

基于代谢组学的头颈癌生物标志物研究进展

张小涛^{1,2}, 侯宏卫², 刘勇¹, 王安¹, 胡清源^{1,2}

1. 中国科学院合肥物质科学研究院; 中国科学院安徽光学精密机械研究所, 合肥 230031
2. 国家烟草质量监督检验中心, 郑州 450001

摘要 头颈癌被列为世界上第六大癌症, 头颈癌的主要诱因是人类乳头瘤病毒、酒精和烟草。由于缺乏早期检测和风险评估的生物标记物, 超过50%的头颈癌患者往往在晚期阶段才能确诊, 5年期生存率低于50%。基于代谢组学技术的高通量分析方法具有发现肿瘤相关标志物的潜能, 综述了代谢组学技术在头颈癌生物标志物发现中的应用进展和存在的问题, 展望了进一步研究的主要方向。

关键词 代谢组学; 头颈癌; 生物标志物

中图分类号 O657.6

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.21.011

Biomarkers of Head and Neck Cancers for Metabolomics

ZHANG Xiaotao^{1,2}, HOU Hongwei², LIU Yong¹, WANG An¹, HU Qingyuan^{1,2}

1. Anhui Institute of Optics and Fine Mechanics, Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China
2. China National Tobacco Quality Supervision & Test Centre, Zhengzhou 450001, China

Abstract The head and neck cancers are the sixth most common cause of cancer deaths. The head and neck squamous cell carcinomas (HNSCCs) are caused by the tobacco and alcohol consumption and by the infection of high-risk types of human papillomavirus. Due to the lack of biomarkers for early detection and risk assessment, more than 50% of head and neck cancer patients are often diagnosed at a late stage, and the five-year survivor rate is lower than 50%. The high-throughput analysis method based on the metabolomics technology has the potential to come up with tumor-associated biomarkers. This paper reviews the progress and challenges of the metabolomics technology in its way into the biomarker discovery of the head and neck cancer, and the future development is also discussed.

Keywords metabolomics; head and neck cancer; biomarkers

头颈部肿瘤包括除眼、脑、耳、甲状腺和食道外源于头颈部任何组织或器官的肿瘤, 包括颈部肿瘤、耳鼻喉科肿瘤、口腔颌面部肿瘤3个部分。颈部肿瘤比较常见的是甲状腺肿瘤; 耳鼻喉科肿瘤常见的有喉癌、副鼻窦癌等; 口腔颌面部肿瘤常见的为各种口腔癌, 如舌癌、牙龈癌、颊癌等。头颈癌被列为世界上第六大癌症, 其中90%为头颈鳞状细胞癌^[1], 典

型的头颈癌病症如图1所示^[2]。头颈癌的主要诱因是烟草、酒精和人类乳头瘤病毒^[3]。由于缺乏早期检测和风险评估的生物标记物, 超过50%的头颈癌患者往往在晚期阶段才被确诊, 尽管可以通过化疗、放疗等手段可以在一定程度上进行治疗, 但5年期生存率低于50%^[4]。全球每年约有65万例新发生的头颈部癌病例, 其中35万多例死亡^[5]。目前关于头颈

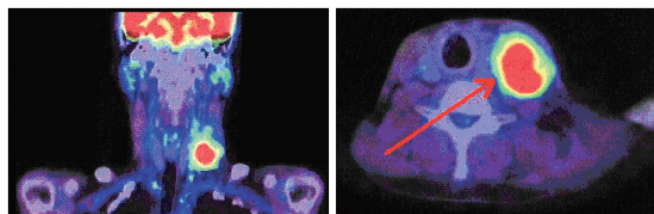
收稿日期: 2014-04-01; 修回日期: 2014-04-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(21277174)

作者简介: 张小涛, 博士研究生, 研究方向为吸烟与健康及生物标志物, 电子信箱: zhangxiaotao9209@163.com; 胡清源(通信作者), 研究员, 研究方向为吸烟与健康及生物标志物, 电子信箱: huqy1965@163.com

引用格式: 张小涛, 侯宏卫, 刘勇, 等. 基于代谢组学的头颈癌生物标志物的研究进展[J]. 科技导报, 2014, 32(21): 66-71.

