

代谢组学在恶性肿瘤研究中的应用进展

文英美,姚 颐

(武汉大学人民医院肿瘤中心,湖北 武汉 430060)

摘要:代谢组学是一种系统性研究生物体内代谢物质组成和变化规律的高通量技术,以探究代谢物在生物体内的作用和调控机制。代谢重编程是恶性肿瘤的重要特征之一。在肿瘤的发生和进展过程中,生物体内代谢谱会发生变化。近年来,代谢组学技术已在恶性肿瘤研究中得到广泛应用,包括肿瘤筛查、早期诊断、疗效预测、预后评估和新药靶点研发等。全文总结代谢组学在恶性肿瘤研究进展,揭示代谢组学技术在临床应用中的潜在价值。

关键词:恶性肿瘤;代谢物;代谢组学;生物标志物

中图分类号:R730.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2024)01-0057-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2024.01.B009

Advances on Application of Metabolomics in Cancer Research

WEN Yingmei, YAO Yi

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Metabolomics is a systematic study of the composition and changes of metabolites in the organism using high-throughput technique to explore their roles and regulatory mechanism. Metabolic reprogramming is one of the major hallmarks of malignant tumors. During the tumorigenesis and progression, metabolic profiles in the organism undergo significant alterations, therefore metabolomics is an important tool in cancer research. In recent years, metabolomics techniques have been widely applied in cancer research, including cancer screening, early diagnosis, efficacy prediction, prognosis evaluation, and new drug targets identification. This paper reviews the recent advances of metabolomics in cancer research focusing on the potential value of metabolomics techniques in clinical application.

Subject words: malignant tumor; metabolite; metabolomics; biomarker

恶性肿瘤严重威胁人类生命健康,其发病率和死亡率在世界范围内快速增长^[1-2]。肿瘤细胞为维持其无限制增殖的特点而进行了复杂的代谢重排,导致参与能量产生和生物合成的代谢过程发生一系列改变,如糖酵解和葡萄糖代谢(Warburg效应)、脂质代谢、谷氨酰胺代谢、氨基酸代谢、柠檬酸循环、脂肪酸氧化、单碳代谢等改变^[3-6]。了解肿瘤细胞代谢物和代谢途径的变化特征,有助于更好地了解肿瘤全貌,协助肿瘤诊断、治疗监测、预后评估以及优化治疗靶点^[7]。

代谢组学是系统生物学中的一门科学,旨在对生物系统内源性代谢物进行定量评估,通过全面、高通量地检测和分析生物体内代谢产物,探究代谢

机制的变化以及与生物体生理和病理状态的关系^[8]。代谢组学在多种肿瘤中已有较深入研究,为恶性肿瘤的研究提供了有力工具^[9-12]。本文综述代谢组学在恶性肿瘤诊断、治疗、预后评估和药物研发等方面的应用现状。

1 代谢组学概述

代谢组学的概念于1998年由Steven Oliver首次提出,现被广泛认为是系统生物学的基石^[13]。代谢组学是一种将模式识别方法和生物信息学技术结合使用的分析工具,用于检测代谢物并跟踪他们在生物流体或组织中的变化^[14]。因代谢物与生物体的表型密切相关,与其他组学技术不同,代谢组学中代谢物及其浓度的鉴定直接代表分子表型。在技术上,

基金项目:湖北省自然科学基金一般项目(2022CFB114)

通信作者:姚 颐,E-mail: yaoyi2018@whu.edu.cn

收稿日期:2023-07-08;**修回日期:**2023-09-14

代谢组学涉及代谢物的高通量研究,包括细胞、生物体液、组织、器官或生物体内具有不同理化特征和丰度动态范围的所有小分子(50~1 500 Da),如氨基酸、糖、脂肪酸、脂质和类固醇^[15-16]。代谢物分析可较好地反映细胞生理的动态变化,有助于阐明肿瘤发生及进展的机制。目前,代谢组学技术广泛应用于恶性肿瘤的研究中,包括生物标志物的鉴定、肿瘤早诊、疗效评价、预后评估以及药物研发等^[7]。

