

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.01.018

## 代谢组学在肿瘤临床中的应用

### Clinical application of metabolomics in oncology

黄钢, 矫力 综述; 王林辉, 孙颖浩 审阅(第二军医大学附属长海医院 泌尿外科)

**[摘要]** 肿瘤的早发现、早治疗及个性化诊疗方案是肿瘤治疗的发展方向, 新兴的代谢组学(metabolomics)开辟了辅助肿瘤早期诊断、疗效评价及预后判断的新思路。代谢组学是一种将图像识别方法和生物信息学结合起来的分析技术, 用于检测体液或组织中的代谢产物并分析其变化规律。肿瘤的发生、发展伴随着机体代谢产物的变化, 代谢组学能对肿瘤引起的机体代谢变化作出整体评价, 筛选出有价值的生物标志物, 用于肿瘤的早期诊治。本文就代谢组学的概念和方法学, 代谢组学在肿瘤早期诊断、靶向治疗及其疗效评价、患者预后评估中的作用做一综述。

**[关键词]** 代谢组学; 系统生物学; 肿瘤; 代谢产物; 生物标志物

**[中图分类号]** Q591; R730.4; R730.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2012)01-0098-05

肿瘤的早发现、早治疗是治愈的关键, 许多肿瘤的早期诊断都缺乏特征性的症状及标志。因此, 迫切需要新型的诊断及判断肿瘤患者预后的工具。处于基因组和蛋白质组下游的代谢组学(metabolomics)为我们提供了新思路, 它是一种将图像识别方法和生物信息学结合起来的分析技术, 用于检测体液或组织中的代谢产物并分析其变化<sup>[1-3]</sup>, 从而能够更为灵敏地鉴定出基因改变、疾病和环境因素作用所产生的特定代谢型(metabotype)<sup>[4-5]</sup>。近年来, 代谢组学在肿瘤的早期诊断、预后及治疗评价方面的作用受到广泛关注。

### 1 代谢组学概况

#### 1.1 代谢组学的概念

Nicholson 等<sup>[4]</sup>将代谢组学定义为: 以动物的体液和组织为研究对象, 研究生物体对病理生理刺激或基因修饰产生的代谢物质的质和量的动态变化, 其研究对象是相对分子质量在 10 万以下的小分子化合物。虽然它们的具体数量还存在争议, 但至今已有几千个代谢小分子得到确认<sup>[6]</sup>。相比较其他组学技术, 代谢组学可谓是生命科学中的新兴领域, 有如下特点<sup>[7-8]</sup>: (1) 检测样本容易获取; (2) 能提供机体的整体功能信息; (3) 高通量, 检测效率高; (4) 作为基因和蛋白表达的下游产物, 代谢物的变化更容易被检测到; (5) 代谢物的种类和数量远小于基因和蛋白, 研究范围集中。当然, 代谢组学也有其不足, 如所使用的设备昂贵, 仪器操作专业性强等。

#### 1.2 代谢组学的方法学

代谢组学的研究过程包括三个步骤: 样品的制

备; 代谢产物的分离、检测和鉴定; 数据分析和模型建立<sup>[9-11]</sup>。

**1.2.1 样品的制备** 代谢组学能在体内外检测细胞、体液及组织中的代谢物。其中, 体液标本较易采集, 包括血清、血浆、尿液、腹水、唾液及前列腺液等, 其作为生物标记的应用前景广阔。由于代谢途径对于外界环境的影响很敏感, 所以在标本制备过程中保持低温及采样和提取技术的标准化是十分必要的, 这是对结果可靠性及可重复性的有力保证。

由于组织异质性的存在, 导致标本制备较为困难。癌灶周围的基质细胞及上皮细胞会影响肿瘤组织代谢谱的结果。显微切割技术的应用可以取得单纯的肿瘤组织, 提高组织代谢谱检测的准确性。

