下尿路神经性排尿功能障碍及盆底功能修复专题 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003805

血液非靶向代谢组学在研究脊髓损伤后膀胱功能改变的可行性分析

康寅博,双卫兵
（山西医科大学第一医院泌尿外科,山西 030001）

【摘 要】创伤性脊髓损伤和膀胱损伤都是常见外科损伤,代谢组学研究的是生物体特定部分中所有代谢产物的定性和定量分析,以及这些代谢产物在外界影响或疾病状态下变化规律的科学。该技术主要是对体液、细胞和组织中的代谢物进行分析,目前已成为发现生物标志物的重要手段之一,脊髓损伤的病理生理学很复杂,血液代谢组学可以对血液中物质进行差异性分析,通过血液代谢组学进行探索发病过程及机制具有巨大研究价值。

【关键词】血液代谢组学;脊髓损伤;膀胱损伤;生物标志物
【中图分类号】R3 【文献标志码】A 【收稿日期】2025-01-22

Feasibility of blood untargeted metabolomics in studying bladder function changes after spinal cord injury

Kang Yinbo, *Shuang Weibing*
(*Department of Urology*, *The First Hospital of Shanxi Medical University*)

【**Abstract**】Traumatic spinal cord injury and bladder injury are both common surgical injuries. Metabolomics studies are the qualitative and quantitative analysis of all metabolites in a specific part of the organism and the science of the changing laws of these metabolites under external influences or disease conditions. The technology is mainly to analyze the metabolites in body fluids, cells, and tissues, and has become one of the important means for discovering biomarkers. The psychopathology of spinal cord injury is very complex. Blood metabolomics allows differential analysis of the substances in blood and has great value for exploring the disease process and mechanism.

【**Key words**】blood metabolomics; spinal cord injury; bladder injury; biomarkers

脊髓损伤（spinal cord injury,SCI）,是由于创伤或非创伤因素导致脊髓受损,引发结构或功能上的损害,是中枢神经系统中的1种严重疾病。特别是由脊髓损伤后神经源性膀胱引起的下尿路排尿障碍,如肾积水、肾衰竭等,已成为这类患者晚期主要的致命原因。

目前用于评估创伤性脊髓损伤严重程度和预后主要还是依赖影像学研究和神经学评估[1-2]。核磁共振成像是初步评估创伤性脊髓损伤后脊髓完整性的主要方法[3],在评估神经元的完整性以及脊髓水肿、出血和间质纤维化方面有较好的临床价值,但预后评估效果有限。虽然磁共振弥散张量成像（diffusion tensor imaging,DTI）在评估轴突的完整性方面具有明显优势[4],但是代谢相关的一些生物标志物具有客观可量化的特征,能够检测疾病随时间的变化情况,有望成为评估SCI严重程度和预后的有效工具。代谢组学可视为基因组学、转录组学和蛋白质组学的下游表现形式,同属于系统生物学[5],其作为一种分析工具,已经越来越多地用于癌症和代谢性疾病的早期诊断、预后评估以及治疗反应的监测[6],如果应用于脊髓损伤的研究,对于脊髓损伤严重程度和预测神经功能恢复情况具有重要意义。

综上所述,如果可以结合膀胱逼尿肌的形态结构以及功能变化,测定血液中代谢产物的改变,寻找脊髓损伤后与时间效应相关的代谢物异常,找出外伤性脊髓损伤后不同时间点膀胱功能障碍的生物标记物,为发现新的发病机制以及预后效果的判断提供依据。

1 代谢组学研究进展

1.1 代谢组学的概念

代谢组学定义为1种技术,其定量地测量生物体对生理、病理刺激及基因变异所引起的动态、多变量代谢反应。

作者介绍:康寅博,Email:846229681@qq.com,
研究方向:脊髓损伤、神经源性膀胱。
通信作者:双卫兵,Email:shuangweibing@126.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目（编号:82470809）;中央引导地方科技发展资金项目（自由探索类基础研究）脊髓损伤后膀胱功能障碍的代谢组学研究资助项目（编号:YDZJSX2022A065）。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250314.1013.010（2025-03-15）

