

## 胃癌组织和血浆中氨基酸及脂类的代谢变化研究

孙敏<sup>1</sup>, 于莲珍<sup>2</sup>, 阿基业<sup>3</sup>, 王海洋<sup>2</sup>, 徐瑾<sup>2</sup>, 李柯蓓<sup>1</sup>, 邱洪清<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>苏州大学附属张家港医院消化内科, 江苏 张家港 215600; <sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院消化内科, 江苏 南京 210029;

<sup>3</sup>中国药科大学药物代谢动力学重点实验室, 代谢组学研究室, 江苏 南京 210009)

**[摘要]** 目的: 研究氨基酸和脂类在胃癌组织和血浆中的代谢变化, 揭示胃癌组织和血浆之间的代谢联系。方法: 应用基于气相色谱-飞行时间质谱(GC/TOFMS)的测定技术, 检测 20 份慢性胃炎组织、17 份胃癌组织、15 份慢性胃炎患者血浆、15 份胃癌患者血浆和 15 份胃癌术后患者血浆中的氨基酸和脂类的水平, 结合 *t* 检验分析数据。结果: 胃癌组织内氨基酸水平较慢性胃炎组织升高或相当, 尤以半胱氨酸( $P = 0.007$ )、2-氨基己二酸( $P = 0.045$ )、谷氨酰胺( $P = 0.047$ )明显; 胃癌患者血浆中的氨基酸水平低于慢性胃炎患者血浆, 尤其半胱氨酸( $P = 0.029$ )、丝氨酸( $P = 0.013$ )、甘氨酸( $P = 0.043$ )。与慢性胃炎组织相比, 胃癌组织中 3-羟基丁酸( $P = 0.003$ )、十六碳烯酸( $P = 0.030$ )、庚酸( $P = 0.047$ )明显增高, 胆固醇( $P = 0.003$ )明显降低。胃癌术后患者血浆中氨基酸和脂类的水平向慢性胃炎状态恢复。结论: 本研究揭示了胃癌组织中氨基酸和脂类代谢异常影响了血浆中的氨基酸和脂类; 基于 GC/TOFMS 的测定方法是研究胃癌代谢的合适平台。

**[关键词]** 胃癌; 气相色谱-飞行时间质谱; 氨基酸; 脂类

**[中图分类号]** R735.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)09-1251-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20130915

## The research on metabolic changes of amino acid and lipids in tissues and plasma of gastric cancer

Sun Min<sup>1</sup>, Yu Lianzhen<sup>2</sup>, A Jiye<sup>3</sup>, Wang Haiyang<sup>2</sup>, Xu Jin<sup>2</sup>, Li Kebei<sup>1</sup>, Qiu Hongqing<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, the Zhangjiagang Hospital Affiliated to Soochow University, Zhangjiagang 215600; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated of NJMU, Nanjing 210029; <sup>3</sup>Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics & Lab of Metabonomics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate metabolic changes of amino acid and lipids in tissues and plasma of gastric cancer(GC), and to reveal the metabolic link between tissues and plasma of gastric cancer. **Methods:** The levels of amino acid and lipids were measured in 20 chronic superficial gastritis (CSG) tissue samples, 17 GC tissue samples, 15 CSG plasma samples, 15 GC plasma samples and 15 postoperative GC plasma samples by means of gas chromatography-time of flight mass spectrometry (GC/TOFMS)-based technique, and *t*-test was employed to analyze data. **Results:** The levels of amino acids in GC tissue were generally elevated or equal to CSG tissue, especially cysteine( $P = 0.007$ ), and 2-amino adipic acid ( $P = 0.045$ ) and glutamine( $P = 0.047$ ), and the levels of amino acid in GC plasma were generally lower than that in CSG plasma, especially cysteine ( $P = 0.029$ ), serine ( $P = 0.013$ ) and glycine ( $P = 0.043$ ). Compared to CSG tissue, the levels of 3-hydroxybutyric acid ( $P = 0.003$ ), hexadecenoic acid ( $P = 0.030$ ) and heptanoic acid ( $P = 0.047$ ) were up-regulated, while cholesterol ( $P = 0.003$ ) was down-regulated in GC tissue. The levels of amino acid and lipids metabolites in postoperative GC plasma were restored towards CSG plasma. **Conclusion:** The study demonstrates that the abnormal metabolism of amino acid and lipids in GC tissue affects the metabolism of amino acid and lipids in plasma, and suggests GC/TOF-based techniques is a suitable tool for gastric cancer metabolism investigations.

