DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.01.0062

·论　著·

胃癌患者血浆 24 种氨基酸代谢物水平变化

修风民[1,2]，张　凤[3]，矫健鹏[1]，张映城[1]，裴　蓓[1]，赵　婧[1]，修丽娟[1*]，岳小强[1*]
1. 第二军医大学长征医院中医科，上海 200003
2. 东莞市塘厦医院普外一科，东莞 523710
3. 第二军医大学长征医院药材科，上海 200003

[摘要]　**目的**　研究胃癌患者血浆氨基酸代谢物中是否有可作为胃癌诊断的生物标志物。**方法**　采用超高液相色谱串联质谱（UHPLC-MS/MS）法检测血浆 24 种氨基酸水平，比较胃癌患者与正常人群、胃癌患者不同分期、胃癌患者术前与术后的变化。**结果**　胃癌患者血浆中丙氨酸（Ala）、甘氨酸（Gly）、谷氨酸（Glu）等 18 种氨基酸水平均较正常对照组下降，缬氨酸（Val）、精氨酸（Arg）、丝氨酸（Ser）水平较正常对照组升高，差异均有统计学意义（P 均<0.05），对称性二甲基精氨酸（SDMA）、犬尿氨酸（Kyn）、马尿酸（HA）水平与正常对照组比较差异均无统计学意义（P 均>0.05）。Ⅲ～Ⅳ 期胃癌患者血浆中的 Arg 水平高于 Ⅰ～Ⅱ 期胃癌患者，谷氨酰胺（Gln）、Glu、甲硫氨酸（Met）、苯丙氨酸（Phe）水平低于 Ⅰ～Ⅱ 期胃癌患者，差异有统计学意义（P 均<0.05）。18 例胃癌患者术后血浆中亮氨酸（Leu）、Arg、瓜氨酸（Cit）水平分别较术前下降，Gln、赖氨酸（Lys）、Glu、Phe 水平较术前升高，差异有统计学意义（P 均<0.05）。**结论**　胃癌患者血浆氨基酸代谢物如 Gln、Arg 在胃癌早期预测中有重要意义。

[关键词]　胃癌；氨基酸；代谢物；血浆；谷氨酰胺；精氨酸
[中图分类号]　R 735.2　　**[文献标志码]**　A　　**[文章编号]**　0258-879X(2018)01-0062-06

Variation of 24 plasma amino acid metabolite levels in patients with gastric cancer

XIU Feng-min[1,2], ZHANG Feng[3], JIAO Jian-peng[1], ZHANG Ying-cheng[1], PEI Bei[1], ZHAO Jing[1], XIU Li-juan[1*], YUE Xiao-qiang[1*]
1. Department of Traditional Chinese Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
2. Department of Surgery (Ⅰ), Tangxia Hospital of Dongguan, Dongguan 523710, Guangdong, China
3. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract]　**Objective**　To study whether plasma amino acid metabolites in patients with gastric cancer can be used as biomarkers for the diagnosis of gastric cancer. **Methods**　The levels of 24 kinds of plasma amino acids were detected by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS), and were compared between patients with gastric cancer and normal controls, between patients with different stages of gastric cancer, and between gastric cancer patients before and after operation. **Results**　The levels of 18 kinds of plasma amino acids including alanine (Ala), glycine (Gly) and glutamic acid (Glu) in gastric cancer patients were significantly lower than those in the normal controls, while the levels of valine (Val), arginine (Arg) and serine (Ser) were significantly higher than those in the normal controls (all P<0.05); there were no significant differences in symmetric dimethylarginine (SDMA), kynurenine (Kyn) or hippuric acid (HA) levels between the two groups (P>0.05). The plasma level of Arg in patients with Ⅲ-Ⅳ stage of gastric cancer was significantly higher than that in the Ⅰ-Ⅱ stage, while the plasma glutamine (Gln), Glu, methionine (Met) and phenylalanine (Phe) levels were significantly lower than those in the Ⅰ-Ⅱ stage (all P<0.05). The levels of plasma leucine (Leu), Arg and citrulline (Cit) in patients after operation were significantly lower than those before operation, while the plasma Gln, lysine (Lys), Glu and Phe levels were significantly higher than those before operation (all P<0.05). **Conclusion**　Amino acids metabolites in plasma of patients with gastric cancer such as Gln and Arg play important roles in the early prediction of gastric cancer.