癌的发病机制仍然不明,发现新的有效的头颈癌标志物将有助于头颈癌的诊断、临床治疗、预后判断及其发病机制的研究,寻找新的有效的头颈癌诊断方法将有助于头颈癌的早期诊断^[6]。



(a) 喉癌

(b) 甲状腺癌

图 1 典型的头颈癌病症示意

Fig.1 Typical schematic diagram of head and neck cancer

1 基于组学技术的头颈癌标志物研究

美国国立卫生研究院(NIH)对生物标志物的定义为:可供客观测定和评价的一个普通生理或病理或治疗过程中的某种特征性的生化指标,通过对它的测定可以获知机体当前所处的生物学过程中的进程^[7]。以高通量为特征的组学技术具有发现肿瘤相关分子的潜能。如基于基因组学技术的头颈癌基因表达谱,已发现一些可能与头颈癌发病相关的异常表达基因^[8, 9],如 Martinez 等^[10]采用基因芯片的方法研究了人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)阴性口咽癌和 HPV 阳性口咽癌患者基因表达图谱的差异,发现了 397 个存在差异表达的基因,然后又采用实时定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)的方法进行验证,这可能可以作为口咽癌发展的生物标志物。Stransky 等^[8]对头颈鳞状细胞癌肿瘤的外显子序列进行测定,揭示了许多新的、可能与突变相关的基因。

基于蛋白质组学技术分析头颈癌细胞、组织或者血液的蛋白质表达谱,已发现一些可能与头颈癌发生发展及转移有关的差异表达蛋白质^[2,3,5,11-15]。如 Ralhan 等^[11]采用液相色谱串联质谱(liquid chromatographic tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)研究了头颈癌细胞线的分泌蛋白组,共鉴定出 140 个蛋白,其中 122 个为分泌蛋白。与正常细胞相比,有 29 个在头颈癌患者细胞分泌物中过表达。Jarai 等^[16]采用聚丙烯酰胺凝胶电泳和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/TOF-MS)研究了头颈癌患者唾液蛋白组与正常人的差异,鉴定出几个可能的肿瘤标志物,包括膜联蛋白 A1, β -肌动蛋白, γ -肌动蛋白, 细胞角蛋白 4 和细胞角蛋白 13 等。这些研究结果证实了“谱”的概念用于疾病诊断的可行性,但是蛋白质组技术相对较繁琐,中间处理步骤较多,耗时较长,花费较高,“谱”用于疾病诊断的实行与推广,需要

一种新的更简单可行的技术为支撑。

代谢组学是继基因组学、蛋白质组学等之后的一个新兴学科,是对某一生物或细胞在一定生理时期内所有低分子量代谢产物同时进行定性和定量分析的一门学科^[17]。它以菌群指标分析为基础,以高通量检测和数据处理为手段,以信息建模与系统整合为目标的系统生物学的一个分支。代谢组学可被用于阐明来源于基因组和蛋白质组改变的下游与疾病相关的生物化学反应的改变。它在识别与肿瘤发生发展相关的小分子物质、发现肿瘤分子标志物、肿瘤代谢特征和治疗靶标方面具有独特的优势。与基因组学和蛋白质组学相比,代谢组学具有如下优点^[18]:1) 基因和蛋白表达的微小变化经过机体复杂的生化过程在代谢物上会得到放大,所以检测相对更容易;2) 代谢组学的研究不需建立全基因组测序及转录表达的专业数据库;3) 代谢物的种类要远小于基因的数目和蛋白的种类;4) 各组织中代谢物种类差异不大,所以研究所采用的技术更通用;5) 代谢组学所用仪器较为通用,目前毒(药)物分析所用仪器大多能够应用于代谢组学,因此研究更为方便;6) 代谢组学受到的影响因素较其他组学多,而且受到外界因素作用后机体反应更灵敏,因而代谢组学含有的信息更丰富。

2 代谢组学研究方法

基于代谢组学的生物标志物研究的典型流程包括^[19]:生物样本获得及其前处理、仪器分析(核磁共振(NMR)或者质谱(MS))、数据分析、潜在的标志物、临床确认和验证。

2.1 样品

目前头颈癌代谢组学研究所使用的样本主要有尿液^[20]、血液^[20,21]、唾液^[20,22,23]、组织^[24,25]和细胞^[26,27]样本。其中使用最广泛的生物样品是尿液,相对于其他生物样本尿液体积通常较大,同时尿液收集对于捐赠者不会产生创伤^[28-30]。与其他生物材料相比,尿液中可能含有更多的代谢产物,但是尿液之间的离子强度、pH 值和渗透性差异显著,这使得后续数据分析和代谢产物的鉴定比较困难^[31]。

