

• 综述 •

代谢组学在子宫内膜异位症研究中的应用进展

刘斐然, 冒韵东, 刁飞扬*

南京医科大学第一附属医院生殖医学中心, 江苏 南京 210029

[摘要] 子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)是一种雌激素依赖性慢性炎症性疾病,在一般人群中的患病率为0.7%~8.6%,在不孕患者中为9.0%~68.0%,是继发性不孕的主要病因之一。EMS的病因复杂,临床表现多样,传统检查难以实现早期无创诊断,诊断延迟最长可达8.6年。得益于检测和生物信息学分析方法的进展,代谢组学不仅被用于发现生物标志物,还能对疾病的发病机制提供系统且灵敏的解析。代谢组学研究揭示了EMS患者糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢等代谢异常,为理解疾病机制提供了新视角。文章系统梳理了与EMS病理机制、临床表现、无创诊断、分期分型、临床治疗和危险因素相关的代谢组学最新研究进展,分析现有研究的局限性。强调代谢组学技术进步与多组学整合策略的临床转化价值,为深化EMS发病机制认识、推动早期无创诊断技术发展、发现更有效的治疗靶点提供新思路。

[关键词] 代谢组学;子宫内膜异位症;无创诊断;生物标志物

[中图分类号] R711.71

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)08-1228-18

doi: 10.7655/NYDXBNSN260122

Advances in metabolomics research on endometriosis

LIU Feiran, MAO Yundong, DIAO Feiyang*

Reproductive Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Endometriosis (EMS), a chronic estrogen-dependent inflammatory disorder, affects 0.7%–8.6% of women in the general population and 9.0%–68.0% of those with subfertility, making it a leading cause of secondary infertility. The etiology of EMS is complex, and its clinical manifestations are diverse. EMS remains challenging to diagnose early in a noninvasive manner through conventional methods, with diagnostic delay averaging 8.6 years. Advances in detection technologies and bioinformatics have enabled metabolomics to serve as a powerful tool for biomarker discovery and mechanistic investigation of disease pathogenesis. Metabolomics analyses have identified multiple metabolic abnormalities in EMS patients, including dysregulation of carbohydrate, lipid, and amino acid metabolism, providing novel insights into disease mechanisms. This review comprehensively examines recent metabolomics research related to EMS pathophysiology, clinical features, noninvasive diagnostics, staging, therapeutic strategies, and risk factors, while critically evaluating methodological limitations. We highlight the clinical translational potential of metabolomics technology and multi-omics integration approaches, offering new perspectives to advance mechanistic understanding of EMS, facilitate development of early noninvasive diagnostic methods, and identify novel therapeutic targets.

[Key words] metabolomics; endometriosis; non-invasive diagnosis; biomarker

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(08): 1228-1245]

子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)是一种常见的慢性雌激素依赖性炎症性疾病,其特征为子宫内膜样组织生长于子宫内膜以外。流行病学研究显示,初

[基金项目] 国家重点研发计划(2022YFC2702505)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: phenix_y@163.com
(ORCID: 0000-0003-0118-3382)

潮年龄较小、月经周期较短及体重指数(body mass index, BMI)较低等因素可能与EMS的发生风险相关^[1]。根据美国妇产科医学院(American College of Obstetricians & Gynecologists, ACOG)2026年最新诊断指南,EMS在一般人群中的患病率为0.7%~8.6%,在不孕患者中为9.0%~68.0%,在慢性盆腔痛患者中

为15.4%~71.4%,是继发性不孕的主要病因之一^[2]。

EMS患者平均发病时间在青春期末至20岁左右,其临床诊断时间可延迟8.6年^[3]。现行诊断仍高度依赖金标准腹腔镜检查,具有侵入性,导致患者从症状出现到明确诊断往往经历较长时间^[1]。如何在疾病早期识别关键生物学改变、改善分型与评估手段,是当前生殖医学和妇产科领域面临的重要问题。

代谢组学是系统生物学的重要组成部分,旨在通过高通量技术对生物体内小分子代谢物进行分析,从而反映机体在特定生理或病理状态下的代谢特征^[4-5]。相比基因组学和蛋白组学,代谢组学更接近表型水平,能够动态捕捉内分泌、炎症及局部微环境变化对机体的综合影响。当前主要分析平台包括质谱(mass spectrometry, MS)、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)和拉曼光谱^[6-8]。质谱技术包括气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)与液相色谱-质谱(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)。不同平台在代谢物覆盖范围、灵敏度、定量准确性等方面存在差异。LC-MS具有代谢物覆盖范围广、可分析热不稳定和复杂样品的优势,但数据差异大,易产生电离抑制效应;GC-MS定量准确、重复性好,但可分析的代谢物范围有限^[6]。NMR稳定、无损、易定量但灵敏度较低^[8]。拉曼光谱具有非侵入性、快速等优势,但存在信号强度弱、仪器成本高等缺点,临床推广仍需技术突破^[7]。

相关研究显示,EMS患者在糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢及氧化应激等方面存在不同程度的异常,这些代谢特征为探索疾病机制、评估临床表型差异以及开发无创检测方法提供了潜在线索。然而,现有研究结果在样本规模、研究设计及分析方法等方面仍存在一定差异,其临床可重复性和转化价值尚需进一步评估。基于此,文章围绕代谢组学在EMS研究中的应用进展,分别从病理机制、临床表现、分期分型、无创诊断、治疗方法及危险因素等方面进行综述,重点总结当前研究的主要发现及其局限性,以期为今后相关基础研究和临床探索提供参考。

1 代谢组学与EMS病理机制

代谢组学与EMS病理机制相关研究涉及甾体激素及炎症,其病灶生长依赖于雌二醇介导的细胞增殖与黏附、局部纤维化与炎症、免疫调节失衡及神经和血管生成等方面^[1]。代谢组学研究揭示了EMS患者的系统性代谢环境的改变,这些代谢物改变可能

是疾病病理过程的后果和标志,也可能主动参与病理机制的维持和进展。然而现有研究大多数为临床观察性或横断面研究,仅个别研究进行体外模型验证,代谢改变与EMS病理机制的因果关系有待明确。

1.1 糖代谢与能量代谢

EMS患者存在显著葡萄糖代谢模式改变。研究发现,EMS患者可能存在葡萄糖有氧氧化与糖酵解之间的失衡,其卵泡液中葡萄糖水平显著降低,乳酸水平明显升高,推测可能与线粒体氧化还原功能异常相关,细胞代偿性增强糖酵解导致乳酸过度生成^[9]。血浆代谢组学研究则发现EMS患者岩藻糖水平显著升高,岩藻糖作为糖基化反应的关键底物参与细胞间通讯,其水平在恶性肿瘤如卵巢癌等患者中升高,可能与EMS病灶的进展相关^[10]。

多项组织代谢组学研究提示,EMS细胞普遍呈现Warburg效应^[11]。Warburg效应是指细胞即使在氧气充足的条件下,仍优先通过糖酵解途径代谢葡萄糖并产生乳酸,获取能量的现象^[12]。研究观察到EMS患者血清中乳酸与多种氨基酸水平升高,同时三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)关键中间产物柠檬酸盐水平下降^[13]。血清中乳酸升高和柠檬酸盐减少可能间接反映异位病灶中线粒体氧化磷酸化途径受抑制、糖酵解途径增强的代谢模式。值得注意的是,该研究中酮体如2-羟基丁酸、3-羟基丁酸的水平升高,提示患者可能通过脂肪酸 β -氧化代偿性供能,与肿瘤细胞在Warburg效应下仍保持部分脂代谢活性的代谢方式相似^[13]。产生的高浓度乳酸可通过酸化腹腔微环境,激活缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)-血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号轴促进血管生成,并与成纤维细胞活化及纤维化过程相关,从而促进病灶的持续生长^[12]。总体而言,糖代谢模式的改变可能构成EMS病理过程的重要代谢基础,但具体机制及其在疾病发生发展中的作用仍需深入探索。

1.2 氨基酸代谢

氨基酸代谢异常在EMS患者中普遍存在,涉及能量供应、蛋白质合成、氧化应激及免疫调节等多个层面^[9,14]。相关研究显示,EMS患者的氨基酸代谢呈现外周血升高与局部组织消耗并存的独特模式。

在外周血层面,EMS患者存在氨基酸代谢失衡^[10,14-17]。其中,支链氨基酸如缬氨酸升高反映TCA循环功能障碍,类似恶性肿瘤的能量代谢异常和快速增殖,部分研究还发现丝氨酸、苏氨酸、异亮

氨酸、蛋氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、丙氨酸和脯氨酸降低,提示卵泡微环境氨基酸代谢紊乱^[9,18]。这些氨基酸可能通过提供碳骨架参与糖异生和TCA循环,其消耗增加可能反映卵巢局部的高代谢需求及氧化应激状态,进而影响卵泡发育与卵母细胞质量。与上述研究不同,最新靶向氨基酸代谢组学的研究发现,天冬酰胺、组氨酸及甘氨酸浓度显著升高,丝氨酸、亮氨酸和蛋氨酸均未见显著差异,差异代谢物主要与谷胱甘肽代谢和抗氧化等相关^[19]。两项研究存在差异可能是技术平台不同,靶向范围不同,受试者使用的促排卵方法及扳机时机也不同。

