

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2016 年 2 月 18 日      第 24 卷      第 5 期      (Volume 24 Number 5)**



**5/2016**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

## 目次

2016年2月18日 第24卷 第5期 (总第517期)

## 述评

- 657 胰十二指肠切除术中血管损伤的原因及防治措施  
管小青, 郑向欣, 吴骥, 顾书成, 吴际生
- 664 肠道乳糖酶在小儿腹泻诊疗中的意义  
邓艳玲, 舒兰, 刘又嘉, 谭周进

## 基础研究

- 670 人参皂苷Rg3联合索拉非尼对裸鼠肝癌移植瘤生长和血管生成的调控作用  
郑侠, 高舒, 华海清, 杨爱珍, 秦叔逵
- 678 肠道碱性磷酸酶对结肠炎小鼠Muc2、Stat4及P-Stat4表达的影响  
马娜, 赵美华, 李林静, 李展, 周力为, 冯百岁

## 临床研究

- 686 上皮细胞间质化预测胰腺癌预后的价值  
马睿锐, 贡海兵, 龚健, 徐彬

## 文献综述

- 692 非酒精性脂肪肝机制及其与慢性应激相关性的研究进展  
穆杰, 王庆国, 王雪茜, 程发峰, 李长香, 连雅君
- 699 原发性胆汁性肝硬化与天然免疫的研究进展  
韦进香, 唐映梅
- 706 食物主要成分与动物肠道微生物组成及其代谢的关系  
刘艺端, 余凯凡, 朱伟云
- 714 精准放射治疗技术在直肠癌的临床应用  
赵文斌, 丘敏敏, 文碧秀
- 722 消化道癌脂类、氨基酸类及糖类代谢的分析及机制  
杨方秀, 汪玉馨, 陆益红, 杨冬芝, 汤道权, 樊夏雷

## 研究快报

- 731 胶原纤维在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化  
姜雅坤, 李三强, 卢华杰, 尚付梅, 李倩倩, 侯松林, 白晓洁, 潘勇阳

- 737 肝癌细胞外泌体的分离与鉴定

陈加贵, 邓敬桓, 何敏

## 临床经验

- 744 腹腔镜治疗食管裂孔疝术后吞咽困难的比较

赵凯, 李朝霞, 陈震, 孙向宇

- 749 食管胃前壁吻合联合幽门成形在早期贲门癌术中的临床体会

聂蓬, 马海涛, 王吉红, 苏发德

- 754 幽门螺杆菌感染对血清及胃组织核组蛋白2/nesfatin-1表达的影响

张帅庆, 田宇彬, 孙桂荣, 丁雪丽, 宋文, 刘思良

- 759 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后

王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 李晚露, 刘清存, 樊青霞

- 765 上消化道黏膜下肿瘤的诊治和随访

常琳琳, 张开光, 张明黎, 宋继中, 王业涛, 王巧民, 解丽, 吴正祥

- 775 非酒精性脂肪肝患者Hcy水平与C-IMT预测心血管病风险的相关性

王仁萍, 郭佳佳, 王伟, 刘洁, 张媛媛

- 782 肝脏Wilson病的临床病理特征

延永琴, 郑智勇, 曾德华, 刘庆宏, 朱育连, 郑巧灵, 曲利娟

- 790 失代偿期肝硬化患者SAAG、PA、PTA水平与肝功能分期及预后的关系

黄雪, 刘传苗, 赵守松, 赵久法, 高春明, 徐葵花

- 796 内镜治疗与药物治疗黏附血凝块的消化性溃疡出血的疗效对比

吴汉周, 袁海峰, 黄适, 雷力民, 赖远全

- 801 早期结直肠癌局部切除与根治性术后生存比较

曹益晟, 葛海燕

- 808 依据药物敏感试验根除幽门螺杆菌的临床疗效随访

韩丰, 冀子中, 金夏, 万里, 蔡陈效, 陈一鹏, 陈红亚, 陈敏芳, 杨宁敏

- 815 针灸治疗1330例单纯性肥胖病并发高脂血症的疗效

王鸣, 刘志成, 徐斌

## 病例报告

- 821 以间断发热伴发育迟缓为首表现的儿童克罗恩病1例报告及文献复习

张阳, 李伟华, 吕宜光

## 附录

I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

## 志谢

I-II 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 705 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
721 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
743 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
753 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
764 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
781 《世界华人消化杂志》栏目设置  
789 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
795 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 管小青, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 223800, 江苏省宿迁市宿城区黄河南路138号, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科. 江苏省重点学科带头人, 主攻胃肠外科疾病的诊治, 且颇有建树. 2006年以来, 获得江苏省科技厅自然科学基金课题、江苏省卫生厅资助课题、宿迁市科技局社会发展支撑课题共6项; 共在中华级、国家级及省级专业杂志上发表论文100余篇; 获得江苏省新技术引进奖一等奖1项、二等奖1项, 江苏省宿迁市人民政府科技进步奖一、二、三等奖12项, 江苏省有突出贡献中青年专家.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-02-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

## Contents

Volume 24 Number 5 February 18, 2016

### EDITORIAL

- 657 Reasons and preventive measures for vascular damage in pancreaticoduodenectomy

*Guan XQ, Zheng XX, Wu J, Gu SC, Wu JS*

- 664 Signification of intestinal lactase in diagnosis and treatment of infantile diarrhea

*Deng YL, Shu L, Liu YJ, Tan ZJ*

### BASIC RESEARCH

- 670 Effect of ginsenoside Rg3 combined with sorafenib in inhibiting tumor growth and neovascularization in nude mice with *in situ* transplanted human hepatocellular carcinoma

*Zheng X, Gao S, Hua HQ, Yang AZ, Qin SK*

- 678 Effect of intestinal alkaline phosphatase on expression of Muc2, Stat4 and P-Stat4 in colitis in mice

*Ma N, Zhao MH, Li LJ, Li Z, Zhou LW, Feng BS*

### CLINICAL RESEARCH

- 686 Relationship between epithelial to mesenchymal transition and prognosis in pancreatic cancer

*Ma RR, Gong HB, Gong J, Xu B*

### REVIEW

- 692 Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and its correlation with chronic stress

*Mu J, Wang QG, Wang XQ, Cheng FF, Li CX, Lian YJ*

- 699 Primary biliary cirrhosis and natural immunity

*Wei JX, Tang YM*

- 706 Impact of macronutrients on gut microbiota

*Liu YD, Yu KF, Zhu WY*

- 714 Clinical application of precise radiotherapy in rectal cancer

*Zhao WB, Qiu MM, Wen BX*

- 722 Metabolic analysis and mechanism of lipids, amino acids and carbohydrates in gastrointestinal cancer

*Yang FX, Wang YX, Lu YH, Yang DZ, Tang DQ, Fan XL*

### RAPID COMMUNICATION

- 731 Changes of collagen fibers in development of alcoholic liver injury

*Jiang YK, Li SQ, Lu HJ, Shang FM, Li QQ, Hou SL, Bai XJ, Pan YY*



- 737 Isolation and identification of exosomes of hepatocellular carcinoma cells

*Chen JG, Deng JH, He M*

## CLINICAL PRACTICE

- 744 Comparison of dysphagia incidence after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplication for hiatal hernia repair

