

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220286

• 专题报道 •

## 基于代谢组学的结直肠癌卡培他滨化疗肝毒性预测模型的建立

林泽帅<sup>1,2</sup>, 陈佳妮<sup>3</sup>, 姚厚山<sup>2</sup>, 李明明<sup>3</sup>, 姚佳<sup>1\*</sup>

1. 山西医科大学生物化学与分子生物学教研室, 太原 030001

2. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院肛肠外科, 上海 200003

3. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院药剂科, 上海 200003

**[摘要]** **目的** 基于结直肠癌(CRC)患者化疗前血浆中的内源性代谢物, 寻找潜在卡培他滨肝毒性易感标志物, 建立预测模型。**方法** 收集50例接受卡培他滨化疗的CRC患者化疗前血浆样本及化疗肝毒性不良反应随访记录。采用超高效液相色谱结合四极杆飞行时间质谱(UHPLC-Q-TOF-MS)法进行非靶向代谢组学分析。基于生物信息学分析, 采用差异分析、相关性分析、随机森林方法筛选肝毒性相关的内源性代谢物。将所有样本按照7:3比例随机分成训练集和测试集, 基于训练集数据建立预测卡培他滨化疗肝毒性的多因素logistic回归模型, 通过ROC曲线分析评价模型在训练集、测试集及整个数据集中的预测效果。**结果** CRC患者化疗前血浆中肝毒性相关内源性代谢物主要集中在脂质内源性代谢物, 经筛选发现鞘氨醇-1-磷酸、神经酰胺、半乳糖、花生四烯酸、酪氨酸、胆绿素、肉豆蔻酸、磷脂酰胆碱(35:1)、磷脂酰乙醇胺(36:1)、棕榈酸等可能是潜在的重要肝毒性易感标志物。基于以上标志物建立的卡培他滨化疗肝毒性预测模型在训练集、测试集、整个数据集中的AUC分别为0.946(95%CI 0.842~1.000)、0.920(95%CI 0.720~1.000)、0.912(95%CI 0.810~0.982)。**结论** 利用CRC患者化疗前血浆中的内源性代谢物可以有效预测卡培他滨化疗肝毒性不良反应, 这些肝毒性标志物指示易感患者具有脂质代谢紊乱相关的特征。

**[关键词]** 结直肠肿瘤; 卡培他滨; 肝毒性; 预测模型; 代谢组学; 生物学标志物

**[引用本文]** 林泽帅, 陈佳妮, 姚厚山, 等. 基于代谢组学的结直肠癌卡培他滨化疗肝毒性预测模型的建立[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(1): 40-47. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220286.

### Establishment of a prediction model for capecitabine chemotherapy-related hepatotoxicity in colorectal cancer patients based on metabolomics

LIN Zeshuai<sup>1,2</sup>, CHEN Jiani<sup>3</sup>, YAO Houshan<sup>2</sup>, LI Mingming<sup>3</sup>, YAO Jia<sup>1\*</sup>

1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

2. Department of Colorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

3. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

**[Abstract]** **Objective** To identify potential biomarkers and establish a prediction model for chemotherapy-related hepatotoxicity susceptibility based on plasma endogenous metabolites of colorectal cancer (CRC) patients before chemotherapy. **Methods** The plasma samples of 50 CRC patients before capecitabine chemotherapy and the records of their chemotherapy-related hepatotoxicity during the follow-up were collected. An ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-Q-TOF-MS) was used to perform untargeted metabolomic analysis. Based on bioinformatics analysis, differential analysis, correlation analysis, and random forest were used to screen for hepatotoxicity-related plasma endogenous metabolites. All samples were randomly assigned (7:3) to training set or test set. A multivariate logistic regression model was established to predict the hepatotoxicity of capecitabine chemotherapy based on the training set data. The prediction effects of the model in the training, test and entire sets were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The endogenous metabolites related to hepatotoxicity in the plasma

[收稿日期] 2022-04-08

[接受日期] 2022-05-23

[作者简介] 林泽帅, 硕士生. E-mail: 941289835@qq.com

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 0351-8368114, E-mail: yaojia2006@163.com

of CRC patients before chemotherapy were mainly lipid endogenous metabolites. A series of potentially important predictive biomarkers for hepatotoxicity susceptibility were identified, including sphingamine-1-phosphate, ceramide, galactose, arachidonic acid, tyrosine, biliverdin, myristic acid, phosphatidylcholine (35 : 1), phosphatidylethanolamine (36 : 1), and hexadecanoic acid. The area under curve values of the prediction model based on the above biomarkers in the training, test and entire sets were 0.946 (95% confidence interval [CI] 0.842-1.000), 0.920 (95% CI 0.720-1.000), and 0.912 (95% CI 0.810-0.982), respectively. **Conclusion** The endogenous metabolites in the plasma of CRC patients before chemotherapy can effectively predict the hepatotoxicity of capecitabine chemotherapy. These hepatotoxicity biomarkers indicate that susceptible patients have characteristics related to lipid metabolism disorders.