2.2 样本前处理方法

代谢物的提取是代谢组学中非常关键的步骤,它的有效性直接影响最终结果的可靠性。理想的代谢物提取包括^[32]:1) 有效的从样品中提取目标代谢物;2) 去除基质干扰,如盐、蛋白等;3) 必要时使萃取物和分析方法兼容;4) 浓缩痕量分析物。目前,非靶向代谢组学使用的前处理方法主要是有机溶剂沉淀蛋白,如乙醇、乙腈等,然后引入仪器进行分析^[33]。靶向代谢组学研究除了溶剂提取外,还可能使用固相萃取^[33]、固相微萃取^[34]等,以实现特定代谢物的分析。Vuckovic 等^[35]对溶剂萃取、固相萃取、固相微萃取和超滤等前处理方法进行比较,发现其各有优缺点。因此,研究者应该根据自己的目标选择合适的前处理方法,尽可能增加代谢覆盖率同时减少基质干扰。

2.3 分析方法

目前,代谢组学研究的方法主要是2类(图2)。

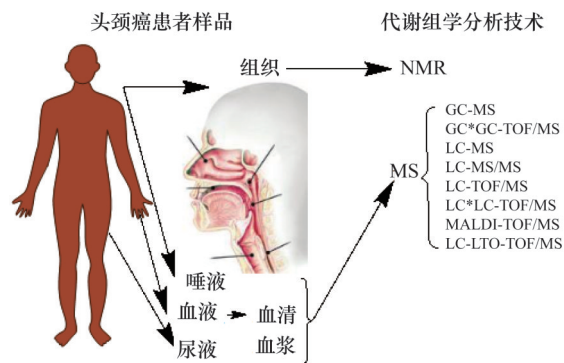


图2 头颈癌代谢组学研究的主要技术

Fig. 2 Main analytical technology used in head and neck cancer metabolism

1) 基于核磁(NMR)技术的方法,如Srivastava等^[24]采用高分辨魔角旋转核磁共振(high-resolution magic-angle spinning ^1H nuclear magnetic resonance, HR-MAS MR)光谱成功地区分了切除后的口腔肿瘤为良性还是恶性,准确率高达97.4%;NMR无需或者仅需要少量的样品前处理,可以在无破坏的情况下实现对液体或者固体样本的检测,如组织、细胞提取液或者整个器官^[36],且可以获得丰富的结构信息,另外其稳定性较好^[37],因此在代谢组学研究中有着广泛的应用。但是NMR的方法灵敏度比较低,对于一些含量比较低的化合物无法检测^[38]。

2) 基于质谱技术(MS)的方法,基于MS的代谢组学提供具有高选择性和灵敏度和代谢物定量分析和鉴定能力;此外,与各种分离技术的结合降低了质谱在时间维度中的复杂性,且能够提供代谢产物的物理化学性质有关的其他信息,以便于代谢产物的鉴定,如气相色谱/飞行时间质谱(gas chromatography/time-of-flight/mass spectroscopy, GC-(TOF)-MS)、二维气相色谱/飞行时间质谱(2-dimension gas chromatography/time-of-flight/mass spectroscopy, GC $\times$ GC-(TOF)-MS)、毛细管电泳-飞行时间质谱(capillary electrophoresis/time-of-flight/mass spectroscopy, CE-(TOF)-MS、液相色谱/飞行时间质谱(liquid chromatography/time-of-flight/mass spectroscopy, LC-(TOF)-MS)、MALDI-(TOF)-MS或者二维液相色谱/飞行时间质谱(2-dimension liquid chromatography/time-of-flight/mass spectroscopy, LC $\times$ LC-MS/MS)等^[36]。

GC-(TOF)-MS稳定性和重复性高比较适用于挥发性小分子化合物分析,同时具有比较成熟的谱库用于检索,因此化合物的鉴定相对容易^[39]。对于一些非挥发性的化合物GC-MS无法实现对其的测定,往往需要经过衍生化,衍生化可以改善分辨率和峰形,提高目标化合物的热稳定性^[40],但是较为耗时、增加了代谢物丢失的可能性、可能引起假阳性^[41]。