[收稿日期]　2017-08-05　　**[接受日期]**　2017-09-06
[基金项目]　国家自然科学基金(81603434),上海市卫生和计划生育委员会项目(ZY3-CCCX-3-3056). Supported by National Natural Science Foundation of China (81603434) and Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (ZY3-CCCX-3-3056).
[作者简介]　修风民，讲师、副主任医师. E-mail: tmxfm@163.com
*通信作者(Corresponding authors). Tel: 020-81885474, E-mail: xiaoxiu@126.com; Tel: 020-81885472, E-mail: xiaoqiangyue888@163.com

[Key words] gastric carcinoma; amino acid; metabolite; blood plasma; glutamine; arginine
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(1): 62-67]

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一，位居恶性肿瘤死亡原因的第 2 位[1]。但由于胃癌通常缺乏特异性的临床症状，很多患者确诊时已至中晚期，这导致胃癌的 5 年生存率仍不超过 30%[2]，因此早期诊断对提高胃癌的生存率有着十分重要的意义。目前，胃癌的早期诊断主要依赖胃镜检查，但胃镜检查方式尚未普及；而有关胃癌的肿瘤标志物敏感度较差，早期胃癌诊断缺乏有效的生物标志物。

代谢组学的研究方法提供了深入了解胃癌分子机制以及进行生物学诊断的机会。代谢组学通过对生物体内血、尿、组织等生物样本中的代谢物进行定量分析，寻找代谢物与生理、病理变化的对应关系，其研究对象大多是相对分子质量在 1 000 以内的小分子物质[3]。氨基酸代谢物是代谢物的重要组成之一，具有多种功能，它不仅反映人体的营养状态，还可以用于疾病的诊断、治疗、评价等[4]。近年，已有研究揭示氨基酸代谢物与肿瘤关系密切[5]。

本研究拟分析胃癌患者与正常人群及胃癌患者术前与术后血浆氨基酸代谢物水平的差异，探究胃癌血浆氨基酸代谢物中是否有可以作为胃癌诊断依据的靶向氨基酸代谢物。

1 对象和方法

1.1 *研究对象* 胃癌病例选自 2015 年 3 月至 2016 年 6 月于第二军医大学长征医院普通外科和中医科治疗的胃癌患者，共 104 例。正常人群来自长征医院健康体检中心，体检结果未见异常，共 50 例。病例纳入标准：病理检查明确诊断为胃癌；年龄 18～75 周岁；手术前未接受其他抗肿瘤治疗。排除标准：年龄不足 18 周岁或超过 75 周岁；术前接受过放射治疗、化学治疗或靶向治疗等其他抗肿瘤治疗方案。胃癌的临床分期依据美国癌症联合委员会（AJCC）第 7 版胃癌分期标准[6]。

1.2 *仪器* Agilent 6460 型三重四极杆串联质谱仪（美国 Agilent 公司）；Agilent 1290 型超高效液相色谱仪，包括 G4220A 双元泵、G1969-80230 真空脱气机、G4226A 自动进样器、G4212A 可变波长 DAD 检测器、G1316C 柱温箱（美国 Agilent 公司）；MassHunter 数据处理色谱工作站（美国 Agilent 公司）；Labnet 定时可调速旋涡混合器（美国 Labnet 公司）；Eppendorf 5418R 型台式冷冻高速离心机（德国 Eppendorf 公司）；赛多利斯 CPA225D 十万分之一电子天平 [赛多利斯科学仪器（北京）有限公司]；SK200H 型超声波清洗器（上海科导超声仪器有限公司）。

