

陶柱萍, 李灿委, 王雪雪, 等. 代谢组学在胃癌研究中的应用进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(7): 127-132.
Tao ZP, Li CW, Wang XX, et al. Application progress of metabolomics in gastric cancer research [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(7): 127-132.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020. 07. 018

代谢组学在胃癌研究中的应用进展

陶柱萍¹, 李灿委², 王雪雪¹, 厉颖¹, 张成桂^{1,3}, 刘卫红^{3,4}, 白丽⁵, 高鹏飞^{1,3*}

(1.大理大学 药学与化学学院,云南 大理 671000; 2.大理大学 公共卫生学院,云南 大理 671000;
3.云南省昆虫生物医药研发重点实验室,云南 大理 671000; 4.大理大学 农学与生物科学学院,云南 大理 671000;
5.大理大学 基础医学院,云南 大理 671000)

【摘要】 胃癌是世界上最严重的恶性肿瘤之一,死亡率高,预后差;早期诊断是提高患者生存率的关键。代谢组学是一门采用高通量化学分析技术结合化学计量学方法,分析生物体整体或组织、细胞等系统代谢变化的学科,广泛应用于肿瘤生物标志物的筛选、疾病诊断及药物治疗等多个领域。文章通过查阅国内外文献,总结归纳了代谢组学技术在胃癌早期诊断及预后方面的研究进展,为胃癌的研究提供参考。

【关键词】 代谢组学; 胃癌; 应用进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 07-0127-06

Application progress of metabolomics in gastric cancer research

TAO Zhuping¹, LI Canwei², WANG Xuexue¹, LI Ying¹, ZHANG Chenggui^{1,3}, LIU Weihong^{3,4}, BAI Li⁵, GAO Pengfei^{1,3*}
(1. College of Pharmacy and Chemistry, Dali University, Dali 671000, China. 2. College of Public Health, Dali University, Dali 671000. 3. Yunnan Provincial Key Laboratory of Entomological Biopharmaceutical R&D, Dali 671000.
4. Department of Agriculture and Biological Science, Dali University, Dali 671000. 5. College of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000)

【Abstract】 Gastric cancer is one of the most serious malignant tumors in the world with high mortality and a poor prognosis. Early diagnosis is crucial to improve the survival rate of patients. Metabolomics employs high-throughput chemical analysis technology combined with chemometrics method to analyze metabolic changes of organisms, tissues, and cells. It is widely used in the screening of tumor biomarkers, disease diagnosis, and drug therapy. By consulting the literature, we summarize the research progress of metabolomics in the early diagnosis and prognosis of gastric cancer and provide a reference for the research of gastric cancer.

【Keywords】 metabolomics; gastric cancer; application progress

胃癌是五大常见癌症之一,在全球癌症死亡率排名中居第三位^[1]。中国胃癌的死亡人数约占全球胃癌死亡总数的 47.8%,严重威胁人类健康^[2]。胃癌早期手术治疗后,患者 5 年生存率为 90%以上,

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81260676,81960712,31760158);云南省地方本科高校(部分)基础研究联合专项项目(2018FH001-097);云南省教育厅科学研究基金重点项目(2013Z154);云南省 2011 协同创新中心(大理大学)2018 年开放课题(CIC1805);云南省 2019 年中药饮片产业发展专项资金(2019-YG-067);中国国家留学基金(201708535007)。

【作者简介】 陶柱萍(1994—),女,硕士研究生,研究方向:代谢组学、肠道菌群。E-mail:18313002246@163.com

【通信作者】 高鹏飞(1971—),男,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:代谢组学、肠道菌群。E-mail:gaodalan@126.com

而胃癌晚期 5 年生存率仅为 10%^[3]。胃癌的发生是一个多步骤、多因素的过程,其发病机制尚未完全明确,通常患者确诊已是晚期^[4-5]。因此,对于胃癌的早期筛查、诊断、预后等,需要具有高灵敏度和特异性的生物标志物。