与GC-MS方法相比,LC-MS的方法可以避免复杂的前

处理,能够分析更多的代谢物(从低分子化合物到高分子化合物;从极性到非极性化合物),因而在代谢组学研究中广泛使用^[42]。但是目前大多数的基于LC-MS或者UPLC-MS的代谢组学研究需要采用的反相色谱柱。反相液相色谱的方法可以用来分离半挥发性的化合物,如酚酸、黄酮类、糖基化的类固醇和生物碱等,然而,反相色谱柱对于一些强极性和离子型化合物的保留能力不好^[43]。正相色谱法,如HILIC-LC由于其亲水作用,对强极性化合物和离子具有强保留作用,可以作为反相柱子的补充,有效增加代谢产物覆盖率、改善生物标志物的发现^[44],此外由于HILIC柱子中使用高的有机相增加了样品的离子化效率,从而提高了质谱的灵敏度^[45]。

Buscher等^[46]使用91种已知的代谢物(包括糖酵解,磷酸戊糖途径,三羧酸循环氧化还原代谢,氨基酸和核苷酸)对基于GC-TOF/MS、LC-TOF/MS和CE-TOF/MS的代谢组学研究平台进行比较,发现LC-TOF/MS最适合用于代谢组学研究,这种方法不但能实现弱极性和非极性化合物的分离,而且能很好地处理强极性化合物,如多磷酸基团的化合物,如果要使用第2个分析平台,最好辅之以GC-TOF/MS。尽管上述方法各有优缺点,但是单独的任何一种都无法实现对全部代谢物的同时检测,结合2种或者多种方法可以增加代谢产物的覆盖率。

2.4 数据处理方法

代谢组学得到大量的信息,如何从中提取有用的信息至关重要。目前数据分析中应用的主要手段为模式识别技术,包括非监督学习方法和有监督学习方法^[47]。非监督的学习方法主要有主成分分析、聚类分析等;有监督的学习方法主要有偏最小二乘法-判别分析。

3 代谢组学在头颈癌生物标志物研究中的应用

目前,代谢组学技术已广泛应用于寻找头颈癌的生物标志物(表1)。Ghannoum等^[22]采用UPLC-LTQ-FT-MS研究了12例HIV感染患者和12例健康对照组口腔冲洗液中代谢谱图的差异,共检测了198个可以鉴定的代谢物和85个无法鉴定的化合物,其中27个差异显著(12个增加,15个减少)。对甲酚硫酸盐、核苷酸和氨基酸含量增加,而海藻糖、延胡索酸盐和N-乙酰氨基葡萄糖含量减少,代谢路径分析表明病例组和对照组在糖生物合成和糖降解存在显著差异,苯基丙氨酸和酪氨酸的比值可能是监测HIV感染的一个有用的生物标志物。魏杰等^[23]采用UPLC-QTOF-MS研究了37例口腔癌、32例口腔黏膜白斑病和34例健康人唾液代谢组学之间的差异,发现以缬氨酸、苯丙氨酸和乳酸作为生物标志物可以区分口腔癌、口腔黏膜白斑病和健康人,方法准确率为0.89、0.97,灵敏度为86.5%、94.6%,专一性为82.4%、84.4%。张卫东等^[48]采用LC-MS对口腔鳞状细胞癌、口腔扁平苔癣和口腔黏膜白斑的唾液代谢组学进行了研究,发现该方法可以有效区分口腔鳞状细胞癌、口腔扁平苔癣和口腔黏膜白斑病,方法准确率达100%,可以用于口腔癌的大规模筛查。

表 1 基于代谢组学发现的潜在的头颈癌生物标志物

Table 1 Potential biomarkers of head and neck cancer based on metabolomics technology

