

DOI: 10.13376/j.cblls/2025005

文章编号: 1004-0374(2025)01-0037-10



陈大明, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心研究馆员, 从事生命科学及其交叉学科的科技情报研究。近年来, 带领团队完成了 20 多项产业规划研究、知识产权分析、软科学研究项目, 研究成果获华东地区科学技术情报成果奖一等奖等多个奖项。



应浩, 中国科学院上海营养与健康研究所课题组长、研究员, 获中国科学院百人计划、基金委杰出青年、上海市领军人才, 主持国家自然科学基金委重大研究计划“甲状腺激素通过调节胆汁酸组成参与组织间的互作及代谢稳态维持的研究”, 参与国自然集成项目“新型激素对糖脂代谢的调控”。主持和参与国家重点研发计划“脂质代谢关键蛋白质的功能与调控机制”“细胞膜重要脂质代谢产物对重大疾病病理生理过程的调控”“环境与遗传致病因素导致 2 型糖尿病发生发展的机制研究”“脂滴及相关蛋白质机器与脂质的储存与水解”。

代谢整合生物学的研究发展态势

张学博¹, 朱成姝¹, 江源¹, 江洪波¹, 熊燕¹, 陈大明^{1*}, 应浩^{2*}

(1 中国科学院上海生命科学信息中心, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031; 2 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031)

摘要: 代谢整合生物学作为整合生物学的重要分支, 旨在从整体、系统及跨层级的视角, 深入探究生物体内物质和能量代谢的客观规律及精细调控机制。本文总结了近年来, 特别是 2024 年该领域的研究发展态势, 从理论建构、研究项目、研究进展、研究展望四个维度进行了系统剖析梳理。在理论建构方面, 生物钟与能量代谢关系的研究成果丰硕, 揭示了关键调控因子协同、生物钟信号传递、代谢物浓度变化等多种作用模式, 而社会学思路的引入为解析代谢稳态调控机理提供了新的视角; 在项目布局方面, 多个研究项目不同程度地体现了整合生物学的特点, 为相关领域提供了支撑; 在研究进展方面, 新陈代谢与神经调控之间存在复杂的双向互动网络, 器官间通过代谢轴紧密相连共同维持整体代谢稳态, 而代谢与衰老之间的相互作用复杂, 涉及代谢重编程、生理系统失调、能量代谢变化等多个层面。展望未来, 随着人工智能、

收稿日期: 2025-01-06; 修回日期: 2025-01-16

基金项目: 国家自然科学基金委-中国科学院联合项目(L2324202, XK2023SMC001)

*通信作者: E-mail: chendaming@sinh.ac.cn (陈大明); yinghao@sinh.ac.cn (应浩)

大数据等技术的发展与广泛应用,代谢整合生物学研究将围绕理论深化、技术创新及应用拓展等全方位展开,有望为生命科学与健康产业带来全新的突破与变革。

关键词: 整合生物学; 代谢稳态; 跨层级; 人工智能

中图分类号: Q-0; Q493; Q591 **文献标志码:** A

Research and development trends of metabolic integrative biology

ZHANG Xue-Bo¹, ZHU Cheng-Shu¹, JIANG Yuan¹, JIANG Hong-Bo¹,

XIONG Yan¹, CHEN Da-Ming^{1*}, YING Hao^{2*}

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: Metabolic integrative biology as an important branch of integrative biology, aims to investigate the underlying principles and fine regulatory mechanisms of material and energy metabolism in organisms from a macro, holistic, systematic, and cross-level perspective. This paper summarizes the development trend of this research field, particularly since 2024, and provides a systematic analysis across four dimensions: theoretical construction, research projects, research progress, and research prospects. In terms of theoretical construction, fruitful achievements in understanding the relationship between the circadian clock and energy metabolism have revealed various modes of action, including the coordination of key regulatory factors, the transduction of circadian signals, and changes in metabolite concentrations. The introduction of sociological perspectives has provided new insights into elucidating the mechanisms of metabolic homeostasis regulation. Regarding research projects, several initiatives have embodied the characteristics of Integrative Biology to varying degrees, providing strong support for related fields. In terms of research progress, there exists a complex bidirectional interaction network between metabolism and neural regulation. Organs are tightly linked through metabolic axes to coordinate overall metabolic homeostasis. The interaction between metabolism and aging is complex, involving metabolic reprogramming, physiological system dysregulation, and changes in energy. Looking ahead, research in Metabolic Integrative Biology will comprehensively focus on theoretical deepening, technological innovation, and application expansion, promising to bring new breakthroughs and transformations to life sciences and the health industry.

Key words: integrative biology; metabolic homeostasis; cross-level; artificial intelligence

代谢整合生物学作为整合生物学的一个重要分支,近年来在生命科学领域受到广泛关注。代谢作为生命活动的基础,不仅涉及能量转换和物质利用,还与生物体的生长发育、健康维护及疾病发生密切相关。随着整合理论研究的初步兴起,以及生物技术与大数据、人工智能等技术的融合发展,代谢整合生物学逐渐从单一代谢途径的研究转向整体代谢网络的综合分析,致力于从整体视角、系统层面及跨层级维度揭示生物体内物质和能量代谢的客观规律及调控机制。

代谢稳态是维持健康的重要基础,任何一个层级上的代谢失衡都可能引发连锁反应,导致整体代谢网络的紊乱,最终诱发衰老及相关慢性疾病的发

存在,而是与免疫系统、神经调控系统、运动系统、消化系统等紧密相连,共同构成了一个高度整合且动态变化的整体,维持着机体稳态。通过跨学科合作和“干湿结合”的研究模式,深入理解代谢稳态的整体维持与失衡机制,对于促进精准医学与健康