**1.2.2 代谢产物的分离、检测和鉴定** 目前, 核磁共振光谱法(nuclear magnetic resonance, NMR)和质谱分析法(mass spectrometry, MS)是两大用于代谢分析的光谱学技术。NMR 的工作原理是将样品分子置于一磁场内, 通过各自不同的共振频率来加以鉴别。而 MS 则根据带电粒子的质荷比来确认样品分子的成分<sup>[12]</sup>。

两种分析方法各自有其优缺点。MS 的敏感性很高, 达到  $1 \times 10^{-12}$  g 水平, 能在极低浓度下鉴定出

**[基金项目]** 上海市科学技术基金资助项目(No. 08410701500)。Project supported by the Science and Technology Foundation of Shanghai (No. 08410701500)

**[作者简介]** 黄钢(1981-), 男, 上海市人, 博士生, 主要从事前列腺癌诊断和治疗的研究。E-mail: louy\_028@qq.com

**[通信作者]** 孙颖浩(SUN Ying-hao, corresponding author), E-mail: sunyh@medmail.com.cn

特定代谢产物<sup>[13]</sup>。但其敏感性有赖于代谢产物的解离常数(pK)及疏水性<sup>[14]</sup>。近年来,随着质谱与其他技术联合应用的发展,气相色谱质谱(gas chromatography/mass spectrometry, GC/MS)、液相色谱质谱(liquid chromatography/mass spectrometry, LC/MS)、毛细管电泳质谱(capillary electrophoresis/mass spectrometry, CE/MS)等测定方法得到不断提高和完善,成为代谢组学研究的重要工具。相比较MS, NMR的敏感性低,所需仪器更昂贵。此外,它还对pH值、离子浓度及实验温度都十分敏感。NMR的优点主要包括无偏差的代谢产物检测、定量分析能力强及可重复性。另外,新发展的高分辨魔角旋转技术(high resolution-magic angle spinning, HR-MAS)只需极微量标本就能用于液体及固体标本的检测<sup>[15]</sup>。活体磁共振波谱(magnetic resonance spectrum, MRS)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术能够无创、整体、快速地获得机体某一指定活体部位的NMR谱,直接鉴别和解析其中的化学成分<sup>[16]</sup>。

1.2.3 数据分析和模型建立 代谢组学能同时对某一生物样本中成百上千种内源性代谢产物作出总体性评估,并应用统计分析方法挖掘出有关代谢谱的有用信息。与基因芯片分析相似,代谢组学数据分析的基本策略是应用化学计量学理论和多元统计分析新方法,对采集的多维海量原始信息进行降维和归类分析,从中充分挖掘出有效信息。目前主要有监督(supervised)和非监督(unsupervised)两类方法:非监督方法分析结果只基于所测定数据,如分层聚类分析和主成分分析等;监督分析则利用样品的背景信息按照组别进行分类分析,找出每组样品的特点和区分各组之间的差异,如偏最小二乘法-判别分析和神经网络分析等<sup>[17]</sup>。通过上述统计方法找到有意义的生物标志,并进行数据库比对和标准品二级鉴定来确认该物质,将其同临床资料(如肿瘤的分期分级等)联系起来建立基本模型,用于肿瘤的早期诊断、判断预后及治疗评价等方面。

## 2 代谢组学在肿瘤早期诊断中的作用

尽管诸多新技术新方法应用于肿瘤诊断,但还是有很多患者发现肿瘤时已出现远处转移,失去了手术根治的机会。因此,肿瘤的早期诊断仍是肿瘤诊疗工作中的关键。近年来,新兴的代谢组学被广泛应用于一系列肿瘤的早期诊断。

肿瘤发生、发展的病理变化往往造成机体基础代谢产生相应改变,进而引起小分子代谢物种类或

浓度发生对应的变化,最终造成与正常个体之间代谢谱的差异。应用代谢组学对患者与健康志愿者的生物样品进行分析,发现组间代谢谱的差异,鉴定并定量分析与肿瘤发生、发展关系密切的潜在生物标志。