仪器	样品	潜在生物标志物(变化趋势)	文献
UPLC-QTOF-MS 和 GC-MS	血浆、尿液和唾液(口腔癌)	葡萄糖(↓),乳酸(↓),4个溶 血磷脂酰胆碱及肌醇(↑)	[20]
UPLC-LTQ-FT-MS	口腔冲洗液(口腔癌)	苯基丙氨酸/酪氨酸(↑)	[22]
UPLC-QTOF-MS	唾液(口腔癌)	缬氨酸(↓),苯丙氨酸(↓)和乳酸	[23]
HR-MAS MR	口腔癌组织	谷氨酸盐,胆碱磷酸,乳酸盐等(↑)	[24]
MAS MR	舌头、嘴唇、喉、口腔肿瘤组织	乳酸盐、氨基酸和甘油三酸酯	[25]
CE-TOF/MS	口腔鳞片状细胞癌细胞线 (HSC-2)	ATP利用率下降、聚胺类(↓)和糖(↓)代谢增加	[26]
LC-MS	唾液(口腔癌)	区分口腔鳞片状细胞癌、口腔扁平苔癣和黏膜白斑病	[48]
GC-MS	血清(鼻咽癌)	乳酸,赖氨酸,甘氨酸及葡萄糖醛内酯(↑)	[49]
LC-LTQ-MS	血清(甲状腺癌)	3-羟基丁酸(↑)	[50]
GC-MS	血清(鼻咽癌)	犬尿氨酸,N-乙酰葡萄糖乙胺,N-乙酰葡萄糖胺和 羟基苯丙酮酸酯(↑)	[51]
LC-MS/MS	甲状腺癌组织	18种游离脂肪酸(C 10:0、C 12:0、C 14:0等)(↑)	[52]

注:其中↑代表在癌症样本中上调,↓代表在癌症样本中下调。

Somashekar 等^[25]采用 NMR 光谱研究了舌头、嘴唇、喉、口腔肿瘤组织的代谢谱图,与对照组相比,病变组氨基酸代谢显著提高。这种改变导致糖酵解活性提高,增加的氨基酸涌入三羧酸循环,改变能量代谢、膜的胆碱磷脂代谢、氧化和渗透的防御机制;此外,脂肪分解为甘油三酯的水平减少表明 β-氧化脂肪酸可能为快速增殖和生长的肿瘤细胞提供生物能源。Koh 等^[26]采用 CE-TOF/MS 研究了丁香酚诱导的口腔鳞片状细胞癌细胞线(HSC-2)代谢轮廓的差异,发现细胞 ATP 利用率下降、聚胺类和糖代谢增加。

和红兵等^[20]利用液相色谱-质谱和气相色谱-质谱联用方法分别得到健康人、良性口腔肿瘤患者和恶性口腔肿瘤患者血浆、尿液和唾液的代谢轮廓,经过数据分析找到和鉴定出 19 个重要差异代谢物,相关代谢通路分析显示良性和恶性口腔肿瘤患者都存在能量代谢紊乱和脂类代谢失衡的现象,但恶性口腔肿瘤患者还表现出三羧酸循环和肌醇代谢异常。李丹娟等^[49]采用 GC-MS 对 102 例鼻咽癌初诊患者和 107 例健康对照血清进行了分析,共鉴定出 47 种内源性化合物,找出潜在的代谢标志物 4 个:乳酸,赖氨酸,甘氨酸及葡萄糖醛内酯。焦斌华等^[50]研究了甲状腺癌的血清代谢组学,确定一种脂肪酸代谢的中间产物-3-羟基丁酸-可能为甲状腺的标记物;唐发清等^[51]使用 GC-MS 对鼻咽癌患者的血清代谢组学进行了研究,揭示了鼻咽癌患者血液中的犬尿氨酸,N-乙酰葡萄糖乙胺,N-乙酰葡萄糖胺,羟基苯丙酮酸酯显著增加,临床应用结果表明其诊断灵敏度和专一性分别为 79%和 71%,78%和 69%,83%和 68%,84%和 73%。4 种代谢物从阶段 1 到阶段 3 逐渐增加,放疗以后逐渐减少,趋于正常。郭寅龙等^[52]采用羧基衍生化、同位素标记的方法研究了甲状腺癌组织和癌

旁组织游离脂肪酸含量的变化,发现 18 种游离脂肪酸在癌症组织中的含量明显高于正常组织,这在一定程度上可以解释癌症组织脂肪酸与脂质合成和代谢异常。

4 结论

尽管代谢组学在头颈癌的生物标志物的发现取得了一定的进展和成果,但截止目前,仍无一种简单方便、敏感性高、特异性好的理想方法用于头颈癌的早期诊断。各个科研机构应该加强与医院的合作,加强临床应用,对于已经获得的潜在的头颈癌生物标志物,应进行大规模的、跨地区的人群实验进行验证,以确认标志物的灵敏度、专一性和可靠性。随着分析仪器技术以及生物信息学技术的发展,越来越多的代谢物将会被鉴定出来,寻找到新的、简单、敏感、特异的头颈癌生物标志物,会有助于头颈癌的早期诊断、临床治疗、预后判断及其发病机制研究。

参考文献(References)

[1] Schmitz S, Machiels J P. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck relevance and therapeutic implications[J]. Expert Review of Anticancer Therapy, 2010, 10(9): 1471-1484.

