

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.04.002

基于非靶向代谢组学的老年胃癌患者术前衰弱与代谢综合征代谢特征研究*

蒋小曼^{1,2}, 郭银宁¹, 缪雪怡¹, 徐 婷¹, 徐欣怡^{1,3}, 陈 丽⁴, 李明辉¹, 许 勤^{1△}

1. 南京医科大学护理学院, 江苏南京 211166; 2. 浙江大学医学院附属第一医院胃肠外科, 浙江杭州 310003; 3. 昆士兰科技大学健康学院, 澳大利亚昆士兰 4702; 4. 南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院普外科, 江苏南京 211166

摘 要:目的 基于非靶向代谢组学技术探讨老年胃癌患者术前衰弱与代谢综合征(MetS)的差异代谢物及代谢通路。方法 收集非衰弱非 MetS 胃癌患者 25 例作为对照组, 单纯衰弱组胃癌患者 10 例作为衰弱组; 单纯合并 MetS 的胃癌患者 13 例作为 MetS 组, 衰弱合并 MetS 组胃癌患者 10 例作为合并组。采用超高效液相色谱-质谱联用非靶向代谢组学技术测量血浆代谢物水平, 采用主成分分析法、正交偏最小二乘法-模式识别分析法、聚类分析及代谢通路注释进行多元统计分析。结果 基于非靶向代谢组学技术鉴定出了 125 种差异代谢物, 包括氨基酸、甘油磷脂、鞘脂、脂肪酸、糖类、核苷及核苷酸、酸性化合物等类别。与对照组比较, MetS 组、衰弱组、合并组分别存在 41、32、52 种差异代谢物。其中 MetS 组以脂质代谢物明显升高为特征; 衰弱组以氨基酸及多数甘油磷脂类代谢物明显下降, 且脂肪酸类及植物鞘氨醇明显升高为特征; 合并组以核苷酸类代谢物及酸性化合物明显升高为特征。丙氨酸、天门冬氨酸、谷氨酸代谢途径在衰弱组中明显富集, 甘油磷脂代谢途径在合并组中明显富集。结论 单纯衰弱、单纯合并 MetS 以及衰弱合并 MetS 的老年胃癌患者存在不同的代谢特征, 其中衰弱的老年胃癌患者氨基酸与甘油磷脂类代谢物均明显下降, 需重视脂肪与蛋白质全面补充, MetS 合并衰弱患者存在氨基酸、脂质、核苷酸、酸性化合物等多类代谢物异常, 可能与肿瘤相关代谢紊乱有关。

关键词:衰弱; 代谢综合征; 老年人; 胃癌; 非靶向代谢组学

中图法分类号: R735.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)04-0437-07

Metabolic characteristics of preoperative frailty and metabolic syndrome among older patients with gastric cancer based on non-targeted metabolomic*

JIANG Xiaoman^{1,2}, GUO Yinning¹, MIAO Xueyi¹, XU Ting¹, XU Xinyi^{1,3}, CHEN Li⁴, JI Minghui¹, XU Qin^{1△}

1. School of Nursing, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310003, China; 3. Faculty of Health, Queensland University of Technology, Queensland 4702, Australia; 4. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University/Jiansu Provincial People's Hospital, Nanjing, Jiangsu 211166, China

Abstract: Objective To investigate the differential metabolites and metabolic pathways between preoperative frailty and metabolic syndrome (MetS) in elderly patients with gastric cancer based on non-targeted metabolomics techniques. **Methods** A total of 25 patients with non-frailty and non-MetS were collected as control group, 10 patients with frailty alone as debilitated group, 13 patients with MetS alone in the MetS group and 10 patients with frailty combined with MetS in the combined group. The plasma metabolite content was measured by Ultra High Performance Liquid Chromatography-Q Exactive Orbitrap-Mass Spectrometry non-targeted metabolomic technique, and multivariate statistical analysis was performed by principal component analysis, orthogonal partial least squares discriminant analysis, cluster analysis and metabolic pathway annotation. **Results** A total of 125 different metabolites including amino acids, glycerophospholipids, sphingolipids, fatty acids, sugars, nucleosides and nucleotides, acid compounds were identified based on non-targeted metabolomics techniques. Compared with the control group, there were 41, 32 and 52 different metabolites in

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82073407); 江苏高校优势学科建设工程项目“护理学”[苏政办发(2018)87 号]。

作者简介: 蒋小曼, 女, 硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤患者围术期营养代谢管理研究。△ 通信作者, E-mail: qinxu@njmu.edu.cn。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240204.1017.002.html>(2024-02-06)

the MetS group, the debilitated group and the combined group respectively. Lipid metabolites increased significantly in the MetS group. In the debilitated group, amino acid metabolites and most glycerol phospholipids decreased significantly, and fatty acids and sphingosine increased significantly. The combined group was characterized by significantly increased levels of nucleotide metabolites and acidic compounds. The metabolic pathways of alanine, aspartate and glutamate were obviously enriched in the debilitated group, and glycerophospholipid metabolic pathway was obviously enriched in the combined group. **Conclusion** There are different metabolic characteristics in patients with MetS, frailty and MetS combined with frailty. In patients with frailty, amino acids and glycerophospholipid metabolites decreased significantly, and comprehensive supplementation of fat and protein should be emphasized. In patients with MetS combined with frailty, there are abnormal metabolites of amino acids, lipids, nucleotides, acidic compounds and other types of metabolites, which may be related to tumor-related metabolic disorders.