[ **Key words** ] colorectal neoplasms; capecitabine; hepatotoxicity; prediction model; metabolomics; biomarkers

[ **Citation** ] LIN Z, CHEN J, YAO H, et al. Establishment of a prediction model for capecitabine chemotherapy-related hepatotoxicity in colorectal cancer patients based on metabolomics[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(1): 40-47. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220286.

卡培他滨是治疗结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 的一线化疗药物, 能显著提高 CRC 的总生存率<sup>[1]</sup>。但是, 由于卡培他滨具有广谱细胞毒性, 可导致肝毒性不良反应的发生, 其临床表现为乏力、恶心、厌食等, 严重者可出现肝硬化、肝纤维化、凝血障碍和肝性脑病等症状<sup>[2-3]</sup>。化疗所致肝毒性的发生不仅会影响 CRC 患者的生活质量, 还会降低患者的用药依从性, 从而限制患者从化疗中获益。

为了预防卡培他滨化疗过程中出现的肝毒性, 临床上亟需可靠有效的生物标志物, 以帮助早期识别出肝毒性易感患者, 进而针对易感人群制定个体化的精准化疗方案。代谢组学是一种直接与临床表型相关的组学技术。相较于基因组学与表观遗传组学, 代谢组学能够提供更准确的易感标志物, 已作为一种全新的、整体的技术手段广泛应用于临床和生物医学研究<sup>[4]</sup>。已发现的肝毒性代谢标志物主要来自患者用药后的研究<sup>[5]</sup>, 无法直接体现出肝毒性风险患者的易感因素。本研究采用生物信息学方法, 通过分析 CRC 患者接受卡培他滨化疗前的血液代谢物, 筛选肝毒性相关的内源性标志物, 建立卡培他滨肝毒性的预测模型。

## 1 材料和方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 6 月至 2018 年 12 月在海军军医大学 (第二军医大学) 第二附属医院行 CRC 根治术的患者作为研究对象。纳入标准: (1) 年龄  $\geq 18$  岁; (2) 经活检病理诊断为 CRC; (3) 接受以卡培他滨为基础的术后辅助化疗。排除标准: 术前使用任何抗肿瘤药物的患者。

共 63 例患者入组, 其中具有完整随访记录及获得血浆样本的 50 例患者纳入最终分析。

本研究经海军军医大学 (第二军医大学) 第二附属医院伦理委员会批准 (2016SL007), 并在美国临床试验信息网站 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) 注册 (NCT03030508)。

1.2 样本采集及肝毒性判断 在患者术前 1~2 d 采集样本, 采集样本之前获得患者书面知情同意。将 5 mL 血液样本置于 EDTA 抗凝管, 离心 (4 °C, 2 000  $\times$  g, 15 min) 后收集血浆并分装于冻存管 (400  $\mu$ L/支), 保存于 -80 °C 冰箱待测。

在患者术后化疗开始后随访。由临床医师根据常见不良反应事件评价标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 4.0 版, 通过每次化疗后的血液丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 的含量变化, 判定该化疗周期是否发生了肝毒性及其严重程度 (分为 0~4 级)<sup>[6]</sup>。在整个疗程结束后 (3~8 个化疗周期), 取所有肝毒性记录的最大值作为最终的不良反应指标。

1.3 非靶向代谢组学检测 采用超高效液相色谱结合四极杆飞行时间质谱 (ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry, UHPLC-Q-TOF-MS) 法进行非靶向代谢组学分析。检测试剂: 乙腈 (质谱级, 德国 Merck 公司), 甲酸 (色谱级, 德国 Tedia 公司)、异丙醇 [色谱级, 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司], 甲酸胺 (分析纯, 美国 Sigma-Aldrich 公司), 内参物为氘代黄酮 (美国 Avanti 公司); 质谱所用

参比液、调谐液均为美国 Agilent 公司提供。

血液样本前处理：使用蛋白质沉淀法除去血浆样本中的大分子物质，将 50  $\mu\text{L}$  血浆与 200  $\mu\text{L}$  甲醇（含 100 ng/mL 金雀异黄酮 D4）混合，涡旋 2 min，4  $^{\circ}\text{C}$  条件下 1 200 $\times g$  离心 15 min，取 200  $\mu\text{L}$  上清液冷冻干燥 12 h 左右，加入 100  $\mu\text{L}$  20% 的甲醇水溶液复溶，取上清液置于进样小瓶中。