[2] Athanassios A, Michalis V K, David R, et al. Head and neck cancer [J]. Lancet, 2008, 371: 1695-1709.

[3] Rezende T M, De Souza Freire M, Franco O L. Head and neck cancer: Proteomic advances and biomarker achievements[J]. Cancer, 2010, 116 (21): 4914-4925.

[4] Schaaij- Visser T B, Brakenhoff R H, Leemans C R, et al. Protein biomarker discovery for head and neck cancer[J]. Journal of Proteomics, 2010, 73(10): 1790-1803.

[5] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J].

- CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2005, 55(2): 74–108.
- [6] Lee K D, Lee H S, Jeon C H. Body fluid biomarkers for early detection of head and neck squamous cell carcinomas[J]. Anticancer Research, 2011, 31(4): 1161–1167.
- [7] Atkinson A J, Colburn W A, Degruittola V G, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2001, 69(3): 89–95.
- [8] Stransky N, Egloff A M, Tward A D, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma[J]. Science, 2011, 333(6046): 1157–1160.
- [9] Agrawal N, Frederick M J, Pickering C R, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1[J]. Science, 2011, 333(6046): 1154–1157.
- [10] Martinez I, Wang J, Hobson K F, et al. Identification of differentially expressed genes in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinomas[J]. European Journal of Cancer, 2007, 43(2): 415–432.
- [11] Ralhan R, Masui O, Desouza L V, et al. Identification of proteins secreted by head and neck cancer cell lines using LC- MS/MS: Strategy for discovery of candidate serological biomarkers[J]. Proteomics, 2011, 11(12): 2363–2376.
- [12] Ralhan R, DeSouza L V, Matta A, et al. iTRAQ- multidimensional liquid chromatography and tandem mass spectrometry- based identification of potential biomarkers of oral epithelial dysplasia and novel networks between inflammation and premalignancy[J]. Journal of Proteome Research, 2008, 8(1): 300–309.
- [13] Ralhan R, DeSouza L V, Matta A, et al. Discovery and verification of head-and-neck cancer biomarkers by differential protein expression analysis using iTRAQ labeling, multidimensional liquid chromatography, and tandem mass spectrometry[J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2008, 7(6): 1162–1173.
- [14] Chi L M, Lee C W, Chang K P, et al. Enhanced interferon signaling pathway in oral cancer revealed by quantitative proteome analysis of microdissected specimens using $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$ labeling and integrated two-dimensional LC- ESI- MALDI tandem MS[J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2009, 8(7): 1453–1474.
- [15] Wu Z, Doondeea J B, Gholami A M, et al. Quantitative chemical proteomics reveals new potential drug targets in head and neck cancer [J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2011, 10(12): M111.011635.
- [16] Jarai T, Maasz G, Burian A, et al. Mass spectrometry-based salivary proteomics for the discovery of head and neck squamous cell carcinoma[J]. Pathology & Oncology Research, 2012, 18(3): 623–628.
- [17] George P. Metabolomics comes of age?[J]. The Scientist, 2005, 19(11): 8.
- [18] Raamsdonk L M, Teusink B, Broadhurst D, et al. A functional genomics strategy that uses metabolome data to reveal the phenotype of silent mutations[J]. Nature Biotechnology, 2001, 19(1): 45–50.
- [19] Gowda G N, Zhang S C, Gu H W, Asiago V, et al. Metabolomics-based methods for early disease diagnostics [J]. Expert Review of Molecular Diagnostics, 2008, 8(5): 617–633.
- [20] 和红军, 石先哲, 陈静, 等. 气相色谱-质谱和液相色谱-质谱联用方法用于口腔癌代谢组学分析[J]. 色谱, 2012, 30(3): 245–251.
