

# 甲状腺乳头状癌与喉鳞状细胞癌代谢组学初步研究\*

费梦嘉<sup>1</sup> 徐雅男<sup>1</sup> 王家东<sup>1</sup>

[摘要] 目的:阐明甲状腺乳头状癌(PTC)与喉鳞状细胞癌(LSCC)的代谢组学特征并探讨其异同点。方法:联合应用气相色谱-飞行时间质谱和超高效液相色谱-飞行时间质谱技术,对 57 例 PTC 和 33 例 LSCC 患者的新鲜肿瘤组织及其邻近非肿瘤组织的代谢物进行检测,获取代谢谱。应用单维、多维统计学方法分析肿瘤组织与邻近非肿瘤组织之间的差异代谢产物以及相关的代谢通路。结果:PTC 以及 LSCC 患者肿瘤组织与邻近非肿瘤组织分别存在 46 及 41 种差异代谢产物。两组患者共同的代谢特征主要表现在肿瘤组织中糖酵解、氨基酸代谢、一碳代谢及色氨酸代谢均较邻近非肿瘤组织明显增强。PTC 与 LSCC 肿瘤组织中的嘌呤和嘧啶代谢产物较邻近非肿瘤组织增多,牛磺酸和次牛磺酸的代谢产物在 PTC 肿瘤组织中增多。脂肪酸代谢产物在 PTC 以及 LSCC 中又呈现共性的降低。结论:PTC 与 LSCC 既具有肿瘤组织中糖酵解、氨基酸代谢、一碳代谢及色氨酸代谢明显增强的共性代谢特点,又具有各自独特的代谢特征,这些特征的揭示有助于阐明上述肿瘤的生物特征。

[关键词] 代谢组学;甲状腺肿瘤;喉鳞状细胞癌;气相色谱-飞行时间质谱;超高效液相色谱-飞行时间质谱  
doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.20.005  
[中图分类号] R736.1 [文献标志码] A

## Preliminary findings for metabolite profiles of papillary thyroid carcinoma and laryngeal squamous cell carcinoma

FEI Mengjia XU Yanan WANG Jiadong

(Department of Head and Neck Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200001, China)

Corresponding author: WANG Jiadong, E-mail: drjiadongw@aliyun.com

**Abstract Objective:** To identify distinct metabolite profiles of papillary thyroid cancer (PTC) and laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC). **Method:** Tumor and adjacent non-tumor specimens were collected from 57 PTC and 33 LSCC patients. Distinct metabolite profiles of tissues were examined using a combination of gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry and ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. The data were analyzed with multivariate statistical analysis to compare the distinct metabolite profiles and related pathways of these three tumors. **Result:** A panel of 46 and 41 differentially expressed metabolites were identified in tumor and adjacent non-tumor tissues of PTC and LSCC, respectively. Increased glycolysis, amino acids metabolism, one carbon metabolism and tryptophan metabolism were found in these two types of tumor tissues compared to adjacent non tumor tissues. Purine and pyrimidine metabolism was significantly elevated in PTC and LSCC tumor tissues, while taurine and hypotaurine were only higher in PTC tumor tissues. The fatty acid metabolism was detected at lower level in both PTC and LSCC tumor tissue. **Conclusion:** PTC and LSCC tumor tissues not only have common metabolic signatures characterized by increased glycolysis, amino acids metabolism, one carbon metabolism and tryptophan metabolism, but also have distinct metabolic signatures. It is helpful to understand the nature of these two tumors.

**Key words** metabolomics; thyroid neoplasms; laryngeal squamous cell carcinoma; gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry; ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry

喉癌是头颈部肿瘤中发病率第二高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。中国的喉癌患者占全球患者的 12.76%,死亡人数占全球患者的 14.65%。

甲状腺良恶性肿瘤的发病率在过去的十年中呈急剧上升趋势。触诊检查发现正常人群中 5% 患有甲状腺结节,超声检查发现 30%~67% 患有甲状

腺结节<sup>[2]</sup>。5%~20% 的甲状腺结节最终确诊为恶性<sup>[3-4]</sup>。甲状腺恶性肿瘤中,乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是最常见的病理类型,占甲状腺癌发病率的 80%<sup>[5]</sup>。

喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)与 PTC 的病因不同,临床表现也有较大差异。本研究选择 LSCC 与 PTC 比较,源于两者同属于头颈部最常见的肿瘤,也是目前头颈外科临床最多见的两种恶性肿瘤。我们首次联合应用气相色谱-飞行时间质谱(gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry, GC-TOFMS)和

\* 基金项目:上海高校选拔培养优秀青年教师科研专项基金(No:101005.001.14.115)

<sup>1</sup> 上海交通大学医学院附属仁济医院头颈外科(上海, 200001)

通信作者:王家东, E-mail: drjiadongw@aliyun.com

超高效液相色谱-飞行时间质谱(ultra performance liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry, UPLC-QTOFMS) 技术, 对 PTC 和 LSCC 患者的新鲜肿瘤组织及其邻近非肿瘤组织的代谢物进行检测, 获取代谢谱。应用单维、多维统计学方法分析肿瘤组织与邻近非肿瘤组织之间的差异代谢产物以及相关的代谢通路。

## 1 材料和方法

### 1.1 样本信息

采集在上海交通大学医学院附属仁济医院接受手术治疗的 57 例 PTC 和 33 例 LSCC 患者的手术标本, 每例患者标本取肿瘤组织与邻近非肿瘤组织, 共采集 180 例样本。肿瘤组织切取肿瘤中心部位组织, 邻近非肿瘤组织切取同一患者远离肿瘤部位的正常组织。所有肿瘤组织标本仔细解剖, 去除周围的正常组织。所有的标本在离体 15 min 内立即冻存在 -80℃ 冰箱直到研究使用。患者的年龄、肿瘤分期等临床资料见表 1。所有患者在手术前未接受任何新辅助化疗。

### 1.2 实验检测流程

每个组织样本量为 50 mg, 实验样本操作依照标准化流程<sup>[6]</sup>, 经处理后取样品上清液复溶、振荡、离心后, 分别进行正负离子模式的 UPLC-QTOFMS 测试以及 GC-TOFMS 测试。

实验过程中, 取少量混合(质控管)后分装多份, 与样本平行制备。实验时, 混合样本均匀分布于进样序列中(每测试 10 个样本, 测试 1 个混合样本), 以监控仪器性能并对数据进行校正。UPLC-QTOFMS 检测的每个样本中加入相同浓度和计量的氯苯丙氨酸, GC-TOFMS 检测的每个样本中加入相同浓度和计量的氯苯丙氨酸和十七酸, 以监控仪器性能或对数据进行校正。

### 1.3 代谢产物统计分析

实验统计分析使用的软件主要有: SPSS (SPSS, Chicago, IL)、SIMCA-P 12.0.1+(Umetrics, Umeå, Sweden)、Excel (Microsoft, USA) 以及自主开发的软件包等。所有代谢产物运用偏最小二乘法(orthogonal partial least square discriminant analysis, OPLS-DA)进行主成分分析(principal components analysis, PCA), 可视化的罗列 PTC 和 LSCC 肿瘤组织以及瘤旁组织代谢产物差异。此外, 研究采用变量重要性投影值(variable

importance in the projection, VIP) 对先前的 OPLS-DA 模型进行显著性分析, 以  $VIP > 1$  判定为差异显著。结合 Student's *t* 检验, 筛选出 PTC 以及 LSCC 癌组织与癌旁组织间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) 的代谢产物。

## 2 结果

所有样本均采用 GC-TOFMS 和 UPLC-QTOFMS 两个互补平台进行检测, 分别采用混合样本进行原始数据校正, 校正后的 GC-TOFMS 和 UPLC-QTOFMS 数据合并后进行分析。在组织样本中鉴定了 195 个物质, 其中 69 个物质为 GC-TOFMS 测定, 51 个物质为 UPLC-QTOFMS 正离子模式测定, 75 个物质为 UPLC-QTOFMS 负离子模式测定。

PCA 得分图显示 PTC 和 LSCC 肿瘤组织中的代谢产物与癌旁组织相比存在明显的分离趋势, OPLS-DA 法能清晰地将肿瘤组织与癌旁组织的代谢产物建立模型(见图 1)。PTC 肿瘤组织与癌旁组织之间  $VIP > 1$ 、 $P < 0.05$  的差异代谢产物共 54 种; LSCC 肿瘤组织与癌旁组织之间的差异代谢产物共 50 种。