2 代谢组学研究方法

2.1 样品采集与制备

血浆、血清、尿液、腹腔积液、唾液、粪便、支气管灌洗液和前列腺液等均可作为代谢组学研究的样品。因为便于获取和保存,常选血清和尿液进行代谢组学研究。对于流体样本,标准样品量为0.1~0.5 mL。科学的样本采集和处理方法是确保样本代谢特征能准确表征生物性状或表型的前提。无论哪种类型的样品,都需选择合适的收集、储存和处理方法,如尿样需加入氘代磷酸盐缓冲液;血样可添加乙腈以沉淀蛋白质或加入甲醇或氯仿提取脂质^[7,17]。

2.2 检测分析技术

代谢组学研究主要运用质谱和核磁共振波谱两种检测分析方法。前者主要包括气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)和液相色谱-质谱联用技术(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS),每种方法都各有其适用范围和优缺点。质谱是一种通过离子化和碎片化对代谢物进行识别,根据带电粒子中的质荷比确定分子组成的分析方法,包括靶向和非靶向分析策略。靶向代谢组学分析主要针对特定目标代谢物进行检测,具有灵敏度高、特异性强和定量准确等特点;而非靶向代谢组学分析旨在系统、全面地分析生物体代谢物,最大程度地反映样品的总代谢特征,有助于发现新的代谢产物和代谢通路^[15]。质谱分析周期较短(常为5~140 min),鉴定结果可靠。当质谱与色谱分离法联用时其分离和鉴别能力更高,质谱是应用最广泛的代谢组学分析技术^[18]。核磁共振波谱是一种基于特定原子核在外磁场中吸收了与其裂分能级间能量差相对应的射频场能量而产生共振现象的分析方法。该技术的优点在于无损、高度可重复,且无需大量样

品,适用于大规模代谢组学研究。但与质谱相比,核磁共振波谱的灵敏度较低,对于低丰度代谢物的检测能力较差^[19-20]。

2.3 数据处理与统计分析

代谢组学可对生物样本中成百上千种内源性代谢物进行全面评估,产生庞大且多方面的代谢谱数据,并通过进一步数据处理和统计分析以探索样本的代谢特征。代谢组学数据处理的主要流程包括数据归一化、模型构建、模型评价、差异代谢物筛选和代谢通路富集分析。经典的统计分析方法包括单变量和多变量分析,前者通常是数据特征的初步描述,后者则对于探索数据差异更有意义,包括多元方差分析、多元回归分析、因子分析、主成分分析(principal component analysis, PCA)、偏最小二乘法判别分析(partial least squares, PLS)、聚类分析和机器学习(如随机森林、支持向量机),其中PCA和PLS应用最广泛。

3 代谢组学在恶性肿瘤研究中的应用

3.1 代谢组学在肿瘤诊断中的应用

代谢组学为肿瘤诊断提供了强有力的技术支持,已成为识别肿瘤标志物的有力工具。Yi等^[21]利用质谱技术对结直肠癌患者和健康人群的血清进行了分析,结果发现了240种差异代谢物,其中9种具有良好的诊断效能,如鸟苷、2-羟基腺嘌呤、酪氨酸- γ -谷氨酸、缬氨酸、鞘氨醇等。Zheng等^[22]通过对结直肠癌患者、结直肠腺瘤患者和健康人群的血清进行代谢组学研究,发现核苷作为结直肠癌的诊断标志物具有巨大潜力。Chen等^[23]探究了前列腺癌和良性前列腺增生者的尿液代谢组学特征,发现了4种前列腺癌的潜在生物标志物。Nizioł等^[24]通过非靶向代谢组学方法发现,膀胱癌患者尿样中有51种差异性代谢物,主要为脂类及其衍生物,其中油酰胺、异硬脂酸和壬二酸对区分膀胱癌患者和正常个体具有重要意义。

