

# 代谢组学在创伤性颅脑损伤中的研究进展

刘智<sup>1</sup>, 韩光魁<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院神经外科监护室, 山东 济宁

收稿日期: 2024年2月21日; 录用日期: 2024年3月15日; 发布日期: 2024年3月22日

## 摘要

创伤性脑损伤(Traumatic Brain Injury, TBI)作为世界上最常见的后天性脑损伤,是世界上最主要的死亡和致残原因之一。由于多种原因的受伤因素以及大脑的复杂性,创伤性颅脑损伤可以诱导多种病理生理学机制的改变。因此早期的诊断以及良好的预后治疗TBI的迫切问题。代谢物作为生物体内的主要组成部分,参与了各种循环途径。代谢组学技术通过检测出不同代谢物浓度变化反应生物某一时间点生理、生化状态的准确信息。可以用来诊断疾病的严重程度、损伤机制、监测治疗反应及评估预后等。当前的代谢组学分析平台已能够检测和量化小浓度代谢物,使得我们评估颅脑损伤更加客观化、精细化。本文综述了代谢组学作为独立平台在临床环境中对于TBI的诊断、评估预后的前景。

## 关键词

代谢组学, 生物标志物, 创伤性颅脑损伤, 综述

# Research Progress of Metabonomics in Traumatic Brain Injury

Zhi Liu<sup>1</sup>, Guangkui Han<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Neurosurgery Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 21<sup>st</sup>, 2024; accepted: Mar. 15<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2024

## Abstract

Traumatic brain injury (TBI), as the most common acquired brain injury in the world, is one of the most important causes of death and disability in the world. Due to various injury factors and the

\*通讯作者。

文章引用: 刘智, 韩光魁. 代谢组学在创伤性颅脑损伤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1042-1048.

DOI: 10.12677/acm.2024.143807

complexity of the brain, traumatic brain injury can induce changes in a variety of pathophysiological mechanisms. Therefore, early diagnosis and good prognosis are urgent problems in the treatment of TBI. As the main component of organism, metabolites participate in various circulation pathways. Metabonomics technology reflects the accurate information of biological physiological and biochemical state at a certain time point by detecting the changes of different metabolite concentrations. It can be used to diagnose the severity, evolution, treatment and prognosis of the disease. The current metabonomics analysis platform has been able to detect and quantify small concentrations of metabolites, making our assessment of brain injury more objective and refined. This article reviews the prospect of metabonomics as an independent platform for evaluating TBI in clinical settings.

## Keywords

Metabonomics, Biomarkers, Traumatic Brain Injury, Review

Copyright © 2024 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

创伤性脑损伤主要是由于外界因素对颅脑产生的强大冲击力导致的认知障碍和神经损伤[1]。伴随着人口老龄化以及道路事故发生率的迅速增长,全球创伤性脑损伤的发生率也在不断增加,有研究统计,每年全球 TBI 的发生率达 5000 万例[2]。目前,国内 TBI 每年可造成近数十万人死亡,数十万人残疾,是我国人口中最具威胁性的致死因素[3]。由于颅脑损伤具备高致残率和高死亡率的特点,如果患者不及时接受规范化治疗,将导致严重后果,因此早期、准确的临床诊断及预后评估是保证患者生命质量的关键[4]。我国现阶段主要采取的是通过神经影像学 and 临床经验相结合的方法来对患者进行早期 TBI 的诊断以及评估患者的预后。但是由于个体异质性和大脑受损程度的差异,每个患者所表现出的临床表现也有所不同,因此它们在某种程度上缺乏一定的敏感性和特异性,目前还无法普遍适用于不同程度 TBI 的治疗过程[5]。同时不仅对于诊断,预后的评估同样也是临床上的一大难点,由于个体化的差异,年龄、性别、基础疾病等都对患者的预后有着不同程度的影响,有研究表明,同样损伤程度的成年 TBI 患者,随着年龄的增长其预后逐渐变差[6],而男女之间由于存在一些激素分泌的差异性,也同样会对预后产生一定的影响[7]。因此一个可靠的生物标志物来帮助诊断 TBI 及评估预后将对临床医生有巨大的帮助。代谢物作为生物体内的主要组成部分,参与了各种循环途径,当前的代谢组学技术已能够检测和量化小浓度代谢物[8]。这将使得临床医生们在 TBI 的治疗上具有更显著的优势。本文就代谢组学作为独立平台在临床环境中对于 TBI 的诊断、评估预后的前景展开综述。