由于 PTC 与 LSCC 的发病均有较明显的性别差异, 为了剔除性别因素对结果的影响, 我们尝试对 14 例男性 PTC 的癌旁组织和与其年龄相匹配的 14 例女性 PTC 的癌旁组织重新建立 OPLS-DA 模型, 此模型发现 21 种在男女性之间  $VIP > 1$ 、 $P < 0.05$  的差异代谢产物。剔除性别影响后, 发现 PTC 肿瘤组织与癌旁组织之间  $VIP > 1$ 、 $P < 0.05$  的差异代谢产物共 46 种, 在 LSCC 的研究中发现肿瘤组织与癌旁组织之间的差异代谢产物共 41 种。

通过代谢产物的比较发现, 两种肿瘤之间共同的代谢特征主要表现在糖酵解增加, 氨基酸代谢, 一碳代谢和色氨酸代谢增加。柠檬酸在 PTC 肿瘤组织中减少, 而在 LSCC 肿瘤组织中略呈下降趋势; 三羧酸循环下游的代谢产物, 包括琥珀酸、延胡索酸、苹果酸在所有 3 种肿瘤组织中都增加。

PTC 以及 LSCC 这两种肿瘤在部分产物方面也分别表现出不同的代谢特征。嘌呤和嘧啶代谢在 PTC 和 LSCC 肿瘤组织中显著升高, 而牛磺酸和次牛磺酸仅在 PTC 肿瘤组织中升高。图 2 显示了这两种头颈部肿瘤差异的代谢产物与代谢通路热图。

表 1 患者的临床资料

组别	例数	男/女	平均年龄/岁	T 分期				N 分期			
				T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2	N3
PTC 组	57	14/43	44.5 ± 14.4	46	9	2	0	33	24	0	0
LSCC 组	33	32/1	61.3 ± 9.1	5	9	13	6	25	4	3	1

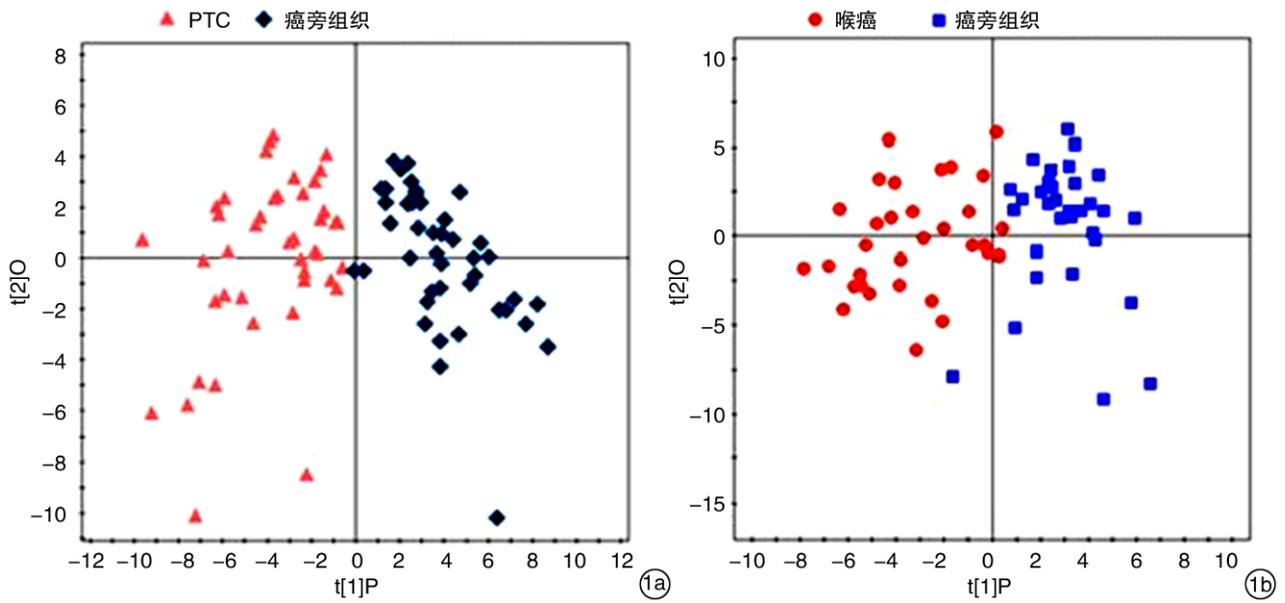
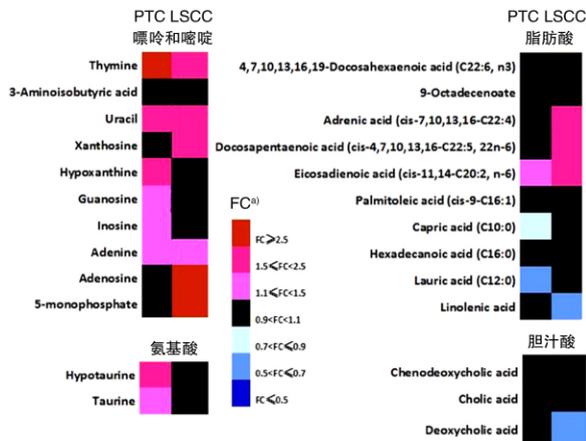


