

代谢组学在棘球蚴病中的研究进展

李 剑*, 侯立朝

青海大学附属医院, 普通外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年7月1日; 录用日期: 2022年7月28日; 发布日期: 2022年8月4日

摘 要

棘球蚴病是由多房棘球蚴感染人类所致的一类极罕见的、威胁极大的人畜共患病症状, 可出现在人身体的多种脏器, 其中又以肝居多, 极易误诊为肝癌, 而中晚期的根治性手术困难度较大, 且预后不好, 死亡率也极高, 对人有致死的危险因此又被称之为“虫癌”。代谢组学作为一种新兴学科, 定义为生物体内对病理生理过程及基因修饰等因素影响下形成的代谢产物动力学应答的定性检测, 目前已被普遍运用于胃癌、肝癌、胰腺癌等病症的检测研究中, 而利用代谢组学分析得到的信息更有助于比较全面地揭示生物系统生理结构与生化功能状况。

关键词

代谢组学, 棘球蚴病, LC-MS, GC-MS, 病理生理, 定量测定, 代谢物质

Research Progress on the Application of Metabolomics in Alveolar Echinococcosis

Jian Li*, Lizhao Hou

General Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 1st, 2022; accepted: Jul. 28th, 2022; published: Aug. 4th, 2022

Abstract

Alveolar echinococcosis is a rare and life-threatening zoonosis caused by multilocular echinococcosis infection. It can occur in multiple organs of the body, especially the liver, which is easily misdiagnosed as liver cancer. Radical surgery is difficult, with poor prognosis and high mortality, which is also known as “worm cancer”. As an emerging discipline, metabolomics is defined as the quantitative determination of the dynamic response of organisms to the stimuli such as pathophysiology or gene modification. It has been widely used in the diagnosis of gastric cancer, liver can-

*通讯作者。

cer, pancreatic cancer and other diseases. The information obtained through metabolomics research can more comprehensively reveal the physiological and biochemical function of the biological system.

Keywords

Metabolomics, Echinococcosis, LC-MS, GC-MS, Pathophysiology, Quantitative Determination, Metabolites

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

棘球蚴病是一类人兽共患的寄生虫病,一般分成囊型棘球蚴病(cystic echinococcosis, CE)与泡型(Alveolar echinococcosis, AE)两种,目前我国西北部高平均海拔的畜牧区域以多房棘球蚴病毒感染人畜的泡型棘球蚴病为主要类型,这些高平均海拔区域的地方病以“传染率最大、发病最为突出、预防最为不易”为特征[1] [2], AE 则比 CE 更为严重,由于其传染机理复杂,诊断与早期治疗均不易,因此很大程度影响了病人的诊断和预后。

近年来,由于代谢组学研究的不断深入以及科技仪器的进步,对寄生虫的研究特别是包虫病方面的研究多了代谢组学的身影。代谢组学研究从机体整体方面入手,借助完善的分析检验技术系统,并利用多因素统计分析技术,通过对在疾病发展及生理紊乱中产生的代谢素含量和类型的动态变化的研究,以获取与病情发展有关的潜在生命标志物,可为临床疾病的早期治疗、预后和治疗的有效性评估开辟全新的有效途径[3]。本文就代谢组学的发展概况以及代谢组学在泡型包虫病中的相关研究进行讲述,收集相关文献资料,为有关研究提供参考资料。

2. 代谢组学概述

1) 代谢组学的概念与进展:1999年,伦敦帝国理工的Nicholson教授等[4] [5]人首先给出了代谢组学的新定义:对病理生物学影响以及遗传学影响所导致的生物有机体动态或多参数新陈代谢应答的量化解析检测;Fiehn等[6]指出代谢组学是在某些自然环境条件下,某些生物学样本中各种小分子代谢物的定性、量化分析方法;Tang等[7]认为更完整的代谢组学的定义为:“代谢组学是研究定量分析评价生物学内源性新陈代谢产物的总体及其对内因和外因改变应答规律性的科学研究”。

2) 试剂种类:根据生物代谢组学的实验手段,通常选择动植物体内(血清、血浆、尿液)、组织(肝、肾、脑)或者细菌的样本为重要检测材料。尿、血清等样本的采集都是创伤小以及无创的,因此其结论更适合于临床分析,缺点是由于尿液中的物质较其它基质为多,因此在数据收集及分析、结论解释方面更加困难。而大脑、肝脏、肾脏样本的采集则创伤性更大,对人体可能造成的危险也更大,优点是针对一般的细胞损伤有优势,因此可以借助对损伤细胞的检查进一步确定其疾病的治疗机理。