质控样品的制备：从每个研究样品中取等量体积（5  $\mu\text{L}$ ），混合均匀后制得质控样品。

色谱条件：使用美国 Waters 公司生产的色谱柱 ACQUITY UPLC CSH  $\text{C}_{18}$ （2.1 mm $\times$ 100 mm，1.7  $\mu\text{m}$ ）和预柱 ACQUITY UPLC CSH  $\text{C}_{18}$ （5 mm $\times$ 2.1 mm，1.7  $\mu\text{m}$ ），柱温设为 65  $^{\circ}\text{C}$ 。流动相：A 溶剂为 60% 乙腈水溶液（含 10 mmol/L 甲酸铵和 0.1% 甲酸），B 溶剂为体积比 90 : 10 的异丙醇 : 乙腈溶液（含 10 mmol/L 甲酸铵和 0.1% 甲酸）。进样量为 5  $\mu\text{L}$ 。B 溶剂起始浓度为 5%，在 6 min 时增加到 20%，9 min 时增加到 50%，13 min 时增加到 95%，15 min 时增加到 100%，然后再运行 5 min；流速维持在 0.4 mL/min。

质谱条件：采用电喷雾双喷电离检测模式，毛细管电压为 3 500 V，气体温度为 350  $^{\circ}\text{C}$ ，气体流量为 11 L/min，雾化器压力为 45 psi（310 kPa），质荷比（ $m/z$ ）采集范围为 100~1 700。串联质谱采集数据的时间间隔为 0.33 s，碰撞能量分别为 10、20 和 40 eV。使用参比液（ $m/z$  121.050 9 和  $m/z$  922.009 8）校正采集过程中的质量漂移。

色谱-质谱分析方法学评价：为了消除由于长时间运行、环境变化等因素对质谱仪检测结果的潜在影响，采用质控样品对检测仪器进行质量控制<sup>[7]</sup>。在对研究样品进行分析前，先运行 3 次质控样品，每 10 个样品间运行 1 针质控样品以检测仪器的稳定性；每针洗脱程序的后 5 min 为冲洗，以降低进样针中的样品残留物。

1.4 数据分析及预测模型构建 使用 Profinder b8.0 程序对采集的质谱数据进行分析，利用内参校正数据，通过提取递归特征获得含有保留时间（retention time, RT）、 $m/z$  和光谱面积的光谱特征列表，并去除由内标、噪声产生的光谱特征。再用 Mass Profiler Professional 软件对数据进行分析处理，根据 80% 规则剔除背景和非生物学相关信息，并使用内参进行数据归一化。

采用 R 4.0.3 软件进行代谢物筛选和预测模型构建，检验水准（ $\alpha$ ）为 0.05。为排除年龄、性别等混杂因素对数据造成的潜在影响，使用 limma 函数包中的 removeBatchEffect 函数进行混杂因素校正。使用 limma 函数包实现差异分析。应用主成分分析（principal component analysis, PCA）检查数据分布，了解代谢轮廓。采用正交偏最小二乘判别分析（orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA）对聚类信息进行分析，可视化代谢变化。利用人类代谢组数据库（Human Metabolite Database, HMDB）对目标化合物的二级质谱离子进行鉴定，然后使用 Reactome 在线分析网站（<https://reactome.org/>）对差异化合物进行代谢通路富集分析。使用 Hmisc 函数包实现 Pearson 相关分析，并基于 Gephi 0.9.2 软件进行相关性网络可视化。使用 createDataPartition 函数将所有样本按照 7 : 3 比例随机分成训练集和测试集，筛选潜在生物标志物；使用 randomForest 函数包进一步筛选重要标志物。使用 pROC 函数包进行 ROC 曲线分析，以评估模型的预测性能。

## 2 结果

2.1 临床资料 本研究纳入的所有患者均接受卡培他滨+奥沙利铂（XELOX）方案术后化疗。根据 CTCAE 4.0 标准，50 例患者中 16 例 CTCAE 4.0 分级为 1~3 级，归入肝毒性组；34 例 CTCAE 4.0 分级为 0 级，归入对照组。肝毒性组中，男 10 例、女 6 例，年龄 <60 岁 10 例、 $\geq 60$  岁 6 例，BMI < 24 kg/m<sup>2</sup> 7 例、 $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> 9 例；对照组中，男 25 例、女 9 例，年龄 <60 岁 16 例、 $\geq 60$  岁 18 例，BMI < 24 kg/m<sup>2</sup> 22 例、 $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> 12 例。

2.2 与肝毒性相关的内源性代谢物筛选 通过对 UHPLC-Q-TOF-MS 检测数据进行差异分析，筛选出 149 个与肝毒性相关的化合物。根据 HMDB 中的化合物分类，这些化合物进一步划分为苯类 10 个、脂类及其类似物 71 个、核苷酸及其类似物 2 个、有机酸及其衍生物 27 个、有机氮化合物 2 个、有机氧化合物 6 个、有机杂环化合物 13 个、苯丙烷和聚酮类 8 个、其他化合物 10 个。

对 UHPLC-Q-TOF-MS 正离子和负离子模式下检测到的肝毒性相关差异化合物分别进行 PCA 和 OPLS-DA 分析。从 PCA 结果（图 1A、1B）可见，