1 代谢整合生物学的理论建构

代谢是一个极其复杂且相互关联的过程,涉及众多分子、细胞、组织和器官之间的协同作用,并非单一成分或组分的孤立活动。传统的研究方法聚焦于单个代谢途径或分子,难以全面阐释代谢在整

体层面的调控机制、动态平衡以及与其他生理过程的交互关系。随着实验技术和数据分析能力的进步,特别是高通量测序、质谱分析等技术的发展,科学家们获得了大量关于代谢物、酶活性及基因表达的数据,但同时也对数据、信息和知识挖掘的广度与深度提出了更高的要求。

基于对多维数据的分析,代谢整合生物学可以在更高层级上对研究成果进行归纳总结,形成具有普遍指导意义的极简理论定律。只有将海量的数据信息进行整合、分析与抽象,才能将其淬炼成具有解释力和预测性的知识体系,并进一步凝练为简洁而深刻的理论定律,为代谢研究提供更具前瞻性和指导性的框架,这将生理上的代谢稳态研究、病理上的代谢疾病防治推向新的高度。这些精炼的理论定律侧重于从生物系统各部分间复杂的反馈回路和交互作用中,提炼出普适性原则,用以更精准地解释和预测生物系统的代谢活动规律。在追求更高层次的归纳总结与形成极简理论定律的时代背景下,代谢网络研究不仅整合了多组学数据、生理病理信息以及跨学科知识,还致力于通过高级建模和计算方法提炼出能够描述复杂生物过程的核心原理,用以深入解析代谢的整体规律,并为未来的精准医学和个性化治疗奠定基础。

首先,在跨层级的代谢整合模式中,生物钟与能量代谢的关系研究较具代表性。总结这方面的研究进展^[1-3],可以发现至少存在着三种复杂的相互作用模式。第一种模式是某些关键调控因子同时作用于生物钟系统和能量代谢过程,促进二者的协调统一。第二种模式是生物钟信号通过钟控基因作为下游效应器传递至代谢相关基因,实现对代谢进程的调控,形成线性化的传递路径。第三种模式是某些代谢物作为关键节点,在生物钟与能量代谢之间架起桥梁,通过其浓度的周期性变化影响生物钟节律,并调控代谢过程,从而实现生物钟与能量代谢的紧密耦合和协同调控。这些不同的模式,既体现在全身代谢的整体性调控上,也体现在肾脏^[4]、肝脏^[5]、大脑^[6]以及其他消化系统器官^[7]等多层级的调控上,以及这些脏器的生物钟与进食等行为节律的整合^[8]等方面。因此,生物钟调控作为治疗目标的研究已成为代谢疾病的重要研究内容之一^[9]。此外,对于植物代谢而言,昼夜节律与代谢过程的关系研究也日益深入^[10]。

其次,部分学者引入社会学的思路,解析代谢稳态的整体调控机理,包括多细胞互作与代谢模式

的关系、“双模式”代谢模型、基于最大熵原理的动态代谢资源分配等。在多细胞生物互作与代谢模式的关系上,细胞通过与邻近细胞互作,响应多种信号和变化的物理环境,以协调营养物质的共享和分配,进而维持正常的发育和稳态,并防止异常的细胞增殖或死亡。代谢信号不仅决定了细胞的命运,还通过一系列生物化学过程调控细胞外信号转导和资源利用效率。许多代谢物不仅作为生物合成途径的中间体,还充当信号分子或参与蛋白质的翻译后修饰,影响基因表达和细胞功能。特别是在T细胞中,营养感应机制和代谢信号通路对适当的免疫反应至关重要,避免了免疫缺陷或自身免疫性疾病的发生^[11]。“双模式”代谢模型提出了追求状态和维持状态的概念,分别对应合成代谢和分解代谢以及损伤清除和损伤预防的过程。该模型为理解代谢稳态与衰老之间的关系提供了新的理论框架,强调了代谢状态在资源充足与耗尽之间波动的重要性,以及这种波动对机体健康和寿命的影响^[12]。基于最大熵原理的动态代谢资源分配研究从动态资源分配的角度出发,引入最大熵原理的分配方式帮助细胞群体在波动的环境中应对不确定性,实现了对有限资源的优化分配。该理论还借鉴了经济学的供给和需求分析,解析代谢控制策略,为理解机体如何协调不同层面的代谢过程提供了新的思路^[13]。

此外,代谢网络模型的研究进展,为理论探索与多维组学数据建立了关联。越来越多的多组学数据被纳入基因组规模代谢网络模型(GSMM)^[14],并与通量平衡分析(FBA)等结合,用以预测生物体细胞代谢和生理状态^[15]。目前,生成式机器学习框架已经实现准确表征细胞内代谢状态的动力学模型及其参数^[16],也可以用于解析不同时空尺度下温度对代谢网络的影响^[17]。未来或可构建从分子到器官乃至个体的动力学模型,从而更好地解析跨层级的代谢网络规律。这也将为从“分解代谢-合成代谢”循环视角解析健康、衰老等提供支撑^[18],以明晰在环境温度变化、感染和压力等慢性因素下与代谢需求相匹配的神经回路^[19]。