1.3 *药品与试剂* *L*-赖氨酸（Lys）、*L*-色氨酸（Trp）、*L*-苯丙氨酸（Phe）、*L*-甲硫氨酸（Met）、*L*-苏氨酸（Thr）、*L*-亮氨酸（Leu）、*L*-异亮氨酸（Ile）、*L*-缬氨酸（Val）、*L*-甘氨酸（Gly）、*L*-丙氨酸（Ala）、*L*-精氨酸（Arg）、*L*-丝氨酸（Ser）、*L*-天冬氨酸（Asp）、*L*-酪氨酸（Tyr）、*L*-胱氨酸（Cys）、*L*-组氨酸（His）和 *L*-谷氨酸（Glu）等氨基酸标准品（中国药品生物制品检定所）；*L*-马尿酸（HA）、对称性二甲基精氨酸（SDMA）、*L*-焦谷氨酸（pGlu）、氨基丙二酸（AMA）、*L*-谷氨酰胺（Gln）、*L*-犬尿氨酸（Kyn）、*L*-瓜氨酸（Cit）等氨基酸标准品（大连美仑生物技术有限公司）；内标物 *L*-甲硫氨酸-d_4（*L*-met-d_4）、*L*-丙氨酸-d_3（*L*-ala-d_3）、*L*-苯丙氨酸-d_5（*L*-phe-d_5）购自加拿大 Toronto Research Chemicals 有限公司。牛血清白蛋白（BSA，上海博光生物有限公司）；PBS（上海英骏生物技术有限公司）；七氟丁酸（HFBA，阿达玛斯试剂有限公司），甲醇和乙腈（德国 Merck 公司，质谱纯），甲酸（美国天地有限公司，色谱纯），Milli-Q 超纯净水（美国 Millipore 公司）。

1.4 *血浆氨基酸检测条件及方法* 研究对象空腹采血 1.5～2.0 mL，采集后立即离心，750×*g* 离心 5 min，取上清。采用蛋白沉淀法对血浆样品进行预处理。精密吸取 66 μL 血浆，置于 1.5 mL 离心管内，加入 198 μL 蛋白沉淀剂（乙腈含有 2% 甲酸与 400 ng/mL 内标 *L*-ala-d_3、*L*-met-d_4 和 *L*-phe-d_5），涡旋 3 min，1 100×*g* 高速离心 15 min，取上层清液 50 μL；上层清液转至进样小瓶进行超高液相色谱串联质谱（UHPLC-MS/MS）分析。自动进样器吸取进样体积 2 μL，自动进样器

温度 4 ℃。检测方法见文献[7]。

方法学验证操作参照美国食品药品监督管理局（FDA）药物分析过程及方法验证指导原则[7]完成。

1.5　统计学处理　应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析，数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验。检验水准（α）为 0.05。

2　结　果

2.1　方法学验证结果　结果显示，人体空白血浆基质不会对 24 种氨基酸的检测产生干扰。24 种氨基酸在考察的浓度范围内呈现良好的线性关系，最低定量限与标示浓度的相对误差小于±20%。日内、日间精密度分别为 0.50%～12.43% 和 1.43%～14.94%，均符合分析要求；短期稳定性、长期稳定性、进样器稳定性、3 次冻融循环稳定性分别为－14.35%～13.12%、－14.67%～14.20%、－14.63%～11.35%和－14.88%～13.51%，稳定性良好。基质效应和提取回收率分别在 80.01%～107.19%、81.01%～110.38% 范围内。同时，标准品储备溶液稳定性、累积效应、真实样本再分析分别为－14.52%～14.87%、－14.28%～14.92% 和 －17.61%～17.57%，同样也符美国 FDA 指导原则相关要求。色谱图见图 1。

