

基于多组学的肝代谢模型参数优化与疾病定量表征研究

王朝亚¹, 贾彝黎², 圣豪¹, 李艳玲¹

¹安徽卫生健康职业学院人体结构与功能教研室, 安徽池州 247000; ²安徽医科大学第二附属医院普外科, 安徽合肥 230041

摘要:背景 肝作为代谢调控的核心器官, 其疾病状态常伴随代谢网络的重构与功能紊乱, 但具体机制尚未系统揭示。多组学数据整合与计算建模, 为代谢网络的精准重建与病理机制解析提供了新的研究路径与理论支撑。目的 构建肝代谢通路计算模型, 并基于多组学数据整合进行参数优化, 实现从健康到疾病状态的定量表征, 揭示肝病代谢网络重构机制, 识别关键调控节点和潜在干预靶点。方法 构建包含糖酵解、三羧酸循环、脂肪酸代谢和氨基酸代谢等主要通路的计算模型。利用来自健康对照组及3种肝病患者的转录组学、蛋白质组学和代谢组学数据进行参数优化, 通过内部交叉验证和独立队列外部验证评估模型性能, 采用参数灵敏度分析和代谢控制分析识别关键调控节点。结果 经优化的模型准确预测了3种肝病代谢特征, 各项预测代谢物浓度与实验值的相关系数均 >0.85 。研究揭示了肝病共有的代谢重编程特征, 同时识别出15个关键调控节点, 包括3个共性节点(己糖激酶、丙酮酸脱氢酶、脂肪酸合成酶)及12个疾病特异性节点。基于上述发现开发的肝病分类与分期算法, 在外部验证队列中分类准确率达92.5%, 优于传统方法的76.3%。结论 本研究构建了基于多组学数据的肝代谢通路计算模型参数优化方法, 定量描述健康和肝病状态下的代谢特征, 揭示了代谢网络重构机制, 并识别出关键调控节点, 为肝疾病的精准诊断和个体化治疗提供计算理论基础, 也为基于系统生物学的药物开发提供新思路。

关键词:计算生理学; 肝代谢; 多组学数据; 系统生物学; 代谢通路; 肝病; 生物标志物

中图分类号: R575; R318.01; R363.1

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)08-0759-08

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25042301

引用本文: 王朝亚, 贾彝黎, 圣豪, 等. 基于多组学的肝代谢模型参数优化与疾病定量表征研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (8): 759-766.

Optimization of hepatic metabolic pathway computational model parameters based on multi-omics data: quantitative characterization from health to disease states

WANG Chaoya¹, JIA Benli², SHENG Hao¹, LI Yanling¹

¹Experimental Training Center, Anhui Health Vocational College, Chizhou 247000, Anhui Province, China; ²Department of General Surgery, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230041, Anhui Province, China

Corresponding author: JIA Benli. Email: jbl1985@163.com

Abstract: Background As the central organ of metabolic regulation, the liver undergoes significant metabolic network remodeling and functional disruption during disease states, yet the underlying mechanisms remain insufficiently elucidated. The advancement of multi-omics data integration and computational modeling offers new research avenues and theoretical support for precise reconstruction of metabolic networks and in-depth exploration of pathogenic mechanisms. **Objective** To construct a computational model of liver metabolic pathways and optimize its parameters through multi-omics data integration, enabling quantitative characterization of the transition from healthy to diseased states, thereby elucidating the remodeling mechanisms of liver disease metabolic networks and identifying critical regulatory nodes and potential therapeutic targets. **Methods** A computational model encompassing major pathways including glycolysis, TCA cycle, fatty acid metabolism, and amino acid metabolism was established firstly; then transcriptomic, proteomic, and metabolomic data from healthy controls and patients with three types of liver diseases were optimized; finally the model performance was evaluated through internal cross-validation and external validation with an independent cohort, and key regulatory nodes was identified through parameter sensitivity analysis and metabolic control analysis. **Results** The optimized model accurately predicted metabolic features of the three liver diseases, with correlation coefficients between predicted and experimental metabolite concentrations exceeding 0.85. The study revealed common metabolic

收稿日期: 2025-04-23

基金项目: 安徽省教育厅自然科学重点研究项目(KJ2021A1564); 安徽省教育厅优秀青年教师培育重点项目(YQZD2024099); 安徽省高校优秀青年骨干人才国内访学研修项目(gxgnfx2022211)

第一作者: 王朝亚, 硕士, 副教授, 计算机助理工程师。Email: wcy_2003@163.com

通信作者: 贾彝黎, 博士, 副教授, 副主任医师。Email: jbl1985@163.com

reprogramming features in liver diseases: shift from aerobic oxidation to glycolysis, from fatty acid oxidation to synthesis, and amino acid metabolism disorders. Fifteen key regulatory nodes were identified, including three common nodes (hexokinase, pyruvate dehydrogenase, fatty acid synthase) and twelve disease-specific nodes. A liver disease classification and staging algorithm developed based on these findings achieved a classification accuracy of 92.5% in the external validation cohort, significantly outperforming traditional methods (76.3%). **Conclusion** This study has achieved parameter optimization of a computational model for liver metabolic pathways based on multi-omics data, quantitatively characterized metabolic features in healthy and disease states, revealed mechanisms of metabolic network reconstruction, and identified key regulatory nodes, providing a computational foundation for precision diagnosis and personalized treatment of liver diseases, while offering new insights for systems biology-based drug development.

Keywords: computational physiology; liver metabolism; multi-omics data; systems biology; metabolic pathways; liver disease; biomarkers

Cited as: Wang CHY, Jia BL, Sheng H, et al. Optimization of hepatic metabolic pathway computational model parameters based on multi-omics data: quantitative characterization from health to disease states[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(8): 759-766.