3) 检测平台:代谢组学测试平台一般有:核磁共振频谱(nuclear magnetic resonance, NMR)、气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrography, GC-MS)、液相色谱-质谱(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)、超高效液相色谱-质谱(ultraperformance liquid chromatography-mass spectrometry, UPLC-MS)、超高效液相色谱-飞行时间质谱(ultraperformance liquid chromatography-time of flight mass

spectrometry, UPLC-TOF-MS)等[8] [9] [10]。UHPLC-MS 是非靶向代谢组学研究中最常用的分析技术之一[11], 可获得丰富的代谢物定量、定性信息。Nature Protocols 已陆续发表了以血浆[12]、组织[13]和尿液[14]为研究对象的基于 U HPLC-HRMS 代谢组分析范本。气相色谱-质谱与液相色谱-质谱是目前常见的代谢组学方法, 目前也流行将几种分析方法联合使用, 能够优势互补, 还能对实验结论加以交叉检验, 增强试验结论的真实性和再现度。

4) 研究过程: 代谢组的主要研究过程包含: 试剂的收集和配制; 信息收集; 数据和生信分析, 数据和生信分析主要包括不同代谢物类型之间的区分、代谢途径研究等。而且数据和生信分析是整个实验进程中的基本步骤。用于鉴定不同代谢物的方法是非监督性的主要成分研究和监督性的水平偏小二乘判别分析、正交水平偏小二乘判别分析等; 用于代谢途径研究的主要数据库, 包括了人类代谢组数据库(Human Metabolome Database, HMDB), 京都遗传与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG 等) [15] [16] [17]。

3. 代谢组学在棘球蚴病中的相关研究

1) 棘球蚴病的血清/血浆代谢组学: Turkmen T. Ciftci 等[18]通过 GC-MS 和 LC-qTOF-MS 代谢组学方法, 在具有活动性和非活动性囊肿的 CE 患者的代谢组学特征在 36 名活动性 C-E 患者、17 名非活动性 CE 患者和 31 名健康对照的血浆样本中测量代谢物浓度。通过使用主成分分析(PCA)和偏最小二乘判别分析(PLS-DA)方法对从两个分析平台获得的 232 种已鉴定代谢物进行多变量统计分析。与健康对照组相比, CE 患者的角鲨烯水平降低, 甘油酸、3-磷酸甘油酸、谷氨酸、棕榈油酸和油酸水平升高。然而, 与非活动性 CE 患者相比, 活动性 CE 患者的 3-磷酸甘油酸水平降低和 4-羟基苯乙酰谷氨酰胺、二十二碳六烯酸水平升高。文献中有关于其他寄生虫感染性疾病的代谢组学研究。Lakshmanan 等[19]人在一项基于 LC-MS 的研究中报道, 在恶性疟原虫感染患者的血浆和红细胞样本中发现 α -亚麻酸途径的代谢物(创伤酸、创伤酸、茉莉酸、OPC6-CoA 和 9-氧壬酸)的升高。在另一个基于 GC-MS 的研究中, 脂肪酸与脂类有关物质(甘油、棕榈油酸、十六油酸、亚油酸、硬脂酸(硬脂酸)和 3-羟基丁酸(3-羟基丁酸)), 这种升高被认为是由寄生虫引起的, 以满足其需求或与宿主对感染的分解代谢反应有关[20]。在多房棘球蚴虫引起的肝肺泡棘球蚴病代谢组学研究中, 发现肝肺泡棘球蚴病患者与健康人之间存在 21 个明显的代谢差异。他们的苯丙氨酸、谷氨酸、酪氨酸、甲酸、乳酸等的浓度大幅上升, 而缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、甜菜碱、肌酸和 1-甲基缬氨酸等的浓度则大幅减少。按照重要性顺序, 能够识别疾病和健康个体的前十个新陈代谢物为谷氨酸、缬氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸, 肌酸, 异亮氨酸, 赖氨酸, 甲酸, 甜菜碱和丝氨酸(Lin [21]等)。作者认为这些代谢物与氨基酸代谢、能量代谢、乙二酸盐和二羧酸盐代谢的扰动有关。宋戈[22]等通过收集确诊 HAE 患者的血清为病例组, 和选取同期正常体检者的血清为对照组, 利用基于 ^1H NMR 代谢组学多变量统计分析, 从 PCA 得分图显示判别 HAE 与健康人标记交叉重叠数, 获得两组差异性显著的数据, HAE 组患者和对照组者血清共筛选出 19 种差异性显著的代谢物。与对照组比较, HAE 组患者血清中苯乙酰甘氨酸、酪氨酸、 β -葡萄糖、谷氨酸盐、脂质-7、苏氨酸、极低密度脂蛋白-2 表达量升高; 而 1-甲基组氨酸、糖原、 α -葡萄糖、赖氨酸、脂质-9、3-羟甲基戊二酸、二甲胺、脂质-8、缬氨酸、极低密度脂蛋白-1、极低密度脂蛋白-3 等表达量降低。此外, 酪氨酸、苏氨酸可能参与体内免疫系统抑制或调节, 在 HAE 血中表达量增高提示其可能参与了多房棘球蚴细胞免疫逃逸[23], 可能为 HAE 潜在的标志物。由于基因和蛋白信息的微小变化表达在代谢物易于检测, 因此利用此技术研究 HAE 发病机制及诊断更灵敏、快速。