## 2. 代谢组学基本特征和研究方法

代谢组学(metabonomics)的概念最早是 1999 年由英国学者 Nicholson 提出,认为代谢组学是生物体中所有代谢物质对生理和病理生理刺激的代谢反应的表现[9],模仿蛋白质组学和基因组学的研究思路,在一定条件下,可以对生物所含代谢物整体进行定性和定量分析。代谢组学是后基因组时代的研究热点,既能反映基因及其作用的下游改变,又能表现出环境因素的上游变化,能够直接、准确地反映生物体系的整体状态[10]。代谢组学是生物体中所有代谢物质对生理和病理生理刺激的代谢反应的表现,与基因组

学和蛋白质组学等其他组学相比, 代谢组学的优点是: 代谢物水平上生物体的微小差异将被放大; 代谢物的种类较少; 代谢物的变化可直接反映机体的生理和病理状态。这可以为疾病的早期诊断和适当的治疗提供机会, 从而增加成功治疗或治愈的可能性。

如今, 代谢组学已被广泛应用在了生命科学的诸多重要领域。目前用于代谢产物的生物样本主要有血浆、唾液、脑脊液(CSF)、尿液、痰液、粪便、支气管肺泡灌洗液、泪液、呼出气冷凝液等[11]。代谢组学的出现重新定义了生物标志物的概念, 使其不仅能够量化代谢产物, 还能够识别疾病的代谢模式, 也称为生物模式或代谢指纹[12]。

代谢组学的研究方法主要分为两大类: 非靶向代谢组学, 一般分析样品中的所有代谢产物; 靶向代谢组学, 主要测量特定代谢途径中的代谢物或其衍生物[13]。代谢组学的研究过程主要包括: 1) 样品的收集以及预处理, 2) 样本检测, 3) 数据处理与分析, 4) 差异代谢物的相关生物学意义阐释[14]。

### 3. 常用的代谢组学分析平台的比较

代谢组学研究过程中所用到的分析平台主要包括以下两类, 检测物代谢平台如: 核磁共振光谱(Nuclear Magnetic resonance spectroscopy, NM)和质谱(Mass Spectrum, MS); 分离代谢物平台如: 液相色谱(Liquid Chromatography, LC)和气相色谱(Gas Chromatography, GC) [15]。近年来随着对代谢组学研究的不断深入, 不同平台之间相互联用的技术也逐渐流行, 如气相色谱-质谱(Gas Chromatography-Mass, GC-MS)和液相色谱-质谱(Liquid Chromatography-Mass, LC-MS), 其原因主要是联用后的代谢组学平台技术在具备高灵敏度的同时也鉴别高准确度。

气相色谱-质谱(GC-MS)可以用来识别低浓度的代谢物, 但其缺点在于分析非挥发性化合物时的效果相对较弱, 因此对于热敏化合物的分析相对不足。同时由于在分析样品时, 样品需要进行衍生化, 因此在分析样品时只能分析具有热稳定性和挥发性的小分子[16]。随着对代谢组学平台研究的不断进展, 我们也发现了 GC-MS 的二维色谱方法。通过使用二维色谱法, 可以增强代谢物的鉴定效果, 从而检测出多种在正常 GC-MS 中无法鉴定的代谢物[17]。