早期精准诊断对于提高肿瘤患者的治愈率和生存率至关重要^[25]。由于肿瘤早期多无明显症状,缺乏灵敏、简便的诊断方法,大多数肿瘤患者诊断时已至晚期,因而错过了最佳治疗时机。Wang等^[26]利用靶向代谢组学技术分析食管鳞癌患者的血清代谢组学

特征,结果发现,由 15 种差异代谢物构成的预测模型具有较高的诊断能力。进一步研究发现,与晚期患者相比,早期食管鳞癌患者中次级胆汁酸、(2S,3S)-3-甲基苯丙氨酸、肉碱和 3-吡啶甲酸的水平明显更高,提示这些差异代谢物对于食管鳞癌的早期诊断有重要意义。Zhao 等^[27]运用非靶向代谢组学方法对胰腺癌患者、胰腺囊肿患者和健康人的组织和血清样本分析发现,脯氨酸、肌酸和棕榈酸可作为潜在的生物标志物用于胰腺癌的早期诊断。此外,Cao 等^[28]研究发现 16-羟基棕榈酸、苯丙氨酸和去甲亮氨酸在胰腺癌早期诊断中具有良好的预测价值。Wang 等^[29]收集了 219 例包括良性妇科疾病患者、卵巢癌患者和子宫内膜癌患者的宫腔灌洗液,采用非靶向代谢组学方法分析了 1 213 种代谢物,建立了一个由 7 种代谢物组成的卵巢癌诊断模型,为早期诊断卵巢癌提供了一种灵敏、无创的新方法。

3.2 代谢组学在肿瘤治疗中的应用

在恶性肿瘤的治疗中,代谢组学特征必然发生变化,通过分析肿瘤组织、血液、尿液等样本中代谢产物的变化,可达到评估疗效和不良反应的目的。Muranaka 等^[30]利用超高效 LC-MS 技术分析 31 例胰腺癌患者化疗前后的血样发现,治疗前牛磺胆酸和核苷水平升高是患者化疗疗效差的预测指标。Gebregiorgis 等^[31]则通过比较吉西他滨耐药和敏感的胰腺癌细胞的代谢特征发现,葡萄糖代谢重编程和嘧啶合成途径上调与吉西他滨的耐药相关。Rushing 等^[32]应用非靶向代谢组学技术分析三阴性乳腺癌细胞系对阿霉素耐药后的代谢变化,发现耐药细胞系中短链和中链酰基肉碱减少,长链酰基肉碱、5-氧代脯氨酸和 7-酮基脱氧胆酸显著性增加,表明这些代谢物在获得性耐药中起重要作用,可作为监测疗效的生物标志物。此外,Liu 等^[33]通过对肝癌患者的血清、肝组织和粪便样本进行非靶向代谢组学分析,发现 DL-3-芽基乳酸、L-色氨酸、甘氨酸和 1-甲基烟酰胺与肝功能受损和低生存率相关。还有学者运用质谱技术分析乳腺癌小鼠和大鼠模型在萘环类化疗药物干预下产生的代谢效应,乳腺癌化疗产生的肝毒性可能与肝组织中苯丙氨酸和酪氨酸水平降低有关^[34]。

