

# Advances in Research of Metabolomics in Lung Cancer

Yinxu Liu

Longhua Hospital of Shanghai University of T.C.M, Shanghai  
Email: 47362747@qq.com

Received: Mar. 16<sup>th</sup>, 2018; accepted: Apr. 4<sup>th</sup>, 2018; published: Apr. 11<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

Metabolomics studies can sensitively identify the specific metabolic patterns produced by genetic and environmental factors, and have an advantage in the study of the role of environmental changes in body production. This paper expounds the lung cancer in amino acid metabolism, lipid metabolism, glucose metabolism of research progress, which provides a new way for the clinical diagnosis and new targets for cancer treatment. In addition, the application of metabolomics to illustrate the development of the disease process happens to have the same view of the overall concept and differential Treatment. This paper summarizes the relationship between the lung cancer metabolomics and the syndromes, and lays a theoretical foundation for elucidation of TCM syndromes and syndrome differentiation.

## Keywords

Metabolomics, Lung Cancer, Amino Acid, Glycolysis, Syndrome

---

# 肺癌代谢组学研究进展

刘吟絮

上海中医药大学附属龙华医院, 上海  
Email: 47362747@qq.com

收稿日期: 2018年3月16日; 录用日期: 2018年4月4日; 发布日期: 2018年4月11日

---

## 摘要

代谢组学研究能灵敏地鉴定出基因和环境因素作用而产生的特定代谢型, 在环境变化对机体产生作用的研究中具有优势。本文分别阐述了肺癌在氨基酸代谢、脂代谢、糖代谢方面的研究进展, 为临床诊断提

供了新途径,更为肺癌治疗提供了新的靶点。此外,应用代谢组学来阐释疾病发生发展的过程,与中医的整体观念和辨证论治思维方式不谋而合,本文综述了肺癌代谢组学与肺癌中医证型之间的联系,为阐明中医证候及辨证论治的内涵奠定了理论基础。

## 关键词

代谢组学, 肺癌, 氨基酸, 糖酵解, 证型

Copyright © 2018 by author and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

代谢组学(metabolomics)是20世纪90年代中期发展起来的一门新兴学科,是关于生物体系受刺激或扰动后(如将某个特定的基因变异或环境变化后)其代谢产物(内源代谢物质)种类、数量及其变化规律的科学。它研究的是生物整体、系统或器官的内源性代谢物质的代谢途径及其所受内在或外在因素的影响。常用的方法是检测和量化一个生物整体代谢随时间变化的规律;建立内在和外在因素影响下,代谢整体的变化轨迹,反映某种病理(生理)过程中所发生的一系列生物事件[1]。

肿瘤组织在生物体中并不是孤岛,周边细胞群对肿瘤细胞存在各种的化学或者物理外力,即肿瘤微环境,直接或间接影响着肿瘤的生长与转移,实体瘤组织的微环境与相应的正常组织之间存在一些显著差异,如高间质液压、低氧压和细胞外低pH值等[2]。与其他的组学研究方法相比,代谢组学研究能更为灵敏地鉴定出基因和环境因素作用而产生的特定代谢型,在环境变化对机体产生作用的研究中具有优势。

以往肿瘤代谢的研究通过大量的实验方法,比如细胞生物学、生物化学、蛋白质组学和基因组学。尽管这些方法为现在对肿瘤代谢的研究做出了巨大的贡献,但运用代谢组学的方法为肿瘤代谢的研究开拓了一个新视野[3]。在某种程度上,它关注在小分子产物的代谢而不是其他方法所研究的生物大分子。在肿瘤代谢研究领域里,代谢组学不仅在基础还是在临床方面,都是比较合适的方法[4]。相对于基因组学、转录组学和蛋白组学告诉我们可能发生什么或如何发生,代谢组学反映的是一系列事件的最终结果,则有可能更准确地反映生物体系的状态[5]。同时,代谢组学的研究结果可以佐证基因组学、蛋白质组学的结果,有助于从系统生物学的层面把握代谢物变化。目前代谢组学方法在肿瘤学广泛运用主要在以下三个方面:第一,为肿瘤相关的突变基因找寻独特的代谢产物;第二,运用代谢组学筛选肿瘤不同阶段中相同的代谢产物;第三,通过代谢组学分析探索肿瘤代谢产物如何对内环境的改变做出应答。值得一提的是,这些方法之间并不是矛盾的,而是可以在一个研究里综合运用[6]。