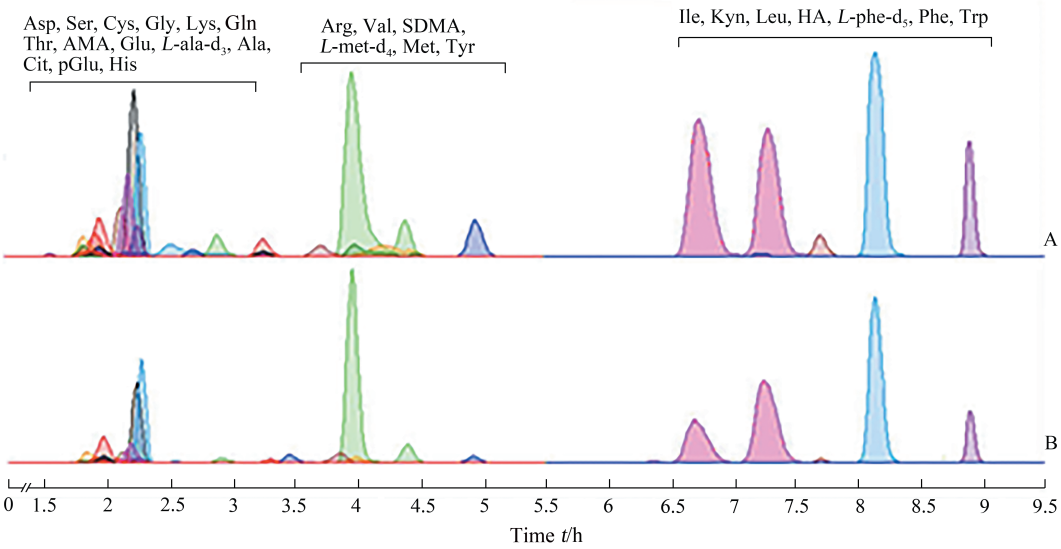

图 1　24 种氨基酸及 3 种内标的 UHPLC-MS/MS 色谱图

Fig 1　Representative UHPLC-MS/MS chromatograms of 24 kinds of amino acids and three internal standards

A: Multiple reaction monitoring (MRM) of blank plasma samples added with amino acid standards; B: MRM of human plasma. UHPLC-MS/MS: Ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry; Asp: *L*-aspartic acid; Ser: *L*-serine; Cys: *L*-cystine; Gly: *L*-glycine; Lys: *L*-lysine; Gln: *L*-glutamine; Thr: *L*-threonine; AMA: Aminomalonic acid; Glu: *L*-glutamic acid; *L*-ala-d_3: *L*-alanine-d_3; Ala: *L*-alanine; Cit: *L*-citrulline; pGlu: *L*-pyroglutamic acid; His: *L*-histidine; Arg: *L*-arginine; Val: *L*-valine; SDMA: Symmetric dimethylarginine; *L*-met-d_4: *L*-methionine-d_4; Met: *L*-methionine; Tyr: *L*-tyrosine; Ile: *L*-isoleucine; Kyn: *L*-kynurenine; Leu: *L*-leucine; HA: *L*-hippuric acid; *L*-phe-d_5: *L*-phenylalanine-d_5; Phe: *L*-phenylalanine; Trp: *L*-tryptophan

2.2　胃癌患者与正常人群血浆氨基酸代谢物水平的比较　胃癌患者 104 例，其中男 65 例、女 39 例，年龄 23～75 岁，平均（60.33±11.24）岁，中位年龄 62 岁；正常对照者 50 例，其中男 25 例、女 25 例，年龄 37～75 岁，平均（58.64±9.82）岁，中位年龄 61 岁；两组年龄比较差异无统计学意义（P>0.05）。两组血浆氨基酸水平结果如表 1 所示，SDMA、Kyn、HA 水平两组间差异无统计学意义（P>0.05），Val、Arg、Ser 水平胃癌组较正常对照组升高（P 均<0.05），其余 18 种氨基酸水平均较正常对照组下降（P 均<0.05）。