图 1 PTA 与癌旁组织 (1a)、LSCC 与癌旁组织 (1b) 的偏最小二乘值图



PTC 以及 LSCC 两种肿瘤各自特征性代谢,包括嘌呤和嘧啶代谢,牛磺酸和次牛磺酸代谢,脂肪酸和胆汁酸代谢。<sup>a)</sup> 倍性变化(fold change), >1 表示肿瘤中代谢物含量大于肿瘤旁组织, <1 表示肿瘤中代谢物含量较肿瘤旁组织少。

图 2 PTC 与 LSCC 差异代谢产物与代谢通路热图

### 3 讨论

迄今为止,鲜有关于 LSCC 和 PTC 的代谢组学的研究,两种肿瘤的代谢组学特征亦尚未明确,即便是使用其他诸如核磁共振的方式研究头颈部肿瘤代谢产物的报道也很少<sup>[7-10]</sup>。Deja 等<sup>[7]</sup>发现甲状腺癌代谢产物的改变主要表现在:渗透压调节产物的浓度升高(牛磺酸和鲨肌醇),柠檬酸浓度升高,供应三羧酸循环的氨基酸浓度升高。同时也有学者报道甲状腺恶性肿瘤主要区别于良性肿瘤的特征为血清中的主要代谢产物脂质代谢差异巨大<sup>[8]</sup>。Tripathi 等<sup>[9-10]</sup>观察到 LSCC 组织表现出高度活跃的糖酵解,进入三羧酸循环的氨基酸浓度增加,能量代谢改变,膜磷脂胆碱代谢变化,氧化和渗

透压的防御机制改变。这些研究结果提示,即便是同样来源于头颈部的恶性肿瘤可能有不同的代谢组学特征,并且不同种类的头颈部恶性肿瘤的代谢谱也可能不同,这主要是由上游的调控基因造成的。本次研究联合运用 GC-TOFMS 以及 UPLC-QTOFMS 两种质谱技术,不仅能提高检测的敏感度和选择性,也能增加检测到的代谢产物的数量,从而更好地阐明头颈部这两类肿瘤各自的生物学特征。

LSCC 在男性中的发病率是女性的 3~4 倍,而 PTC 在女性中的发病率却是男性的 3~4 倍<sup>[1]</sup>。由于 PTC 与 LSCC 的发病率与性别相关性较高,因此性别差异可能会影响本项研究结果。对于 PTC 及 LSCC 两者代谢产物对比部分,我们预先选择了一组年龄与性别相匹配的患者,比较了男性与女性 PTC 患者癌旁正常组织的代谢产物,发现了 21 种差异物。这些因为性别因素产生的差异代谢产物在我们后续的研究结果中被剔除。因此,我们相信本次结果能更好地阐明这两种肿瘤的生物学特征。

肿瘤在发生发展过程中需要改变细胞代谢来支持它进行细胞增殖和生物合成所需的能量<sup>[11]</sup>。本研究中,我们发现 PTC 和 LSCC 两组患者共同的代谢特征主要表现为肿瘤组织中糖酵解、氨基酸代谢、一碳代谢及色氨酸代谢均比癌旁组织明显增强,这些改变为代谢底物和大分子前体的大量生成提供了合成蛋白质所需的能量。