对照组和肝毒性组间区分较为明显; OPLS-DA 分析(图 1C、1D)结果显示,对照组和肝毒性组可以明显区分。进一步获得二级离子碎片,与 HMDB

二级质谱数据库进行比对,确定肝毒性相关内源性代谢物。

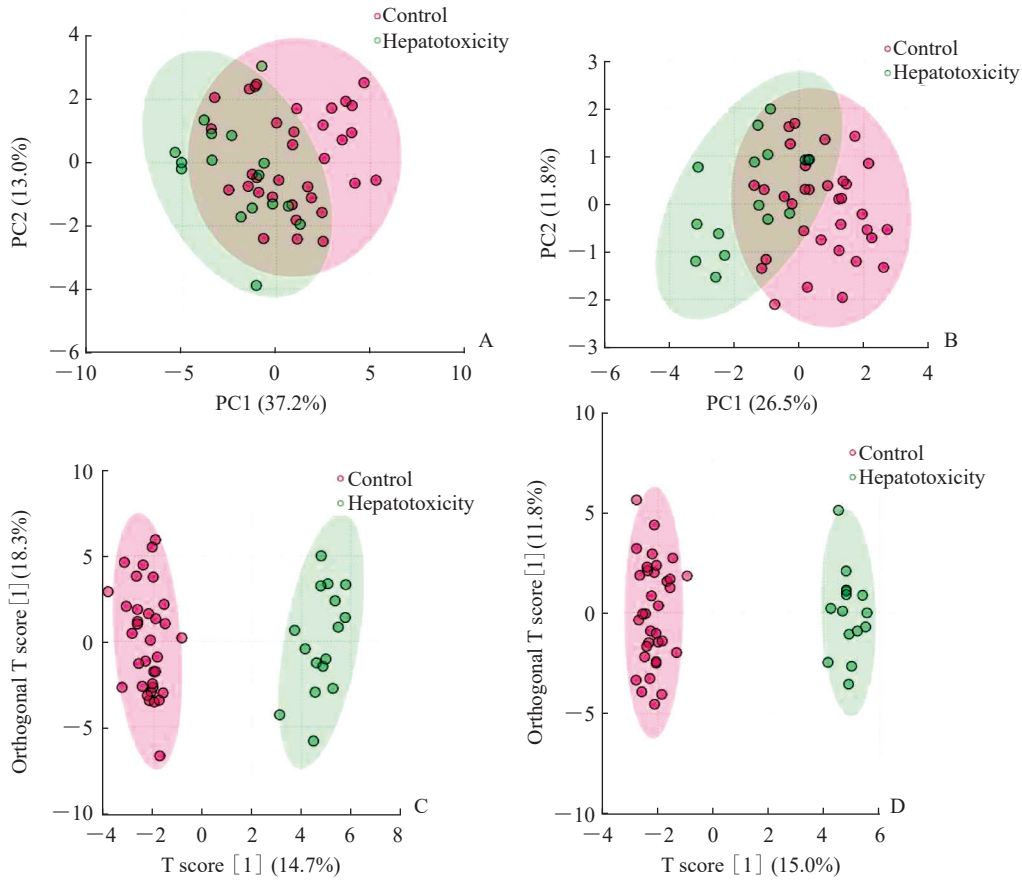


图 1 卡培他滨化疗肝毒性相关差异代谢物的 PCA 和 OPLS-DA 分析

Fig 1 PCA and OPLS-DA analyses of differential metabolites associated with capecitabine chemotherapy-related hepatotoxicity A: PCA plot (negative ion mode); B: PCA plot (positive ion mode); C: OPLS-DA plot (negative ion mode); D: OPLS-DA plot (positive ion mode). PCA: Principal component analysis; OPLS-DA: Orthogonal partial least squares discriminant analysis; PC: Principal component.

2.3 与肝毒性相关的代谢通路分析 对鉴定出的卡培他滨化疗肝毒性相关内源性代谢物进行通路富集分析,结果显示血浆中与肝毒性相关的代谢通路主要涉及信号转导与脂质代谢两大类,大部分通路包含的化合物与肝毒性呈正相关。其中,磷酸化磷脂酶 2 通路、鞘脂代谢通路和鞘脂生物合成通路为最显著的 3 条代谢通路。见图 2。

2.4 肝毒性相关内源性代谢物的相关性分析 将上述代谢通路中富集到的肝毒性相关内源性代谢物进行 Pearson 相关分析,筛选出  $r \geq 0.4$  且  $P < 0.05$  的代谢物,对相关性网络进行可视化(图 3),进一步筛选出与其他肝毒性相关内源性代谢物连接数量最多的 10 个化合物,作为预测肝毒性的候选生物标志物(表 1)。其中鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)是与肝毒性相关

