

·综述·

DOI: 10.16605/j.cnki.1007-7847.2017.06.016

## 基于稳定同位素的代谢组学临床研究进展

高英慧<sup>1</sup>, 冯一丹<sup>1</sup>, 唐智言<sup>2</sup>, 马艳<sup>2</sup>, 张学梅<sup>2\*</sup>, 段薇<sup>1\*</sup>

(1. 大连大学附属中山医院 内分泌科, 中国辽宁 大连 116001; 2. 大连大学 医学院, 中国辽宁 大连 116622)

**摘要:** 基于稳定同位素示踪的代谢组学不仅能检测疾病发生发展及治疗过程中相关代谢物的变化, 还可以对生物体系的代谢物进行定量分析并描述代谢特性。目前, 稳定同位素示踪的代谢组学技术可在受试者体内直接追踪到代谢网络的单个原子, 更有利于发现与疾病病因和诊断及药物疗效评估相关的生物标志物。现就稳定同位素示踪代谢组学在临床研究中的应用做简要概述, 以期将来更好地开展代谢组学在临床方面的研究提供重要依据。

**关键词:** 代谢组学; 稳定同位素示踪; 生物标志物; 临床研究

中图分类号: Q503, R587

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2017)06-0558-07

## Stable Isotope Tracer-Based Metabolomics and Applications for Clinical Research

GAO Ying-hui<sup>1</sup>, FENG Yi-dan<sup>1</sup>, TANG Zhi-yan<sup>2</sup>, MA Yan<sup>2</sup>, ZHANG Xue-mei<sup>2\*</sup>, DUAN Wei<sup>1\*</sup>

(1. Department of Endocrinology, the Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, Liaoning, China;

2. Medical College, Dalian University, Dalian 116622, Liaoning, China)

**Abstract:** Not only can stable isotope tracer-based metabolomics detect the alteration of metabolites during the development and treatment of diseases, but also quantitatively analyze metabolites and describe the metabolic characteristics of biological system. Recent advances in stable isotope tracer-based metabolomics approaches enable unambiguous tracking of individual atoms through compartmentalized metabolic networks directly in human subjects, therefore it's a tool to find important biomarkers for identifying etiology of diseases, diagnosing diseases and therapeutic evaluation of medicines. Herein, a brief overview of applications of stable isotope tracer-metabolomics in clinical research was performed with the aim of offering a significant basis for better clinical development of metabolomics.

**Key words:** metabolomics; stable isotope tracing; biomarkers; clinical research

(*Life Science Research*, 2017, 21(6): 558-564)

“代谢组学”(metabolomics)是研究生物整体、系统、器官或细胞的代谢物种类、数量以及其与内在或外在因素相互作用及变化规律的一门继基因组学、转录组学和蛋白质组学之后发展起来的新兴学科, 是系统生物学的重要组成部分。细胞内许多生命活动都发生在代谢物层面, 如细胞

信号释放、能量传递、细胞间通信等都受代谢物的调控。基因与蛋白质的表达紧密相连, 而代谢物则与表型最为接近, 代谢物的变化在直接反映基因、蛋白质功能的同时, 还揭示细胞所处的微环境变化, 这又与细胞的营养状态、环境因素、药物等外界因素的影响密切相关。

收稿日期: 2017-01-11; 修回日期: 2017-02-26

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划项目(2012BAK25B00)

作者简介: 高英慧(1989-), 女, 内蒙古赤峰人, 硕士研究生, 主要从事2型糖尿病发病机制方面的研究; \*通讯作者: 张学梅(1970-), 女, 辽宁大连人, 博士, 大连大学医学院教授, 主要从事糖尿病发病机制的基础研究, Tel: 0411-87402744, E-mail: zhangxue\_m@163.com; 段薇(1970-), 女, 辽宁大连人, 博士, 大连大学附属中山医院主任医师, 主要从事糖尿病发病机制、大血管并发症的临床和基础研究, Tel: 0411-62893526, E-mail: duanwei34@hotmail.com。

在人体及动物疾病模型的研究中,相对于核酸与蛋白质等大分子,小分子代谢物对疾病生理特征的反映更客观,也更直接。目前,在临床研究中,代谢组学方法已应用于临床样本中多种代谢物的筛查和分析<sup>[1]</sup>。如结合同位素示踪,通过对比研究对象对外界刺激或扰动前、后代谢产物谱的变化,可实现对生物体系代谢网络的实时追踪,寻找与疾病病理改变密切相关的生物标志物<sup>[2]</sup>。随着高通量的生物分析平台及对大数据计算、解析能力的显著提高,代谢组学在筛查疾病相关的生物标志物,阐明疾病发生的代谢通路,以及药物研发、药效评估等方面的优势越来越显著,代谢组学研究正受到科学界的广泛关注并迎来其在生命科学研究领域的快速发展期<sup>[3]</sup>。