3.3 代谢组学在肿瘤预后评估中的应用

通过肿瘤大小、淋巴结转移、组织学类型等临床

病理学特征来评估肿瘤预后具有一定局限性,代谢组学通过开发更加灵敏、特异的生物标志物为恶性肿瘤的预后评价提供了新方法。Xie 等^[35]通过对不同生存期的结直肠癌患者的粪便样本进行代谢组学研究,发现了 206 种代谢物水平存在差异,尤其是已糖神经酰胺。同时,采用 KEGG 富集分析揭示了泛醌生物合成、类固醇合成、鞘脂通路、嘧啶代谢、嘌呤代谢等途径可能与结直肠癌的生存期密切相关。Zhou 等^[36]利用靶向代谢组学技术分析了 320 例不同预后鼻咽癌患者治疗前的血清代谢组学特征,确定了 9 种与无进展生存期(progression-free survival, PFS)相关的代谢物,提出这些代谢物可作为鼻咽癌预后判断的生物标志物。Chen 等^[37]应用 LC-MS 技术探究根治术后食管鳞癌患者预后相关的循环代谢物,研究发现 L-犬尿氨酸、溶血磷脂酰胆碱、2-嘧啶酮和马尿酸可作为潜在的预后标志物。Eldridge 等^[38]运用非靶向代谢组学技术对 209 例头颈部鳞癌患者的血样研究发现,脂肪酸生物合成、乙酰辅酶 A 转运、精氨酸、脯氨酸以及半乳糖代谢途径与患者总生存期(overall survival, OS)和 PFS 相关,可为患者临床风险分层提供新的思路。Li 等^[39]的研究也显示精氨酸和脯氨酸代谢、嘌呤代谢、谷胱甘肽代谢及氨基酸-tRNA 生物合成等代谢通路可用于指导头颈部鳞癌患者的预后评估。

3.4 代谢组学在新药研发中的应用

代谢组学的高通量特性使其成为肿瘤药物靶点筛选的理想工具,为肿瘤的精准治疗和药物研发提供了重要依据^[40]。Gao 等^[41]应用非靶向代谢组学方法对脑胶质瘤进行研究发现,癌组织中的亚牛磺酸含量显著性高于癌旁组织;亚牛磺酸与肿瘤细胞的增殖和侵袭密切相关,其生物合成需要胱氨酸/谷氨酸转运体的参与。因此,胱氨酸/谷氨酸反向转运体或可作为治疗胶质瘤的潜在靶点。Martins 等^[42]应用核磁共振波谱技术分析 2 种胶质母细胞瘤细胞系在不同碳源(葡萄糖、乳酸、谷氨酰胺、谷氨酸)影响下的代谢变化,提出脂肪酸代谢、谷氨酰胺/谷氨酸代谢是治疗胶质母细胞瘤的可能靶点。大多数雌激素受体阳性乳腺癌患者在治疗期间会对内分泌治疗和 CDK4/6 抑制剂耐药,El-Botty 等^[43]对乳腺癌的肿瘤组织样本进行代谢组学分析发现,氧化磷酸化可作为耐药性乳腺癌的潜在治疗靶标。Camarda 等^[44]发

现脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation, FAO) 中间体在三阴性乳腺癌中显著性上调, 研究指出抑制 FAO 可作为三阴性乳腺癌的潜在治疗策略。Yang 等^[45]通过代谢组学分析发现, 蛋氨酸代谢在膀胱癌细胞的顺铂耐药中起重要作用, 靶向蛋氨酸代谢途径或可为膀胱癌的治疗提供新思路。

4 代谢组学与其他学科在恶性肿瘤研究中的综合应用

代谢组学是继基因组学、转录组学和蛋白组学之后, 系统生物学中最新的组学科学。基因组学评估生物体的全基因组并分析其结构和功能; 转录组学研究基因的表达以明确特定生物过程中的分子机制; 蛋白组学探究机体中蛋白的空间构象和功能; 代谢组学则全面分析体内的代谢过程和生理、病理状态。与其他组学技术相比, 代谢组学能更深入地揭示关键代谢产物的改变、反映细胞的实际活动或内环境状况。迄今为止, 人类代谢组学数据库 (human metabolome database, HMDB) v.5 已收录了 20 多万种代谢产物, 表明不同生物系统中代谢特征的显著复杂性^[46]。整合不同代谢组学的信息, 有助于更全面、准确地了解恶性肿瘤的生物学特征^[47-50]。Adams 等^[51]对前列腺癌患者脂肪酸和氨基酸代谢物进行全基因组关联分析, 发现约一半 (14/35) 代谢物与前列腺癌进展无关。这种在基因组水平鉴定关键代谢物的研究可为肿瘤预后评估及治疗靶点的选择提供更准确的指导。Teng 等^[52]运用转录组学和蛋白组学技术发现, 前列腺癌组织中肥大细胞的 *SAMD14* 基因表达下调, 而 *SAMD14* 过表达可直接作用于肿瘤相关成纤维细胞, 影响其免疫调节和细胞外基质功能相关的蛋白质的分泌, 并间接调节前列腺上皮恶变表型的变化。

