

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00663

肿瘤相关脂类及脂类组学的研究进展

范左栩, 马小琼, 詹仁雅*

浙江大学医学院附属第一医院神经外科, 杭州 310003

[摘要] 脂类组学是一门新兴的代谢组学的分支学科,旨在系统研究生物体内所有脂类分子的特性,以及它们在蛋白质表达和基因表达调节过程中的作用。脂类参与调节生物体的众多生理过程,包括能量存储、信号转导、细胞凋亡等,随着新的分析技术的发展,特别是质谱技术的应用和发展,脂类的测定得以快速、精确和高通量地进行。大量研究表明,脂类代谢异常与肿瘤的发生发展有着密切联系,脂类组学技术的应用能揭示与肿瘤相关的脂类变化,找到其异常的代谢通路,并在肿瘤脂类生物标志物的识别、肿瘤早期诊断和抗肿瘤药物靶点的发现等方面展现出广泛的应用前景。本文就上述研究的近期进展作简要综述。

[关键词] 脂类;脂类组学;质谱分析法;肿瘤

[中图分类号] R 730 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)06-0663-05

Research progress in tumor-associated lipids and lipidomics

FAN Zuo-xu, MA Xiao-qiong, ZHAN Ren-ya*

Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang, China

[Abstract] Lipidomics, a newly emerged branch of metabolomics, is aimed to systemically study the characters of lipid molecular species in organisms and their roles in regulating protein and gene expression. Lipids play diverse biological roles in organisms, including energy storage, signal transduction and apoptosis. Owing to the rapid progression of novel analytical technique, especially the application of mass spectrometry, lipid examination can be done rapidly and accurately in a high throughput manner. Many studies have demonstrated that abnormal metabolism of lipids is closely related to the development and progression of tumors. Application of lipidomics technique can reveal the changes of tumor-associated lipid and identify the abnormal metabolic pathways. Also, lipidomics has a promising future in recognition of lipid-based tumor markers, early diagnosis of tumors and the discovery of antineoplastic drug targets. In this article, we reviewed the recent progress in the above-mentioned areas.

[Key words] lipids; lipidomics; mass spectrometry; neoplasms

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(6): 663-667]

脂类是一类难溶于水而易溶解于有机溶剂,包含许多分子成分且结构上非均一的化合物。传统的观点认为脂类只是细胞膜结构的组成部分并提供膜蛋白相互作用的平台,是生物体的能量来源。现在人们认识到脂类还具有其他重要的生物学功能,参与调节诸多生命活动过程,包括能量转换、结构支持、物质运输、细胞发育和分化以及细胞凋亡等;此外,它还是细胞重要的第一和第二信号分子,通过脂-脂作用及脂类与其他生物分子的相互作用构成复杂的脂代谢网络,参与生物体的许多生理活动^[1-4]。

脂类在人体内的分布十分广泛,且数目繁多,细胞中脂类主要分为3大类:极性脂类(包括磷脂类、鞘脂类和糖脂类)、非极性脂类(包括胆固醇、胆固醇酯和三酰甘油)以及大

量脂类代谢物。其中磷脂是生物体第一大脂类,包括甘油磷脂和鞘磷脂。糖脂分为甘油糖脂、鞘糖脂等。每一种脂类因脂酰基链上的碳原子数或不饱和键数不同,又分为多个脂类分子种。哺乳动物体内约有1 000~2 000种脂类,这些脂类存在着复杂的脂类代谢网络,如同基因组和蛋白质组一样,细胞中的脂类也被统称为脂类组(lipidome)^[5]。

2003年,国际上正式提出脂类组学(lipidomics)的概念^[6],即研究一个生物体内所有的脂类分子的特性,以及它们在蛋白质表达和基因表达调节过程中的作用。限于脂类分子结构的多样性和复杂性,以及相应分析手段的滞后,之前人们对生物体的整体脂类及其复杂的代谢网络和功能调控的研究缺乏规模性、整体性和系统性。近来,随着生物质