Key words: frailty; metabolic syndrome; old people; gastric cancer; non-targeted metabolomic

衰弱与代谢综合征(MetS)均是常见的老年人健康问题,可作为疾病负担加剧癌症患者不良预后的发生。既往研究显示,二者在发病机制层面可能存在密切联系^[1],然而现阶段衰弱机制尚不明确,研究显示衰弱的发生机制可能涉及内分泌失调、炎症反应增强、免疫功能障碍、代谢失衡、氧化应激损伤等多个系统的病理生理过程,并且各系统间相互关联^[2]。另外,癌症本身就是一种代谢性疾病,肿瘤细胞可改变代谢途径,造成代谢重编程,使机体处于特异性的代谢状态,并形成有别于正常细胞与其周围组织的微环境^[3-4]。在此状态下,衰弱所形成的代谢特征及与MetS老年胃癌患者的联系尚不明确。代谢组学可以对机体小分子代谢物进行全面分析,从而反映基因组和环境在个体水平上相互作用的最终结果,在癌症患者的健康管理中具有重要价值^[5]。因此,本研究基于非靶向代谢组学检测技术分析衰弱及MetS代谢特征,以及潜在作用途径,阐明其对监测术前营养代谢水平、确定干预靶点及制订精准衰弱管理方案的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年8月至2022年8月南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院普外科胃外病区收治的58例胃癌老年患者为研究对象。(1)纳入标准:①年龄为65~80岁的老年人^[6];②经胃镜与CT检查确诊为胃癌,初次接受胃癌根治术;③神志清楚,能进行简单书面及语言交流。(2)排除标准:①因严重躯体疾病、认知障碍或精神疾病无法配合完成研究;②患严重传染性疾病;③合并其他部位肿瘤;④存在严重心脑血管疾病,肝、肾及肺功能不全;⑤体内安装有金属医疗器械;⑥服用影响身体成分测量的药物;⑦术前接受过新辅助治疗^[7]。根据诊断,以非衰弱非MetS的胃癌患者25例作为对照组,单纯衰弱胃癌患者10例作为衰弱组;单纯合并MetS的胃癌患者13例作为MetS组,衰弱合并MetS的胃癌患者10例作为合并组。采用Fried衰弱表型量表进行衰弱测量^[8],采用《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[9]作为MetS诊断标准。所有研究对象自愿配合参加本

研究,并签订知情同意书,本研究经南京医科大学伦理审查委员会审查批准[批件号:南医大伦审(2022)746号],且在中国临床试验注册中心进行注册(注册号:ChiCTR2200060615)。

1.2 仪器与试剂 主要仪器包括高分辨质谱仪(Q Exactive HFX, Thermo Fisher Scientific)、超高压液相色谱仪(Vanquish, Thermo Fisher Scientific)、离心机(Heraeus Fresco17, Thermo Fisher Scientific)、天平(BSA124S-CW, Sartorius)、超声仪(PS-60AL, 深圳雷德邦)。主要试剂包括甲醇、乙腈、乙酸铵、氨水、超纯水等。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 采集患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、合并症情况、服用药物数量(多重用药定义为同时服用 ≥ 4 种药物)^[10]、营养风险筛查量表2002(NRS2002)^[11]、吸烟史、饮酒史、TNM肿瘤分期、腰围等临床资料。

1.3.2 标本采集及预处理 嘱患者禁食12 h后于清晨空腹状态下采集肘正中静脉外周血5 mL,置于含抗凝剂乙二胺四乙酸(EDTA)的采血管中,混匀血液和抗凝剂,然后以4℃,1 300×g离心力离心10 min分离血清,—80℃冷冻保存标本。检测时室温解冻,移取100 μL标本至EP管中,加入400 μL提取液[甲醇:乙腈=1:1(V/V),含同位素标记内标混合物],振荡混匀后离心(4℃,12 000 r/min,15 min),取上清液于进样瓶中上机检测。所有标本另取等量上清液混合成QC样品上机检测。