液相色谱-质谱(LC-MS)是一种功能性强大并且灵敏度高, 无需高温并且仅需少量样本即可检测代谢物的代谢组学分析技术, 并且 LC-MS 具有极高的敏感性, 甚至可以检测出小于 1 pg 的分子[18]。适用于非极性化合物、半极性化合物、非挥发性化合物以及热不稳定化合物, 但其仍存在缺陷, 如它易产生跨平台变化或批次效应, 不能测定不形成分子离子加合物的有机化合物[19] [20]。

### 4. 代谢组学在 TBI 中的潜在应用前景

现如今对于 TBI 的诊断和预后评估多采用格拉斯哥昏迷评分(GCS, Glasgow Coma Scale)和神经影像学的结合, 但由于大脑的异质性和受损程度的不同, 在临床上很容易出现漏诊或误诊, 特别是对于早期颅脑损伤的鉴别, 因此对于轻、中度的 TBI 诊断具有一定的挑战性[21]。进一步寻找可以作为诊断 TBI 的生物标志物的研究显得尤为重要。代谢物可反映生物体内的一些微小变化, 较其他临床表现相更加可靠, 在诊断 TBI 严重程度及评估预后具有更高的敏感性[22]。同时代谢组学可以通过代谢谱对患者进行聚类, 以减少异质性[23]。更多的研究表明, 通过代谢组学技术分析的小分子代谢物可以找到容易产生后遗症的患者, 然后我们可以对其进行有针对性的康复治疗[24]。

代谢物在区分局灶性和弥漫性颅脑损伤过程中也具有很高的价值[25]。代谢组学可以定量测量脑损伤, 因为代谢产物的浓度和类型随着受损区域的变化而变化, 甘氨酸作为脑干和脊髓中的重要抑制性神经递质, 可很好的反映出脑干和脊髓的损伤程度[26], 丙酰肉碱和胆碱反映了海马区的损伤程度[27]。这将更简便的对患者进行分类及预测结果。特别在目前缺乏识别特定解剖学损伤的神经影像技术的情况下,

找到可以伴随 TBI 损伤的特定解剖部位的变化而发生变化的代谢物将对临床上明确诊断患者类型及评估患者预后具有深远意义。

代谢物还具有区分原发性和继发性颅脑损伤的作用。其中原发性损伤主要指神经和血管结构的机械性损伤, 继发性损伤则为进一步的细胞死亡。有研究提出某些离子、第二信使、神经递质和糖酵解中间体可以作为区分原发性和继发性颅脑损伤的潜在生物标志物[28]。但是现阶段对于继发性损伤相关方面的生物标志物的研究数据并不充分, 因此下一步我们可以侧重于对继发性损伤有关的代谢物进行研究, 这将有助于部分患者进行靶向和康复的治疗。

## 5. 临床 TBI 患者中代谢组学的研究

代谢物 - 生物标志物在探索 TBI 的病理、生理机制中可提供帮助。有研究通过分析 TBI 患者血浆中代谢物发现了重型 TBI (sTBI)患者多种代谢物或其参与的代谢途径均为降低趋势, 揭示了 TBI 患者代谢物与脑血流量和能量状态之间具有对应关系[29]。