卵巢癌被发现时有超过75%的患者已属于临床晚期,即使接受减瘤手术和辅助化疗,仍有将近65%临床晚期患者在2年内复发<sup>[18]</sup>。相对而言,临床分期I期的卵巢癌患者5年生存率超过90%,其中大部分仅通过手术就能治愈<sup>[19]</sup>。因此,卵巢癌治疗的关键是早诊断、早手术。有学者<sup>[20]</sup>联合应用多个肿瘤标志物CA125 II、CA72-4、CA15-3及M-CSF通过人工神经网络分析提高了早期卵巢癌鉴别诊断的准确性,此分析方法的特异性可以达到98%,其敏感性为71%,而单独应用CA125 II诊断的敏感性只有46%。

代谢组学在乳腺癌诊断中的应用得到普遍认同。多项NMR方法研究分析了乳腺癌穿刺标本后确定30多个与乳腺癌相关的内源性代谢产物,与良性病变或正常乳腺组织相比,乳腺癌组织中总胆碱含量升高,而甘油磷酸胆碱和葡萄糖含量下降<sup>[21-24]</sup>。Sitter等<sup>[23]</sup>应用HR-MAS分析了85个乳腺癌及18个邻近的非肿瘤组织标本,发现两者间甘油磷酸胆碱、磷酸胆碱及胆碱含量有明显差异,在大多数病例中,主成分分析方法能很好地把两者区分开来(敏感性为82%,特异性为100%)。

前列腺癌作为欧美老年男性发病率最高的恶性肿瘤<sup>[25]</sup>,其早期诊断及准确判断临床分期对治疗和预后影响深远。Sreekumar等<sup>[26]</sup>应用高通量液相色谱质谱(liquid-gas chromatography/mass spectrometry, LGC/MS)检测了262个与前列腺癌相关的临床标本(42个组织标本,尿液及血浆标本各110个),发现了1126个代谢产物,并通过筛选发现肌氨酸的含量在良性前列腺、局限性前列腺癌及转移性前列腺癌组织中逐渐升高。同时,肌氨酸在直肠指诊后的尿液中也能检测到,它在前列腺癌早期诊断及临床分期中可能发挥重要作用。

## 3 代谢组学为肿瘤靶向治疗提供依据

肿瘤的药物治疗主要是针对其发生、发展过程中与生长、增殖及转移相关的异常通路。代谢组学的应用则是发现肿瘤发生及转移过程中关键的代谢产物,给予相应的药物并监测其变化与肿瘤转归的关系,为肿瘤的靶向治疗开辟了新思路、新领域。

凋亡在化疗及放疗诱导癌细胞死亡的过程中发

挥重要作用,然而,治疗抵抗或促生存途径的激活等情况会导致癌细胞逃逸凋亡<sup>[27-28]</sup>。至今,针对凋亡的靶向药物众多,包括 TNF 相关的诱导凋亡配体、拮抗死亡受体的抗体及抗凋亡蛋白的抑制剂。其中,FK866 是一种不依赖抗 DNA 效应的新型促凋亡药物<sup>[29]</sup>,H-NMR 检测发现 FK866 对鼠乳腺癌细胞的糖代谢、鸟苷酸合成、嘧啶核苷酸的水平以及磷脂代谢均有影响,提示以上多个细胞通路的异常导致癌细胞凋亡<sup>[30]</sup>。

肿瘤细胞与正常细胞不同,即使在有氧状态下供能也主要依赖糖酵解。肿瘤细胞葡萄糖代谢的变化主要是由于葡萄糖转运蛋白( glucose transporter, GLUT)表达增加导致细胞摄取葡萄糖增多,糖酵解相关的酶表达增加以及丙酮酸脱氢酶激酶( pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)表达上调<sup>[31-32]</sup>。Denise 等<sup>[33]</sup>应用 GLUT1 抑制剂 STF-31 治疗肾细胞癌,它能直接与 GLUT1 结合阻止肿瘤细胞对葡萄糖的摄取,同时对正常细胞没有毒性。