在组织层面,EMS患者在位内膜组织中丙氨酸、亮氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸水平显著下降,而外周血中相应氨基酸升高,提示组织蛋白质分解增强^[11]。此外,脯氨酸在组织和血清中均降低,可能与氧化应激及疾病进展相关^[11]。

1.3 脂代谢

脂代谢紊乱是EMS发生与发展中关键的代谢异常,涉及磷脂(phospholipid, PL)、胆汁酸、脂肪酸氧化等多种脂类物质的异常变化^[20]。

PL作为细胞膜的关键结构单元和细胞信号转导分子,其代谢失衡在EMS的发生发展中扮演着重要角色。研究指出在卵泡液中,磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)16:0/18:2显著升高,而溶血磷脂酰肌醇(lysophosphatidylinositol, LPI)18:2、20:2、18:1、20:3、18:3则降低,这些磷脂代谢物的失衡可能与成熟卵母细胞数量减少有关^[20]。

溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LysoPC)作为PL水解产生的代谢物,参与氧化应激、细胞凋亡、免疫调节等过程。既往研究提示EMS患者的腹膜液、卵泡液和血浆中LysoPC谱均呈现显著异常^[13,21-22]。宋景艳等^[21]观察到促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH- α)黄体期短效长方案促排卵的EMS患者卵泡液中6种LysoPC呈现复杂变化,含亚油酸(18:2)、硬脂酸(18:0)和二十碳三烯酸(20:3)的LysoPC显著上调,而含棕榈酸(16:0)、油酸(18:1)和花生四烯酸(20:4)的LysoPC显著下调。与之相反,Wei等^[23]发现使用GnRH- α 长方案超促排卵的EMS患者卵泡液中8种LysoPC,包括LysoPC(18:0)均显著下调。上述矛盾结果可能源于两项研究促排卵方案的差异,可能影响卵巢局部激素水平和炎症状态;且两项研究样本量小,采用不同质谱平台,其灵敏度和线性范围也存在差异^[21,23]。腹膜液直接反映异位病灶的

局部微环境,EMS患者和小鼠腹膜液样本中LysoPC(18:0)水平均显著上调^[22],可能参与维持腹腔慢性炎症状态^[21-22,24]。但是小样本探索性代谢组学研究缺乏稳定性和可重复性,仍需多中心、大样本,采用统一的促排卵方案及检测平台进一步验证。

在卵泡颗粒细胞层面,研究发现EMS患者的卵丘细胞(cumulus cell, CC)和卵泡膜颗粒细胞(mural granulosa cell, MGC)在脂质代谢上存在不同改变^[25]。CC中棕榈酸升高1.79倍、二十二碳六烯酸升高1.84倍,而鞘磷脂(sphingomyelin, SM)降低至45%,同时脂肪酸合成相关酶升高、自噬通路激活;MGC中鞘氨醇下降至36%,鞘脂代谢酶下降、自噬被抑制^[25]。研究者进一步通过分子水平验证确认了脂质代谢改变与自噬相关基因及蛋白表达的关联,阐明这些代谢异常与卵母细胞质量下降的分子机制。

脂代谢紊乱也在EMS内膜组织中呈现复杂改变。直接质谱分析显示,相比在位内膜,异位内膜中包括磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)、SM和磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)等15种脂质代谢物显著升高,主要包括PC 32:1、PC 38:6、PC 38:7、SM 34:1和PE O-20:0^[26]。腹膜液中同样观察到PC代谢的异常,Wojtyła等^[27]发现中链烷基-酰基PC(ae C30:2、ae C42:5)升高,Loy等^[28]则发现PC(34:3)升高,提示不同PC亚类可能受到不同的代谢调控。异位内膜中升高的鞘脂类、磷脂类和脂肪酸衍生物通过激活关键信号通路,促进细胞增殖、抑制凋亡、增强血管生成和炎症反应,推进病理进展。其中,鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)促进细胞增殖和血管新生;PC升高增加磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)底物,生成促炎脂质分子^[26]。

另有研究提示EMS患者肠道菌群异常是影响脂质代谢的重要途径。如变形杆菌可通过甘油磷脂代谢通路调控PC(40:8)水平,与EMS局部炎症形成相关^[29];EMS患者肠道菌群纤维发酵能力受损可能导致短链脂肪酸水平显著降低^[30]。

氧化应激是EMS患者卵泡液代谢异常的重要特征。研究提示患者卵泡液中 α -生育酚、维生素A、辅酶Q₁₀、类胡萝卜素等脂溶性抗氧化剂、抗坏血酸等水溶性抗氧化剂均显著降低,而脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)、DNA氧化损伤标志物8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OH-dG)及亚硝化应激标志物亚硝酸盐、硝酸盐显著升高,可能与细胞膜及遗传物质损伤有关^[9]。血清代谢谱分析进一步显示,深部浸润型子宫内膜异

位症(deep infiltrating endometriosis, DIE)患者苏糖酸、酮体如3-羟基丁酸升高^[31-32]。苏糖酸作为抗坏血酸氧化降解产物,其水平升高反映氧化应激水平增强;酮体升高提示能量代谢从糖酵解转向脂肪酸氧化的代偿性反应,长期升高可抑制免疫监视功能,参与异位病灶免疫逃逸^[31]。

值得注意的是,脂质过氧化与铁代谢异常存在重要关联,过量 Fe^{2+} 产生高活性羟自由基,攻击PC等细胞膜磷脂,导致脂质过氧化及生成毒性产物MDA等,加剧氧化损伤,触发铁死亡级联,加速异位内膜病灶进展;同时升高的卵泡液铁浓度和脂质过氧化产物对卵母细胞质量构成直接威胁,可能参与EMS相关不孕的发生^[33]。

在胆汁酸代谢方面,研究发现,DIE患者血清中12- α -羟基化胆汁酸与非12- α -羟基化胆汁酸比值显著升高^[34]。该研究发现胆汁酸作为信号分子不仅与脂质代谢相关,还可能通过肝肠循环影响持久性有机污染物(persistent organic pollutant, POP)的吸收和排泄过程^[34]。

酰基肉碱作为脂肪酸 β 氧化的中间产物,其在EMS患者血浆中水平显著升高,如月桂酰肉碱、油酰肉碱、肉豆蔻酰肉碱等长链酰基肉碱,反映线粒体功能受损和脂肪酸氧化障碍^[35]。同时,三甲胺-N-氧化物水平下降提示细胞渗透压调节及蛋白质稳态失衡^[35]。

总体而言,脂代谢异常是EMS的核心代谢特征,其复杂性表现在多个层面,腹膜液中LysoPC等PL升高可能参与维持促炎状态,卵泡液中抗氧化剂降低而氧化应激标志物升高,酮体升高和酰基肉碱堆积可能参与线粒体脂肪酸氧化障碍等,与EMS患者的卵泡液代谢异常密切相关,具体作用机制仍需进一步探索。

1.4 核苷酸代谢

EMS患者还表现为核苷酸代谢异常。研究显示EMS患者外周血中嘌呤代谢物丰度显著升高,提示三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)分解增加和细胞能量缺乏^[15,36]。而EMS患者卵泡液中5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸浓度显著下降,可能通过降低腺苷单磷酸活化蛋白激酶活性,影响葡萄糖转运蛋白的迁移,导致葡萄糖的摄取受损、卵母细胞有氧代谢能力减弱^[21]。

2 代谢组学与EMS临床表现

EMS的多种临床表现如盆腔痛、不孕、肠道症

状等均与代谢异常相关。

2.1 盆腔痛

EMS相关盆腔痛的代谢组学机制研究揭示了多种代谢物与疼痛信号通路的关联。部分血浆及腹膜液代谢组学发现,EMS患者PC代谢物水平升高^[27,31]。这可能与PLA2过度激活相关,PLA2促进花生四烯酸释放,进而合成前列腺素和白三烯等致痛介质,参与EMS患者痛经和慢性盆腔痛的发生^[31]。

术后疼痛持续化是EMS管理中的重要挑战。研究显示,约36%的EMS患者术后1年仍存在持续性重度盆腔痛,且疼痛持续化与修订版美国生殖医学学会(revised American Fertility Society/revised American Society for Reproductive Medicine, rAFS/rASRM)分期无显著关联,提示术后疼痛机制可能独立于病灶严重程度^[37]。代谢组学分析表明,术前及术后血液中特定脂代谢物水平与疼痛风险显著相关,溶血磷脂酰乙醇胺(lysophosphatidylethanolamine, LysoPE) C16:0、C18:3水平升高分别使疼痛风险增加7.55、15.3倍,而较高水平岩藻糖与孕烯醇酮硫酸盐则分别可降低88%和85%的疼痛风险^[37]。这些发现为术后疼痛的预测和个体化管理提供候选代谢标志物,仍需进一步验证。

2.2 不孕

20%~30%的不孕女性患有EMS。尽管辅助生殖技术广泛应用,EMS患者的临床妊娠率仍较低,提示该疾病可能对从受精、胚胎发育到植入等多个环节均产生不利影响^[23]。