肝是人体最大的代谢器官，参与糖、脂肪、蛋白质代谢及多种药物的生物转化过程。肝病常伴随着代谢网络的显著重组与功能失调，这些变化既是疾病的表现，亦是疾病进展的潜在驱动因素。现有研究方法常局限于单一代谢通路或特定代谢物的分析，难以全面捕捉肝代谢网络的整体动态变化及其与疾病进程的复杂关联^[1]。随着多组学技术的迅速发展，研究者得以同时获取大量分子水平的研究数据，为全面解析肝代谢网络提供了新的可能性^[2]。但如何高效整合多维度、异质性和多类型的数据，并提取具有生物学意义的信息，仍是当前的研究热点^[3]。

计算生理学的发展为解决上述问题提供了新的研究途径。通过构建数学模型模拟生理过程，计算生理学能够整合多尺度、多类型的生物学数据，揭示人体复杂系统的内在机制^[4-5]。在肝代谢研究领域，已有多种计算模型被开发用于模拟特定代谢通路或特定生理条件下的肝功能^[6-7]。这些模型多基于有限的实验数据构建，参数设定主要依赖于文献值或经验估计，缺乏系统性的参数优化过程。因此，其预测能力和生物学解释性存在一定局限性。本研究旨在通过整合多组学数据，利用来自健康受试者及不同类型肝病患者的转录组学、蛋白质组学和代谢组学数据，构建参数模型模拟不同病理状态下的肝代谢特征。通过分析优化后的参数变化模式，探索肝病进展过程中的代谢重编程机制，并识别关键调控节点和潜在的干预靶点，实现肝从健康到疾病状态的定量表征。

1 对象与方法

1.1 研究对象与样本采集

本研究采集安徽医科大学第二附属医院普外

科收治患者标本，时间为2023年12月至2024年12月。健康组纳入标准：年龄18~65岁，无肝病史和家族史，近3个月未用肝毒性药物，无酗酒史。肝病患者组纳入标准：年龄18~65岁，经临床确诊为非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、酒精性肝病(ALD)或病毒性肝炎(VH)，常规治疗。排除标准：合并其他肝病、重要脏器功能不全、恶性肿瘤、妊娠哺乳期、精神障碍或临床资料不完整者。采集肝病患者肝组织(患者因疑似癌症而穿刺活检)和外周血样本。肝组织用于常规组织病理学评估、转录组学和蛋白质组学分析和代谢组学分析。外周血样本用于临床生化指标测定和血清代谢组学分析。本研究获得安徽医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准(编号：YX2023-023)。

1.2 转录组学分析

提取肝组织总RNA，使用Illumina NovaSeq 6000平台进行全转录组测序。原始数据经质量控制和过滤后，使用HISAT2与人参考基因组(GRCh38)进行比对，使用StringTie进行转录本组装和定量，采用DESeq2分析不同组间的差异表达基因，采用Benjamini-Hochberg方法进行FDR校正，选择调整后 $P < 0.05$ 且绝对倍数变化 > 2 的基因进行后续分析。

1.3 蛋白质组学分析

肝组织样本经裂解、蛋白提取后，进行胰蛋白酶消化和肽段标记。采用液相色谱-质谱联用技术(LC-MS/MS)进行蛋白质鉴定和定量。数据处理采用MaxQuant软件，蛋白质鉴定采用人类UniProt数据库。采用Perseus软件进行统计分析，经FDR校正调整后 $P < 0.05$ 且绝对倍数变化 > 1.5 的蛋白质进行分析。

1.4 代谢组学分析

肝组织和血清样本分别进行代谢物提取，采用气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)和液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)进行非靶向代谢组学分析。数据处理使用XCMS和SIMCA-P软件，代谢物鉴定采用HMDB和KEGG数据库。差异代谢物的筛选标准为经FDR校正调整后 $P < 0.05$ 且变异系数(VIP) > 1.0 。

1.5 多组学数据整合

对各组学数据进行标准化处理，消除不同技术平台的系统偏差。基于KEGG和Reactome数据库的通路注释信息，将基因、蛋白质和代谢物映射到相应的代谢通路。各组学数据进行了严格的质量控制。转录组数据平均测序深度达到 $30\times$ ，Q30碱基比例 $>93\%$ ，与参考基因组比对率 $>92\%$ ；蛋白质组肽段鉴定FDR $<1\%$ ，定量蛋白平均CV $<20\%$ ；代谢组质控样品组内CV $<15\%$ ，组间RSD $<30\%$ 。采用DIABLO算法整合多组学数据，识别不同组学层面的协同变化模式^[8]。通过构建不同组学数据间的关联网络，计算基因-蛋白质、蛋白质-代谢物的相关矩阵，确保每个组学层面选择约70%的特征变量。使用偏最小二乘法(partial least-square method, sPLS)提取多组学数据的共同模式，识别疾病相关的分子特征^[9-10]。