2 代谢整合生物学的项目布局

尽管整合生物学仍处于初期阶段,但已开展的代谢研究项目体现出整合生物学的研究特点,尤其是在跨学科合作、多组学数据分析及对生物过程的系统性理解方面(表1)。

其中,美国多家高校联合承担的CALERIE项

表1 代谢相关的整合研究项目示例

项目名称	研究机构	研究目标	研究方法	数据收集与分析	已有的主要发现	参与者要求	研究周期
长期热量限制影响评估 (CALERIE)	杜克大学、塔夫茨大学、华盛顿大学医学院等	1期研究侧重于探索热量限制的可行性及其初步效果；2期研究全面确认热量限制对健康非肥胖成人长期衰老过程的具体影响，包括生理、代谢、心理和行为方面的变化	采用随机对照试验进行长期跟踪，定期监测生理变量，收集和分析生物样本，综合评估热量限制的效果	定期监测生理指标，如血压、心率、体温、睡眠质量等，对生物样本进行分析，运用统计方法对比热量限制组和对照组在代谢指标上的差异，控制年龄、性别、基线健康状况等混杂因素，以准确评估热量限制对代谢的影响	热量限制可改善衰老相关生物标志物，如体重、体脂比例、胰岛素敏感性、炎症和氧化应激标志物水平等代谢指标，且对心理健康无负面影响，初步揭示了热量限制在代谢层面积极作用及对整体健康的影响	健康非肥胖成人，通过对该群体的研究可更好地观察热量限制在相对健康人群中的代谢影响及长期效果	长期跟踪观察，以全面评估热量限制对代谢及健康的影响
运动系统生物学联盟 (MoTrPAC)	美国国立卫生研究院 (NIH) 整合了临床中心、预防临床动物研究站点、化学分析站点、生物信息中心以及协调中心等多机构资源	探究运动在分子层面和健康的影响，重点关注运动如何调控能量代谢、物质代谢等过程，识别相关生物标志物，为个性化运动促进健康代谢提供科学支撑	运用多组学技术(蛋白质组学、代谢组学等)对运动前后的样本进行分析，从不同组织和分子层面探究运动对代谢的影响，整合多组学数据进行深入分析	进行多组学数据分析，包括对基因表达、蛋白质表达和修饰、代谢物浓度等的分析，生物信息学中心对来自不同组学平台的数据进行整合，通过差异表达分析、通路富集分析、网络分析、动态模型构建等方法揭示运动引发的分子变化模式，尤其是代谢相关的变化	体育锻炼能改善多种生理和分子指标，如活化和特定基因促进能量代谢、调节炎症反应、改善代谢健康、改变代谢物浓度等，为运动促进健康代谢提供了有力证据	不同年龄、性别、身体组成的参与者，包括久坐不动和高度活跃的成年人以及儿童，还包括特定疾病患者(如2型糖尿病)，以全面探究运动在不同人群中的代谢影响差异	多项研究持续进行，包括长期跟踪观察，确保观察到运动对代谢的长期影响及分子变化的动态过程

表1 代谢相关的整合研究项目示例(续表)

项目名称	研究机构	研究目标	研究方法	数据收集与分析	已有的主要发现	参与者要求	研究周期
空间组学与医学图谱(SOMA)	美国国家航空航天局(NASA)、日本宇宙航空研究开发机构(JAXA)、康奈尔大学、威尔康奈尔医学中心等	整合和分析太空任务中的生物样本和医学数据, 主要聚焦太空飞行对宇航员代谢的影响, 包括代谢物变化、代谢途径改变等, 揭示太空环境下代谢变化的分子机制, 为太空医学提供保障	通过多学科合作, 制定标准化生物样本收集和存储流程, 利用计算工具和生物信息学方法进行多源数据整合与分析, 包括数据格式标准化、范围标准化、单位标准化等, 确保数据的一致性 and 可比性	对收集到的多源数据进行整合, 包括来自不同太空任务、不同组学层面和不同时间点的数	太空飞行对人类健康有诸多方面影响, 包括肌肉萎缩、心血管适应、视觉变化等, 在代谢方面发现了太空飞行对代谢物水平、代谢途径的改变以及对微生物组代谢功能的影响, 揭示了太空环境下代谢变化的分子机制	宇航员, 用于研究太空飞行对其代谢的影响, 特定疾病患者(如2型糖尿病)可用于对比分析太空环境与疾病对代谢的共同或不同的影响	长期项目及多个太空任务, 持续收集不同任务中的数据, 以便更全面地研究太空飞行对代谢的影响规律
线粒体应激、脑成像和表观遗传学(MISBIE)	哥伦比亚大学医学中心(CUMC)、美国NIH等	研究线粒体与神经学过程的联系, 深入探索线粒体在能量代谢中的核心作用及其与神经内分泌、免疫、代谢等系统的相互关系, 探寻线粒体功能异常对代谢相关疾病(线粒体疾病等)的影响机制, 从代谢层面为疾病研究提供新见解	开展跨学科研究, 综合运用神经影像学、表观遗传学等技术, 从多维度评估参与者, 包括线粒体功能指标、心理因素、生活方式等, 收集广泛的生理生物学数据(涵盖代谢相关数据), 分析线粒体与代谢相关生理、心理指标的关系	广泛收集神经影像学数据, 包括MRI扫描结果和表观遗传学数据, 结合其他代谢相关数据进行综合分析, 探究线粒体与代谢在生理生物学过程中的相互关系, 为线粒体疾病研究提供数据基础	线粒体与心理生物学过程密切相关, 如心理压力可影响线粒体生物学, 线粒体功能差异与个体应激反应和代谢健康相关, 影响疾病风险, 为线粒体疾病的代谢机制研究提供了新线索	18~60岁, 携带特定线粒体DNA突变者, 通过对该群体的研究可深入探究线粒体功能异常对代谢及心理生物学过程的影响, 为线粒体疾病研究提供特定样本	多年研究, 包括基线和随访评估, 通过多个时间点的研究深入分析线粒体与代谢相关指标的变化趋势