1.3.3 血浆样品分析条件 使用超高效液相色谱仪,通过Waters ACQUITY UPLC BEH Amide (2.1 mm×100 mm,1.7 μm)液相色谱柱对目标化合物进行色谱分离。液相色谱A相为水相,含25 mmol/L乙酸铵和25 mmol/L氨水,B相为乙腈。样品盘温度:4℃;进样体积:2 μL。高分辨质谱仪能够在控制软件(Xcalibur, Thermo)控制下进行一级、二级质谱数据采集。详细参数如下:护套气流量30 Arb,辅助气流量25 Arb,毛细管温度350℃,全ms分辨率

120 000,ms/ms 分辨率 7 500,碰撞能量 NCE 模式 10/30/60,喷雾电压 3.6 kV(+)或-3.2 kV(-)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。代谢组检测原始数据经 ProteoWizard 软件转成 mzXML 格式后,使用 R 程序包(内核为 XCMS)进行峰识别、峰提取、峰对齐和积分等处理,然后与 BiotreeDB(V2.1)自建二级质谱数据库匹配进行物质注释,采用偏离值过滤、缺失值过滤、缺失值填补、数据标准化处理等方式对原始数据进行预处理。使用 SIMCA 软件(V16.0.2,Sartorius Stedim 数据分析公司,瑞典)进行主成分分析(PCA)及正交偏最小二乘法-模式识别分析(OPLS-DA)。以变量投影重要度(VIP) >1.0 且 $P<0.05$ 为标准筛选差异代谢物,基于京都基因与基因组百科全书(KEGG)数据库进行差异代谢物代谢通路注释,并对差异代谢物所在通路进行综合分析,进一步筛选出与代谢物相关性最高的关键通路。

2 结 果

2.1 各组基线资料比较 衰弱组年龄明显大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);MetS 组与合并组的 BMI 及合并症发生率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);各组其他基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 多元统计分析结果 PCA 结果显示,MetS 组与对照组、衰弱组与对照组、合并组与对照组的 x 变量的解释性(R^2X)分别为 0.501、0.526、0.520,表明各组的预测率可达 50.1%、52.6%、52.0%,并且 3 组模

型的主成分个数均为 6,各组间均存在明显生物学代谢差异,见图 1 a、b、c。在此基础上,进行 OPLS-DA,结果显示 3 组两样本间分离良好,代谢物轮廓存在明显区别,见图 2a、b、c。MetS 组与对照组、衰弱组与对照组、合并组与对照组的拟合度(R^2Y)及预测度(Q^2)分别为 0.953 与 0.109、0.922 与 0.193、0.891 与 0.185。

2.3 组间差异代谢物筛选 本研究使用的卡值标准为 t 检验的 $P<0.05$ 且 OPLS-DA 模型第一主成分的 VIP >1.0 。根据代谢物的二级质谱碎片信息对化合物进行定性后筛选各组正负离子模式下全部差异代谢物。与对照组比较,MetS 组共检测出 41 种具有明显差异的代谢产物,主要涉及氨基酸类(7 个)、脂质类(甘油磷脂类 9 个、鞘脂类 1 个、脂肪酸类 6 个)及糖类(6 个),除多数脂质代谢物明显上调外,其他代谢物多数明显下调。衰弱组患者共检测出 32 种具有明显差异的代谢产物,主要涉及氨基酸类(5 个)与脂质类(甘油磷脂类 10 个、鞘脂类 1 个、脂肪酸类 6 个),其中植物鞘氨醇等鞘脂类代谢物及花生四烯酸、琥珀酸半醛、肉豆蔻酸、 α -亚麻酸、10E,12Z-亚油酸 5 种脂肪酸类代谢物明显上调,精氨酰丙氨酸、N-乙酰缬氨酸、D-瓜氨酸、L-缬氨酸、L-天冬酰胺等 5 种氨基酸及大多数甘油磷脂类代谢物整体明显下调。合并组患者共检测出 52 种具有明显差异的代谢产物,涉及氨基酸类(9 个)、脂质类(甘油磷脂类 5 个、鞘脂类 3 个、脂肪酸类 5 个)、核苷及核苷酸类(7 个)、糖类(2 个)及酸性化合物类(6 个)等,其中假尿苷、N-乙酰胞嘧啶核苷、乳清酸核苷等 5 种核苷酸及多巴胺-3-O-硫酸盐等 4 种酸性化合物明显上调。植物鞘氨醇明显升高是衰弱组与合并组的共同特征。根据 VIP 值排序,各组前 10 种代谢物见表 2~4。

表 1 各组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	性别 (女)	合并症	多重用药	NRS2002 ≥3 分	吸烟史	饮酒史	TNM Ⅲ期
对照组	25	66.76 ±5.16	22.88±2.10	7(28.0)	10(40.0)	1(4.0)	7(28.0)	12(48.0)	10(40.0)	9(36.0)
衰弱组	10	73.30 ±5.94*	22.48±2.00	4(40.0)	7(70.0)	0(0.0)	2(20.0)	4(40.0)	5(50.0)	5(50.0)
MetS 组	13	67.08 ±4.89	25.15±3.15*	4(30.8)	13(100.0)*	3(23.1)	3(23.1)	6(46.2)	8(61.5)	4(30.8)
合并组	10	68.90 ±6.33	26.33±3.33*	5(50.0)	9(90.0)*	1(10.0)	2(20.0)	4(40.0)	4(40.0)	7(70.0)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