代谢物 - 生物标志物检测有助于对 TBI 严重程度进行分类。如 Matej 等[30]通过对比不同程度的 TBI 患者与急性骨科非脑损伤患者的代谢物发现辛酸(OA)、癸酸(DA)和 2,3-双磷酸甘油酸(2,3-BPG)与 TBI 的严重程度具有密切的联系。其中, 这些代谢物的含量变化与中度和重度 TBI 的联系更为紧密, 轻度 TBI 的变化范围明显小于 sTBI。研究表明这些代谢物的含量变化程度与 TBI 的严重程度成正比。为了找出代谢物与 TBI 预后的关系得出了两组结果, 通过格拉斯哥预后评分(GOS, Glasgow Outcome Scale), 分别是不利(GOS $\leq$ 4)和有利的结果(GOS $>$ 4), 发现了只有辛酸(OA)和癸酸(DA)与 TBI 的预后有关, 认为其可能与中链脂肪酸(FA)容易通过血脑屏障(BBB)并可在 BBB 间双向运输有关, 但是并未明确指出 2,3-双磷酸甘油酸因何种原因与预后无关。由于此研究仅对比了骨科损伤和 TBI 患者的血浆代谢物的变化进而得出与 TBI 损伤程度及预后有关的代谢物, 但未与严重损伤的全身反应代谢物相对比, 未能明确其对 TBI 有多大程度上的特异性。Jeter 等[31]采取 GC-MS 和 LC-MS 的技术, 通过比较支链氨基酸(BCAAs, 即缬氨酸、异亮氨酸和亮氨酸)在 TBI、骨创伤患者和健康人的血浆代谢产物, 发现与健康人相比, 轻度 TBI 患者血浆中的 BCAAs 略有降低, 而重度 TBI 患者的 BCAAs 进一步降低。而只有甲基戊二酰肉碱在重度 TBI 患者的血浆水平中是升高的, 这些研究发现都将对我们明确区分 TBI 的严重程度提供了很大的帮助。

代谢物 - 生物标志物对评估预后及后续临床诊疗计划也提供了帮助。有研究提出 N-乙酰天门冬氨酸(N-Acetylaspartate, NAA)和乳酸可作为预测短期临床结果的生物标记[32]。Marino [26]等通过质子磁共振波谱成像(1H-MRSI)对创伤 48~72 小时的患者进行检查, 发现了 TBI 患者中 NAA 的比率显著低于正常对照组, 而乳酸的比率则显著高于正常对照组, 同时 NAA 和乳酸值与就诊时的格拉斯哥昏迷量表和 3 个月时的格拉斯哥结果量表密切相关。Barkhoudarian 等[33]证实了血清乳酸/蛋氨酸比值与 GCS 评分呈负相关, 与伤后 3 个月 GOS 评分呈正相关。以上研究表明, 乳酸可作为脑损伤后的严重程度和疾病结局的早期反应的重要指标。Yi, L 等[34]通过对比有认知障碍(阳性组)、无认知障碍(阴性组)的 TBI 患者和健康对照组的血清代谢物, 发现在阳性组和对对照组之间具有 20 组代谢物具有显著不同的变化, 而最终只有九种血清代谢物可以区分以上三组患者, 其中阳性组与阴性组相比, 阴性组中花生四烯酸、丝氨酸、苯丙氨酸和半乳糖显著降低, 在健康对照组中只有半乳糖是显著降低的, 焦谷氨酸、棕榈酸、亚油酸、柠檬酸和 2, 3, 4-三羟基丁酸酯均显著增加。这项研究指出颅脑损伤后的认知障碍与氨基酸和脂质的代谢异常改变有关。但由于该研究纳入的可用患者的数量相对较少, 所以证据的准确性有所不足, 今后我们仍需在研究的基础上进一步探索。

## 6. 动物 TBI 模型中代谢组学的研究

代谢组学研究在 TBI 动物模型中也被广泛研究。吕柳等[35]使用超高效液相色谱 - 高分辨质谱联用



技术通过对比 TBI 模型大鼠和正常大鼠的脑组织和血浆中代谢物, 发现了 TBI 大鼠存在酪、苯丙和色氨酸的生物合成以及花生四烯酸、脯氨酸、精氨酸、酪氨酸和嘌呤代谢的紊乱。我们可以依据以上不同代谢物对应的含量变化联合临床经验对颅脑损伤进行明确诊断, 并判断患者的损伤程度以及损伤时间。但是该研究并未明确表明这些代谢物与 TBI 患者的预后是否有关。