目堪称人类史上规模最大、持续时间最久的热量限制人体临床研究之一。该项研究利用 RNA 测序技术和随机对照试验设计, 监测热量摄入减少条件下受试者的体重管理、胰岛素敏感性改善、炎症减轻等生理变量变化。从代谢整合生物学的角度出发, 以热量限制为干预手段, 研究其对人体代谢系统的整体调节。在该项研究中, 科学家们构建热量限制条件下的代谢模型, 揭示体内各系统(如能量代谢和营养物质代谢)之间的相互作用及其变化, 并探讨心理因素对饮食习惯和代谢的影响。这些研究成果提供了多维度的视角, 帮助我们更深入地理解热量限制与人体健康之间的关系, 特别是其在延缓衰老相关疾病方面的重要意义^[20]。同时, 研究发现, 在可行的热量限制水平下, 人类可以获得显著的肌肉健康益处^[21], 这不仅有助于优化热量限制策略, 促进健康老龄化, 还为未来的生活方式干预提供了科学依据。

MoTrPAC 项目聚焦运动对健康的影响, 采用大规模多中心临床试验和预临床动物研究, 通过系统性和跨组织的多组学研究, 解析运动如何通过调节基因表达和蛋白质活性, 影响糖代谢、脂肪代谢和蛋白质代谢等细胞代谢途径, 重塑人体整体代谢状态, 为制定个性化运动方案, 优化代谢健康, 预防慢性疾病提供依据^[22-23]。同时, 该项目还考量了性别、年龄、种族等内在因素, 以及运动时间、剂量等外在因素对运动反应的影响, 深入剖析了运动反应的个体差异, 为制定个性化运动策略提供了科学依据^[24]。

从代谢整合生物学的视角来看, SOMA 项目通过系统地收集、整合宇航员在不同飞行阶段的生物样本——包括血液、唾液、尿液等, 并运用多组学技术构建了从基因到整体健康的多层次响应图谱。这一过程不仅揭示了太空飞行环境下人体代谢途径中基因表达变化、蛋白质合成与修饰以及代谢物浓度波动等多个层面的相互作用, 还展示了这些变化如何共同影响人体的整体代谢状态^[25]。通过建立完整的生物样本收集体系及其处理步骤, SOMA 建立的长期生物样本库为未来的分子检测和测试提供了坚实的基础^[26]。

从代谢整合生物学层面来看, 线粒体是细胞代谢的核心枢纽, 其功能状态直接影响细胞的能量代谢和物质代谢。MiSBIE 项目聚焦线粒体功能障碍与心理健康的关系, 综合分析线粒体应激反应、脑成像结果以及表观遗传修饰等数据^[27]。通过探讨线

粒体在压力情境下的能量代谢调控作用, 以及与神经内分泌系统等的相互关系, 该项目揭示了心身交互作用背后的代谢分子机制, 为理解复杂心身疾病的发生发展提供了理论基础, 也为开发新的治疗策略提供了靶点, 体现了从分子代谢到心理认知的跨学科整合研究的价值。

3 代谢整合生物学的研究进展

在理论和实验研究推进的同时, 全球范围内多个研究团队在不同领域开展研究。其中, 新陈代谢与神经调控的关联、器官的代谢交流、代谢与衰老的关系等研究, 从不同维度反映了代谢整合生物学的研究进展, 体现了其特点, 展示了该领域的广度和深度。

3.1 代谢与神经调控的关联研究

从代谢整合生物学的视角, 尤其是新陈代谢与神经调控的关系来看, 神经系统和代谢系统之间存在着一个复杂而紧密的双向互动网络。一方面, 代谢产物和激素可以反向影响神经系统。例如, 血糖水平的变化可以被大脑感知, 并引发相应的食欲和能量消耗调整; 脂肪组织分泌的激素, 如瘦素和胰岛素, 可以直接作用于下丘脑, 调节食欲和能量代谢。另一方面, 神经系统可以通过多种途径影响代谢过程。例如, 下丘脑作为大脑中的一个重要区域, 能够调节食欲、能量消耗和体温等, 从而影响整体的能量平衡; 自主神经系统(包括交感神经和副交感神经)直接作用于代谢器官如肝脏、胰腺和脂肪组织, 调节血糖水平、胰岛素分泌和脂肪分解等。由此, 神经系统和代谢网络的双向交互共同维持生理稳态, 进而调控生物体的行为反应以及对环境变化的适应。

代谢状态直接影响大脑的功能, 特别是对下丘脑等关键区域, 这些区域在调节食欲、能量消耗和其他生理过程方面起着核心作用。当能量摄入不足以满足体力活动的需求时, 可能会引发全身性的神经内分泌和代谢异常, 导致相对能量缺乏。在这种状态下, 中枢神经系统接收到能量储备不足的信号, 从而触发一系列保护性机制, 如减少非必要的能量支出, 并调整饥饿感和饱腹感以促进能量摄取。此外, 在应激条件下, 皮质醇和肾上腺素等激素迅速激活特定的代谢通路, 不仅调整能量供应以应对紧急情况, 还通过改变个体的行为模式, 促使寻找食物或避免危险^[28]。

神经系统, 特别是中枢神经系统(CNS), 通过

整合来自肠道、脂肪组织及迷走神经的信号, 动态调控食物摄入与能量支出^[29]。中枢神经系统与脂肪组织通过复杂的通信网络相互作用, 这种双向信号传递调节着代谢功能。在神经回路中, 各个神经元相互作用, 共同调节食欲和体重, 这与整合生物学强调的跨层级统一性规律相契合^[30]。例如, 味觉系统不仅限于口腔中的味蕾, 还包括胃肠道内的化学感受器, 这些受体能检测食物成分并触发信号传导至大脑和其他器官, 以调整食欲、消化功能及营养物质的吸收与利用。而在内感受性感觉输入与最终运动输出之间, 存在一个整合饱腹感信号以抑制食欲的神经回路^[31]。