研究显示,EMS患者卵泡液代谢紊乱与妊娠结局密切相关。一项辅助生殖技术女性卵泡液靶向代谢组学研究发现,相比由于男性因素行助孕的正常女性,EMS患者基于差异代谢物构建的生物标志物评分显著升高,该评分与获卵数、成熟卵数、囊胚数和质量囊胚数呈显著负相关,提示卵泡液代谢环境对其妊娠结局具有重要影响^[9]。

不同研究对EMS患者受精及胚胎发育异常的代谢机制有不同发现。宋景艳等^[21]观察到采用短效长方案促排卵的EMS患者MII卵率和体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)率均显著下降,这可能与卵泡液中LysoPC亚型的异常变化及植物鞘氨醇和3-羟基壬酰肉碱下调相关,后两者分别与精子顶体反应诱导和能量代谢相关。而Wei等^[23]则发现EMS患者受精率正常,但经IVF后高质量胚胎率显著降低,且卵泡液中LysoPC 36:3、脱氧尿苷与优质胚胎率呈负相关,抗氧化剂胆红素与优质胚胎率呈显著

正相关。Yu等^[38]研究发现,EMS患者卵泡液中类固醇激素生物合成相关代谢物显著减少、而硫胺素代谢物增加的特征与卵泡发育率(follicle development rate, FDR)降低相关,氧化应激和炎症相关代谢物3-氯-L-酪氨酸和8-氧赤藻醇碱升高与FDR呈显著负相关,这些代谢物可能通过拮抗类固醇激素的生物合成途径而损害卵泡发育,从而影响EMS患者妊娠结局。

以上小样本研究提示,不同促排卵方案及受精方式下,代谢物对生殖结局的影响可能存在差异。仍需要多中心、大样本、采用统一促排卵方案和检测平台的前瞻性研究,以确立EMS患者代谢异常与受精及胚胎发育障碍的关联。

2.3 肠道症状

约25%的EMS患者合并肠易激综合征等功能性肠病,临床表现为排便异常和腹痛,症状常在月经期加重^[1]。另有粪便代谢组学研究观察到EMS与炎症性肠病在代谢层面存在高度相似性,均表现为慢性低度炎症^[30]。研究发现两种疾病存在相似的代谢紊乱模式,如嘌呤代谢紊乱可能导致ATP/腺苷失衡并引发氧化应激与慢性炎症;亚油酸代谢失衡通过花生四烯酸-前列腺素轴放大促炎信号;牛磺酸和次牛磺酸代谢异常削弱抗氧化能力与肠道屏障功能^[30]。这些研究提示,肠道代谢稳态的调节可能成为改善EMS相关肠道症状的潜在方法,如补充肠道菌群来源的代谢物4-羟基吲哚(4-hydroxyindole, 4HI)、丁酸盐等。

3 代谢组学与EMS早期无创诊断

鉴于目前EMS的诊断金标准仍依赖腹腔镜,寻找敏感、特异、无创的代谢标志物对于早期识别与风险分层尤为关键。前述病理机制所导致的代谢改变不仅与异位病灶的建立与维持相关,其在不同体液样本中的特异性改变也成为筛选EMS患者的潜在诊断标志物。

早期EMS患者表现出特异性的嘌呤代谢异常。对I/II期患者在位内膜行代谢组学分析发现,尿酸显著减少,而次黄嘌呤、L-精氨酸、L-酪氨酸等代谢物显著增加。通过逐步回归分析构建的诊断模型包含尿酸、次黄嘌呤和LysoPE这3个关键代谢物,对I/II期EMS具有良好的诊断性能,优于肿瘤标志物糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA-125)^[39]。

EMS症状起始于青春期末至20岁左右,因此青少年阶段的早期诊断具有重要临床意义。一项针对

190例13~21岁经腹腔镜确诊的EMS患者的血浆代谢组学研究发现,青少年患者血浆中促炎脂肪酸二十碳三烯酸升高,而色氨酸、苯丙氨酸等抗炎代谢物下降;神经酰胺(ceramide, Cer)升高与鞘氨醇类下降,提示青少年期即存在系统性促炎环境和氧化应激状态;多种胆汁酸降低,提示肝功能、雌激素代谢及肠道菌群相关通路的紊乱^[36]。进一步对其中81例患者的手术前后配对血样分析显示,尽管术后脂肪酸和胆汁酸类代谢物有所改善,但Cer在术后仍持续升高^[36]。鉴于Cer与心血管疾病、自身免疫性疾病及卵巢癌等慢性疾病风险相关,其持续异常可能成为EMS慢性进展的生物标志物。近期研究通过分析IVF患者卵泡液发现,EMS患者卵泡液中D-甘露糖胺、D-半乳糖醛酸和3-氯-L-酪氨酸为潜在生物标志物,建立随机森林预测模型可有效区分EMS与其他原因不孕患者^[38]。

在探索更为便捷、无创的检测方法方面,月经血作为直接反映子宫内膜局部代谢状态的样本引起关注。文献报道EMS患者的月经血中心磷脂(cardiolipin, CL)(16:0/18:0/22:5/22:6)水平显著升高,缩醛磷脂酰乙醇胺(plasmenyl-phosphatidylethanolamine, PEP)(16:0/18:1)水平降低^[40]。CL对于维持线粒体膜完整性、调节氧化磷酸化能量生成及细胞凋亡具有关键作用,其异常可能导致线粒体功能障碍,并通过产生细胞因子和活性氧(reactive oxygen species, ROS)来调节炎症反应;缩醛磷脂可以调节炎症反应及免疫细胞功能,并保护细胞免受氧化损伤。将这两种脂质纳入诊断模型,灵敏度达81%,特异度为85%,证实月经血脂组学在EMS筛查中具有应用潜力^[40]。

粪便样本因其可居家采样、成本低廉等特点,也成为EMS无创诊断的研究焦点。Talwar等^[30]整合粪便代谢组学及肠道微生物组,鉴定出12种具有诊断潜力的代谢物,包括4HI、亚油酸、腺嘌呤等,其曲线下面积(area under the curve, AUC)>0.8,可用于区分EMS患者与健康人群。其中4HI与*Faecalibacterium*、*Lachnospiraceae*等菌属的丰度相关,进一步的多代谢物联合分析可能提升诊断准确性,提示粪便代谢物特征有作为非侵入性EMS诊断工具的潜力。然而,该单中心研究样本量有限,粪便代谢组学的临床转化价值仍需多中心、国际化、跨平台的验证。

尿液作为一种易于获取的无创样本,在代谢组学研究中具有重要价值。然而,近年来针对EMS患者的尿液代谢组学研究仍相对较少。随着质谱技

术的不断发展, 新型分析方法为尿液代谢研究带来新机遇。一种基于解析、分离和电离质谱的尿液代谢分析平台, 结合了机器学习算法, 可显著提高检测的灵敏度与特异度, 在EMS无创诊断中具应用前景^[41]。

综上所述, 血浆、月经血、粪便、尿液等多种无创生物样本的代谢标志物均能区分EMS患者与健康人群(图1), 其中粪便代谢组学与微生物组的整合模型在诊断效能上较为优异。

4 代谢组学与EMS分型与分期

代谢组学技术揭示了不同EMS临床分型和分期的特异性代谢特征, 为EMS的精准分型分期提供新的客观依据。

4.1 临床分型

根据病变的解剖位置和浸润深度, EMS可分为浅表腹膜型(peritoneal endometriosis, PE)、DIE、卵巢

型(ovarian endometriosis, OE)和盆腔外型4种亚型, 这些亚型可单独存在或共存^[1]。

4.1.1 PE与OE的代谢特征与差异

在腹膜液中, PE患者的二肽代谢物苯丙氨酰-异亮氨酸显著升高, 且通过独立队列的靶向代谢组学验证, 在腹膜液中具有卓越的诊断能力, 并可在血清中被捕获^[28]。另一研究对OE患者的子宫内膜液进行脂质组学分析发现, OE组饱和二酰基甘油(diacylglycerol, DAG)和饱和三酰基甘油(triacylglycerol, TAG)水平较对照组显著降低, 而部分长链多不饱和TAG升高^[42]。

血清代谢组学研究揭示PE和OE存在明显的代谢差异。PE组色氨酸、核黄素和嘌呤代谢物丰度显著升高, 提示免疫激活与氧化应激增强^[15]。而OE组呈现介于PE与对照组之间的中间表型, 提示其代谢异常程度相对较轻, 这一差异可能源于解剖特性, 浅表腹膜病灶具有大面积腹膜-血液界面, 炎症