**[Key words]** gastric cancer; gas chromatography-time of flight mass spectrometry; amino acid; lipids

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(9): 1251-1255]

气相色谱-飞行时间质谱 (gas chromatogram-time of flight mass spectrometry, GC/TOFMS) 分析技术具有高分辨率、高灵敏度、高重复性等特点, 并且拥有强大的数据库, 有可供参考的标准谱图库对结果进行定性分析, 该技术广泛应用于药理学、毒理学和代谢组学等领域。胃癌在世界范围内是第4位常见恶性肿瘤, 居癌症死因的第2位<sup>[1-2]</sup>。本研究应用基于 GC/TOFMS 的测定技术, 同时测定胃癌和慢性胃炎组织, 胃癌患者、慢性胃炎患者和胃癌术后患者血浆中的氨基酸和脂类水平, 研究胃癌状态下组织和血浆中氨基酸和脂类的代谢变化, 建立肿瘤代谢和血浆代谢之间的联系。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

本研究获南京医科大学第一附属医院伦理道德委员会批准, 遵照赫尔辛基宣言, 取得患者的知情同意。研究对象是20例慢性胃炎患者、17例胃癌患者及15例胃癌术后患者。15例慢性胃炎患者和15例胃癌患者同时提供组织标本和静脉血标本, 5例慢性胃炎患者和2例胃癌患者仅提供组织标本, 胃癌术后患者仅提供静脉血标本。所有慢性胃炎、胃癌的诊断均由病理切片明确, 20例慢性胃炎患者的病理均为慢性非萎缩性; 17例胃癌患者中, 10例为低分化腺癌, 5例为中分化腺癌, 2例为印戒细胞癌; 15例胃癌术后患者中, 10例为低分化腺癌, 3例为中分化腺癌, 2例为印戒细胞癌。研究对象行快速尿素酶实验均阳性。

排除标准: 怀孕或哺乳期妇女; 代谢性疾病, 如糖尿病、高脂血症; 肝肾功能不全; 2周内使用过特殊的药物, 如糖皮质激素、非甾体类抗炎药等; 采血前进行过放化疗。

1,2-<sup>13</sup>C<sub>2</sub> 肉寇酸 (稳定的同位素内标, Isotec, US); 甲醇 (色谱纯, Tedia 公司, 美国); MSTFA+1% TMCS (MSTFA, N-甲基-N-三甲基硅烷三氟乙酰胺; TMCS, 三甲基氯硅烷, Pierce 公司, 美国), 盐酸甲氧胺 (纯度 98%, Sigma-Aldrich 公司, 德国); 吡啶 (≥99.8% GC, Sigma-Aldrich 公司, 印度); 系列烷烃标准溶液 (C<sub>8</sub>-C<sub>40</sub>, Sigma-Aldrich 公司, 瑞士); 甲基硬脂酸 (Sigma-Aldrich 公司, 德国); 正庚烷 (色谱纯, Merck 公司, 德国); 超纯水由 Milli-Q 系统制备 (Millipore 公司, 美国)。

6980 GC 气相色谱仪 (Agilent 公司, 美国); Agilent 7683 自动进样器 (Agilent 公司, 美国); 飞行时

间质谱仪 (Pegasus III, 力可公司, 美国); DB-5 熔凝硅胶毛细管柱 (10 m×0.18 mm i.d., J&W Scientific 公司, 美国); Biofuge Stratos 离心机 (Sorvall 公司, 美国); SPD2010-230 SpeedVac 减压旋转浓缩仪 (Thermo 公司, 美国); 数显恒温水浴锅 (常州国华电器有限公司); DL-80-2B 低速台式离心机 (上海安亭科学仪器厂)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 组织和血浆的采集

慢性胃炎组织通过活检取自胃窦, 约 40 mg; 胃癌组织通过活检或手术取自胃窦和胃体部肿瘤, 约 40 mg; 所采组织立即置于液氮中, 随后保存于 -80℃ 冰箱中。胃癌术后血浆采于胃癌根治术后 4~6 周, 未进行化疗和放疗; 所采血样为清晨空腹静脉血 3 ml, EDTA 抗凝, 全血经过 4 000 r/min 离心 10 min, 取 500 μl 血浆置试管中, 于 -80℃ 冰箱中保存。