2) 棘球蚴病的尿液代谢组学: 蔡桂林[21]等使用基于高分辨率 NMR 的代谢组学和 ^1H 多变量统计分析发现 HAE 患者血液和尿液会导致氨基酸代谢的显著变化。赖氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺和支链氨基酸

(BCAA; 即缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸), 此外还有谷氨酸和芳香族氨基酸(AAA; 例如酪氨酸和苯丙氨酸), 其中尿液中谷氨酸(Glu)、苹果酸(Mal)、乙醇酸(Gla)、3-羟基丁酸(3-HB)、 γ -氨基丁酸(GABA)、3-甲基组氨酸(3-MH)和对羟基苯乙酸(p-HPA)的含量明显增加, 以及肌酐(Cn)浓度降低。张凤娟[24]在使用氢谱及 NMR 代谢组学方法, 对 HAE 病人和健康人的尿得到分析后, 表明: HAE 病人尿中水梨酸、甘油磷脂酰胆碱、苯丙氨酸、谷氨酸、3-羟基丁酸酯等主要成份的浓度都显著超过研究组, 而 1-甲基烟酰胺、肌酐、血浆尿素等的浓度均较研究组有下降。实验组中的各种代谢产物浓度均超过了正常人水平, 考虑与病人在感染了 HAE 后肝脏中的产物代谢、能量代谢均出现严重障碍相关, 并由此导致了与人体相关合成、分解的物质浓度与健康人水平之间出现了明显的差异。

3) 棘球蚴病的粪便代谢组学: Mingxing Zhu [25]等用感染细粒棘球绦虫的小鼠模型。使用高效液相色谱(HPLC)系统, 研究发现前 15 个差异代谢最大的分子中, 甲基托氯磷在肝脏中的含量增加, 在粪便中的含量减少, 氯苯生在肝脏中下调, 在粪便中上调, 而无水氨基水杨酸钠和二硫在肝脏和粪便中均减少。使用肝脏和粪便实验数据的多元统计分析。总共选择了 138 个代谢分子来区分 CE 小鼠和健康小鼠。POS (正离子模式)和 NEG (负离子模式)下出现了 7 条可能与包虫病有关的代谢途径。其中 3 条是共同的。酪氨酸和色氨酸的生成、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生成及其苯丙氨酸代谢的代谢方式, 与包虫病的发生与发展显著有关。然而, 在 POS 和 NEG 下有 15 条代谢途径, 其中一种是共享的, 那就是 CoA 的生物合成, 这表明泛酸和 CoA 的生物合成也与包虫病有显著相关性。