Zheng Fei 等[36]通过使用气相色谱/质谱(GC/MS)对受控皮质影响(CCI)大鼠组和假鼠组的血液样本进行分析, 发现了血浆中的半乳糖、脯氨酸、肌酐、磷酸、L-缬氨酸、 $\beta$ -羟基丁酸、亚油酸和花生四烯酸可作为诊断急性 TBI 的潜在生物标志物。而且该研究首次证明了半乳糖可以作为急性 TBI 的生物标志物候选物。大大提高了急性 TBI 的早期诊断和治疗的价值。

Zhang G 等[37]通过分析创伤性颅脑损伤大鼠血清代谢物发现在 TBI 损伤后三羧酸循环的中间产物柠檬酸会迅速增加, 表示脑外伤可导致能量代谢紊乱, 基质供应和能量消耗不匹配。且代谢物中的辛酸、癸烯酸可评估 TBI 的损伤程度。

Zheng Fei 等[27]通过代谢组学和生物信息学联合代谢产物-蛋白质网络分析, 对 CCI 大鼠海马急性期引起的代谢波动预测颅内 TBI 的发病机制。Viant 等[38]通过对损伤后大鼠的脑组织样本和血浆进行研究, 发现海马和皮层中抗坏血酸、磷酸胆碱和 N-乙酰胺的水平均降低。但是该研究未能发现血液样本的显著变化。

## 7. 总结与展望

现如今随着代谢组学技术的成熟以及我们对颅脑损伤认识的不断深入, 代谢组学方向的研究正不断完善。通过对于不同代谢物的挖掘与探索, 我们目前已初步找出了一些与 TBI 具有紧密关系的代谢物。但是在实验过程中仍旧存在一些难以解决的问题, 特别是对于多发性损伤的患者, 这类患者的体内存在多种代谢物质的升高, 在这种情况下我们无法准确的判定何种代谢物质对于 TBI 患者的诊断以及评估预后具有特异性。同样现存的一个问题是当前没有一种特定的代谢物质可以在 TBI 患者的疾病进展全程中具有高度的敏感性和特异性, 往往需要联合多种物质进行判断。对于我们来说, 最理想的代谢物质应具有高度的特异性和敏感性, 并且不易受到患者个体化差异的影响[39]。因此我们在利用已知的代谢物对颅脑损伤进行诊断和评估预后的同时也需要我们不断探索新的 TBI 相关代谢物质。

## 利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

## 作者贡献

刘智: 负责论文撰写、论文修改及相关参考文献收集; 韩光魁: 负责论文修改及相关参考文献收集。

## 参考文献

- [1] 张赛. 努力推进我国重型颅脑创伤的规范化救治[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34(2): 109-112.
- [2] Scarboro, M. and Mcquillan, K.A. (2021) Traumatic Brain Injury Update. *AACN Advanced Critical Care*, **32**, 29-50. <https://doi.org/10.4037/aacnacc2021331>
- [3] Jiang, J.Y., Gao, G.Y., Feng, J.F., et al. (2019) Traumatic Brain Injury in China. *The Lancet Neurology*, **18**, 286-295. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30469-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30469-1)
- [4] Rees, P.M. (2003) Contemporary Issues in Mild Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **84**, 1885-1894. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2003.03.001>
- [5] 陈鹏飞, 梁奕, 王剑. MSCT 对颅脑损伤的早期诊断及预后评估价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(8): 22-24.