癌症是一种代谢性疾病,代谢紊乱是癌症发生、发展的关键事件,是癌症的标志之一^[6]。代谢组学是对生物体中代谢物进行系统、定性和定量分析的一门学科,其研究对象聚焦于相对分子质量 1000 以内的小分子物质,通过对某一生物体组分或细胞在一特定生理时期或条件下所有代谢产物的分析,找出差异代谢物,分析其改变的机制;可用于疾病早期诊断、药物靶点发现、疾病机理研究等^[7-8]。随着代谢组学技术的快速发展,现已广泛应用于癌症生物标志物的鉴定、监测以及抗癌药物的研究。本文总结归纳了近年来国内外代谢组学在胃癌研究中的相关文献,为胃癌的研究提供参考。

1 代谢组学概述

1.1 代谢组学的概念及发展

1999 年,英国帝国理工学院的 Nicholson 等^[9]首次给出代谢组学的概念:病理生理刺激或基因改变引起的生物体动态多参数代谢应答的定量检测;Fiehn 等^[10]提出代谢组学是在某种环境下,特定生物样品中所有小分子代谢物的定性、定量分析;Tang 等^[11]进一步完善代谢组学的概念为:“代谢组学是关于定量描述生物内源性代谢物质的整体及其对内因和外因变化应答规律的科学”。

1.2 样本来源

基于代谢组学的研究方法,一般采用生物体液(尿液、血清、血浆)、组织(肝、肾、脑组织)或细胞等样本作为研究对象。尿液、血清等样本的收集是非侵入性的,研究结果更适用于临床研究,不足是尿液中的化合物比其它基质多,使得数据分析和生物学解释更具有挑战性。肝、肾、脑组织样本的收集具有侵入性,优点是对于疾病引起的组织受损,可通过对受损组织的检测进一步明确其病理或治疗机制。

1.3 检测平台

代谢组学检测平台有:核磁共振谱(nuclear magnetic resonance, NMR)、气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrography, GC-MS)、液相色谱-质谱(liquid chromatography-mass spectrometry,

LC-MS)、超高效液相色谱-质谱(ultraperformance liquid chromatography-mass spectrometry, UPLC-MS)、超高效液相色谱-飞行时间质谱(ultraperformance liquid chromatography-time of flight mass spectrometry, UPLC-TOF-MS)等^[12-14]。NMR 和 MS 是目前常用的代谢组学技术,也有研究采用多种代谢组学技术联用^[15],可以优势互补,还可对研究结果进行相互验证,提高实验结果的准确性与重现性。

1.4 分析流程

代谢组学分析流程包括:样品的收集与制备;数据采集;数据和生信分析,其中数据和生信分析是整个分析流程的关键。

数据和生信分析主要包括差异代谢物的鉴定、代谢通路分析等。差异代谢物的鉴定常用的分析方法包括非监督性的主成分分析和监督性的偏最小二乘判别分析、正交偏最小二乘判别分析等;代谢通路分析常用的数据库有人类代谢组数据库(Human Metabolome Database, HMDB),京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG 等)^[16-18]。

2 代谢组学在胃癌中的应用

2.1 研究对象及样品

基于代谢组学对胃癌的研究包括体外^[19](细胞)和体内^[20-21](胃癌患者和动物模型)实验,其中动物模型常采用 SGC-7901 胃癌细胞进行造模。样品类型包括血液、尿液、组织和细胞提取物等。

2.2 代谢组学在胃癌早期诊断中的应用研究

近年来,许多学者基于代谢组学技术(¹H-NMR、LC-MS、GC-MS、UPLC-MS、LC-TOF-MS、UPLC-TOF-MS 等)对胃癌进行研究,大部分采用患者样本(血清、血浆、尿液、肿瘤组织)进行分析,发现了与胃癌早期诊断有关的多种潜在代谢生物标志物。

在胃癌患者或胃癌动物模型中上调的代谢物:乳酸^[3,21-23]、谷胱甘肽^[3,23]、氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)^[3]、缬氨酸^[20,22-23]、腺嘌呤^[20]、黄嘌呤核苷^[21]、牛磺酸^[21,24]、3-羟基丙酸^[25]、鸟氨酸^[26]、对称二甲基精氨酸^[13]、蛋氨酸亚砷^[13]、苯乙酰谷氨酰胺^[13-14]、犬尿氨酸^[14]、亮氨酸^[22]、2-氧戊二酸^[24]、丙氨酸^[24,27-28]、尿素^[24]、尿酸^[24]、苯乙酰甘氨酸^[28]、甘露醇^[28]、蔗糖^[27]、丁酰肉碱^[29]、肌苷^[29]、异戊酰基肉碱^[29]、苏氨酸^[29]。