*Zhao K, Li ZX, Chen Z, Sun XY*

- 749 Esophagogastric anterior wall anastomosis combined with pyloroplasty after surgery for early cardia cancer

*Nie P, Ma HT, Wang JH, Su FD*

- 754 Impact of *Helicobacter pylori* infection on serum and gastric tissue nucleobindin 2/nesfatin-1 levels

*Zhang SQ, Tian ZB, Sun GR, Ding XL, Song W, Liu SL*

- 759 Clinical efficacy of Apatinib in treatment of advanced gastric cancer

*Wang B, Song LJ, Niu PY, Li WL, Liu QC, Fan QX*

- 765 Therapy and follow-up of upper gastrointestinal subepithelial lesions

*Chang LL, Zhang KG, Zhang ML, Song JZ, Wang YT, Wang QM, Xie L, Wu ZX*

- 775 Correlation between homocysteine level and carotid artery intima-media thickness in patients with nonalcoholic steatohepatitis

*Wang RP, Guo JJ, Wang W, Liu J, Zhang YY*

- 782 Clinicopathologic features of Wilson disease of the liver

*Yan YQ, Zheng ZY, Zeng DH, Liu QH, Zhu YL, Zheng QL, Qu LJ*

- 790 Relationship between levels of serum-ascites albumin gradient, serum prealbumin and prothrombin activity and grade of liver function and prognosis in patients with decompensated liver cirrhosis

*Huang X, Liu CM, Zhao SS, Zhao JF, Gao CM, Xu KH*

- 796 Efficacy of endoscopic therapy vs drug therapy in peptic ulcer bleeding with an adherent blood clot

*Wu HZ, Yuan HF, Huang S, Lei LM, Lai YQ*

- 801 Survival after local excision or radical resection for early-stage colorectal cancer

*Cao YS, Ge HY*

- 808 Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* treatment: A follow-up study on clinical effects

*Han F, Ji ZZ, Jin X, Wan L, Cai CX, Chen YP, Chen HY, Chen MF, Yang NM*

- 815 Efficacy of acupuncture for simple obesity complicated with hyperlipidaemia: Analysis of 1330 cases

*Wang M, Liu ZC, Xu B*

## CASE REPORT

- 821 Intermittent fever and developmental retardation as initial manifestations in a pediatric Crohn's disease patient: A case report and literature review

*Zhang Y, Li WH, Lv YG*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 24 Number 5 February 18, 2016

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2016

### ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Qing Guan, Chief Physician, Department of General Surgery, Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-tower Hospital Group (Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University), 138 Huanghe South Road, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** February 18, 2016

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-59080035 13901166126

Fax: +86-10-85381893

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu,

Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc.

Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at [www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 消化道癌脂类、氨基酸类及糖类代谢的分析及机制

杨方秀, 汪玉馨, 陆益红, 杨冬芝, 汤道权, 樊夏雷

### ■背景资料

代谢组学以其高灵敏度、高通量的检测手段, 对生物体系中的小分子化合物进行定性定量研究, 这些内源性小分子的上调及下调与疾病、毒性或环境因素等之间的关系被用于疾病诊断和药物筛选中。本文主要针对代谢组学在消化道癌中的应用, 概括消化道癌机体中糖类、氨基酸类及脂类的代谢机制。

杨方秀, 杨冬芝, 汤道权, 樊夏雷, 徐州医学院江苏省新药研究与临床药学重点实验室 江苏省徐州市 221004

汪玉馨, 陆益红, 樊夏雷, 江苏省食品药品监督检验研究院 江苏省南京市 210008

杨方秀, 主要从事体内药物分析学及药品安全性研究。

作者贡献分布: 本文由杨方秀、汪玉馨、陆益红、杨冬芝及汤道权共同完成; 樊夏雷负责论文审校。

通讯作者: 樊夏雷, 教授, 主任药师, 硕士导师, 210008, 江苏省南京市鼓楼区北京西路6号, 江苏省食品药品监督检验研究院. [fanxialei@sohu.com](mailto:fanxialei@sohu.com)  
电话: 025-83313672

收稿日期: 2015-12-04  
修回日期: 2016-01-05  
接受日期: 2016-01-11  
在线出版日期: 2016-02-18

### Metabolic analysis and mechanism of lipids, amino acids and carbohydrates in gastrointestinal cancer

Fang-Xiu Yang, Yu-Xin Wang, Yi-Hong Lu, Dong-Zhi Yang, Dao-Quan Tang, Xia-Lei Fan

Fang-Xiu Yang, Dong-Zhi Yang, Dao-Quan Tang, Xia-Lei Fan, Department of Pharmaceutical Analysis, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

Yu-Xin Wang, Yi-Hong Lu, Xia-Lei Fan, Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xia-Lei Fan, Professor, Chief Pharmacist, Jiangsu Institute for Food and Drug Control, 6 Beijing West Road, Gulou District, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. [fanxialei@sohu.com](mailto:fanxialei@sohu.com)

Received: 2015-12-04  
Revised: 2016-01-05

Accepted: 2016-01-11

Published online: 2016-02-18

### Abstract

Metabolomics has recently been applied in a variety of biomedical research fields. However, there have been no articles on the application of metabolomics in gastrointestinal cancer and the relevant detailed mechanisms. In this article, the application of metabolomics in early diagnosis of gastrointestinal cancer is reviewed, and the metabolic role and metabolic mechanism of lipids, amino acids and carbohydrates, as well as the future challenge of metabolomics in the clinical application are summarized.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal cancer; Metabolomics; Lipids; Amino acids; Carbohydrates

Yang FX, Wang YX, Lu YH, Yang DZ, Tang DQ, Fan XL. Metabolic analysis and mechanism of lipids, amino acids and carbohydrates in gastrointestinal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(5): 722-730 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/722.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i5.722>

### 摘要

近年来代谢组学已广泛应用于各种生物医学研究, 目前尚没有文章对代谢组学技术在消化道癌中的应用以及机制探讨进行详述的报道。本文就目前代谢组学用于诊断和检测消化道癌的研究进展进行综述, 总结了脂类、氨基酸和糖类3种小分子化合物在消化

### ■同行评议者

吴晓玲, 副主任医师, 成都军区总医院消化内科



道癌中的代谢规律和代谢机制, 并对代谢组学在临床上的应用中可能面临的问题进行了分析, 希望为代谢组学在消化道癌中的研究起到一定的推动作用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 消化道癌; 代谢组学; 脂类; 氨基酸类; 糖类

**核心提示:** 本文主要针对几种不同类型消化道癌(主要包括胃癌、胰腺癌、结肠癌、食管癌等), 总结近年来代谢组学技术在消化道癌中取得的新进展, 即探讨消化道癌的发生、发展与患者体内主要的内源性小分子(糖类、氨基酸、脂肪等)水平动态变化的关系, 为代谢组学在消化道癌未来的研究中提供参考。

杨方秀, 汪玉馨, 陆益红, 杨冬芝, 汤道权, 樊夏雷. 消化道癌脂类、氨基酸类及糖类代谢的分析及机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(5): 722-730 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/722.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i5.722>