- [6] Banoei, M.M., Lee, C.H., Hutchison, J., *et al.* (2023) Using Metabolomics to Predict Severe Traumatic Brain Injury Outcome (GOSE) at 3 and 12 Months. *Critical Care (London, England)*, **27**, Article No. 295. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04573-9>
- [7] Giordano, K.R., Rojas-Valencia, L.M., Bhargava, V., *et al.* (2020) Beyond Binary: Influence of Sex and Gender on Outcome after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, **37**, 2454-2459. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7230>
- [8] Guijas, C., Montenegro-Burke, J.R., Warth, B., *et al.* (2018) Metabolomics Activity Screening for Identifying Metabolites That Modulate Phenotype. *Nature Biotechnology*, **36**, 316-320. <https://doi.org/10.1038/nbt.4101>
- [9] 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; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, **29**, 1181-1189. <https://doi.org/10.1080/004982599238047>
- [10] Hasanzad, M., Sarhangi, N., Ehsani Chimeh, S., *et al.* (2021) Precision Medicine Journey through Omics Approach. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **21**, 881-888. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00913-0>
- [11] Tang, J. (2011) Microbial Metabolomics. *Current Genomics*, **12**, 391-403. <https://doi.org/10.2174/138920211797248619>
- [12] Aldridge, B.B. and Rhee, K.Y. (2014) Microbial Metabolomics: Innovation, Application, Insight. *Current Opinion in Microbiology*, **19**, 90-96. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.06.009>
- [13] Roberts, L.D., Souza, A.L., Gerszten, R.E., *et al.* (2012) Targeted Metabolomics. *Current Protocols in Molecular Biology*, **98**, 30.2.1-30.2.24. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb3002s98>
- [14] 纪勇, 郭盛磊, 杨玉焕. 代谢组学方法研究进展[J]. *安徽农业科学*, 2015, 43(25): 21-23+48.
- [15] Barkal, L.J., Theberge, A.B., Guo, C.J., *et al.* (2016) Microbial Metabolomics in Open Microscale Platforms. *Nature Communications*, **7**, Article No. 10610. <https://doi.org/10.1038/ncomms10610>
- [16] Biedermann, M. and Grob, K. (2012) On-Line Coupled High Performance Liquid Chromatography-Gas Chromatography for the Analysis of Contamination by Mineral Oil. Part 2: Migration from Paperboard into Dry Foods: Interpretation of Chromatograms. *Journal of Chromatography A*, **1255**, 76-99. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.05.096>
- [17] Mikami, T., Aoki, M. and Kimura, T. (2012) The Application of Mass Spectrometry to Proteomics and Metabolomics in Biomarker Discovery and Drug Development. *Current Molecular Pharmacology*, **5**, 301-316. <https://doi.org/10.2174/1874467211205020301>
- [18] Katz, L. and Baltz, R.H. (2016) Natural Product Discovery: Past, Present, and Future. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, **43**, 155-176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26739136/>  
<https://doi.org/10.1007/s10295-015-1723-5>
- [19] 汪明明, 程海婷, 薛明. 基于 LC-MS 的代谢组学分析流程与技术方法[J]. *国际药学研究杂志*, 2011, 38(2): 130-136.
- [20] Bhattarai, A., Irimia, A. and Van Horn, J.D. (2019) Neuroimaging of Traumatic Brain Injury in Military Personnel: An Overview. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, **70**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.07.001>
- [21] Kochanek, P.M., Jackson, T.C., Ferguson, N.M., *et al.* (2015) Emerging Therapies in Traumatic Brain Injury. *Seminars in Neurology*, **35**, 83-100. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1544237>
- [22] Hergenroeder, G.W., Redell, J.B., Moore, A.N., *et al.* (2008) Biomarkers in the Clinical Diagnosis and Management of Traumatic Brain Injury. *Molecular Diagnosis & Therapy*, **12**, 345-358. <https://doi.org/10.1007/BF03256301>
- [23] Kulbe, J.R. and Geddes, J.W. (2016) Current Status of Fluid Biomarkers in Mild Traumatic Brain Injury. *Experimental Neurology*, **275**, 334-352. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.05.004>
- [24] 王增亮. 脑挫伤大鼠 GFAP、ApoE、S-100、炎症因子时序性表达及代谢组学研究[D]: [博士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [25] Yokobori, S., Hosein, K., Burks, S., *et al.* (2013) Biomarkers for the Clinical Differential Diagnosis in Traumatic Brain Injury—A Systematic Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **19**, 556-565. <https://doi.org/10.1111/cns.12127>
- [26] Marino, S., Zei, E., Battaglini, M., *et al.* (2007) Acute Metabolic Brain Changes Following Traumatic Brain Injury and Their Relevance to Clinical Severity and Outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **78**, 501-507. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.099796>
- [27] Zheng, F., Zhou, Y.T., Feng, D.D., Li, P.F., Tang, T., Luo, J.K. and Wang, Y. (2020) Metabolomics Analysis of the Hippocampus in a Rat Model of Traumatic Brain Injury during the Acute Phase. *Brain and Behavior*, **10**, E01520. <https://doi.org/10.1002/brb3.1520>
- [28] Dash, P.K., Zhao, J., Hergenroeder, G., *et al.* (2010) Biomarkers for the Diagnosis, Prognosis, and Evaluation of