2.3　不同分期胃癌患者血浆氨基酸代谢物水平比较　Ⅰ～Ⅱ期胃癌患者 45 例，年龄 39～75 岁，中位年龄 62 岁，平均（61.04±10.47）岁，Ⅲ～Ⅳ期胃癌患者 59 例，年龄 23～75 岁，中位年龄 61 岁，平均（59.79±11.84）岁，两组年龄比较差异无统计学意义（P>0.05）。Ⅲ～Ⅳ期胃癌患者血浆中的 Arg 水平高于Ⅰ～Ⅱ期胃癌患者

（P＜0.05）；Gln、Glu、Met、Phe 水平低于Ⅰ～Ⅱ期胃癌患者（P 均＜0.05）；其余 19 种氨基酸水平两组间差异无统计学意义（P＞0.05）。详见表2。

表 1　胃癌患者与正常人群血浆氨基酸代谢物水平比较

Tab 1　Comparison of plasma amino acid metabolite levels between gastric cancer patients and NCs

ρ_B/(μg•mL^{-1})，$\bar{x}\pm s$

Metabolite	NC n＝50	Gastric cancer n＝104
pGlu	50.70±10.87	13.26±28.59*
Ala	38.96±18.43	6.61±3.95*
Gly	10.76±3.71	1.52±0.65*
Thr	8.12±3.16	1.10±0.45*
Val	5.26±1.09	11.32±2.74*
Ile	9.89±4.90	3.12±1.17*
Leu	19.49±6.64	4.81±1.68*
Gln	54.83±97.18	2.87±1.56*
Lys	34.35±23.29	2.39±1.51*
Glu	6.89±5.85	0.34±0.48*
Met	12.20±25.93	1.10±0.35*
His	2.61±0.89	0.36±0.14*
Phe	16.99±4.68	3.96±0.99*
Arg	6.67±2.00	8.30±3.48*
Cit	3.46±1.00	0.27±0.24*
Tyr	5.94±2.95	0.74±0.22*
Asp	2.71±5.23	0.48±0.27*
Ser	0.75±0.40	6.70±3.41*
AMA	10.32±31.61	0.55±0.40*
Cys	0.34±0.25	0.25±0.23*
SDMA	0.14±0.08	0.13±0.10
Kyn	0.44±0.27	0.37±0.14
HA	0.54±0.63	0.29±0.40
Trp	13.36±3.81	3.16±1.03*

NC: Normal control; pGlu: *L*-pyroglutamic acid; Ala: *L*-alanine; Gly: *L*-glycine; Thr: *L*-threonine; Val: *L*-valine; Ile: *L*-isoleucine; Leu: *L*-leucine; Gln: *L*-glutamine; Lys: *L*-lysine; Glu: *L*-glutamic acid; Met: *L*-methionine; His: *L*-histidine; Phe: *L*-phenylalanine; Arg: *L*-arginine; Cit: *L*-citrulline; Tyr: *L*-tyrosine; Asp: *L*-aspartic acid; Ser: *L*-serine; AMA: Aminomalonic acid; Cys: *L*-cystine; SDMA: Symmetric dimethylarginine; Kyn: *L*-kynurenine; HA: *L*-hippuric acid; Trp: *L*-tryptophan. *P＜0.05 vs NC group

2.4　胃癌患者术前、术后血浆氨基酸代谢物水平比较　随机抽取 18 例胃癌患者进行术前、术后血浆氨基酸代谢物水平的比较，年龄 31～70 岁，平均（59.06±10.89）岁，中位年龄 62 岁，Ⅱ期患者 5 例、Ⅲ期 13 例。结果显示，术后患者血浆 Leu、Arg、Cit水平较术前下降，Gln、Lys、Glu、Phe 水平较术前升高（P 均＜0.05），其余 17 种氨基酸水平手术前后差异无统计学意义（P＞0.05）。详见表 3。

表 2　不同分期胃癌患者血浆氨基酸代谢物水平比较

Tab 2　Comparison of plasma amino acid metabolite levels between patients with different stages of gastric cancer