性最强的重要内源性代谢物。

2.5 卡培他滨化疗肝毒性预测模型的构建和验证 将样本通过随机抽样、随机森林重复 1 000 次,筛选最终预测标志物。在训练集中,基于 MeanDecreaseAccuray 参数,选取特征出现频数总排名中  $\geq 500$  次的代谢物,上述 10 个化合物均被筛选为最终候选预测标志物。基于多因素 logistic 回归模型,构建由这些标志物联合的卡培他滨化疗肝毒性预测模型,进行 ROC 曲线分析并在测试集中加以验证。结果显示该模型在训练集、测试集、整个数据集中的预测性能较好, AUC 分别为 0.946 (95% CI 0.842~1.000)、0.920 (95% CI 0.720~1.000)、0.912 (95% CI 0.810~0.982), 见图 4。

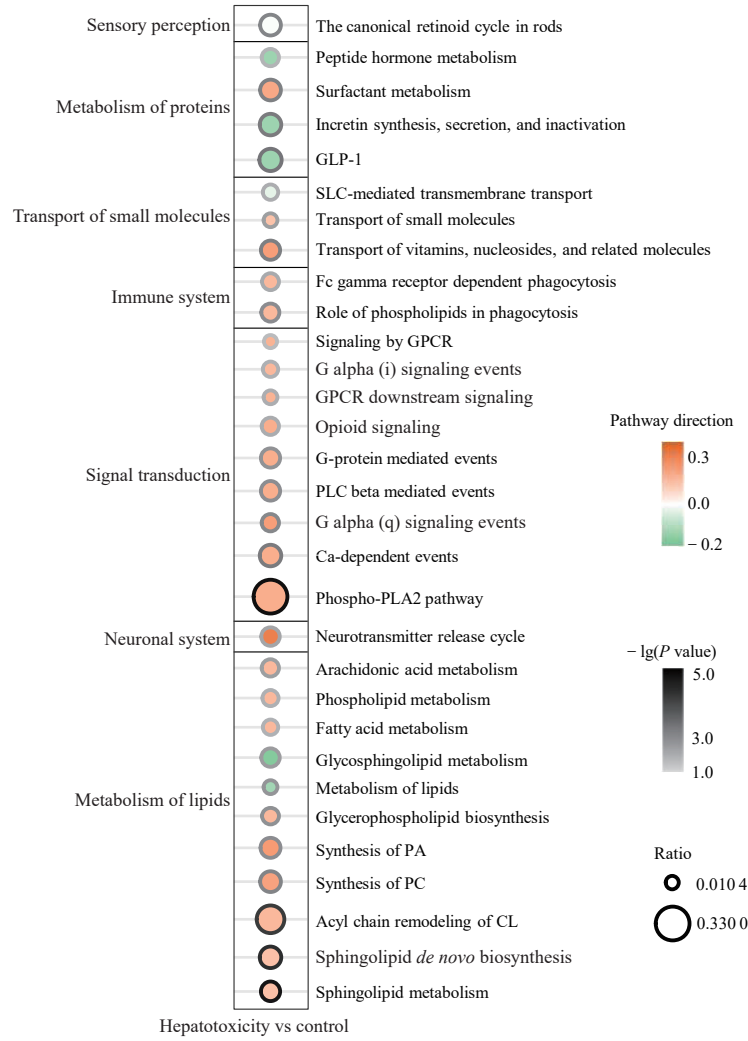


图2 卡培他滨化疗肝毒性相关内源性差异代谢物的代谢通路富集分析

Fig 2 Pathway enrichment analysis of differentially expressed endogenous metabolites associated with capecitabine chemotherapy-related hepatotoxicity

GLP-1: Glucagon-like peptide-1; SLC: Solute-carrier gene; GPCR: G protein-coupled receptor; PLC: Phospholipase C; PLA2: Phospholipase A2; PA: Phosphatidic acid; PC: Phosphatidylcholine; CL: Cardiolipin.

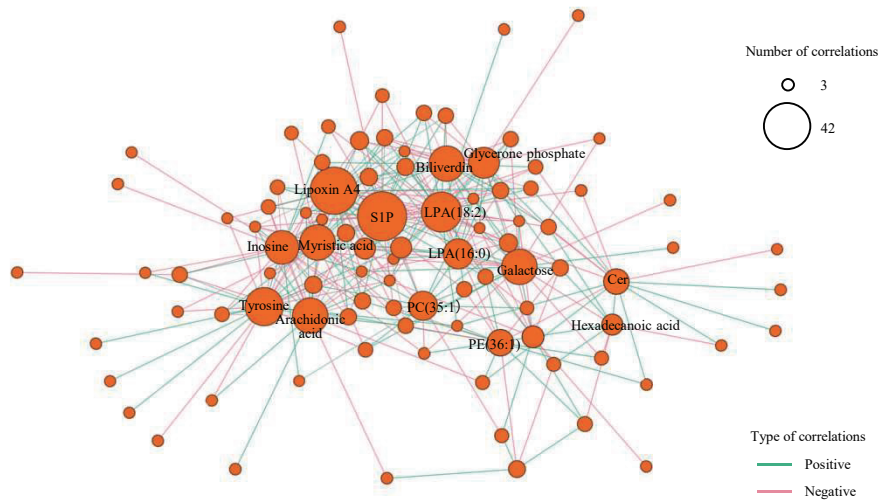


图3 卡培他滨化疗肝毒性相关内源性代谢物相关性网络图

Fig 3 Correlation network diagram of endogenous metabolites associated with capecitabine chemotherapy-related hepatotoxicity