1.6 肝代谢通路计算模型构建

构建包含主要代谢通路的综合计算模型(图1)，涵盖糖酵解、糖异生、三羧酸循环、脂肪酸 β 氧化、脂肪酸合成、胆固醇代谢、氨基酸代谢和尿素循环等。模型以常微分方程形式描述代谢物浓度随时间的变化：

$$\frac{dX_i}{dt} = \sum_{j=1}^m S_{ij} v_j(X, p) - k_{di} X_i \quad (1)$$

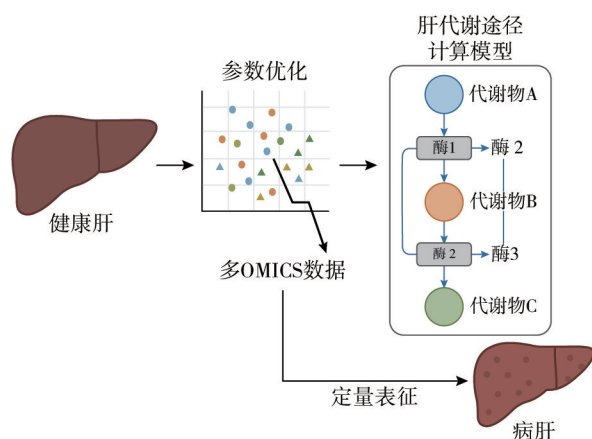


图1 肝代谢通路计算模式图

Fig. 1 Computational model of hepatic metabolic pathways

其中， X_i 表示代谢物i的浓度， S_{ij} 表示化学计量矩阵元素，正值表示产物，负值表示底物，零值表示不参与该反应。 v_j 表示反应j的速率， p 表示反应参数向量，包含所有酶促反应的动力学参数，如最大反应速率(V_f, V_r)、米氏常数(K_m)、抑制常数(K_i)和协同系数(n)等。这些参数决定了代谢反应的动力学特性，反映了酶的催化效率和调控机制。 k_{di} 表示代谢物i的降解速率常数。

反应速率 v_j 基于酶动力学方程描述，对于一般的可逆反应：

$$v_j = \frac{V_{f,j} \prod_{i \in S_j} \left(\frac{X_i}{K_{m,ij}} \right)^{n_{ij}} - V_{r,j} \prod_{i \in P_j} \left(\frac{X_i}{K_{m,ij}} \right)^{n_{ij}}}{1 + \prod_{i \in S_j} \left(\frac{X_i}{K_{m,ij}} \right)^{n_{ij}} + \prod_{i \in P_j} \left(\frac{X_i}{K_{m,ij}} \right)^{n_{ij}} + \sum_{i \in I_j} \left(\frac{X_i}{K_{i,ij}} \right)^{n_{ij}}} \quad (2)$$

其中， $V_{f,j}$ 和 $V_{r,j}$ 分别表示正反应和逆反应的最大速率， $K_{m,ij}$ 表示代谢物i对反应j的米氏常数， $K_{i,ij}$ 表示抑制剂i对反应j的抑制常数， n_{ij} 表示协同系数， S_j 、 P_j 和 I_j 分别表示反应j的底物集合、产物集合和抑制剂集合。

该模型总共包含145个代谢物和187个反应，涉及432个动力学参数。初始参数值设定基于文献报道的实验数据^[11-13]。模型基于经典的酶动力学理论，模拟肝代谢过程，考虑主要代谢通路中的关键步骤和调控点，同时纳入代谢物间的相互作用和反馈调节机制。

1.7 模型参数优化方法

为准确模拟不同状态下的肝代谢特征，设定以下多目标参数优化框架，同时考虑多组学数据拟合程度和模型的生物学合理性。定义目标函数：

$$F(p) = w_1 J_{ss}(p) + w_2 J_{dyn}(p) + w_3 J_{reg}(p) \quad (3)$$

其中， $J_{ss}(p)$ 表示稳态目标函数，衡量模型预测的稳态代谢物浓度与实验测量值的匹配度：

$$J_{ss}(p) = \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^K w_{i,k} \left(\frac{X_{i,k}^{sim}(p) - X_{i,k}^{exp}}{\sigma_{i,k}} \right)^2 \quad (4)$$

其中， $X_{i,k}^{sim}(p)$ 和 $X_{i,k}^{exp}$ 分别表示代谢物i在条件k下的模拟值和实验值， $\sigma_{i,k}$ 表示实验测量的标准差， $w_{i,k}$ 表示权重因子。

$J_{dyn}(p)$ 表示动态目标函数，衡量模型对代谢物时间序列数据的拟合程度：

$$J_{dyn}(p) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{m_i} \sum_{k=1}^K w_{i,j,k} \left(\frac{X_{i,j,k}^{sim}(p) - X_{i,j,k}^{exp}}{\sigma_{i,j,k}} \right)^2 \quad (5)$$

其中， $X_{i,j,k}^{sim}(p)$ 和 $X_{i,j,k}^{exp}$ 分别表示代谢物i在时间点j

和条件k下的模拟值和实验值。

$J_{reg}(p)$ 表示正则化项,防止参数过度拟合并保持生物学合理性:

$$J_{reg}(p) = \sum_{i=1}^d \alpha_i \left(\frac{p_i - p_i^0}{p_i^0} \right)^2 + \sum_{i=1}^d \beta_i \left| \frac{p_i - p_i^0}{p_i^0} \right| \quad (6)$$

其中, p_i^0 表示参数i的初始值, α_i 和 β_i 表示正则化系数。

该算法采用混合进化算法进行参数优化,结合遗传算法、粒子群优化和模拟退火算法特征^[14]。优化过程分为两个阶段:第一阶段使用全局优化策略探索参数空间,第二阶段使用本地优化方法精细调整参数。

参数优化在高性能计算中心的集群系统上进行,配置为48个计算节点,每节点配备2颗Intel Xeon Gold 6248处理器(20核40线程)和256 GB内存。优化算法使用Python实现,基于PyTorch框架开发,利用Ray分布式计算库进行并行任务调度。

1.8 统计学方法

使用R软件(版本4.1.0)进行统计分析。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量以频数(百分比)表示。组间比较使用方差分析、Kruskal-Wallis检验或卡方检验。相关性分析使用Pearson或Spearman相关系数。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本信息

本研究共纳入180例肝病患者,健康对照组60例,采用分层随机抽样方法按7:3比例分为建模队列和内部验证队列。外部验证采用来自GEO数据库(GSE135251、GSE28619、GSE83148)和TCGA-LIHC数据库的独立队列数据(n=416)。纳入患者年