## 1 代谢组学的研究内容和方法

代谢组学的研究内容有两个方面:代谢物组学(metabolomics)和代谢组学(metabonomics)。代谢物组学主要是针对作为各种代谢路径的底物和产

物的小分子代谢物( $M_r < 1$  kD)在某一时刻细胞内的集合。代谢组学则是定量分析“系统”对某种刺激或是基因水平的改变所引起的代谢反应,研究内容包含了细胞内、外的所有小分子及细胞内的所有转换率,即“通量组学”<sup>[4]</sup>。代谢通量在细胞层面反映了基因的综合表型、转录组和蛋白质组间的相互作用,同时也涵盖了所有水平的调控<sup>[5]</sup>。“通量组学”通过揭示细胞网络的结构、活性及调控来解释疾病的发病机制、药物毒性等,现已越来越广泛应用于基础研究<sup>[4,6]</sup>。

代谢组学根据研究目的不同分为非目标代谢组学和目标代谢组学,前者应用的研究方法包括代谢指纹分析和代谢足迹分析,后者应用的研究方法包括目标分析和代谢轮廓分析(表1)<sup>[4,7]</sup>。

## 2 代谢组学的检测技术

完整的代谢组学分析流程包括:样品的采集和预处理、数据的采集、数据的分析及解释。采集的生物样品需进行生物反应灭活、预处理,然后运

表1 代谢组学的主要研究方法和意义

Table 1 The main research methods and significance of metabolomics

分类 Classify	目标 Target	研究方法 Research method	特点 Feature	意义 Significance
非目标代谢组学 Untargeted metabolomics	尽可能检测样本中的所有代谢物;根据代谢物谱来做表型分类;建立假设来寻找生物标记物 To detect all metabolites as soon as possible; to classify phenotype according to the metabolite spectrum; to find biomarkers through the establishment of assumptions	代谢指纹分析 Metabolic fingerprinting  代谢足迹分析 Metabolic footprinting	全面地分析细胞内的代谢物以便进行表型分类;适于模式识别;高通量 Analyzes the intracellular metabolites comprehensively for classifying phenotype; pattern recognition; high throughput  全面地分析培养基周围的代谢物,便于考察细胞对外界物质的利用情况;样品制备过程简便 Investigates the utilization of outside based on comprehensive analyzing the characterization of cell metabolites in the medium; sample preparation is simple	通过比较不同个体,识别不同代谢产物的质谱峰来建立完整的与该个体生理或病理状态相关的代谢物库。 It can establish the complete metabolic library associated with the physiology and pathology of the individual through comparing the different individuals and identifying the mass spectra of different metabolites. 监控细胞从生长培养基中消耗营养物质以及分泌代谢物质的全部过程。 It can monitor the whole process from the medium of consuming nutrients and secreting metabolites.
目标代谢组学 Targeted metabolomics	针对有限的预设代谢物或明确化学类别的小分子代谢物的准确定性及定量 To detect limited metabolites; to quantify and confirm the small molecular metabolites	代谢物目标分析 Metabolite target analysis  代谢物轮廓分析 Metabolite profiling	定量分析与代谢途径相关的一定或几个代谢物;高通量;灵敏 Quantitatively analyzes certain or several metabolites associated with metabolic pathways; high throughput; sensitivity 检测一些预先确定的代谢物或某些特定的小分子物质 Detects some pre-determined metabolites or certain specific small molecule substances	可明确某几个代谢物与生理或病理状态相关的量变规律。 It can identify the quantitative changes associated with a number of metabolites in relation to physiological or pathological conditions. 对假定的某一代谢途径进行具体分析。 It can specifically analyze the presumed metabolic pathway.

用核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、质谱(mass spectrometry, MS)或色谱等技术检测其中的代谢物,得到代谢谱,最后对获得的数据进行分析,以寻找关键代谢产物,研究相关的代谢途径。

代谢组学的研究主要是基于 NMR 或 MS 的分析平台。NMR 的特点是可定量、无损伤,可对活细胞的代谢物做实时定量监测;而 MS 因其高灵敏性及可更大范围地检测代谢物等优点,在代谢组学研究中的应用也更广泛<sup>[8]</sup>。代谢组学常用的检测技术见表 2<sup>[8-11]</sup>。