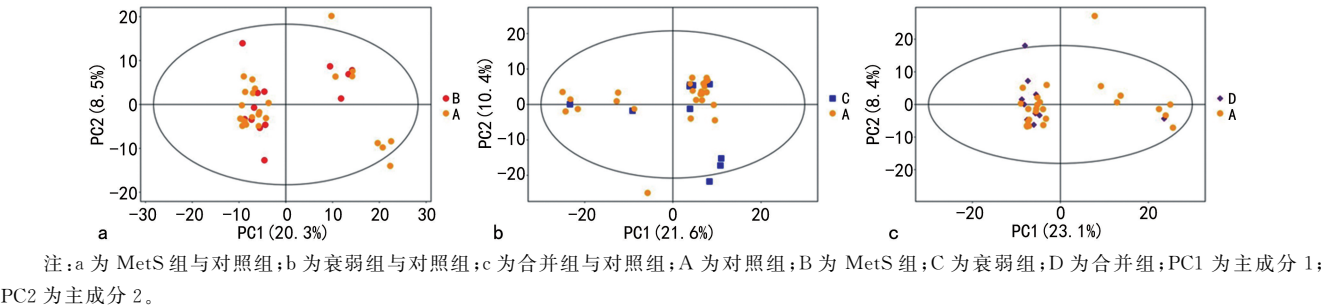


图 1 PCA 图

2.4 差异代谢物的代谢通路分析 将筛选出的差异代谢物导入 KEGG 代谢通路数据库进行代谢通路富集分析,以 $\text{Impact}>0.1$ 且 $P<0.05$ 为标准,筛选 3 组差异性代谢通路。与对照组比较,MetS 组无明显

代谢途径,衰弱组差异代谢物主要涉及丙氨酸、天门冬氨酸和谷氨酸代谢途径,合并组差异代谢物主要涉及甘油磷脂代谢途径,见表 5。

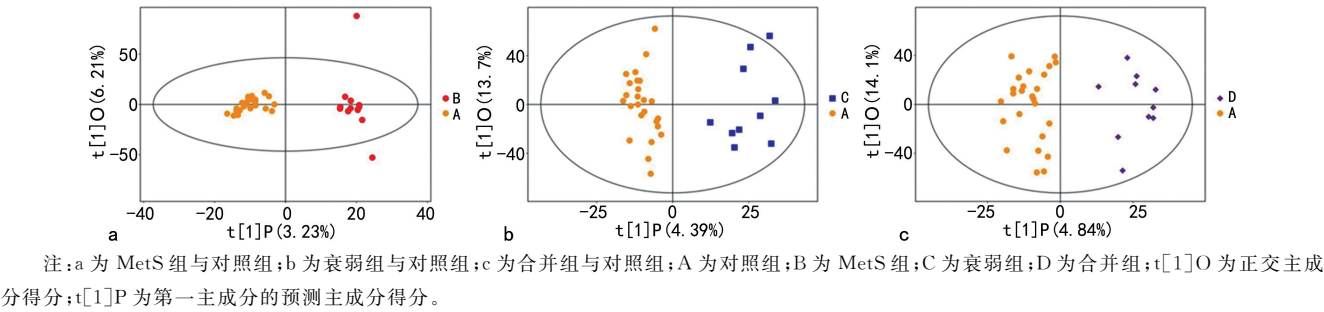


图 2 OPLS-DA 得分散点图

表 2 MetS 组与对照组的差异代谢物信息

MS2 名称	MS2 分	中文名称	VIP	差异倍数	P
Ribothymidine	0.977 184 462	5-甲基尿嘧	2.875 235 598	0.853 099 352	0.001 134 499
LysoPC(20;3(5Z,8Z,11Z))	0.431 478 462	甘油磷脂类	2.617 379 975	1.316 226 543	0.003 088 506
Sucrose	0.987 960 154	蔗糖	2.505 082 856	0.294 077 555	0.009 285 267
2-Methylglutaric acid	0.868 639 769	2-甲基戊二酸	2.492 929 728	0.880 090 096	0.000 744 468
PC(22;5(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)/18;0)	0.761 099 923	甘油磷脂类	2.430 802 959	1.197 463 285	0.010 332 442
PC(22;2(13Z,16Z)/16:1(9Z))	0.814 371 846	甘油磷脂类	2.419 402 577	1.372 234 468	0.003 903 413
β-Alanine	1.000 000 000	β-丙氨酸	2.387 846 925	1.191 057 245	0.011 582 586
Orotidine	0.755 108 923	乳清酸核苷	2.385 776 400	1.285 397 754	0.004 340 145
PC(P-18;1(11Z)/14;0)	0.724 108 077	甘油磷脂类	2.373 349 052	0.672 678 582	0.009 237 989
2-benzylbutanedioic acid	0.671 941 538	α-苄基丁二酸	2.309 647 568	0.601 709 013	0.021 099 278