龄NAFLD(49.2±11.5)岁,ALD(51.3±10.8)岁,VH(47.5±13.1)岁。其中女性占比35.6%。采用倾向性评分匹配(P propensity Score Matching, PSM)方法,以年龄、性别、BMI为匹配变量,匹配容限设为0.1,基线特征达到较好均衡。BMI、ALT、AST、总胆红素、PT、白蛋白和纤维化评分差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 转录组学分析结果

转录组测序产生平均每个样本4 200万条高质量读段,约92%读段成功映射到人参考基因组。差异表达分析共识别出4 782个差异表达基因(DEGs),其中NAFLD组2 043个(上调1 156个,下调887个),ALD组2 531个(上调1 463个,下调1 068个),VH组2 975个(上调1 782个,下调1 193个)。3组疾病共有的差异表达基因有986个,疾病特异性基因为NAFLD 587个,ALD 842个,VH 1 137个。

功能富集分析显示,3种肝病共有的差异表达基因主要富集在炎症反应、氧化还原过程和细胞凋亡通路等。疾病特异性基因的富集通路为NAFLD中的脂质代谢和胰岛素信号通路,ALD中的乙醇代谢和内质网应激,VH中的病毒反应和干扰素信号通路。代谢相关的差异表达基因中,本研究重点关注了编码代谢酶的基因。见表2。

从表2可以看出,在3种肝病中糖酵解和脂肪酸合成相关酶基因普遍上调,而糖异生、三羧酸循环、脂肪酸 β 氧化和尿素循环相关酶基因普遍下调。这表明肝病状态下存在共同的代谢重编程现象,从有氧氧化向糖酵解转变,从脂肪酸氧化向脂肪酸合成转变^[15]。同时,各疾病也表现出特异性变化模式,NAFLD中脂质代谢相关基因变化最为显著,ALD中乙醇代谢相关基因变化明显,VH中氨基酸代谢和尿素循环相关基因变化较为突出,

表1 研究对象基本信息

Tab. 1 Basic information of the study subjects

项目	健康组(n=60)	NAFLD (n=60)	ALD (n=60)	VH (n=60)	F/χ^2 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	45.7±12.3	49.2±11.5	51.3±10.8	47.5±13.1	2.399	0.078
性别(男/女)/例	32/28	37/23	44/16	35/25	5.499	0.062
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.4±2.1	27.9±3.5	24.1±3.2	23.2±2.8	40.944	<0.01
ALT/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	21.3±6.5	65.8±37.6	72.3±45.9	83.7±59.4	25.292	<0.001
AST/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	19.7±5.2	48.3±29.1	59.7±38.2	74.5±48.7	27.446	<0.01
总胆红素/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	12.5±3.7	15.3±5.4	19.7±8.5	24.6±15.8	18.421	<0.001
白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	42.8±3.2	38.9±4.3	36.5±5.2	35.7±6.1	26.231	<0.01
PT/(s, $\bar{x} \pm s$)	11.6±0.6	12.3±0.9	13.5±1.7	14.1±2.3	32.920	<0.01
纤维化评分(F0/F1/F2/F3/F4)	60/0/0/0/0	18/22/12/4/4	12/18/14/8/8	10/15/15/10/10	122.424	<0.001

NAFLD:非酒精性脂肪肝;ALD:酒精性肝病;VH:病毒性肝炎;BMI:体质指数;ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶;PT:凝血酶原时间。

表 2 3种肝病主要代谢通路中差异表达的关键酶基因(部分)

Tab. 2 Differentially expressed key enzyme genes in major metabolic pathways (partial list)

代谢通路	基因	酶功能	NAFLD (95% CI)	ALD (95% CI)	VH (95% CI)
糖酵解	HK2	葡萄糖磷酸化	↑ 2.43 (1.95 ~ 3.02)	↑ 1.78 (1.42 ~ 2.23)	↑ 2.12 (1.68 ~ 2.67)
	PFKL	果糖-6-磷酸磷酸化	↑ 1.87 (1.48 ~ 2.36)	↑ 1.52 (1.21 ~ 1.91)	↑ 1.63 (1.29 ~ 2.06)
	PKM	磷酸烯醇式丙酮酸转化为丙酮酸	↑ 2.76 (2.21 ~ 3.45)	↑ 2.35 (1.88 ~ 2.94)	↑ 2.51 (2.01 ~ 3.14)
糖异生	PCK1	丙酮酸转化为磷酸烯醇式丙酮酸	↓ 2.63 (2.10 ~ 3.29)	↓ 2.17 (1.74 ~ 2.71)	↓ 1.93 (1.54 ~ 2.41)
	FBP1	果糖-1,6-二磷酸水解	↓ 2.21 (1.77 ~ 2.76)	↓ 1.85 (1.48 ~ 2.31)	↓ 1.62 (1.30 ~ 2.03)
脂肪酸β氧化	ACADVL	脂肪酰CoA脱氢	↓ 2.35 (1.88 ~ 2.94)	↓ 2.78 (2.22 ~ 3.48)	↓ 1.86 (1.49 ~ 2.33)
	HADHA	脂肪酰CoA水合和脱氢	↓ 2.08 (1.66 ~ 2.60)	↓ 2.42 (1.94 ~ 3.03)	↓ 1.73 (1.38 ~ 2.16)
脂肪酸合成	ACACA	乙酰CoA羧化	↑ 2.87 (2.30 ~ 3.59)	↑ 1.78 (1.42 ~ 2.23)	↑ 1.53 (1.22 ~ 1.91)
	FASN	脂肪酸链延长	↑ 3.12 (2.50 ~ 3.90)	↑ 2.05 (1.64 ~ 2.56)	↑ 1.68 (1.34 ~ 2.10)
胆固醇代谢	HMGCR	HMG-CoA还原	↑ 2.25 (1.80 ~ 2.81)	↑ 1.63 (1.30 ~ 2.04)	↑ 1.47 (1.18 ~ 1.84)
氨基酸代谢	GOT1	天冬氨酸转氨	↑ 1.65 (1.32 ~ 2.06)	↑ 1.92 (1.54 ~ 2.40)	↑ 2.21 (1.77 ~ 2.76)
	GPT	丙氨酸转氨	↑ 1.87 (1.50 ~ 2.34)	↑ 2.15 (1.72 ~ 2.69)	↑ 2.53 (2.02 ~ 3.16)