### 3 同位素示踪

同位素示踪,即利用放射性同位素、稳定同位素及其化合物与自然界相应普通元素及其化合物的化学、生物学性质相同,将同位素作为一种标记——标记代谢物、药物、食物等,代替相应的非标记化合物,再利用同位素与普通元素核物理性质的区别<sup>[4]</sup>,结合相应的检测、分析技术,实现追踪其在体内或体外的位置、数量及转变过程,从而从分子水平动态观察生物体或细胞内的生理、生化过程,认识生命活动的物质基础。

放射性同位素作为示踪剂具有测量方法简便易行,灵敏度高,定量、定位准确等优点,但因辐射效应及难以避免的辐射损伤引发的误差,限制了其在临床上的应用研究。相对于放射性同位素,稳定同位素即天然同位素质量恒定不变,没有辐射污染,无辐射衰变。在临床上,稳定同位素示踪剂可口服也可注射,无论是对包括孕妇、婴儿的受试对象,还是对实验操作者,都绝对安全<sup>[4, 12, 13]</sup>。利用稳定同位素与相应普通同位素的质量之差,稳定同位素既可作为内标也可作为示踪剂,并通过质谱仪(可检测所有的同位素)、气相层析仪、核磁共振仪(只能检测奇数量核子的同位素)等质量分析仪器定量检测样品,可达到超高精度 ppm 级(百万分之一)<sup>[4]</sup>。此外,稳定同位素示踪具有高效、低误差、示踪能力微观性和灵活多变的特性——可同时测定多个不同样品化合物的浓度;可标记、追踪化合物分子内部某个或多个特定原子;可通过对同位素标记位点的选择来追踪、定性、定量测定化合物的不同代谢途径或生成过程。随着质谱检测技术灵敏度的提高,稳定同位素示踪在代谢组学尤其是在阐明细胞代谢通路及通量分析上具

表 2 常用的代谢组学检测技术

Table 2 The common detection technology of metabolomics

分析技术 Analysis technology	优势 Advantage	劣势 Disadvantage
核磁共振技术 NMR	样品前处理简单,对样品中小分子代谢物的结构和性质无破坏性,检测无偏向性,分析快,分辨率高,准确度高,不需要衍生化,可用于在体研究 Simple pre-processing of the sample; non-destructive, non-biased and rapid analysis, with high resolution and accuracy; no derivatization needed; <i>in vivo</i> study	硬件设备资金投入大,样本需求量大,灵敏度低,不适于高通量低丰度代谢物的分析 Large investment, large sample capacity, and low sensitivity; not suitable for analysing high-throughput and low-abundance metabolites
质谱 MS	气相色谱质谱 Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)	只能检测离子化的代谢物;挥发性差、相对分子质量较大的代谢物需做较复杂的衍生化处理,可能导致某些物质信号丢失 Only detects ionized metabolites, requires derivatization for volatile and large molecular weight of the metabolites, leads to the loss of some material signals
	液相色谱质谱 Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS)	只能检测离子化的代谢物;样本预处理要求高,不同理化特性代谢物的分析,需开发不同的样本预处理方法;样品的轻微污染会造成数据分析较大的误差;代谢物的鉴定受限于标准谱库的库容量 Only detects ionized metabolites, requires good pre-processing, analyses different physical and chemical properties of metabolites, needs to develop different sample pretreatment methods; a slight contamination of the sample will result in greater error in data analysis; the library capacity of the standard library limits metabolite identification
	Small sample demand, high sensitivity and resolution, strong qualitative analysis; the standard library can be referred to Small sample demand, no derivatization needed, simple pre-processing, fast and efficient detection	

有绝对优势<sup>[4,5]</sup>。

#### 4 基于同位素示踪的代谢组学研究

代谢组学的最主要优势在于无偏向性方法及基于整个生物系统反应的假设建立和验证。尽管代谢组学的非目标研究可大规模筛查、确定众多结构不同的代谢物,也能提供代谢物丰度的半定量信息,但无法对系统内的每一个代谢物进行探查。非目标研究的目的只是对新的或重要的代谢物及其代谢途径建立假设,然后再通过目标研究来确定代谢物及其丰度的准确定量<sup>[9]</sup>。经典的无标记代谢组学研究受限于3个方面:代谢物定性、定量以及通量分析,尤其是对代谢通量的分析<sup>[14]</sup>。经典的代谢组学方法虽可确定某个条件下某一代谢物的丰度,但不能确定该代谢物丰度的增加是合成酶增加还是降解酶减少或是代谢物在细胞内各个区域转运的结果。更何况代谢途径之间是相关联的,而代谢物水平是受多个代谢过程调控的,不能仅通过对某一稳态代谢物浓度的测定来准确定量该代谢物<sup>[6,14]</sup>。