在胃癌患者或者胃癌动物模型中下调的代谢

物: 瓜氨酸^[3,23]、胆碱^[3]、 β -羟基丁酸^[3]、色氨酸^[13-14,21,26]、组氨酸^[13,21-22,26]、谷氨酰胺^[20-21,26]、富马酸^[20]、胆固醇^[20]、脂肪酸^[20]、十八烷基肉碱^[13]、葡萄糖^[21,23]、琥珀酸^[22,24]、天冬氨酸^[22,29]、甲硫氨酸^[22]、十六烷酸^[24]、马尿酸^[24]、嘧啶^[24]、次黄嘌呤^[28]、肌氨酸酐^[27]、胞磷胆碱^[29]、氧化谷胱甘肽^[29]、黄嘌呤^[29]、甜菜碱^[23]、肌醇^[23]。

这些生物标志物在胃癌早期预测、诊断中有重要意义,参与多个代谢通路,包括能量代谢(葡萄糖、乳酸、琥珀酸等)、氨基酸代谢(组氨酸、丙氨酸、苏氨酸等)、脂质代谢(胆固醇、胆碱)、核酸代谢(腺嘌呤、黄嘌呤核苷、肌苷等)、肠道微生物代谢(支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAAs)、TMAO)等,部分生物标志物可能还与免疫(色氨酸)有关。

2.2.1 能量代谢

1956 年首次提出“Warburg 效应”,后续大量研究发现癌细胞会增加葡萄糖摄取,通过糖酵解获得能量,以满足维持其快速生长、增殖的能量需求^[3,30]。基于代谢组学研究发现,参与糖酵解的葡萄糖水平在胃癌患者和 SGC-7901 荷瘤小鼠的组织和血浆中均呈下降趋势,葡萄糖水平的降低可能是为肿瘤的生长、增殖提供能量,对胃癌的早期诊断有重要意义^[21,23]。

基于代谢组学研究结果显示,胃癌患者琥珀酸水平明显下降,提示三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA 循环)代谢紊乱^[22,27]。乳酸是线粒体 TCA 循环的底物,也是糖酵解的最终产物,能使肿瘤微环境呈酸性^[31],促进肿瘤细胞在体内转移和体外侵袭^[5]。乳酸积累也有助于促进血管生成,促进低氧诱导因子-1、激活核因子- κ B 和磷脂酰肌醇-3-激酶信号在内皮细胞中的稳定,并诱导肿瘤相关基质细胞分泌血管内皮生长因子;乳酸水平的增加也刺激成纤维细胞产生透明质酸,这可能有助于肿瘤的侵袭^[21]。研究报道,乳酸在胃癌患者血浆、尿液以及胃癌组织中逐渐积累^[3,21-23],提示与能量代谢相关的糖酵解和 TCA 循环紊乱。此外,丙酮酸也是参与 TCA 循环和糖酵解的重要代谢物,丙酮酸代谢是细胞能量代谢的关键。Ikeda 等^[25]采用 GC-MS 分析发现,与健康对照者相比,胃癌患者血清中丙酮酸水平显著下降,进一步表明胃癌患者的能量代谢紊乱。

以上实验结果均证明胃癌患者的能量代谢紊

乱,参与能量代谢的葡萄糖、乳酸、琥珀酸等可作为胃癌早期诊断的生物标志物。

2.2.2 氨基酸代谢

氨基酸是蛋白质结构中的基本单位,是嘌呤和嘧啶生物合成的前体,氨基酸代谢紊乱反映了癌细胞快速增殖的需要^[3]。在肿瘤代谢组学的研究中,多种氨基酸被认为有助于研究恶性肿瘤的潜在生物标志物^[26]。