[收稿日期] 2011-04-10 **[接受日期]** 2011-11-29

[基金项目] 国家自然科学基金(81072061)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81072061)。

[作者简介] 范左栩, 博士生。E-mail: fanzx263@sina.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 0571-87236805, E-mail: zry1960@gmail.com

谱分析技术的发展,特别是液相色谱与软电离技术联用以及串联质谱的应用,如基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)和液相层析-电喷雾电离串联质谱(liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry, LC-ESI-MS/MS),已经可以对生物样品中各种微量脂类实现快速、高通量、高精度的分析检测,从而使得规模性、整体性的脂类分析及其代谢和功能研究得以实现,这极大地推动了脂类组学的发展。

近年来,越来越多的研究发现,脂类在诸多疾病的发生和发展中起着关键的作用,脂类的异常代谢与糖尿病、心血管疾病以及肿瘤发生发展密切相关^[7-10],生物体中脂类及其代谢的研究成为疾病发病机制和诊断治疗以及医药研发的重点。而脂类组学应用于疾病的研究极大地加强了对疾病发病机制的认识。脂类组学技术在肿瘤研究中的应用,能揭示与肿瘤相关的脂类变化,找到其异常的代谢通路,并在肿瘤脂类生物标志物的识别、肿瘤早期诊断、抗肿瘤药物靶点的发现等方面展现出广泛的应用前景。本文就上述研究的近期进展进行简要综述。

1 脂类异常代谢与肿瘤的关系

众多研究表明^[11-16],脂类代谢紊乱与机体的许多异常生理活动相关;从系统和分子水平研究肿瘤患者组织或体液中脂类的变化,有助于分析脂代谢在肿瘤发展过程中的作用及其机制,确定其中关键的脂类及相关酶,找到潜在的代谢途径异常,并为有效的诊断治疗提供重要依据。脂类结构的多样性预示了脂类的代谢异常会从多方面参与肿瘤的形成和发展。

以鞘脂类为例,近年来有大量的学者关注鞘脂类作为细胞调节分子的作用,其中大多数研究聚焦于神经酰胺(ceramide)和鞘氨醇-1-磷酸盐(sphingosine-1-phosphate, S1P)。有研究显示这两种脂类对细胞有着相反的作用:神经酰胺抑制细胞增殖,促使细胞凋亡;S1P倾向于刺激细胞增殖,增强其生存力^[17-18]。Spiegel等^[18]认为,细胞内神经酰胺水平与S1P水平决定细胞命运。这两类脂类可通过某些酶(神经酰胺酶、鞘氨醇酶、磷酸酶、神经酰胺合成酶等)的参与进行相互转化,这些酶的激活可以调节神经酰胺和S1P的浓度。S1P是由信号转导酶鞘氨醇激酶(sphingosine kinase, SphK)协助合成,SphK1在几种人类肿瘤组织中过度表达,包括乳腺癌、卵巢癌、肺癌等,提示其在多种实体肿瘤发生中起作用^[11-12]。其在化学诱导的小鼠结肠腺癌^[19]和小鼠白血病模型^[20]中过度表达也有发现。Riboni等^[13]通过对人胶质瘤中鞘脂类的分析,发现神经酰胺水平在人胶质瘤组织中较周围正常脑组织低,而且,胶质瘤中神经酰胺水平与患者生存率成正比。Ruckhäberle等^[14]通过对1296名乳腺癌患者组织中鞘脂的分析,发现S1P影响乳腺癌的一系列生物学进程,如肿瘤生长和生存、迁移和侵袭及血管生成等,且SphK1与乳腺癌的进程相关。雌激素受体阳性MCF7人乳腺癌细胞过度表达SphK1可显著促进细胞生长,增强对抗肿瘤药物的抗性^[15]。Schiffmann等^[16]利用LC-MS/MS方法分析乳腺

肿瘤中脂类含量,结果显示良性肿瘤中总神经酰胺含量是正常乳腺组织的4倍,而这一比例在恶性肿瘤中达到12倍,提示神经酰胺增高诱导细胞凋亡,可能与其抗肿瘤效应有关。此外,转录神经酰胺合酶(ceramide synthetase, CerS)mRNA的基因LASS2、LASS4和LASS6也增高;其中C16:0神经酰胺的增高提示肿瘤有转移倾向;同时还发现鞘磷脂水平与肿瘤复发风险呈正相关^[16]。

