

Explain the Unique Metabolism in Lung Cancer

Xinyu Yan¹ Junzhen Gao^{2*}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China

Abstract

Lung cancer is very harmful to human health, and non-small cell lung cancer is the most common classification. Because lung cancer itself is hidden, it is difficult to find early that 70%~75% of lung cancer patients are advanced in diagnosis, and the 5-year survival rate is only 20%, so more methods are expected to assist in early diagnosis and large-scale screening are expected. Tumor cells have unique metabolic characteristics, that is, small changes in cells can cause metabolites “delay effect”, the use of lung malignant tumor cells, can identify abnormal metabolites, help early diagnosis and screening, metabolomics is limited to detection methods, with the improvement of detection technology, metabolomics began to become the focus of everyone. This paper reviews the overview, samples, methods of metabolomics, and the unique metabolism of lung cancer patients compared with healthy people, hoping to assist the early diagnosis and play a certain role in the treatment and prognostic effect of lung cancer patients.

Keywords

lung cancer; metabolomics; specific metabolites

简述肺癌中的独特代谢

闫馨予¹ 高俊珍^{2*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

2. 内蒙古医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

摘要

肺癌对人类健康危害极大, 非小细胞肺癌是其最常见的分型。因肺癌本身起病隐匿, 早期很难发现, 70%~75%的肺癌患者在诊断时已为晚期, 5年生存率只有20%, 所以期望能有更多的方法来辅助早期诊断及大范围筛查。肿瘤细胞具有的独特代谢特点, 即细胞内的微小变化即可引起代谢物的“延增效应”, 利用肺部恶性肿瘤细胞的独特代谢, 或可从中识别异常代谢物, 帮助早期诊断及筛查, 代谢组学之前受限于检测方法, 随着检测技术的提高, 代谢组学开始成为大家的焦点。论文就代谢组学的概述、样品、方法, 肺癌患者与健康人相比的独特代谢做一个回顾, 希望能辅助早期诊断并对肺癌患者的治疗及预后疗效起到一定作用。

关键词

肺癌; 代谢组学; 特异性代谢物

1 引言

肺癌是威胁人类健康的“超级杀手”。世界卫生组织国际癌症研究显示, 2020年肺癌占全球癌症死亡病例的18%, 远超其他癌症类型。中国由于人口众多, 癌症死亡人数是全球第一^[1]。由于肺癌起病隐匿, 少有临床症状, 只有小部分肺癌患者可以在早期(I期或II期)被诊断及手术切除。

【作者简介】闫馨予(1994-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 在读硕士, 从事肺癌研究。

【通讯作者】高俊珍(1968-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 从事肺癌研究。

70%~75%的肺癌患者在诊断时已为晚期, 伴有脏器转移, 通过放疗、化疗、靶向治疗等治疗手段后, 5年存活率仍然不足20%^[2], 故迫切需要兼具高灵敏度及特异度的早期诊断方法。

恶性肿瘤是如何产生的呢? 正常细胞经致癌因子启动致癌因子调节细胞生长增殖分化、凋亡的基因发生突变, 逐渐形成恶性的肿瘤。细胞代谢的重新编程是原癌和抑癌因子突变转化的主要和基本方面^[3]。越来越多的证据表明代谢重编程是癌症的标志^[4], 已有研究证明, 肺癌患者会出现许多代谢紊乱^[5], 利用代谢组学寻找特异性代谢产物或能成为辅助早期诊断的手段之一。

代谢组学是一门新兴的“组学”科学。揭示了由于病

理生理刺激、环境压力和基因修饰在生物体内究竟发生了什么^[6]。代谢组学技术的不断更迭引起越来越多的生物医学应用,特别是,代谢组学越来越多地用于诊断疾病、了解疾病机制、确定新的药物靶点、定制药物治疗和监测治疗结果^[7,8]。目前该技术已进入临床,应用于新生儿筛查。许多其他基于代谢组学的临床应用和测试正在涌现,并在肺癌^[9]的早期诊断和筛查及病理分型^[10]中取得了一定的进展。