结合稳定同位素示踪法的代谢组学研究可很好地突破上述3个方面的限制<sup>[4,14,15]</sup>。稳定同位素标记可确定新生代谢物生物合成的性质,同时也能明确已知及新生代谢物产生的活化代谢途径<sup>[14]</sup>。基于稳定同位素的代谢组学常用的分析技术仍是NMR及MS技术,NMR可确定代谢物的分子结构和同位素的位置,从而追踪富含这些同位素的代谢物;MS可确定同位素的分布,并量化代谢通量。MS与NMR这两种分析技术的联用是准确再现标记代谢物合成代谢路径的关键<sup>[16]</sup>。例如,联合稳定同位素标记法,通过标记谷氨酸前体并对其追踪,发现谷氨酸参与了50多条代谢途径<sup>[17]</sup>;应用<sup>13</sup>C标记葡萄糖可以探索不容易获得的星形胶质细胞的重要代谢通量,如磷酸戊糖途径、丙酮酸羧化酶、丙酮酸脱氢酶、三羧酸循环以及谷氨酸与 $\alpha$ 酮戊二酸的交换率<sup>[18]</sup>;应用<sup>13</sup>C、<sup>15</sup>N标记谷氨酰胺可以探索肿瘤细胞的代谢通量,即糖酵解途径、谷氨酰胺合成代谢、核苷酸合成代谢以及这些代谢途径相关酶的变化<sup>[19]</sup>。

#### 5 稳定同位素代谢组学在临床研究中的应用

##### 5.1 病因学研究

基于稳定同位素的代谢组学可用于疾病病因

的探究,如呼气实验。目前在临床上最常见的是<sup>13</sup>C尿素呼气试验,用来检测幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染,以及进行Hp相关性胃炎抗Hp治疗前后的检查。饮用含<sup>13</sup>C标记的尿素溶液后,细菌脲酶将<sup>13</sup>C标记的尿素转化为<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>和氨,用GC-MS测定呼气中的<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>比例,从而判断是否感染Hp及Hp的感染程度<sup>[20]</sup>。<sup>13</sup>C-尿素呼气试验的灵敏度及特异性均高于95%<sup>[21]</sup>。这一方法与用胃镜活检标本检测Hp相比,可避免由于Hp分布不均造成的假阴性。

众所周知,营养状态与许多疾病的发生密切相关,然而回避受试对象的主观干预是获得饮食与疾病关系定论的必备条件。相关研究利用稳定同位素代谢组学技术探究饮食因素与糖尿病的关系。糖尿病患者食用含<sup>13</sup>C和<sup>15</sup>N标记的动物源性及植物源性食物,采用MS法对血液中的 $\delta^{13}\text{C}$  (<sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C)及 $\delta^{15}\text{N}$  (<sup>15</sup>N/<sup>14</sup>N)进行分析,从而判断摄入的饮食与2型糖尿病的关系。结果显示:动物蛋白质摄入与糖尿病呈正相关。该结果与肉类摄入量特别是红色、加工肉类摄入量与糖尿病风险增加密切相关<sup>[22]</sup>这一说法相符。此外,有研究利用LC-MS法检测饮用双标记水(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>O和<sup>18</sup>O)后婴儿尿液代谢物中<sup>2</sup>H和<sup>18</sup>O的比例,通过分析婴儿的营养及生长发育情况,探究营养性疾病的病因和发生<sup>[23]</sup>。

有研究表明糖尿病能抑制心脏祖细胞(cardiac progenitor cells, CPCs)的功能,同时也会损害心脏病患者细胞治疗后的修复反应<sup>[24]</sup>,但其机制尚不清楚。Salabei等<sup>[25]</sup>利用稳定同位素代谢组学技术探究了糖尿病抑制CPCs的机制。将db/db鼠的CPCs置于含<sup>13</sup>C标记葡萄糖的培养基中培养后,采用MS法测量糖代谢途径中某些代谢物的同位素峰值,再采用模式识别技术进行数据分析。结果显示,糖尿病使6-磷酸果糖激酶2/果糖-2,6-二磷酸酶3上调,同时使戊糖磷酸和甘油(磷酸)脂质合成途径失调,表明糖尿病患者葡萄糖中碳的分配不平衡,从而减弱CPCs修复心肌的功效。

##### 5.2 与疾病诊断相关的研究

现今,基于稳定同位素代谢组学在某些疾病诊断方面的研究已起步(相关信息见表3)<sup>[26-33]</sup>。如:Nemutlu等<sup>[26]</sup>采用<sup>18</sup>O辅助GC-MS、LC-MS和<sup>31</sup>P NMR(核磁共振磷谱)技术,测量组织和血液样品中的磷代谢物水平及其转化率。该研究将有房颤和无房颤的进行过冠脉搭桥术患者的心房组织置

