

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.12.022

膀胱癌的代谢组学研究进展^{*}

王 铁 综述,许建成[△]审校

吉林大学第一医院检验科,吉林长春 130021

摘 要:膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,具有高发病率、高进展率和高复发率的特点。代谢组学作为一种新兴组学技术,挖掘异常表达的代谢物,为膀胱癌的诊断与监测提供新思路。该文对膀胱癌患者的尿液、血液、组织等多种标本的代谢组学分析进行综述,以为膀胱癌代谢组学的研究及临床应用提供依据。

关键词:膀胱癌; 代谢组学; 早期诊断; 肿瘤标志物

中图法分类号:R737.14

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)12-1771-04

Research progress of metabonomics in bladder cancer^{*}

WANG Tie, XU Jiancheng[△]

Department of Clinical Laboratory, First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China

Abstract: Bladder cancer is one of the most common malignant tumors of the urinary system, which has the characteristics of high incidence rate, high progress rate and high recurrence rate. As a new omics technology, metabonomics excavates the abnormally expressed metabolites and provides a new idea for the diagnosis and monitoring of bladder cancer. This paper reviews the metabonomics analysis of multiple samples such as urine, blood and tissues in the patients with bladder cancer, in order to provide a basis for the research and clinical application of metabonomics of bladder cancer.

Key words: bladder cancer; metabonomics; early diagnosis; tumor marker

膀胱癌(BC)是发生在膀胱黏膜上的、泌尿系统最常见的恶性肿瘤^[1]。近年来全球 BC 的发病率和病死率呈上升趋势^[2]。BC 位列我国泌尿系统肿瘤发病率第一位,其病死率居泌尿系统肿瘤第二位。BC 传统上分为非肌肉浸润性尿路上皮癌和肌肉浸润性尿路上皮癌^[3]。研究表明,早期诊断和及时治疗能极大提高 BC 患者生存率^[4]。目前,BC 诊断的金标准是膀胱镜检查与活检组织的病理学评估^[5-6],并结合尿血、膀胱刺激、排尿困难或尿急等症状辅助诊断^[7]。但膀胱镜检查存在操作困难、侵入性及费用昂贵等问题。近年来,肿瘤标志物广泛用于 BC 诊断,但其灵敏度、特异度和诊断准确性并不理想^[8-9]。因此,有必要寻找更有价值的新型肿瘤标志物,为 BC 的早期诊断及预防提供依据。

代谢组学是继蛋白质组学和基因组学后迅速发展的一门学科,可系统分析相对分子质量较小的代谢物质,生物体液的分析主要基于核磁共振和质谱两种分析平台。代谢组学技术已广泛用于多种疾病的早期诊断、鉴别、监测、药物靶点及发病机制等研究^[10-13]。BC 的进展与代谢异常有关^[14],许多研究者利用代谢组学技术对 BC 患者的尿液、血液及组织等标本进行研究,取得了一定成果^[15-16]。本文针对不同

类型标本中代谢组学技术筛选出的 BC 标志物进行综述,旨在为 BC 的早期诊断、疾病进展、预后评估等提供基础数据。

1 BC 患者尿液的代谢组学

尿液中可能含有膀胱肿瘤细胞释放的代谢物质,是 BC 检测的良好标本。尿液检查具有易获取、无创等优势,但血尿可能影响尿液代谢组学在 BC 中的诊断价值^[17]。一些研究针对有无血尿的 BC 患者进行多变量分析,发现该混杂因素可被很好地消除^[18-20]。因此,尿液成为 BC 代谢组学分析中优先考虑的生物标本。

LUCZYKOWSKI 等^[21]分析了 24 例 BC 患者(观察组)和 24 例健康者(对照组)的尿液代谢谱,发现参与苯丙氨酸代谢途径的 N-乙酰苯丙氨酸、4-羟基肉桂酸、苯甲酸和马尿酸水平,参与 β-丙氨酸代谢途径的组氨酸和肌肽水平,参与磷酸戊糖途径的葡萄糖酸水平,以及参与色氨酸代谢途径的 5-羟基吲哚乙酸水平在两组间的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。JACYNA 等^[22]在 BC 患者中发现了 17 种改变的尿液代谢物,其主要参与了氨基酸、核苷酸及能量代谢。同一研究组在 BC 患者尿液中确定了 10 种参与肠道菌群代谢、RNA 降解和嘌呤代谢等途径的差异表达代谢