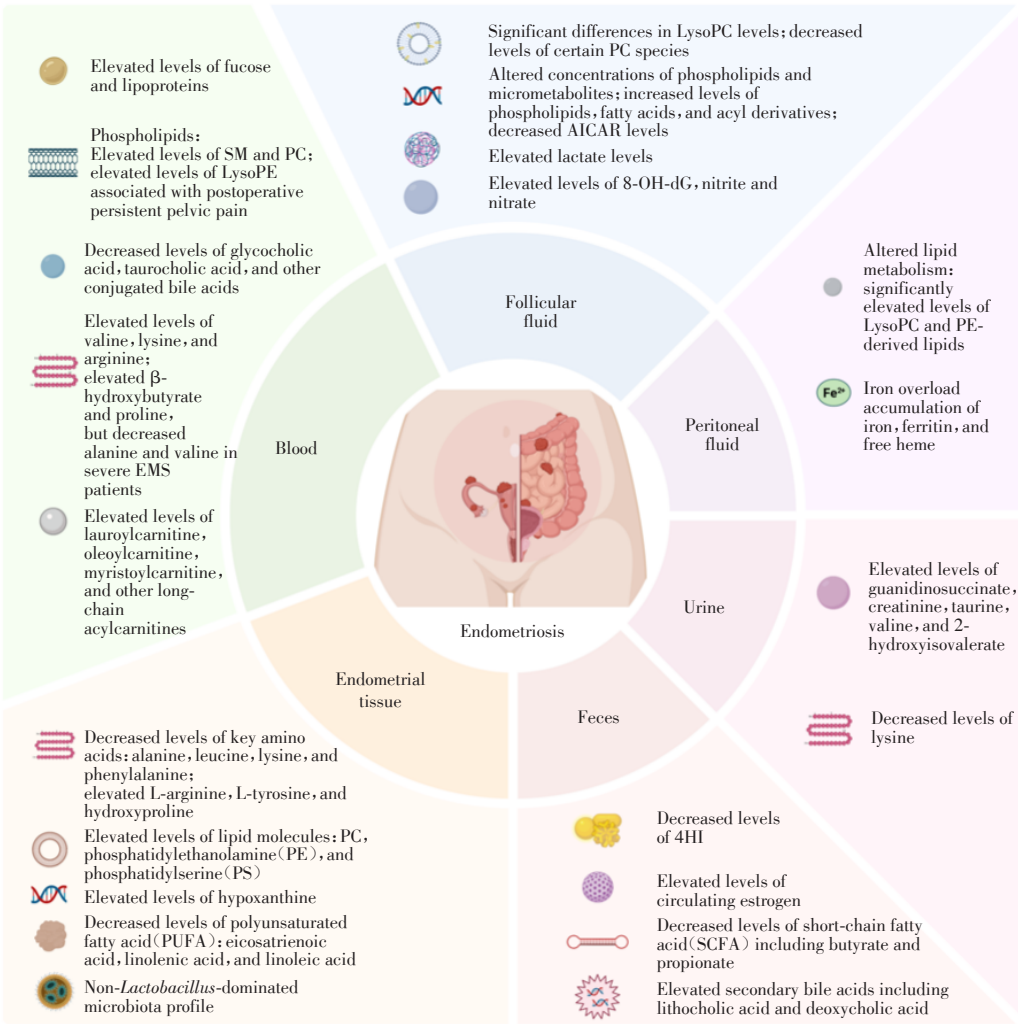


图1 EMS研究中不同来源生物样本代谢组学检测进展一览表

Figure 1 Overview of metabolomics detection advances in different biologically-sourced samples from EMS research

因子和代谢物交换效率高,导致异常代谢物直接进入血液循环;而卵巢囊肿为封闭腔,其内陈旧性血液、铁沉积与血液交换有限,因此血清代谢变化相对小^[15]。

4.1.2 DIE的代谢特征

DIE作为EMS中重要亚型,其代谢特征与整体EMS人群存在明显差异,尤其在氨基酸代谢方面表现出独特模式。研究发现Ⅳ期DIE患者血清中脯氨酸水平显著升高,而丙氨酸和缬氨酸则明显降低^[31]。脯氨酸为胶原蛋白合成的主要氨基酸,其水平升高可能与活跃的纤维化过程相关,这与DIE广泛的纤维性病变特征一致,可能导致顽固性疼痛和不孕^[31]。与OE患者血清酮体升高的代谢改变不同,DIE患者血清游离脂肪酸升高、酮体相对较低,提示脂肪 β -氧化相对不完全,形成两种亚型的表型特异性代谢分化^[16]。

4.2 临床分期

代谢组学也可预测EMS疾病分期。随着疾病分期进展,晚期患者的代谢改变更加显著。血清代谢组学发现,脯氨酸/谷氨酰胺比值(proline/glutamine ratio, PQR)与EMS严重度呈正相关,健康对照组、Ⅰ/Ⅱ期与Ⅲ/Ⅳ期患者的PQR呈梯度升高^[17]。组织代谢组学研究发现牛磺酸和肌醇与rAFS评分呈强正相关,二者在Ⅲ/Ⅳ期患者异位内膜中显著升高,提示其水平升高与晚期细胞增殖活性增强相关;而甲酸与评分呈负相关,其在晚期患者中下降可能与核苷酸合成过程中的消耗增加相关^[11]。

腹膜液中的琥珀酸水平同样显示出良好的分期预测价值。靶向有机酸代谢组学研究发现,琥珀酸在EMS患者腹膜液中显著增加,且其浓度与rAFS分期呈显著正相关,在Ⅲ/Ⅳ期患者中琥珀酸水平明显高于Ⅰ/Ⅱ期^[43]。此外,琥珀酸水平还与疼痛视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)评分和生育能力指数(endometriosis fertility index, EFI)密切相关^[43]。机制研究表明,异位病灶中琥珀酸代谢受阻而积累,琥珀酸通过其受体激活促进M1型巨噬细胞极化、增强异位子宫内膜基质细胞的侵袭和黏附能力,并促进腹膜粘连形成,从而加剧疾病进展^[43]。通过月经血脂质组学研究发现,CL(16:0/18:0/22:5/22:6)水平与分期呈显著正相关,氧化心磷脂(oxidized cardiolipin, OxCL)和氧化磷脂酰胆碱(oxidized phosphatidylcholine, OxPC)也显示与分期呈正相关趋势^[40]。这表明随着分期加重、疾病进展,患者体内线粒体功能障碍、氧化应激及脂质过

氧化程度逐渐加剧^[40]。

对于OE这一分型,特定代谢物水平可能反映不同的粘连病理机制,为术前无创评估粘连程度提供新工具。最新研究提示,柠檬酸循环、 β -丙氨酸、嘧啶代谢相关的代谢物与OE患者疾病严重程度相关,与rAFS评分呈显著正相关,可有效预测粘连程度^[44]。

因此,结合分型和分期的代谢分析可为EMS的准确认识提供更客观的依据。

5 代谢组学与EMS临床治疗

研究提示EMS的多种新治疗策略如天然化合物、微生物干预和辅助生殖方案可能通过纠正代谢异常抑制病灶进展、改善卵母细胞质量。

5.1 天然化合物与代谢产物补充治疗

天然化合物在EMS治疗中显示出潜在应用价值。多酚类化合物白藜芦醇被证实可通过调节脂代谢发挥治疗作用,其在大鼠EMS模型中通过抑制糖转运蛋白和乳酸转运蛋白的表达,降低异位内膜的糖酵解强度和乳酸转运,进而抑制血管生成和细胞增殖,抑制病灶进展^[45]。目前尚缺乏高质量临床随机对照试验支持其在EMS患者中的疗效,且通过日常饮食摄入难以达到治疗剂量,尚需进一步研究。另外中医药也具有治疗潜力,Liu等^[46]在大鼠EMS模型中发现,中医药活性成分芍药酚通过调节L-色氨酸、L-苯丙氨酸、马尿酸、LysoPC、LysoPE等7个关键生物标志物,多靶点抑制异位病灶的增殖、炎症和血管生成。

代谢物补充治疗的验证方面,Dai等^[44]发现没食子酸、抗坏血酸和马尿酸在OE患者血清中显著降低,大鼠OE模型研究表明,补充这3种代谢物可通过下调炎症基因和上调抗炎基因等的表达,显著抑制异位内膜病灶的细胞增殖、炎症和血管生成。提示基于代谢组学的精准补充策略可能为EMS患者提供新的治疗途径。

5.2 肠道微生物代谢产物的靶向干预

肠道微生物及其代谢产物为EMS治疗提供了新的靶点^[47]。粪便代谢组学研究发现肠道细菌来源的4HI在EMS患者中显著降低,可能是菌群失衡导致的肠道代谢障碍的表现形式^[30]。动物实验系统验证了4HI的抗EMS作用:每日口服15 mg/kg 4HI可显著减少新形成病变的体积和质量,促进已形成的病变消退。在人源异种移植模型中,4HI治疗显著促进人源EMS病灶消退;体外研究发现250 μ mol/L浓

度下, 4HI 通过下调胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 和 GATA 结合蛋白 3 (GATA binding protein 3, GATA3) 等蛋白表达, 抑制人源 EMS 上皮细胞增殖, 其效能强于其母本化合物吲哚^[30]。进一步的机制研究表明, 4HI 通过下调 M1 型巨噬细胞来源的促炎因子抑制促炎环境^[30]。Von Frey 测试显示 4HI 改善 EMS 小鼠的机械痛敏感性, 提示其可能具有镇痛作用, 但小鼠模型与 EMS 患者疼痛机制可能存在差异, 需进一步验证。