于含  $^{18}\text{O}$  标记的  $\text{H}_2\text{O}$  中,  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  会快速与细胞内的水平衡, 从而使  $^{18}\text{O}$  转移到细胞内的磷酸盐代谢物中, 通过 GC-MS、LC-MS 和  $^{31}\text{P}$  NMR 技术定量代谢物磷酰基中的  $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$  同位素比率, 从而分析磷代谢物水平及其转化率。结果表明磷代谢物可能是心房颤动的预测因子并且对预防中风和心肌梗死起重要作用。

尿素循环是氨解毒的主要途径, 然而尿素循环功能障碍者容易出现高氨血症, 其病死率较高, 故需寻找一个评估体内尿素循环活性的可靠方法。Opladen 等<sup>[27]</sup>用  $^{13}\text{C}$  标记乙酸酯作为尿素生成示踪剂, 以监测体内尿素循环的活性。受试者口服  $^{13}\text{C}$  标记的乙酸钠后取血, 用脲酶将血浆中  $^{13}\text{C}$  标记的尿素转化为  $^{13}\text{CO}_2$ , 利用 GC-MS 技术测量  $\text{CO}_2$  中  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  的比例, 从而分析尿素的水平。有尿素循环缺陷症状的患者具有较低的  $^{13}\text{C}$ -血浆尿素水平。故该测定法可用于测量体内的尿素生成能力, 并有可能成为区分尿素循环缺陷(urea cycle defect, UCD)患者亚组的一个可靠工具, 也可能有助于监测 UCD 的新型治疗。

目前, 肺癌的肿瘤标志物包括癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶和胃泌素释放肽前体, 但其特异性和灵敏度不高, 因此需发现新的特异性及灵敏度高的生物标志物。Park 等<sup>[28]</sup>利用稳定同位素代谢组学技术鉴定非小细胞肺癌的肿瘤标记物。将受试者的血清样本置于含  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$  标记的氨基酸中培养 45 min 后, 通过 LC-MS 技术检测血清中代谢物的同位素丰度并进行 MRM 模式定量分析。结果显示: 与对照组

相比, 非小细胞肺癌受试者血清中触珠蛋白  $\alpha$  链和  $\beta$  链的分泌水平显著增加, 并且  $\alpha$  链比  $\beta$  链更明显。从而得出结论: 触珠蛋白亚基有可能作为肺癌的潜在血清标志物, 尤其是  $\alpha$  链。

### 5.3 药物疗效评估的研究

索拉非尼是晚期肝细胞癌患者的标准治疗药物, 但大多数患者最终对该药产生耐药性。如能开发预测索拉非尼疗效的生物标志物, 将大大改善肝癌的疗效。Yeh 等<sup>[34]</sup>将人肝癌细胞和产生索拉非尼获得性抵抗的 HuH-7 细胞在含  $^{13}\text{C}_6$ -赖氨酸、 $^{13}\text{C}_6$ 、 $^{15}\text{N}_4$  精氨酸的培养基中培养, 通过 LC-MS 对含同位素的代谢物进行定量分析, 以此鉴定对索拉非尼产生抗性的相关靶蛋白。研究发现, 半乳凝素-1 是 AKT/mTOR/HIF-1 $\alpha$  信号通路的下游靶标; 敲除半乳凝素-1 可以减少细胞增殖并且可以恢复对索拉非尼的敏感性。由此证明半乳凝素-1 是一种可用于预测肝细胞癌患者对索拉非尼治疗反应的生物标志物。

药物的药代动力学随年龄的增长而改变, 胃肠道的生理变化也可以影响药物的吸收。Polepally 等<sup>[35]</sup>利用基于稳定同位素的代谢组学, 评估在老年癫痫患者稳定状态下拉莫三嗪速释剂(IR)和缓释剂(ER)的药代动力学及其生物利用度。受试者先静脉输注  $^{13}\text{C}_2$ 、 $^{15}\text{N}$ -IR 拉莫三嗪, 然后分别在 5 min、0.5 h、1 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、24 h、48 h、72 h、96 h 时间段取血, 一周后再静脉输注  $^{13}\text{C}_2$ 、 $^{15}\text{N}$ -ER 拉莫三嗪并在同样的时间段取血, 通过 GC-MS 法测量各血浆样品中拉莫三嗪的浓度。研究发现: 与拉莫三嗪速释剂相比, 拉莫三嗪缓释剂的