4) 棘球蚴病的胆汁代谢组学: 刘洋[26]等收集 HAE 合并无症状胆囊结石的患者为试验组。并以体检发现胆囊结石的患者为对照组。两组均通过手术的方式获取胆汁。利用 ^1H NMR 对两组胆汁成分分别进行检测, 经过初步校对, 得出样本的核磁共振谱图。通过主成分分析法(PCA), 偏最小二乘法-判别式分析法(PLS-DA), 正交偏最小二乘法-判别式分析法(OPLS-DA)对图谱进行统计学处理得出两组间的差异性代谢物。并发现两组胆汁成份中的 Lipids、PC-G、PC 等化学物质的水平出现了不同程度的改变。经过分析后认为, 首先试验组的胆汁成份中 PC 水平比研究组明显下降, 主要因素可能是由于 HAE 的发展过程类似于癌症, 病人正常的肝细胞功能不断地被侵犯, 肝脏的正常新陈代谢活性也受到了干扰, 从而导致能够促进肝病变功能的 PC 水平过度减少, 或产生明显的下降。据 Mohamed S [27]等人进行分析认为胆汁 PC 在 CCA 人群中明显减少, 这与调查出现的 HAE 病人胆汁中 PC 的浓度较其他人群减少($R_a > 0.707$)一致。其次实验中测试组较其他胆汁成份中 Lipids 浓度高($R_a > 0.707$), 是由于实证分析中所采集样品的胆汁组分中 PC 浓度减少, 使得胆汁乳化脂类的水平也相应减少, 从而胆汁中的 Lipids 浓度亦随之相应增加。

5) 棘球蚴病的组织代谢组学: 在 1992 年, Novak 等[28]人为了检测泡型棘球蚴中的代谢成分, 首次使用 NMR 用来检测泡型棘球蚴的主要代谢产物, 他测定的多房棘球绦虫体的 NMR 波谱表明, 在腹腔内生长的囊体过程中所含葡萄糖量显著下降, 而琥珀酸、乙酸、丙氨酸和-羟基丁酸则显著上升, 而且, 作为可能来源于宿主的磷酸肌酸, 与腹膜内囊肿相比, 皮下囊肿中可检测到更多的磷酸肌酸。蔡其刚[29]等人进行了将 Em 沙鼠模型中与正常沙鼠比较的肝、脾和血浆等样本, 并运用了超高效液相色谱-四极杆及飞行时间质谱解析高新技术, 先后对所收集的样本开展了非靶标代谢组学深入研究, 从而检测并获取了大量的差异代谢物。肝脏代谢组学分析方法结果显示: 从肝中监测到 10,493 个正常代谢元素, 并从中筛查出了 1509 个不同的差异代谢物。其中 309 个代谢物比一般肝脏代谢物升高, 另外 1200 个代谢物也降低; 脾脏代谢物的代谢组学分析结果显示: 从脾脏中监测到了 8679 个代谢物, 并从中筛选出了 1111 个不同的差异代谢物。其中 586 个代谢物比一般的脾脏代谢物水平升高, 另外 525 个代谢物水平降低, 通过对沙鼠模型肝脏、脾脏组织的代谢组学研究, 发现了数量众多的差异代谢物, 如 3, 4-二羟基杨梅酸、

石榴碱、DL-吡啶-3-乳酸、咪唑乙酸、 α -D-葡萄糖等, 且很大一部分差异代谢物在本地数据库中没有记录, 这为将来开展针对特异性代谢物进行研究、筛选药物作用靶点和代谢通路提供了参考。

4. 结论

包虫病作为一个很复杂的疾病, 也一直是不少发展中国家的重点公共卫生课题, 早期监测对于包虫病防控与预后都有着关键作用。不过由于棘球蚴寄生感染后在宿主细菌的组织内脏中发育较为迟缓, 使得早期的病因筛查与诊断率相对而言较低; 而在包虫病早期, 其血清学特异性与抗体能力也不高, 由于目前的免疫测定技术, 对包虫病早期监测灵敏度还有欠缺, 在糖尿病诊断中也有发生遗漏风险。所以, 研究一种高效的包虫病诊断技术意义重大, 基于目前的研究, 利用代谢组学进行高效的诊断代谢靶标可以成为一项无创技术在判断病变有生性能力、确定分期、识别棘球蚴病以及其他脓肿、制订治疗方案以及观察用药效果上有着巨大的前途。另外利用代谢组学掌握棘球蚴在宿主内的代谢功能的特点, 测定特异性的代谢靶位并根据其研制相应新药也将给包虫病诊断带来全新的视野。相信随着影像学、免疫诊断学和分子生物学等技术的不断发展, 以及代谢组学在肝脏疾病产生及发展过程中提供生理乃至诊断应用的技术支撑[30], 必然会进一步推动对包虫病的发生、发展机制的研究以及诊断、治疗技术的发展。