#### 1.2.2 组织代谢物提取

将 -80℃ 冷冻储存的组织于 37℃ 水浴中解冻 15 min。取 20 mg 组织, 加入 800 μl 含有稳定同位素内标肉寇酸 (2.5 μg/ml) 的萃取液 (水: 甲醇=1:4, V:V) 后研磨, 取混合液置于 eppendorf 试管中, 涡旋振荡 3 min, 然后于 4℃ 静置 1 h, 接着在 4℃、20 000 g 离心 10 min, 取 200 μl 上清液置于 GC 小瓶中, 减压挥干溶剂。向 GC 小瓶中加入 30 μl 甲氧胺吡啶溶液 (10 μg/ml), 涡旋振荡 3 min, 于 20℃ 脎化 16 h, 加入 30 μl MSTFA (含 1% TMCS 作为催化剂), 涡旋振荡 3 min, 于 20℃ 衍生化 1 h。最后加入 30 μl 外标甲基硬脂酸庚烷液 (30 μg/ml), 涡旋振荡 3 min 后即作为待测样品。

#### 1.2.3 血浆代谢物提取

将 -80℃ 冷冻储存的血浆于 37℃ 水浴中解冻 15 min。取 100 μl 血浆置于 eppendorf 试管中, 加入 400 μl 含有稳定同位素内标甲基肉寇酸 (2.5 μg/ml) 的萃取液 (水: 甲醇=1:4, V:V), 涡旋振荡 3 min, 于 4℃ 静置 1 h, 随后于 4℃、200 000 g 离心 10 min, 取 100 μl 上清液置于 GC 小瓶中, 减压挥干溶剂。加入 30 μl 甲氧胺吡啶溶液 (10 μg/ml), 涡旋振荡 3 min, 于 20℃ 脎化 16 h。后加入 30 μl MSTFA (含 1% TMCS 作为催化剂), 涡旋振荡 3 min, 于 20℃ 衍生化 1 h。最后加入外标甲基硬脂酸庚烷液 (30 μg/ml), 涡旋振荡 3 min 后即作为待测样品。

#### 1.2.4 GC/TOFMS 分析条件、数据采集和处理

GC/TOFMS 检测及数据解析依照已建立的基于气相色谱/飞行时间质谱测定技术的代谢组学研

究方法进行<sup>[3-4]</sup>。1.0  $\mu\text{l}$  待测样品以不分流模式自动进样,进样口温度 250 $^{\circ}\text{C}$ ;氦气是载气,流速 1 ml/min,吹扫时间为 60 s,吹扫流速为 20 ml/min,平衡时间为 1 min;采用程序升温模式,柱温初始值设定为 70 $^{\circ}\text{C}$ ,保持 2 min,然后以 30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  的速度从 70 $^{\circ}\text{C}$  升温至 310 $^{\circ}\text{C}$ ,保持 2 min。毛细管柱流出组分进入 Pegasus III 飞行时间质谱仪离子源 (Leco Corp 公司,美国)。传输管温度设定为 250 $^{\circ}\text{C}$ ,EI 离子源温度为 200 $^{\circ}\text{C}$ 。离子化电压和电流为 -70 eV,3.0 mA,质谱采用全扫描方式进行数据采集,扫描范围 50~800 m/z,采集速度为 20 spectra/s。有 170 s 溶剂延迟时间。检测电压为 -1 650 V。

利用 ChromaTOF2.0 软件 (Leco Corp 公司,美国)完成自动峰检测,对内标及化合物峰面积的计算。自动峰检测和质谱图去卷积法中的峰宽均设定为 2 s,信噪比 (S/N) 低于 20 的峰将被剔除。各个峰的保留指数由它们的保留时间与系列烷烃  $\text{C}_8\sim\text{C}_{40}$  的保留时间的比值计算得到,将所有检测化合物的质谱图和保留指数与标准样品及 NIST 库中的标准谱图和保留指数进行对比来进行化合物鉴定。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析,数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, $t$  检验进行统计分析, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