该技术主要是对体液、细胞和组织中的代谢物进行分析，目前已成为发现生物标志物的重要手段之一[7]。其研究的基本方法涉及利用高通量和高分辨率的检测技术，对代谢产物进行精确测定，从而获得大量数据。之后，通过数据分析揭示出具有差异性的代谢物质，并探索其代谢途径，以阐释其生物学意义[8]。代谢组学是各种组学（如：基因组学，蛋白组学）之后新发展起来的一门学科，是系统生物学的关键部分。其是一门高度交叉的科学领域，利用物理学设备来检测化学物质，并通过计算统计学方法分析生物学机制，进而解释医学及其他领域的各种现象。其主要检测的物理学设备有：液质联用仪（liquid chromatography-mass spectrometry，LC-MS）；气相色谱质谱联用仪（gas chromatography-mass spectrometry，GC-MS）；核磁共振仪（nuclear magnetic resonance，NMR）。检测的化学物质包含氨基酸及其衍生物、核苷酸及其衍生物、糖代谢途径中的各种代谢物、生物碱、黄酮类、萜类、酚胺类、激素及其衍生物、脂肪酸类等。其优点主要表现在样品制备和前期处理简单、实验重复性好，分辨率高，分离和分析范围大，缺点则主要表现在数据库完善程度不够，定性相对困难。并且在提取样本过程中受环境因素改变影响。

1.2 血液代谢组学的研究

代谢组学的研究内容丰富，可采样本众多，如血（血清、血浆、全血）、尿、组织、粪便、细胞、脑脊液、淋巴液、唾液、羊水和胆汁等。与其他样本相比，在采集动物血液样本前有很多注意事项，如：需确保样本动物至少 10 h 未进食且未饮水。对于临床血液样本，采样前 3 d 内应保持饮食简单，而在采样前 1 d 的 8 点之后，动物应停止进食和饮水。样本处理过程尽量保持一致，包括样本放置时间、离心时间；取血时如用酒精消毒，需擦干擦拭部位，待酒精完全挥发后再取样。血清大约可以从 1 mL 全血中得到 0.3~0.5 mL 样本；血浆大约可以从 1 mL 全血中得到 0.5 mL 样本。血液是常用的也是重要的代谢组学分析样本，通过不同的收集处理方式可以制备不同的血液样本，主要是 2 类：血清和血浆。血清是离体血液自然凝固后离心收集的上清液，主要包括各种蛋白、脂类、碳水化合物、细胞因子，神经营养因子等。血浆指的是在血液中加入抗凝剂并经过离心处理后得到的清液部分，其与血清的主要区别在于血浆内含有纤维蛋白原。换句话说，血清是没有纤维蛋白原的血浆。总之，血清和血浆所含的内容物种类差别不大，两者都可以作为代谢组学的分析样本。但是血清和血浆中不同的代谢物浓度具有很大的差别，因此在实际操作中需要根据具体的实验目的或者关注的代谢物来选择用血清还是血浆。血浆的制备无须等待血液自然凝固，相比血清样本重复性更好。因此，如果更注重实验的重复性，建议选择血浆作为样本。另外，如果要研究纤维蛋白原，只能选取血浆作为样本。临床上采集血浆常用的抗凝剂有乙二胺四乙酸（ethylene diamine tetraacetie acid，EDTA）、枸橼酸盐以及肝素盐等。EDTA 有 6 个配位原子，形成的配合物叫作螯合物，可以与血液中的 Ca^{2+} 形成配位化合物，这种化合物可以阻碍凝血；枸橼酸盐可溶于水，难溶于乙醇，水溶液具有微碱性是通过与血液中的 Ca^{2+} 形成可溶性的螯合物，阻碍凝血；肝素与血液中的抗凝血酶Ⅲ结合后能增强其抗凝血活性，并且同时能降低丝氨酸蛋白酶的凝血活性，从而阻止血小板的聚集。EDTA（盐）应用于液相色谱-质谱联用技术（liquid chromatography-mass spectrometry，LC-MS）或气相色谱-质谱联用技术（gas chromatography-mass spectrometry，GC-MS）代谢组学分析时，可以避免一些干扰信号；枸橼酸盐是机体内三羧酸循环（tricarboxylicAcid cycle，TAC）的中间产物，如果代谢组学研究时涉及糖代谢，一般不选择枸橼酸盐作为抗凝剂；肝素会在 LC-MS 代谢谱中产生严重的干扰信号，所以一般不用于液相色谱仪质谱仪，但是肝素盐作为抗凝剂采集的血浆可以含有更多的代谢物[9]。综上，如何选择抗凝剂可以根据具体的研究方向选择。