Warburg 效应是肿瘤特有的代谢特点,它是指在肿瘤的生长过程中乳酸发酵与糖酵解率增加<sup>[12]</sup>。本项研究结果与 Warburg 效应一致,尽管 PTC 与 LSCC 肿瘤表现千差万别,但本研究发现乳酸水平和三羧酸循环产物水平在两者的肿瘤组织中有较

为一致的升高。柠檬酸是一种三羧酸循环的代谢产物,在 Deja 等<sup>[7]</sup>的研究中柠檬酸浓度在甲状腺病变的组织中明显下降,相应的,对于柠檬酸浓度在头颈部鳞状细胞癌中的研究有所争议,综合看来大部分学者认为其在组织中略呈现出下降趋势<sup>[13]</sup>。这些研究结果与我们的研究结果基本一致,这也从侧面说明在肿瘤组织中,柠檬酸转化为乙酰辅酶 A 和合成其他脂肪酸的量增加了。

一碳单位将甲基从供体转移到需要合成的分子上以及负责 DNA 甲基化。半胱氨酸是合成谷胱甘肽的重要前体,它在很多恶性肿瘤中浓度都上升,包括乳腺癌、卵巢癌、口腔癌、脑肿瘤和肺癌<sup>[14]</sup>。在我们的研究中,同样发现一碳代谢产物在这两种肿瘤组织中都升高了。

氨基酸是线粒体代谢必不可少的底物,因此,在肿瘤组织中氨基酸代谢会增加。脯氨酸在很多恶性肿瘤组织中浓度都上升,包括前列腺癌、淋巴瘤等<sup>[15-17]</sup>。天冬氨酸水平在人胰腺腺癌组织中升高<sup>[18]</sup>。黑色素瘤细胞分泌的丙氨酸比正常黑素细胞多,在结肠癌中同样发现丙氨酸浓度升高<sup>[19-20]</sup>。我们的研究结果发现 PTC 以及 LSCC 肿瘤组织中氨基酸的浓度均较邻近正常组织升高,这表明肿瘤组织在合成代谢的过程中,蛋白质合成的底物、核苷酸合成的前体和参加三羧酸循环的代谢产物水平都增加了。

色氨酸是一种必需氨基酸,它在肿瘤局部微环境中通过犬尿氨酸通路代谢。犬尿氨酸代谢通路的第一个催化酶是吲哚胺 2,3-二氧化酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)<sup>[21]</sup>。IDO 的高表达被认为与肿瘤的免疫耐受相关,能帮助肿瘤细胞避开免疫攻击<sup>[22]</sup>。IDO 的高表达导致犬尿氨酸水平升高,这将从色氨酸产生更多的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,使肿瘤细胞快速生长。最近的研究发现在部分肿瘤中犬尿氨酸是人芳基羟受体的内源性配体,能抑制抗肿瘤的免疫应答,通过芳基羟受体自分泌或旁分泌途径促使肿瘤细胞永生<sup>[23]</sup>。IDO 的基因表达也在多种恶性肿瘤中有明显表达上调<sup>[6,24-25]</sup>,本研究结果中,色氨酸代谢在这两类恶性肿瘤的组织中也呈现明显的增加。

此外,另一个重要的氨基酸是牛磺酸,它是渗透压调节剂,作用类似于肌醇。现有的报道证实牛磺酸水平在乳腺癌<sup>[26]</sup>、结肠癌<sup>[27]</sup>和头颈部肿瘤细胞<sup>[9,25]</sup>中均升高,这表明渗透压的变化可能是很多恶性肿瘤常见的代谢特征。在我们的研究中牛磺酸在 PTC 肿瘤组织中升高,而在 LSCC 肿瘤组织中无明显改变。牛磺酸的生理特点除了调节渗透压,还有抗氧化的特性<sup>[28]</sup>。许多抗氧化剂具有抗肿瘤的特性,它们能通过优化人体防御系统,达到减少肿瘤和年龄相关疾病发生的目的<sup>[29]</sup>。牛磺酸及

其他的衍生物,如牛磺罗定,被发现在体外和体内都能通过抑制肿瘤细胞增殖、增强肿瘤细胞凋亡达到抗肿瘤的目的<sup>[30-31]</sup>,并能通过抑制血管生成增加抗肿瘤指数<sup>[30]</sup>。鉴于牛磺酸在肿瘤细胞中的多重功能,其在 PTC 和 LSCC 肿瘤组织中具体担当的角色尚不十分清楚。