表 3 稳定同位素代谢组学在疾病诊断方面的研究

Table 3 Studies of diagnosis by stable isotope-based metabolomics

Tracer isotope atoms	Marker	Analysis technology	Clinical significance	Reference
$^{13}\text{C}$	$^{13}\text{C}$ -sodium acetate	GC-MS	To diagnose urea cycle defect and the severity	[27]
	$^{13}\text{C}_3$ -pyruvate	MS	To distinct the invasiveness of head and neck cancer	[29]
	$^{13}\text{C}_4$ -malic acid		according to the metabolic phenotypes	
	$^{13}\text{C}_4$ -fumaric acid			
$^2\text{H}$ , $^{13}\text{C}$	$^2\text{H}$ - $\alpha$ -hydroxybutyrate	LC-MS	To identify biomarkers of insulin resistance and glucose intolerance, perhaps $\alpha$ -hydroxybutyrate( $\alpha$ -HB) and linoleoylglycerophosphocholine(L-GPC)	[30]
	$^{13}\text{C}_{18}$ -oleic acid			
$^{18}\text{O}$	$\text{H}_2^{18}\text{O}$	GC-MS LC-MS	To predict atrial fibrillation and prevent stroke and myocardial infarction	[26]
$^{13}\text{C}$ , $^{15}\text{N}$	$^{13}\text{C}_5$ , $^{15}\text{N}_2$ -glutamine	GC-MS LC-MS	To identify biomarkers of breast cancer, perhaps arginine	[31]
	$^{13}\text{C}_6$ -glucose	LC-MS	To explore biomarkers of hepato cellular carcinoma,	[32]
	$^{13}\text{C}_5$ , $^{15}\text{N}_2$ -glutamine		perhaps aspartic acid	
	$^{13}\text{C}$ , $^{15}\text{N}$ -amino acids	LC-MS	To explore biomarkers of non-small cell lung cancer,	[28]
			perhaps haptoglobin subunit	
$^{65}\text{Cu}$	$^{65}\text{Copper}$ chelating agent	MS	To diagnose breast and colorectal cancer	[33]

浓度降低 33%, 达到峰浓度的时间延迟了 1.7 h; 拉莫三嗪速释剂和拉莫三嗪缓释剂的绝对生物利用度分别为 73% 和 92%, 表明老年癫痫患者可以直接服用拉莫三嗪缓释剂并且不用改变每日总剂量。

治疗晚期前列腺癌经典的方法为雄激素剥夺治疗, 常用药物为促性腺激素释放激素激动剂和非类固醇雄激素受体拮抗剂, 但很多患者由于出现药物抵抗而复发。因此选择个性化治疗策略并评估药效将是提高晚期前列腺癌患者生存率的必要措施。Tamae 等<sup>[6]</sup>利用稳定同位素代谢组学法评估常规用于治疗晚期前列腺癌的药物疗效。受试者服用  $^{13}\text{C}$  标记的醋酸戈舍瑞林、比卡鲁胺、度他雄胺后取血, 通过 LC-MS 法定量血清中含  $^{13}\text{C}$  的代谢物及雄激素前体的水平, 从而评估其药物疗效。

## 6 展望

解密人类疾病的发生发展及疗效预后一直是临床研究的重点和难点, 面对众多挑战, 整合稳定同位素示踪与 MS 和 NMR 技术将成为迎接这些挑战的最有力方式。未来, 伴随着稳定同位素代谢组学方法的成熟和完善, 基于示踪剂代谢组学的研究将主要集中在 3 个领域: 一是通过哺乳动物模型认识的代谢网络必须通过人类体内研究进行最终验证; 二是开发由适当的原子跟踪出的人类代谢组数据库和生物化学信息工具; 三是开发将功能基因组学和蛋白质组学信息整合成综合代谢网络的计算工具。