2 血液代谢组学在不同系统中的研究

2.1 血液代谢组学在循环系统的研究

血液代谢组学在不同学科领域都发挥了巨大作用。在心血管循环领域，有研究表明血液生化学指标如：溶血磷脂，能准确地预测高血脂引发心血管事件的风险、评价药物的疗效。实验结果表明，正常对照组和模型组的血浆样品代谢物成分有很大不同，对 2 组之间的差异性物质进一步分析，发现大鼠血浆中 5 种溶血磷脂的含量发生明显改变[10]。在研究过程中，为了寻找动脉粥样硬化的生物指标，有学者采集动脉粥样硬化组织的代谢物，进而分析血细胞和血浆代谢物。通过血液代谢组学进行研究，发现木糖醇与不良心血管事件风险有关，而丙酮和高血压之间有因果关系。木糖醇在体内增强了血小板反应性和血栓形成的可能性，而丙酮涉及的糖代谢途径可能是与高血压的发生相关。通过“代谢组学”技术已经发现了一些潜在的新生物标志物，如热休克蛋白 27（heat shock protein-27 HSP-27）、可溶性肿瘤坏死因子样凋亡诱导分子（soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand，sTWEAK）、苯丙氨酸和多不饱和脂肪酸[11]。通过分析这些物质的上下游代谢物有可能为研究者提供更多的备选代谢物，这些代谢物可用于心血管风险评估的生物标志物组合。在急性心肌梗死领域，以代谢组学为导向的方法定义了急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）并发糖尿病加剧患者的线粒体功能的代谢特征。研究分析发现 N-乳酰苯丙氨酸和溶血磷脂酰胆碱是关键的功能代谢物，相对于非糖尿病的急性心肌梗死患者，有糖尿病的急性心肌梗死患者的这些代谢物都发生了改变。N-乳酰苯丙氨酸与反映线粒体超负荷的代谢指标密切相关，其含量与糖化血红蛋白（hemoglobin A1c，HbA1c）呈负相关，特别是在高血糖急性心肌梗死患者中影响更为明显，表明了其在葡萄糖利用和线粒体能量产生中的核心作用，其有助于改善有糖尿病急性心肌梗死患者的临床症状。溶血磷脂酰胆碱含量与血糖和炎症标志物呈负相关，溶血磷脂酰胆碱减少可能会进一步损害葡萄糖消耗并加重炎症，导致有糖尿病的急性心肌梗死患者的预后较差[12]。

2.2 血液代谢组学在呼吸系统的研究

在呼吸系统领域，血液代谢组学已被用于发现生物标志物，进而诊断、治疗和预防各种呼吸系统疾病。在过敏性鼻炎的血清代谢组学的研究中显示正常人与有过敏性鼻炎的患者比较，有 26 种不同的代谢物发生异常（前列腺素 d2、20-

羟基白三烯 B4 和亚油酸等），还有 16 个代谢途径被破坏（亚油酸代谢、花生四烯酸代谢、色氨酸代谢等）。这些差异代谢物有可能被用作诊断过敏性鼻炎的生物标志物。与过敏性鼻炎相对比，在哮喘方面，又有不同的血清代谢物（5—十二碳烯酸、鞘磷脂）水平升高，可见不同的呼吸系统疾病产生的代谢改变也不同[13]。此外在肺部肿瘤方面，代谢组学应用的核心目的在于辨识特定的代谢标志物，这些标志物能够辅助区分不同种类和阶段的肺癌患者。此外，研究显示，通过分析恶性肿瘤中特定血液代谢物的含量变化，可以实现癌症的检测、分级以及治疗效果的预测。肺癌患者血清中多胺和部分氨基酸、生物胺、酰基肉碱和甘油磷脂组成的内源性代谢物的浓度可以用作肺癌的诊断指标，通过将这些代谢产物的检测进行组合可以进一步增强肺癌诊断的准确性[14]。有学者用健康对照组与肺癌患者血清代谢组学数据作对比发现癌症患者组的葡萄糖、柠檬酸盐、乙酸盐、3-羟基丁酸和肌酐明显增加，而丙酮酸、乳酸、丙氨酸、酪氨酸和色氨酸减少。部分血浆的代谢组学分析显示原发性和继发性肺癌患者代谢物变化相当接近。观察到的代谢变化可以部分解释为癌症衍生，也可以解释为缺血性质的变化。在评估代谢物含量变化时，使用血液样本数据进行偏最小二乘判别分析，可以确定在每个组织学亚型和疾病阶段具有特征性改变的代谢物。代谢物的含量及途径变化有助于评估肺癌的临床特征。这些代谢组学结果有望协助建立新的呼吸系统疾病的诊断工具[14]。