肠道微生物的代谢物可能是未来 EMS 的潜在治疗方式, 但具体应用策略仍需进一步研究。

5.3 辅助生殖技术

各类辅助生殖技术已成为 EMS 合并不孕患者的重要助孕手段。不同促排卵方案在卵泡微环境代谢物水平上存在差异^[21-23]。例如, 采用 GnRH 激动剂长方案的 EMS 患者卵泡液中 8-OH-dG 浓度较无 EMS 的对照组患者显著升高^[48]; 采用拮抗剂方案者卵泡液中 8-OH-dG 浓度较无 EMS 的对照组显著降低^[49]; 高孕激素卵巢刺激方案卵泡液中脯氨酸、精氨酸和苏氨酸等氨基酸水平较 GnRH 激动剂长方案组显著升高^[50]。进一步探索不同促排卵方案对卵巢代谢环境、卵母细胞质量及妊娠结局的影响, 有望为 EMS 患者选择更适合的促排卵方案, 提高辅助生殖成功率。

6 代谢组学与 EMS 危险因素及预防

EMS 的危险因素包括先天性苗勒管道阻塞畸形、初潮早、月经周期短、BMI 偏低、未育等, 从代谢组学角度看, 部分危险因素与代谢失衡密切相关。

初潮早、月经周期短和未育的共同特征是累积雌激素暴露增加。雌激素过表达通过激活 NF- κ B 信号通路调控糖酵解、脂肪酸合成以及氨基酸代谢, 同时孕激素抵抗导致抗炎微环境失衡, 共同使代谢及免疫失衡^[24]。

BMI 偏低是 EMS 的危险因素, 但从代谢组学研究发现脂代谢异常而非 BMI 本身才是关键的病理生理改变。研究发现 EMS 患者基线 BMI 更低, 但校正年龄及 BMI 后, 血浆羟基鞘磷脂 (sphingomyelin hydroxide, SMOH) (16:1) 和 PC 亚类比值 [中链烷基酰基 PC (diacyl-PC, PCaa) C36:2/链醚-酯 PC (ether-PC, PCae) C34:2] 组成的双生物标志物组合模型对 EMS 的诊断灵敏度达 90.0%, 特异度为 84.3%, 提示

BMI 是强混淆因素, 应关注 EMS 患者的脂代谢异常而不是 BMI^[51]。一项基于美国全国健康与营养调查 (NHANES) 的横断面研究进一步发现校正 BMI 等因素后脂质蓄积产物 (lipid accumulation product, LAP) 与 EMS 患病风险呈独立正相关, 证实 EMS 的危险因素中, 脂代谢异常而非 BMI 偏低是真正的独立病理特征^[52]。

环境因素可通过影响代谢参与 EMS 的发生发展。血液代谢组学结果提示部分 POP 与 EMS 风险呈正相关, 尤以有机氯农药反式壬氯和二噁英样多氯联苯 PCB114 显著^[34]。进一步多平台代谢组学研究首次发现 2-羟基丁酸为有机氯农药反式壬氯暴露与 DIE 风险的关键中间代谢产物, 通过激活多个核受体如芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR)、雌激素受体 α/β (estrogen receptor α/β , ER α/β) 及孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR), 诱导线粒体呼吸抑制、ROS 产生与能量代谢转换, 促使能量代谢从氧化磷酸化转向糖酵解, 同时通过肉碱介导的脂肪酸 β -氧化作为替代能源途径, 进而可能介导氧化应激信号参与 EMS 病灶存活与进展^[13]。

代谢组学揭示的危险环境因素为 EMS 预防提供了新的思路。未来可考虑通过干预饮食, 增加膳食多不饱和脂肪酸等摄入, 避免环境污染等方式控制脂肪酸代谢异常、增强抗氧化能力、改善能量代谢稳态, 以预防或延缓 EMS 的发生和进展^[34, 53]。

7 代谢组学研究的局限和未来展望

代谢组学技术为 EMS 的早期诊断、分型分期、治疗靶点识别和预后评估等提供了新型工具 (表 1), 随着代谢组学技术进步和多组学的发展, 代谢组学研究预期在 EMS 诊疗的多个方向获得突破。在早期诊断方面, 有望发现灵敏度和特异度高的无创生物标志物, 实现症状出现前的早期识别, 这对改善 EMS 患者的预后具有重要意义; 基于代谢表型的分类和分期评估将使临床分层更加精准, 有助于制定个体化治疗策略; 有望锚定新型治疗靶点, 为发展靶向代谢通路的新药提供科学依据; 建立基于代谢组学的预后模型将指导临床管理决策和辅助生殖方案选择, 改善患者的生活质量和生殖结局。这些进展将进一步加深对 EMS 发病机制的理解, 为患者提供更加精准和高效的诊疗方案。但其临床转化应用仍面临诸多挑战。未来应发展多组学诊断策略, 而非继续单一标志物筛选^[14, 27, 40], 多组学整合是提高 EMS 诊断精准度的关键方向^[47]。

表1 EMS患者多生物样本中代谢物变化及其生物学意义
Table 1 Alterations of metabolites across multiple biological samples and their biological significance in EMS patients

Metabolite	Category	Serum	Plasma	Follicular fluid	Endometrial fluid	Peritoneal fluid	Urine	Tissue sample	Other samples	Function and significance
1-Methyladenosine	Nucleosides	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
2-Octenoate	Fatty acids	↑ (I - IV) ^[16]	-	-	-	-	-	-	-	-
2-Hydroxyhippuric acid	Organic acids	-	-	-	-	↑ (I - IV) ^[43]	-	-	-	-
2-Hydroxy-3-methylpentanoic acid	Organic acids	-	-	-	-	↑ (I - IV) ^[43]	-	-	-	-
3-Hydroxybutyrate	Organic acids/ketone bodies	↑ (I - IV) ^[16] , ↑ (IV) ^[31,32]	-	-	-	-	-	-	-	Compensatory energy metabolism from lipid oxidation
4-Hydroxyindole	Amino acid metabolites	-	-	-	-	-	-	-	↓ (Feces) ^[30]	Identified as diagnostic metabolite in feces
5-Hydroxyindole acetic acid	Amino acid metabolites	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
5-Hydroxymethyl-2-furancarboxylic acid	Organic acids	-	-	-	-	↑ (I - IV) ^[43]	-	-	-	-
8-Hydroxy-2' deoxyguanosine	Nucleosides	-	-	↑ ^[9, 48] , ↑ (III , IV) ^[50]	-	-	-	-	-	Oxidative stress marker
9, 12, 13-Trihydroxy-10-octadecenoic acid	Fatty acids	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
25-OH-cholecalciferol	Vitamins	-	-	↓ ^[9]	-	-	-	-	-	-
α-tocopherol	Vitamins	-	↓ ^[36]	↓ ^[9] , ↓ (III , IV) ^[50]	-	-	-	-	-	Antioxidant deficiency in endometriosis patients
β-pseudouridine	Nucleosides	-	-	↑ ^[9]	-	-	-	-	-	-
β-D-glucose 6-phosphate	Carbohydrate metabolites	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
Acetone	Organic compounds/ketone bodies	↑ (I - IV) ^[16]	-	-	-	-	-	-	-	-
Acetate	Organic acids	-	-	-	-	-	-	↓ (IV) ^[11]	-	-

(续表 1)

Metabolite	Category	Serum	Plasma	Follicular fluid	Endometrial fluid	Peritoneal fluid	Urine	Tissue sample	Other samples	Function and significance
Acylcarnitines	Lipid metabolites	-	-	↑ ^[23] , ↓ (Ⅲ, IV) ^[50]	-	↑ ^[15,22]	-	-	-	Reflect mitochondrial dysfunction and lipid oxidation disorder
Adenosine	Nucleosides	-	-	-	-	-	-	-	↓ (Feces) ^[50]	Related to ATP depletion and energy metabolism abnormalities
Alanine	Amino acids	↓ (Ⅳ) ^[31]	-	↓ (Ⅰ-Ⅳ) ^[18]	-	-	-	↓ (Ⅰ, Ⅱ) ^[11]	-	-
All-trans-retinol (vitamin A)	Vitamins	-	-	↓ ^[9]	-	-	-	-	-	Antioxidant deficiency marker
Arachidonic acid	Fatty acids	-	-	↑ (Ⅲ, Ⅳ) ^[50] , ↑ ^[36]	-	-	-	↑ (Ⅰ, Ⅱ) ^[39]	-	-
Ascorbic acid	Vitamins	↓ ^[44]	-	↓ ^[9] , ↓ (Ⅲ, Ⅳ) ^[50]	-	-	-	-	-	Suppressed ectopic lesion proliferation, inflammation, angiogenesis
Aspartate	Amino acids	-	-	↓ (Ⅰ-Ⅳ) ^[18]	-	-	-	-	-	-
Bilirubin	Bile pigments	-	-	↓ ^[23]	-	-	-	-	-	Elevated associated with reduced postsurgical pelvic pain risk
Carnitine	Lipid metabolites	-	-	↓ (Ⅲ, Ⅳ) ^[50]	-	-	-	-	-	Precursor of acylcarnitines; involved in lipid oxidation defects
Ceramide	Sphingolipids	-	-	↑ (Ⅲ, Ⅳ) ^[36-37,49]	-	-	-	-	↑ (DMBS) ^[40] , ↓ (Endometrial fluid, EF) ^[42]	Elevated indicating systemic inflammation and oxidative stress
Cerimadine	Alkaloids	-	-	-	-	↑ (Ⅰ-Ⅳ) ^[28]	-	-	-	-
Citrate	Organic acids	-	↓ ^[36]	-	-	-	-	-	-	Marker of TCA cycle dysfunction