5 代谢组学在临床应用中的挑战

代谢组学具有高通量、高灵敏度、多样性、非侵入性等优势, 然而在实际应用中代谢组学仍面临许多挑战。首先是数据处理和分析, 需要研究者具备高度的专业知识和经验; 其次, 样本量、样本采集时间和方式、样本存储条件和处理方法等因素均可能影

响代谢物的质量和稳定性, 只有严格质控和标准化, 才能确保代谢组学数据的准确性和可靠性^[53]。此外, 未知代谢物的鉴定也是代谢组学的一大瓶颈。如何在代谢组学研究中加强多组学综合应用也是需要解决的重要问题。

代谢组学在恶性肿瘤研究中具有广阔前景。通过深入分析恶性肿瘤的代谢特征, 可为恶性肿瘤的筛查、早期诊断、疗效预测、预后评估和新药研发等提供重要的参考依据。然而, 代谢组学在基础研究和临床应用中仍面临数据处理、样本质控和未知物鉴定等诸多挑战。代谢组学仍是一个新兴领域, 未来仍需不断地改进和开发新的代谢组学技术和方法, 加强多组学合作交流, 为恶性肿瘤的精准诊疗提供更可靠的依据。

参考文献:

- [1] KOCARNIK J M, COMPTON K, DEAN F E, et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(3): 420-444.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] ESTEVEZ H, GARCIA-CALVO E, MENA M L, et al. Unraveling the mechanisms of Ch-SeNP cytotoxicity against cancer cells: insights from targeted and untargeted metabolomics[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2023, 13(15): 2204.
- [4] MIRVEIS Z, HOWE O, CAHILL P, et al. Monitoring and modelling the glutamine metabolic pathway: a review and future perspectives[J]. *Metabolomics*, 2023, 19(8): 67.
- [5] SCHILIRO C, FIRESTEIN B L. Mechanisms of metabolic reprogramming in cancer cells supporting enhanced growth and proliferation[J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1056.
- [6] HUANG M, WU Y, CHENG L, et al. Multi-omics analyses of glucose metabolic reprogramming in colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1179699.
- [7] 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.
- [8] CHEN Y, LI E M, XU L Y. Guide to metabolomics analysis: a bioinformatics workflow [J]. *Metabolites*, 2022, 12