一直以来,肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率均位居恶性肿瘤首位。肺癌治疗早期患者首选手术,术后5年生存率可达70%以上。只因早期常无特殊临床表现,80%的肺癌患者就诊时已属中晚期,仅能进行姑息治疗,晚期患者5年生存率仍低于20% [7]。近年来,代谢组学在肺癌中的应用也越来越广泛,本篇对肺癌代谢组学研究作一综述。

## 2. 氨基酸代谢

近年来,一些氨基酸代谢的研究发现,代谢产物的水平在不同癌症类型的患者中发生改变。Maeda

等[8]报道了氨基酸轮廓在非小细胞肺癌筛选方面的研究：通过对 141 例非小细胞肺癌患者以及 423 例健康人氨基酸轮廓比较，差异具有统计学意义，丙氨酸、缬氨酸、色氨酸等的 ROC 曲线下面积大于 0.8，提出氨基酸轮廓可作为非小细胞肺癌筛选的潜在指标。此外，对不同肿瘤分期和组织学类型(腺癌、鳞状细胞癌和小细胞肺癌)的分析也获得了同样不错的 AUC 值(AUC = 0.877)，提示无论肿瘤类型如何，都有可能对患者进行早期鉴别。

Miyagi [9]运用相似的研究途径研究了五种肿瘤类型的氨基酸代谢轮廓：肺癌、胃癌、肠癌、乳腺癌和前列腺癌，每一个肿瘤类型有大约 200 例患者和 1000 例对照组。有些变化是所有癌症类型共同特征，反映了肿瘤代谢的一般特征，同时也发现了每种肿瘤的特征。与对照组相比，异亮氨酸、鸟氨酸、丝氨酸、甘氨酸、亮氨酸和苯丙氨酸在患者血浆中的含量升高，而谷氨酰胺、瓜氨酸、组氨酸、色氨酸和天冬酰胺显著降低。值得一提的是，这些改变甚至在早期无症状期的患者中也被检测到，这有力地说明了氨基酸的代谢变化受到营养不良和体重减轻的影响，与肿瘤进展相关。

在后续研究中，进一步验证了氨基酸代谢在肺癌检测中的可重复性，并在此基础上建立了多变量识别功能。86 例肺癌患者，其中 75 例非小细胞肺癌以及 11 例小细胞肺癌，323 例健康人作为对照(年龄、性别相匹配，排除癌症)，与以前的研究相比，在特定的氨基酸变化和模型的识别能力都有较高的可重复性。此外，结合特定判别函数，推断氨基酸代谢轮廓研究的比普遍运用的肺癌标记物(CEA、CYFRA21-1、SCCAg、NSE)对肺癌的检测和监测更为灵敏[10]。

### 3. 脂代谢

脂质失调是常见的肿瘤代谢变化。脂代谢有助于调节细胞生理病理过程，如生长、增殖、分化、存活和凋亡。脂代谢还可以改变细胞膜的组成和渗透性，从而促进疾病的发展和进展(包括致癌)。肺癌患者的血脂水平，包括低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)和不饱和脂质降低。这也许可以解释为，癌细胞需要多余的脂质来生长、增殖、氧化还原、侵袭和转移[11] [12]。

肿瘤细胞脂质代谢过程中有一些关键酶的参与，其中脂肪酸合成酶是细胞脂肪酸合成过程中重要的限速酶，其表达变化在肿瘤的形成过程中扮演重要角色。乙酰辅酶 a 羧化酶 1 (ACC1)是脂肪酸合成的关键调控因子之一，在 NSCLC 细胞中升高。ATP 柠檬酸裂解酶(ACLY)的表达和活性也在 NSCLC 中被上调，这是另一种关键的脂肪酸合成酶，参与生成胞质乙酰辅酶 a 和草酰乙酸。与以 ACC1 为靶点的实验结果一致，基于 siRNA 抑制 ACLY 表达对脂肪生成和细胞增殖有明显的抑制作用[13]。甘氨酸脱羧酶(GLDC)是一种多酶复合物的组成部分，负责甘氨酸脱羧和丝氨酸生物合成[14]，也在肺癌细胞中上调，促进细胞转化和肿瘤发生。在 NSCLC 的患者中，GLDC 表达升高与患者生存期及预后有关[15]。

