为其提供可观测与可计算的共同语言。通过通路级配伍、能量与炎症的双向校准以及多组学的证据整合,可以在复杂病理背景下获得稳定而可重复的机制描述。未来的工作应聚焦可转移的指标体系、跨模型的对齐方法与长期随访的动态评估,使机制阐释与临床可用性相互支撑,在多目标之间取得更温和而持久的平衡。通过持续的循环验证与透明的数据共享,可以将机制假说转化为实践准则,为多成分干预建立可传递与可扩展的标准流程。

参考文献

- [1]徐路涛,李乾,韩书磊,等.空间代谢组学技术在神经退行性疾病中的应用发展[J/OL].生物化学与生物物理进展,1-17[2025-08-17].<https://link.cnki.net/urlid/11.2161.Q.20250714.1402.004>.
- [2]马驰远,贺晨菲,王新志,等.基于“肠道菌群-线粒体-脂质代谢”失衡探讨“从脾论治”神经退行性疾病[J].世界科学技术-中医药现代化,2025,27(03):762-769.
- [3]张纪萌,谢昌材,罗耀文,等.铜死亡及铜代谢紊乱与神经退行性疾病的关系研究进展[J].空军军医大学学报,2025,46(03):401-407.DOI:10.13276/j.issn.2097-1656.2025.03.021.
- [4]苏燕,程晓雷,周艺铭,等.神经退行性疾病中小胶质细胞糖代谢重编程的研究进展[J].中国医药,2023,18(01):143-147.