多位学者采用不同的代谢组学技术,研究发现胃癌患者及胃癌细胞荷瘤小鼠的血液、尿液、组织等样品中参与氨基酸代谢的多种代谢物水平发生显著性变化,其中组氨酸、丙氨酸、苏氨酸等部分氨基酸作为胃癌早期诊断的生物标志物^[13,22-23,26,28-29]。

2.2.3 脂质代谢

脂质主要包括脂肪和类脂,脂质代谢紊乱可能影响肿瘤细胞的增殖、分化,加速癌症的发生发展^[21]。Song 等^[20]运用 GC-MS 技术分析发现,胃癌患者血清中的胆固醇及部分脂肪酸水平显著降低。提示胃癌细胞可能消耗大量脂肪酸以满足细胞膜合成和能量产生的需求,导致血清脂肪酸的耗尽;此外,肿瘤细胞增殖与胆固醇的合成呈正相关,胃癌患者血清胆固醇的降低可能是大量胆固醇被用于生物膜的合成,血清胆固醇还可能被胃癌细胞获取^[20]。

胆碱是细胞生物膜的重要组成部分,在胃癌患者组织中胆碱的水平显著降低^[3,23],提示胆碱可能为肿瘤细胞的快速增殖提供合成细胞膜的成分。胃癌患者血清和组织中胆碱和胆固醇水平的下降可作为胃癌早期诊断的生物标志物^[3,20,23],表明脂质代谢和细胞膜生物合成紊乱。

2.2.4 核苷酸代谢

肿瘤细胞的快速增殖和分化会导致核苷酸合成和分解代谢异常;核苷酸与能量代谢有关,主要以腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)和三磷酸鸟苷的形式存在,一些核苷酸类似物可以用作抗癌药物,干扰核苷酸代谢^[21]。参与核苷酸代谢的化合物,如腺嘌呤、黄嘌呤核苷、肌苷等在胃癌患者或动物模型中增加,可作为胃癌早期诊断的生物标志物^[20-21,29]。此外,核苷酸分解代谢最终产物的积累以胃癌患者或动物模型中尿酸或尿酸盐水平较高为特征。研究报道,一些嘌呤化合物,如次黄嘌呤和鸟苷增加了胃癌患者尿液中尿素和尿酸积累,进

一步表明胃癌患者核苷酸代谢异常^[24]。以上研究显示,参与核苷酸代谢的腺嘌呤、次黄嘌呤等对于胃癌的早期诊断有重要意义。

肌苷参与 ATP、蛋白质的合成以及核苷酸代谢,它能维持各种组织的能量平衡,并具有抗低氧作用,使处于低能缺氧状态下的细胞恢复正常水平;此外,肌苷是一种天然抗氧化剂,可以减少活性氧的生成,保护 DNA 免受活性氧物质诱导的氧化损伤^[31]。胃癌患者组织中肌苷水平的升高可能是机体早期的代偿性反应。

2.2.5 肠道微生物代谢

胃肠道微生物群与消化系统疾病密切相关^[32-33]。肠道菌群在肠道内甚至肠道外组织的癌变以及抗肿瘤治疗均有重要作用^[34]。胃癌微生物群可能减少微生物多样性,改变螺杆菌属(*Helicobacter*)的丰度和部分肠道共生菌的富集^[35]。Dong 等^[36]采用 16S rRNA 基因序列分析健康对照者和胃癌患者肠道微生物的变化,结果显示,胃癌患者血清微生物 α 多样性降低,且有特定细菌。

BCAAs 来源于肠道微生物的转化,其水平的变化被认为是反映宿主健康状况和肠道微生物组成的重要指标^[37]。TMAO 是由三甲胺(trimethylamine, TMA)的前体胆碱通过肠道微生物和肝的联合作用而形成的, TMAO 水平的变化与肠道微生物紊乱密切相关^[38]。有研究用代谢组学技术揭示了胃癌患者肠道微生物代谢紊乱,发现胃癌患者的支链氨基酸(BCAAs, 缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸)和 TMAO 水平均显著升高,可作为胃癌早期诊断的生物标志物^[3,22]。