2 代谢组学概述

2.1 代谢组学的概念演变

早在20世纪50年代,代谢组学的研究就已经初露端倪,但当时发展缓慢,只是涉及分析一些特定药物产品的代谢物^[11],直到20世纪90年代末才开始兴起。1998年,Tweeddale团队首次提出了“代谢组(Metabolome)” :某一生物体合成的所有代谢成分的集合。Nicholson^[12]次年在其基础上提出了“代谢组学(Metabonomics)”这一概念:生物体对病理生理或基因修饰等刺激而产生的代谢产物动态应答的定量分析。随后,Fiehn^[13]将产物分析分为代谢物靶分析、代谢轮廓分析、代谢组学分析、代谢指纹分析,只为能更深入研究代谢组学的各项变化。目前人们普遍认为代谢组学主要是通过研究生物体系受外部刺激后产生的所有代谢产物的变化来推断生物系统对基因或环境变化而产生的最终应答。代谢组学通过对肿瘤细胞产生的所有代谢产物进行定性、定量分析来反映机体各种生物化学变化并直接与最终效应联系,在筛选肿瘤早期诊断的生物标志物及病理分型上有极大优势。

2.2 代谢组学的样品和检测方法

代谢组学主要使用生物液(如血液和尿液^[14])组织(脑、肝、肺组织)和细胞作为研究样品。由于肺与呼吸道相关,痰、呼气浓缩物和支气管肺泡灌洗液的样本也包括在内^[15-17]。代谢组学常用的检测技术里每个代谢检测方法都有不同的优缺点,不同种类的内源代谢物具有不同的极性和理化性质。单一的分析平台不能同时检测到这些代谢物的变化^[18]。因此,根据代谢检测方法的特点检测不同代谢物,最后综合考虑分析结果会更有意义,也是提高结果精准性可重复性的先决条件。

3 肿瘤微环境与代谢组学的联系

肿瘤微环境与代谢组学的联系(包括一点代谢在肿瘤中的应用),代谢组学或可提供肿瘤早期诊断标志物。

3.1 肿瘤细胞微环境的代谢

肿瘤发生恶变就是打破细胞与微环境的稳态平衡,肿瘤细胞为了实现无限增殖的目的会在初期分泌各种细胞因子来破坏原有的信号通路,同时改变多种代谢途径,最后建成适合肿瘤细胞生长的微环境。随着恶变进展,肿瘤微环境里的营养物质渐渐无法满足肿瘤细胞生长所需,肿瘤细胞这时会通过诱导血管内皮细胞生长因子大量分泌表达来促进新生微

血管形成并构建新的营养代谢网络。肿瘤的生长离不开周围的微环境,二者动态相互作用促进了实体瘤的发生、发展和转移^[19]。微环境也会不断发展以适应不断增长的肿瘤^[20]。肿瘤细胞依靠肿瘤微环境来维持增殖、逃避细胞凋亡、进行免疫逃逸。肿瘤微环境对肿瘤细胞形成的影响占比极重,肿瘤微环境中基因和蛋白质的改变最终导致代谢产物的改变。

3.2 肿瘤细胞异常代谢

肿瘤细胞重新编程其代谢以支持细胞生长、增殖和分化,从而推动癌症进展^[21,22]。肿瘤细胞会出现与正常细胞不同的代谢谱及糖酵解途径,且合成DNA聚合酶活性增强,葡萄糖吸收率增高,蛋白质合成与分解代谢均增强。肿瘤细胞中的代谢改变已经超出了正常细胞的适应性范围,为了满足不断增长的肿瘤分裂细胞的合成需求,不惜掠夺正常组织的分解产物来合成其需要的蛋白质。肿瘤细胞具有的独特代谢特点,即细胞内的微小变化即可引起代谢物的“延增效应”,使其在无限生长过程中产生大量异常代谢物;肺癌患者常有代谢紊乱,后期会具体描述各个代谢变化。肿瘤微环境中调控细胞生长的各种分子代谢物及细胞分裂产物在组织液中的浓度远远大于细胞内;代谢产物标本容易取材并较快获得动态观察结果;因此用代谢组学进行肿瘤早期筛查及诊断的灵敏度高,有良好应用前景。