磷脂类作为细胞膜组成中最主要的一类脂类,与细胞信号转导、细胞增殖和凋亡关系紧密。Kawamori等^[21]利用“鸟枪法(shotgun)”对具有高脑神经胶质瘤发生率的VM/Dk(VM)小鼠非突触脑细胞的线粒体脂质组和C57BL/6J(B6)小鼠进行对照研究发现,相比B6小鼠,VM小鼠非突触脑细胞线粒体中的磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)和神经酰胺量显著提高,而磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)含量有所下降。两者之间的心磷脂总量没有明显变化,但心磷脂的组成却有显著的差异;与此同时,线粒体呼吸链复合物I、I/III和II/III酶活性降低,而复合物IV的活性却升高。故此认为,高脑神经胶质瘤发生率和线粒体呼吸链活性变化与线粒体脂质组成的改变密切相关。

2 脂类组学在肿瘤标志物研究中的应用

脂类代谢异常与诸多疾病相关,因此脂类及其代谢物可以作为健康或疾病状态的指征。运用脂类组学方法,可通过检测某类脂类在肿瘤发病前后的变化,发现异常脂类,这些脂类有可能成为指示肿瘤发生发展的重要的生物标志物,然后以这些脂类为指标进行检测有助于疾病的早期诊断。众多文献^[22-27]都显示,脂类组学被广泛应用于各种肿瘤(如卵巢癌、肾癌、乳腺癌、前列腺癌等)生物标志物的研究。Xu等^[22]报道溶血磷脂酸类在卵巢癌的诊断中表现出高度的敏感性和特异性,可作为早期诊断卵巢癌及术后随访的生物学指标;Liu等^[23]通过LC-ESI-MS/MS和MALDI-TIMS方法对12名卵巢癌患者及正常人的卵巢组织中的鞘脂及其代谢物进行分析,发现硫苷脂(sulfatides, ST)在卵巢癌组织中含量显著升高,认为其可作为一种重要的卵巢癌的肿瘤标志物,也可以用作早期诊断(如穿刺活检检测硫苷脂含量)的指标。同时ST也会影响免疫系统,促进卵巢肿瘤的侵袭和转移^[24]。Yin等^[28]发现肿瘤在缺氧环境下诱导的多基因转录可导致神经节苷脂类(gangliosides)的大量合成,被认为是良好的肿瘤标志物,且可以作为肿瘤治疗的靶点。

诸多肿瘤组织中甘油磷脂类(glycerophospholipids, GPs)的组成和含量都会发生改变,其中磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)的增加在许多变异细胞中都有发现,表明细胞内PI的水平可以作为其恶性转化的生物化学标志物^[25,27,29]。Dill等^[24]用DESI-MS方法分析肾细胞癌中的脂类含量,发现在肿瘤组织中,PI、磷脂酰丝氨酸的含量均有升高。结果显示,与单个的生物标志分子相比,用DESI-MS成像数据提供的GPs类在肿瘤组织的分布和构成能为疾病诊断提供更好的敏感度和特异性。Eberlin等^[26]同样通过DESI-MS成像的方法,比较68例前列腺癌患者肿瘤与正常组织

中胆固醇硫酸盐(cholesterol sulfate,CS)的含量,发现CS在几乎所有肿瘤组织中都有高表达,包括癌前病变;而在正常组织中未发现CS,表明CS可以作为人前列腺癌潜在的肿瘤标志物。而最近Min等^[27]利用“鸟枪法”对前列腺癌患者尿液中的磷脂进行定性和定量分析,通过比较癌症患者和健康对照尿液中70种磷脂检测的结果,发现1种PC,1种PE,6种PSs和2种PIs的含量有显著差别,其作为前列腺癌的潜在诊断标志物也存在一定的研究价值。de Castro等^[30-31]运用脂类组学的方法,以50名非小细胞肺癌(NSCLC)患者作为研究对象,分析其红细胞和血小板中的总脂构成和分布,来寻找可能的脂肪酸作为生物标志物,结果显示NSCLC患者较正常人血小板中亚油酸含量明显降低,而肺癌和对照组中红细胞和血小板中的胆固醇及磷脂含量无显著差异,表明血小板中亚油酸可以作为NSCLC的一种肿瘤标志物;而且其含量降低只在NSCLC中可检测到,而在良性炎症性疾病如哮喘中并无发现。