S1P: Sphingosine-1-phosphate; LPA: Lyso phosphatidic acid; PC: Phosphatidylcholine; PE: Phosphatidylethanolamine; Cer: Ceramide.

表 1 卡培他滨化疗肝毒性候选预测标志物信息

**Tab 1 Information of candidate predictive metabolites for capecitabine chemotherapy-related hepatotoxicity**

Name	HMDB code	KEGG code	Classification	lg(FC)	P value
PC (35 : 1)	-	C00157	Lipids and lipid-like molecules	0.265 3	0.000 1
Hexadecanoic acid	HMDB0000220	C00249	Lipids and lipid-like molecules	0.235 8	0.000 4
Galactose	HMDB0000143	C00984	Organic oxygen compounds	0.196 9	0.004 7
PE (36 : 1)	HMDB0008992	C00350	Lipids and lipid-like molecules	-0.268 4	0.005 2
Cer	HMDB0004949	C00195	Lipids and lipid-like molecules	-0.263 2	0.001 4
S1P	HMDB0000277	C06124	Lipids and lipid-like molecules	-0.227 4	0.027 2
Biliverdin	HMDB0001008	C00500	Organoheterocyclic compounds	0.199 5	0.047 0
Tyrosine	HMDB0000158	C00082	Organic acids and derivatives	-0.197 4	0.029 2
Myristic acid	HMDB0000806	C06424	Lipids and lipid-like molecules	0.202 1	0.023 6
Arachidonic acid	HMDB0001043	C00219	Lipids and lipid-like molecules	0.258 8	0.016 7

Candidate predictive metabolites are classified according to the HMDB database, whose unique HMDB and KEGG codes were also listed. HMDB: Human Metabolite Database; KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes; FC: Fold change; PC: Phosphatidylcholine; PE: Phosphatidylethanolamine; Cer: Ceramide; S1P: Sphingosine-1-phosphate.

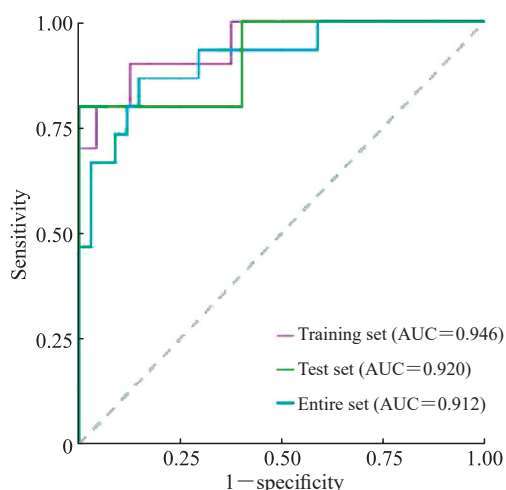


图 4 卡培他滨化疗肝毒性预测模型的 ROC 曲线分析

**Fig 4 ROC curve analysis of prediction model for capecitabine chemotherapy-related hepatotoxicity**

ROC: Receiver operating characteristic; AUC: Area under curve.

### 3 讨论

卡培他滨对 CRC 复发和死亡风险有重要贡献,但其导致的肝毒性不良反应发生率高,危害严重,限制了其有效运用<sup>[2-3]</sup>。为了在临床实践中实现卡培他滨所致肝毒性的早期预防,迫切需要确定相关易感生物标志物,由此建立的模型是可以有效预测 CRC 患者化疗所致肝毒性的有用且廉价的方法。

代谢组学的研究对象是除了大分子物质、外源性物质及其代谢物之外的一系列低分子量(分

子量<1 000)有机化合物<sup>[4,8]</sup>。相较于基因组学、表观遗传组学,代谢组学生物标志物具有与最终的表型直接相关、能够全面反映易感因素影响的优势<sup>[4]</sup>。它不仅可以识别诊断和预测疾病的生物标志物,也可以作为一种发现生物过程主动驱动因素的技术<sup>[9]</sup>。此外,与需要细胞 DNA 才能检测到的基因标志物、DNA 甲基化标志物相比,代谢组学生物标志物对样本的采集要求更低,更加易于临床应用。