下丘脑作为调节能量平衡的关键脑区, 包含紧密相互连接的神经元, 能够感知和整合多种外周信号, 包括代谢和激素信号, 以产生适当的生理反应^[32]。同时, 下丘脑整合外部和内部信号来控制食欲、能量消耗、葡萄糖和脂质代谢, 交感神经和副交感神经在调节白色脂肪组织 (WAT) 和棕色脂肪组织 (BAT) 活动中起关键作用, 如脂肪分解和热生成^[33]。中枢神经酰胺等通过影响下丘脑神经元来调节能量代谢, 使得它可以整合瘦素、生长素释放肽、甲状腺激素或雌二醇等内分泌信号, 参与青春期的中枢控制。此外, 神经酰胺种类和神经元群与这些效应有关, 它们能够响应外部刺激, 例如, 饮食变化或运动能调节能量代谢和身体组成^[34]。在“运动换食物”范式中, 研究人员观察到体力活动较高的雌性和雄性小鼠表现出“相对能量缺乏”的多个方面, 包括逐渐减少食物摄入量, 导致体重减轻、骨骼健康受损、器官特异性质量变化以及休息活动模式改变等^[35]。

代谢状态和神经系统的相互作用是双向且多层次的。一方面, 代谢状态的变化会影响神经系统的感知和行为反应; 另一方面, 神经系统的调控反过来也会影响代谢过程。这种交互作用体现在从分子和细胞水平的信号传导路径到整体生理和行为反应的各个层次。例如, 在代谢障碍状态下 (如肥胖症、糖尿病和非酒精性脂肪肝病), 味觉敏感性和偏好可能会发生变化, 导致不健康的饮食选择增加, 进一步加剧病情恶化^[36]。

因此, 代谢和神经系统之间的关系是一个错综复杂、多维度问题, 涉及分子、细胞、生理和行为等多个层面, 这种双向互动网络的复杂性强调了跨学科研究的重要性。通过深入了解这一双向互动网络, 整合生物学不仅可以为理解肥胖及相关代谢疾

病的发生机制提供新的视角, 还为开发预防和治疗新方法奠定理论基础。

3.2 器官的代谢交互研究

从代谢整合生物学来看, 机体各器官通过复杂的信号传导和物质交换网络紧密相连, 构成多个关键的代谢轴, 共同维持整体的代谢稳态。这些代谢轴在健康状态下确保了能量和物质的平衡分配, 而在疾病的发生发展过程中也扮演着重要角色。

肝脏作为糖代谢的关键器官, 精准调节糖异生和糖原分解, 维持血糖的稳定水平, 为全身组织器官提供稳定的能量供应基础^[37]。肌肉组织则依据能量需求的动态变化, 灵活储存和利用糖原, 其代谢状态与肝脏相互呼应, 共同满足机体在不同生理状态下的能量需求^[38]。脂肪组织不仅是脂肪酸的储存库, 还通过内分泌、细胞间通讯以及释放细胞外囊泡等方式, 积极调节全身代谢过程, 与肝脏和肌肉组织的代谢活动相互交织, 形成一个有机的整体^[39]。而肠道则通过其丰富的微生物群落参与宿主的新陈代谢过程。研究发现, 炎症性肠病 (IBD) 患者的色氨酸分解代谢增加, 导致循环中色氨酸耗尽, 进而损害烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 的生物合成^[40]; 同时, 宿主转氨反应减少破坏了氮同位素稳态和多胺/谷胱甘肽代谢。通过重建肠道微生物组和宿主肠道的代谢模型, 研究人员预测了重塑微生物组的饮食干预措施, 以恢复代谢稳态^[41]。

脑-肠轴是一个复杂的双向调节网络, 涉及大脑和肠道之间的相互作用, 不仅影响多个生理系统, 还在神经退行性疾病的发生和发展中发挥重要作用^[42]。同时, 脑-肠-骨轴作为一个复杂的网络, 涉及神经、免疫、内分泌和代谢等多个系统的调节, 肠道微生物组的变化可能通过代谢产物和神经递质等信号分子, 影响大脑的神经炎症反应和神经细胞的代谢状态^[43]。骨骼系统的代谢异常可能通过内分泌和神经信号途径, 对大脑和肠道的功能产生影响; 反之, 大脑和肠道的代谢状态也可以通过神经和内分泌反馈机制影响骨骼健康。

心脏与脂肪组织之间存在着密切的代谢轴联系, 即心脏-脂肪轴。心脏作为重要的泵血器官, 近年来被发现能够产生心源因子, 包括肽类、蛋白质、微小 RNA (miRNAs) 以及细胞外囊泡携带的分子等。这些心源因子可以调节脂肪组织的代谢功能, 影响脂解、脂肪生成、能量消耗以及寒冷暴露下的产热等过程, 同时也对脂肪因子的产生具有调控作用^[44]。反之, 脂肪组织的代谢状态也会对心脏的功

能和代谢产生反馈调节, 脂肪组织分泌的脂肪因子以及代谢产物可以通过血液循环到达心脏, 影响心脏的结构和功能, 在肥胖、糖尿病和缺血性心脏损伤等病理过程中发挥重要作用^[45]。这种心脏与脂肪组织之间的双向代谢调节机制, 进一步强调了不同器官之间的紧密联系和相互依存关系, 任何一方的代谢异常都可能通过代谢轴的传导, 引发另一方的功能障碍, 进而导致全身代谢紊乱和疾病的发生和发展^[46]。