3.3 代谢能更准确地反映癌症患者机体状态

现在大部分研究还是从基因水平和蛋白质水平来分析肿瘤标志物,但是研究者们慢慢发现,从基因组到代谢组所经历的过程很复杂,假设突变基因因各种原因没有得到表达,那么机体可能就不会有特定变化来提示;假如蛋白质组的某些蛋白浓度很高,但是不具备活性,那么也对整个系统没有影响;还可能存在单个蛋白的缺失会因其他蛋白的功能补偿作用导致最终净反应为零的现象。所以可能无法及时反应最终的诊断信息并提供反映肿瘤异常生化改变的诊断标志物。此外,许多基因水平和蛋白质水平的肿瘤诊断标记物会因为肿瘤细胞的异质性出现在部分患者中准确识别肿瘤而部分无法识别的情况,它们的敏感性和特异性也因此而下降^[23]。例如广泛应用在非小细胞肺癌细胞中持续特异高表达的生物标志物(特异性神经烯醇化酶和癌胚抗原等),标志物阳性率和敏感度不高。事实上肿瘤细胞的各种改变都会落实到代谢层面,小分子的产生和代谢可以准确反应生物体的最终状态。多角度识别未知代谢产物作为肺癌早期诊断标志物可以客观全面地反映机体整体状态。

代谢组学的变化和蛋白质组学的研究在精准医疗方面也具有更重要的科学价值^[8]。由于癌细胞依赖改变的代谢来支持细胞增殖和存活,因此代谢途径是潜在的治疗靶点^[4,24]。

4 肺癌患者的代谢通路

方法学的进步促进代谢组学诊断技术发展,学者们对各种癌种进行研究,发现了许多潜在的特异性代谢物,而且在肺癌中的早期诊断和病理分型中也取得了一定的进展。如牛艳洁^[25]团队采用气相色谱—质谱法技术对肺癌患者的血清代谢物进行分析,对比其他肺部感染患者发现了13种差异代谢物,其中乳酸、丙酮酸、亚油酸等11种差异代谢物均增高,乳酸、丙酮酸增高可能与肿瘤细胞糖酵解增强相关,而亚油酸与细胞的坏死、凋亡有紧密关系。内源性代谢标志物涉及到能量代谢、氨基酸代谢、脂质代谢、核苷酸代谢、肠道微生物代谢等多种代谢途径。

4.1 能量代谢

有氧糖酵解是癌细胞最独特的代谢改变^[26]。20世纪30年代,奥托·沃伯格(Otto Warburg)首次证明了癌细胞和正常细胞之间中心碳代谢的差异。他发现即使在氧气存在的情况下,癌细胞也优先使用糖酵解而不是氧化磷酸化。由于这个过程效率较低,癌细胞会增加葡萄糖的摄取和代谢来保持生长增殖转移等活动^[27]。糖酵解最终会产生让肿瘤微环境呈酸性的乳酸^[28],乳酸可以让肿瘤细胞的转移及侵袭更加容易^[29]而且转移细胞会微调其新陈代谢以适应不断变化的环境^[30,31]。明显与正常细胞能量代谢异常的这一明显特点也为抗肿瘤治疗提供了突破点,糖酵解抑制剂类药物或许会发挥作用。樊红莲^[32]与团队研究发现3-溴丙酮酸可以通过抑制糖酵解途径抑制人肺腺癌细胞的增殖,同时诱导肺腺癌细胞发生凋亡,而且3-溴丙酮酸在动物身上作用时具有较小的肝肾毒性。

