

代谢组学——肿瘤个体化治疗研究的有力工具

柴延兰,王娟,刘孜 综述

(西安交通大学第一附属医院肿瘤放疗科,陕西 西安 710061)

[摘要] 代谢组学是后基因组时代飞速发展起来的新学科,是目前组学研究领域的热点之一。其核心内容在于运用核磁共振、色谱、质谱等分析技术,对某一生物体或细胞内所有相对低分子量的代谢物进行系统检测,将获得的代谢图谱数据借助化学计量工具和模式识别软件转换成相应的信息,从而揭示机体生命活动的本质。在生命科学迅速发展的今天,肿瘤个体化治疗的研究逐步受到广泛重视,尤其是代谢组学以其高通量、高灵敏度、高精度的优势,在肿瘤个体化治疗的研究中显示出了巨大的潜力和价值。文中主要就代谢组学的概念、研究内容、研究方法及其在肿瘤个体化治疗中的应用做一综述。

[关键词] 代谢组学;肿瘤/治疗;系统生物学;个体化治疗;疗效;安全性;新靶点

[中图分类号] R 73-3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2013)06-0705-06

Metabonomics—a useful tool for individualized cancer therapy

CHAI Yanlan, WANG Juan, LIU Zi (Department of Radiotherapy Oncology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

[Abstract] Metabonomics has developed rapidly in post-genome era, and becomes a hot topic of omics. The core idea of metabonomics is to determine the metabolites of relatively low-weight molecular in organisms or cells, by a series of analytical methods such as nuclear magnetic resonance, color spectrum and mass spectrogram, then to transform the data of metabolic pattern into useful information, by chemometric tools and pattern recognition software, and to reveal the essence of life activities of the body. With advantages of high-throughput, high-sensitivity and high-accuracy, metabolomics shows great potential and value in cancer individualized treatment. This paper introduces the concept, contents and methods of metabonomics and reviews its application in cancer individualized therapy.

[Key words] Metabonomics; Neoplasms/therapy; Systems biology; Individualized treatment; Efficacy; Security; New treatment target

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2013, 42(6):705-710.]

收稿日期:2012-11-09 修回日期:2013-03-12

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071838)。

作者简介:柴延兰(1986-),女,博士研究生,主要从事肿瘤放射治疗学习及研究。

通讯作者:刘孜(1960-),女,博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤的放射治疗及损伤防护,妇科肿瘤的综合治疗;E-mail:liuzmail@163.com

随着人类基因组计划的完成,生命科学的研究已进入后基因组时代。在基因组学、转录组学、蛋白质组学研究平台的基础上,代谢组学应运而生并迅速发展,成为系统生物学的一个重要分支。因其位于系统生物学的下游,代谢组学能直接反映组织的生化状态,较灵敏地刻画生命体生理病理的变化,目前已广泛应用于生命科学的各个领域,如疾病诊断^[1],发病机制探讨^[2],新药研发^[3-4]等。

1 代谢组学研究简介

1999 年,英国学者 Nicholson 等^[5]在磁共振(NMR)分析的基础上正式提出代谢组学的概念,将其定义为以动物的体液和组织为研究对象,研究生物体在生理、病理或基因修饰等刺激下产生的代谢物的质和量的动态变化,关注对象为相对分子质量在 1000 以下的小分子化合物,包括糖、脂质、氨基酸、维生素等。此后代谢组学迅速发展,至今已成为一门辐射面广而引人注目的交叉学科。

1.1 代谢组学与其他组学的比较 20 世纪末以来,基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学相继出现并迅速发展,促成了“系统生物学”的诞生^[6]。它们分别在 DNA、mRNA、蛋白质和代谢产物水平检测和鉴别各种分子,并相互补充、相互整合,达到对生命系统进行全局分析的目的。在生物体内,代谢物及其改变包含着基因表达和蛋白质功能改变等丰富的信息,故代谢组学被认为是基因组学、转录组学和蛋白质组学的补充和延伸,是“组学”研究的最终方向。