## 0 引言

消化道癌包括食道癌、胃癌、结肠癌、直肠癌等, 是临床上最常见的恶性肿瘤, 具恶性肿瘤的首位<sup>[1]</sup>, 且发病率呈逐年上升趋势, 由于癌症早期阶段缺乏特异性的临床诊断手段, 往往患者在就诊时已经处于肿瘤晚期, 且常常伴有局部或远处器官的转移, 5年生存率低于5%, 严重危害人民的健康。早期诊断是降低这一危害的最有效手段。目前用于消化道癌早期诊断的方法主要有消化内镜检查法、钡餐造影法、病理活检法以及肿瘤标志物检查法。随着器械改进和内镜技术的进步, 内镜检查法在早期消化道癌的治疗上已经有较大的优势, 但内镜下治疗的适应症受限以及患者对内镜检查的不适感等缺点使该方法早期诊断价值受到限制<sup>[2]</sup>; 钡餐造影法即以硫酸钡为造影剂, 在X射线照射下显示消化道有无病变的一种检查方法。由于钡剂在消化道中容易掩盖病灶, 造成钡餐造影法阳性诊断率低; 肿瘤标志物法是在一定程度上可以对肿瘤进行早期预警和筛查的一项手段。肿瘤标志物是由肿瘤细胞合成和分泌的一类物质, 绝大多数肿瘤标志物即存在于肿瘤组织也可能同时存在正常组织中, 目

前临床上还未发现仅存在于肿瘤组织中的特异性肿瘤标志物, 其次, 大部分肿瘤标志物在不同类型的癌症患者体内均有显著性差异变化, 如癌胚抗原的异常可能预示着结肠癌、胰腺癌以及直肠癌等一些疾病的发生, 肝癌、肝炎、胃癌等疾病均可导致甲胎蛋白值升高。传统肿瘤标志物特异性和专属性差导致肿瘤标志物检测仍然不能成为理想的疾病早期诊断方法。

代谢组学作为系统生物学的一个分支, 是研究生物体系(血浆, 组织, 细胞, 组织等)受环境刺激、基因变异等因素干扰后, 其代谢产物和量的动态变化<sup>[3]</sup>。代谢组学通过研究整体内源性化合物组成的改变进行疾病诊断, 因此在医学领域中具有优势。消化道癌在病变过程中必然存在体内小分子化合物浓度的变化, 体现为整体内源性化合物组成的改变, 从而改变消化道癌的代谢表型。因此研究消化道癌发生发展过程中机体代谢特征的变化, 鉴定潜在的生物标志物, 建立更加安全, 简便有效地检测方法对消化道癌的早期筛查和诊断有重要的临床意义。文献调研发现, 代谢组学在消化道癌方面的研究虽处于初步阶段, 但近年来国内外对其研究呈快速增长趋势。对代谢组学在消化系统疾病中的应用已有相关综述报道<sup>[4,5]</sup>, 但集中于对代谢组学相关技术和相关进展的总结, 而对于其小分子代谢产物及代谢通路和机制总结未见报道。本文总结了与消化道癌相关的内源性小分子(脂类、氨基酸类及糖类)在消化道癌和正常生物样本中的组成和含量的差异, 并总结其相关的代谢机制, 为消化道癌的早期诊断提供一定的信息参考。

## 1 与消化道癌症有关的小分子代谢产物

肿瘤的发生演变过程极其复杂, 既有直接参与物质与能量代谢的糖类、脂类及其中间代谢物的改变, 也有调控新陈代谢的重要物质异常。本文主要介绍脂类、氨基酸类和糖类3种内源性小分子在消化道癌中的代谢情况, 总结其代谢规律。

**1.1 脂类化合物的代谢分析** 代谢组学在消化道癌中的相关研究表明, 与消化道癌密切相关的脂类代谢产物主要有磷脂类、游离脂肪酸类、胆固醇和血浆脂蛋白等。表1总结了近

## ■ 研究前沿

对于代谢组学技术在消化道癌中的应用, 其数据分析平台的开发与完善是制约或推动其应用的重要因素, 目前尚没有一种分析技术可实现全部代谢产物的分析, 此外代谢物的鉴定及代谢物质谱图库的建立, 数据处理方法还需要研究人员进一步开发。

■ 创新盘点

本文全面概况了胃癌、结肠癌、胰腺癌等几种消化道癌的代谢组学研究, 并探讨了3种内源性小分子化合物的代谢机制, 希望为读者理解代谢组学在消化道癌中的作用提供更全面的参考。

表 1 与消化道癌相关具有显著性差异的脂类代谢化合物

上调代谢物	下调代谢物	样本类型	分析方法	参考文献
油酸, 亚麻油酸, 棕榈酸, 反式油酸	LysoPC (14 : 0) LysoPC(16 : 1) LysoPC(20 : 0) LysoPC(18 : 0)	人/血浆(直肠癌)	GC-MS UPLC-MS	[6]
lysoPCs(22 : 6) lysoPCs(20 : 4) lysoPCs(18 : 2) lysoPCs(18 : 0) lysoPC 16 : 0(liver)	PC(20 : 0/18 : 4) PC(18 : 2/18 : 0) 溶血磷脂酰乙醇胺 2-辛烯酸 lysoPC 16 : 0(plasma)	小鼠/血浆, 组织(结肠癌)	UPLC-MS	[7]
	PC, LysoPC, 鞘磷脂, 超长链脂肪酸	人/血浆(胰腺癌)	FI-MS/MS	[8]
	9,12-亚油酸, 9-油酸, Nonahexacontanoic acid, 反-13-油酸, Cholesta-3,5-diene, 胆固醇	人/血浆(胃癌)	GC-MS	[11]
	五氟丙酸盐, Cholest-5-en-3-ol			
乙酰乙酸盐 β-羟基丁酸 十六碳烯酸, 廿二碳六烯酸, 庚酸, β-羟基丁酸, 乙酰乙酸盐 4-羟基苯乙酸甲酯, 丙酮, O-乙酰肉毒碱, 苯乙酰甘氨酸	低/极低密度脂蛋白, 不饱和脂类 酯酸盐 肌醇-1-磷酸合酶, 非酯化胆固醇, 甘油酸-2,3-磷酸	人/血浆(食管癌) 人/血浆, 组织(胃癌) 人/尿液, 组织(胃癌)	UHPLC <sup>1</sup> H NMR GC/MS NMR	[9] [10] [12]

3年消化道癌相关脂类代谢产物与正常组比较, 结果表明消化道癌组的溶血磷脂酰胆碱类(LysoPC)、脑磷脂类(LysoPE)、鞘磷脂类、胆固醇及其代谢产物、游离脂肪酸类和血浆脂蛋白等代谢物较对照组存在显著性差异。