2.3 血液代谢组学在泌尿系统的研究

一些研究者利用核磁共振技术，对 104 例肾癌患者和健康志愿者的血清样本，进行了基于血清代谢组学的分析。结果显示，血清里的丙氨酸、肌酸、胆碱、异亮氨酸、乳酸、亮氨酸以及缬氨酸，不仅能够作为肾癌的潜在生物标志物，用于疾病的早期发现，同时也可作为肾癌患者进行肾切除手术后代谢恢复的指标[15]。此外，有研究利用 NMR 与 GC-MS 技术分析了 40 例肾癌患者和 13 例健康志愿者的血清。结果表明，与健康对照组相比，肾癌患者的血清中糖酵解过程产生的丙酮酸和乳酸含量升高，而三羧酸循环中的琥珀酸和柠檬酸含量减少[16]。这进一步支持了即便在有充足氧气的情况下，肿瘤细胞依旧依赖于糖酵解来产生能量，以支持其快速生长，即沃伯格效应。在不同肾癌研究中，都显示基于正交偏最小二乘法判别分析模型（orthogonal partial least squares discriminant analysis，OPLS-DA）可以有效区分不同分期的肾癌患者，证明了血清代谢组学在肾癌的分期诊断方面具有很大的潜力[16-17]。在膀胱损伤方面，研究者通过受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析出血液代谢组学可以用于鉴别膀胱癌以及膀胱癌分级。通过 OPLS-DA 的血清代谢组学筛选出的 6 种生物标志物（二甲基乙酰胺、丙二酸、乳酸、谷氨酰胺、组氨酸、缬氨酸）能够区分 95% 的膀胱癌患者病例，敏感性为 96%，特异性为 94%。此外，可以用 3 种生物标志物（二甲基乙酰胺、谷氨酰胺和丙二酸）来进行膀胱癌分级，98% 的低级膀胱癌病例能够与高级别膀胱癌患者区分，敏感性为 97%，特异性为 99%。基于血清代谢筛查是一种很有前途的和较低侵袭性的方法，而不是用高侵袭性和痛苦的膀胱镜方法来检测膀胱癌[18]。在膀胱过度活动综合征（overactive bladder syndrome，OAB）受试者中，有学者发现线粒体功能障碍标记物（衣康酸、苹果酸和富马酸）、氧化应激标记物（l-焦谷氨酸和α-羟基戊二酸）和酮症标记物（α-羟基丁酸和α-羟基异丁酸）水平升高。这些标记物水平的增加与问卷调查上的 OAB 症状评分显著相关。研究者使用多元线性回归模型，发现血液代谢物（苹果酸、富马酸和α-羟基异丁酸）是 OAB 严重程度的显著预测因素。结合具有统计学意义的受试者工作特征曲线，表明富马酸可以作为导致 OAB 的生物标志物且具有较高的敏感性，其具有作为诊断工具的潜力[19]。