(续表1)

Metabolite	Category	Serum	Plasma	Follicular fluid	Endometrial fluid	Peritoneal fluid	Urine	Tissue sample	Other samples	Function and significance
Creatinine	Amino acid derivatives	-	↓ (I - IV) ^[10]	-	-	-	-	-	-	-
Cytosine	Nucleobases	-	-	↑ ^[9]	-	-	-	-	↓ (Feces) ^[30]	-
Cytodine	Nucleosides	-	-	↑ ^[9]	-	-	-	-	-	-
D-galacturonic acid	Carbohydrates	-	-	↓ ^[38]	-	-	-	-	-	Positively correlated with FDR
D-mannosamine	Carbohydrates	-	-	↓ ^[38]	-	-	-	-	-	Positively correlated with FDR
Dehydroepiandrosterone	Hormones	-	-	↓ (III , IV) ^[30]	-	-	-	-	-	-
Deoxyuridine	Nucleosides	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
Diacylglycerols	Lipids	-	-	-	-	-	-	↑ ^[26]	↓ (EF) ^[42]	-
Dihydroindole	Amino acid metabolites	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
Docosahexaenoic acid	Fatty acids	-	-	-	-	-	-	-	↑ (Cumulus cell, CC) ^[25]	-
Eicosatrienoic acid	Fatty acids	-	↑ ^[36]	-	-	-	-	-	-	Pro - inflammatory metabolite
Fucose	Carbohydrates	-	↑ (I - IV) ^[10]	-	-	-	-	-	-	Altered glycosylation and immune function
Glucose	Carbohydrates	-	-	↓ ^[9] , ↓ (I - IV) ^[18]	-	-	-	↑ (IV) ^[11]	-	-
Glucose-1-phosphate	Carbohydrate metabolites	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
Glucosylceramide	Sphingolipids	-	-	↑ ^[21]	-	-	-	-	-	-
Glutamine	Amino acids	↓ (I - IV) ^[16,17] , ↑ (IV) ^[32]	-	↑ ^[23] , ↓ (III , IV) ^[30]	-	-	-	-	-	Part of increased PQR diagnostic biomarker
Glutamic acid	Amino acids	↓ (I - IV) ^[16]	-	-	-	-	-	-	-	-
Glutamyl arginine	Dipeptides	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
Glutamyl phenylalanine	Dipeptides	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	Elevated in peritoneal fluid of PE patients

(续表 1)

Metabolite	Category	Serum	Plasma	Follicular fluid	Endometrial fluid	Peritoneal fluid	Urine	Tissue sample	Other samples	Function and significance
Glutathione	Peptides	-	-	↓ ^[9] , ↓ (Ⅲ, IV) ^[50]	-	-	-	-	-	Involved in antioxidant metabolism
Guanosine	Nucleosides	-	-	-	-	-	-	↑ (Ⅰ, Ⅱ) ^[39]	-	-
Hexadecenylcarnitine	Lipid metabolites	-	↑ (Ⅲ) ^[55]	-	-	-	-	-	-	-
Histidine	Amino acids	↓ (Ⅰ-Ⅳ) ^[16]	-	↑ ^[19,23]	-	-	-	-	-	-
Hippuric acid	Phenolic compounds	↓ ^[44]	-	-	-	-	-	-	-	HA alleviated proliferation in rat OvE lesions
Hypoxanthine	Nucleobases	-	-	↑ (Ⅲ, IV) ^[50] , ↑ ^[9,23]	-	-	-	↑ (Ⅰ, Ⅱ) ^[39]	-	Purine metabolism abnormality and ATP depletion marker
Indole	Amino acid metabolites	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	↑ ^[29]	-	Related to microbial metabolism
Indole-3-acetamide	Amino acid metabolites	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
Indole lactic acid	Amino acid metabolites	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
Inosine	Nucleosides	-	-	↑ (Ⅲ, IV) ^[50]	-	-	-	↑ (Ⅰ, Ⅱ) ^[39]	-	-
Ketoleucine	Amino acid metabolites	-	-	↓ ^[23]	-	-	-	-	-	-
Kynurenine	Amino acid metabolites	-	↑ ^[15]	↑ (Ⅲ, IV) ^[50]	-	↑ ^[22]	-	-	-	-
Lactate	Organic acids	↑ ^[44]	-	↑ ^[9] , ↑ (Ⅰ-Ⅳ) ^[18] , ↑ (Ⅲ, IV) ^[50]	-	-	-	-	-	Reflect aerobic glycolysis; promote angiogenesis and inflammation
Lauroylcarnitine	Lipid metabolites	-	↑ (Ⅲ) ^[55]	-	-	-	-	-	-	Reflects lipid oxidation disorder
L-arginine	Amino acids	-	↑ (Ⅰ-Ⅳ) ^[10]	↓ ^[9] , ↓ (Ⅲ, IV) ^[50]	-	-	-	↑ (Ⅰ, Ⅱ) ^[39]	-	Role in vasodilation and immune regulation
L-asparagine	Amino acids	-	-	↑ ^[19]	-	-	-	↑ (Ⅰ, Ⅱ) ^[39]	-	-
L-isoleucine	Amino acids	↓ (Ⅰ-Ⅳ) ^[16]	-	↓ ^[9]	-	-	-	-	-	-

(续表1)

Metabolite	Category	Serum	Plasma	Follicular fluid	Endometrial fluid	Peritoneal fluid	Urine	Tissue sample	Other samples	Function and significance
L-leucine	Amino acids	↓ (I - IV) ^[16]	-	↓ ^[9] , ↓ (I - IV) ^[18]	-	-	-	↓ (II) ^[11] , ↑ (I , II) ^[59]	-	-
L-lysine	Amino acids	-	↑ (I - IV) ^[10]	↓ (I - IV) ^[18]	-	-	-	↓ (II) ^[11] , ↑ (I , II) ^[59]	-	-
L-threonine	Amino acids	↓ (I - IV) ^[16]	-	↓ ^[9]	-	-	-	-	-	-
L-valine	Amino acids	↓ (I - IV) ^[16] , ↓ (IV) ^[31]	↑ (I - IV) ^[10]	↓ ^[9] , ↓ (I - IV) ^[18]	-	-	-	-	-	-
Lysophosphatidic acids	Phospholipids	-	-	↓ ^[23]	-	-	-	-	-	-
Lysophosphatidylcholines	Phospholipids	-	↑ ^[37]	↓ ^[23] , - ↑ ^[21] , ↑ (III , IV) ^[49, 50]	-	↑ ^[15, 22]	-	-	-	Promote inflammation; potential diagnostic biomarkers
Lysophosphatidylethanolamine	Phospholipids	-	↑ ^[37]	↑ (III , IV) ^[50]	-	-	-	↑ (I , II) ^[39] , ↑ ^[29]	-	Elevated and associated with increased postsurgical persistent pelvic pain risk
Lysophosphatidylinositol	Phospholipids	-	-	↓ ^[23] , ↓ (I - IV) ^[20]	-	-	-	-	-	-
Myristoylcarnitine	Lipid metabolites	-	↑ (III) ^[35]	-	-	-	-	-	-	Elevated indicating lipid oxidation impairment
Malondialdehyde	Organic compounds	-	-	↑ ^[9] , ↑ (III , IV) ^[50]	-	-	-	-	-	Lipid peroxidation product and oxidative stress marker
Methionine	Amino acids	-	-	↓ ^[9]	-	-	-	-	-	-
N-oleylethanolamine	Lipid metabolites	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
Nitrate				↑ ^[9]						Oxidative stress and inflammation marker
Nitrite	Inorganic compounds	-	-	↑ ^[9]	-	-	-	-	-	Nitrooxidative stress marker

(续表 1)

Metabolite	Category	Serum	Plasma	Follicular fluid	Endometrial fluid	Peritoneal fluid	Urine	Tissue sample	Other samples	Function and significance
Oleamide Oleyl carnitine Oxidized cardiolipin	Lipid metabolites	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
	Lipid metabolites	-	↑ (Ⅲ) ^[35]	-	-	-	-	-	-	-
	Lipid metabolites	-	-	-	-	-	-	-	↑ (Dried menstrual blood spots, DMBS) ^[40]	Mitochondrial dysfunction and oxidative stress marker
Palmitic acid Phosphatidylinositol Phosphatidylcholine	Fatty acids	-	↑ ^[36]	-	-	-	-	-	↑ (CC) ^[25]	-
	Phospholipids	-	-	↑ (Ⅰ-Ⅳ) ^[20]	-	-	-	-	-	-
	Phospholipids	-	↑ ^[15, 27, 37]	↑ ^[23] , ↑ (Ⅲ, Ⅳ) ^[49]	-	↑ (Ⅰ-Ⅳ) ^[28] , ↑ ^[15, 27]	-	↑ ^[26]	↓ (DMBS) ^[40] , ↓ (EF) ^[42]	Identified as key biomarkers for endometriosis
Phosphoethanolamine Phospholipids	Lipid metabolites	-	-	-	-	↑ ^[22]	-	-	↑ (DMBS) ^[40]	-
	Lipids	-	-	↑ (Ⅰ-Ⅳ) ^[18]	-	-	-	-	-	Multiple types show altered levels; involved in cell signaling and inflammation
Phenylalanine	Amino acids	-	↓ ^[36]	↑ ^[23] , ↑ (Ⅲ, Ⅳ) ^[50]	-	-	-	↓ (Ⅱ-Ⅲ) ^[11]	-	Anti-inflammatory metabolite; altered in adolescent endometriosis patients
Phenylalanyl-isoleucine	Dipeptides	-	-	-	-	↑ (Ⅰ-Ⅳ) ^[28]	-	-	-	Identified as key biomarkers for endometriosis
Plasmenylcholines	Phospholipids	-	↑ (Ⅲ, Ⅳ) ^[51]	-	-	-	-	-	-	-
Primary bile acids Proline	Bile acids	-	↓ ^[36]	-	-	-	-	-	-	-
	Amino acids	↑ (Ⅳ) ^[51] , ↑ (Ⅰ-Ⅳ) ^[17]	-	↑ ^[23] , ↓ (Ⅰ-Ⅳ) ^[18]	-	-	-	↑ (Ⅱ) ^[11]	-	Elevated in serum of deep endometriosis patients; associated with fibrosis process
Serine	Amino acids	-	-	↓ ^[9]	-	-	-	-	-	-
Succinate	Organic acids	-	-	↑ (Ⅲ, Ⅳ) ^[50]	-	↑ (Ⅰ-Ⅳ) ^[43]	-	-	-	Correlates with rAFS stage and promotes disease progression