4.2 氨基酸代谢

癌细胞快速增殖也会通过氨基酸代谢紊乱来表现^[33]。同时也有研究表明,多种氨基酸被认为有助于研究恶性肿瘤的潜在生物标志物^[34]。利用多平台代谢组学对肺癌进行了一项有趣的研究,以选择血清代谢物改善非小细胞肺癌(NSCLC)患者的分期。在29种代谢物中,胆红素和 λ -谷氨酰丙氨酸(最重要的)被选择用于液相色谱—质谱法验证,这些代谢物的水平从正常人到早期和晚期患者有明显的偏离趋势。胆红素作为一种代谢物出现,随着NSCLC分期的增加,其趋势在统计学上持续显著^[35]。Mayers^[36]团队研究发现血浆中支链氨基酸的水平在正常小鼠中高于肺癌小鼠,后来发现原因在于NSCLC组织更多地吸收并利用游离支链氨基酸中的氮合成了非必需氨基酸和核苷酸。所以相较于正常肺组织,二者水平有差异。还有研究提升促进支链氨基酸分解代谢可以抑制肺癌细胞增殖生长^[37-38]。

4.3 脂质代谢

脂质代谢紊乱也是肿瘤的特征之一。有研究证明脂质代谢紊乱会促进肿瘤快速分化。目前有研究证明,超重会加重癌症患者的负担,血脂变化也会导致多种癌症风险。肺本身

具有很强的脂质代谢功能,发生癌变后,肺部的脂质代谢也更加活跃,所以目前很多研究证明血脂水平变化与肺癌的发生、发展,预后都息息相关,磷脂和胆固醇都是细胞膜的重要组成部分。宋雪团队发现肺癌患者溶血卵磷脂、肉碱等代谢物与健康人相比有显著差异。有部分研究证明,总胆固醇水平虽与女性肺癌患者发生没有明确的负相关,但与男性肺癌患者的发生负相关。根据肺癌患者脂质代谢紊乱的这一特点可以推断调脂类药物有望成为抗肿瘤相关的辅助用药,但还需要深入挖掘。安罗替尼治疗非小细胞肺癌患者的III期临床研究中也发现该药会通过不同的机制影响患者的血脂水平,使胆固醇水平升高明显,这也提示我们血脂水平可以成为评估治疗效果的指标之一。

4.4 核苷酸代谢

肿瘤细胞代谢异常的典型的反应包括三羧酸循环被中断或截断;ATP的替代供应(如谷氨酰胺或脂肪酸)的编排等。也有研究证明,肿瘤细胞在增殖期会比平台期更高效地利用嘌呤前体物质,这也提示肿瘤细胞里的核苷酸代谢的速率是随着生长期不断变化的。

肿瘤细胞发生发展与核苷酸代谢密切相关。有研究提示癌症伴有转移病灶的患者中游离脱氧核糖核糖水平升高尤为明显。也有研究提示如果癌症病人经过抗肿瘤治疗后体内游离脱氧核糖核糖水平仍然很高通常意味着该患者预后不好。现在已经有关于利用核苷酸的代谢研究相关抗肿瘤药物的报道,可以发现在相关抗肿瘤药物应用于肿瘤细胞后,肿瘤细胞的核苷酸代谢发生了变化,引起线粒体功能紊乱,经过对比分析后,可将GMP、ATP和UDP识别为药物作用相关的生物标记物。

4.5 免疫

肿瘤微环境的构成细胞里包括免疫细胞,免疫系统会跟肿瘤细胞相互作用来影响肿瘤的发生发展。机体的正常免疫应答可以抵抗肿瘤的发展转移,但是肿瘤细胞会发生免疫逃逸,所以肿瘤早期不易被察觉。肺癌的发展与免疫系统密切相关,在肿瘤微环境中,肿瘤抗原不断刺激肿瘤浸润淋巴细胞高表达PD-1,同时激活相关通路来逃避免疫监视。根据这一特点,相关通路抑制剂被研发出来,而且也有研究证明,阻断PD-1通路的抗体已在癌症患者中显示出抗肿瘤活性,现在已被批准用于治疗多种不同的癌症。PD-1阻断剂如何调节癌症患者的免疫系统仅部分了解,还需要不断深入研究。也有研究者发现化疗可诱导肿瘤细胞上PD-L1的表达,所以推测联合化疗会比单一用药效果更好。