肾脏的代谢具有明显的昼夜节律性, 通过对肾脏代谢途径的转录组学、蛋白质组学和代谢组学的整合分析发现, 生物钟在肾脏代谢中起着关键的调控作用。肾脏的代谢节律与全身代谢稳态密切相关, 肾脏通过其代谢活动的昼夜节律调节, 不仅维持自身的正常功能, 还对全身的物质代谢和能量平衡产生重要影响。任何影响肾脏生物钟的因素, 如不良的生活方式或疾病状态等, 都可能破坏肾脏代谢的节律性, 导致代谢紊乱及相关疾病的发生^[4]。

3.3 代谢与衰老的关系

在代谢整合生物学的视角下, 代谢与衰老之间的关系表现出复杂的相互作用, 这不仅体现在细胞和整体层面的代谢变化上, 还涉及多个生理系统间的相互作用, 并凸显了大脑在其中的关键调控作用。这种复杂的网络深刻影响着衰老的进程及其相关疾病的发生和发展。

代谢稳态的失衡是衰老的一个显著标志, 同时也是众多慢性疾病的共同特征。这使得对跨组织代谢调控机制的研究显得尤为关键, 它为揭示代谢性疾病的发生机理提供了关键线索。从理论层面来看, 促衰老代谢重编程理论整合了遗传程序和随机假设, 认为衰老是由随时间推移的退化性代谢重编程所驱动。在这种重编程过程中, 促衰老底物和衰老触发因素的出现共同启动了代谢重编程, 引发细胞和基因重编程, 进而导致衰老过程进入自我持续的状态^[47]。这一理论从根本上阐述了代谢变化在衰老进程中的核心地位, 暗示细胞代谢途径的改变可能是衰老启动和发展的关键因素之一。

在生理系统层面, 老化与多个生理系统的失调密切相关。通过综合分析多种生物标志物的分布来评估这种多系统失调的状态, 发现这种失调与年龄增长和死亡风险紧密相连^[48]。这意味着代谢作为多个生理系统的基础功能之一, 其失调很可能是引发整个机体衰老相关变化的关键环节。代谢物质交换、能量传递等过程的失衡可能逐步打破生理平衡, 加

速衰老的进程。

在能量代谢这一关键维度上, 衰老呈现出一种看似矛盾的现象: 尽管分子损伤的积累导致细胞的能量消耗增加, 但全身能量消耗却随着年龄增长保持稳定或下降。大脑-身体能量节约(BEC)模型为这一现象提供了合理的解释^[49]。根据该模型, 随着时间推移, 体细胞积累损伤激活了细胞内应激反应, 促使衰老细胞分泌细胞因子, 这些细胞因子将细胞层面增加的能量需求(高代谢)信号传递给大脑。作为机体能量经济中的关键调节者, 大脑面对能量预算缩减的情况时, 会启动一系列能量节约反应, 通过抑制非必要的生理过程来平衡能量收支, 包括产生疲劳、减少身体活动、减弱感觉能力、改变免疫功能以及引发内分泌系统的“缺陷”等, 从而形成多种衰老表型。这一过程清晰地展示了从细胞代谢变化到大脑感知与响应, 再到整体生理和行为改变的完整链条, 体现了代谢在不同层次间的紧密联系和相互作用, 同时还突出了大脑在整合细胞代谢变化与整体衰老表型中的核心调控作用, 揭示了代谢变化如何通过神经内分泌等系统的调节, 在整体层面上塑造衰老的特征和进程。

从更宏观的身体与认知功能关系来看, 二者间的能量分配在衰老过程中可能发生变化, 但遵循能量守恒的原则。随着年龄的增长, 生物体为了维持基本的生理功能, 可能会调整能量分配策略, 减少对非必需认知功能的支持, 从而导致认知能力下降。这变化体现了代谢在衰老过程中对身体和认知功能的深刻影响, 表明代谢变化不仅影响机体的生理状态, 还延伸到认知领域, 通过能量的重新分配, 协调身体和认知在衰老过程中的变化, 再次强调了代谢作为衰老过程中关键因素的整体性和系统性作用——即代谢的改变能够在多个层面引发连锁反应, 共同推动衰老进程的发展, 并为通过干预代谢途径来延缓衰老和预防相关疾病提供了潜在的理论依据和作用靶点。

4 展望

代谢整合生物学为我们提供了一个全面的框架, 以理解机体在分子、细胞、组织、器官乃至个体层面的代谢稳态问题, 从而更好地促进代谢健康。维持代谢稳态不仅是延缓衰老的关键, 也是预防和控制慢性疾病的基础。未来的研究应继续探索更多未知的代谢调控机制, 从理论深化、技术创新与应用拓展等多方面展开, 引领生命科学与健康产业迈

向新的发展阶段, 实现突破性的变革。

在理论建构方面, 代谢与多生理系统交互网络的精细解构, 有助于深入挖掘生物钟与代谢耦合的分子时钟机制, 精准解析其在细胞周期调控、器官功能节律性协调及整体生理稳态维持中的核心作用, 为生物钟相关代谢紊乱疾病的治疗提供创新靶点与策略。在此基础上, 可以探究代谢在细胞命运抉择、组织器官功能协调以及个体生长发育、衰老进程中的关键调控机制, 明确代谢如何作为核心枢纽整合环境信号与遗传信息, 驱动生命活动有序开展。代谢-免疫交互的全景式理论框架构建, 有助于全面揭示生命系统内代谢与各生理过程紧密交织的内在逻辑, 为疾病机制阐释与健康维护提供坚实的理论基石。同时, 物理学、社会学等多学科理论与方法, 有助于创新构建跨学科的代谢理论体系, 提升对生命系统代谢复杂性的认知深度与广度, 引领代谢研究进入全新理论范式时代。