本研究中,共有 82 份样品进行 GC/TOFMS 分析。在所有检测样品中,共鉴定出 22 种氨基酸和 17 种脂类代谢产物(表 1)。

除丝氨酸外,胃癌组织内氨基酸水平普遍较慢性胃炎组织升高或相当,尤其是半胱氨酸 ( $P = 0.007$ )、2-氨基己二酸 ( $P = 0.045$ )、谷氨酰胺 ( $P = 0.047$ );在胃癌血浆中,氨基酸水平较慢性胃炎血浆是普遍降低的,尤其是半胱氨酸 ( $P = 0.030$ )、丝氨酸 ( $P = 0.013$ )、甘氨酸 ( $P = 0.043$ )。

与慢性胃炎组织相比,胃癌组织中 3-羟基丁酸 ( $P = 0.003$ )、十六碳烯酸 ( $P = 0.030$ )、庚酸 ( $P = 0.047$ ) 明显增高,胆固醇 ( $P = 0.003$ ) 则明显降低,同以前的研究是一致的<sup>[5]</sup>。胃癌患者血浆中庚酸 ( $P = 0.047$ )、二十二碳六烯酸 ( $P = 0.049$ ) 和三羟基丁酸 ( $P = 0.044$ ) 较慢性胃炎患者血浆中明显降低。

胃癌术后患者血浆中氨基酸和脂类代谢产物的水平向慢性胃炎状态恢复,其中丝氨酸 ( $P < 0.001$ )、N-乙酰谷氨酸 ( $P = 0.008$ )、谷氨酸 ( $P = 0.024$ )、十六

碳烯酸 ( $P = 0.035$ ) 水平较胃癌患者血浆明显升高。

## 3 讨论

本研究以慢性胃炎患者为对照,同时研究胃癌组织和血浆中氨基酸和脂类的代谢表型,建立胃癌局部代谢与血浆代谢之间的关系。研究发现,绝大多数的氨基酸和脂类代谢产物,在胃癌组织内水平升高,而在胃癌血浆中的水平则是下降的,说明肿瘤组织对氨基酸和脂类的需求/消耗增加,这是胃癌患者出现营养不良甚至恶液质的原因之一;胃癌患者切除肿瘤组织后,患者血浆中氨基酸和脂类代谢产物的水平向慢性胃炎(即相对正常状态)恢复,这说明胃癌组织局部代谢异常导致机体全身代谢紊乱。

恶性肿瘤患者机体多处于高代谢状态,体内蛋白质合成代谢增强,氨基酸是肿瘤细胞增殖过程中合成蛋白质的原料,同时一些氨基酸是肿瘤细胞的能量来源<sup>[6]</sup>。氨基酸被大量摄取、消耗,必然引起癌组织和血浆氨基酸代谢池改变。有学者将肿瘤对氨基酸的大量需求称为癌肿宿主的“氮陷阱”。与慢性胃炎组织相比,胃癌组织内相对丰富的氨基酸为胃癌细胞增殖提供了原料和能量。肿瘤细胞膜表面氨基酸载体表达增加,使肿瘤细胞从细胞外摄取氨基酸增加<sup>[7]</sup>。细胞外的氨基酸一方面来源于血流供应,导致胃癌患者血浆的氨基酸水平减低;另一方面来源于细胞外基质的分解,肿瘤组织局部的酸中毒环境潜在地调节分解细胞外基质蛋白酶的活性<sup>[8]</sup>,释放多肽和氨基酸供肿瘤细胞生成能量;同时肿瘤细胞的自噬作用能补充游离氨基酸池<sup>[9]</sup>。

胃癌患者血浆中丝氨酸和甘氨酸水平较慢性胃炎患者明显降低,这说明肿瘤组织大量摄取/利用这两种氨基酸,因为甘氨酸和丝氨酸是生糖氨基酸,可以为胃癌细胞的糖酵解提供葡萄糖,另外其在分解过程中产生的一碳单位,是胃癌细胞从头合成嘌呤和嘧啶所必需的原料;胃癌术后血浆中丝氨酸和甘氨酸较胃癌血浆中增高,尤其是丝氨酸明显增高, $P < 0.001$ ,这进一步说明胃癌细胞摄取/利用血浆中丝氨酸和甘氨酸;而这两种氨基酸在胃癌组织内呈现不同的变化趋势,丝氨酸较慢性胃炎组织降低,而甘氨酸则呈增高的趋势,这说明胃癌组织对这中氨基酸的利用存在选择性。

氧化应激与多种胃部疾病有关<sup>[10]</sup>,如慢性萎缩性胃炎、胃溃疡和胃癌。胃癌细胞在持续增殖的过程中,经历着缺血、缺氧,这会刺激肿瘤细胞产生大量活性氧,机体为维持过氧化—抗氧化之间的平