与其他组学相比,代谢组学有其自身优点:

①基因和蛋白质表达的微小变化在代谢物水平上得到放大,且代谢物的变化能更直接地反映生物的表现型,因此代谢组学研究具有更高的灵敏度和准确度;②代谢组学较其他组学研究更加简单易行。首先,代谢组学的研究标本容易获得;其次,代谢组学无需建立全基因组测序和大量表达序列标签(EST)的数据库;再次,代谢物的种类远小于基因和蛋白质的种类,数据分析相对简单^[7-8];③因为代谢产物在各种生物体系中都是类似的,所以代谢组学研究所采

用的技术更为通用^[7,9]。

1.2 代谢组学的研究方法 完整的代谢组学流程包括:样品的采集、制备;代谢产物的检测、鉴定;数据分析、建模;建立代谢物时空变化与生物体特性的关系^[10-11]。其中研究样品主要为生物体液(如血液、尿液、唾液、脑脊液等)、细胞提取物、组织或者组织提取液等。其核心技术平台主要包括分析技术平台 and 数据分析平台。

1.2.1 分析技术平台 随着代谢组学在各个领域的广泛应用,其分析技术也不断发展并逐渐完善,主要包括核磁共振(NMR)、质谱(MS)以及各种与 MS 联用的分析技术。NMR 技术样品预处理简单,且能够实现对样品的非破坏性、无偏向性分析,可用于体液、组织提取液和活体分析,是代谢组学中最常用的分析技术,也是现有代谢组学分析技术中唯一能用于活体和原位研究的技术。但其存在灵敏度低,分辨率不高等缺陷^[12]。MS 技术则有较高的灵敏度、分辨率和专一性,并且有可供参考的标准谱图库,但其缺陷在于选择性检测能力不高、大量谱峰的识别力差、不同离子化程度对代谢物定量有影响等^[13]。因此,常与分离能力强、定量准确但定性分析能力薄弱的色谱技术联用,较常用的有气相色谱-质谱联用(GC-MS)、液相色谱-质谱联用(LC-MS)^[12]。其中 GC-MS 适用于分离挥发性化合物,而 LC-MS 则适用于分离低挥发性或非挥发性、热稳定性差的物质^[13]。

1.2.2 数据分析平台 代谢组学的数据分析是指将海量多维和分散的谱学数据进行统计和归类分析,即对原始图谱数据进行提取、峰对齐、去噪等处理,然后进行总结、分类及判别分析,最终解释其生物学意义。其技术核心为模式识别技术,包括主成分分析(PCA)、非线性映射(NLM)、聚类分析(HCA)等非监督学习方法,以及独立建模分类法(SIMCA)、偏最小二乘法(PLS)、人工神经网络(ANN)等有监督学习方法^[14]。其中以 PCA 和 PLS 最为常用。

2 代谢组学在肿瘤个体化治疗中的应用

肿瘤细胞独特的代谢特点^[15]使其在生长增殖中产生大量异乎寻常的特异性代谢物。利

用代谢组学技术对这些特异性代谢物进行分析,寻找新型标记物,目前已在肿瘤的筛查及早期诊断中取得了可喜的成果^[16-18]。随着技术与方法的日趋成熟,在肿瘤个体化治疗的相关研究方面,代谢组学亦日益显示出无法比拟的优势。利用代谢组学分析不同个体间代谢表型的差异,可及早预测肿瘤的转归、监测手术或放化疗疗效及安全性、寻找肿瘤治疗的新靶点,最终指导和优化临床用药,达到真正意义上的个体化治疗。