NAFLD:非酒精性脂肪肝;ALD:酒精性肝病;VH:病毒性肝炎;表中数值表示倍数变化,↑表示上调,↓表示下调,相对于健康对照组。

表明3种肝病存在关键调控节点。

2.3 代谢组学分析结果

非靶向代谢组学分析共鉴定出347种肝组织代谢物和253种血清代谢物。差异代谢物分析显示,3种肝病均表现出显著的代谢改变,但各具特异性。NAFLD主要表现为脂质代谢紊乱,ALD特征性表现为乙醇代谢产物积累,VH则表现为核苷酸代谢和谷胱甘肽代谢显著变化。

代谢组学数据与转录组学数据呈现基本一致性,进一步证实了肝病状态下的代谢重编程现象^[16]。同时,本研究发现了几种疾病特异性代谢标志物,如NAFLD中的棕榈酰乙醇胺,ALD中的

乙醇代谢物,以及VH中的尿苷/胞苷比值,均可作为潜在的诊断标志物^[17]。

2.4 参数优化结果与模型验证

表4列出了部分关键参数的优化结果,包括健康状态下的基准值和3种肝病状态下的变化值。这些参数变化反映了肝病状态下的代谢酶活性改变,与基因和蛋白质表达水平的变化趋势基本一致。基于优化后的参数^[18],模型基本能够预测健康和疾病状态下的代谢物浓度和通量分布。模型预测代谢物浓度与实验测量值之间的Pearson相关系数均大于或等于0.85(健康: $r=0.93$; NAFLD: $r=0.89$; ALD: $r=0.87$; VH: $r=0.85$),表明模型具有较好

表 3 3种肝病主要代谢通路差异代谢物(部分)

Tab. 3 Differential metabolites in major metabolic pathways (partial list)

代谢通路	代谢物	NAFLD (95% CI)	ALD (95% CI)	VH (95% CI)
糖酵解	葡萄糖	↑ 2.21 (1.89 ~ 2.58)	↑ 1.83 (1.56 ~ 2.14)	↑ 1.72 (1.47 ~ 2.01)
	乳酸	↑ 2.78 (2.38 ~ 3.25)	↑ 2.43 (2.07 ~ 2.85)	↑ 2.15 (1.83 ~ 2.52)
三羧酸循环	柠檬酸	↓ 1.63 (1.39 ~ 1.91)	↓ 1.82 (1.55 ~ 2.13)	↓ 1.57 (1.34 ~ 1.84)
	琥珀酸	↓ 1.58 (1.35 ~ 1.85)	↓ 1.76 (1.50 ~ 2.06)	↓ 1.52 (1.30 ~ 1.78)
	棕榈酸	↑ 3.12 (2.66 ~ 3.66)	↑ 2.43 (2.07 ~ 2.85)	↑ 1.87 (1.59 ~ 2.19)
脂质代谢	三酰甘油(总量)	↑ 4.53 (3.86 ~ 5.31)	↑ 2.87 (2.45 ~ 3.36)	↑ 2.12 (1.81 ~ 2.49)
	胆固醇	↑ 2.65 (2.26 ~ 3.10)	↑ 1.93 (1.64 ~ 2.26)	↑ 1.72 (1.47 ~ 2.01)
氨基酸代谢	丙氨酸	↑ 1.75 (1.49 ~ 2.05)	↑ 1.92 (1.64 ~ 2.25)	↑ 2.21 (1.89 ~ 2.58)
	谷氨酸	↑ 1.63 (1.39 ~ 1.91)	↑ 1.85 (1.58 ~ 2.17)	↑ 2.07 (1.77 ~ 2.42)
能量代谢	ATP	↓ 1.87 (1.59 ~ 2.19)	↓ 2.12 (1.81 ~ 2.49)	↓ 1.82 (1.55 ~ 2.13)
	NADH/NAD ⁺	↑ 2.12 (1.81 ~ 2.49)	↑ 2.43 (2.07 ~ 2.85)	↑ 1.92 (1.64 ~ 2.25)
疾病特异标志物	棕榈酰乙醇胺	↑ 3.43 (2.93 ~ 4.02)	↑ 1.72 (1.47 ~ 2.01)	↑ 1.45 (1.24 ~ 1.70)
	乙醇代谢物(总量)	↑ 1.32 (1.13 ~ 1.54)	↑ 3.76 (3.21 ~ 4.41)	↑ 1.23 (1.05 ~ 1.44)
	尿苷/胞苷比值	↑ 1.32 (1.13 ~ 1.54)	↑ 1.48 (1.26 ~ 1.73)	↑ 2.53 (2.16 ~ 2.96)

NAFLD:非酒精性脂肪肝;ALD:酒精性肝病;VH:病毒性肝炎;ATP:磷酸腺苷;NADH:烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原态;NAD⁺:烟酰胺腺嘌呤二核苷酸。表中数值表示倍数变化,↑表示上调,↓表示下调,相对于健康对照组。