根据国内外学者对于不同代谢水平的研究<sup>[8]</sup>发现,甲状腺良恶性肿瘤之间脂质代谢的差异最显著的目标递质为血清,主要表现在血清 3-羟基丁酸的水平。3-羟基丁酸是脂肪酸代谢的中间产物,它在 PTC 患者血清中的含量远高于良性肿瘤患者。相反的,血清中脂代谢产物的含量与在肿瘤组织中的含量呈负相关<sup>[32]</sup>。本研究显示在 PTC 组织层面脂代谢分析中只有二十碳二烯酸水平略上升,其余各脂代谢检测参数均呈下降的结果,其检测量以及水平远不及相关文献报道的良性肿瘤表达程度,这一结果也同报道一致。这些结果表明,恶性甲状腺肿瘤在组织中脂肪酸代谢水平是降低的。在 LSCC 的组织代谢研究中,本次研究结果同样发现其脂肪酸代谢产物有明显的降低。这一结果也同 Somashekar 等<sup>[10]</sup>的研究结果一致,文献同样认为头颈部鳞状细胞癌可能与脂质代谢的甘油三酯和脂肪酸氧化分解了随之而来的改变有关。尽管脂代谢与肿瘤的关系尚无确切的定论,一般认为脂肪酸氧化可以为肿瘤细胞的快速增殖和生长提供生物能量<sup>[33]</sup>,所以,肿瘤组织中的脂肪酸水平降低,与肿瘤细胞细胞膜生物合成的需求增加导致脂质的高利用率相关。

PTC 与 LSCC 具有肿瘤组织中糖酵解、氨基酸代谢、一碳代谢及色氨酸代谢明显增强的共性代谢特点,两者在肿瘤与瘤旁组织代谢过程中有诸多明确发生变化的物质,也存在浓度差异的物质,这些变化可作为协助肿瘤诊断的生物标志。相对的,这两类恶性肿瘤又具有各自相对独特的代谢特征,如 PTC 与 LSCC 肿瘤组织中的嘌呤和嘧啶代谢产物较邻近非肿瘤组织增强,牛磺酸和次牛磺酸的代谢产物在 PTC 肿瘤组织中增强。脂肪酸代谢产物在 PTC 以及 LSCC 中又呈现共性的降低。虽然这些细微的特征差异目前不足以被证实在 PTC 以及 LSCC 发生发展中具有决定性作用,相信在后续研究中有望揭示并阐明这两种肿瘤的生物特征。

#### 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 7-30.
- [2] REINERS C, WEGSCHEIDER K, SCHICHA H, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96, 278 unselected employees[J]. Thyroid, 2004, 14: 926-932.
- [3] BRITO J P, YARUR A J, PROKOP L J, et al. Prev-