肿瘤细胞的迅速生长常常造成局部的缺氧微环境,而缺氧诱导因子 1( hypoxia inducible factor 1, HIF1)表达增加使其更好地适应缺氧,促进其增殖。HIF1 是葡萄糖代谢上游关键的调节因子,在诸多肿瘤中它的过表达能上调糖酵解,同时下调氧化磷酸化。因此,HIF1 成为恶性肿瘤治疗的新靶点。拓扑替康( topotecan)是基于细胞实验筛选出的抑制 HIF1 转录激活途径的小分子物质<sup>[34]</sup>。最近研究<sup>[35]</sup>表明,它的抗癌作用是由于下调了 HIF1 的靶基因,包括 GLUT、HK、PDK 等。这些靶基因在肿瘤细胞糖酵解代谢过程中发挥着关键作用。

#### 4 代谢组学对肿瘤治疗效果的评价

代谢组学在治疗效果评价方面的应用,主要是发现并鉴定有预测潜力的代谢生物标志物。目前,磁共振波谱成像( magnetic resonance spectroscopy imaging, MRSI)在疗效评价中的作用受到广泛关注<sup>[36]</sup>。合并有代谢综合征( 胰岛素抵抗、肥胖、高血压及血脂异常等)的乳腺癌患者预后往往很差,而且,这类患者接受化疗效果不佳<sup>[37]</sup>。Stebbing 等<sup>[38]</sup>应用 NMR 检测了 88 名乳腺癌患者( 其中 42 名合并代谢综合征)的血清代谢物,发现血糖升高能预测患者对于化疗不敏感,同时血中乳酸升高、丙氨酸降低合并高血糖与疾病进展正相关。

体外实验<sup>[39]</sup>研究了 4 个肿瘤细胞系( 3 个乳腺癌和 1 个结直肠癌),应用 MRS 检测与促有丝分裂蛋白激酶( mitogen-activated protein kinase, MAPK)

选择性抑制剂 U0126 治疗效果相关的代谢生物标志物,发现由于 MAPK 信号通路受到抑制,细胞内磷酸胆碱的含量呈时间依赖性减少,这一结果提示,磷酸胆碱可能是预测 MAPK 抑制剂客观治疗效果的重要生物标志物。

机体内肿瘤细胞通过无限增殖及抑制自身凋亡实现快速增长。临床的一系列治疗手段本质都是促进肿瘤细胞的凋亡,因此,监测凋亡相关的代谢物变化可以很好地评价治疗效果。Opstad 等<sup>[40]</sup>收集了 41 名神经胶质瘤患者的活检标本,经 H-E 染色发现,其中 27 个标本有坏死灶,再经 TUNEL 染色得到凋亡细胞密度;利用 HR-MAS 检测发现,标本中牛磺酸的含量与凋亡细胞密度成正比。因此,临床上通过无创的 MRS 检查监测患者神经胶质瘤组织中牛磺酸含量的变化,就能间接反映治疗过程中肿瘤细胞凋亡程度,从而对治疗效果作出评价。