在技术发展层面, “湿实验”技术将持续革新, 多维组学的高分辨率、全方位解析有助于精准捕捉跨层级的代谢动态变化轨迹; 超高分辨率成像技术有望突破光学衍射极限, 实时可视化细胞内代谢分子时空分布、代谢酶活性动态变化及细胞器间代谢协作过程, 为代谢机制研究提供直观、动态的影像资料。在“干实验”技术中, 随着人工智能算法深度持续进化, 机器学习与深度学习模型在代谢数据处理与分析中展现出强大的功能, 能够精准预测代谢途径流量、基因组-代谢物关联网络及疾病代谢风险, 有效挖掘海量代谢数据中的隐藏信息。与此同时, 系统建模技术日益成熟, 通过构建多尺度、多参数的代谢系统动力学模型, 可以模拟复杂生理病理条件下代谢系统动态响应, 助力理论假设验证与实验设计优化。

在应用研究层面, 代谢整合生物学将在健康管理和疾病治疗等方面发挥更大作用。通过代谢组学与多组学大数据的应用, 可以开发超灵敏、高特异性的疾病代谢标志物诊断体系, 实现疾病早期精准筛查、分子分型与个性化风险预测。结合患者个体代谢指纹图谱与遗传背景, 精准制定个性化治疗方案, 涵盖靶向代谢药物治疗、代谢调节性细胞治疗、精准营养干预及生活方式医学处方等, 将显著提升疾病治疗效果与患者生活质量。物联网、可穿戴设备与移动医疗技术深度融合代谢监测功能, 可以实现实时、连续、无创监测与智能分析个体全生命周期代谢状态。利用大数据、人工智能与机器学习算

法构建个性化健康管理智能引擎, 可以提供动态、精准的饮食、运动、睡眠及心理调节建议, 有效预防慢性疾病发生, 全面提升公众健康素养与健康水平。此外, 在功能食品与药品研发方面, 基于对代谢调控机制的深入理解, 可以精准筛选具有特定代谢调节功能的天然活性成分与生物活性肽。运用现代生物技术优化其生产工艺与生物利用度, 开发安全、高效的功能食品与营养补充剂, 满足不同人群的健康需求。药品研发领域则聚焦代谢的关键靶点与信号通路, 运用结构生物学与计算机辅助药物设计技术, 创新设计靶向性强、副作用小的小分子药物与生物制剂, 提升代谢性疾病的治疗效果, 为患者带来新的希望与曙光, 促进人类健康事业迈上新台阶。

[参 考 文 献]

- [1] Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*, 2010, 330: 1349-54
- [2] Sato S, Dyar KA, Treebak JT, et al. Atlas of exercise metabolism reveals time-dependent signatures of metabolic homeostasis. *Cell Metab*, 2022, 34: 329-45.e8
- [3] Sartor F, Ferrero-Bordera B, Haspel J, et al. Circadian clock and hypoxia. *Circ Res*, 2024, 134: 618-34
- [4] Bignon Y, Wigger L, Ansermet C, et al. Multiomics reveals multilevel control of renal and systemic metabolism by the renal tubular circadian clock. *J Clin Invest*, 2023, 133: e167133
- [5] Marbach-Breitrück E, Matz-Soja M, Abraham U, et al. Tick-tock hedgehog-mutual crosstalk with liver circadian clock promotes liver steatosis. *J Hepatol*, 2019, 70: 1192-202
- [6] Loehfelm A, Boucsein A, Pretz D, et al. Timing matters: circadian effects on energy homeostasis and Alzheimer's disease. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30: 132-43
- [7] Segers A, Depoortere I. Circadian clocks in the digestive system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18: 239-51
- [8] Greco CM, Koronowski KB, Smith JG, et al. Integration of feeding behavior by the liver circadian clock reveals network dependency of metabolic rhythms. *Sci Adv*, 2021, 7: eabi7828
- [9] Ruan W, Yuan X, Eltzschig HK. Circadian rhythm as a therapeutic target. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 287-307
- [10] Greenham K, McClung CR. Integrating circadian dynamics with physiological processes in plants. *Nat Rev Genet*, 2015, 16: 598-610
- [11] Bacigalupa ZA, Landis MD, Rathmell JC. Nutrient inputs and social metabolic control of T cell fate. *Cell Metabolism*, 2024, 36: 10-20
- [12] Moldakozhayev A, Gladyshev VN. Metabolism, homeostasis, and aging. *Trends Endocrinol Metab*, 2023, 34: 158-69
- [13] Tourigny DS. Dynamic metabolic resource allocation