表4 肝代谢通路关键酶参数优化结果(部分)

Tab. 4 Optimization results of key enzyme parameters in hepatic metabolic pathways (partial list)

参数	酶名称	健康基准值	NAFLD变化倍数(95% CI)	ALD变化倍数(95% CI)	VH变化倍数(95% CI)
V_f	己糖激酶	189.3	↑ 2.15 (1.89 ~ 2.44)	↑ 1.63 (1.44 ~ 1.85)	↑ 1.87 (1.65 ~ 2.12)
K_m	己糖激酶	0.13	↓ 0.76 (0.68 ~ 0.86)	↓ 0.83 (0.74 ~ 0.94)	↓ 0.79 (0.70 ~ 0.89)
V_f	磷酸果糖激酶	87.2	↑ 1.75 (1.54 ~ 1.98)	↑ 1.47 (1.29 ~ 1.67)	↑ 1.58 (1.39 ~ 1.79)
K_i	磷酸果糖激酶	0.65	↑ 1.32 (1.16 ~ 1.50)	↑ 1.18 (1.04 ~ 1.34)	↑ 1.25 (1.10 ~ 1.42)
V_f	丙酮酸激酶	432.7	↑ 2.37 (2.08 ~ 2.70)	↑ 2.03 (1.78 ~ 2.31)	↑ 2.18 (1.92 ~ 2.48)
V_f	磷酸烯醇丙酮酸羧激酶	35.8	↓ 0.38 (0.33 ~ 0.43)	↓ 0.45 (0.40 ~ 0.51)	↓ 0.52 (0.46 ~ 0.59)
V_f	柠檬酸合成酶	110.5	↓ 0.67 (0.59 ~ 0.76)	↓ 0.58 (0.51 ~ 0.66)	↓ 0.73 (0.64 ~ 0.83)
V_f	极长链酰CoA脱氢酶	28.6	↓ 0.42 (0.37 ~ 0.48)	↓ 0.35 (0.31 ~ 0.40)	↓ 0.57 (0.50 ~ 0.65)
V_f	脂肪酸合成酶	15.3	↑ 2.73 (2.40 ~ 3.10)	↑ 1.87 (1.64 ~ 2.13)	↑ 1.65 (1.45 ~ 1.87)
K_m	脂肪酸合成酶	0.023	↓ 0.62 (0.55 ~ 0.70)	↓ 0.78 (0.69 ~ 0.88)	↓ 0.85 (0.75 ~ 0.96)
V_f	HMG-CoA还原酶	5.7	↑ 1.92 (1.69 ~ 2.18)	↑ 1.53 (1.35 ~ 1.74)	↑ 1.38 (1.22 ~ 1.57)
V_f	谷草转氨酶	48.3	↑ 1.58 (1.39 ~ 1.79)	↑ 1.83 (1.61 ~ 2.08)	↑ 2.05 (1.81 ~ 2.33)
V_f	碳酸酐酶1	32.7	↓ 0.58 (0.51 ~ 0.66)	↓ 0.47 (0.41 ~ 0.53)	↓ 0.65 (0.57 ~ 0.74)

NAFLD:非酒精性脂肪肝;ALD:酒精性肝病;VH:病毒性肝炎; V_f :最大正向反应速率(mmol/g/h); K_m :米氏常数(mM); K_i :抑制常数(mM)。变化倍数:相对于健康基准值的倍数变化,↑表示增加,↓表示减少。

的预测能力。

交叉验证平均绝对百分比误差(MAPE)为12.8%,外部验证队列的MAPE为15.3%,均在可接受范围。稳健性分析表明,模型对20%以内的数据扰动有良好的抵抗能力,参数变化幅度平均≤15%,进一步证实了模型的可靠性和泛化能力。

2.5 肝病代谢网络重构的共性和特异性

基于优化后的参数模型进一步比较健康和疾病状态下的代谢通量。结果显示,3种肝病存在共同的代谢重编程特征。能量代谢重编程显示,从有氧氧化向糖酵解转变,表现为糖酵解通量增加(健康 vs NAFLD/ALD/VH: 1 vs 2.35/1.98/2.12)和三羧酸循环通量减少(1 vs 0.65/0.53/0.72)。脂质代谢重编程显示,从脂肪酸氧化向脂肪酸合成转变,表现为脂肪酸 β 氧化通量减少(1 vs 0.48/0.41/0.63)和脂肪酸合成通量增加(1 vs 2.85/1.92/1.73)。氨基酸代谢紊乱显示,转氨酶活性增加(谷草转氨酶: 1 vs 1.63/1.88/2.12;谷丙转氨酶: 1 vs 1.78/2.05/2.32)和尿素循环能力下降(1 vs 0.62/0.52/0.68)。

同时,3种肝病也表现出明显的代谢特异性。NAFLD为脂肪酸合成和三酰甘油合成通量显著增加,胆固醇合成通量中度增加,特征性表现为脂肪酸合成/脂肪酸氧化比值最高(5.94,相比之下ALD为4.68,VH为2.75)。ALD为乙醇代谢通量显著增加,导致过量NADH产生和氧化应激加剧,特征性表现为NADH/NAD⁺比值最高(2.43,相比之下NAFLD为2.15,VH为1.95)。VH为氨基酸代谢和核苷酸代谢通量显著改变,特征性表现为转氨

酶活性最高和尿素循环中间产物积累最显著。

2.6 关键调控节点识别

通过参数灵敏度分析和代谢控制分析,识别各肝病状态下的关键调控节点。见表5。基于这些关键调控节点,本研究进行了虚拟干预实验,模拟了针对不同节点的调控效果。结果表明,针对共性节点和疾病特异节点的组合干预策略效果最佳,能够显著改善肝病状态下的代谢紊乱。在NAFLD模型中,同时抑制己糖激酶和乙酰CoA羧化酶活性,可使脂肪积累减少63.7%,能量代谢紊乱改善58.2%。