## 参考文献(References):

- [1] Zhang A, Sun H, Yan G, *et al.* Mass spectrometry-based metabolomics: applications to biomarker and metabolic pathway research[J]. *Biomedical Chromatography*, 2016, 30(1): 7-12.
- [2] Griffiths W J, Koal T, Wang Y, *et al.* Targeted metabolomics for biomarker discovery[J]. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 2010, 49(32): 5426-5445.
- [3] Dunn W B, Erban A, Weber R J M, *et al.* Mass appeal: metabolite identification in mass spectrometry-focused untargeted metabolomics[J]. *Metabolomics*, 2013, 9(suppl. 1): 44-66.
- [4] Klein S, Heinzle E. Isotope labeling experiments in metabolomics and fluxomics[J]. *Wiley Interdisciplinary Review: Systems Biology and Medicine*, 2012, 4(3): 261-272.
- [5] Niklas J, Heinzle E. Metabolic flux analysis in systems biology of mammalian Cells[J]. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 2012, 127: 109-132.
- [6] Fan T W, Lorkiewicz P K, Sellers K, *et al.* Stable isotope-resolved metabolomics and applications for drug development[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 133(3): 366-391.
- [7] Wang J H, Byun J, Pennathur S. Analytical approaches to metabolomics and applications to systems biology[J]. *Seminars in Nephrology*, 2010, 30(5): 500-511.
- [8] Theodoridis G A, Gika H G, Want E J, *et al.* Liquid chromatography-mass spectrometry based global metabolite profiling: a review[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2012, 711: 7-16.
- [9] Fan T W, Lane A N. Applications of NMR spectroscopy to systems biochemistry[J]. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 2016, 92-93: 18-53.
- [10] Emwas A H. The strengths and weaknesses of NMR spectroscopy and mass spectrometry with particular focus on metabolomics research[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2015, 1277: 161-193.
- [11] Lee D K, Yoon M H, Kang Y P, *et al.* Comparison of primary and secondary metabolites for suitability to discriminate the origins of *Schisandra chinensis* by GCMS and LCMS[J]. *Food Chemistry*, 2013, 141(4): 3931-3937.
- [12] Higashi R M, Fan T W, Lorkiewicz P K, *et al.* Stable isotope-labeled tracers for metabolic pathway elucidation by GC-MS and FT-MS[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2014, 1198: 147-167.
- [13] Kim I Y, Suh S H, Lee I K, *et al.* Applications of stable, nonradioactive isotope tracers in *in vivo* human metabolic research[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2016, 48: e203.
- [14] Chokkathukalam A, Kim D H, Barrett M P, *et al.* Stable isotope-labeling studies in metabolomics: new insights into structure and dynamics of metabolic networks[J]. *Bioanalysis*, 2014, 6(4): 511-524.
- [15] Paul Lee W N, Wahjudi P N, Xu J, *et al.* Tracer-based metabolomics: concepts and practices[J]. *Clinical Biochemistry*, 2010, 43(16-17): 1269-1277.
- [16] Moseley H N B, Lane A N, Belshoff A C, *et al.* A novel deconvolution method for modeling UDP-N-acetyl-D-glucosamine biosynthetic pathways based on  $^{13}\text{C}$  mass isotopologue profiles under non-steady-state conditions[J]. *BioMed Central Biology*, 2011, 9: 37.
- [17] Le A, Lane A N, Hamaker M, *et al.* Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells[J]. *Cell Metabolism*, 2012, 15(1): 110-121.
- [18] Amaral A I, Teixeira A P, Hakonsen B I, *et al.* A comprehensive metabolic profile of cultured astrocytes using isotopic transient metabolic flux analysis and  $^{13}\text{C}$ -labeled glucose[J]. *Front in Neuroenergetics*, 2011, 3: 5.
- [19] Gaglio D, Metallo C M, Gameiro P A, *et al.* Oncogenic K-Ras decouples glucose and glutamine metabolism to support cancer cell growth[J]. *Molecular Systems Biology*, 2011, 7: 523.
- [20] Ohara S, Kato M, Saito M, *et al.* Comparison between a new  $^{13}\text{C}$ -urea breath test, using a film-coated tablet, and the conventional  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2004, 39(7): 621-628.
- [21] Martinez Martinez M C, Parra Cid T. Utility of "breath test" in diagnosis of digestive diseases[J]. *Revista Clínica Española*, 2006, 206(5): 233-235.
- [22] Patel P S, Cooper A J, O'Connell T C, *et al.* Serum carbon and nitrogen stable isotopes as potential biomarkers of dietary intake and their relation with incident type 2 diabetes: the EPIC-Norfolk study[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2014, 100(2): 708-718.
- [23] Bodamer O A, Halliday D. Uses of stable isotopes in clinical diagnosis and research in the paediatric population[J]. *Archives of Disease in Childhood*, 2001, 84(5): 444-448.
- [24] Molgat A S, Tilokee E L, Rafatian G, *et al.* Hyperglycemia inhibits cardiac stem cell-mediated cardiac repair and angiogenic capacity[J]. *Circulation*, 2014, 130(11): 70-76.
- [25] Salabei J K, Lorkiewicz P K, Mehra P, *et al.* Type 2 diabetes dysregulates glucose metabolism in cardiac progenitor cells[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(26): 13634-13648.
- [26] Nemutlu E, Zhang S, Gupta A, *et al.* Dynamic phosphometabolomic profiling of human tissues and transgenic models by  $^{18}\text{O}$ -assisted  $^{31}\text{P}$  NMR and mass spectrometry[J]. *Physiological Genomics*, 2012, 44(7): 386-402.
- [27] Opladen T, Lindner M, Das A M, *et al.* *In vivo* monitoring of urea cycle activity with  $^{13}\text{C}$ -acetate as a tracer of ureagenesis[J]. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2016, 117(1): 19-26.
- [28] Park J, Yang J S, Jung G, *et al.* Subunit-specific mass spectrometry method identifies haptoglobin subunit alpha as a diagnostic marker in non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Proteomics*, 2013, 94: 302-310.
- [29] Hu S, Wang J, Ji E H, *et al.* Targeted metabolomic analysis of head and neck cancer cells using high performance ion chromatography coupled with a Q exactive HF mass spectrometer[J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(12): 6371-6379.