2.4 血液代谢组学在神经系统的研究

血液代谢组学在脊髓损伤中的研究较多，脊髓损伤后的炎症级联反应很复杂，涉及适应性和先天免疫反应、多种细胞类型和许多炎症细胞因子，包括白细胞介素 1β（interleukin 1β，IL-1β）、白细胞介素 6（interleukin 6，IL-6）和肿瘤坏死α因子（tumor necrosis alpha ，TNFα）。免疫反应对脊髓损伤后的病理发生过程有许多影响，有研究认为大规模的炎症反应是引起神经退行性变的关键因素，而这些细胞因子都存在于血液中[20]，因此有学者对脊髓损伤后体内血液代谢物进行研究，发现体内一些血液中的代谢物对脊髓损伤后的程度判定有提示作用。基于液相色谱-质谱技术对脊髓损伤患者的血清进行分析，发现有 1 种血清代谢物（5-羟基赖氨酸）与脊髓损伤严重程度相关，这一发现为脊髓损伤的早期诊断、病情评估以及预后判断提供了新的视角和潜在的生物标志物。进一步的研究可以深入探索这个代谢物的具体作用机制，以及其如何参与脊髓损伤后的病理生理过程[21]。此外，基于生物标志物的开发，未来有望构建更为精确和个性化的脊髓损伤诊断模型，为患者提供更有效的治疗策略。有研究使用血浆去甲肾上腺素水平描述了脊髓损伤患者自主神经损伤的严重程度。如果血浆去甲肾上腺素水平低于 0.56 nmol/L，将这种损伤程度定义为“自主完全”损伤。免疫细胞受到去甲肾上腺素的调节，这表明儿茶酚胺的变化可能直接或间接地调节炎症。因此，了解自主神经系统和免疫系统功能之间的关系，并确定改善两者的治疗方式，对于慢性脊髓损伤患者是非常重要的[22]。此外，有些学者通过血液代谢组学研究了黄芩素对改善脊髓损伤的治疗作用。黄芩素对改善脊髓损伤和下肢运动功能有积极作用，具有明显的抗炎作用，可调节大鼠脊髓损伤引起的血清代谢紊乱和氧化应激。低剂量黄芩苷与高剂量黄芩苷的比较呈剂量—时间依赖关系。大剂量黄芩素治疗的脊髓损伤大鼠的运动功能和代谢谱与假手术组更为相似[23]。有学者通过代谢组学发现在严重的炎症应激条件下，血浆分泌型磷脂酶 A2（secretory phospholipase A2，sPLA2）的活性增加，这是 1 种与先天免疫系统和炎症疾病的活性相关的酶，其认为生酮饮食的抗炎作用，如降低纤维蛋白原水平，可能促进了神经保护，从而改善神经恢复[23]。通过动物实验表明，生酮饮食与中枢神经系统的抗炎机制以及神经系统疾病进展之间有潜在联系。例如，与生酮饮食相关的高脂肪酸已被证明可以激活过氧化物酶体从而使增殖物激活受体，其可能对促炎转录因子和蛋白质转录激活有抑制作用[24]。还可以通过核磁共振氢谱（1H nuclearmagnetic resonance，1H NMR）技术，发现视网膜代谢

途径包括2个重要的代谢产物：视黄醇（维生素A）和视黄酸（retinoic acid，RA）。RA在胚胎分化过程中对神经分化起作用。研究表明，RA对中枢神经系统损伤具有神经保护作用。脊髓损伤后血浆维生素A、维生素E和β-胡萝卜素减少[25]。此外，血浆维生素A与慢性脊髓损伤的严重程度之间存在正相关性[26]，脊髓损伤后损伤部位的RA也出现增多[27]。利用1H NMR技术和主成分分析方法，首次创建了脊髓损伤大鼠血浆代谢组学的指纹图谱，并构建了多元模型，实现了对脊髓损伤严重程度的精确评估和预后预测。这项研究为应用多变量模型对人体创伤程度进行分类提供了新的视角，尽管模型的精确性仍需在临床中得到验证[28-29]。