- alence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thyroid*,2013,23:449-455.
- [4] HARACH H R, FRANSSILA K O, WASENIUS V M. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study [J]. *Cancer*,1985,56:531-538.
- [5] CONZO G, AVENIA N, BELLASTELLA G, et al. The role of surgery in the current management of differentiated thyroid cancer[J]. *Endocrine*,2014,47:380-388.
- [6] QIU Y, CAI G, ZHOU B, et al. A distinct metabolic signature of human colorectal cancer with prognostic potential[J]. *Clin Cancer Res*,2014,20:2136-2146.
- [7] DEJA S, DAWISKIBA T, BALCERZAK W, et al. Follicular adenomas exhibit a unique metabolic profile. <sup>1</sup>H NMR studies of thyroid lesions [J]. *PLoS One*,2013,8:e84637.
- [8] YAO Z, YIN P, SU D, et al. Serum metabolic profiling and features of papillary thyroid carcinoma and nodular goiter[J]. *Mol Biosyst*,2011,7:2608-2614.
- [9] TRIPATHI P, KAMARAJAN P, SOMASHEKAR B S, et al. Delineating metabolic signatures of head and neck squamous cell carcinoma; phospholipase A2, a potential therapeutic target[J]. *Int J Biochem Cell B*,2012,44:1852-1861.
- [10] 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]. *J Proteome Res*,2011,10:5232-5241.
- [11] ERICKSON J W, CERIONE R A. Glutaminase: a hot spot for regulation of cancer cell metabolism[J]? *Oncotarget*,2010,1:734-740.
- [12] GATENBY R A, GILLIES R J. Why do cancers have high aerobic glycolysis[J]? *Nat Rev Cancer*,2004,4:891-899.
- [13] 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]. *Anal Chem*,2015,87:6371-6379.
- [14] GAMCSIK M P, KASIBHATLA M S, TEETER S D, et al. Glutathione levels in human tumors[J]. *Biomarkers*,2012,17:671-691.
- [15] LIU W, LE A, HANCOCK C, et al. Reprogramming of proline and glutamine metabolism contributes to the proliferative and metabolic responses regulated by oncogenic transcription factor c-MYC [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2012,109:8983-8988.
- [16] DE INGENIIS J, RATNIKOV B, RICHARDSON A D, et al. Functional specialization in proline biosynthesis of melanoma[J]. *PLoS One*,2012,7:e45190.
- [17] NILSSON R, JAIN M, MADHUSUDHAN N, et al. Metabolic enzyme expression highlights a key role for MTHFD2 and the mitochondrial folate pathway in cancer[J]. *Nat Commun*,2014,5:e3128.
- [18] SON J, LYSSIOTIS C A, YING H, et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway [J]. *Nature*,2013,496:101-105.
- [19] WEINBERG F, HAMANAKA R, WHEATON W W, et al. Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2010,107:8788-8793.
- [20] HOLM E, HAGMULLER E, STAEDT U, et al. Substrate balances across colonic carcinomas in humans [J]. *Cancer Res*,1995,55:1373-1378.
- [21] ZHAI L, SPRANGER S, BINDER D C, et al. Molecular Pathways: Targeting IDO1 and Other Tryptophan Dioxygenases for Cancer Immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*,2015,21:5427-5433.
- [22] ZAMANAKOU M, GERMENIS A E, KARANIKAS V. Tumor immune escape mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase[J]. *Immunol Lett*,2007,111:69-75.
- [23] OPITZ C A, LITZENBURGER U M, SAHM F, et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor[J]. *Nature*,2011,478:197-203.
- [24] MORETTI S, MENICALI E, VOCE P, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) is up-regulated in thyroid carcinoma and drives the development of an immunosuppressant tumor microenvironment[J]. *J Clin Endocr Metab*,2014,99:e832-840.
- [25] SHIN J M, KAMARAJAN P, FENNO J C, et al. Metabolomics of Head and Neck Cancer: A Mini-Review[J]. *Front Physiol*,2016,7:e26.
- [26] BATHEN T F, JENSEN L R, SITTER B, et al. MR-determined metabolic phenotype of breast cancer in prediction of lymphatic spread, grade, and hormone status[J]. *Breast Cancer Res*,2007,104:181-189.
- [27] TESSEM M B, SELNAES K M, SJURSEN W, et al. Discrimination of patients with microsatellite instability colon cancer using <sup>1</sup>H HR MAS MR spectroscopy and chemometric analysis[J]. *J Proteome Res*,2010,9:3664-3670.
- [28] EL AGOUZA I M, EISSA S S, EL HOUSEINI M M, et al. Taurine: a novel tumor marker for enhanced detection of breast cancer among female patients[J]. *Angiogenesis*,2011,14:321-330.
- [29] LIN J, MANSON J E, SELHUB J, et al. Plasma cysteinylglycine levels and breast cancer risk in women [J]. *Cancer Res*,2007,67:11123-11127.
- [30] SADZUKA Y, MATSUURA M, SONOBE T. The effect of taurine, a novel biochemical modulator, on the antitumor activity of doxorubicin[J]. *Biol Pharm Bull*,2009,32:1584-1587.
- [31] DAIGELER A, CHROMIK A M, GEISLER A, et al. Synergistic apoptotic effects of tauridine and TRAIL on squamous carcinoma cells of the esophagus[J]. *Int J Oncol*,2008,32:1205-1220.
- [32] XU Y, ZHENG X, QIU Y, et al. Distinct Metabolomic Profiles of Papillary Thyroid Carcinoma and Benign Thyroid Adenoma [J]. *J Proteome Res*,2015,14:3315-3321.
- [33] KUHAJDA F P. Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology[J]. *Nutrition*,2000,16:202-208.

(收稿日期:2017-08-03)