Tan等<sup>[6]</sup>利用气相色谱-飞行时间质谱联用(GC-TOF/MS)和超高压液相色谱-串联四级杆飞行时间质谱联用(UPLC-QTOF/MS)技术分别对101例结直肠癌患者和102例正常人的血浆代谢产物进行分析, 结果发现, 结直肠癌患者血浆中4种溶血磷脂酰胆碱类[LysoPC(14 : 0), LysoPC(16 : 1), LysoPC(20 : 0), LysoPC(18 : 0)]的含量明显低于正常组, 而油酸、亚麻油酸、棕榈酸及反式油酸的水平均高于正常组。Kim等<sup>[7]</sup>基于UPLC-QTOF/MS平台对患结直肠癌大鼠肝组织和血浆样本进行代谢组学分析, 发现磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰胆碱以及溶血磷脂酰乙醇胺类化合物水平均发生明显变化, 结直肠癌组2-辛烯酸, 磷脂酰胆碱PC20 : 0/18 : 4和PC18 : 4/18 : 4和PC18 : 2/18 : 0以及lysoPE水平低于正常组; Ritchie等<sup>[8]</sup>基于傅立叶变换离子回旋共振质谱(FI-FTICR-MS)平台对胰腺癌患者的血浆进行代谢组学研究, 同样发现磷脂酰胆碱类,

溶血磷脂酰胆碱类以及鞘磷脂类等脂代谢产物水平均明显低于正常组, 癌症组超长链脂肪酸的水平较正常组降低。Zhang等<sup>[9]</sup>基于核磁共振(<sup>1</sup>H NMR)和超高压液相色谱(UHPLC)平台对25例食管癌患者和25例正常人的血浆样本进行代谢组学分析, 发现2种酮类化合物乙酰乙酸盐和β-羟基丁酸水平升高。Aa等<sup>[10]</sup>基于GC-TOF/MS平台对胃癌患者, 术后胃癌患者以及慢性浅表型胃炎患者的血浆和组织进行代谢组学分析, 同样得到胃癌患者β-羟基丁酸较正常组发生了显著变化, 脂肪酸水平较慢性浅表性胃炎组下调的结论。Song等<sup>[11]</sup>基于气相色谱-质谱联用(GC-MS)技术对4种病理分期的胃癌患者血浆进行代谢组学分析, 发现脂肪酸和胆固醇水平发生显著下降。此外, 丙酮, O-乙酰肉毒碱<sup>[12]</sup>等脂类化合物癌症组相较于正常组也发生了明显上调。

1.2 氨基酸类化合物的代谢分析 肿瘤细胞的无限增殖需要大量的营养物质, 氨基酸通过合成蛋白质和核酸为其提供能量<sup>[13]</sup>, 因此在肿瘤细胞中氨基酸的水平受到影响而发生紊乱<sup>[14]</sup>。文献调研<sup>[15]</sup>发现与消化道癌相关的氨基酸类内源性小分子主要为谷氨酸、谷氨酰胺、缬氨酸、色氨酸、蛋氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和

表 2 与消化道癌相关的具有显著性差异的氨基酸代谢化合物

上调代谢物	下调代谢物	样本类型	分析方法	参考文献
谷氨酸, 脯氨酸, 天冬氨酸, 羟脯氨酸, 3-羟基异丁酸乙酯, $\gamma$ -谷氨酰-缬氨酸, 缬氨酸, 肌氨酸, 谷氨酰胺, 谷氨酸, 天冬氨酸, 半胱氨酸, 苯丙氨酸, 组氨酸, 肌酸, 肌酸酐, 天冬氨酸, 谷氨酸, 甘氨酸, 组氨酸, 苏氨酸, 牛磺酸丙氨酸, 缬氨酸, 亮氨酸, 苯丙氨酸, 精氨酸, 亮氨酸, 缬氨酸, 异亮氨酸, 缬氨酸, 异亮氨酸, 亮氨酸	5-羟色胺, 天冬氨酸, 色氨酸, 苯酚, 肌酸酐, 天冬酰胺, 丝氨酸, 4-羟脯氨酸, 丙氨酸, 组氨酸, 丙氨酸, 谷氨酰胺, 赖氨酸, 肌酸酐, 天冬酰胺, 色氨酸, 天冬酰胺, 酪氨酸	人/血浆(结直肠癌)	GC-MS UPLC-MS	[6]
		小鼠/血浆(结直肠癌)	LC-MS/MS	[18]
		人/尿液(结直肠癌)	GC-MS	[16]
		人/血浆(胃癌)	$^1\text{H-NMR}$ GC-MS	[11]
	L-谷氨酰胺, 丁二酸, 蛋氨酸	人/血浆(食管癌)	$^1\text{H NMR}$ UHPLC	[9]
	半胱氨酸	人/血浆, 组织(食管鳞癌)	HPLC	[17]
	蛋氨酸, 丝氨酸, 天冬酸盐, 组氨酸	人/尿液(胃癌)	CE-MS	[19]
	组氨酸, 蛋氨酸, 天冬酸盐	人/尿液(胃癌)	IC	[20]
	L-苯丙氨酸, L-亮氨酸	人/唾液(胃癌)	UPLC-MS	[15]

## 应用要点

尽管代谢组学在消化道癌的 diagnosis 和检测有一定的作用, 但是在作为一种工具被广泛应用于临床前还需要更多的一致性研究和验证。

苯丙氨酸. 表2为文献报道的与消化道癌相关的氨基酸类化合物的代谢分析结果.

Song等<sup>[11]</sup>基于GC-MS技术对30例胃癌患者及30例健康者血浆分析, 发现脯氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和谷氨酰胺的水平发生明显变化, 其中缬氨酸的水平较正常组明显升高. 且缬氨酸上调的研究<sup>[16,17]</sup>中也得到相同的验证. Zhu等<sup>[18]</sup>利用LC-MS/MS技术建立靶向代谢组学分析平台, 收集了234个血浆样本, 其中包括66例结直肠癌患者, 76例结直肠息肉患者以及92例健康者. 利用偏最小二乘分析模型分析, 结果结直肠癌患者和两个对照组的样本均得到良好的区分. 结直肠癌谷氨酰胺水平呈下降趋势, 而谷氨酸的水平则呈上升趋势. Zhang等<sup>[9]</sup>对食管癌患者血浆样本分析, 结果表明食管癌患者血浆中谷氨酸和谷氨酰胺的水平较正常人均明显升高. Alon等<sup>[19]</sup>利用毛细管电泳-质谱联用技术(CE-MS)技术对胃癌患者和健康者的尿液样本进行分析, 发现患癌组与健康组、癌症早期与后期患者组, 其氨基酸类代谢物均存在明显差异, 其中蛋氨酸水平呈显著下降趋势. 此外, Fan等<sup>[20]</sup>基于离子色谱技术(IC)对胃癌尿液进行氨基酸代谢分析, 发现胃癌组蛋氨酸较正常组水平降低, 且差异具有统计学意义( $P<0.05$ ).

1.3 糖类化合物的代谢分析 文献调研发现, 与消化道癌相关的糖类代谢产物主要包括葡萄糖、蔗糖、乳酸、乳糖、苹果酸、丙酮酸盐、延胡索酸、酮戊二酸等. 表3为文献报道与消化道癌相关的糖类代谢化合物.