- (4):357.
- [9] GONZALEZCOVARRUBIAS V,MARTÍNEZ-MARTÍNEZ E, DEL BOSQUE-PLATA L. The potential of metabolomics in biomedical applications[J]. *Metabolites*,2022,12(2):194.
 - [10] CACCIATORE S,WIUM M,LICARI C,et al. Inflammatory metabolic profile of South African patients with prostate cancer[J]. *Cancer Metab*,2021,9(1):29.
 - [11] ZHOU J,ZHONG L. Applications of liquid chromatography-mass spectrometry based metabolomics in predictive and personalized medicine [J]. *Front Mol Biosci*,2022,9: 1049016.
 - [12] DIMEO N A,LOIZZO D,PANDOLFO S D,et al. Metabolomic approaches for detection and identification of biomarkers and altered pathways in bladder cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(8):4173.
 - [13] OLIVER S G,WINSON M K,KELL D B,et al. Systematic functional analysis of the yeast genome[J]. *Trends Biotechnol*,1998,16(9):373–378.
 - [14] WANG W,RONG Z,WANG G,et al. Cancer metabolites: promising biomarkers for cancer liquid biopsy[J]. *Biomark Res*,2023,11(1):66.
 - [15] DANZI F,PACCHIANA R,MAFFICINI A,et al. To metabolomics and beyond: a technological portfolio to investigate cancer metabolism [J]. *Signal Transduct Target Ther*,2023,8(1):137.
 - [16] TAMBAY V,RAYMOND V A,GOOSSENS C,et al. Metabolomics-guided identification of a distinctive hepatocellular carcinoma signature[J]. *Cancers (Basel)*,2023, 15(12):3232.
 - [17] SERKOVA N J,NIEMANN C U. Pattern recognition and biomarker validation using quantitative ¹H-NMR-based metabolomics[J]. *Expert Rev Mol Diagn*,2006,6(5):717–731.
 - [18] DE SIMONE G,SOLDANI C,MORABITO A,et al. Implication of metabolism in the polarization of tumor-associated-macrophages: the mass spectrometry-based point of view[J]. *Front Immunol*,2023,14:1193235.
 - [19] HU R,LI T,YANG Y,et al. NMR-based metabolomics in cancer research [J]. *Adv Exp Med Biol*,2021,1280:201–218.
 - [20] PEDERSEN S,MIKKELSTRUP M F,KRISTENSEN S R, et al. Serum NMR-based metabolomics profiling identifies lipoprotein subfraction variables and amino acid reshuffling in myeloma development and progression [J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(15):12275.
 - [21] YI Y,WANG J,LIANG C,et al. LC-MS-based serum metabolomics analysis for the screening and monitoring of colorectal cancer[J]. *Front Oncol*,2023,13: 1173424.
 - [22] ZHENG W,WANG M,CHAI X,et al. Targeted metabolomics analysis of nucleosides and the identification of biomarkers for colorectal adenomas and colorectal cancer[J]. *Front Mol Biosci*,2023,10: 1163089.
 - [23] CHEN C L,CHEN Y T,LIAO W Y,et al. Urinary metabolomic analysis of prostate cancer by UPLC-FTMS and UPLC-Ion trap MS[J]. *Diagnostics (Basel)*,2023,13(13):2270.
 - [24] NIZIOŁ J, OSSOLI ŃSKI K, PŁAZA-ALTAMER A, et al. Untargeted urinary metabolomics for bladder cancer biomarker screening with ultrahigh-resolution mass spectrometry[J]. *Sci Rep*,2023,13(1):9802.
 - [25] CROSBY D,BHATIA S,BRINDLE K M,et al. Early detection of cancer[J]. *Science*,2022,375(6586):eaay9040.
 - [26] WANG P P,SONG X,ZHAO X K,et al. Serum metabolomic profiling reveals biomarkers for early detection and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*,2022,12: 790933
 - [27] ZHAO R,REN S,LI C,et al. Biomarkers for pancreatic cancer based on tissue and serum metabolomics analysis in a multicenter study[J]. *Cancer Med*,2023,12(4):5158–5171.
 - [28] CAO Y Y,GUO K,ZHAO R,et al. Untargeted metabolomics characterization of the resectable pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Digit Health*,2023,9: 20552076231179007.
 - [29] WANG P,MA J,LI W,et al. Profiling the metabolome of uterine fluid for early detection of ovarian cancer [J]. *Cell Rep Med*,2023,4(6):101061.
 - [30] MURANAKA H,HENDIFAR A,OSIPOV A,et al. Plasma metabolomics predicts chemotherapy response in advanced pancreatic cancer[J]. *Cancers (Basel)*,2023,15(11):3020.
 - [31] GEBREGIWORGIS T,BHINDERWALA F,PUROHIT V, et al. Insights into gemcitabine resistance and the potential for therapeutic monitoring [J]. *Metabolomics*,2018,14 (12):156.
 - [32] RUSHING B R,MOLINA S,SUMNER S. Metabolomics analysis reveals altered metabolic pathways and response to doxo-rubicin in drug-resistant triple-negative breast cancer cells[J]. *Metabolites*,2023,13(7):865.
 - [33] LIU J,GENG W,SUN H,et al. Integrative metabolomic characterisation identifies altered portal vein serum metabolome contributing to human hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*,2022,71(6):1203–1213.
 - [34] LIU P,WU J,YU X,et al. Metabolomics and network analyses reveal phenylalanine and tyrosine as signatures of anthracycline-induced hepatotoxicity [J]. *Pharmaceuti-*