表 3 衰弱组与对照组的差异代谢物信息

MS2 名称	MS2 分	中文名称	VIP	差异倍数	P
Phytosphingosine	0.454 496 692	植物鞘氨醇	3.657 534 241	1.294 323 976	4.969 42×10 ⁻⁵
Ethylbenzene	0.999 986 538	乙基苯	2.933 313 807	0.779 138 228	3.498 82×10 ⁻⁵
Arginyl-Alanine	0.538 666 308	精氨酸-丙氨酸	2.637 262 363	0.670807534	9.328 37×10 ⁻⁵
beta-D-Glucosamine	0.479 228 462	β-D-氨基葡萄糖	2.523 529 662	1.706 788 545	0.040 552 211
2,3-Dimethyl-2-cyclohexen-1-one	0.583 867 615	酮类	2.426 992 074	0.745 005 971	0.003 652 162
N-Acetylvaline	0.523 245 077	N-乙酰-DL-缬氨酸	2.425 756 767	0.548 096 577	6.011 89E-05
Alpha-dimorphelic acid	0.979 338 000	脂肪酸类	2.422 824 991	0.591 828 042	0.016 245 48
Arachidonic acid	0.626 860 308	花生四烯酸	2.417 838 57	1.448 871 331	0.006 223 154
D-Citrulline	0.996 183 538	D-瓜氨酸	2.354 091 235	0.738 050 459	0.014 028 588
Succinic acid semialdehyde	0.973 268 385	琥珀酸半醛	2.310 730 757	1.414 979 613	0.045 517 081

表 4 合并组与对照组的差异代谢物信息

MS2 名称	MS2 分	中文名称	VIP	差异倍数	P
2-Aminoacetophenone	1.000 000 000	芳香类化合物	2.961 804 513	2.196 907 422	0.015 884 556
Alpha-N-Phenylacetyl-L-glutamine	0.999 461 308	α-N-苯乙酰基-L-谷氨酰胺	2.922 737 465	2.928 594 266	0.015 713 599
Arginyl-Alanine	0.538 666 308	精氨酸丙氨酸	2.870 719 541	0.577 806 767	0.000 093 284
Pseudouridine	0.761 171 308	假尿苷	2.654 758 398	1.209 468 419	0.010 376 872

续表 4 合并组与对照组的差异代谢物信息

MS2 名称	MS2 分	中文名称	VIP	差异倍数	<i>P</i>
N-Methylnicotinamide	0.695 534 769	N-甲基烟酰胺	2.596 565 350	0.436 187 388	0.023 415 222
Dopamine 3-O-sulfate	0.583 639 154	多巴胺-3-O-硫酸盐	2.508 348 482	1.474 559 460	0.045 180 328
Choline	1.000 000 000	胆碱	2.485 758 030	0.874 659 513	0.004 134 701
N4-Acetylcytidine	0.990 193 846	N-乙酰胞嘧啶核苷	2.485 751 726	1.458 921 122	0.001 565 543
N-Acetyl-L-alanine	0.907 531 231	N-乙酰-L-丙氨酸	2.462 896 266	1.145 011 518	0.020 139 388
Biliverdin	0.981 282 462	胆绿素	2.445 197 302	0.489 904 504	0.003 203 639

表 5 各组关键代谢途径及代谢物

组别	路径	Hits	Impact	Raw <i>P</i>
MetS 组	果糖与甘露糖代谢	山梨醇、甘露醇	0.008 87	0.007 673 5
	半乳糖代谢	山梨醇	0.000 00	0.113 450 0
	乙醛酸盐和二羧酸盐代谢	乙醇酸	0.006 86	0.136 810 0
	花生四烯酸代谢	花生四烯酸	0.216 69	0.167 150 0
衰弱组	丙氨酸、天门冬氨酸和谷氨酸代谢	L-天冬氨酸、琥珀酸半醛	0.102 56	0.006 952 0
	维生素 B ₆ 代谢	吡哆胺、琥珀酸半醛	0.000 00	0.012 192 0
	生物素代谢	生物素	0.203 25	0.057 949 0
	丁酸甲酯代谢	琥珀酸半醛	0.033 43	0.196 200 0
	—	L-古洛糖酸-γ-内酯	0.090 14	0.218 050 0
合并组	花生四烯酸代谢途径	琥珀酸半醛	0.216 69	0.288 300 0
	甘油磷脂代谢	胆碱、乙醇胺磷酸酯、甘油磷脂胆碱	0.102 34	0.003 706 6
	鞘脂代谢	植物鞘氨醇、乙醇胺磷酸酯	0.012 88	0.017 553 0
	谷胱甘肽代谢	谷胱甘肽	0.237 43	0.273 520 0
	淀粉和蔗糖代谢	海藻糖	0.009 44	0.343 950 0
	卟啉和叶绿素代谢	胆绿素	0.018 44	0.588 090 0