孙敏等<sup>[21]</sup>利用GC-TOF/MS技术分别对20例慢性胃炎组织、17例胃癌组织、15例慢性胃炎血浆、15例胃癌血浆和15例胃癌术后血浆样本中糖类化合物的代谢情况进行分析, 结果表明组织样本中, 胃癌组的麦芽糖、葡萄糖、甲基 $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷、6-磷酸果糖以及核糖浓度均明显低于慢性胃炎组, 乳糖、乳酸和柠檬酸的浓度则高于慢性胃炎组; 血浆样本中, 胃癌组的葡萄糖、乳酸、琥珀酸、延胡索酸和苹果酸浓度明显低于慢性胃炎组, 术后胃癌组中上述5种代谢物水平与慢性胃炎组患者血浆浓度接近, 且均高于胃癌组. 胃炎、胃癌及胃癌术后组之间糖代谢化合物的变化表明胃癌组织中三羧酸循环已发生紊乱, 因此对三羧酸循环中间代谢产物的水平产生明显影响. Zhu等<sup>[18]</sup>基于LC-MS/MS技术对结直肠癌进行靶向血浆代谢组学研究, 从234例结直肠癌患者、息肉患者以及健康者的血浆样本中筛选出10个与糖代谢、三羧酸循环以及相关代谢途径有关的代谢产物, 发现葡萄糖及2-酮戊二酸水平较正常组明显

■名词解释

代谢组学: 是通过考察生物体系(细胞、组织或生物体)受刺激或扰动后, 其代谢产物的变化或随时间的变化来研究生物体系的一门科学。

表 3 与消化道癌相关的具有显著性差异的糖类代谢化合物

上调代谢物	下调代谢物	样本类型	分析方法	参考文献
丙酮酸盐	延胡索酸, 顺乌头酸	人/血浆(结直肠癌)	GC-MS, UHPLC-MS	[6]
丙酮酸盐, 乳酸盐,	2-酮戊二酸	小鼠/血浆(结直肠癌)	UPLC-MS	[18]
延胡索酸, 草酰乙酸	葡萄糖	人/血浆, 组织(胃癌)	GC-MS	[10]
乳酸盐	延胡索酸, 2-O-甲氧基-4-阿拉伯糖	人/血浆(胃癌)	GC-MS	[11]
乳酸	葡萄糖	人/血浆(食管癌)	UHPLC, <sup>1</sup> H NMR	[9]
乳糖、乳酸、柠檬酸、	柠檬酸, 苹果酸, 琥珀酸盐	人/尿液(胃癌)	CE-MS	[19]
蔗糖、甲基β-D-吡喃	麦芽糖, 葡萄糖, 甲基β-D-吡喃葡萄糖苷、6-磷酸果糖、核糖琥珀酸、延胡索酸和苹果酸	人/组织, 血液(胃癌)	GC-MS	[21]

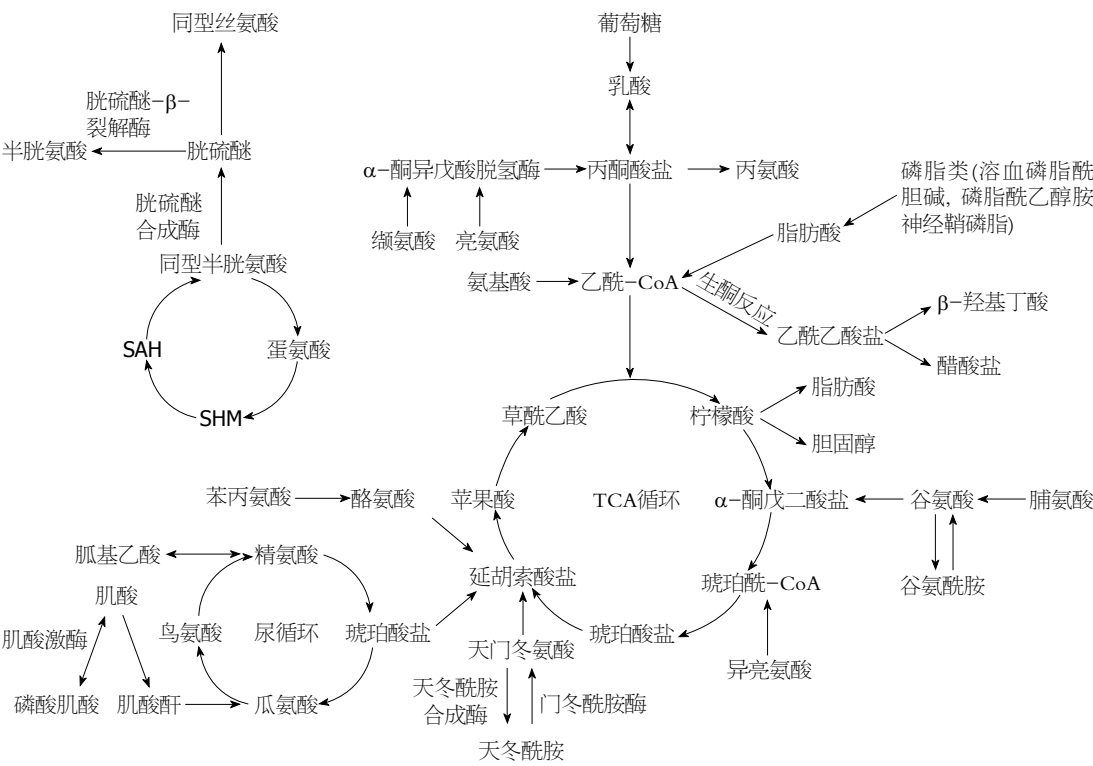


图 1 与消化道癌相关脂类、氨基酸及糖类化合物代谢机制图。

下降, 而丙酮酸、乳酸、富马酸和草酰乙酸水平明显上升<sup>[22]</sup>。

2 脂类、氨基酸及糖类化合物的代谢机制

消化道癌的发生常常与机体代谢紊乱相关。恶性肿瘤患者体内三羧酸循环增加, 蛋白质、糖类转化加快, 脂解作用加强, 糖原合成加速等耗能过程是癌症患者机体代谢率增高的病理基础。图1为脂类、氨基酸及糖类化合物在体内的代谢机制图, 为3类化合物在消化道癌中的代谢规律提供理论基础。

在消化道癌中磷脂酰胆碱类, 溶血磷脂酰胆碱类以及鞘磷脂类均较正常组明显下降, 而脂肪酸和酮类则较正常组明显上调。甘油磷脂可分为磷脂酰胆碱(卵磷脂)、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)、二磷脂酰甘油(心磷脂)等, 甘油磷脂在体内的降解主要是体内磷脂酶催化的水解过程。其中磷脂酶能使甘油磷脂分子中酯键水解, 产物为溶血磷脂及不饱和脂肪酸。溶血磷脂酰胆碱类被看做是细胞间重要的信号转导分子, 其水平下调预示着患者细胞信号转导及能量代谢可能发生了异常<sup>[12]</sup>。溶血磷脂酰胆



碱类化合物在溶血磷脂酶的作用下转变为溶血磷脂酸, 而溶血磷脂酸可以促进细胞增殖, 因此与癌症的发生、发展相关<sup>[23-25]</sup>. 消化道癌组脂肪酸类化合物存在上调的趋势. 在脂肪细胞内激素敏感性甘油三酯酶的酶作用下, 将脂肪分解为脂肪酸及甘油并释放入血供其他组织氧化, 在氧供充足条件下, 脂肪酸可分解为乙酰CoA, 彻底氧化成CO<sub>2</sub>和H<sub>2</sub>O并释放出大量能量. 文献报道<sup>[26-28]</sup>, 能量代谢及中间代谢失调与肉毒碱代谢异常,  $\beta$ -氧化发生异常相关, 导致脂肪酸的含量与正常组区别明显, 此外, 癌症细胞不断增殖, 需要加速脂类代谢从而为细胞膜合成及其他生物活动提供能量, 从而造成脂肪酸代谢紊乱<sup>[25]</sup>. 酮体包括乙酰乙酸、 $\beta$ -羟丁酸、丙酮, 他是脂肪酸在肝内分解氧化时特有的中间代谢物. 由于 $\beta$ -羟基丁酸是游离脂肪酸 $\beta$ -氧化的代谢产物, 其水平的改变预示着大多数游离脂肪酸降解通过 $\beta$ -氧化进行代谢, 脂肪酸经 $\beta$ -氧化产生大量的乙酰辅酶A是合成酮体的原料, 当该反应超过了乙酰辅酶A的三羧酸循环时就会造成酮体类物质的升高<sup>[29,30]</sup>.