- cals (Basel), 2023, 16(6): 797.
- [35] XIE Z, ZHU R, HUANG X, et al. Metabolomic analysis of gut metabolites in patients with colorectal cancer: association with disease development and outcome [J]. *Oncol Lett*, 2023, 26(2): 358.
- [36] ZHOU J, DENG Y, HUANG Y, et al. An individualized prognostic model in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma based on serum metabolomic profiling[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(5): 1167.
- [37] CHEN Z, DAI Y, HUANG X, et al. Combined metabolomic analysis of plasma and tissue reveals a prognostic risk score system and metabolic dysregulation in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1545.
- [38] ELDRIDGE R C, QIN Z S, SABA N, et al. Unsupervised hierarchical clustering of head and neck cancer patients by pre-treatment plasma metabolomics creates prognostic metabolic subtypes[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(12): 3184.
- [39] LI W, LI Y, CHEN Z, et al. Analysis of metabolomics and transcriptomics data in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(4): 1464–1479.
- [40] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473.
- [41] GAO P, YANG C, NESVICK C L, et al. Hypotaurine evokes a malignant phenotype in glioma through aberrant hypoxic signaling [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (12): 15200 – 15214.
- [42] MARTINS F, VAN DER KELLEN D, GONÇALVES L G, et al. Metabolic profiles point out metabolic pathways pivotal in two glioblastoma (GBM) cell lines, U251 and U-87MG[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7): 2041.
- [43] EL-BOTTY R, MORRISET L, MONTAUDON E, et al. Oxidative phosphorylation is a metabolic vulnerability of endocrine therapy and palbociclib resistant metastatic breast cancers[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4221.
- [44] CAMARDA R, ZHOU A Y, KOHNZ R A, et al. Inhibition of fatty acid oxidation as a therapy for MYC-overexpressing triple-negative breast cancer[J]. *Nat Med*, 2016, 22(4): 427–432.
- [45] YANG C, OU Y, ZHOU Q, et al. Methionine orchestrates the metabolism vulnerability in cisplatin resistant bladder cancer microenvironment[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 525.
- [46] WISHART D S, GUO A, OLER E, et al. HMDB 5.0: the human metabolome database for 2022 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1): D622–D631.
- [47] AN R, YU H, WANG Y, et al. Integrative analysis of plasma metabolomics and proteomics reveals the metabolic landscape of breast cancer[J]. *Cancer Metab*, 2022, 10(1): 13.
- [48] ZOU Z, SUN W, XU Y, et al. Application of multi-omics approach in sarcomas: a tool for studying mechanism, biomarkers, and therapeutic targets [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 946022.
- [49] YUAN Q, DENG D, PAN C, et al. Integration of transcriptomics, proteomics, and metabolomics data to reveal HER2-associated metabolic heterogeneity in gastric cancer with response to immunotherapy and neoadjuvant chemotherapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 951137.
- [50] D’ADAMO G L, WIDDOP J T, GILES E M. The future is now? clinical and translational aspects of “Omics” technologies[J]. *Immunol Cell Biol*, 2021, 99(2): 168–176.
- [51] ADAMS C D, RICHMOND R, FERREIRA D L S, et al. Circulating metabolic biomarkers of screen-detected prostate cancer in the protect study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(1): 208–216.
- [52] TENG L K H, PEREIRA B A, KEERTHIKUMAR S, et al. Mast cell-derived SAMD14 is a novel regulator of the human prostate tumor microenvironment[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1237.
- [53] SURI G S, KAUR G, CARBONE G M, et al. Metabolomics in oncology[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2023, 6(3): e1795.