2.1 在预测肿瘤转归中的应用 利用代谢组学技术探寻标志肿瘤侵袭性的特异性代谢物,可及早预测复发或转移的发生,有利于指导临床治疗。Sreekumar 等^[19]利用 LC-MS 和 GC-MS 对前列腺相关肿瘤患者的 262 份样本(42 例组织样本,110 例尿液样本,110 例血浆样本)进行检测,根据代谢谱差异成功区分前列腺良性肿瘤、临床局限性前列腺癌和转移性前列腺癌,并发现在前列腺癌进展转移的过程中,患者尿液中的肌氨酸水平明显增高。在甘氨酸-N-甲基转移酶(甘氨酸生成肌氨酸的关键酶)敲除后,可减轻前列腺癌的侵袭性,而增加外源性肌氨酸或敲除肌氨酸脱氢酶,可诱导前列腺良性上皮细胞的侵袭性表型,表明肌氨酸可作为判断前列腺癌侵袭性的潜在标志物并可能成为抗前列腺癌转移的治疗靶点。而 Asiago 等^[20]分析了不同转归乳腺癌患者的代谢谱差异:连续收集 56 例乳腺癌患者确诊之后 6 年内的血清样本,6 年后根据有无复发将患者分为两组(其中 20 例复发,36 例无复发迹象),采用 NMR 和二维气相色谱-质谱(GC×GC-MS)联合检测两组样本的代谢谱,并利用多变量统计法对数据进行分析,共发现 11 种具有显著差异的代谢标志物,利用这些标志物结合交叉验证法建立起的偏最小二乘法判别分析模型,能以 86% 的灵敏度和 84% 的特异度识别两组患者。另外, Gao 等^[21]采用体外 ¹H-NMR 检测分析肾癌组织的代谢模式,发现病灶局限于肾脏者与存在远处转移者的代谢谱有明显差异,表明利用代谢组学技术分析患者的代谢谱,在及早监测肾癌转移中具有巨大的应用价值。而 Hua 等^[22]和 Wang 等^[23]则分别利用动物模型研究

了骨肉瘤肺转移和肝癌肺转移的代谢模式。这些研究表明代谢组学在预测肿瘤复发转移中有较高的可行性,差异性代谢谱或可成为指导临床个体化用药的依据。

2.2 在监测手术或放化疗疗效中的应用 手术切除肿瘤病灶后,体内肿瘤负荷明显下降,继而代谢谱亦发生相应变化,利用代谢组学分析代谢谱的变化,有助于判断手术的效果,即判断术后是否有癌残留。Feng 等^[24]对结直肠癌患者手术前后尿液中的核苷进行检测分析,发现 1-甲基腺嘌呤核苷(m1A)、1-甲基次黄嘌呤核苷(m1I)、2,2-二甲基鸟嘌呤核苷(m22G)等的含量显著降低,提示术后尿中核苷含量或可作为判断手术效果的指标。Ma 等^[25]采用 GC-MS 结合 PLS 和 HCA 法对 30 例结直肠癌患者手术前后的血清进行检测分析,发现术后血清中 34 种代谢物的含量发生显著变化,说明血清代谢组学在监测手术效果中具有可行性。

化疗药物作用于机体后,代谢物的变化先于可测得的临床或病理变化,因此代谢组学可用于早期判定化疗疗效,以便临床医师及时调整化疗方案。Jiye 等^[26]采用多平台代谢组学技术对慢性粒细胞白血病患者(CML)的代谢模式进行分析,发现未经治疗的 CML 患者尿素循环、三羧酸循环、脂质代谢及氨基酸代谢紊乱。经伊马替尼治疗后,耐药患者和未经治疗患者的代谢模式相似,而药物敏感患者的尿素循环、三羧酸循环、脂质代谢及氨基酸代谢明显恢复,与正常对照者的代谢模式相似。这提示利用代谢组学可及早监测出 CML 患者对伊马替尼是否耐药。Kim 等^[27]成功建立 BALB/cnu/nu 小鼠人胃癌移植瘤模型后,连续 5 天行阿霉素腹腔注射(每天 1 或 3 mg/kg),利用 NMR 检测分析治疗前和治疗第 2、5 天的尿液,结果显示与治疗前相比,治疗后尿液中氧化三甲胺(TMAO)、马尿酸和牛磺酸的含量显著升高,而 2-酮戊二酸、三甲胺(TMA)、柠檬酸等物质的含量则明显降低,证实了这些代谢物用于及早预测阿霉素疗效的可行性。而在细胞水平, Pan 等^[28]利用 ¹H-NMR 检测 4 种脑肿瘤细胞株暴露于顺铂前后的代谢物变化,发现对顺铂响应的细胞株在暴露于顺铂后,其代谢物中