3 脂类组学在肿瘤诊断中的应用

进行肿瘤诊断的关键是发现肿瘤相关的指标。脂类组学所提供的方法能够监测肿瘤患者与非肿瘤患者之间脂类的变化,从而发现有显著差异的脂类化合物,作为肿瘤早期诊断的指标。Gadomska等^[32]以64例卵巢癌患者、27例良性卵巢肿瘤患者和44例健康的女性为研究对象,定量检测其血清中各种胆固醇及脂蛋白的含量变化。结果发现,以载脂蛋白A I(apoprotein A I, apoA I)和游离胆固醇(free cholesterol, FC)为诊断指标排除卵巢癌的准确率为95.5%,综合apoA I、FC、高密度脂蛋白游离胆固醇(high density lipoprotein free cholesterol, HDLFC)、高密度脂蛋白总胆固醇(high density lipoprotein total cholesterol, HDLTC)、载脂蛋白B(apoprotein B, apoB)及高密度脂蛋白-3(high density lipoprotein-3, HDL-3)片段诊断卵巢癌的准确率达97%。Ritchie等^[33]通过对222例来自不同国家(北美和日本)的结肠癌患者血液中的脂类代谢进行分析,发现结构为28~36碳且包含羟基化物的多不饱和和链脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)含量在所有的结肠癌患者中都降低;这些脂类在血液中的含量很易测量,具有高度敏感性,且没有人种和地区差异,因而可以作为结肠癌早期检查和筛查的工具。Min等^[34-35]运用nLC-ESI-MS/MS方法对乳腺癌患者尿液和血液中磷脂类进行定量分析,发现患者尿液中磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺水平相比正常人分别增高(144±9)%和(171±11)%,磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸、磷脂酸含量也有不同程度的升高,术后各类脂类含量明显下降;此外乳腺癌患者血清中PC含量也有增高,Hammad等^[36]研究也得出了上述结果;Min等认为出现该结果可能是癌症组织磷脂的代谢速度较正常组织快,因此检测尿液及血液中磷脂的含量有助于乳腺癌的早期诊断。胰腺癌因其很难早期诊断而导致病死率极高,近期有学者用脂类组学的分析方法发现花生四烯酸、溶血磷脂酰胆碱、PC(34:2)、PE(26:0)在胰腺癌早期患者血浆中的浓度升高^[37],因胰腺癌细胞增殖需要脂类的代谢参与,故检测血浆中该类脂类含量对胰腺癌早期诊

断可能有所帮助。脂类组学能有效测定机体病变时具有生物标志作用的脂类的动态变化,这在疾病早期诊断及病程监测方面有着重要作用。

4 脂类组学在抗肿瘤药物靶点研究中的应用

当前研究者以脂类代谢物及其代谢途径为研究对象找寻新的药物靶点,并成功研发了多种有效药物。脂类组学为研究机体肿瘤状态下脂-脂作用及脂-蛋白质作用提供了平台,通过比较肿瘤和正常组织细胞中脂类及相关酶的变化,找到潜在的药物治疗靶点。鞘脂类代谢机制改变对肿瘤生理学和治理有着重要影响,特别是神经酰胺和S1P的含量改变对肿瘤治疗具有一定意义。神经酰胺代谢酶促进肿瘤血管生成,影响肿瘤治理的效果,用神经酰胺类似物B13,抑制神经酰胺合成酶的活性,能导致人工培养的结肠癌细胞死亡,在活体内阻止肿瘤转移^[38]。S1P抗体近来应用于多种肿瘤的治疗,发现能有效阻止肿瘤生长、侵袭和血管生成^[39],故增强神经酰胺的积累或阻止S1P的生成是目前肿瘤治理的一个方向。塞来考昔可以增加大鼠乳腺癌细胞的神经酰胺水平,后者通过线粒体外膜神经酰胺通道的形成,诱导线粒体释放凋亡前体蛋白,调节细胞的凋亡^[40]。