2.2.6 免疫

免疫失调是宿主免疫系统逃避肿瘤的关键事件^[13-14]。胃癌的发生发展与免疫系统的变化密切相关,免疫疗法可抑制肿瘤细胞增殖,在胃癌的治疗方面取得了较好的效果^[39-40]。

色氨酸是 T 细胞增殖活化过程中的必需氨基酸,参与调节机体免疫系统的动态平衡^[41]。基于代谢组学的研究发现,胃癌患者的色氨酸水平较低^[13-14,26],可能是色氨酸代谢酶吲哚胺 2,3-双加氧酶 2 和色氨酸双加氧酶的表达上调所致^[13],这些酶不仅参与色氨酸代谢的调节,还在肿瘤免疫调节方面发挥重要作用。

2.3 代谢组学在胃癌手术治疗后的应用研究

目前,临床常用治疗胃癌的方法是手术治疗,

Jung 等^[28]对胃癌患者在手术治疗前后的尿液代谢产物采用¹H-NMR 检测,研究其代谢物图谱的差异。结果显示,在手术治疗 7 d 后次黄嘌呤水平显著升高,丙氨酸、精氨酸的水平显著降低,提示次黄嘌呤、丙氨酸、精氨酸水平的变化可能作为胃癌术后改善的指标。

2.4 代谢组学在药物治疗胃癌后的应用研究

Kim 等^[42]采用¹H-NMR 代谢组学技术研究阿霉素治疗 AGS 荷瘤小鼠前后尿液中代谢物的变化,结果发现, TMA、TMAO、牛磺酸、3-吡啶硫酸钠、马尿酸、柠檬酸和 2-酮戊二酸可作为增强阿霉素疗效的治疗指标,这些代谢物参与 TCA 循环(柠檬酸和 2-酮戊二酸)及肠道菌群代谢(TMA、TMAO、3-吡啶硫酸钠)等代谢通路。

近年来,许多学者将治疗胃癌的药物集中于多途径、多靶点、低毒副作用的中药。Ikeda 等^[25]发现中药复方改良四君子汤具有良好的抗肿瘤作用,可以增加裸鼠的体重,缩小肿瘤的体积。此外,代谢组学结果表明,改良四君子汤可通过降低乳酸脱氢酶、谷氨酰胺合成酶及蛋白质水平,部分调节糖酵解(乳酸)、氨基酸(组氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺)和脂质代谢(胆碱、甘油磷酸胆碱)紊乱。

3 总结与展望

代谢组学在胃癌研究中展现出了巨大的发展潜力,特别是在胃癌的早期诊断及预后等方面具有广泛的研究前景和临床应用价值。

目前,基于代谢组学技术发现了多种胃癌的内源性代谢生物标志物,这些生物标志物涉及能量代谢、氨基酸代谢、脂质代谢、核苷酸代谢、肠道微生物代谢等,可用于胃癌早期诊断,并延伸到手术、药物治疗胃癌的研究;而且,目前基于代谢组学对胃癌的研究大多以胃癌患者为研究对象,结果更具有临床指导价值。

但目前的相关研究仍存在许多有待提高的方面,如已报道的潜在生物标志物,存在相反的变化趋势的现象,如丝氨酸^[3,22]、酪氨酸^[3,21,23,28]、谷氨酸^[21,29]、丙酮酸^[23,25]、柠檬酸^[22,24,27]、脯氨酸^[24,29]、苹果酸^[22,24]、甘氨酸^[23-24]、精氨酸^[22,26,28],这可能是由于研究对象、检测样本、检测技术等不同导致,需进一步研究。如何从整体的角度,探索不同研究对象、检测样本、检测技术产生的差异和内在联系,是胃癌生物标志物研究面临的一个挑战。其次,规

范样品的处理方法,联合使用多种代谢组学技术以提高实验结果的准确性与重现性,值得进一步探讨。此外,代谢组学分析较为复杂,后续可考虑研发、检测已确定生物标志物的试剂盒,为胃癌早期诊断、预后等提供更便捷、准确的方法。

目前基于代谢组学研究胃癌的样品主要有血液、尿液、组织样品等,但血液和组织样品的收集具有侵入性,非侵入性的尿液样本数据分析和生物解释具有挑战性。后续的实验也可考虑分析唾液等样本的代谢物变化寻找其生物标志物。