葡糖胺(UDP-GlcNAc)和尿苷二磷酸-N-乙酰基半乳糖胺(UDP-GalNAc)的含量明显增加,而对顺铂无响应的细胞株中上述两种代谢物无明显变化,表明UDP-GlcNAc和UDP-GalNAc可作为预测脑肿瘤对顺铂治疗效果的标志物。由此我们看出,代谢组学对于监测化疗疗效有着重要的临床指导意义,但是据我们检索分析,大部分研究仍局限于动物或细胞水平,因此仍需要大规模的临床试验来进一步探寻。

代谢组学用于监测放疗效果的研究亦有报道。Wibom等^[29]采用立体定向显微透析法收集胶质母细胞瘤患者放疗前及放疗开始5天内瘤组织及毗邻脑组织的细胞外液,并收集患者腹部皮下的细胞外液作为对照。他们利用GC-TOF-MS对样本进行检测,得到的数据采用分层多元曲线分析和正交偏最小二乘法进行处理分析,发现放疗前后瘤组织和毗邻脑组织的细胞外液中的代谢物具有显著差异,表明代谢组学可作为监测胶质母细胞瘤放疗早期效果的有力工具。

2.3 在监测药物不良反应中的应用 化疗药物引起机体功能损害时,必然会导致血液、尿液中代谢物的变化,因而用代谢组学技术分析血液或尿液的代谢物变化来监测药物不良反应具有可行性。1999年至2005年,国际代谢组毒理学协会(Consortium for Metabolomic Toxicology, COMET)利用NMR技术研究147种毒性物质对啮齿类动物造成的肝肾毒性,并联合生物信息技术建立了预测药物肝肾毒性的专家系统^[30],对于指导临床用药具有重大意义。在临床研究中,Nakayama等^[31]将14例胃癌及8例结直肠癌术后患者分为S-1(含替加氟、氧嗪酸和5-氯-2,4-羟吡啶)治疗组和其他药物(尿嘧啶/替加氟或去氧氟尿苷)治疗组,用HPLC法测定尿中UH₂(二氢尿嘧啶)、Ura(尿嘧啶)水平,并监测5-Fu严重毒性反应以判断二氢尿嘧啶脱氢酶(DPD)是否存在缺陷,结果发现尿中Ura和UH₂/Ura能准确预测DPD的缺乏,有助于判断患者是否能避免使用5-Fu带来的不良反应以指导临床用药。另外,Backshall等^[32]收集54例不能手术治疗的结直肠癌患者使用单药卡培他滨治疗前的血浆,并观察治疗

后的不良反应,利用¹H-NMR对标本进行检测分析,发现治疗前血浆中的低密度脂蛋白衍生脂质(包括多不饱和脂肪酸和胆碱磷脂)含量与不良反应分级呈正相关。这些研究说明根据代谢谱差异在给药前可成功预测药物不良反应,进而指导临床医师制定适宜的个体化治疗方案。