注：—为无数据。

3 讨 论

本研究以非衰弱非 MetS 老年胃癌患者为对照组,基于非靶向超高效液相色谱-质谱联用技术探究了衰弱组、MetS 组与合并组的差异代谢物及代谢通路。结果显示,与对照组比较, MetS 组以甘油磷脂类等脂质代谢物明显升高为特征;衰弱组以 D-瓜氨酸、L-缬氨酸、L-天冬酰胺等氨基酸代谢物及多数甘油磷脂明显下降,且肉豆蔻酸、α-亚麻酸等脂肪酸及植物鞘氨醇明显升高为特征;合并组以假尿苷、N-乙酰胞嘧啶核苷、乳清酸核苷等核苷酸类代谢物及多种酸性化合物明显升高为特征。丙氨酸、天门冬氨酸和谷氨酸代谢途径在衰弱组中明显富集,甘油磷脂代谢途径在合并组中明显富集。

氨基酸代谢是蛋白质分解的中心内容,在肿瘤微环境中免疫细胞激活和功能发挥中也有重要作用^[12]。与对照组比较,衰弱组精氨酰丙氨酸、N-乙酰缬氨酸、D-瓜氨酸、L-缬氨酸、L-天冬酰胺这 5 种氨基酸类物质全部明显下降,除了与衰弱过程中肌肉质量或力量减少外有关^[13],NEPAL 等^[14]发现 D-瓜氨酸、L-缬氨

酸、L-天冬酰胺是与衰老相关的代谢物,提示衰弱与衰老之间可能存在相同的代谢物与调节通路。国外研究者基于欧洲 MetaboFrail 项目对衰弱合并糖尿病患者及衰弱对照人群进行了 37 种氨基酸靶向测定,揭示了老年糖尿病衰弱患者的特异性氨基酸代谢特征^[15]。合并组产生明显代谢变化的谷氨酰胺^[16]、谷胱甘肽^[17]、N-乙酰-L-丙氨酸^[18]、正缬氨酸^[19]、(S)-β-氨基异丁酸^[20]等氨基酸类物质已被发现与肿瘤发生、发展、治疗及预后密切相关,因此,未来研究可关注衰弱及 MetS 人群肿瘤相关代谢差异,揭示其氨基酸代谢模式。脂质代谢重编程是肿瘤代谢的重要特征之一,肿瘤细胞能够增加脂肪酸的摄取和氧化以产生能量和脂质积累,并且脂肪酸代谢异常可影响肿瘤发生、发展^[21-22]。尽管衰弱组多数甘油磷脂类代谢物明显下调,但植物鞘氨醇这一鞘脂类代谢物明显升高,这也是衰弱组与合并组的共同特征。动物实验研究结果显示植物鞘氨醇与小鼠衰老存在正相关关系^[23],提示衰弱组与合并组在衰老层面的代谢关联。此外, RATTRAY 等^[24]基于英国老龄化队列研究对 1 191

例人群进行血清非靶向分析,提出在衰弱状态下机体整体脂质发生改变,与衰弱相关的肉碱水平降低可能是细胞脂质代谢恶化的潜在迹象。代谢通路分析结果显示,合并组甘油磷脂代谢途径明显富集,尽管从临床诊断或评估指标层面合并组同时具备了衰弱与 MetS 的特征,但其脂肪代谢特征不同于其他两组,研究者需关注此组人群细胞脂质代谢情况,基于前瞻性研究验证其预后。

核苷酸代谢被认为是肿瘤发生和肿瘤细胞复制的最关键环节^[25]。研究显示,肿瘤组织合成 DNA 和 RNA 的聚合酶活性较正常组织高,核苷酸合成增加且分解减少,因此,在癌症状态下核苷酸代谢物上调以满足肿瘤细胞不受控制和快速的自我增殖需求^[26-27]。假尿苷^[28]及 N-乙酰胞嘧啶核苷^[29]水平上调、5-甲基胞嘧啶^[30]水平下调等合并组产生的核苷酸类代谢物质变化已被发现与癌症诊断、肿瘤侵袭转移、治疗及预后密切相关,这预示了合并组代谢异常受肿瘤细胞本身影响更大,后续需进一步关注肿瘤相关临床指标及治疗预后。另外,机体内酸碱平衡失调也是造成代谢差异的重要因素,例如酸性环境会增强泛酸介导的蛋白质降解途径并减弱肌肉生物合成相关信号通路,最终导致肌肉蛋白分解增加^[31-32]。其中,酸中毒是肿瘤组织代谢环境的基本特征之一,表现为细胞内碱性和细胞外酸性的微环境^[3]。本研究结果显示,合并组区别于其他组的代谢特征之一为多种酸性化合物明显升高,这可能与合并组患者较高的肿瘤分期有关。酸性细胞外环境可增加胆固醇合成酶的表达,有助于肿瘤细胞生长,并降低肿瘤患者生存率,因此,通过调节肿瘤微环境以改善肿瘤患者预后也是进行代谢调控的重要方式之一^[33]。