CRC 患者化疗前的代谢物水平可以反映机体生长分化功能、免疫功能,在预测化疗所致的不良反应中体现出一定的临床应用价值,这一点在我们先前的研究中得到了证实<sup>[10-11]</sup>。本研究从 CRC 化疗患者用药前的血浆内源性代谢物中筛选出一系列与肝毒性相关的预测标志物,发现其中绝大部分属于脂类或类脂类代谢物。通路富集分析结果显示磷酸化磷脂酶 2 通路、鞘脂代谢通路和鞘脂生物合成通路等脂类代谢通路是与肝毒性易感性密切相关的代谢通路。在此基础上,本研究利用筛选出的 CRC 化疗患者发生肝毒性的易感标志物,建立了卡培他滨化疗肝毒性预测模型。经 ROC 曲线分析,该模型在训练集、测试集及整个数据集中具有较高的 AUC,模型整体上体现了较好的预测效果。

本研究最终筛选到的 10 个肝毒性易感标志物中,磷脂酰胆碱(35 : 1)、棕榈酸、磷脂酰乙醇胺(36 : 1)、肉豆蔻酸、花生四烯酸、神经酰胺和 S1P 等 7 个化合物均属于脂质内源性代谢物。其

中磷脂酰胆碱(35:1)、棕榈酸、肉豆蔻酸、花生四烯酸与肝毒性具有较强的正相关性,磷脂酰乙醇胺(36:1)、神经酰胺和S1P则与肝毒性呈负相关。本研究的差异分析、相关性分析、随机森林结果均提示肝毒性易感患者具有脂质代谢紊乱的特征。脂类作为一种重要的代谢物,具有许多关键的细胞功能,是细胞膜、储能分子及细胞间和细胞内信号分子的主要结构和调节成分<sup>[12]</sup>。关于脂类代谢物在CRC的发生、发展的研究也日益增加<sup>[13-16]</sup>,但尚未有关于其在化疗相关肝毒性中的研究。由于肝脏在脂质代谢过程中起着至关重要的作用,脂质代谢紊乱已被认为是肝毒性发病机制的潜在驱动因素。脂质稳态的变化可能导致细胞膜不稳定、脂质积聚、氧化应激和炎症反应的发生<sup>[17]</sup>。因此,我们推测机体脂类代谢紊乱的患者更容易在服用化疗药物之后引发肝毒性。

S1P是一种抗凋亡剂,能介导多种抗凋亡化合物的作用<sup>[18]</sup>。S1P也是一种已知的肝损伤标志物,与肝脏的功能障碍或疾病后恢复密切相关<sup>[19]</sup>。肝毒性易感患者中S1P含量的下降可能指示这类患者的肝细胞更容易凋亡,因此更易受到化疗药物毒性的影响,具有发生肝毒性的风险。

神经酰胺是具有生物活性的鞘脂,参与许多细胞过程,如细胞增殖和迁移、分化、自噬、凋亡、衰老和炎症<sup>[20-23]</sup>。神经酰胺可通过经鞘磷脂水解、经丝氨酸和棕榈酸酯合成两条途径生成,被认为是鞘脂代谢的中心枢纽,是细胞周期停滞和凋亡细胞死亡的有效诱导剂<sup>[22,24]</sup>。肝毒性易感患者中神经酰胺含量的下降可能指示神经酰胺控制的程序性细胞凋亡不是肝细胞死亡最主要的直接原因,其具体机制有待进一步研究。

本研究还发现肝毒性易感患者具有炎症反应标志物升高的特征。炎症反应也是促进肝毒性发生的因素之一,是已知的肝毒性生物标志物。酪氨酸可以通过抑制巨噬细胞减轻炎症反应<sup>[25]</sup>。巨噬细胞是调节肝脏炎症进程的关键介质。在本研究中肝毒性易感患者血浆酪氨酸含量较低,这些患者可能具有较高的炎症反应水平。

本研究存在以下局限性:(1)本研究是一项单中心研究,样本量相对较小,可能存在选择偏向。(2)由于本研究纳入的发生2级以上肝毒性的患者有限,未对2级以上肝毒性建立独立的预测模

型。在后续研究中,我们将基于来自多中心观察研究的更大数量的临床病例,优化检测方法、完善统计学方法,进一步降低系统误差,对预测模型进行验证和修订。此外,我们还将针对预测模型中发现的易感标志物建立定性定量的靶向检测方法,从而满足临床检测的需要,为最终完善卡培他滨精准药物治疗提供实用工具。

综上所述,本研究通过非靶向代谢组学对血浆样本中的内源性代谢物分析,筛选出10个与卡培他滨化疗肝毒性相关的内源性易感标志物,基于随机森林、logistic回归等算法构建的多个标志物联合的肝毒性预测模型具有较好的预测性能。筛选出的易感标志物提示机体生长分化功能与免疫功能异常是CRC患者发生卡培他滨化疗肝毒性的潜在易感机制。