3 讨论

近些年,计算模型在肝病代谢机制研究中进展迅速,如Berndt等^[19]开发了包含中心碳代谢的肝细胞动力学模型,揭示了NAFLD中糖脂代谢失衡的机制。Mardinoglu等^[20]构建了基于基因组规模的肝代谢重建模型,识别出多个NASH潜在药物靶点。Donnelly等^[21]利用多尺度建模方法,模拟了酒精性肝病中线粒体功能障碍的发展过程。但上述研究多关注单一肝病类型或特定代谢通路,缺乏对不同肝病共性和特异性代谢改变的系统比较,参数优化也主要依赖单一组学数据,未能充分整合多组学信息数据。本研究通过多组学数据融合与系统参数优化,弥补上述研究不足之处,构建较为准确模拟多种肝病状态的代谢计算框架模型。

本研究发现,尽管NAFLD、ALD和VH的病因各异,但其在代谢层面存在共同的重编程特征,

表 5 3种肝病状态下的关键调控节点

Tab. 5 Key regulatory nodes in different liver disease states

肝病类型	关键调控节点	控制系数	关联代谢通路	潜在干预意义
共性节点	己糖激酶	0.73~0.86	糖酵解	减少糖酵解通量,降低乳酸产生
	丙酮酸脱氢酶	0.65~0.78	糖酵解/三羧酸循环连接	促进丙酮酸进入三羧酸循环
	脂肪酸合成酶	0.82~0.94	脂肪酸合成	减少脂肪酸及甘油三酯合成
NAFLD	乙酰CoA 羧化酶	0.88	脂肪酸合成起始	控制脂肪酸合成的限速步骤
	甘油~3~磷酸酰基转移酶	0.76	甘油三酯合成	减少甘油三酯合成和积累
	PPAR α 活性	0.83	脂肪酸氧化调控	促进脂肪酸氧化基因表达
ALD	乙醇脱氢酶	0.92	乙醇代谢	降低乙醇代谢速率,减少乙醛和NADH产生
	乙醛脱氢酶	0.85	乙醇代谢	加速乙醛清除,减轻肝细胞毒性
	NADH脱氢酶	0.79	电子传递链	促进NADH氧化,改善氧化应激
VH	谷氨酰胺合成酶	0.84	氨基酸代谢	促进氨的清除,减轻高氨毒性
	精氨酸酶	0.77	尿素循环	增强尿素合成,促进氨的排泄
	次黄嘌呤~鸟嘌呤磷酸核糖转移酶	0.73	嘌呤代谢	维持核苷酸平衡,减轻DNA损伤

NAFLD:非酒精性脂肪肝;ALD:酒精性肝病;VH:病毒性肝炎;控制系数指代表该节点对相关代谢通路通量的控制能力,取值范围0~1,值越大表示控制能力越强。

即从有氧氧化向糖酵解转变,从脂肪酸氧化向脂肪酸合成转变。该代谢重编程模式与肿瘤细胞中所观察到的Warburg效应高度相似^[22],表明不同病理转化过程可能共享某些代谢适应机制。在转录水平,数据显示3种肝病中共同上调的转录因子包括HIF-1 α (NAFLD/ALD/VH: 2.35/1.92/2.08)和SREBP-1c(NAFLD/ALD/VH: 2.87/1.78/1.63),前者主要调控糖酵解相关基因,后者主要调控脂肪酸合成相关基因。同时,3种肝病中共同下调的转录因子包括PPAR α (NAFLD/ALD/VH: 0.38/0.33/0.45)和PGC-1 α (NAFLD/ALD/VH: 0.42/0.37/0.53),这两个转录因子是脂肪酸氧化和线粒体生物合成的关键调控位点。在蛋白质水平,己糖激酶2和丙酮酸激酶M酪氨酸磷酸化水平在3种肝病中均显著增高,而脂肪酸氧化关键酶ACADVL和HADHA的赖氨酸乙酰化水平显著增加。这些翻译后修饰直接影响了相关酶的活性,从而导致代谢通量的重分配。在代谢物水平,乳酸/丙酮酸比值(NAFLD/ALD/VH: 12.3/10.8/11.5 vs 健康对照: 5.6)和NADH/NAD⁺比值(NAFLD/ALD/VH: 0.23/0.26/0.21 vs 健康对照: 0.11)在3种肝病中均显著升高,反映细胞氧化还原状态的改变,可能是代谢重编程的重要驱动因素。

通过整合多组学数据,本研究构建转录因子、代谢酶和代谢物多层调控网络。该网络显示,炎症因子(如TNF- α 、IL-6)和氧化应激是触发代谢重编程的上游信号,通过激活HIF-1 α 和SREBP-1c等转录因子,上调糖酵解和脂肪酸合成相关基因表

达,同时抑制PPAR α 和PGC-1 α 的活性,从而下调脂肪酸氧化和氧化磷酸化相关基因表达。上述转录水平的变化导致了代谢酶组成的改变,进而影响了代谢通量分布。此外,代谢物水平的变化(如乳酸积累和ATP减少)又反馈调节转录因子和代谢酶的活性,形成了复杂调控环路。通过参数灵敏度分析和通量控制分析识别出的关键调控节点(如己糖激酶、丙酮酸脱氢酶和脂肪酸合成酶),位于该网络的关键位置,可能是药物干预的优选靶点。