此外，许多研究已经证明了鞘脂类，如鞘氨醇，神经酰胺，和鞘氨醇-1-磷酸是重要的细胞膜成分，在肿瘤发生过程中起着重要作用[16]。神经酰胺是抑制细胞增殖和促进细胞凋亡的负调控因子。然而其代谢物鞘氨醇-1-磷酸抑制细胞凋亡，促进细胞增殖。鞘氨醇、神经酰胺和鞘氨醇-1-磷酸是通过酶的反应相互转化和维持体内平衡的。鞘氨醇激酶是一种主要的限制酶，在细胞合成鞘氨醇-1-磷酸中，通过减少神经酰胺生成鞘氨醇-1-磷酸，调节神经酰胺和鞘氨醇-1-磷酸。因此，神经酰胺和鞘氨醇-1-磷酸稳态决定了细胞凋亡和细胞增殖。抑制鞘氨醇激酶活性增加神经酰胺和鞘氨醇水平，减少鞘氨醇-1-磷酸水平，抑制细胞增殖，促进细胞凋亡[17]。在 Yu [18]的研究中，鞘脂类代谢是肺癌的最主要的改变途径。鞘氨醇、神经酰胺和鞘氨醇-1-磷酸盐参与代谢途径，进展期肺癌患者的鞘氨醇水平下降导致神经酰胺水平降低、鞘氨醇-1-磷酸水平升高，这三种成分水平的改变可能是由于鞘氨醇激酶途径的异常激活导致的，该通路与肿瘤的发展有关。

## 4. 糖酵解途径

在肺癌患者中,血清葡萄糖水平明显降低,乳酸含量增加。即使在有足够的氧气的情况下,癌细胞也会优先保持高的有氧糖酵解速率。这导致乳酸生产增加,这被称为“瓦尔堡效应”。“瓦尔堡效应”是多种肿瘤中常见的现象[19]。肿瘤细胞即使在有充足供氧支持线粒体氧化磷酸化的条件下,也多选择将丙酮酸转化成乳酸作为产能的主要方式。该种能量生产过程的优点是积累糖酵解中间体,可为细胞分裂后形成子细胞的生物合成提供需要[20]。

Fearon 等[21]研究发现,在肿瘤细胞能量供应不足时,会加速间质细胞中的脂肪氧化生成酮体,再通过酮体转运载体输送到附近的肿瘤细胞,进而转变成乙酰 CoA,通过三羧酸循环和氧化磷酸化为肿瘤细胞提供能量。Csibi 等[22]研究发现,肿瘤细胞可以通过增强肿瘤间质细胞中的氨基酸降解,积累谷氨酰胺,谷氨酰胺再通过 ASCT2 (the glutamine/amino acid transporter)/LAT1 (L-type amino acid transporter 1)和 xCT/CD98hc 转运复合体转运到肿瘤细胞中,通过激活 mTORC1 信号通路上调谷氨酸脱氢酶,促进谷氨酸转变为  $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -ketoglutaric acid,  $\alpha$ -KG),进而通过三羧酸循环和氧化磷酸化为肿瘤细胞提供能量。谷氨酰胺对癌细胞的增殖和存活至关重要。

## 5. 中医药研究

代谢组学与有着几千年历史的中医学在许多方面有相近的属性,如果把它们有机的结合起来研究将是非常有意义的工作。代谢组学之父,英国伦敦帝国理工学院 Jeremy Nicholson 教授也认为人体应该作为一个完整的系统来研究,应用代谢组学和全面性系统策略来理解疾病过程,与中医的整体观念和辨证论治思维方式不谋而合[23]。

目前,对于中医证候的代谢组学研究主要分为 2 个方面,其一,建立相关证型的动物模型,分析其生物代谢物,进行有关代谢组学的研究,进一步阐明中医证候的本质。其二,对临床同一疾病的患者进行辨证分型,进行各个证型的代谢组学研究,以期得到该疾病某一证型的生物标记物,使中医证候的本质更加客观化。