5 结语

随着代谢组学的技术不断发展,代谢组学在肺癌中各项研究中都有着超高的发展潜力,尤其在早期诊断及病理分型

这几部分研究较多,且都有一定的成果。现在,通过代谢组学我们发现了一些非小细胞肺癌的异常代谢标志物,小细胞肺癌由于其本身特有的内分泌特性,对其的相关研究不多。这些特异性代谢物涉及能量代谢、氨基酸代谢、脂质代谢、核苷酸代谢、免疫等,不仅对肺癌的早期诊断有帮助,还有助于疾病的病理分型和预后评估,甚至可以确定可靠的治疗靶点,达到个体化精准治疗。

但是因为代谢组学的研究数量不是大规模大范围,且研究结果非常依赖数据库的构建,以及研究过程中标本的处理必须标准化,否则容易影响结果准确性等多种问题,目前仍没有广泛地走进临床应用中。对于各种代谢物的结果以及验证方面,缺乏统一的标准,而且在利用不同方法检测所得的多种代谢物的联合应用的相关研究,仍需要进一步加强研究。代谢组学从最初只能应用于临床微生物学以及制药行业,到现在可以进入临床应用中,不断进步,随着人们对人体代谢的研究进一步加强,对代谢组学的检测技术不断更新,相信代谢组学会在肺癌的各方面都会有更好的表现。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.[J]. CA: a cancer journal for clinicians,1971(3):209-249.
- [2] Osmani L, Askin F, Gabrielson E, et al. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of nonsmall cell lung carcinoma (NSCLC): moving from targeted therapy to immunotherapy[J]. Semin Cancer Biol,2018,52(1):103-109.
- [3] Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate[J]. Cancer Cell,2012,21(3):297-308.
- [4] Hua W, Ten Dijke P, Kostidis S, et al. TGF β -induced metabolic reprogramming during epithelial-to-mesenchymal transition in cancer[J]. Cell Mol Life Sci,2020,77(11):2103-2123.
- [5] Noreldeen HAA, Liu X, Xu G. Metabolomics of lung cancer: Analytical platforms and their applications[J]. Journal of separation science,2020,43(1):120-133.
- [6] Wishart, D S. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine. [J]. Nature reviews. Drug discovery, 2016(15):473-484.
- [7] Everett J R. Pharmacometabonomics in humans: a new tool for personalized medicine[J].Pharmacogenomics,2015,16(7):737-754.
- [8] Zhan X, Long Y, Lu M. Exploration of variations in proteome and metabolome for predictive diagnostics and personalized treatment algorithms: Innovative approach and examples for potential clinical application[J]. Journal of proteomics,2018(188):30-40.
- [9] Rovithi M, Lind JS, Pham TV, et al. Response and toxicity prediction by MALDI-TOF-MS serum peptide profiling in patients with non-small cell lung cancer[J]. Proteomics-clinical Applications, 2016,10(7):743-749.
- [10] Kriegsmann M, Casadonte R, Kriegsmann J, et al. Reliable entity subtyping in non-small cell lung cancer by matrix-assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry on formalin-fixed paraffin-embedded tissue specimens[J]. Molecular & cellular proteomics: MCP,2016,15(10):3081-3089.
- [11] Di Leo A, Claudino W, Colangiuli D, et al. New strategies to identify molecular markers predicting chemotherapy activity and toxicity in breast cancer[J]. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology,2018(12):14.
- [12] Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J].Xenobiotica,1999,29(11):1181-1189.
- [13] Fiehn O. Metabolomics—the link between genotypes and phenotypes[J].Plant molecular biology,2002,48(2):155-171.
- [14] Khamis MM, Adamko DJ, El-Anead A. Mass spectrometric based approaches in urine metabolomics and biomarker discovery[J].Mass spectrometry reviews,2017,36(2):115-134.
- [15] Yu L, Li K, Zhang X. Next-generation metabolomics in lung cancer diagnosis, treatment and precision medicine: mini review[J]. Oncotarget, 2017(8):115774-115786.
- [16] Beale DJ, Jones OA, Karpe AV, et al. A review of analytical techniques and their application in disease diagnosis in breathomics and salivaomics research[J].International journal of molecular sciences,2016,18(1):24.
- [17] Boots AW, Bos LD, Schee MP, et al. Exhaled molecular fingerprinting in diagnosis and monitoring: validating volatile promises[J].Trends in molecular medicine,2015,21(10):633-644.
- [18] Armitage EG, Barbas C. Metabolomics in cancer biomarker discovery: current trends and future perspectives[J].Journal of pharmaceutical and biomedical analysis,2014(87):1-11.
- [19] Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment[J].Nature reviews. Immunology,2015,15(11):669-682.
- [20] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J].Nature medicine,2013,19(11):1423-1437.
- [21] Sun C, Li T, Song X, et al. Spatially resolved metabolomics to discover tumor-associated metabolic alterations[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of