^{*} 基金项目:吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20211177KJ)。

[△] 通信作者, E-mail: xjc@jlu.edu.cn。

物($P<0.05$),包括尿苷、假尿苷、乙酰赖氨酸、乙酰神经氨酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、黄嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、1,7-二甲基黄嘌呤和马尿酸^[23]。此外,有研究发现了 19 种与苯乙酸、丙酸、脂肪酸、丙酮酸代谢等相关的代谢物在 BC 患者中异常表达,其中以单磷酸腺苷、甘氨酸、胆酸和棕榈酰肉碱的变化最为显著^[24]。SRIVASTAVA 等^[25]对 33 例 BC 患者(BC 组)、33 例良性对照(尿路感染/膀胱结石)和 37 例健康者的尿液进行代谢组学分析,发现 BC 组枸橼酸盐、柠檬酸和马尿酸水平降低,牛磺酸水平升高,但无法鉴别肿瘤分期。LIN 等^[26]研究发现,与良性对照组相比,BC 组脱氨基酪氨酸、赤藓糖醇、D-核糖、核糖醇、D-果糖、D-甘露糖、D-半乳糖及一种未知代谢物等的水平异常升高,利用 Logistic 回归建立 8 种代谢物的组合预测模型,曲线下面积(AUC)高达 0.976,但该模型能否应用于临床还有待大样本量的评估与验证。由此可见,尿液代谢组学分析可发现 BC 患者在能量、氨基酸、核苷酸、肠道微生物等多方面的代谢标志物变化,可为 BC 的诊断与监测提供良好依据。

LORAS 等^[27]评估了尿液代谢组学谱在 BC 术后复发中的监测价值,检测了 31 例 BC 患者在尿道膀胱肿瘤切除术前后的 316 份尿液标本的代谢变化,最终认为苯丙氨酸、精氨酸、脯氨酸和色氨酸可作为监测 BC 术后复发的候选生物标志物。尿液代谢组学在 BC 术后复发中的研究有待进一步评估和验证。

2 BC 患者血清/血浆的代谢组学

血清肿瘤标志物是早期发现并监测肿瘤进展的重要指标,因此基于血液标本的代谢组学技术有望在寻找 BC 生物标志物方面发挥重要作用。

CAO 等^[28]对 39 例 BC 患者(BC 组)和 25 例健康者血清进行代谢组学分析,发现 BC 组血清异亮氨酸/亮氨酸、酪氨酸、乳酸、甘氨酸和柠檬酸水平下调,而极低密度脂蛋白、乙酰乙酸脂和葡萄糖水平上调。这些代谢物参与了氨基酸代谢、糖酵解、柠檬酸循环及脂肪生成等多个途径。值得注意的是,柠檬酸水平在 BC 患者的尿液代谢谱中也呈下调趋势^[25],故柠檬酸循环可能在 BC 的发生、发展中发挥重要作用。ZHOU 等^[29]开发了一种基于气相色谱-质谱和选择离子监测的伪靶向代谢组学方法,并将其应用于 BC 血浆代谢组学研究,结果显示 BC 组中参与磷酸戊糖途径、核苷酸和脂肪酸合成的代谢物水平显著增加($P<0.05$)。由此可见,激活的磷酸戊糖途径可能通过促进脂质和核苷酸的生物合成来调节 BC 细胞增殖。郑思佳等^[30]认为 BC 患者的氨基酸、胆汁酸及脂肪酸代谢紊乱,甘氨酸、胆碱、胱氨酸、十二碳烯酸、二十碳烯酸和鹅去氧胆酸可联合诊断 BC 的发生。另一研究使用核磁共振技术对不同分级的 BC 患者(BC 组)和健康者(对照组)的血清代谢谱进行分析,利用正交偏最小二乘判别法建立衍生模型,该模型可区分

BC 组和对照组(6 个代谢物:二甲胺、丙二酸、乳酸、谷氨酰胺、组氨酸和缬氨酸,AUC 为 0.99,灵敏度为 96%,特异度为 94%),以及低度和高度恶性 BC 组(3 个代谢物:二甲胺、谷氨酰胺、丙二酸,AUC 为 0.99,灵敏度为 97%,特异度为 99%),通过内部和外部交叉验证,证实了模型的有效性^[31]。因此,血清/血浆代谢组学筛选出的 BC 差异代谢物可能具有较好的临床效用,有望在临床应用与推广。以上研究发现的差异代谢物不尽相同,但均表明 BC 的发生、发展与氨基酸、脂质、脂肪酸代谢密切相关。