He Hongbin, Shi Xianzhe, Chen Jing, et al. Metabonomics study of oral cancer using gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography- mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Chromatography, 2012, 30(3): 245–251.
- [21] Argiris A, Lee S C, Feinstein T, et al. Serum biomarkers as potential predictors of antitumor activity of cetuximab- containing therapy for locally advanced head and neck cancer[J]. Oral Oncology, 2011, 47(10): 961–966.
- [22] Ghannoum M A, Mukherjee P K, Jurevic R J, et al. Metabolomics reveals differential levels of oral metabolites in HIV-infected patients: Toward novel diagnostic targets[J]. Omics: A Journal of Integrative Biology, 2013, 17(1): 5–15.
- [23] Wei J, Xie G, Zhou Z, et al. Salivary metabolite signatures of oral cancer and leukoplakia[J]. International Journal of Cancer, 2011, 129(9): 2207–2217.
- [24] Srivastava S, Roy R, Gupta V, et al. Proton HR-MAS MR spectroscopy of oral squamous cell carcinoma tissues: An *ex vivo* study to identify malignancy induced metabolic fingerprints[J]. Metabolomics, 2010, 7(2): 278–288.
- [25] Somashekar B S, Kamarajan P, Danciu T, et al. Magic angle spinning NMR- based metabolic profiling of head and neck squamous cell carcinoma tissues[J]. Journal of Proteome Research, 2011, 10(11): 5232–5241.
- [26] Koh T, Murakami Y, Tanaka S, et al. Changes of metabolic profiles in an oral squamous cell carcinoma cell line induced by eugenol[J]. In Vivo, 2013, 27(2): 233–243.
- [27] Sepiashvili L, Hui A, Ignatchenko V, et al. Potentially novel candidate biomarkers for head and neck squamous cell carcinoma identified using an integrated cell line-based discovery strategy[J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2012, 11(11): 1404–1415.
- [28] Barton R H, Nicholson J K, Elliott P, et al. High- throughput ^1H NMR-based metabolic analysis of human serum and urine for large-scale epidemiological studies: validation study[J]. International Journal of Epidemiology, 2008, 37(S1): i31–i40.
- [29] Bernini P, Bertini I, Luchinat C, et al. Standard operating procedures for pre-analytical handling of blood and urine for metabolomic studies and biobanks[J]. Journal of Biomolecular NMR, 2011, 49(3/4): 231–243.
- [30] Zhang A, Sun H, Wu X, et al. Urine metabolomics[J]. Clinica Chimica Acta, 2012, 414: 65–69.
- [31] Want E J, Wilson I D, Gika H, et al. Global metabolic profiling procedures for urine using UPLC- MS[J]. Nature Protocols, 2010, 5(6): 1005–1018.
- [32] Álvarez- Sánchez B, Priego- Capote F, Castro M D. Metabolomics analysis II. Preparation of biological samples prior to detection[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2010, 29(2): 120–127.
- [33] Fernández- Peralbo M A, Luque de Castro M D. Preparation of urine samples prior to targeted or untargeted metabolomics mass-spectrometry analysis[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2012, 41: 75–85.
- [34] Vuckovic D, Pawliszyn J. Systematic evaluation of solid- phase microextraction coatings for untargeted metabolomic profiling of biological fluids by liquid chromatography- mass spectrometry[J]. Analytical Chemistry, 2011, 83(6): 1944–1954.
- [35] Vuckovic D. Current trends and challenges in sample preparation for global metabolomics using liquid chromatography- mass spectrometry [J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2012, 403(6): 1523–1548.
- [36] Monteiro M S, Carvalho M, Bastos M L, et al. Metabolomics analysis for biomarker discovery: advances and challenges[J]. Current Medicinal Chemistry, 2013, 20(2): 257–271.