肺癌主要是由于正气虚损,痰气瘀毒胶结于肺部而成,刘嘉湘教授根据临床经验总结,肺癌临床以阴虚内热、气阴两虚、脾虚痰湿、阴阳两虚及气滞血瘀等 5 个证型为主[24]。马俊杰等[25]运用胸腔镜技术获取非小细胞肺癌虚证组、实证组和肺部结节良性者各 60 例,运用气相色谱-质谱法观察其代谢物成分的变化,运用主成分分析及偏最小二乘法对其进行差异性研究。观察结果显示,两肿瘤组(虚证组、实证组)与对照组比较有 16 个化合物存在差异,其中十六酸、柠檬酸、丙酮酸、丙氨酸等含量肿瘤组高于对照组,缬氨酸、葡萄糖、谷氨酰胺、亮氨酸等含量对照组高于肿瘤组;虚、实证型最敏感的鉴别诊断物乳酸、肌醇及磷酸胆碱在虚证中显著高于实证组,而葡萄糖则较低,说明非小细胞肺癌虚证患者较实证患者肿瘤能量、糖类、脂质代谢更为活跃,同时其机体免疫功能较差而肿瘤细胞增殖更快。

痰湿蕴肺证病机为脾失健运,聚湿生痰,肺失输布,停痰留饮,升降失常,气滞血瘀,痰湿凝集,着于肺脏则成肿瘤;而气阴两虚证病机为肺失宣肃,气机不利,血行受阻,水津不布,聚而成痰成瘀,邪毒内蕴,郁而化热,耗气伤阴。周贤梅等[26]选择肺癌痰湿蕴肺证患者(痰湿蕴肺组) 21 例、气阴两虚证患者(气阴两虚组) 21 例及健康志愿者(健康对照组) 20 例,采集受试者呼出气冷凝液(EBC),利用气相色谱-质谱(GC-MS)技术分析 EBC 样品,测得谱图进行积分、谱库检索分析后,共得到 3 种肺癌组(包括痰湿蕴肺组及气阴两虚组)特有化合物,8 种肺癌组与对照组共有的化合物。痰湿蕴肺组能够与气阴两虚组区分,1-(苯基磺酰基)吡咯为气阴两虚组特有化合物。由此可进一步探讨“同病异治”、“异病同治”的生物学本质,为阐明中医证候及辨证论治的内涵奠定了理论基础。



## 6. 结束语

随着精准医疗(precision medicine)概念的提出,基因组学、蛋白质组学、代谢组学、信号组学等高通量分析技术,作为寻找疾病驱动分子(molecular driver)的研究手段,为实现精准的诊断治疗创造了条件,并逐渐成为研究热点[27]。但代谢组学研究自身具有复杂性,且整体上仍处于发展阶段,受到个体差异、内外源性物质扰动与数据挖掘及信息处理技术的局限[28]。所以,多学科的合作,多技术的参与,是代谢组学发展的必经之路。近年来,代谢组学研究在恶性肿瘤领域被广泛应用。中医药在抗肿瘤药物增效减毒作用、延长患者生存时间、提高生活质量方面有公认的临床效果,因中药及其复方是以多成分、多靶点、多代谢途径发挥作用,所以代谢组学系统生物学方法在中医药领域有重大前景。