代谢组学可动态检测生物样品代谢谱的变化,但现有的研究大多只收集单个时间点的样品进行分析。今后可考虑设置多个时间点收集样品,进行代谢物的动态分析,从而进行更全面的代谢物分析,探索胃癌的发生发展及预后的动态变化过程。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] 张永海. 汉黄芩素体外对胃癌 SGC-7901 细胞增殖、迁移和侵袭的实验性研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(2): 89-95.
- [3] Wang HJ, Zhang HL, Deng PC, et al. Tissue metabolic profiling of human gastric cancer assessed by ¹H NMR [J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 371.
- [4] 纪润璧, 马吉春, 闻向梅, 等. 大鼠胃炎癌转化模型建立与早期诊断方法探索 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(4): 444-447.
- [5] Corona G, Cannizzaro R, Miolo G, et al. Use of metabolomics as a complementary omic approach to implement risk criteria for first-degree relatives of gastric cancer patients [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 750.
- [6] Beger RD. A review of applications of metabolomics in cancer [J]. Metabolites, 2013, 3(3): 552-574.
- [7] 巴哈古力·阿卜都热合曼, 阿布力克木·毛拉尤甫, 买吾拉尼江·依孜布拉, 等. 异常黑胆质证 2 型糖尿病大鼠模型的血浆代谢组学研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(8): 16-21.
- [8] Begou O, Gika HG, Wilson ID, et al. Hyphenated MS-based targeted approaches in metabolomics [J]. Analyst, 2017, 142(17): 3079-3100.
- [9] Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. "Metabonomics": understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [J]. Xenobiotica, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [10] Fiehn O, Kopka J, Dörmann P, et al. Metabolite profiling for plant functional genomics [J]. Nat Biotechnol, 2000, 18(11):

- 1157-1161.
- [11] Tang HR, Wang YL. Metabonomics; a revolution in progress [J]. Prog Biochem Biophys, 2006, 33(5): 401-407.
- [12] Oh J, Choi E, Yoon DH, et al. ¹H-NMR-based metabolic profiling of cordyceps militaris to correlate the development process and anti-cancer effect [J]. J Microbiol Biotechnol, 2019, 29(8): 1212-1220.
- [13] Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Sanjuan-Herrández D, et al. Plasma sample based analysis of gastric cancer progression using targeted metabolomics [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17774.
- [14] Kuligowski J, Sanjuan-Herrández D, Vázquez-Sánchez MA, et al. Metabolomic analysis of gastric cancer progression within the Correa's cascade using ultraperformance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. J Proteome Res, 2016, 15(8): 2729-2738.
- [15] Xiao H, Sham T, Chan C, et al. A metabolomics study on the bone protective effects of a lignan-rich fraction from sambucus williamsii ramulus in aged rats [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 932.
- [16] Feng J, Liu H, Bhakoo KK, et al. A metabonomic analysis of organ specific response to USPIO administration [J]. Biomaterials, 2011, 32(27): 6558-6569.
- [17] Gao L, Wang K, Zhang N, et al. ¹H nuclear magnetic resonance based metabolomics approach reveals the metabolic mechanism of (-)-5-hydroxy-equal against hepatocellular carcinoma cells *in vitro* [J]. J Proteome Res, 2018, 17(5): 1833-1843.
- [18] Xu F, Li X, Niu W, et al. Metabolomic profiling on rat brain of prenatal malnutrition: implicated for oxidative stress and schizophrenia [J]. Metab Brain Dis, 2019, 34(6): 1607-1613.
- [19] Huang ZC, Shao W, Gu JP, et al. Effects of culture media on metabolic profiling of the human gastric cancer cell line SGC7901 [J]. Mol Biosyst, 2015, 11(7): 1832-1840.
- [20] Song H, Peng JS, Yao DS, et al. Serum metabolic profiling of human gastric cancer based on gas chromatography/mass spectrometry [J]. Braz J Med Biol Res, 2012, 45(1): 78-85.
- [21] Nie S, Zhao Y, Qiu X, et al. Metabolomic study on nude mice models of gastric cancer treated with modified Si Jun Zi Tang via HILIC UHPLC-Q-TOF/MS analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 3817879.
- [22] Chen JL, Fan J, Lu XJ. CE-MS based on moving reaction boundary method for urinary metabolomic analysis of gastric cancer patients [J]. Electrophoresis, 2014, 35(7): 1032-1039.
- [23] Zhang H, Cui L, Liu W, et al. ¹H NMR metabolic profiling of gastric cancer patients with lymph node metastasis [J]. Metabolomics, 2018, 14(4): 47.
- [24] Liang Q, Wang C, Li B. Metabolomic analysis using Liquid Chromatography/Mass Spectrometry for gastric cancer [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2015, 176(8): 2170-2184.
- [25] Ikeda A, Nishiumi S, Shinohara M, et al. Serum metabolomics as a novel diagnostic approach for gastrointestinal cancer [J].