本研究结果显示,与对照组比较,衰弱组丙氨酸、天门冬氨酸和谷氨酸代谢途径明显富集,合并组甘油磷脂代谢途径明显富集。ANGIONI 等^[34]基于 MAPT 研究数据进行了二次分析,区分了年龄相关衰弱与疾病相关衰弱的临床特征,并提出需根据具体特征采取不同的衰弱预防和管理策略。这提示尽管现有的评估工具可明确区分衰弱与非衰弱,但只能识别已发生的临床表现,不能反映衰弱相关的病理、生理过程,而相同的表型所对应的病因及疾病发展机制不同,即使给予同样的干预措施,所得效果也有所差异。未来可探索氨基酸或脂肪代谢调节对年龄相关衰弱与疾病相关衰弱人群衰弱发生、发展的作用,并制订特异性的代谢调节措施。

然而值得注意的是,OPLS-DA 得到的 R^2Y 表示模型的可解释性, $R^2Y > 0.5$ 说明所建模型有效性高, Q^2 表示模型的可预测性, $Q^2 > 0.45$ 说明模型对于后续样本的预测结果合理,可做出有意义预测。在本研究中,3 组 R^2Y 均大于 0.5,但 Q^2 值较低,说明所建

模型有效性较高,可解释各组两样本间的代谢物差异现象,但若有新的数据参与构建模型,对其分组准确度的可预测性较低。这可能与本研究所纳入样本较少、研究场所单一有关。

综上所述,衰弱的老年胃癌患者以氨基酸与甘油磷脂类代谢物明显下调、脂肪酸类代谢物明显上调为特征,合并 MetS 的老年胃癌患者以脂质类代谢物明显上调为特征。衰弱合并 MetS 患者存在氨基酸、脂质、核苷酸、酸性化合物等多类代谢物异常,可能与肿瘤相关代谢紊乱有关。未来研究者需关注相同衰弱表型下所对应的不同病因及疾病发展机制,给予针对性、靶向性的衰弱干预措施。然而本研究所纳入的样本较少,数据预测性不足,推广性有限,未来仍需要基于大样本血液检测数据对本研究结果进行验证。

参考文献

- [1] 蒋小曼,丁玲玉,朱涵菲,等. 老年人衰弱与代谢综合征关系的研究进展[J]. 实用老年医学,2022,36(10):1054-1057.
- [2] WANG J, MAXWELL C A, YU F. Biological processes and biomarkers related to frailty in older adults: a state-of-the-science literature review[J]. Biol Res Nurs, 2019, 21(1):80-106.
- [3] 曹晓雪,宋光. 胃癌的肿瘤微环境研究进展[J]. 现代生物医学进展,2014,14(31):6177-6179.
- [4] 高红梅,杨仕仪. 肿瘤氨基酸代谢研究进展[J]. 解放军医药杂志,2021,33(8):112-116.
- [5] SCHMIDT D R, PATEL R, KIRSCH D G, et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(4):333-358.
- [6] JIANG X, XU X, DING L, et al. The association between metabolic syndrome and presence of frailty: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Geriatr Med, 2022, 13(5):1047-1056.
- [7] XU X Y, JIANG X M, XU Q, et al. Skeletal muscle change during neoadjuvant therapy and its impact on prognosis in patients with gastrointestinal cancers: a systematic review and Meta-analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12:892935.
- [8] FRIED L P, TANGEN C M, WALSTON J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001, 56(3):M146-M156.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4):311-398.
- [10] BAHAT G, TUFAN F, BAHAT Z, et al. Comorbidities, polypharmacy, functionality and nutritional status in Turkish community-dwelling female elderly [J]. Aging Clin Exp Res, 2014, 26(3):255-259.
- [11] KONDRUP J, RASMUSSEN H H, HAMBERG O, et al.