(续表1)

Metabolite	Category	Serum	Plasma	Follicular fluid	Endometrial fluid	Peritoneal fluid	Urine	Tissue sample	Other samples	Function and significance
Sphingomyelins	Sphingolipids	-	↑ (Ⅲ, IV) ^[54]	-	-	-	-	↑ ^[26]	↓ (CC) ^[25] , ↑ (DMBS) ^[40] , ↓ (EF) ^[42]	Identified as biomarkers for ovarian endometriosis
Sphingosine	Sphingolipids	-	-	-	-	-	-	↑ ^[29]	↓ (Mural granulosa cells, MGC) ^[25]	-
Taurine	Amino acid derivatives	-	-	-	-	-	-	↑ (Ⅲ, IV) ^[11]	↓ (Feces) ^[30]	Related to antioxidant capacity and intestinal barrier function
Tetradecenoylcarnitine	Lipid metabolites	-	↑ (Ⅲ) ^[35]	-	-	↑ (Ⅰ-Ⅳ) ^[28]	-	-	-	-
Tetracosahexaenoic acid	Fatty acids	-	-	-	-	↑ (Ⅰ-Ⅳ) ^[28]	-	-	-	-
Threonine	Organic acids	↑ (Ⅳ) ^[31]	-	-	-	-	-	-	-	Oxidative stress marker reflecting vitamin C oxidation
Thymidine	Nucleosides	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
Thymine	Nucleobases	-	-	↑ ^[23]	-	-	-	-	-	-
Trimethylamine-N-oxide	Amino acid metabolites	-	↑ (Ⅲ) ^[35]	-	-	-	-	-	-	Reflects abnormal cellular osmotic regulation
Triacylglycerols	Lipids	-	-	-	-	-	-	↑ ^[26]	↑ (DMBS) ^[40] , ↓ (EF) ^[42]	Saturated and unsaturated forms altered in endometrial fluid of OE
Tyrosine	Amino acids	↓ (Ⅰ-Ⅳ) ^[16]	-	↑ (Ⅲ, IV) ^[50]	-	-	-	↑ (Ⅰ, II) ^[39]	-	-
Tryptophan	Amino acids	↓ (Ⅳ) ^[32]	↓ ^[36] , ↑ ^[15]	↑ ^[9, 23] , ↑ (Ⅲ, IV) ^[50]	-	-	-	-	-	Anti-inflammatory metabolite
Uracil	Nucleobases	-	-	↑ ^[9]	-	-	-	-	-	-
Uric acid	Nucleobase metabolites	-	-	-	-	-	-	↓ (Ⅰ, II) ^[39]	-	Purine metabolism abnormality in early phase
Xanthosine	Nucleosides	-	-	-	-	-	-	↑ (Ⅰ, II) ^[39]	-	-
Xanthine	Nucleobases	-	↑ ^[36]	↑ ^[9, 23]	-	-	-	↑ ^[29]	-	-

尽管临床研究数量众多, 代谢标志物的临床转化仍受制于方法学缺陷与生物学复杂性。系统性评估表明, 在代谢物与EMS存在关联的研究中, 仅50%报道了AUC>0.8的诊断性能, 少于50%的研究报道了诊断效能数据^[54]。各研究在样本来源、采样方案、检测平台和数据处理方面的异质性显著, 多数研究样本量不足, 且研究群体多来自辅助生殖患者, 导致对照组的选择偏倚; 采样时间不规范且样本处理流程缺乏标准化; 年龄、BMI等个体特征及饮食摄入、药物使用、肠道菌群等多种生物学和环境变量的控制不充分等, 这些因素可能导致代谢物水平的显著变化^[55]。此外, 不同分析平台数据整合困难, 不同方法间各有优劣, 这些都限制了研究结果的可重复性和真实世界的适用性。某些代谢标志物可能同时参与EMS发生发展和恶性转化过程, 代谢组学研究应充分考虑并校正这些潜在混杂因素。不同分期及分型的EMS患者代谢特征不同, 迄今为止, 多数代谢组学研究并未对纳入人群的疾病分型及严重程度作严格细分, 得到的标志物可能代表多种亚群的平均特征, 其临床适用性受限。未来应根据不同亚型的EMS探索其代谢特征, 提升模型诊断的准确度。

人类表型计划为代谢组学研究提供标准范式, 前瞻性纵向设计, 深度表型分析整合基因组、转录组、代谢组、微生物组等数据, 真实世界人群避免选择偏倚^[56]。然而, 该研究主要针对以色列人群, 鉴于EMS在不同种族、地区间存在发病率差异, 以及饮食、环境因素的地域特异性, 建立中国人群的前瞻性、多中心、大样本EMS多组学队列应成为未来研究的重点, 为EMS精准医学的实现提供基础支持。

利益冲突声明:

本研究无利益冲突。

Conflict of Interests:

There is no conflict of interests in this work.

作者贡献声明:

刘斐然负责文献收集、文章的整体构思、写作、修改, 以及图表绘制。冒韵东提供指导。刁飞扬负责筹规划综述主题与框架, 主导文章结构设计, 综述手稿的审核与修订, 对文章的知识性内容作批评性审阅, 提供资金支持。

Author Contributions:

LIU Feiran was responsible for literature collection, conceptualization, writing, revision, and figure preparation. MAO Yundong participated in supervision and guidance. DIAO Feiyang was responsible for conception, critical appraisal of the intellectual content, manuscript revision and financial support.

[参考文献]

- [1] AS-SANIE S, MACKENZIE S C, MORRISON L, et al. Endometriosis: a review[J]. JAMA, 2025, 334(1): 64-78
- [2] American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis of endometriosis: ACOG clinical practice Guideline No. 11[J]. Obstet Gynecol, 2026, 147(3): 432-448
- [3] DE CORTE P, KLINGHARDT M, VON STOCKUM S, et al. Time to diagnose endometriosis: current status, challenges and regional characteristics-a systematic literature review[J]. BJOG, 2025, 132(2): 118-130
- [4] QIU S, CAI Y, YAO H, et al. Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets [J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 132
- [5] GO D, YEON G H, PARK S J, et al. Integration of metabolomics and other omics: from microbes to microbiome[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2024, 108(1): 538
- [6] THEODORIDIS G, GIKA H, RAFTERY D, et al. Ensuring fact-based metabolite identification in liquid chromatography - mass spectrometry - based metabolomics [J]. Anal Chem, 2023, 95(8): 3909-3916
- [7] ALLAKHVERDIEV E S, KHABATOVA V V, KOSSAL-BAYEV B D, et al. Raman spectroscopy and its modifications applied to biological and medical research [J]. Cells, 2022, 11(3): 386
- [8] NAGANA GOWDA G A, ZHU W T, RAFTERY D. NMR-based metabolomics: where are we now and where are we going? [J]. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc, 2025 (150/151): 101564
- [9] LAZZARINO G, PALLISCO R, BILOTTA G, et al. Altered follicular fluid metabolic pattern correlates with female infertility and outcome measures of *in vitro* fertilization[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8735
- [10] VICENTE - MUÑOZ S, MORCILLO I, PUCHADES - CARRASCO L, et al. Pathophysiologic processes have an impact on the plasma metabolomic signature of endometriosis patients[J]. Fertil Steril, 2016, 106(7): 1733-1741
- [11] DUTTA M, SINGH B, JOSHI M, et al. Metabolomics reveals perturbations in endometrium and serum of minimal and mild endometriosis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6466
- [12] LU J Y, LING X, LIU L, et al. Emerging hallmarks of endometriosis metabolism: a promising target for the treatment of endometriosis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2023, 1870(1): 119381
- [13] LEFEBVRE T, CAMPAS M, MATTA K, et al. A comprehensive multiplatform metabolomic analysis reveals alterations of 2-hydroxybutyric acid among women with deep endometriosis related to the pesticide trans-nonachlor[J]. Sci Total Environ, 2024, 918: 170678