3 血液代谢组学在脊髓损伤后膀胱功能研究展望

血液代谢组学在揭示生物标志物与疾病进展之间的关系方面具有独特优势。脊髓损伤后，膀胱功能的改变往往伴随着复杂的代谢变化，这些变化可能通过血液代谢组学得到反映。通过非靶向代谢组学技术，可以全面分析脊髓损伤后血液中小分子代谢物的变化，从而揭示与膀胱功能障碍相关的潜在生物标志物[30]。SCI是指由各种创伤性和非创伤性原因损害脊髓后出现的脊髓结构或功能性损伤，属于严重的中枢神经系统疾病。创伤性脊髓损伤的全球患病率约为236至1 298例/百万，年发病率为（8~246）例/百万[31]。统计显示，创伤性脊髓损伤是导致神经源性膀胱的重要原因之一，大约70%~84%的创伤性脊髓损伤患者存在膀胱尿道功能障碍，即神经源性膀胱，特别是由神经源性膀胱引起的下尿路排尿问题，导致的肾脏损害（包括肾积水和肾衰竭）已成为这类患者晚期主要的死亡原因[32]。神经源性膀胱，是1种复杂的下尿路系统疾病，与脊髓损伤紧密相关。其可能导致膀胱、尿道以及下腔器官功能障碍，引发下尿路症状，其危害性极为严重[33]。因此，目前医学研究迫切需要解决的重要课题是如何有效治疗脊髓损伤引起的神经源性膀胱。SCI的病理生理学很复杂，原发性损伤会导致急性细胞功能障碍或细胞死亡，并通过继发性损伤级联进一步传播[34-35]。在继发性损伤过程中，全身性的免疫反应过度活跃以及神经炎症成为决定损伤严重性的主要因素[36]。SCI后的炎症级联反应很复杂，涉及适应性和先天免疫反应、众多细胞种类以及众多炎症细胞因子，涵盖了白细胞介素1β、白细胞介素6和肿瘤坏死α因子。免疫反应对SCI后的病理发生过程有许多影响，认为大规模的炎症反应是引起神经退行性变化的关键因素。此外，鉴于免疫反应在继发性损伤和神经变性程度方面发挥着作用，选择性改善SCI的免疫反应以促进神经再生而不是神经变性是改善预后结果的首要治疗目标[37]。因此，为了开发SCI的神经免疫疗法，有必要对SCI后的免疫反应进行详细研究。多项研究已经描述了复杂的细胞因子/趋化因子级联和细胞浸润模式可以影响SCI的病理恢复[38]。在细胞浸润方面，M2c巨噬细胞（M2c macrophage）发生在正常愈合过程中，并促进炎症的恢复、细胞增殖和细胞重塑等一系列阶段的过渡。相反，在受损的脊髓中，促炎巨噬细胞会加剧炎症阶段的延长，并且细胞重塑不会正确启动。脊髓损伤后巨噬细胞激活的不同步类比于慢性、不愈合伤口中存在的炎症。通过完善巨噬细胞在脊髓损伤修复中的作用，为未来的神经炎症和神经创伤研究开拓了重要领域[39]。

4 结 语

脊髓损伤的病理生理学很复杂，尤其是损伤后膀胱功能的改变尤为特殊，基于目前血液代谢组学在不同领域的研究，其在脊髓损伤和膀胱功能损伤领域具有广阔研究潜力。创伤性脊髓损伤患者的管理主要集中在手术减压的时机上，根据美国脊髓损伤协会的研究，脊髓损伤患者在脊髓损伤后8~12 h内早期进行手术减压可以改善神经系统损伤情况[40-41]。如果研究脊髓损伤后不同时间节点的膀胱功能与血液代谢组学变化的关系，将对神经源性膀胱的病理机制与发生发展提供参考。国内外现缺少血液代谢物与脊髓损伤后神经源性膀胱发生机制之间关系的实验研究，如果阐明血液中的代谢物质在外伤性脊髓损伤后不同时间点膀胱功能障碍中的差异性表达，就可以为发现新的发病机制、预后判断提供实验依据。此外，还可以通过与膀胱功能的改变进行结合，发现影响膀胱功能的代谢途径，发现特征性生物标记物，后续进行干预药物治疗实验。

参 考 文 献

[1] Jiang H, Peng J, Zhou ZY, et al. Establishing ^{1}H nuclear magnetic resonance based metabonomics fingerprinting profile for spinal cord injury: a pilot study[J]. Chin Med J, 2010, 123(17): 2315-2319.

[2] Yokobori S, Zhang ZQ, Moghieb A, et al. Acute diagnostic biomarkers for spinal cord injury: review of the literature and preliminary research report[J]. World Neurosurg, 2015, 83(5): 867-878.

[3] Snyder R, Verla T, Ropper AE. Practical application of recent advances in diagnostic, prognostic, and therapeutic modalities for spinal cord injury[J]. World Neurosurg, 2020, 136: 330-336.