参考文献

- [1] 韩秀敏, 王虎, 邱加闯, 马宵, 蔡辉霞, 刘培运, 丁启军, 代南, Ito, A., Craig, P.S. 青海省班玛地区泡型和囊类包虫病的传播情况研究与分析[J]. 全国人兽共患病报, 2006(2): 189-190.
- [2] 韩秀敏, 张学勇, 蔡其刚, 张静妮, 王永顺, 张强. 贵州省南方高原藏族儿童泡型包虫病传播状况剖析[J]. 中华血吸虫病预防杂志, 2017, 29(1): 5358.
- [3] Xi, B., Gu, H., Baniyadi, H. and Raftery, D. (2014) Statistical Analysis and Modeling of Mass Spectrometry-Based Metabolomics Data. In: Raftery, D., Ed., *Mass Spectrometry in Metabolomics*, Vol. 1198, Humana Press, New York, 333-353. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1258-2_22
- [4] Nicholson, J.K., Lindon, J.C. and Holmes, E. (1999) 'Metabonomics': Understanding the Metabolic Responses of Living Systems to Pathophysiological Stimuli via Multivariate Statistical Analysis of Biological NMR Spectroscopic Data. *Xenobiotica*, **29**, 1181-1189. <https://doi.org/10.1080/004982599238047>
- [5] Rochfort, S. (2005) Metabolomics Reviewed: A New "Omics" Platform Technology for Systems Biology and Implications for Natural Products Research. *Journal of Natural Products*, **68**, 1813-1820. <https://doi.org/10.1021/np050255w>
- [6] Fiehn, O., Kopka, J., Dörmann, P., et al. (2000) Metabolite Profiling for Plant Functional Genomics. *Nature Biotechnology*, **18**, 1157-1161. <https://doi.org/10.1038/81137>
- [7] Tang, H.R. and Wang, Y.L. (2006) Metabonomics: A Revolution in Progress. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, **33**, 401-407.
- [8] Oh, J., Choi, E., Yoon, D.H., et al. (2019) ^1H -NMR-Based Metabolic Profiling of *Cordyceps Militaris* to Correlate the Development Process and Anti-Cancer Effect. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **29**, 1212-1220. <https://doi.org/10.4014/jmb.1904.04004>
- [9] Lario, S., Ramirez-Lazaro, M.J., Sanjuan-Herraez, D., et al. (2017) Plasma Sample Based Analysis of Gastric Cancer Progression Using Targeted Metabolomics. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 17774. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17921-x>
- [10] Kuligowski, J., Sanjuan-Herraez, D., Vazquez-Sanchez, M.A., et al. (2016) Metabolomic Analysis of Gastric Cancer Progression within the Correa's Cascade Using Ultraperformance Liquid Chromatography Mass Spectrometry. *Journal of Proteome Research*, **15**, 2729-2738. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00281>
- [11] Chetwynd, A.J. and David, A. (2018) A Review of Nanoscale LC-ESI for Metabolomics and Its Potential to Enhance the Metabolome Coverage. *Talanta*, **182**, 380-390. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.01.084>
- [12] Dunn, W.B., Broadhurst, D., Begley, P., Zelena, E., Francis-Mcintyre, S., Anderson, N., Brown, M., Knowles, J.D., Halsall, A., Haselden, J.N., Nicholls, A.W., Wilson, I.D., Kell, D.B. and Goodacre, R. (2011) Procedures for Large-Scale Metabolic Profiling of Serum and Plasma Using Gas Chromatography and Liquid Chromatography Coupled to Mass Spectrometry. *Nature Protocols*, **6**, 1060-1083. <https://doi.org/10.1038/nprot.2011.335>
- [13] Wantej, M.P., Michopoulos, F., Wilson, I.D., Theodoridis, G., Plumb, R.S., Shockcor, J., Loftus, N., Holmes, E. and