不同氨基酸在消化道癌患者中出现不同的代谢水平, 其代谢水平的改变与其代谢途径有关. 亮氨酸作为支链氨基酸的一种与异亮氨酸、缬氨酸均属于必需氨基酸, 参与机体的肌肉合成, 与丙氨酸和谷氨酰胺为主要的氮来源, 推测其水平的改变与肿瘤细胞加快骨骼肌中的蛋白质水解以及支链氨基酸降解过程有关<sup>[31]</sup>. 异亮氨酸是一种糖性氨基酸, 有生酮作用, 在机体内经氨基转移和脱羧反应生成乙酰辅酶A和琥珀酰辅酶A, 进入柠檬酸循环, 从而参与糖异生活动, 解释了癌症患者体内亮氨酸与异亮氨酸升高的现象. 苯丙氨酸是体内必需氨基酸, 主要通过食物获得, 在体内转换为酪氨酸, 最终降解为乙酰乙酸盐和富马酸<sup>[32]</sup>, 苯丙氨酸的变化反映了患者体内苯丙氨酸代谢、酪氨酸代谢发生了紊乱. 缬氨酸水平的升高可能与癌细胞的糖酵解增加有关, 大部分肿瘤细胞即使在有氧条件下并非通过三羧酸循环经过磷酸化而主要通过糖酵解活动提供能量<sup>[33,34]</sup>. 肌酸是合成骨骼肌的来源, 文献报道<sup>[9]</sup>肌酸在良性组织样本中无法被检测到, 但肿瘤侵袭和转移过程中可以检测到肌酸的差异性, 因此可以推断肌酸可以作为癌症早期

诊断的生物标志物. 谷氨酰胺和谷氨酸是一类生糖氨基酸, 参与多种生物学活动, 对维持和促进细胞功能非常重要<sup>[35]</sup>, 两者水平的变化反映了癌症患者体内谷氨酸代谢异常. 天冬氨酸是合成核苷酸的必需物质之一, 肿瘤细胞的增殖需要大量的天冬氨酸来合成核苷酸以供肿瘤细胞的发展, 表现为天冬氨酸体内水平的下降<sup>[36]</sup>. 甲基化是调节细胞分裂的增殖分化的重要机制<sup>[37]</sup>, 而蛋氨酸通过转化为S-腺苷甲硫氨酸, 成为活性甲基受体, 癌症细胞增殖分化时需要消耗大量的甲基受体, 造成蛋氨酸含量降低. 也有文献推测蛋氨酸是半胱氨酸的前体氨基酸, 是合成蛋白质和胱氨酸的原料, 因此蛋氨酸的下降可能由半胱氨酸和蛋氨酸间的相互转化差异造成的<sup>[38]</sup>.

肿瘤细胞与正常组织细胞具有不同的糖代谢机制<sup>[39]</sup>. 其区别之处主要在于: (1)肿瘤细胞的糖酵解代谢不同于正常组织细胞; (2)肿瘤细胞的三羧酸循环不同于正常组织细胞. 肿瘤细胞葡萄糖代谢为丙酮酸后, 一方面在丙酮酸脱氢复合体作用下丙酮酸氧化脱羧形成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)和乙酰辅酶A, 进入三羧酸循环<sup>[40]</sup>; 另一方面, 在乳酸脱氢酶作用下, 丙酮酸向乳酸转化<sup>[41]</sup>, 造成机体内乳酸堆积. 肿瘤细胞糖酵解代谢异常活跃, 一方面为肿瘤细胞补充能量ATP, 另一方面为肿瘤细胞从头合成脂肪和蛋白质提供中间代谢产物, 以满足其活跃的合成代谢需求. 此外, 乳酸的大量堆积, 造成肿瘤组织局部酸中毒, 生存下来的肿瘤细胞具有耐酸性, 利于细胞增殖, 但对细胞外基质产生不利的影响, 造成细胞外基质的分解和血管产生, 促进肿瘤细胞的增殖和转移. 总体来看, 糖酵解产物乳酸、葡萄糖、丙酮酸盐以及三羧酸循环中间产物水平的异常是消化道癌糖代谢紊乱的主要特征.

### 3 结论

由于肿瘤患者基因表达的差异性和多态性导致其对传统肿瘤治疗产生显著的个体化差异, 肿瘤的个体化治疗逐渐成为肿瘤治疗的趋势. 代谢组学以高灵敏度技术手段, 对肿瘤患者体内的小分子内源性物质进行定性及定量分析, 从而筛选出特异性肿瘤标志物, 在肿瘤的个体化治疗中具有一定的优势. 此外, 代

### 同行评价

本文就我国临床医疗中最常见的消化系统肿瘤的诊治难题, 综述了代谢组学在消化系统肿瘤方面的研究状况, 较为系统地总结了与消化系统肿瘤相关的脂质、氨基酸和能量代谢相关小分子化合物的异常水平, 探讨了与消化系统肿瘤相关的特征代谢机制, 为筛选消化系统肿瘤代谢标志物, 应用于临床辅助诊断提供了参考, 具有较高的借鉴价值和一定临床参考意义.



谢组学以组织、尿液、粪便<sup>[42,43]</sup>等样本作为检测目标, 可以对疾病实现无创性诊断. 再次, 代谢组学从新的角度阐述疾病发生的病理机制, 引导我们更加全面系统地认识疾病的发展变化.

目前, 在消化道癌的诊断、治疗和预后方面表现出巨大的发展潜力, 已被越来越多地应用于消化道癌的探索性研究中<sup>[44,45]</sup>. 相对于传统的肿瘤标志物检测手段, 代谢组学技术从检测手段和样本获取途径方面具有显著优势. 特别是高分辨质谱、超高液相色谱/质谱、超高气相色谱/质谱、毛细管液相色谱/质谱联用技术以及多维核磁共振技术<sup>[46-51]</sup>的发展大大增加了检测灵敏度, 提高了代谢组学技术的检测水平. 但是由于生物样本的复杂性和分析要求的提高, 对差异性代谢物的筛选、分析技术的分辨率、灵敏度和通量提出了更高的要求, 因此从基础研究到临床上的应用, 代谢组学技术还需要其他学科的配合与交叉. 此外, 内源性小分子物质的结构鉴别也是代谢组学的一大重点和难题, 构建完善的质谱数据库是代谢组学研究亟待解决的任务之一. 因此, 代谢组学如何克服瓶颈从大量代谢物中筛选出准确度、灵敏度高的特异性肿瘤标志物, 是决定代谢组学能否在临床上广泛应用的一个重要因素.