许多癌症患者细胞中溶血磷脂类及促进溶血磷脂类产生的酶都有升高^[41-42]。溶血磷脂酰基转移酶异构体的特异抑制剂是治疗多发性骨髓瘤的一类新药,它可激活半胱天冬酶,介导细胞死亡^[43]。某些神经节苷脂类能导致细胞生长抑制和细胞凋亡,如神经节苷脂GGM3处理过的高级别多形性成胶质细胞瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤等原代培养细胞增殖受抑制^[44];Noll等^[45]发现,在裸鼠颅内植入中枢神经系统肿瘤细胞后,颅内注射神经节苷脂GGM3能使小鼠获得更长的无症状生存期。因此神经节苷脂类被认为是一类潜力巨大的抗肿瘤药物靶点,目前已经用于制作抗肿瘤疫苗^[46]。一些以神经节苷脂为基础的疫苗,特别是用于对抗黑色素瘤、小细胞肺癌、乳腺癌等常见肿瘤,已经处于临床试验阶段。Labrada等^[47]报道NgGGM3/VSSP神经节苷脂类疫苗已经完成临床3期试验,并应用于癌症患者身上,显示具有一定的抗肿瘤效果,进一步表明神经节苷脂类作为肿瘤免疫治疗靶点具有广泛的应用前景。

5 脂类、蛋白和基因组学结合在肿瘤研究中的应用

脂类组学能与基因组学及蛋白质组学联合应用,使得各种肿瘤机制和治理方法的研究更深入。对于脂类代谢途径中的调节酶目前多用蛋白质组学进行研究,而编码各种酶的基因则要涉及基因组学的分析方法。例如,已有大量研究^[26-27,48-49]证实脂类代谢在前列腺癌的发病进程中发挥作用,Tamura等^[48]通过对前列腺癌细胞的全基因组基因表达分析,鉴定出一种脂类合成基因,即ELOVL7,其编码一种长链脂肪酸延长酶,在前列腺癌细胞中过度表达。敲除ELOVL7导致癌细胞生长能力大幅度减弱,而高脂肪饮食在体内促进ELOVL7表达的前列腺癌的生长。体外脂质分析表明ELOVL7主要促进饱和和超长链脂肪酸(SVLFA)的合成和延伸,ELOVL7酶和SVLFA代谢通路可能成为前列腺癌

治疗或预防的一个有意义的分子靶点。Hilvo等^[49]对267例乳腺标本用LC/MS的方法进行检测,发现肿瘤组织中某些PC含量比正常组织高,免疫组化分析显示一些调节脂类代谢的基因在乳腺癌组织中显著高表达,并且支持脂类组学的结果。沉默某些脂类代谢调节基因,如ACACA、ELOVL1、FASN和INSIG1等能改变肿瘤相关脂类的构成,增强肿瘤细胞的活性。这种联合使用脂类组学和蛋白、基因组学的方法在寻找新的脂类或蛋白标志物上非常有用,而且在临床上使用也可以帮助发现更多的药物作用靶点。