[4] Choudhary A, Poonia M. Diffusion tensor MR imaging in spinal cord injury[J]. Injury, 2017, 48(4): 880-884.

[5] Spratlin JL, Serkova NJ, Gail Eckhardt S. Clinical applications of metabolomics in oncology: a review[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(2): 431-440.

[6] Armitage EG, Barbas C. Metabolomics in cancer biomarker discovery: current trends and future perspectives[J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 87: 1-11.

[7] 张皓玥，胡泽平. 代谢组学技术在鉴别免疫治疗疗效生物标志物中的应用进展[J]. 药学进展，2024，48(12)：201-220.
Zhang HY, Hu ZP. Advances in the application of metabolomics in identification of biomarkers for immunotherapy efficacy[J]. Prog Pharm Sci, 2024, 48(12): 201-220.

[8] Fiehn O, Kopka J, Dörmann P, et al. Metabolite profiling for plant functional genomics[J]. Nat Biotechnol, 2000, 18(11): 1157-1161.

[9] Liang C, Lin YH, Chang YL, et al. Urodynamic and clinical effects of transvaginal mesh repair for severe cystocele with and without urinary incontinence[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2011, 112(3): 182-186.

[10] 李瑞鹏，欧慧瑜，郭秋平，等. 高脂血症模型大鼠血液代谢组学研究[J]. 海峡药学，2019，31(11)：24-26.
Li RP, Ou HY, Guo QP, et al. Metabonomic analysis of biochemical changes in the plasma of hyperlipidemia rat[J]. Strait Pharm J, 2019, 31

(11):24-26.

[11] Karjalainen MK, Karthikeyan S, Oliver-Williams C, et al. Genome-wide characterization of circulating metabolic biomarkers[J]. Nature,2024,628(8006):130-138.

[12] Xia JG, Li BW, Zhang H, et al. Precise metabolomics defines systemic metabolic dysregulation distinct to acute myocardial infarction associated with diabetes[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2023,43(4):581-596.

[13] Yuan YZ, Wang C, Wang GQ, et al. Airway microbiome and serum metabolomics analysis identify differential candidate biomarkers in allergic rhinitis[J]. Front Immunol,2022,12:771136.

[14] 张 冬. 基于血浆代谢组学和血清标志物的肺癌诊断[D]. 锦州:锦州医科大学,2020.

Zhang D. Diagnosis of lung cancer based on plasma metabonomics and serum markers[D]. Shenyang: Jinzhou Medical University,2020.

[15] Zheng H, Ji JS, Zhao LC, et al. Prediction and diagnosis of renal cell carcinoma using nuclear magnetic resonance-based serum metabolomics and self-organizing maps[J]. Oncotarget, 2016, 7(37): 59189-59198.

[16] Falegan OS, Ball MW, Shaykhutdinov RA, et al. Urine and serum metabolomics analyses may distinguish between stages of renal cell carcinoma[J]. Metabolites,2017,7(1):6.

[17] Lensen EJ, Withagen MI, Kluivers KB, et al. Urinary incontinence after surgery for pelvic organ prolapse[J]. Neurourol Urodyn, 2013,32(5):455-459.

[18] Bansal N, Gupta A, Mitash N, et al. Low- and high-grade bladder cancer determination *via* human serum-based metabolomics approach[J]. J Proteome Res,2013,12(12):5839-5850.

[19] Mossa AH, Shamout S, Cammisotto P, et al. Urinary metabolomics predict the severity of overactive bladder syndrome in an aging female population[J]. Int Urogynecol J,2020,31(5):1023-1031.

[20] Garcia E, Aguilar-Cevallos J, Silva-Garcia R, et al. Cytokine and growth factor activation *in vivo* and *in vitro* after spinal cord injury[J]. Mediators Inflamm,2016,2016:9476020.

[21] Wu YM, Streijger F, Wang YN, et al. Parallel metabolomic profiling of cerebrospinal fluid and serum for identifying biomarkers of injury severity after acute human spinal cord injury[J]. Sci Rep, 2016, 6: 38718.

[22] Bloom O, Herman PE, Spungen AM. Systemic inflammation in traumatic spinal cord injury[J]. Exp Neurol,2020,325:113143.