#### 4 参考文献

- 1 陶亚玲, 徐立春. 天然药物单体联合西药抑制消化道肿瘤的研究进展. *中国医药导报* 2014; 11: 167-169
- 2 房殿春. 早期食管癌: 内镜治疗或是外科治疗? 第三军医大学学报 2014; 36: 199-202
- 3 许国旺. 代谢组学研究进展. *中国医学科学院学报* 2007; 29: 701-711
- 4 洪静, 陈金联. 代谢组学分析技术及其在消化道肿瘤中的应用进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 68-75
- 5 代谢组学技术在消化道疾病临床诊断中的应用. *生物医学工程学报* 2011; 28: 645-648
- 6 Tan B, Qiu Y, Zou X, Chen T, Xie G, Cheng Y, Dong T, Zhao L, Feng B, Hu X, Xu LX, Zhao A, Zhang M, Cai G, Cai S, Zhou Z, Zheng M, Zhang Y, Jia W. Metabonomics identifies serum metabolite markers of colorectal cancer. *J Proteome Res* 2013; 12: 3000-3009 [PMID: 23675754 DOI: 10.1021/pr400337b]
- 7 Kim HY, Kim M, Park HM, Kim J, Kim EJ, Lee CH, Park JH. Lysophospholipid profile in serum and liver by high-fat diet and tumor induction in obesity-resistant BALB/c mice. *Nutrition* 2014; 30: 1433-1441 [PMID: 25280424 DOI: 10.1016/j.nut.2014.04.013]
- 8 Ritchie SA, Akita H, Takemasa I, Eguchi H,

- Pastural E, Nagano H, Monden M, Doki Y, Mori M, Jin W, Sajobi TT, Jayasinghe D, Chitou B, Yamazaki Y, White T, Goodenowe DB. Metabolic system alterations in pancreatic cancer patient serum: potential for early detection. *BMC Cancer* 2013; 13: 416 [PMID: 24024929 DOI: 10.1186/1471-2407-13-416]
- 9 Zhang X, Xu L, Shen J, Cao B, Cheng T, Zhao T, Liu X, Zhang H. Metabolic signatures of esophageal cancer: NMR-based metabolomics and UHPLC-based focused metabolomics of blood serum. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1207-1216 [PMID: 23524237]
- 10 Aa JY, Yu LZ, Sun M, Liu LS, Li MJ, Cao B, Shi J, Xu J, Cheng LP, Zhou J, Zheng T, Wang XW, Zhao CY, Gu RR, Zhang FY, Shi RH, Wang GJ. Metabolic features of the tumor microenvironment of gastric cancer and the link to the systemic macroenvironment. *Metabolomics* 2012; 8: 164-173 [DOI: 10.1007/s11306-011-0297-0]
- 11 Song H, Peng JS, Dong-Sheng Y, Yang ZL, Liu HL, Zeng YK, Shi XP, Lu BY. Serum metabolic profiling of human gastric cancer based on gas chromatography/mass spectrometry. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 78-85 [PMID: 22124703 DOI: 10.1590/S0100-879X2011007500158]
- 12 Jung J, Jung Y, Bang EJ, Cho SI, Jang YJ, Kwak JM, Ryu do H, Park S, Hwang GS. Noninvasive diagnosis and evaluation of curative surgery for gastric cancer by using NMR-based metabolomic profiling. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 Suppl 4: S736-S742 [PMID: 25092158 DOI: 10.1245/s10434-014-3886-0]
- 13 Edinger AL, Thompson CB. Akt maintains cell size and survival by increasing mTOR-dependent nutrient uptake. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 2276-2288 [PMID: 12134068 DOI: 10.1091/mbc.01-12-0584]
- 14 王亮, 李保义, 李庆瑞. 胃癌组织氨基酸与肿瘤体积相关性研究. *肠外与肠内营养* 2000; 7: 41-44
- 15 Wang Q, Gao P, Cheng F, Wang X, Duan Y. Measurement of salivary metabolite biomarkers for early monitoring of oral cancer with ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Talanta* 2014; 119: 299-305 [PMID: 24401418 DOI: 10.1016/j.talanta.2013.11.008]
- 16 Liesenfeld DB, Habermann N, Toth R, Owen RW, Frei E, Böhm J, Schrotz-King P, Klika KD, Ulrich CM. Changes in urinary metabolic profiles of colorectal cancer patients enrolled in a prospective cohort study (ColoCare). *Metabolomics* 2015; 11: 998-1012 [DOI: 10.1007/s11306-014-0758-3]
- 17 Ma H, Hasim A, Mamtimin B, Kong B, Zhang HP, Sheyhidin I. Plasma free amino acid profiling of esophageal cancer using high-performance liquid chromatography spectroscopy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8653-8659 [PMID: 25024622 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8653]
- 18 Zhu J, Djukovic D, Deng L, Gu H, Himmati F, Chiorean EG, Raftery D. Colorectal cancer detection using targeted serum metabolic profiling. *J Proteome Res* 2014; 13: 4120-4130 [PMID: 25126899 DOI: 10.1021/pr500494u]
- 19 Alon R, Bayer EA, Wilchek M. Streptavidin contains an RYD sequence which mimics the RGD receptor domain of fibronectin. *Biochem*