6 问题与展望

总之,很多肿瘤的发生发展与脂类代谢有着密切联系,脂类组学方法分析肿瘤脂类无论对肿瘤的早期诊断、新的肿瘤标志物的发现,还是新的肿瘤治疗策略,如针对性的靶向基因、靶向蛋白治疗等方面都发挥着越来越重要的作用。但由于脂类组学起步晚,目前仍处于早期发展阶段,与其他组学相比,缺乏相应的数据库;其次脂类种类繁多,相互作用复杂,现有的脂类组学分析技术均不能同时将生物样本中的脂类完全检测,故目前脂类研究仍然缺乏系统的实验,数据分析也缺乏综合性。但各种机体、组织、体液、细胞以及亚细胞器等脂类及其代谢物的规模性分析,以及相应脂类功能与代谢调控研究,正在不断促进脂类代谢途径及网络的研究。这些前沿性的探索,将为阐明肿瘤相关脂类代谢调控的生理或病理机制,揭示肿瘤相关调控位点及其对应的关键基因、蛋白质/酶,挖掘新的抗癌药靶系统,以及相关肿瘤的预防、诊治及新药研发等提供重要依据。同时,综合运用基因组学、蛋白质组学和脂类组学方法进行研究也是阐明肿瘤发病机制的重要手段。可以断定,随着脂类组学的不断发展,脂类组学数据库将不断更新,人们对脂类的结构及作用机制的认识也将逐步加深,从脂代谢水平诊断肿瘤和监测肿瘤进展的准确率将进一步提高,并有望通过调控机体内脂代谢网络来达到治疗肿瘤的目的。

7 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- Wenk M R, De Camilli P. Protein-lipid interactions and phosphoinositide metabolism in membrane traffic: insights from vesicle recycling in nerve terminals[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 8262-8269.
- Meyer zu Heringdorf D, Jakobs K H. Lysophospholipid receptors: signalling, pharmacology and regulation by lysophospholipid metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1768: 923-940.
- Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology[J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 115: 84-105.
- Cuvillier O. Sphingosine in apoptosis signaling[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1585: 153-162.
- Wenk M R. The emerging field of lipidomics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4: 594-610.
- Han X, Gross R W. Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry: a bridge to lipidomics[J]. *J Lipid Res*, 2003, 44: 1071-1079.
- Morales A, Lee H, Goñi F M, Kolesnick R, Fernandez-Checa J C. Sphingolipids and cell death[J]. *Apoptosis*, 2007, 12: 923-939.
- van Meer G. Cellular lipidomics[J]. *EMBO J*, 2005, 24: 3159-3165.
- Ryan S D, Harris C S, Carswell C L, Baenziger J E, Bennett S A. Heterogeneity in the sn-1 carbon chain of platelet-activating factor glycerophospholipids determines pro- or anti-apoptotic signaling in primary neurons[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49: 2250-2258.
- Farooqui A A, Horrocks L A, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat [J]. *J Neurochem*, 2007, 101: 577-599.
- Johnson K R, Johnson K Y, Crellin H G, Ogretmen B, Boylan A M, Harley R A, et al. Immunohistochemical distribution of sphingosine kinase 1 in normal and tumor lung tissue[J]. *J Histochem Cytochem*, 2005, 53: 1159-1166.
- French K J, Schrecengost R S, Lee B D, Zhuang Y, Smith S N, Eberly J L, et al. Discovery and evaluation of inhibitors of human sphingosine kinase[J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 5962-5969.
- Riboni L, Campanella R, Bassi R, Villani R, Gaini S M, Martignelli-Boneschi F, et al. Ceramide levels are inversely associated with malignant progression of human glial tumors[J]. *Glia*, 2002, 39: 105-113.
- Ruckhäberle E, Rody A, Engels K, Gaetje R, von Minckwitz G, Schiffmann S, et al. Microarray analysis of altered sphingolipid metabolism reveals prognostic significance of sphingosine kinase 1 in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112: 41-52.
- Takabe K, Kim R H, Allegood J C, Mitra P, Ramachandran S, Nagahashi M, et al. Estradiol induces export of sphingosine 1-phosphate from breast cancer cells via ABC1 and ABC2[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 10477-10486.
- Schiffmann S, Sandner J, Birod K, Wobst I, Angioni C, Ruckhäberle E, et al. Ceramide synthases and ceramide levels are increased in breast cancer tissue[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30: 745-752.
- Cuvillier O, Pirianov G, Kleuser B, Vanek P G, Coso O A, Gutkind S, et al. Suppression of ceramide-mediated programmed cell death by sphingosine-1-phosphate [J]. *Nature*, 1996, 381: 800-803.
- Maceyka M, Payne S G, Milstien S, Spiegel S. Sphingosine kinase, sphingosine-1-phosphate, and apoptosis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1585: 193-201.
- Kawamori T, Osta W, Johnson K R, Pettus B J, Bielawski J, Tanaka T, et al. Sphingosine kinase 1 is up-regulated in colon carcinogenesis[J]. *FASEB J*, 2006, 20: 386-388.
- Le Scolan E, Pechejetski D, Banno Y, Denis N, Mayeux P, Vainchenker W, et al. Overexpression of sphingosine kinase 1 is an oncogenic event in erythroleukemic progression[J]. *Blood*, 2005, 106: 1808-1816.
- Kiebish M A, Han X, Cheng H, Chuang J H, Seyfried T N. Brain mitochondrial lipid abnormalities in mice susceptible to spontaneous gliomas[J]. *Lipids*, 2008, 43: 951-959.
- Xu Y, Shen Z, Wiper D W, Wu M, Morton R E, Elson P, et al. Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynecologic cancers[J]. *JAMA*, 1998, 280: 719-723.