2.4 在寻找肿瘤治疗新靶点中的应用 肿瘤的发生发展使机体代谢网络发生改变,利用代谢组学分析代谢网络,有助于发现肿瘤治疗的新靶点。Hirayama等^[33]利用GC-TOF-MS检测16例结肠癌患者和12例胃癌患者的肿瘤组织和相应正常黏膜组织,结果发现在糖代谢方面,肿瘤组织葡萄糖含量极低,而乳酸和糖酵解中间产物含量较高,证实肿瘤细胞供能以糖酵解为主;在氨基酸代谢方面,肿瘤组织可见大量氨基酸蓄积,但谷氨酸含量较少;另外,研究还发现肿瘤细胞在戊糖磷酸化途径、三羧酸循环、尿素循环、核苷代谢等方面具有特异的代谢模式,表明利用代谢组学研究肿瘤的特异性代谢模式,阻断其发生发展过程中的某些关键的代谢过程,或可成为肿瘤治疗的新靶点。Madhok等^[34]则对肿瘤细胞的糖代谢特点及相关机制进行讨论,并论述近年来针对肿瘤细胞糖酵解路径寻找肿瘤治疗靶点的研究。另外,Thysell等^[35]利用GC-MS检测前列腺癌骨转移灶内的代谢模式变化,选择其他原发肿瘤的骨转移灶和正常骨组织作对照,发现前列腺癌骨转移灶内胆固醇的含量明显高于对照组,并指出这可能和机体其他部位胆固醇的流入及胆固醇的从头合成增加有关,说明胆固醇可能是进展期前列腺癌的潜在治疗靶点。综上所述我们可以得出,代谢组学在寻找肿瘤治疗新靶点的研究中取得了满意的成绩,但是新型药物的研发仍有很长的路要走,未来也许会有大量针对肿瘤特异性代谢的药物出现,成为肿瘤治疗的强有力工具。

2.5 代谢组学与其他组学技术在肿瘤个体化治疗研究中的联合应用 不同组学可以在不同的层次为肿瘤的发病机理和代谢提供有效信息,因此,将代谢组学、基因组学和转录组学及蛋白质组学联合用于肿瘤治疗的研究具有巨大的潜在价值。2006年,Costello等^[36]指出各种

组学的适当对接为肿瘤治疗的研究提供了新思路,其巨大潜力是单独应用各组学所不可企及的。Chiang 等^[37]联合代谢组学和蛋白质组学发现了一种新的乙醚脂代谢的关键酶 KIAA1363,作为血小板激活因子和磷脂酸的连接通路,乙醚脂代谢在恶性肿瘤细胞的生长和转移中起重要作用,实验显示 KIAA1363 失活阻滞了肿瘤细胞的生长和转移。两种组学的结合使用,不但发现了一种新的与恶性肿瘤密切相关的代谢酶,同时还明确了与酶相关代谢通路,并证实 KIAA1363 可能成为肿瘤的潜在治疗靶点。但是组学之间的联合应用尚不成熟,还需要技术和方法的进一步完善。

3 问题及展望

综上所述,代谢组学作为系统生物学中的后起之秀在肿瘤个体化治疗的研究中取得了大量成果,但仍有很多问题亟待解决。在技术方法方面,代谢组学的检测分析技术有待进一步发展,质谱数据库有待进一步完善,取样技术有待进一步标准化。在肿瘤个体化研究方面,利用代谢组学得到了大量的标志性代谢物,但各生物标志物之间错综纷繁,关联性不强,缺乏交叉验证,加上很多研究还局限于临床前试验阶段,离建立完整规范化治疗模式还有一定的距离。但是随着代谢组学技术的日益成熟和研究的不断深入,以及与各种组学技术的成功对接,我们相信它将在肿瘤个体化治疗的研究中发挥更大的作用,最终将广泛应用于临床,服务于患者。

References:

- [1] SREEKUMAR A, POISSON L M, RAJENDIRAN T M, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression [J]. **Nature**, 2009, 457 (7231): 910-914.
- [2] BJERRUM J T, NIELSEN O H, HAO F, et al. Metabonomics in ulcerative colitis: diagnostics, biomarker identification, and insight into the pathophysiology [J]. **J Proteome Res**, 2010, 9 (2): 954-962.
- [3] XU E Y, SCHAEFER W H, XU Q. Metabolomics in pharmaceutical research and development: metabolites, mechanisms and pathways [J]. **Curr Opin Drug Discov Devel**, 2009, 12 (1): 40-52.
- [4] O'CONNELL T M. Recent advances in metabolomics in oncology [J]. **Bioanalysis**, 2012, 4 (4): 431-451.
- [5] NICHOLSON J K, LINDON J C, 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.
- [6] KITANO H. Systems biology: a brief overview [J]. **Science**, 2002, 295 (5560): 1662-1664.
- [7] TAYLOR J, KING R D, ALTMANN T, et al. Application of metabolomics to plant genotype discrimination using statistics and machine learning [J]. **Bioinformatics**, 2002, 18 (Suppl 2): S241-248.
- [8] DUNN W B, BAILEY N J, JOHNSON H E, et al. Measuring the metabolome: current analytical technologies [J]. **Analyst**, 2005, 130 (5): 606-625.
- [9] MONTON M R, SOGA T. Metabolome analysis by capillary electrophoresis-mass spectrometry [J]. **J Chromatogr A**, 2007, 1168 (1-2): 237-246.
- [10] LINDON J C, HOLMES E, NICHOLSON J K. Metabonomics techniques and applications to pharmaceutical research & development [J]. **Pharm Res**, 2006, 23 (6): 1075-1088.
- [11] LENZ E M, WILSON I D. Analytical strategies in metabonomics [J]. **J Proteome Res**, 2007, 6 (2): 443-458.
- [12] O'CONNELL T M. Recent advances in metabolomics in oncology [J]. **Bioanalysis**, 2012; (4): 431-451.
- [13] DREXLER D M, REILY M D, SHIPKOVA P A. Advances in mass spectrometry applied to pharmaceutical metabolomics [J]. **Anal Bioanal Chem**, 2011, 399 (8): 2645-2653.
- [14] TRYGG J, HOLMES E, LUNDSTEDT T J. Chemometrics in metabonomics [J]. **Proteome Res**, 2007, 6 (2): 469-479.
- [15] PLATHOW C, WEBER W A. Tumor cell metabolism imaging [J]. **J Nucl Med**, 2008, 49 (suppl 2): 43S-63S.
- [16] BUDCZIES J, DENKERT C, MÜLLER B M, et al. Remodeling of central metabolism in invasive breast cancer compared to normal breast tissue? a GC-TOFMS based metabolomics study [J]. **BMC Genomics**, 2012, 13 (1): 334.
- [17] JOBU K, SUN C, YOSHIOKA S, et al.