#### [参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] WALKO C M, LINDLEY C. Capecitabine: a review[J]. *Clin Ther*, 2005, 27(1): 23-44. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.01.005.
- [3] HABIB M B, HANAFI I, ALZOUBI M, et al. Severe and late acute liver injury induced by capecitabine[J]. *Cureus*, 2021: 13(1): e12477. DOI: 10.7759/cureus.12477.
- [4] BUJAK R, STRUCK-LEWICKA W, MARKUSZEWSKI M J, et al. Metabolomics for laboratory diagnostics[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 113: 108-120. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.12.017.
- [5] 向亚兰,方平飞.基于药物代谢组学的肝毒性生物标志物研究进展[J].*中国新药与临床杂志*,2020,39(11):641-646. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2020.11.01.
- [6] National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0[M/OL]. (2009-05-28)[2022-04-02]. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).
- [7] YAO H, XU H, QIU S, et al. Choline deficiency-related multi-omics characteristics are susceptible factors for chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 178: 106155. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106155.
- [8] WEISS R H, KIM K. Metabolomics in the study of

- kidney diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(1): 22-33. DOI: 10.1038/nrneph.2011.152.
- [9] RINSCHEN M M, IVANISEVIC J, GIERA M, et al. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(6): 353-367. DOI: 10.1038/s41580-019-0108-4.
- [10] DENG Y, YAO H, CHEN W, et al. Profiling of polar urine metabolite extracts from Chinese colorectal cancer patients to screen for potential diagnostic and adverse-effect biomarkers[J]. *J Cancer*, 2020, 11(23): 6925-6938. DOI: 10.7150/jca.47631.
- [11] LI M, SUN X, YAO H, et al. Genomic methylation variations predict the susceptibility of six chemotherapy related adverse effects and cancer development for Chinese colorectal cancer patients[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 427: 115657. DOI: 10.1016/j.taap.2021.115657.
- [12] HAN X. Lipidomics for studying metabolism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(11): 668-679. DOI: 10.1038/nrendo.2016.98.
- [13] JAÉN R I, PRIETO P, CASADO M, et al. Post-translational modifications of prostaglandin-endoperoxide synthase 2 in colorectal cancer: an update[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(48): 5454-5461. DOI: 10.3748/wjg.v24.i48.5454.
- [14] MARTINEZ-USEROS J, GARCIA-FONCILLAS J. Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue[J]. *J Transl Med*, 2016, 14: 21. DOI: 10.1186/s12967-016-0772-5.
- [15] LI F, QIN X, CHEN H, et al. Lipid profiling for early diagnosis and progression of colorectal cancer using direct-infusion electrospray ionization Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2013, 27(1): 24-34. DOI: 10.1002/rcm.6420.
- [16] DUMAN B B, PAYDAS S, TETIKER T, et al. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia and hyperglycemia: two cases[J]. *Pharmacology*, 2012, 90(3/4): 212-215. DOI: 10.1159/000342382.
- [17] HUANG W, XIE P, CAI Z. Lipid metabolism disorders contribute to hepatotoxicity of triclosan in mice[J]. *J Hazard Mater*, 2020, 384: 121310. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2019.121310.
- [18] GÓMEZ-MUÑOZ A, KONG J Y, PARHAR K, et al. Ceramide-1-phosphate promotes cell survival through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(17): 3744-3750. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.05.067.
- [19] NOJIMA H, FREEMAN C M, SCHUSTER R M, et al. Hepatocyte exosomes mediate liver repair and regeneration via sphingosine-1-phosphate[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1): 60-68. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.030.
- [20] GOMEZ-LARRAURI A, PRESA N, DOMINGUEZ-HERRERA A, et al. Role of bioactive sphingolipids in physiology and pathology[J]. *Essays Biochem*, 2020, 64(3): 579-589. DOI: 10.1042/ebc20190091.
- [21] QUINVILLE B M, DESCHENES N M, RYCKMAN A E, et al. A comprehensive review: sphingolipid metabolism and implications of disruption in sphingolipid homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5793. DOI: 10.3390/ijms22115793.
- [22] ARANA L, GANGOITI P, OURO A, et al. Ceramide and ceramide 1-phosphate in health and disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9: 15. DOI: 10.1186/1476-511X-9-15.
- [23] HANNUN Y A, OBEID L M. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(2): 139-150. DOI: 10.1038/nrm2329.
- [24] WATTERS R J, KESTER M, TRAN M A, et al. Development and use of ceramide nanoliposomes in cancer[J]. *Methods Enzymol*, 2012, 508: 89-108. DOI: 10.1016/B978-0-12-391860-4.00005-7.
- [25] SZILVESZTER K P, NÉMETH T, MÓCSAI A. Tyrosine kinases in autoimmune and inflammatory skin diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1862. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01862.

[本文编辑] 孙岩