- [37] López-Gresa M P, Maltese F, Bellés J M, et al. Metabolic response of tomato leaves upon different plant-pathogen interactions[J]. *Phytochemical Analysis*, 2010, 21(1): 89-94.
- [38] Wang X, Sun H, Zhang A, et al. Ultra-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry as a sensitive and powerful technology for metabolomic studies[J]. *Journal of Separation Science*, 2011, 34(24): 3451-3459.
- [39] Spratlin J L, Serkova N J, Eckhardt S G. Clinical applications of metabolomics in oncology: A review[J]. *Clinical Cancer Research*, 2009, 15(2): 431-440.
- [40] Somberg J C. Biomarker Methods in drug discovery and development [J]. *American Journal of Therapeutics*, 2009, 16(5): 466-467.
- [41] 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.
- [42] Putri S P, Yamamoto S, Tsugawa H, et al. Current metabolomics: Technological advances[J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2013, 116(1): 9-16.
- [43] Xiao J F, Zhou B, Ransom H W. Metabolite identification and quantitation in LC-MS/MS-based metabolomics[J]. *Trends in Analytical Chemistry: TRAC*, 2012, 32: 1-14.
- [44] Spagou K, Wilson I D, Theodoridis G. HILIC-UPLC-MS for exploratory urinary metabolic profiling in toxicological studies[J]. *Analytical Chemistry*, 2011, 83(1): 382-390.
- [45] Spagou K, Tsoukali H, Raikos N, et al. Hydrophilic interaction chromatography coupled to MS for metabonomic/metabolomic studies [J]. *Journal of Separation Science*, 2010, 33(6/7): 716-727.
- [46] Büscher J M, Czernik D, Ewald J C, et al. Cross-platform comparison of methods for quantitative metabolomics of primary metabolism[J]. *Analytical Chemistry*, 2009, 81(6): 2135-2143.
- [47] 许国旺. 代谢组学: 方法与应用[M]. 北京: 科学出版社, 2008.
- Xu Guowang. *Metabonomics: Methods and application*[M]. Beijing: Science Press, 2008.
- [48] Yan S K, Wei B J, Lin Z Y, et al. A metabonomic approach to the diagnosis of oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus and oral leukoplakia[J]. *Oral Oncology*, 2008, 44(5): 477-483.
- [49] 李丹娟. 鼻咽癌血清代谢组学初步研究[D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- Li Danjuan. *Research on serum metabonomics of the nasopharyngeal carcinoma*[D]. Changsha: Central South University, 2009.
- [50] Yao Z, Yin P, Su D, et al. Serum metabolic profiling and features of papillary thyroid carcinoma and nodular goiter[J]. *Molecular Biosystems*, 2011, 7(9): 2608-2614.
- [51] Tang F, Xie C, Huang D, et al. Novel potential markers of nasopharyngeal carcinoma for diagnosis and therapy[J]. *Clinical Biochemistry*, 2011, 44(8/9): 711-718.
- [52] Leng J, Guan Q, Sun T, et al. Application of isotope-based carboxy group derivatization in LC-MS/MS analysis of tissue free-fatty acids for thyroid carcinoma[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2013, 84: 256-262.

(编辑 田恬)

·学术动态·



中国科学技术协会

2014中国科协夏季科学展启动

2014年7月12日,“2014中国科协夏季科学展——感触前沿科技魅力”正式启动。中国科协党组书记尚勇,中国科协党组成员、书记处书记徐延豪,中国科协党组成员兼办公厅主任吴海鹰,国家自然科学基金委员会党组成员、副主任高瑞平,中国著名航天专家戚发轫院士、快堆首席专家徐铨院士、脑科学专家陈霖院士、科普专家李象益研究员,来自中宣部、科技部、中国科学院、中国工程院、国家自然科学基金委等部门的代表,参展科研团队代表、全国学会代表等百余人出席启动仪式。中国科协党组成员、书记处书记沈爱民主持启动仪式。

本次夏季科学展将持续1周时间,主题展览展示全国学会推荐的“大脑的奥秘”等17个项目;科学讲坛以“航天技术和中国航天”等为主题,共安排8场高水平的科普报告;科技摄影展展出120幅代表年度科技事件、科技成果、科技人物及科技工作者拍科学的摄影作品。

本次夏季科学展有3个特点:一是瞄准世界科技发展前沿,展示近年国内最新科技成果或重大进展,帮助社会公众了解中国科技发展水平,感受科技进步,增强民族自信心和自豪感;二是让科学家直接参与科普,现场演示实验、讲解科学原理、讲述科学故事,帮助社会公众感受科学家风采,体会科学精神,激发科学兴趣与创新热情;三是动员全国学会深度参与,参展项目和科普讲座专家由学会推荐,展品由学会制作,推动学会培育科普专家队伍,提升科普服务能力,发挥自身优势开展高端科普。

欢迎登陆中国科协网、中国数字科技馆、中国科技馆网了解2014中国科协夏季科学展。

详见中国科协网 <http://www.cast.org.cn/n35081/n35096/n10225918/15773906.html>。