- Metabolomics study on the biochemical profiles of odor elements in urine of human with bladder cancer [J]. **Biol Pharm Bull**, 2012, 35(4): 639-642.
- [18] TESIRAM Y A, LERNER M, STEWART C, et al. Utility of nuclear magnetic resonance spectroscopy for pancreatic cancer studies [J]. **Pancreas**, 2012, 41(3): 474-480.
- [19] SREEKUMAR A, POISSON L M, RAJENDIRAN T M, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression [J]. **Nature**, 2009, 457(7231): 910-914.
- [20] ASIAGO V M, ALVARADO L Z, SHANAIAH N, et al. Early detection of recurrent breast cancer using metabolite profiling [J]. **Cancer Res**, 2010, 70(21): 8309-8318.
- [21] GAO H, DONG B, JIA J, et al. Application of ex vivo (1) H NMR metabolomics to the characterization and possible detection of renal cell carcinoma metastases [J]. **J Cancer Res Clin Oncol**, 2012, 138(5): 753-761.
- [22] HUA Y, QIU Y, ZHAO A, et al. Dynamic metabolic transformation in tumor invasion and metastasis in mice with LM-8 osteosarcoma cell transplantation [J]. **J Proteome Res**, 2011, 10(8): 3513-3521.
- [23] WANG J, ZHANG S, LI Z, et al. (1) H-NMR-based metabolomics of tumor tissue for the metabolic characterization of rat hepatocellular carcinoma formation and metastasis [J]. **Tumour Biol**, 2011, 32(1): 223-231.
- [24] FENG B, ZHENG M H, ZHENG Y F, et al. Normal and modified urinary nucleosides represent novel biomarkers for colorectal cancer diagnosis and surgery monitoring [J]. **J Gastroenterol Hepatol**, 2005, 20(12): 1913-1919.
- [25] MA Y, LIU W, PENG J, et al. A pilot study of gas chromatograph/mass spectrometry-based serum metabolic profiling of colorectal cancer after operation [J]. **Mol Biol Rep**, 2010, 37(3): 1403-1411.
- [26] JIYE A, QIAN S, WANG G, et al. Chronic myeloid leukemia patients sensitive and resistant to imatinib treatment show different metabolic responses [J]. **PLoS One**, 2010, 5(10): e13186.
- [27] KIM K B, YANG J Y, KWACK S J, et al. Potential metabolomic biomarkers for evaluation of adriamycin efficacy using a urinary (1) H-NMR spectroscopy [J]. **J Appl Toxicol**, 2012, doi: 10.1002/jat. 2778.
- [28] PAN X, WILSON M, MIRBAHAI L, et al. In vitro metabolomic study detects increases in UDP-GlcNAc and UDP-GalNAc, as early phase markers of cisplatin treatment response in brain tumor cells [J]. **J Proteome Res**, 2011, 10(8): 3493-500.
- [29] WIBOM C, SUROWIEC I, MÖRÉN L, et al. Metabolomic patterns in glioblastoma and changes during radiotherapy: a clinical microdialysis study [J]. **J Proteome Res**, 2010, 9(6): 2909-2919.
- [30] LINDON J C, KEUN H C, EBBELS T M, et al. The Consortium for Metabolomic Toxicology (COMET): aims, activities and achievements [J]. **Pharmacogenomics**, 2005, 6(7): 691-699.
- [31] NAKAYAMA Y, MATSUMOTO K, INOUE Y, et al. Correlation between the urinary dihydrouracil-uracil ratio and the 5-FU plasma concentration in patients treated with oral 5-FU analogs [J]. **Anticancer Res**, 2006, 26(5B): 3983-3988.
- [32] BACKSHALL A, SHARMA R, CLARKE S J, et al. Pharmacometabolomic profiling as a predictor of toxicity in patients with inoperable colorectal cancer treated with capecitabine [J]. **Clin Cancer Res**, 2011, 17(9): 3019-3028.
- [33] HIRAYAMA A, KAMI K, SUGIMOTO M, et al. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry [J]. **Cancer Res**, 2009, 69(11): 4918-4925.
- [34] MADHOK B M, YELURI S, PERRY S L, et al. Targeting glucose metabolism: an emerging concept for anticancer therapy [J]. **Am J Clin Oncol**, 2011, 34(6): 628-635.
- [35] THYSELL E, SUROWIEC I, HÖRNBERG E, et al. Metabolomic characterization of human prostate cancer bone metastases reveals increased levels of cholesterol [J]. **PLoS One**, 2010, 5(12): e14175.
- [36] COSTELLO L C, FRANKLIN R B. Tumor cell metabolism: the marriage of molecular genetics and proteomics with cellular intermediary metabolism; proceed with caution! [J]. **Mol Cancer**, 2006, 5: 59.
- [37] CHIANG K P, NIESSEN S, SAGHATELIAN A, et al. An enzyme that regulates ether lipid signaling pathways in cancer annotated by multidimensional profiling [J]. **Chem Biol**, 2006, 13(10): 1041-1050.

[责任编辑 张荣连]