- based on the maximum entropy principle. *J Math Biol*, 2020, 80: 2395-430
- [14] Mardinoglu A, Palsson B. Genome-scale models in human metabologenomics. *Nat Rev Genet*, 2024, doi: 10.1038/s41576-024-00768-0
- [15] Chen C, Liao C, Liu YY. Teasing out missing reactions in genome-scale metabolic networks through hypergraph learning. *Nat Commun*, 2023, 14: 2375
- [16] Choudhury S, Narayanan B, Moret M, et al. Generative machine learning produces kinetic models that accurately characterize intracellular metabolic states. *Nat Catal*, 2024, 7: 1086-98
- [17] Wendinger P, Nikoloski Z. Model-driven insights into the effects of temperature on metabolism. *Biotechnol Adv*, 2023, 67: 108203
- [18] Calabrese EJ, Mattson MP. The catabolic-anabolic cycling hormesis model of health and resilience. *Ageing Res Rev*, 2024, 102: 102588
- [19] Mota CMD, Madden CJ. Neural circuits of long-term thermoregulatory adaptations to cold temperatures and metabolic demands. *Nat Rev Neurosci*, 2024, 25: 143-58
- [20] Das JK, Banskota N, Candia J, et al. Calorie restriction modulates the transcription of genes related to stress response and longevity in human muscle: the CALERIE study. *Ageing cell*, 2023, 22: e13963
- [21] Fong S, Pabis K, Latumalea D, et al. Principal component-based clinical aging clocks identify signatures of healthy aging and targets for clinical intervention. *Nat Aging*, 2024, 4: 1137-52
- [22] Noone J, Mucinski JM, DeLany JP, et al. Understanding the variation in exercise responses to guide personalized physical activity prescriptions. *Cell Metab*, 2024, 36: 702-24
- [23] MoTrPAC Study Group Primary authors, Amar D, Gay NR, et al. Temporal dynamics of the multi-omic response to endurance exercise training. *Nature*, 2024, 629: 174-83
- [24] Many GM, Sanford JA, Sagendorf TJ, et al. Sexual dimorphism and the multi-omic response to exercise training in rat subcutaneous white adipose tissue. *Nat Metab*, 2024, 6: 963-79
- [25] Overbey EG, Kim JK, Tierney BT, et al. The Space Omics and Medical Atlas (SOMA) and international astronaut biobank. *Nature*, 2024, 632: 1145-54
- [26] Overbey EG, Ryon K, Kim JK, et al. Collection of biospecimens from the Inspiration4 mission establishes the standards for the Space Omics and Medical Atlas (SOMA). *Nat Commun*, 2024, 15: 4964
- [27] Kelly C, Trumpff C, Acosta C, et al. A platform to map the mind-mitochondria connection and the hallmarks of psychobiology: the MiSBIE study. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35: 884-901
- [28] Brüning JC, Fenselau H. Integrative neurocircuits that control metabolism and food intake. *Science*, 2023, 381: eab17398
- [29] Hesse S. Moving forward to disentangle the role of the brain in human obesity. *Brain Sci*, 2024, 14: 1245
- [30] Webster AN, Becker JJ, Li C, et al. Molecular connectomics reveals a glucagon-like peptide 1-sensitive neural circuit for satiety. *Nat Metab*, 2024, 6: 2354-73
- [31] Cai H, Schnapp WI, Mann S, et al. Neural circuits regulation of satiety. *Appetite*, 2024, 200: 107512
- [32] Nguyen LT, Dodd GT. Hypothalamic neuronal-glia crosstalk in metabolic disease. *NPJ Metab Health Dis*, 2024, 2: 27
- [33] Díaz-Castro F, Morselli E, Claret M. Interplay between the brain and adipose tissue: a metabolic conversation. *EMBO Rep*, 2024, 25: 5277-93
- [34] López M, Diéguez C, Tena-Sempere M, et al. Ceramides in the central control of metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 36: 11-4
- [35] van Rosmalen L, Zhu J, Maier G, et al. Multi-organ transcriptome atlas of a mouse model of relative energy deficiency in sport. *Cell Metab*, 2024, 36: 2015-37
- [36] Egan JM. Physiological integration of taste and metabolism. *N Eng J Med*, 2024, 390: 1699-710
- [37] Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 2019, 576: 51-60
- [38] Parker BL, Calkin AC, Seldin MM, et al. An integrative systems genetic analysis of mammalian lipid metabolism. *Nature*, 2019, 567: 187-93
- [39] Hawley J A, Hargreaves M, Joyner MJ, et al. Integrative biology of exercise. *Cell*, 2014, 159: 738-49
- [40] Zhang Y, Thomas JP, Korcsmaros T, et al. Integrating multi-omics to unravel host-microbiome interactions in inflammatory bowel disease. *Cell Rep Med*, 2024, 5: 101738
- [41] Taubenheim J, Kadibalban AS, Zimmermann J, et al. Metabolic modeling reveals a multi-level deregulation of host-microbiome metabolic networks in IBD. *bioRxiv*, 2024, <https://doi.org/10.1101/2024.09.16.613185>
- [42] Ng B, Tasaki S, Greathouse KM, et al. Integration across biophysical scales identifies molecular and cellular correlates of person-to-person variability in human brain connectivity. *Nat Neurosci*, 2024, 27: 2240-52
- [43] Li R, Miao Z, Liu Y, et al. The brain-gut-bone axis in neurodegenerative diseases: insights, challenges, and future prospects. *Adv Sci*, 2024, 11: 2307971
- [44] Franks PW, Cefalu WT, Dennis J, et al. Precision medicine for cardiometabolic disease: a framework for clinical translation. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11: 822-35
- [45] Valles-Colomer M, Menni C, Berry SE, et al. Cardiometabolic health, diet and the gut microbiome: a meta-omics perspective. *Nat Med*, 2023, 29: 551-61
- [46] Tang S, Li R, Ma W, et al. Cardiac-to-adipose axis in metabolic homeostasis and diseases: special instructions from the heart. *Cell Biosci*, 2023, 13: 161
- [47] Wang Z, Yang B. Pro-aging metabolic reprogramming: a unified theory of aging. *Engineering*, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.09.010>
- [48] Yao S, Colangelo LA, Perry AS, et al. Implications of metabolism on multi-systems healthy aging across the lifespan. *Ageing Cell*, 2024, 23: e14090
- [49] Shaulson ED, Cohen AA, Picard M. The brain-body energy conservation model of aging. *Nat Aging*, 2024, 4: 1354-71