国内有研究同时对 BC 患者的尿液及血液进行代谢组学分析,以扩大标志物的筛查范围^[32]。该研究发现血液及尿液中各有 13 种内源性代谢物对 BC 患者与健康者的分类鉴别存在价值,其中次黄嘌呤在 2 类标本中均检测到异常增高。这提示不同类型标本中的代谢物检出情况具有较大差异,进行代谢组学分析时应尽量采用多种标本联合检测。

3 BC 组织标本的代谢组学

相较于尿液与血液,组织标本富含的代谢信息更多。因此,有研究者利用 BC 患者的组织标本进行代谢组学分析,寻找 BC 诊断与鉴别诊断的特异性生物标志物。

PUTLURI 等^[33]使用高通量质谱法对 27 例患者邻近的良性组织和 31 例 BC 组织标本进行特异性代谢分析,鉴定了 35 种不同的 BC 特异性代谢物。PIYARATHNA 等^[34]对病理证实的 BC 组织进行了脂质组学研究,并确定了良性和不同分期 BC 之间的脂质改变,例如相对于良性组织,BC 组织中的磷脂和脂肪酸水平较高,三酰甘油水平较低;在不同分期的 BC 中,磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺和磷脂胆碱水平随肿瘤分期逐渐降低,而二酰甘油水平逐渐升高。将这些改变的脂质映射到相应的代谢基因并与转录组学整合,产生了与 BC 患者存活率显著相关的基因特征,但该特征尚未得到验证。VON RUNDSTEDT 等^[35]使用液相色谱的靶向质谱法分析了 BC 病理组织和良性邻近组织,鉴定出 31 种代谢物在 BC 病理组织和良性组织标本之间存在的差异性改变。研究者利用在线数据库确定了 174 个涉及以上物质代谢途径的相关基因,将代谢基因与转录组数据整合,确定了一个由 30 个基因组成的代谢特征。该特征在预测 95 例低特征评分 BC 患者与 282 例高特征评分 BC 患者的生存率方面差异有统计学意义($P=0.046$)。组织标本代谢组学筛选出的 BC 差异代谢物种类和信息更多,具有较好的临床应用价值,但组织标本不易获取限制了其应用。

4 小 结

代谢组学技术检测 BC 患者的尿液、血液、组织,筛选出差异表达的氨基酸、脂肪酸、脂质、嘌呤、能量等代谢产物,为 BC 代谢组学的研究及临床应用提供

了依据。但标本类型、检测方法、研究数量等因素均可导致代谢组学分析结果的差异,如检测平台未能实现一致性,无法评估平台间的系统差异;研究样本数量有限,缺乏多中心验证,难以保证研究结果的准确性;机体代谢物易受到多种不可控的因素干扰;患者长期临床随访数据不完整等。在实验室条件允许的情况下,应对患者的多种标本进行整合分析,以获取更广泛的代谢物信息,寻找具有更高诊断潜能的生物标志物。

参考文献

- [1] 李辉章,郑荣寿,杜灵彬,等.中国膀胱癌流行现状与趋势分析[J].中华肿瘤杂志,2021,43(3):293-298.
- [2] TEOH J Y, HUANG J, KO W Y, et al. Global trends of bladder cancer incidence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita[J]. *Eur Urol*, 2020, 78 (6): 893-906.
- [3] HUSSEIN A A, ELSAYED A S, DURRANI M, et al. Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: an exploratory study[J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(6): 370. e9-370. e19.
- [4] AMIRI M, HESHMATOLLAH S, ESMAEILNASAB N, et al. Survival rate of patients with bladder cancer and its related factors in Kurdistan province (2013—2018): a population-based study[J]. *BMC Urol*, 2020, 20(1): 195.
- [5] KHAN J, KAMAL M S, D' ARCY F T, et al. Biopsy at flexible cystoscopy: is it worthwhile? [J]. *Ir J Med Sci*, 2021, 190 (1): 437-439.
- [6] 宣传斌. 超声显像与静脉肾盂造影、膀胱镜检查对膀胱癌诊断价值的比较观察[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14 (21): 58-60.
- [7] BABJUK M, BOHLE A, BURGER M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 447-461.
- [8] CHEN M, LI J, ZHUANG C, et al. Increased lncRNA ABHD11-AS1 represses the malignant phenotypes of bladder cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (17): 28176-28186.
- [9] VRIESEMA J L, POUCKI M H, KIEMENEY L A, et al. Patient opinion of urinary tests versus flexible urethroscopy in follow-up examination for superficial bladder cancer: a utility analysis[J]. *Urology*, 2000, 56 (5): 793-797.
- [10] 俞鹏,杨哲君,石瑞洁,等.基于 LC-MS 技术的急性冠脉综合征代谢组学研究[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28 (22): 1694-1703.
- [11] CHEN R, ZENG Y, XIAO W, et al. LC-MS-Based untargeted metabolomics reveals early biomarkers in STZ-Induced diabetic rats with cognitive impairment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 665309.
- [12] WANG D, TAN G, WANG H, et al. Identification of novel serum biomarker for the detection of acute myeloid leukemia based on liquid chromatography-mass spec-

- trometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 166: 357-363.
- [13] 陈世俊,拜合提亚·阿扎提,乔炳璋,等.核磁共振代谢组学分析前列腺癌血清标志物的临床研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2018, 39(1): 24-28.
- [14] LIU X, CHENG X, LIU X, et al. Investigation of the urinary metabolic variations and the application in bladder cancer biomarker discovery[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143 (2): 408-418.
- [15] GUPTA A, BANSAL N, MITASH N, et al. NMR-derived targeted serum metabolic biomarkers appraisal of bladder cancer: a pre-and post-operative evaluation[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 183: 113134.
- [16] PINTO J, CARAPITO A, AMARO F, et al. Discovery of volatile biomarkers for bladder cancer detection and staging through urine metabolomics[J]. *Metabolites*, 2021, 11 (4): 199.
- [17] WANG Z, LIU X, LIU X, et al. UPLC-MS based urine untargeted metabolomic analyses to differentiate bladder cancer from renal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1195.
- [18] ZHOU Y, SONG R, MA C, et al. Discovery and validation of potential urinary biomarkers for bladder cancer diagnosis using a pseudotargeted GC-MS metabolomics method [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 20719-20728.
- [19] JIN X, YUN S J, JEONG P, et al. Diagnosis of bladder cancer and prediction of survival by urinary metabolomics [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(6): 1635-1645.
- [20] CHENG X, LIU X, LIU X, et al. Metabolomics of non-muscle invasive bladder cancer: biomarkers for early detection of bladder cancer[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 494.
- [21] LUCZYKOWSKI K, WARMUZINSKA N, OPERACZ S, et al. Metabolic evaluation of urine from patients diagnosed with high grade (HG) bladder cancer by SPME-LC-MS method[J]. *Molecules*, 2021, 26(8): 2194.
- [22] JACYNA J, WAWRZYNIAK R, BALAYSSAC S, et al. Urinary metabolomic signature of muscle-invasive bladder cancer: a multiplatform approach[J]. *Talanta*, 2019, 202: 572-579.
- [23] YUMBA MPANGA A, SILUK D, JACYNA J, et al. Targeted metabolomics in bladder cancer: from analytical methods development and validation towards application to clinical samples[J]. *Anal Chim Acta*, 2018, 1037: 188-199.
- [24] WANG R, KANG H, ZHANG X, et al. Urinary metabolomics for discovering metabolic biomarkers of bladder cancer by UPLC-MS[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 214.
- [25] SRIVASTAVA S, ROY R, SINGH S, et al. Taurine: a possible fingerprint biomarker in non-muscle invasive bladder cancer: a pilot study by 1H NMR spectroscopy [J]. *Cancer Biomark*, 2010, 6(1): 11-20.
- [26] LIN J Y, JUO B R, YEY H, et al. Putative markers for the detection of early-stage bladder cancer selected by urine metabolomics[J]. *BMC Bioinformatics*, 2021, 22(1): 305.