- [23] Liu Y, Chen Y, Momin A, Shaner R, Wang E, Bowen N J, et al. Elevation of sulfatides in ovarian cancer: an integrated transcriptomic and lipidomic analysis including tissue-imaging mass spectrometry[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 186.
- [24] Robinson-Smith T M, Isaacssohn I, Mercer C A, Zhou M, Van Rooijen N, Husseinzadeh N, et al. Macrophages mediate inflammation-enhanced metastasis of ovarian tumors in mice[J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 5708-5716.
- [25] Dill A L, Eberlin L S, Zheng C, Costa A B, Ifa D R, Cheng L, et al. Multivariate statistical differentiation of renal cell carcinomas based on lipidomic analysis by ambient ionization imaging mass spectrometry[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 398: 2969-2978.
- [26] Eberlin L S, Dill A L, Costa A B, Ifa D R, Cheng L, Masterson T, et al. Cholesterol sulfate imaging in human prostate cancer tissue by desorption electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2010, 82: 3430-3434.
- [27] Min H K, Lim S, Chung B C, Moon M H. Shotgun lipidomics for candidate biomarkers of urinary phospholipids in prostate cancer[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 399: 823-830.
- [28] Yin J, Miyazaki K, Shaner R L, Merrill A H Jr, Kannagi R. Altered sphingolipid metabolism induced by tumor hypoxia - new vistas in glycolipid tumor markers[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584: 1872-1878.
- [29] Shimma S, Sugiura Y, Hayasaka T, Hoshikawa Y, Noda T, Setou M. MALDI-based imaging mass spectrometry revealed abnormal distribution of phospholipids in colon cancer liver metastasis[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 855: 98-103.
- [30] de Castro J, Rodríguez M C, Martínez-Zorzano V S, Hernández-Hernández A, Llanillo M, Sánchez-Yagüe J. Erythrocyte and platelet phospholipid fatty acids as markers of advanced non-small cell lung cancer: comparison with serum levels of sialic acid, TPS and Cyfra 21-1[J]. *Cancer Invest*, 2008, 26: 407-418.
- [31] de Castro J, Rodríguez M C, Martínez-Zorzano V S, Llanillo M, Sánchez-Yagüe J. Platelet linoleic acid is a potential biomarker of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2009, 87: 226-233.
- [32] Gadowska H, Grzechocińska B, Janecki J, Nowicka G, Powolny M, Marianowski L. Serum lipids concentration in women with benign and malignant ovarian tumours[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 120: 87-90.
- [33] Ritchie S A, Ahiahonu P W, Jayasinghe D, Heath D, Liu J, Lu Y, et al. Reduced levels of hydroxylated, polyunsaturated ultra long-chain fatty acids in the serum of colorectal cancer patients: implications for early screening and detection[J]. *BMC Med*, 2010, 8: 13.
- [34] Kim H, Min H K, Kong G, Moon M H. Quantitative analysis of phosphatidylcholines and phosphatidylethanolamines in urine of patients with breast cancer by nanoflow liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2009, 393: 1649-1656.
- [35] Min H K, Kong G, Moon M H. Quantitative analysis of urinary phospholipids found in patients with breast cancer by nanoflow liquid chromatography-tandem mass spectrometry: II. Negative ion mode analysis of four phospholipid classes[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 396: 1273-1280.