- America,2019,116(1):52-57.
- [22] Kumar N, Shahjaman M, Mnh M, et al. Serum and plasma metabolomic biomarkers for lung cancer[J]. *Bioinformatics*, 2017,13(6):202-208.
- [23] Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, et al. Tumour heterogeneity in the clinic[J]. *Nature*,2013,501(7467):355-364.
- [24] Dhakshinamoorthy S, Dinh N-T, Skolnick J, et al. Metabolomics identifies the intersection of phosphoethanolamine with menaquinone-triggered apoptosis in an in vitro model of leukemia[J]. *Molecular bioSystems*,2015,11(9):2406-2416.
- [25] 牛艳洁,江银玲,许长江,等.代谢组学方法分析肺癌患者血清和尿液小分子代谢产物的初步研究[J]. *中国肺癌杂志*,2012,15(4):195-201.
- [26] Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. *Cell metabolism*.2016(23):27-47.
- [27] Wang Huijuan. Tissue metabolic profiling of human gastric cancer assessed by (1)H NMR[J]. *BMC cancer*,2016,16(1):371.
- [28] Gudkov SV, Shtarkman IN, Smirnova VS, et al. Guanosine and inosine display antioxidant activity, protect DNA in vitro from oxidative damage induced by reactive oxygen species, and serve as radioprotectors in mice[J]. *Radiation research*, 2006,165(5):538-545.
- [29] Corona G, Cannizzaro R, Miolo G, et al. Use of metabolomics as a complementary omic approach to implement risk criteria for first-degree relatives of gastric cancer patients[J]. *International journal of molecular sciences*,2018,19(3):750.
- [30] Porporato PE, Payen VL, Baselet B, et al. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 2: mitochondria, lipid and amino acid metabolism[J]. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*,2016(73):1349-1363.
- [31] Payen VL, Porporato PE, Baselet B, et al. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 1: tumor pH, glycolysis and the pentose phosphate pathway[J]. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*,2016(73):1333-1348.
- [32] 樊红莲.3-溴丙酮酸通过抑制糖酵解途径诱导肺腺癌细胞凋亡研究[D].蚌埠:蚌埠医学院,2020.
- [33] Wang H, Zhang H, Deng P, et al. Tissue metabolic profiling of human gastric cancer assessed by (1)H NMR[J]. *BMC cancer*,2016(16):371.
- [34] Jing F, Hu X, Cao Y, et al. Discriminating gastric cancer and gastric ulcer using human plasma amino acid metabolic profile[J]. *IUBMB life*,2018,70(6):553-562.
- [35] Wen CP, Zhang F, Liang D, et al. The ability of bilirubin in identifying smokers with higher risk of lung cancer: a large cohort study in conjunction with global metabolomic profiling[J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*,2015,21(1):193-200.
- [36] Mayers JR, Wu C, Clish CB, et al. Elevation of circulating branched-chain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development[J]. *Nature medicine*,2014,20(10):1193-1198.
- [37] 贺艳琪,迟锐,陈梦萍,等.支链氨基酸分解代谢在肺癌细胞中的功能[J]. *上海交通大学学报(医学版)*,2021:1-7.
- [38] Nie S, Zhao Y, Qiu X, et al. Metabolomic study on nude mice models of gastric cancer treated with modified si jun zi tang via HILIC UHPLC-Q-TOF/MS analysis[J]. *Evidence-based complementary and alternative medicine: CAM*,2019(7):23.