ρ_B/(μg•mL^{-1})，$\bar{x}\pm s$

Metabolite	Stage Ⅰ-Ⅱ n＝45	Stage Ⅲ-Ⅳ n＝59
pGlu	10.95±6.07	12.27±9.36
Ala	6.78±4.03	6.61±3.93
Gly	1.40±0.59	1.60±0.69
Thr	1. 60±0.42	1.13±0.49
Val	10.64±2.06	10.38±2.32
Ile	3.24±1.11	3.00±1.19
Leu	4.95±1.27	4.70±1.09
Gln	3.15±1.80	2.51±1.16*
Lys	2.30±1.52	2.42±1.51
Glu	0.80±0.20	0.30±0.15*
Met	1.16±0.42	1.06±0.27*
His	0.33±0.13	0.38±0.15
Phe	4.34±1.11	3.35±1.28*
Arg	8.56±1.72	10.86±1.73*
Cit	0.25±0.16	0.30±0.30
Tyr	0.74±0.19	0.74±0.26
Asp	0.45±0.26	0.49±0.29
Ser	6.70±3.70	7.40±3.10
AMA	0.53±0.26	0.57±0.49
Cys	0.21±0.22	0.28±0.24
SDMA	0.13±0.07	0.13±0.11
Kyn	0.39±0.13	0.36±0.14
HA	0.23±0.22	0.33±0.50
Trp	3.41±1.17	2.98±0.90

pGlu: *L*-pyroglutamic acid; Ala: *L*-alanine; Gly: *L*-glycine; Thr: *L*-threonine; Val: *L*-valine; Ile: *L*-isoleucine; Leu: *L*-leucine; Gln: *L*-glutamine; Lys: *L*-lysine; Glu: *L*-glutamic acid; Met: *L*-methionine; His: *L*-histidine; Phe: *L*-phenylalanine; Arg: *L*-arginine; Cit: *L*-citrulline; Tyr: *L*-tyrosine; Asp: *L*-aspartic acid; Ser: *L*-serine; AMA: Aminomalonic acid; Cys: *L*-cystine; SDMA: Symmetric dimethylarginine; Kyn: *L*-kynurenine; HA: *L*-hippuric acid; Trp: *L*-tryptophan. *P＜0.05 vs stage Ⅰ-Ⅱ

表 3　胃癌患者术前、术后血浆氨基酸代谢物水平比较

Tab 3　Comparison of plasma amino acid metabolite levels between pre-operation and post-operation of gastric cancer patients

ρ_B/(μg•mL^{-1}), n=18, $\bar{x}\pm s$

Metabolite	Pre-operation	Post-operation
pGlu	11.26±2.50	12.29±2.73
Ala	8.49±2.34	5.75±2.49
Gly	2.10±0.38	1.58±0.58
Thr	1.26±0.46	0.97±0.35
Val	5.29±0.89	5.45±1.09
Ile	2.55±0.77	3.11±1.67
Leu	4.83±1.21	4.56±0.84*
Gln	3.26±1.37	4.71±1.60*
Lys	1.78±0.38	2.35±1.33*
Glu	0.33±0.27	0.89±1.11*
Met	1.15±0.35	1.12±0.38
His	0.39±0.11	0.35±0.12
Phe	3.84±0.45	4.79±1.18*
Arg	10.72±2.53	7.63±1.54*
Cit	0.52±0.24	0.27±0.13*
Tyr	0.89±0.18	0.81±0.16
Asp	0.58±0.19	0.62±0.22
Ser	7.17±0.57	7.64±0.38
AMA	0.63±0.21	0.56±0.15
Cys	0.59±0.24	0.39±0.34
SDMA	0.09±0.00	0.13±0.07
Kyn	0.32±0.09	0.39±0.11
HA	0.24±0.24	0.41±0.42
Trp	2.80±0.77	2.98±0.49

pGlu: *L*-pyroglutamic acid; Ala: *L*-alanine; Gly: *L*-glycine; Thr: *L*-threonine; Val: *L*-valine; Ile: *L*-isoleucine; Leu: *L*-leucine; Gln: *L*-glutamine; Lys: *L*-lysine; Glu: *L*-glutamic acid; Met: *L*-methionine; His: *L*-histidine; Phe: *L*-phenylalanine; Arg: *L*-arginine; Cit: *L*-citrulline; Tyr: *L*-tyrosine; Asp: *L*-aspartic acid; Ser: *L*-serine; AMA: Aminomalonic acid; Cys: *L*-cystine; SDMA: Symmetric dimethylarginine; Kyn: *L*-kynurenine; HA: *L*-hippuric acid; Trp: *L*-tryptophan. *P<0.05 vs pre-operation