- Biomed Chromatogr, 2012, 26(5): 548–558.
- [26] Jing F, Hu X, Cao Y, et al. Discriminating gastric cancer and gastric ulcer using human plasma amino acid metabolic profile [J]. IUBMB Life, 2018, 70(6): 553–562.
- [27] Chan AW, Mercier P, Schiller D, et al. ¹H-NMR urinary metabolomic profiling for diagnosis of gastric cancer [J]. Brit J Cancer, 2016, 114(1): 59–62.
- [28] Jung J, Jung Y, Bang EJ, et al. Noninvasive diagnosis and evaluation of curative surgery for gastric cancer by using NMR-based metabolomic profiling [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21 (Suppl 4): S736-S742.
- [29] Tsai K, Yeh TS, Wu RC, et al. Metabolomic alterations and chromosomal instability status in gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(33): 3760–3769.
- [30] Warburg O. On the origin of cancer cells [J]. Science, 1956, 123(3191): 309–314.
- [31] Gudkov SV, Shtarkman IN, Smirnova VS, et al. Guanosine and inosine display antioxidant activity, protect DNA *in vitro* from oxidative damage induced by reactive oxygen species, and serve as radioprotectors in mice [J]. Radiat Res, 2006, 165(5): 538–545.
- [32] Yoon K, Kim N. The effect of microbiota on colon carcinogenesis [J]. J Cancer Prev, 2018, 23(3): 117–125.
- [33] Liang W, Yang Y, Wang H, et al. Gut microbiota shifts in patients with gastric cancer in perioperative period [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(35): e16626.
- [34] 田成, 袁岸龙. 胃肠道菌群与肿瘤化疗药物相关的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(16): 37–41.
- [35] Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota [J]. Gut, 2018, 67(2): 226–236.
- [36] Dong Z, Chen B, Pan H, et al. Detection of microbial 16S rRNA gene in the serum of patients with gastric cancer [J]. Front Oncol, 2019, 9: 608.
- [37] Shoaie S, Ghaffari P, Kovatcheva-Datchary P, et al. Quantifying diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome [J]. Cell Metab, 2015, 22(2): 320–331.
- [38] Griffin LE, Djuric Z, Angioletta CJ, et al. A Mediterranean diet does not alter plasma trimethylamine N-oxide concentrations in healthy adults at risk for colon cancer [J]. Food Funct, 2019, 10(4): 2138–2147.
- [39] Chalmin F, Bruchard M, Vegran F, et al. Regulation of T cell antitumor immune response by tumor induced metabolic stress [J]. Cell Stress, 2019, 3(1): 9–18.
- [40] 张丹, 王允野. 探讨干酪乳杆菌对胃癌大鼠的抗肿瘤作用及其免疫学机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(12): 48–54.
- [41] Lin H, Liu Z, Pi Z, et al. Urinary metabolomic study of antagonistic effect of Panax ginseng in rat with estrogen decline using ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. Food Funct, 2018, 9(3): 1444–1453.
- [42] Kim KB, Yang JY, Kwack SJ, et al. Potential metabolomic biomarkers for evaluation of adriamycin efficacy using a urinary ¹H-NMR spectroscopy [J]. J Appl Toxicol, 2012, 33(11): 1251–1259.

[收稿日期] 2019–11–20