#### 5 结 语

代谢组学能对细胞在其自身微环境中的状态作出全面评价,包括基因的调节、酶活性的改变及新陈代谢反应的变化<sup>[41-42]</sup>。众所周知,肿瘤细胞不仅仅表现出旺盛的代谢状态,而且肿瘤的发生和发展也离不开其周围的微环境,肿瘤生长赖以生存的微环境主要是一些重要的代谢物<sup>[43-46]</sup>。因此,能作出整体评价的代谢组学在肿瘤研究中的应用前景十分广阔。目前,肿瘤治疗的发展方向就是个性化治疗,注重高危癌症的早期发现及预防性治疗,而不是疾病进展后的补救性治疗<sup>[47]</sup>。代谢组学技术应用于肿瘤临床,通过对患者体液及组织的检测,获取有价值的生物学信息,确立多元的生物标志,辅助临床医生早期发现肿瘤、实现个性化治疗及预测患者生存期。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Fiehn O. Metabolomics--the link between genotypes and phenotypes [ J ]. *PlantMol Biol*, 2002, 48( 1/2 ):155-171.
- [ 2 ] Griffin JL, Shockcor JP. Metabolic profiles of cancer cells [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4( 7 ): 551-561.
- [ 3 ] Kell DB, Mendes P. Snapshots of systems: Metabolic control analysis and biotechnology in the post-genomic era [ A ] // Cornish-Bowden A, Cardenas ML. Technological and medical implications of metabolic control analysis [ M ]. Dordrecht ( The Netherlands ): Kluwer Academic Publishers, 2000: 3-25.
- [ 4 ] Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. Metabonomics: Understanding the metabolites responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [ J ]. *Xenobiotica*, 1999, 29( 11 ):1181-1189.
- [ 5 ] Nicholson JK, Connelly J, Lindon JC, et al. Metabonomics: A