表1 组织和血浆中氨基酸和脂类的峰面积  
Table 1 Peak areas of amino acid and lipids in tissues and plasma (x̄ ± s)

化合物	峰面积(组织)			峰面积(血浆)			P值	
	慢性胃炎 (n=20)	胃癌 (n=17)	P值	慢性胃炎 (n=15)	胃癌 (n=15)	胃癌术后 (n=15)	胃炎与胃癌 比较	胃癌与胃癌 术后比较
半胱氨酸(×10 <sup>5</sup> )	47.69±21.16	83.04±44.82	0.007	22.44±6.37	17.54±5.50	20.96±3.59	0.030	0.053
2-氨基己二酸(×10 <sup>5</sup> )	2.52±0.81	3.74±2.24	0.045	3.62±4.17	2.97±4.22	2.29±0.66	0.727	0.550
丝氨酸(×10 <sup>6</sup> )	13.82±5.89	11.36±3.44	0.125	8.82±2.10	6.89±1.63	10.01±2.41	0.013	0.000
甘氨酸(×10 <sup>6</sup> )	35.22±9.50	40.50±11.60	0.136	14.37±3.56	11.09±4.00	13.84±3.56	0.043	0.056
N-乙酰谷氨酸(×10 <sup>5</sup> )	27.03±13.03	31.26±17.07	0.398	2.98±1.68	2.58±0.76	3.64±1.21	0.414	0.008
谷氨酰胺(×10 <sup>6</sup> )	4.19±1.70	5.68±2.68	0.047	11.32±4.08	9.04±3.09	10.30±3.18	0.120	0.282
焦谷氨酸(×10 <sup>6</sup> )	16.77±4.97	20.47±7.39	0.079	10.08±2.16	9.10±2.28	10.87±2.80	0.339	0.068
天门冬氨酸(×10 <sup>6</sup> )	10.79±4.03	10.41±1.93	0.709	12.63±1.07	12.64±1.21	12.78±0.88	0.978	0.707
鸟氨酸(×10 <sup>6</sup> )	4.87±1.44	7.01±4.94	0.101	7.73±1.77	6.75±1.76	6.80±1.20	0.175	0.931
谷氨酸(×10 <sup>6</sup> )	24.04±8.45	30.21±13.38	0.098	1.49±1.02	1.50±0.53	2.06±0.73	0.960	0.024
丙氨酸(×10 <sup>6</sup> )	30.10±11.42	38.17±17.67	0.117	28.94±5.55	25.81±5.80	22.61±5.04	0.150	0.118
胱氨酸(×10 <sup>5</sup> )	4.64±2.90	6.65±5.10	0.163	4.12±1.56	4.08±2.05	5.04±2.07	0.959	0.211
氨基丙二酸(×10 <sup>5</sup> )	12.67±4.15	14.10±5.42	0.369	48.17±29.59	32.91±19.35	47.09±21.91	0.150	0.071
脯氨酸(×10 <sup>6</sup> )	23.99±5.91	25.94±10.20	0.494	17.85±6.15	15.92±4.23	17.47±5.35	0.368	0.385
酪氨酸(×10 <sup>6</sup> )	19.52±5.57	19.62±10.70	0.971	5.58±0.96	5.32±1.14	5.18±1.25	0.683	0.744
必需氨基酸								
苏氨酸(×10 <sup>6</sup> )	15.97±4.97	21.83±13.32	0.102	8.06±1.95	7.55±2.74	6.58±2.07	0.690	0.286
缬氨酸(×10 <sup>6</sup> )	14.77±4.96	19.33±10.55	0.116	15.87±4.46	15.63±5.16	12.97±4.65	0.915	0.149
苯丙氨酸(×10 <sup>6</sup> )	13.05±4.68	15.20±9.27	0.394	4.00±1.21	4.00±1.02	3.79±0.66	0.912	0.503