3　讨　论

胃癌是世界范围内第 4 位常见的恶性肿瘤[8]。氨基酸作为代谢网络中重要的一类代谢物参与多种生理和病理过程，如蛋白质等多种含氮化合物的生物合成等，其浓度的变化可以反映体内生理甚至病理反应的机制，其与肿瘤之间也可能存在相关性。已有研究表明胃癌患者体内存在氨基酸代谢异常[9]。

肿瘤细胞往往呈现糖酵解增加，即瓦氏效应（Warburg effect）[10]。肿瘤细胞即使在有氧情况下也常通过糖酵解途径提供能量，而不是通过氧化磷酸化反应。肿瘤细胞的生长速度远远大于正常细胞，但糖酵解的供能效应较低，肿瘤细胞必须增加摄取葡萄糖为自身的快速增殖提供能量[11]。由于葡萄糖来源的进入三羧酸循环的乙酰辅酶 A 浓度在肿瘤细胞中明显下降，肿瘤细胞需要其他替代途径补充三羧酸循环。在哺乳动物细胞中，除了葡萄糖外，另一主要供能来源主要是 Gln，其在肿瘤生物合成过程中提供重要的能量以及氮、碳生物合成底物[12]。

本研究结果显示，胃癌患者血浆中包括 Gln 在内的多种氨基酸代谢物水平均较正常对照组下降，与 Wang 等[10]研究结果基本一致。此结果反映出肿瘤的快速增长对氨基酸需求旺盛，因此造成肿瘤组织中氨基酸含量升高，而血浆中氨基酸含量下降，这一现象又被称为“氮窃取”[13]。不同分期的胃癌患者的代谢物水平可能存在差异[14]。本实验结果还表明，Ⅲ～Ⅳ 期胃癌血浆中的 Gln、Glu、Met、Phe 水平低于 Ⅰ～Ⅱ 期胃癌患者，术后患者血浆中 Gln、Glu 水平较术前有所升高。与 Gln 等大多数氨基酸的变化趋势不同，胃癌患者中少数血浆氨基酸代谢物水平高于正常人群，如 Arg，该氨基酸还与分期有关，Ⅲ～Ⅳ 期胃癌患者血浆中的 Arg 水平高于 Ⅰ～Ⅱ 期胃癌患者；同时胃癌术后患者血浆的 Arg 水平低于术前。已有研究显示 Arg 与肿瘤的生长有着密切的关系[15]，逆转 Arg 可能成为肿瘤治疗的策略之一[16]。

本实验结果表明胃癌血浆氨基酸代谢物如 Gln、Arg 在胃癌早期预测中有重要意义。但这些差异氨基酸是否能作为胃癌早期诊断的标志物，仍需要大规模的临床研究进行验证。由于氨基酸代谢容易受多种因素影响[17-18]，在今后的研究中除分析肿瘤内环境对氨基酸代谢的影响外，还需要分析整体因素对其的影响，以便更好地了解胃癌的生物学进程。

[参 考 文 献]

[1]　HOU Q, TAN H T, LIM K H, LIM T K, KHOO A, TAN I B, et al. Identification and functional validation of caldesmon as a potential gastric cancer metastasis-associated protein[J]. J Proteome Res, 2013, 12: 980-990.

[2] AQUINO P F, FISCHER J S, NEVES-FERREIRA A G, PERALES J, DOMONT G B, ARAUJO G D, et al. Are gastric cancer resection margin proteomic profiles more similar to those from controls or tumors?[J]. J Proteome Res, 2012, 11: 5836-5842.