- platform for studying drug toxicity and gene function [ J ]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1( 2 ): 153-161.
- [ 6 ] Ryals J. *Metabolomics - An important emerging science* [ J ]. *Business Briefing: Pharmatech*, 2004, Available at [www.metabolon.com](http://www.metabolon.com).
- [ 7 ] Taylor J, King RD, Ahmann T. Application of metabolomics to plant genotype discrimination using statistics and machine learning [ J ]. *Bioinformatics*, 2002, 18( Suppl 2 ): 241-248.
- [ 8 ] 朱勇飞, 张天宝. 代谢组学在毒理学研究中的应用 [ J ]. *国外医学: 卫生学分册*, 2005, 32( 3 ): 156-159.
- [ 9 ] Steinhäuser D, Kopka J. Methods, applications and concepts of metabolite profiling primary metabolism [ J ]. *EXS*, 2007, 97: 171-194.
- [ 10 ] Lenz EM, Wilson ID. Analytical strategies in metabolomics [ J ]. *J Proteome Res*, 2007, 6( 2 ): 443-458.
- [ 11 ] Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Metabonomics techniques and applications to pharmaceutical research and development [ J ]. *Pharm Res*, 2006, 23( 6 ): 1075-1088.
- [ 12 ] Pan Z, Raftery D. Comparing and combining NMR spectroscopy and mass spectrometry in metabolomics [ J ]. *Anal Bioanal Chem*, 2007, 387( 2 ): 525-527.
- [ 13 ] Dettmer K, Aronov PA, Hammock BD. Mass spectrometry-based metabolomics [ J ]. *Mass Spectrom Rev*, 2007, 26( 1 ): 51-78.
- [ 14 ] Want EJ, Nordstrom A, Morita H, et al. From exogenous to endogenous: The inevitable imprint of mass spectrometry in metabolomics [ J ]. *J Proteome Res*, 2007, 6( 2 ): 459-468.
- [ 15 ] Serkova NJ, Niemann CU. Pattern recognition and biomarker validation using quantitative 1H-NMR based metabolomics [ J ]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2006, 6( 5 ): 717-731.
- [ 16 ] Lindon JC, Nicholson JK. Analytical technologies for metabonomics and metabolomics, and multi-omic information recovery [ J ]. *Trends Anal Chem*, 2007, doi:10.1016/j.trac.2007.08.009.
- [ 17 ] Lindon JC, Nicholson JK, Holmes E. *The handbook of metabonomics and metabolomics* [ M ]. Elsevier BV 1st ed, 2007, 201-223.
- [ 18 ] Renee ND, Patricia JM, Ian SZ. Low-dose naltrexone suppresses ovarian cancer and exhibits enhanced inhibition in combination with cisplatin [ J ]. *Exp Biol Med*, 2011, 236( 7 ): 883-895.
- [ 19 ] Menon U, Jacobs I. Recent developments in ovarian cancer screening [ J ]. *Curr Opin Obstet Gynaecol*, 2000, 12( 1 ): 39-42.
- [ 20 ] Zhang Z, Yu YH, Xu FX, et al. Combining multiple serum tumor markers improves detection of stage I epithelial ovarian cancer [ J ]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107( 3 ): 526-531.
- [ 21 ] Bathen TF, Jensen LR, Sitter B, et al. MR-determined metabolic phenotype of breast cancer in prediction of lymphatic spread, grade, and hormone status [ J ]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 104( 3 ): 181-189.
- [ 22 ] Gribbestad IS, Sitter B, Lundgren S, et al. Metabolite composition in breast tumors examined by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy [ J ]. *Anticancer Res*, 1999, 19( 3A ): 1737-1746.
- [ 23 ] Sitter B, Lundgren S, Bathen TF, et al. Comparison of HRMASMR spectroscopic profiles of breast cancer tissue with clinical parameters [ J ]. *NMR Biomed*, 2006, 19( 1 ): 30-40.
- [ 24 ] Glunde K, Jie C, Bhujwala ZM. Molecular causes of the aberrant choline phospholipid metabolism in breast cancer [ J ]. *Cancer Res*, 2004, 64( 12 ): 4270-4276.
- [ 25 ] Sutcliffe P, Hummel S, Simpson E, et al. Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localized prostate cancer: A systematic review [ J ]. *Health Technology Assessment*, 2009, 13( 5 ): 1-219.
- [ 26 ] Arun S, Laila MP, Thekkelnaycke MR, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression [ J ]. *Nature*, 2009, 457( 12 ): 910-915.
- [ 27 ] Schmitt CA, Lowe SW. Apoptosis and therapy [ J ]. *J Pathol*, 1999, 187( 1 ): 127-137.
- [ 28 ] Hockel M, Schlenger K, Hockel S, et al. Hypoxic cervical cancers with low apoptotic index are highly aggressive [ J ]. *Cancer Res*, 1999, 59( 18 ): 4525-4528.
- [ 29 ] Hasmann M, Schemainda I. FK866, a highly specific noncompetitive inhibitor of nicotinamide phosphoribosyltransferase, represents a novel mechanism for induction of tumor cell apoptosis [ J ]. *Cancer Res*, 2003, 63( 21 ): 7436-7442.
- [ 30 ] Muruganandham M, Alfieri AA, Matei C, et al. Metabolic signatures associated with a NAD synthesis inhibitor-induced tumor apoptosis identified by 1H decoupled-31P magnetic resonance spectroscopy [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11( 9 ): 3503-3513.
- [ 31 ] Altenberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes [ J ]. *Genomics*, 2004, 84( 6 ): 1014-1020.
- [ 32 ] Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia [ J ]. *Cell Metab*, 2006, 3( 3 ): 177-185.
- [ 33 ] Denise AC, Patrick DS, Phuong N, et al. Targeting GLUT1 and the Warburg effect in renal cell carcinoma by chemical synthetic lethality [ J ]. *Sci Transl Med*, 2011, 3( 94 ): 233-242.
- [ 34 ] Rapisarda A, Uranchimeg B, Scudiero DA, et al. Identification of small molecule inhibitors of hypoxia-inducible factor 1 transcriptional activation pathway [ J ]. *Cancer Res*, 2002, 62( 15 ): 4316-4324.
- [ 35 ] Rapisarda A, Hollingshead M, Uranchimeg B, et al. Increased antitumor activity of bevacizumab in combination with hypoxia inducible factor-1 inhibition [ J ]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8( 7 ): 1867-1877.
- [ 36 ] Evelhoch J, Garwood M, Vigneron D, et al. Expanding the use of magnetic resonance in the assessment of tumor response to therapy: Workshop report [ J ]. *Cancer Res*, 2005, 65( 16 ): 7041-7044.
- [ 37 ] Healy LA, Ryan AM, Carroll P, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer [ J ]. *Clin Oncol ( R Coll Radiol )*, 2010, 22( 4 ): 281-288.
- [ 38 ] Stebbing J, Sharma A, North B, et al. A metabolic phenotyping approach to understanding relationships between metabolic syndrome and breast tumour responses to chemotherapy [ J ]. *Ann Oncol*, 2011, 10( 8 ): 1093-1099.
- [ 39 ] Mounia Belouèche-Babari L, Jackson E, Nada MS, et al. Magnet-