亮氨酸(×10 <sup>6</sup> )	21.75±6.95	24.91±13.58	0.395	10.32±3.11	10.67±3.66	9.34±3.07	0.801	0.290
赖氨酸(×10 <sup>6</sup> )	33.90±6.31	37.66±17.34	0.407	3.82±4.05	2.90±2.48	3.70±3.71	0.513	0.505
蛋氨酸(×10 <sup>5</sup> )	82.75±25.57	87.87±52.91	0.719	15.38±4.32	14.85±5.36	13.47±3.70	0.820	0.418
色氨酸(×10 <sup>6</sup> )	2.54±1.03	2.59±1.71	0.906	3.69±0.91	3.16±0.93	2.80±0.76	0.135	0.253
脂类								
3-羟丁酸(×10 <sup>6</sup> )	0.19±0.14	2.88±2.72	0.003	3.90±3.57	10.21±3.69	28.44±31.21	0.104	0.060
十六碳烯酸(×10 <sup>5</sup> )	4.04±1.76	7.19±5.31	0.030	17.03±12.40	10.73±6.41	17.62±10.16	0.095	0.035
庚酸(×10 <sup>5</sup> )	17.85±4.71	20.67±3.41	0.047	31.93±7.58	38.20±8.93	37.07±10.31	0.047	0.751
胆固醇(×10 <sup>6</sup> )	25.74±10.55	15.96±7.81	0.003	78.95±13.04	71.69±13.06	79.15±12.54	0.139	0.122
花生四烯酸(×10 <sup>6</sup> )	24.72±9.28	19.21±9.29	0.080	1.66±0.29	1.58±0.31	1.60±0.30	0.518	0.852
亚油酸(×10 <sup>6</sup> )	21.91±6.73	20.55±11.32	0.667	17.52±5.81	14.02±8.90	15.51±3.55	0.213	0.554
α-亚麻酸(×10 <sup>5</sup> )	2.45±1.14	4.96±4.86	0.052	13.65±8.45	8.35±9.05	8.16±6.10	0.108	0.949
十六烷酸(×10 <sup>6</sup> )	15.23±2.69	18.51±6.37	0.061	25.18±6.24	21.80±9.11	24.92±5.21	0.247	0.260
十八碳一烯酸(×10 <sup>6</sup> )	26.80±8.41	28.58±16.24	0.687	27.62±11.12	22.34±14.15	30.13±12.31	0.266	0.119
二十二碳六烯酸(×10 <sup>5</sup> )	17.09±7.65	13.65±7.94	0.189	4.96±0.86	4.18±1.18	4.36±0.80	0.049	0.637
丙二酸(×10 <sup>5</sup> )	13.37±3.89	13.33±2.14	0.970	10.70±2.40	11.34±1.81	11.38±1.90	0.417	0.951
甘油(×10 <sup>6</sup> )	23.28±7.79	19.86±5.34	0.135	24.28±3.65	24.52±7.23	20.55±3.66	0.909	0.072
甘油酸(×10 <sup>5</sup> )	14.44±4.18	13.19±1.87	0.236	11.02±0.95	10.71±1.42	10.67±0.84	0.484	0.931
三羟基丁酸(×10 <sup>5</sup> )	8.44±3.43	10.82±5.52	0.117	24.45±9.84	17.46±8.20	22.11±9.54	0.044	0.163
3-磷酸甘油(×10 <sup>5</sup> )	63.03±39.10	52.82±29.65	0.384	7.89±2.44	7.34±2.35	8.75±3.00	0.540	0.165
己二酸(×10 <sup>5</sup> )	19.88±4.74	17.68±3.21	0.114	15.87±1.39	15.39±1.24	14.93±1.30	0.322	0.338
十六碳单甘油酯(×10 <sup>5</sup> )	4.74±1.29	6.78±4.96	0.117	3.25±0.40	3.20±0.34	3.21±0.38	0.718	0.942