- Nicholson, J.K. (2013) Global Metabolic Profiling of Animal and Human Tissues via UPLC-MS. *Nature Protocols*, **8**, 17-32. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.135>
- [14] Want, E.J., Wilson, I.D., Gika, H., Theodoridis, G., Plumb, R.S., Shockcor, J., Holmes, E. and Nicholson, J.K. (2010) Global Metabolic Profiling Procedures for Urine Using UPLC-MS. *Nature Protocols*, **5**, 1005-1018. <https://doi.org/10.1038/nprot.2010.50>
- [15] Feng, J., Liu, H., Bhakoo, K.K., et al. (2011) A Metabonomic Analysis of Organ Specific Response to USPIO Administration. *Biomaterials*, **32**, 6558-6569. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.035>
- [16] Gao, L., Wang, K., Zhang, N., et al. (2018) ¹H Nuclear Magnetic Resonance Based Metabolomics Approach Reveals the Metabolic Mechanism of (-)-5-Hydroxy-Equol against Hepatocellular Carcinoma Cells *in Vitro*. *J Proteome Res*, **17**, 1833-1843. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.7b00853>
- [17] Xu, F., Li, X., Niu, W., et al. (2019) Metabolomic Profiling on Rat Brain of Prenatal Malnutrition: Implicated for Oxidative Stress and Schizophrenia. *Metabolic Brain Disease*, **34**, 1607-1613. <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00468-3>
- [18] Ciftci, T.T., Yabanoglu-Ciftci, S., Akinci, E., et al. (2021) Metabolomic Profiling of Active and Inactive Liver Cystic Echinococcosis. *Acta Tropica*, **221**, Article ID: 105985. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105985>
- [19] Lakshmanan, V., Rhee, K.Y., Wang, W., Yu, Y., Khafizov, K., Fiser, A., Wu, P., Ndir, O., Mboup, S., Ndiaye, D. and Daily, J.P. (2012) Metabolomic Analysis of Patient Plasma Yields Evidence of Plant-Like α -Linolenic Acid Metabolism in *Plasmodium falciparum*. *Journal of Infectious Diseases*, **206**, 238-248 <https://doi.org/10.1093/infdis/jis339>
- [20] Surowiec, I., Orikiiriza, J., Karlsson, E., et al. (2015) Metabolic Signature Profiling as a Diagnostic and Prognostic Tool in Pediatric Plasmodium falciparum Malaria. *Open Forum Infectious Diseases*, **2**, ofv062. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv062>
- [21] Lin, C., Chen, Z., Zhang, L., et al. (2019) Deciphering the Metabolic Perturbation in Hepatic Alveolar Echinococcosis: A 1h NMR-Based Metabolomics Study. *Parasites & Vectors*, **12**, Article No. 300. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3554-0>
- [22] 宋戈. 肝泡型包虫病患者血清代谢组学研究[D]: [硕士学位论文]. 青海: 青海大学, 2017
- [23] 刘强, 刘静. 肝细胞性肝癌相关分子信号通路的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2014(1): 8.
- [24] 张凤娟. 肝泡型包虫病患者尿液代谢组学研究[D]: [硕士学位论文]. 青海: 青海大学, 2017.
- [25] Zhu, M., Du, X., Xu, H., Yang, S., Wang, C., Zhu, Y., Zhang, T. and Zhao, W. (2021) Metabolic Profiling of Liver and Faeces in Mice Infected with Echinococcosis. *Parasites & Vectors*, **14**, Article No. 324. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04807-1>
- [26] 刘洋. 肝泡型包虫病患者胆汁代谢组学研究[D]: [硕士学位论文]. 青海: 青海大学, 2018
- [27] Hashim Abdalla, M.S., Taylor-Robinson, S.D. and Sharif, A.W. (2011) Differences in Phosphatidylcholine and Bile Acids in Bile from Egyptian and UK Patients with and without Cholangiocarcinoma. *HPB*, **13**, 385-390. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00296.x>
- [28] Novak, M., Hameed, N., Buist, R., et al. (1992) Metabolites of Alveolar *Echinococcus* as Determined by [³¹P]- and [¹H]- Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Parasitology Research*, **78**, 665-670. <https://doi.org/10.1007/BF00931518>
- [29] 蔡其刚. 青南儿童棘球蚴病调查分析及 AE 免疫学诊断、代谢组学研究[D]: [博士学位论文]. 兰州: 甘肃农业大学, 2019.
- [30] 陆强, 黄一红, 丛辉, 等. 肝细胞癌、肝硬化患者血清中代谢物组研究[J]. 分析化学, 2009, 37(2): 194-198.