- Biophys Res Commun* 1990; 170: 1236-1241 [PMID: 2390089 DOI: 10.1002/elps.201300243]
- 20 Fan J, Hong J, Hu JD, Chen JL. Ion chromatography based urine amino Acid profiling applied for diagnosis of gastric cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 474907 [PMID: 22888338 DOI: 10.1155/2012/474907]
  - 21 孙敏, 王海洋, 徐谨, 阿基业, 施瑞华, 邱洪清, 于莲珍. 基于代谢组学的胃癌组织和血浆的糖代谢研究. *胃肠病学* 2012; 16: 609-612
  - 22 Nishiumi S, Kobayashi T, Ikeda A, Yoshie T, Kibi M, Izumi Y, Okuno T, Hayashi N, Kawano S, Takenawa T, Azuma T, Yoshida M. A novel serum metabolomics-based diagnostic approach for colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7: e40459 [PMID: 22792336 DOI: 10.1371/journal.pone.0040459]
  - 23 Zhao Z, Xiao Y, Elson P, Tan H, Plummer SJ, Berk M, Aung PP, Lavery IC, Achkar JP, Li L, Casey G, Xu Y. Plasma lysophosphatidylcholine levels: potential biomarkers for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2696-2701 [PMID: 17602074 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5571]
  - 24 Afrasiabi E, Blom T, Balthasar S, Törnquist K. Antiproliferative effect of sphingosylphosphorylcholine in thyroid FRO cancer cells mediated by cell cycle arrest in the G2/M phase. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 274: 43-52 [PMID: 17606321 DOI: 10.1016/j.mce.2007.05.016]
  - 25 Fang F, He X, Deng H, Chen Q, Lu J, Spraul M, Yu Y. Discrimination of metabolic profiles of pancreatic cancer from chronic pancreatitis by high-resolution magic angle spinning 1H nuclear magnetic resonance and principal components analysis. *Cancer Sci* 2007; 98: 1678-1682 [PMID: 17727683 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00589.x]
  - 26 Qiu Y, Cai G, Su M, Chen T, Zheng X, Xu Y, Ni Y, Zhao A, Xu LX, Cai S, Jia W. Serum metabolite profiling of human colorectal cancer using GC-TOFMS and UPLC-QTOFMS. *J Proteome Res* 2009; 8: 4844-4850 [PMID: 19678709 DOI: 10.1021/pr9004162]
  - 27 Chen J, Wang W, Lv S, Yin P, Zhao X, Lu X, Zhang F, Xu G. Metabonomics study of liver cancer based on ultra performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with HILIC and RPLC separations. *Anal Chim Acta* 2009; 650: 3-9 [PMID: 19720165 DOI: 10.1016/j.jaca.2009.03.039]
  - 28 Adlouni HA, Katrib K, Férard G. Changes in carnitine in polymorphonuclear leukocytes, mononuclear cells, and plasma from patients with inflammatory disorders. *Clin Chem* 1988; 34: 40-43 [PMID: 3338182]
  - 29 Gogan P, Ternaux JP, Tyc-Dumont S. [Quantitative imaging of the heterogeneity of membrane activation of mammalian neurons and glial cells]. *C R Acad Sci III* 1991; 312: 547-554 [PMID: 1906364 DOI: 10.1021/pr8006232]
  - 30 McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem* 1980; 49: 395-420 [PMID: 6157353 DOI: 10.1146/annurev.bi.49.070180.002143]
  - 31 Bathen TF, Engan T, Krane J, Axelson D. Analysis and classification of proton NMR spectra of lipoprotein fractions from healthy volunteers and patients with cancer or CHD. *Anticancer Res* 2000; 20: 2393-2408 [PMID: 10953302]
  - 32 Holecsek M, Sprongl L, Skopec F, Andrys C, Pecka M. Leucine metabolism in TNF-alpha- and endotoxin-treated rats: contribution of hepatic tissue. *Am J Physiol* 1997; 273: E1052-E1058 [PMID: 9435518]
  - 33 Barazzoni R, Zanetti M, Vettore M, Tessari P. Relationships between phenylalanine hydroxylation and plasma aromatic amino acid concentrations in humans. *Metabolism* 1998; 47: 669-674 [PMID: 9627364 DOI: 10.1016/S0026-0495(98)90028-2]
  - 34 Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, Sugawara M, Toki N, Onozuka H, Kinoshita T, Saito N, Ochiai A, Tomita M, Esumi H, Soga T. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res* 2009; 69: 4918-4925 [PMID: 19458066 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4806]
  - 35 Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309-314 [PMID: 13298683 DOI: 10.1126/science.123.3191.309]
  - 36 Newsholme P, Lima MM, Procopio J, Pithon-Curi TC, Doi SQ, Bazotte RB, Curi R. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 153-163 [PMID: 12563517 DOI: 10.1590/S0100-879X2003000200002]
  - 37 樊静. 基于MRB的CE-MS技术对胃癌、大肠癌和胰腺癌尿液代谢组学的研究. 苏州: 苏州大学, 2012
  - 38 Nevedomskaya E, Ramautar R, Derks R, Westbroek I, Zondag G, van der Pluijm I, Deelder AM, Mayboroda OA. CE-MS for metabolic profiling of volume-limited urine samples: application to accelerated aging TTD mice. *J Proteome Res* 2010; 9: 4869-4874 [PMID: 20690666 DOI: 10.1021/pr100634d]
  - 39 Inoue-Choi M, Nelson HH, Robien K, Arning E, Bottiglieri T, Koh WP, Yuan JM. One-carbon metabolism nutrient status and plasma S-adenosylmethionine concentrations in middle-aged and older Chinese in Singapore. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2012; 3: 160-173 [PMID: 22724053]
  - 40 丁勇, 张书文, 田嘉禾. FDG-PET在肿瘤学中的应用. *中国医学影像学杂志* 2000; 8: 469-471
  - 41 菅记涌, 张勇, 朱大海. 丙酮酸脱氢酶激酶的研究进展. *基础医学与临床* 2008; 28: 1212-1215
  - 42 彭秋平, 梁后杰. 糖酵解代谢在恶性肿瘤细胞中的特异性表型及其意义. *临床肿瘤学杂志* 2009; 14: 470-473
  - 43 Antonowicz S, Kumar S, Wiggins T, Markar SR, Hanna GB. Diagnostic Metabolomic Blood Tests for Endoluminal Gastrointestinal Cancer-A Systematic Review and Assessment of Quality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 6-15 [PMID: 26598534 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0524]
  - 44 Leopold PW, Shandall A, Kupinski AM, Chang BB, Kaufman J, Shah DM, Leather RP. Role of B-mode venous mapping in infrainguinal in situ vein-arterial bypasses. *Br J Surg* 1989; 76: 305-307

- [PMID: 2655814 DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.111]
- 45 Weiss RH, Kim K. Metabolomics in the study of kidney diseases. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 22-33 [PMID: 22025087 DOI: 10.1038/nrneph]
  - 46 Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, Khan AP, Cao Q, Yu J, Laxman B, Mehra R, Lonigro RJ, Li Y, Nyati MK, Ahsan A, Kalyana-Sundaram S, Han B, Cao X, Byun J, Omenn GS, Ghosh D, Pennathur S, Alexander DC, Berger A, Shuster JR, Wei JT, Varambally S, Beecher C, Chinnaiyan AM. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature* 2009; 457: 910-914 [PMID: 19212411 DOI: 10.1038/nature07762]
  - 47 Sugimoto M, Wong DT, Hirayama A, Soga T, Tomita M. Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles. *Metabolomics* 2010; 6: 78-95 [PMID: 20300169 DOI: 10.1007/s11306-009-0178-y]
  - 48 Cauchi M, Fowler DP, Walton C, Turner C, Jia WJ, Whitehead RN, Griffiths L, Dawson C, Bai H, Waring RH, Ramsden DB, Hunter JO, Cole JA, Bessant C. Application of gas chromatography mass spectrometry (GC-MS) in conjunction with multivariate classification for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Metabolomics* 2014; 10: 1113-1120 [DOI: 10.1007/s11306-014-0650-1]
  - 49 Martinic A, Mishchuk D, Berouei J, Kieffer D, Martin R, Marco M, Slupsky C. NMR-Based Metabolomic Profiles of Mice Fed a High Fat Diet and Supplemented with Resistant Starch and/or Lactobacillus. *Faseb Journal* 2015; 29: 924
  - 50 Tian F, Gu L, Si A, Yao Q, Zhang X, Zhao J, Hu D. Metabolomic study on the faecal extracts of atherosclerosis mice and its application in a Traditional Chinese Medicine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2015; 1007: 140-148 [PMID: 26596842 DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.10.016]
  - 51 Escalona EE, Leng J, Dona AC, Merrifield CA, Holmes E, Proudman CJ, Swann JR. Dominant components of the Thoroughbred metabolome characterised by (1) H-nuclear magnetic resonance spectroscopy: A metabolite atlas of common biofluids. *Equine Vet J* 2015; 47: 721-730 [PMID: 25130591 DOI: 10.1111/evj.12333]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