- Treatment Efficacy for Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, **7**, 100-114. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.10.019>
- [29] Wolahan, S.M., Hirt, D., Braas, D., *et al.* (2016) Role of Metabolomics in Traumatic Brain Injury Research. *Neurosurgery Clinics of North America*, **27**, 465-472. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.05.006>
- [30] Orešič, M., Posti, J.P., Kamstrup-Nielsen, M.H., *et al.* (2016) Human Serum Metabolites Associate with Severity and Patient Outcomes in Traumatic Brain Injury. *EBioMedicine*, **12**, 118-126. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.07.015>
- [31] Jeter, C.B., Hergenroeder, G.W., Ward, N.H., *et al.* (2013) Human Mild Traumatic Brain Injury Decreases Circulating Branched-Chain Amino Acids and Their Metabolite Levels. *Journal of Neurotrauma*, **30**, 671-679. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2491>
- [32] Dumas, M.E. and Davidovic, L. (2015) Metabolic Profiling and Phenotyping of Central Nervous System Diseases: Metabolites Bring Insights into Brain Dysfunctions. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, **10**, 402-424. <https://doi.org/10.1007/s11481-014-9578-5>
- [33] Barkhoudarian, G., Hovda, D.A. and Giza, C.C. (2016) The Molecular Pathophysiology of Concussive Brain Injury—An Update. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, **27**, 373-393. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.01.003>
- [34] Yi, L., Shi, S., Wang, Y., *et al.* (2016) Serum Metabolic Profiling Reveals Altered Metabolic Pathways in Patients with Post-Traumatic Cognitive Impairments. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 21320. <https://doi.org/10.1038/srep21320>
- [35] 吕柳. 基于超高效液相色谱-高分辨质谱联用技术的颅脑损伤大鼠代谢组学相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [36] Zheng, F., Xia, Z.A., Zeng, Y.F., *et al.* (2017) Plasma Metabolomics Profiles in Rats with Acute Traumatic Brain Injury. *PLOS ONE*, **12**, E0182025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182025>
- [37] Zhang, G., Lang, Z., Yang, Q., *et al.* (2021) UPLC-Q-TOF/MS-Based Plasma Metabolome to Identify Biomarkers and Time of Injury in Traumatic Brain Injured Rats. *Neuroreport*, **32**, 415-422. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001576>
- [38] Viant, M.R., Lyeth, B.G., Miller, M.G., *et al.* (2005) An NMR Metabolomic Investigation of Early Metabolic Disturbances Following Traumatic Brain Injury in a Mammalian Model. *NMR in Biomedicine*, **18**, 507-516. <https://doi.org/10.1002/nbm.980>
- [39] Shan, R., Szmydynger-Chodobska, J., Warren, O.U., *et al.* (2016) A New Panel of Blood Biomarkers for the Diagnosis of Mild Traumatic Brain Injury/Concussion in Adults. *Journal of Neurotrauma*, **33**, 49-57. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3811>