本研究优化后的模型较为准确预测NAFLD、ALD和VH 3种肝病代谢特征,并捕捉到3种肝病不同阶段代谢变化。进一步分析显示,NAFLD以脂质代谢紊乱为主要特征,表现为脂肪酸合成/脂肪酸氧化比值显著升高(NAFLD: 5.94 vs ALD: 4.68, VH: 2.75)。ALD以乙醇代谢异常和氧化应激为特征,表现为NADH/NAD⁺比值最高(ALD: 0.26 vs NAFLD: 0.23, VH: 0.21)。VH则以氨基酸代谢和核苷酸代谢异常为特征,表现为转氨酶活性最高和尿素循环中间产物积累。这些特征性代谢模式为肝病的鉴别诊断提供了新的分子标志。研究同时发现代谢通路受影响的程度和时序存在差异,在NAFLD进展过程中,糖酵解通量的增加(轻度/中度/重度: 1.53/2.08/2.35倍)早于脂肪酸合成通量的增加(轻度/中度/重度: 1.87/2.35/2.85倍),而氨基酸代谢紊乱则相对较晚(轻度/中度/重度: 1.25/1.58/1.78倍),这种代谢通路受影响的时序差异,为早期诊断和干预提供了线索。

本研究也存在一些局限性,如模型包含了主

要代谢通路,但尚未能涵盖肝代谢网络的全部复杂性,某些次要代谢通路和调节机制未被纳入模型,可能影响某些方面的预测准确性。参数优化主要基于体外多组学数据,无法完全反映体内环境下的复杂调控。生物系统的动态性和异质性等也使得参数估计也存在不确定性等。

综上,本研究通过整合多组学数据,优化了肝代谢通路计算模型的参数,实现了从健康到疾病状态的定量表征。优化后的模型较为准确预测肝病状态下的代谢特征,揭示了代谢网络重构的共性和特异性机制,并识别出了潜在关键调控节点,为肝病的精准医学治疗提供了有益参考。

作者贡献 王朝亚:提出研究选题,设计研究方案,调研文献,分析研究数据,撰写论文;贾彝黎:提出研究选题,设计研究方案,指导论文修改。圣豪、李艳玲:实施研究过程,收集整理研究数据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取,Email: wcy_2003@163.com。

参考文献

- 1 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology*, 2016, 64 (1): 73-84.
- 2 Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease [J]. *Genome Biol*, 2017, 18 (1): 83.
- 3 Joyce AR, Palsson BØ. The model organism as a system: integrating 'omics' data sets [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7 (3): 198-210.
- 4 Kuepfer L, Niederalt C, Wendl T, et al. Applied concepts in PBPK modeling: how to build a PBPK/PD model [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2016, 5 (10): 516-531.
- 5 Bravo González-Blas C, Matetovici I, Hillen H, et al. Single-cell spatial multi-omics and deep learning dissect enhancer-driven gene regulatory networks in liver zonation [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26 (1): 153-167.
- 6 Cvitanović Tomaš T, Moškon M, Mraz M, et al. Computational modelling of liver metabolism and its applications in research and the clinics [J]. *Acta Chim Slov*, 2018, 65 (2): 253-265.
- 7 Rauckhorst AJ, Sheldon RD, Pape DJ, et al. A hierarchical hepatic de novo lipogenesis substrate supply network utilizing pyruvate, acetate, and ketones [J]. *Cell Metab*, 2025, 37 (1): 255-273. e6.
- 8 Singh A, Shannon CP, Gautier B, et al. DIABLO: an integrative approach for identifying key molecular drivers from multi-omics assays [J]. *Bioinformatics*, 2019, 35 (17): 3055-3062.
- 9 Salvy P, Hatzimanikatis V. The ETFL formulation allows multi-omics integration in thermodynamics-compliant metabolism and expression models [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 30.
- 10 Pandey V, Hadadi N, Hatzimanikatis V. Enhanced flux prediction by integrating relative expression and relative metabolite abundance into thermodynamically consistent metabolic models [J]. *PLoS Comput Biol*, 2019, 15 (5): e1007036.
- 11 Saa PA, Nielsen LK. Construction of feasible and accurate kinetic models of metabolism: A Bayesian approach [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29635.
- 12 Dai D, Dai FD, Chen JC, et al. Integrated multi-omics reveal important roles of gut contents in intestinal ischemia-reperfusion induced injuries in rats [J]. *Commun Biol*, 2022, 5 (1): 938.
- 13 Morabito A, De Simone G, Pastorelli R, et al. Algorithms and tools for data-driven omics integration to achieve multilayer biological insights: a narrative review [J]. *J Transl Med*, 2025, 23 (1): 425.
- 14 Chen SR, Ho C, Feng DG, et al. Tracer kinetic modeling of 11C-acetate applied in the liver with positron emission tomography [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2004, 23 (4): 426-432.
- 15 Smallbone K, Messiha HL, Carroll KM, et al. A model of yeast glycolysis based on a consistent kinetic characterisation of all its enzymes [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587 (17): 2832-2841.
- 16 Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 23 (1): 27-47.
- 17 Alonso C, Fernández-Ramos D, Varela-Rey M, et al. Metabolomic identification of subtypes of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (6): 1449-1461.
- 18 Balsa-Canto E, Banga JR, Egea JA, et al. Global optimization in systems biology: stochastic methods and their applications [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 736: 409-424.
- 19 Berndt N, Bulik S, Wallach I, et al. HEPATOKIN1 is a biochemistry-based model of liver metabolism for applications in medicine and pharmacology [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 2386.
- 20 Mardinoglu A, Agren R, Kampf C, et al. Genome-scale metabolic modelling of hepatocytes reveals serine deficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3083.
- 21 Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (5): 1343-1351.
- 22 Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324 (5930): 1029-1033.

(责任编辑:武建虎,孙菲)