- [36] Hammad L A, Wu G, Saleh M M, Klouckova I, Dobrolecki L E, Hickey R J, et al. Elevated levels of hydroxylated phosphocholine lipids in the blood serum of breast cancer patients[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, 23: 863-876.
- [37] Urayama S, Zou W, Brooks K, Tolstikov V. Comprehensive mass spectrometry based metabolic profiling of blood plasma reveals potent discriminatory classifiers of pancreatic cancer[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2010, 24: 613-620.
- [38] Selzner M, Bielawska A, Morse M A, Rüdiger H A, Sindram D, Hannun Y A, et al. Induction of apoptotic cell death and prevention of tumor growth by ceramide analogues in metastatic human colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 1233-1240.
- [39] Visentin B, Vekich J A, Sibbald B J, Cavalli A L, Moreno K M, Matteo R G, et al. Validation of an anti-sphingosine-1-phosphate antibody as a potential therapeutic in reducing growth, invasion, and angiogenesis in multiple tumor lineages[J]. *Cancer Cell*, 2006, 9: 225-238.
- [40] Harris R E, Alshafie G A, Abou-Issa H, Seibert K. Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor[J]. *Cancer Res*, 2000, 60: 2101-2103.
- [41] Estella-Hermoso de Mendoza A, Campanero M A, Mollinedo F, Blanco-Prieto M J. Comparative study of a HPLC-MS assay versus an UHPLC-MS/MS for anti-tumoral alkyl lysophospholipid edelfosine determination in both biological samples and in lipid nanoparticulate systems[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2009, 877: 4035-4041.
- [42] Murph M, Tanaka T, Pang J, Felix E, Liu S, Trost R, et al. Liquid chromatography mass spectrometry for quantifying plasma lysophospholipids: potential biomarkers for cancer diagnosis[J]. *Methods Enzymol*, 2007, 433: 1-25.
- [43] Hideshima T, Chauhan D, Hayashi T, Podar K, Akiyama M, Mitsiades C, et al. Antitumor activity of lysophosphatidic acid acyltransferase-beta inhibitors, a novel class of agents, in multiple myeloma[J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 8428-8436.
- [44] Vukelić Z, Kalanj-Bognar S, Froesch M, Bîndila L, Radić B, Alen M, et al. Human gliosarcoma-associated ganglioside composition is complex and distinctive as evidenced by high-performance mass spectrometric determination and structural characterization[J]. *Glycobiology*, 2007, 17: 504-515.
- [45] Noll E N, Lin J, Nakatsuji Y, Miller R H, Black P M. GM3 as a novel growth regulator for human gliomas[J]. *Exp Neurol*, 2001, 168: 300-309.
- [46] Fernández L E, Alonso D F, Gomez D E, Vázquez A M. Ganglioside-based vaccines and anti-idiotypic antibodies for active immunotherapy against cancer[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2003, 2: 817-823.
- [47] Labrada M, Clavell M, Bebelagua Y, León J, Alonso D F, Gabri M R, et al. Direct validation of NGcGM3 ganglioside as a new target for cancer immunotherapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10: 153-162.
- [48] Tamura K, Makino A, Hullin-Matsuda F, Kobayashi T, Furihata M, Chung S, et al. Novel lipogenic enzyme ELOVL7 is involved in prostate cancer growth through saturated long-chain fatty acid metabolism[J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 8133-8140.
- [49] Hilvo M, Denkert C, Lehtinen L, Müller B, Brockmüller S, Seppänen-Laakso T, et al. Novel theranostic opportunities offered by characterization of altered membrane lipid metabolism in breast cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2011, 71: 3236-3245.