## 参考文献

- [1] Nicholson, J.K., *et al.* (2002) Metabonomics: A Platform for Studying Drug Toxicity and Gene Function. *Nature Reviews Drug Discovery*, **1**, 153-161. <https://doi.org/10.1038/nrd728>
- [2] Cairns, R., Papandreou, I. and Denko, N. (2006) Overcoming Physiologic Barriers to Cancer Treatment by Molecularly Targeting the Tumor Microenvironment. *Molecular Cancer Research: MCR*, **4**, 61-70. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-06-0002>
- [3] Dang, N.H., *et al.* (2014) Targeted Cancer Therapeutics: Biosynthetic and Energetic Pathways Characterized by Metabolomics and the Interplay with Key Cancer Regulatory Factors. *Current Pharmaceutical Design*, **20**, 2637-2647. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990489>
- [4] Beger, R.D. (2013) A Review of Applications of Metabolomics in Cancer. *Metabolites*, **3**, 552-574. <https://doi.org/10.3390/metabo3030552>
- [5] Dettmer, K., Aronov, P.A. and Hammock, B.D. (2007) Mass Spectrometry-Based Metabolomics. *Mass Spectrometry Reviews*, **26**, 51-78. <https://doi.org/10.1002/mas.20108>
- [6] Kwon, H., *et al.* (2015) Cancer Metabolomics in Basic Science Perspective. *Archives of Pharmacal Research*, **38**, 372-380. <https://doi.org/10.1007/s12272-015-0552-4>
- [7] Siegel, R., *et al.* (2014) Cancer Statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **64**, 9-29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
- [8] Maeda, J., *et al.* (2010) Possibility of Multivariate Function Composed of Plasma Amino Acid Profiles as a Novel Screening Index for Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Control Study. *BMC Cancer*, **10**, 690. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-690>
- [9] Miyagi, Y., *et al.* (2011) Plasma Free Amino Acid Profiling of Five Types of Cancer Patients and Its Application for Early Detection. *PLoS One*, **6**, e24143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024143>
- [10] Shingyoji, M., *et al.* (2013) The Significance and Robustness of a Plasma Free Amino Acid (PFAA) Profile-Based Multiplex Function for Detecting Lung Cancer. *BMC Cancer*, **13**, 77. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-77>
- [11] Huang, C. and Freter, C. (2015) Lipid Metabolism, Apoptosis and Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 924-949. <https://doi.org/10.3390/ijms16010924>
- [12] Santos, C.R. and Schulze, A. (2012) Lipid Metabolism in Cancer. *FEBS Journal*, **279**, 2610-2623. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08644.x>
- [13] Migita, T., *et al.* (2008) ATP Citrate Lyase: Activation and Therapeutic Implications in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research*, **68**, 8547-8554. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1235>
- [14] Go, M.K., *et al.* (2014) Glycine Decarboxylase Is an Unusual Amino Acid Decarboxylase Involved in Tumorigenesis. *Biochemistry*, **53**, 947-956. <https://doi.org/10.1021/bi4014227>
- [15] Zhang, W.C., *et al.* (2012) Glycine Decarboxylase Activity Drives Non-Small Cell Lung Cancer Tumor-Initiating Cells and Tumorigenesis. *Cell*, **148**, 259-272. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.050>
- [16] Saddoughi, S.A., Song, P. and Ogretmen, B. (2008) Roles of Bioactive Sphingolipids in Cancer Biology and Therapeutics. *Subcellular Biochemistry*, **49**, 413-440. [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8831-5\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8831-5_16)
- [17] Cuvillier, O. (2008) Downregulating Sphingosine Kinase-1 for Cancer Therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **12**, 1009-1020. <https://doi.org/10.1517/14728222.12.8.1009>
- [18] Yu, X., *et al.* (2013) Metabonomics Study of Lung Cancer Cells Based on Liquid I Chromatography-Mass Spectrometry. *Sepu*, **31**, 691-696. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1123.2012.12039>

- [19] Ferreira, L.M. (2010) Cancer Metabolism: The Warburg Effect Today. *Experimental and Molecular Pathology*, **89**, 372-380. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2010.08.006>
- [20] Kliewer, K.L., Ke, J.Y., Tian, M., *et al.* (2015) Adipose Tissue Lipolysis and Energy Metabolism in Early Cancer Cachexia in Mice. *Cancer Biology & Therapy*, **16**, 886-897. <https://doi.org/10.4161/15384047.2014.987075>
- [21] Fearon, K.C., Glass, D.J. and Guttridge, D.C. (2012) Cancer Cachexia: Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways. *Cell Metabolism*, **16**, 153-166. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.06.011>
- [22] Csibi, A., Fendt, S.M., Li, C., *et al.* (2013) The mTORC1 Pathway Stimulates Glutamine Metabolism and Cell Proliferation by Repressing SIRT4. *Cell*, **153**, 840-854. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.023>
- [23] 贾伟, 等. 代谢组学在中医药复杂理论体系研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2006(8): 621-624.
- [24] 刘嘉湘. 中医药治疗肺癌研究思路和临床经验[J]. 世界中医药, 2007(2): 67-70.
- [25] 马俊杰, 王小龙, 刘会平. 不同证型非小细胞肺癌患者肿瘤组织代谢组学研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015(6): 659-663.
- [26] 周贤梅, 尤寅骏. 肺癌痰湿蕴肺证、气阴两虚证患者呼出气冷凝液的代谢组学研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012(7): 1214-1218.
- [27] 肖飞. 从循证医学到精准医学的思考[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2014(3): 123-128.
- [28] 魏聪, 吴以岭. 代谢组学及其在中医药现代化研究中的应用进展[J]. 疑难病杂志, 2009(11): 698-700.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)