ic resonance spectroscopy monitoring of mitogen-activated protein kinase signaling inhibition [ J ]. *Cancer Res*, 2005, 65( 8 ): 3356-3363.

[ 40 ] Opstad KS, Bell BA, Griffiths JR, et al. Taurine: A potential marker of apoptosis in gliomas [ J ]. *Br J Cancer*, 2009, 100( 5 ): 789-794.

[ 41 ] Mendes P, Kell DB, Westerhoff HV. Why and when channeling can decrease pool size at constant net flux in a simple dynamic channel [ J ]. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1289( 2 ): 175-186.

[ 42 ] Mendes P, Kell DB, Westerhoff HV. Channelling can decrease poolsize [ J ]. *Eur J Biochem*, 1992, 204( 1 ): 257-266.

[ 43 ] Cairns R, Papandreou I, Denko N. Overcoming physiologic barriers to cancer treatment by molecularly targeting the tumor microenvironment [ J ]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4( 2 ): 61-70

[ 44 ] Cai Z, Zhao JS, Li JJ, et al. A combined proteomics and metabolomics profiling of gastric cardia cancer reveals characteristic dysregulations in glucose metabolism [ J ]. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9( 12 ): 2617-2628.

[ 45 ] Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface [ J ]. *Nature*, 2001, 411( 6835 ): 375-379.

[ 46 ] Oliver FB, Rustem S, Karen K, et al. Feasibility of identifying pancreatic cancer based on serum metabolomics [ J ]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20( 1 ): 140-147.

[ 47 ] Tone FB, Beathe S, Torill ES, et al. Magnetic resonance metabolomics of intact tissue: A biotechnological tool in cancer diagnostics and treatment evaluation [ J ]. *Cancer Res*, 2010, 70( 17 ): 6692-6696.

[ 收稿日期 ] 2011 - 08 - 28 [ 修回日期 ] 2011 - 11 - 25

[ 本文编辑 ] 韩丹

• 简 讯 •

2001 - 2010 年国际论文累计被引用篇数较多的医院

排序	单 位	被引用篇数	被引用次数
1	四川大学华西医院	1 298	7 205
2	第四军医大学西京医院	857	5 976
3	浙江大学医学院第一附属医院	737	4 616
4	上海交通大学医学院附属瑞金医院	725	6 417
5	华中科技大学附属同济医院	636	3 703
6	北京大学第一医院	623	5 588
7	解放军总医院	616	3 692
8	华中科技大学附属协和医院	601	3 034
9	中山大学第一附属医院	523	3 669
10	南京医科大学第一附属医院	508	3 134
11	山东大学齐鲁医院	499	2 550
12	中国医学科学院阜外心血管病医院	493	4 056
13	浙江大学医学院第二附属医院	490	3 136
14	北京协和医院	466	3 284
15	中南大学湘雅二医院	439	3 444
16	南京军区南京总医院	438	3 027
17	复旦大学附属中山医院	407	3 596
18	北京大学第三医院	398	2 554
19	复旦大学附属华山医院	386	2 619
20	上海市第六人民医院	385	2 059

以 SCI 数据库统计,截至 2011 年 6 月