- [14] LI Q J, XU L, LIN Y, et al. Serum metabolites as diagnostic biomarkers in patients with endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2024, 31(12): 3719–3728
- [15] KOLLARICS R, SELEGATO D M, MARSHALL A, et al. O-081 serum metabolic profiling in endometriosis reveals a strong metabolic signature for peritoneal endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2025, 40(Suppl 1): deaf097.081
- [16] MAIGNIEN C, SANTULLI P, KATEB F, et al. Endometriosis phenotypes are associated with specific serum metabolic profiles determined by proton-nuclear magnetic resonance [J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41(4): 640–652
- [17] KUSUM K, RAJ R, RAI S, et al. Elevated circulatory proline to glutamine ratio (PQR) in endometriosis and its potential as a diagnostic biomarker [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(17): 14856–14866
- [18] SANTONASTASO M, PUCCIARELLI A, COSTANTINI S, et al. Correction: metabolomic profiling and biochemical evaluation of the follicular fluid of endometriosis patients [J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13(6): 1246
- [19] KURDI C, HESSZENBERGER D, CSABAI D, et al. Follicular fluid amino acid alterations in endometriosis: evidence for oxidative stress and metabolic dysregulation [J]. *Biomedicines*, 2025, 13(11): 2634
- [20] DAI Y D, LIN X, LIU N, et al. Integrative analysis of transcriptomic and metabolomic profiles reveals abnormal phosphatidylinositol metabolism in follicles from endometriosis-associated infertility patients [J]. *J Pathol*, 2023, 260(3): 248–260
- [21] 宋景艳, 孙振高, 张兴兴, 等. 子宫内膜异位症相关性不孕卵泡液代谢物组初筛及其与卵母细胞质量的关系 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2017, 37(7): 519–527
- [21] SONG J Y, SUN Z G, ZHANG X X, et al. Primary screening of metabolomic signatures in follicular fluid of endometriosis-related infertility and relationship with oocyte quality [J]. *Chinese Journal of Reproduction and Contraception*, 2017, 37(7): 519–527
- [22] LI Q J, YUAN M, JIAO X, et al. Metabolite profiles in the peritoneal cavity of endometriosis patients and mouse models [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 43(5): 810–819
- [23] WEI Y Q, ZHANG Z R, ZHANG Y Y, et al. Nontargeted metabolomics analysis of follicular fluid in patients with endometriosis provides a new direction for the study of oocyte quality [J]. *Med Comm*, 2023, 4(3): e302
- [24] CHEN S M, LIU Y K, ZHONG Z Q, et al. Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: role and therapeutic perspectives [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1134663
- [25] TURATHUM B, GAO E M, GRATITONG K, et al. Dysregulated sphingolipid metabolism and autophagy in granulosa cells of women with endometriosis [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 906570
- [26] ADAMYAN L V, STARODUBTSEVA N, BORISOVA A, et al. Direct mass spectrometry differentiation of ectopic and eutopic endometrium in patients with endometriosis [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018, 25(3): 426–433
- [27] WOJTYŁA C, KUPCEWICZ B, TOŁWIŃSKI I, et al. Metabolome analysis as a potential source of endometriosis biomarkers with the use of multiomics approach in its diagnosis [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 38682
- [28] LOY S L, ZHOU J L, CUI L, et al. Discovery and validation of peritoneal endometriosis biomarkers in peritoneal fluid and serum [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 43(4): 727–737
- [29] LI C, XU X X, ZHAO X J, et al. The inconsistent pathogenesis of endometriosis and adenomyosis: insights from endometrial metabolome and microbiome [J]. *mSystems*, 2025, 10(5): e0020225
- [30] TALWAR C, DAVULURI G V N, KAMAL A H M, et al. Identification of distinct stool metabolites in women with endometriosis for non-invasive diagnosis and potential for microbiota-based therapies [J]. *Med*, 2025, 6(2): 100517
- [31] ANGIONI S, CONGIU F, VITALE S G, et al. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) metabolites analysis in endometriosis patients: a prospective observational translational study [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 922
- [32] MURGIA F, ANGIONI S, D'ALTERIO M N, et al. Metabolic profile of patients with severe endometriosis: a prospective experimental study [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(3): 728–735
- [33] LI Y S, HE Y L, CHENG W, et al. Double-edged roles of ferroptosis in endometriosis and endometriosis-related infertility [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 306
- [34] MATTA K, LEFEBVRE T, VIGNEAU E, et al. Associations between persistent organic pollutants and endometriosis: a multiblock approach integrating metabolic and cytokine profiling [J]. *Environ Int*, 2022, 158: 106926
- [35] LETSIU S, PETERSE D P, FASSBENDER A, et al. Endometriosis is associated with aberrant metabolite profiles in plasma [J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(3): 699–706
- [36] LIN N, ZELEZNIK O A, VITONIS A F, et al. Plasma metabolites associated with endometriosis in adolescents and young adults [J]. *Hum Reprod*, 2025, 40(5): 843–854
- [37] SASAMOTO N, ZELEZNIK O A, VITONIS A F, et al. Pre-surgical blood metabolites and risk of postsurgical pelvic pain in young patients with endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2022, 117(6): 1235–1245
- [38] YU P, CHEN D D, HAN D S, et al. Metabolomic profiling of follicular fluid reveals unique pathways in endometrio-

- sis and infertility etiologies: a pilot study[J]. *PeerJ*, 2026, 14: e20786
- [39] LI J J, GUAN L H, ZHANG H Z, et al. Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 42
- [40] STARODUBTSEVA N, CHAGOVETS V, TOKAREVA A, et al. Diagnostic value of menstrual blood lipidomics in endometriosis: a pilot study[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(8): 899
- [41] QU Y J, CHEN M, WANG Y R, et al. Rapid screening of infertility-associated gynecological conditions *via* ambient glow discharge mass spectrometry utilizing urine metabolic fingerprints[J]. *Talanta*, 2024, 274: 125969
- [42] DOMÍNGUEZ F, FERRANDO M, DÍAZ-GIMENO P, et al. Lipidomic profiling of endometrial fluid in women with ovarian endometriosis[J]. *Biol Reprod*, 2017, 96(4): 772-779
- [43] TIAN Q, RUAN J Y, WANG Y N, et al. Extracellular succinate derived from ectopic milieu drives adhesion and implantation growth of ectopic endometrial stromal cells *via* the SUCNR1 signal in endometriosis[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 82
- [44] DAI C C, CAO Y W, XU Y R, et al. Serum metabolic fingerprinting for diagnosis and therapeutic applications of ovarian endometriosis[J]. *iScience*, 2026, 29(3): 114887
- [45] BAHRAMI A, AYEN E, RAZI M, et al. Effects of atorvastatin and resveratrol against the experimental endometriosis; evidence for glucose and monocarboxylate transporters, neoangiogenesis[J]. *Life Sci*, 2021, 272: 119230
- [46] LIU J, YANG D X, PIAO C Y, et al. UPLC-Q-TOF/MS based plasma metabolomics for identification of paeonol's metabolic target in endometriosis[J]. *Molecules*, 2023, 28(2): 653
- [47] WANG M, LIU W, ZHENG L W, et al. Broadening horizons: microbiota as a novel biomarker and potential treatment for endometriosis[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1521216
- [48] DA BROI M G, DE ALBUQUERQUE F O, DE ANDRADE A Z, et al. Increased concentration of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in follicular fluid of infertile women with endometriosis[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 366(1): 231-242
- [49] LUO T, WANG M Y, HE Y, et al. Metabolic profile of follicular fluid in patients with ovarian endometriosis undergoing IVF: a pilot study[J]. *Reprod Biomed Online*, 2024, 49(2): 103912
- [50] GUO H Y, ZHU Q Q, GAO H Y, et al. Metabolomics analysis of follicular fluid in ovarian endometriosis women receiving progestin-primed ovary stimulation protocol for *in vitro* fertilization[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5747
- [51] VOUK K, HEVIR N, RIBIĆ-PUCELJ M, et al. Discovery of phosphatidylcholines and sphingomyelins as biomarkers for ovarian endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(10): 2955-2965
- [52] ZHE J, CAI Y X, BI Y K. Association between lipid accumulation product and endometriosis: a cross-sectional study from NHANES 1999-2006[J]. *PLoS One*, 2025, 20(5): e0323932
- [53] MOLINA N M, JURADO-FASOLI L, SOLA-LEYVA A, et al. Endometrial whole metabolome profile at the receptive phase: influence of mediterranean diet and infertility[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1120988
- [54] MEIDYANA S, FEDORA K. Metabolomics as a candidate for endometriosis biomarker: a systematic review[J]. *Fertil Reprod*, 2024, 6(1): 49-59
- [55] LI S H, LOOBY N, CHANDRAN V, et al. Challenges in the metabolomics-based biomarker validation pipeline[J]. *Metabolites*, 2024, 14(4): 200
- [56] REICHER L, SHILO S, GODNEVA A, et al. Deep phenotyping of health-disease continuum in the Human Phenotype Project[J]. *Nat Med*, 2025, 31(9): 3191-3203
- (收稿: 2026-01-22; 修回: 2026-03-31; 录用: 2026-04-10)
(本文编辑: 陈汐敏)