[3] WILLIAMS A A, SITOLE L J, MEYER D. HIV/HAART-associated oxidative stress is detectable by metabonomics[J]. Mol Biosyst, 2017, 13: 2202-2217.

[4] LIN L, HUANG Z, GAO Y, YAN X, XING J, HUANG W. LC-MS based serum metabonomic analysis for renal cell carcinoma diagnosis, staging, and biomarker discovery[J]. J Proteome Res, 2011, 10: 1396-1405.

[5] LOAYZA-PUCH F, ROOIJERS K, BUIL L C, ZIJLSTRA J, OUDE VRIELINK J F, LOPES R, et al. Tumour-specific proline vulnerability uncovered by differential ribosome codon reading[J]. Nature, 2016, 530: 490-494.

[6] WITEKIND C. The development of the TNM classification of gastric cancer[J]. Pathol Int, 2015, 65: 399-403.

[7] WANG Q, WEN Y, XIA T, XIONG X, GAO S, YOU C, et al. Quantification of 18 amino acids in human plasma: application in renal transplant patient plasma by targeted UHPLC-MS/MS[J]. Bioanalysis, 2016, 8: 1337-1351.

[8] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, ESER S, MATHERS C, REBELO M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J/OL]. Int J Cancer, 2015, 136: E359-E386. doi: 10.1002/ijc.29210.

[9] ABBASSI-GHADI N, KUMAR S, HUANG J, GOLDIN R, TAKATS Z, HANNA G B. Metabolomic profiling of oesophago-gastric cancer: a systematic review[J]. Eur J Cancer, 2013, 49: 3625-3637.

[10] WANG H, ZHANG H, DENG P, LIU C, LI D, JIE H, et al. Tissue metabolic profiling of human gastric cancer assessed by ^{1}H-NMR[J/OL]. BMC Cancer, 2016, 16: 371. doi: 10.1186/s12885-016-2356-4.

[11] LIN L L, HSIA C R, HSU C L, HUANG H C, JUAN H F. Integrating transcriptomics and proteomics to show that tanshinone ⅡA suppresses cell growth by blocking glucose metabolism in gastric cancer cells[J/OL]. BMC Genomics, 2015, 16: 41. doi: 10.1186/s12864-015-1230-0.

[12] PAN T, GAO L, WU G, SHEN G, XIE S, WEN H, et al. Elevated expression of glutaminase confers glucose utilization via glutaminolysis in prostate cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 456: 452-458.

[13] ZHANG J, BOWERS J, LIU L, WEI S, GOWDA G A, HAMMOUD Z, et al. Esophageal cancer metabolite biomarkers detected by LC-MS and NMR methods[J/OL]. PLoS One, 2012, 7: e30181. doi: 10.1371/journal.pone.0030181.

[14] JUNG J, JUNG Y, BANG E J, CHO S I, JANG Y J, KWAK J M, 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.

[15] MONDANELLI G, UGEL S, GROHMANN U, BRONTE V. The immune regulation in cancer by the amino acid metabolizing enzymes ARG and IDO[J]. Curr Opin Pharmacol, 2017, 35: 30-39.

[16] MANIG F, KUHNE K, VON NEUBECK C, SCHWARZENBOLZ U, YU Z, KESSLER B M, et al. The why and how of amino acid analytics in cancer diagnostics and therapy[J]. J Biotechnol, 2017, 242: 30-54.

[17] MIYAGI Y, HIGASHIYAMA M, GOCHI A, AKAIKE M, ISHIKAWA T, MIURA T, et al. Plasma free amino acid profiling of five types of cancer patients and its application for early detection[J/OL]. PLoS One, 2011, 6: e24143. doi: 10.1371/journal.pone.0024143.

[18] CHEN J L, TANG H Q, HU J D, FAN J, HONG J, GU J Z. Metabolomics of gastric cancer metastasis detected by gaschromatography and mass spectrometry[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 5874-5880.

[本文编辑] 尹 荼