[23] Kang SF, Liu SZ, Li HZ, et al. Baicalin effects on rats with spinal cord injury by anti-inflammatory and regulating the serum metabolic disorder[J]. J Cell Biochem,2018,119(9):7767-7779.

[24] Yarar-Fisher C, Kulkarni A, Li J, et al. Evaluation of a ketogenic diet for improvement of neurological recovery in individuals with acute spinal cord injury: a pilot, randomized safety and feasibility trial[J]. Spinal Cord Ser Cases,2018,4:88.

[25] Peng J, Zeng J, Cai B, et al. Establishment of quantitative severity evaluation model for spinal cord injury by metabolomic fingerprinting[J]. PLoS One,2014,9(4):e93736.

[26] Yokobori S, Zhang ZQ, Moghieb A, et al. Acute diagnostic biomarkers for spinal cord injury: review of the literature and preliminary research report[J]. World Neurosurg,2015,83(5):867-878.

[27] Snyder R, Verla T, Ropper AE. Practical application of recent advances in diagnostic, prognostic, and therapeutic modalities for spinal cord injury[J]. World Neurosurg,2020,136:330-336.

[28] Lubieniecka JM, Streijger F, Lee JHT, et al. Biomarkers for severity of spinal cord injury in the cerebrospinal fluid of rats[J]. PLoS One, 2011,6(4):e19247.

[29] 周慧宇,双卫兵. 代谢组学在脊髓损伤疾病中的作用[J]. 生命的化学,2021,41(12):2582-2587.

Zhou HY, Shuang WB. Role of metabonomics in spinal cord injury[J]. Chem Life,2021,41(12):2582-2587.

[30] Armitage EG, Barbas C. Metabolomics in cancer biomarker discovery: current trends and future perspectives[J]. J Pharm Biomed Anal, 2014,87:1-11.

[31] Syoichi T, Masaya N, Hideyuki O. Regenerative rehabilitation and stem cell therapy targeting chronic spinal cord injury: A review of preclinical studies[J]. Cells,2023,11(4):685-685.

[32] Elisabeth NP, Pradyumna NG, Katherine A, et al. Neurogenic bladder physiology, pathogenesis, and management after spinal cord injury[J]. Journal of Personalized Medicine,2022,12(6):968-968.

[33] Tate DG, Wheeler T, Lane GI, et al. Recommendations for evaluation of neurogenic bladder and bowel dysfunction after spinal cord injury and/or disease[J]. J Spinal Cord Med,2020,43(2):141-164.

[34] Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms[J]. Front Neurol,2019,10:282.

[35] Hellenbrand DJ, Quinn CM, Piper ZJ, et al. Inflammation after spinal cord injury: a review of the critical timeline of signaling cues and cellular infiltration[J]. J Neuroinflammation,2021,18(1):284.

[36] Glaser J, Gonzalez R, Sadr E, et al. Neutralization of the chemokine CXCL10 reduces apoptosis and increases axon sprouting after spinal cord injury[J]. J Neurosci Res,2006,84(4):724-734.

[37] Chio JCT, Xu KJ, Popovich P, et al. Neuroimmunological therapies for treating spinal cord injury: Evidence and future perspectives[J]. Exp Neurol,2021,341:113704.

[38] Sterner RC, Sterner RM. Immune response following traumatic spinal cord injury: Pathophysiology and therapies[J]. Front Immunol, 2023,13:1084101.

[39] Gensel JC, Zhang B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury[J]. Brain Res,2015,1619:1-11.

[40] Sterner RC, Brooks NP. Early decompression and short transport time after traumatic spinal cord injury are associated with higher American spinal injury association impairment scale conversion[J]. Spine, 2021,47(1):59-66.

[41] Burke JF, Yue JK, Ngwenya LB, et al. In reply: ultra-early (<12 hours) surgery correlates with higher rate of American spinal injury association impairment scale conversion after cervical spinal cord injury [J]. Neurosurgery,2019,85(2):E401-E402.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

康寅博，双卫兵. 血液非靶向代谢组学在研究脊髓损伤后膀胱功能改变的可行性分析[J]. 重庆医科大学学报，2025,50(4):432-436.