- [27] LORAS A, TRASSIERA M, SANJUAN-HERRAEZ D, et al. Bladder cancer recurrence surveillance by urine metabolomics analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):9172.
- [28] CAO M, ZHAO L, CHEN H, et al. NMR-based metabolomic analysis of human bladder cancer[J]. Anal Sci, 2012, 28(5):451-456.
- [29] ZHOU Y, SONG R, ZHANG Z, et al. The development of plasma pseudotargeted GC-MS metabolic profiling and its application in bladder cancer[J]. Anal Bioanal Chem, 2016, 408(24):6741-6749.
- [30] 郑思佳, 王晴晴, 王晓琳, 等. 亲水作用色谱/质谱联用方法用于膀胱癌患者血清代谢组学研究[J]. 分析化学, 2017, 45(12):1921-1929.
- [31] BANSAL N, GUPTA A, MITASH N, et al. Low-and high-grade bladder cancer determination via human serum-based metabolomics approach[J]. J Proteome Res, 2013, 12(12):5839-5850.
- [32] 陈永婧, 王小华, 黄真真, 等. 膀胱癌血清及尿液代谢组学研究[J]. 分析化学, 2012, 40(9):1322-1328.
- [33] PUTLURI N, SHOJAIE A, VASU V T, et al. Metabolomic profiling reveals potential markers and bioprocesses altered in bladder cancer progression[J]. Cancer Res, 2011, 71(24):7376-7386.
- [34] PIYARATHNA D W B, RAJENDIRAN T M, PUTLURI V, et al. Distinct lipidomic landscapes associated with clinical stages of urothelial cancer of the bladder[J]. Eur Urol Focus, 2018, 4(6):907-915.
- [35] VON RUNDSTEDT F C, RAJAPAKSHE K, MA J, et al. Integrative pathway analysis of metabolic signature in bladder cancer: a linkage to the cancer genome atlas project and prediction of survival[J]. J Urol, 2016, 195(6):1911-1919.

(收稿日期: 2022-08-22 修回日期: 2023-03-23)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.12.023

胆红素代谢通路主要酶的基因多态性研究进展*

段改原¹, 李宇晨¹, 蒋 雪²综述, 刘 玲^{3△}审校

1. 昆明医科大学研究生院, 云南昆明 650500; 2. 大理大学研究生院, 云南大理 671000;

3. 云南省昆明市儿童医院新生儿科, 云南昆明 650103

摘 要:胆红素代谢是一个复杂且受多种因素影响的过程, 其中任意一个环节异常均可引起血清胆红素升高, 严重者可出现胆红素脑病。目前, 越来越多的研究认为原因不明的胆红素升高与遗传因素有关, 且存在地域、种族差异。该文就胆红素代谢通路中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1、溶质载体有机阴离子转运蛋白 1B1、血红素氧合酶 1、胆绿素还原酶 A 基因多态性研究进展进行综述。

关键词:高胆红素血症; 胆红素代谢酶; 基因多态性

中图分类号:R722.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)12-1774-06

Research advances on gene polymorphism of main enzymes in bilirubin metabolic pathway*

DUAN Gaiyuan¹, LI Yuchen¹, JIANG Xue², LIU Ling^{3△}

1. Graduate School of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China;

2. Graduate School of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 3. Department of Neonatology,

Kunming Municipal Children's Hospital, Kunming, Yunnan 650103, China

Abstract: Bilirubin metabolism is a complex process affected by many factors, in which any abnormal link can cause serum bilirubin increase, and the severe cases may appear bilirubin encephalopathy. At present, more and more studies consider that the unexplained increases in bilirubin is related to genetic factors, moreover there are regional and racial differences. This article reviews the research advances of gene polymorphisms of glucose-6-phosphate dehydrogenase, uridine diphosphate glucuronate transferase 1A1, solute carrier organic anion transporter 1B1, heme oxygenase 1, and biliverdin reductase A in bilirubin metabolic pathways.

Key words: hyperbilirubinemia; bilirubin metabolic enzymes; gene polymorphism

胆红素来源于体内的血红素, 是血红蛋白及其他血红素蛋白在单核-巨噬细胞或其他网织内皮细胞及肝细胞中的代谢终产物。血红素在微粒体血红素氧

合酶 1(HO-1)、还原型辅酶 II (NADPH) 及细胞色素 c 还原酶的作用下形成胆绿素, 再由胆绿素还原酶 (BLVR) 还原为胆红素, 此时的胆红素为未结合胆红

* 基金项目: 云南省科技厅昆明医科大学应用基础研究联合专项(202201AY070001-203)。

△ 通信作者, E-mail: liuling@etyy. cn.

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230327.1826.004.html> (2023-03-28)