代谢物的峰面积相当于0.1 L血浆或0.1 mg组织。

衡,抗氧化物类物质明显升高。半胱氨酸含有巯基,具有还原性,所以胃癌组织中半胱氨酸较慢性胃炎组织明显增高;胃癌细胞大量摄取半胱氨酸,导致胃癌患者血浆中半胱氨酸较慢性胃炎患者血浆明

显降低。

十六碳烯酸和庚酸在胃癌组织内明显增高,因为脂肪酸是肿瘤细胞生长和增殖所必需的<sup>[1]</sup>,是肿瘤细胞膜的结构成分,并且肿瘤细胞合成细胞膜的大

部分脂肪酸来源于从头合成,而不是从细胞外环境获得<sup>[12-13]</sup>。脂肪酸合成酶在多种肿瘤细胞高表达<sup>[14]</sup>,引起脂肪酸合成增加;体外实验提示,抑制脂肪酸合成酶能导致 NUGC-3 胃癌细胞株死亡<sup>[15]</sup>。

脂肪酸也是肿瘤细胞的能量来源,酮体是脂肪酸在肝脏代谢氧化时特有的中间代谢产物,肝脏产生的酮体经血液运输到肝外组织进一步分解代谢;3-羟基丁酸是酮体的一种,胃癌组织内3-羟基丁酸水平显著升高,说明胃癌细胞利用酮体增加,也说明胃癌患者动员利用脂类是增强的。

另外,实验结果提示胃癌组织中胆固醇水平较慢性胃炎组织明显下调,胆固醇通过自身与氧化固醇结合蛋白(OSBP)在细胞膜外的相互影响而起作用。当细胞胆固醇水平降低时,OSBP就会解体,使磷酸化细胞外信号调节激酶(pERK)水平升高<sup>[16]</sup>,而pERK的过度活跃与多种癌症有关;胃癌血浆中胆固醇水平较慢性胃炎血浆降低( $P = 0.139$ ),这证实了血清胆固醇水平降低,患胃癌的风险增加<sup>[17]</sup>的说法。

本研究提示了肿瘤局部氨基酸和脂类代谢异常影响了血浆的氨基酸和脂类的代谢,同时提示基于GC/TOFMS测定技术是研究胃癌组织和血浆的氨基酸和脂类代谢的合适平台。

#### [参考文献]

[1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108

[2] Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12: 354-362

[3] A J, Trygg J, Gullberg J, et al. Extraction and GC/MS analysis of the human blood plasma metabolome [J]. Anal Chem, 2005, 77(24): 8086-8094

[4] Jonsson P, Johansson AI, Gullberg J, et al. High-Throughput data analysis for detecting and identifying differences between samples in GC/MS-based metabolomic analyses [J]. Anal Chem, 2005, 77(17): 5635-5642

[5] Ahn J, Park IS, Lee KS, et al. Fatty acid patterns in gastric mucosa of stomach cancer patients [J]. Yonsei Med

J, 2001, 42(2): 220-226

[6] Argilés JM, Azcón-Bieto J. The metabolic environment of cancer[J]. Mol Cell Biochem, 1988, 81(1): 3-17

[7] Edinger AL, Thompson CB. Akt maintains cell size and survival by increasing mTOR-dependent nutrient uptake [J]. Mol Biol Cell, 2002, 13(7): 2276-2288

[8] Brahimi-Horn MC, Chiche J, Pouyssegur J. Hypoxia signalling controls metabolic demand [J]. Curr Opin Cell Biol, 2007, 19(2): 223-229

[9] Dröge W. Autophagy and aging-importance of amino acid levels[J]. Mech Ageing Dev, 2004, 125(3): 161-168

[10] Janssen YM, Van Houten B, Borm PJ, et al. Cell and tissue responses to oxidative damage [J]. Lab Invest, 1992, 69: 261-274

[11] Garber K. Energy deregulation: licensing tumors to grow [J]. Science, 2006, 312 (5777): 1158-1159

[12] Kannan R, Lyon I, Baker N. Dietary control of lipogenesis in vivo in host tissues and tumors of mice bearing Ehrlich ascites carcinoma [J]. Cancer Res, 1980, 40 (12): 4606-4611

[13] Ookhtens M, Kannan R, Lyon I, et al. Liver and adipose tissue contributions to newly formed fatty acids in an ascites tumor [J]. Am J Physiol, 1984, 247(1 Pt 2): R146-153

[14] Kuhajda FP. Fatty acid synthase and cancer: new application of an old pathway [J]. Cancer Res, 2006, 66(12): 5977-5980

[15] Dowling S, Cox J, Cenedella RJ. Inhibition of fatty acid synthase by Orlistat accelerates gastric tumor cell apoptosis in culture and increases survival rates in gastric tumor bearing mice in vivo [J]. Lipids, 2009, 44(6): 489-498

[16] Wang PY, Weng J, Anderson RG. OSBP is a cholesterol-regulated scaffolding protein in control of ERK 1/2 activation [J]. Science, 2005, 307(5714): 1472-1476

[17] Asano K, Kubo M, Yonemoto K, et al. Impact of serum total cholesterol on the incidence of gastric cancer in a population-based prospective study: the Hisayama study [J]. Int J Cancer, 2008, 122(4): 909-914

[收稿日期] 2013-02-03