- [30] Ferrannini E, Natali A, Camastra S, *et al.* Early metabolic markers of the development of dysglycemia and type 2 diabetes and their physiological significance[J]. *Diabetes*, 2013, 62(5): 1730–1737.
- [31] Tea I, Martineau E, Antheaume I, *et al.*  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  natural isotope abundance reflects breast cancer cell metabolism[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 34251.
- [32] Darpolar M M, Basu S S, Worth A, *et al.* Aspartate metabolism pathway is differentiable in human hepatocellular carcinoma: transcriptomics and  $^{13}\text{C}$ -isotope based metabolomics[J]. *NMR in Biomedicine*, 2014, 27(4): 381–389.
- [33] Telouk P, Puisieux A, Fujii T, *et al.* Copper isotope effect in serum of cancer patients. A pilot study[J]. *Metallomics*, 2015, 7(2): 299–308.
- [34] Yeh C C, Hsu C H, Shao Y Y, *et al.* Integrated stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC) and isobaric tags for relative and absolute quantitation (iTRAQ) quantitative proteomic analysis identifies galectin-1 as a potential biomarker for predicting sorafenib resistance in liver cancer[J]. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2015, 14(6): 1527–1545.
- [35] Polepally A R, Rimmel R P, Brundage R C, *et al.* Steady-state pharmacokinetics and bioavailability of immediate-release and extended-release formulations of lamotrigine in elderly epilepsy patients: use of stable isotope methodology[J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2015, 55(10): 1101–1108.
- [36] Tamae D, Byrns M, Marck B, *et al.* Development, validation and application of a stable isotope dilution liquid chromatography electrospray ionization/selected reaction monitoring/mass spectrometry (SID-LC/ESI/SRM/MS) method for quantification of keto-androgens in human serum[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2013, 138: 281–289.

·本刊讯·

## 《生命科学研究》杂志创刊 20 周年纪念座谈会 暨第三届编辑委员会第一次会议在长沙召开

2017 年 12 月 23 日上午,《生命科学研究》杂志创刊 20 周年纪念座谈会暨第三届编辑委员会第一次会议在长沙举行。中国科学院院士朱作言教授,中国工程院院士包振民教授,中信湘雅生殖与遗传专科医院院长卢光琇教授,湖南师范大学原校长张楚廷教授,湖南师范大学副校长马宗保教授等出席会议。来自美国和国内各高校科研院所的编委近 50 人齐聚一堂,为《生命科学研究》的发展建言献策。

副校长马宗保教授致欢迎辞,对《生命科学研究》在过去 20 年所取得的成果表示肯定,希望《生命科学研究》以纪念创刊 20 周年为契机,依托我校生命科学学院雄厚的科研实力和高水平的学科建设成果,在新一届编委会的支持下,不断提高办刊质量及学术影响力,为促进我国生命科学研究领域的学术繁荣做出更大的贡献。马宗保教授为出席会议的新一届《生命科学研究》编委会成员颁发了聘书。

本刊主编梁宋平教授作了题为“不忘初心,砥砺前行,把《生命科学研究》办成适应新时代的优秀科技期刊”的工作报告,简要介绍了杂志 20 年来的发展历程,并重点就现阶段的工作举措、发展成果、面临的问题以及存在的不足进行了全面总结和分析。

与会专家就新时代下《生命科学研究》面临的问题、杂志定位、学科目标、提质方案等方面进行了探讨,就如何实现杂志的国际化、提升国内外影响力和知名度等问题展开了热烈的讨论,并为实现上述目标提出了很多令人耳目一新的意见和建议。

本刊副主编陈良碧教授主持会议并作总结发言。他在讲话中感谢与会专家的宝贵建议,并希望专家学者今后能够给予期刊更多的指导。