- Nutritional risk screening (NRS2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. Clin Nutr, 2003, 22(3):321-336.
- [12] QIU H, SHAO N, LIU J, et al. Amino acid metabolism in tumor: new shine in the fog? [J]. Clin Nutr, 2023, 42(8):1521-1530.
- [13] CALVANI R, PICCA A, MARINI F, et al. A distinct pattern of circulating amino acids characterizes older persons with physical frailty and sarcopenia: results from the biosphere study[J]. Nutrients, 2018, 10(11):1691.
- [14] NEPAL M, MA C, XIE G, et al. Fanconi Anemia complementation group C protein in metabolic disorders[J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(6):1506-1522.
- [15] CALVANI R, RODRIGUEZ-MANAS L, PICCA A, et al. Identification of a circulating amino acid signature in frail older persons with type 2 diabetes mellitus: results from the metabofrail study[J]. Nutrients, 2020, 12(1):199.
- [16] 徐晓霞, 朱华, 杨志. 肿瘤谷氨酰胺代谢变化及诊疗新靶点[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(17):1306-1310.
- [17] 杨凤娟, 谭宁, 张天禹, 等. 谷胱甘肽在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用研究[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(15):901-907.
- [18] LV J, JIA H, MO M, et al. Changes of serum metabolites levels during neoadjuvant chemoradiation and prediction of the pathological response in locally advanced rectal cancer[J]. Metabolomics, 2022, 18(12):99.
- [19] COKER O O, LIU C, WU W K, et al. Altered gut metabolites and microbiota interactions are implicated in colorectal carcinogenesis and can be non-invasive diagnostic biomarkers[J]. Microbiome, 2022, 10(1):35.
- [20] PIN F, BONEWALD L F, BONETTO A. Role of myokines and osteokines in cancer cachexia[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(19):2118-2127.
- [21] BROADFIELD L A, PANE A A, TALEBI A, et al. Lipid metabolism in cancer: new perspectives and emerging mechanisms[J]. Dev Cell, 2021, 56(10):1363-1393.
- [22] 覃艳春, 莫春梅, 蒋锐沅, 等. 脂质代谢与肿瘤关系的作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11):158-163.
- [23] FU C, WANG T, WANG Y, et al. Metabonomics study of the protective effects of green tea polyphenols on aging rats induced by d-galactose[J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 55(5):1067-1074.
- [24] RATTRAY N J, TRIVEDI D K, XU Y, et al. Metabolic dysregulation in vitamin E and carnitine shuttle energy mechanisms associate with human frailty[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):5027.
- [25] WU H L, GONG Y, JI P, et al. Targeting nucleotide metabolism: a promising approach to enhance cancer immunotherapy[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1):45.
- [26] 苑小星. 嘌呤核苷酸代谢与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(21):2498-2501.
- [27] FENG X, MA D, ZHAO J, et al. UHMK1 promotes gastric cancer progression through reprogramming nucleotide metabolism[J]. Embo J, 2020, 39(5):e102541.
- [28] CERNECKIS J, CUI Q, HE C, et al. Decoding pseudouridine: an emerging target for therapeutic development[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(6):522-535.
- [29] YU X M, LI S J, YAO Z T, et al. N4-acetylcytidine modification of lncRNA CTC-490G23. 2 promotes cancer metastasis through interacting with PTBP1 to increase CD44 alternative splicing[J]. Oncogene, 2023, 42(14):1101-1116.
- [30] 张松泽, 肖樟生, 杨飞标. 5-甲基胞嘧啶 5-羟甲基胞嘧啶在女性甲状腺乳头状癌组织中的表达及与 TET 蛋白的关系[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(23):4499-4502.
- [31] MARKWORTH J F, CAMERON-SMITH D. Arachidonic acid supplementation enhances in vitro skeletal muscle cell growth via a COX-2-dependent pathway[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 304(1):C56-C67.
- [32] 陈璐, 高威. 肿瘤酸性微环境的形成机制及其对肿瘤进展的影响[J]. 肿瘤, 2019, 39(2):140-145.
- [33] 蒙霞. 靶向肿瘤酸性微环境的抗肿瘤策略研究[D]. 南京: 南京大学, 2021.
- [34] ANGIONI D, MACARON T, TAKEDA C, et al. Can we distinguish age-related frailty from frailty related to diseases? Data from the MAPT study[J]. J Nutr Health Aging, 2020, 24(10):1144-1151.

(收稿日期: 2023-07-19 修回日期: 2023-12-05)

(上接第 436 页)

- KOOIJ S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicenter, cohort study[J]. Lancet, 2017, 390(10091):289-297.
- [17] KEARON C, DE WIT K, PARPIA S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with D-dimer adjusted to clinical probability[J]. N Engl J Med, 2019, 381(22):2125-2134.
- [18] SOLBERG R, GLASS G. Adjusting D-dimer cutoffs: brief literature summary and issues in clinical use[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(11):2105-2107.
- [19] NAVANANDAN N, STEIN J, MISTRY R D. Pulmonary embolism in children[J]. Pediatr Emerg Care, 2019, 35(2):143-151.
- [20] PEDERSEN J, HEDEGAARD E R, SIMONSEN U, et al. Current and future treatments for persistent pulmonary hypertension in the newborn[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 123(4):392-406.

(收稿日期: 2023-05-06 修回日期: 2023-12-12)