

代谢组学在肝内胆管癌诊疗中的研究进展

康美清, 吴忠均, 廖锐

重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆 400016

摘要: 肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是肝内第二常见的原发性恶性肿瘤, 起病隐匿, 死亡率高, 迫切需要新的早期诊断标志物和治疗靶点。代谢组学可通过高通量代谢物测序来分析机体内源性小分子代谢物的动态变化规律, 从而为ICC生物标志物筛选、疾病诊疗提供新途径。本文主要概述代谢组学并介绍其在ICC预防和早期检测、鉴别诊断以及治疗相关方面的研究进展。

关键词: 肝内胆管癌, 代谢组学, 早期检测, 鉴别诊断, 治疗, 生物标志物

Advances in metabolomics in the diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma

Meiqing Kang, Zhongjun Wu, Rui Liao

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

Abstract: Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the second most common primary malignant liver cancer, with insidious clinical symptoms and a high mortality rate. Thus, there is an urgent need for new markers for early detection and therapeutic targets. Metabolomics can acquire dynamic information on endogenous metabolites through high-throughput metabolite sequencing and analyzing, providing a new approach for ICC biomarker screening as well as disease diagnosis and treatment. This review describes metabolomics and summarizes advances in research on early detection, prevention, differential diagnosis, and treatment of ICC.

Keywords: intrahepatic cholangiocarcinoma, metabolomics, early detection, differential diagnosis, treatment, biomarkers

1. 引言

肝内胆管癌 (Intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是第二高发的原发性肝脏癌症, 起病隐匿, 死亡率高^(1,2)。已知的ICC危险因素包括感染性疾病 (肝吸虫、病毒性肝炎)、胆道疾病 [原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC)、肝内胆管结石 (intrahepatic bile duct stone, IBDS)、胆囊性疾病]、代谢综合征、生活方式 (酗酒、吸烟) 和肝硬化等⁽³⁾。ICC患者早期症状不明显, 多为腹痛、体重减轻或仅仅表现为轻度不适, 因此其早期发现主要依赖于影像学检查和CA19-9的水平, 但是这两者均缺乏特异性^(2,4)。多数ICC病人在诊断时即为中晚期, 只有约20-30%的病人有根治性手术的机会, 即使在根治性术后联合标准卡培他滨化疗方案, ICC患者的5年总生存率也只有20-35%^(2,4,6)。对于70-80%局部不能切除或远处转移的患者, 尽管目前已有多种治疗方案, 包括吉西

他滨联合顺铂的一线化疗方案、全身治疗和局部治疗 (放射栓塞、化疗栓塞或肝动脉灌注)、免疫治疗, 以及靶向成纤维细胞生长因子受体和异柠檬酸脱氢酶的分子疗法等, 患者的中位总生存期也仅为1年左右^(4,6-9)。因此, 寻找ICC的早期特异性诊断标志物, 进一步认识ICC在分子层面的进展机制, 开发新的治疗手段, 对ICC诊疗具有重要意义。

代谢组学作为高通量组学技术的后起之秀, 可对机体内源性小分子代谢物进行全面分析⁽¹⁰⁾。内源性小分子代谢物是细胞新陈代谢的直接参与者, 可更加直观地反映癌细胞的状态变化⁽¹¹⁾。利用代谢组学方法, 将差异改变的内源性代谢物作为生物标志物, 在此基础上深入了解ICC癌细胞在糖、脂质、氨基酸、核苷酸等方面的代谢异常, 并进一步研究这些代谢异常对肿瘤细胞发生、发展、转移及抗药性的作用机制, 可最终帮助ICC的临床诊疗⁽¹²⁾。本文主要综述代谢组学在ICC预防及早期检测、鉴别诊断以及治疗研究相关方面的研究进展。

2. 代谢组学概述

代谢组学是一种针对小分子代谢物 (50-1500Da) 的高通量组学研究方法, 可同时鉴定数百至数千种小分子化合物⁽¹⁰⁾; 其样本来源主要是实验室培养的细胞和组织、实验

收稿日期: 2024-2-5; 修回日期: 2024-3-15

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 廖锐/Rui Liao, E-mail: lliaorui99@163.com

本文编辑: 唐浩文

动物身上采集的标本, 以及临床标本(包括癌与癌旁组织、血液、血清、尿液、粪便、胆汁等)^(10,12-15)。按照研究目的代谢组学可分为靶向代谢组学和非靶向代谢组学, 靶向代谢组学研究的目的是鉴定和定量少数已知的化合物, 属于验证性研究; 而非靶向代谢组学则通过广泛的分析和代谢物的相对定量, 以初步获取具有进一步研究意义的差异代谢物^(16,17)。

代谢组学主要的研究技术是核磁共振法(nuclear magnetic resonance, NMR)和质谱(mass spectrography, MS)法。NMR可用于液相、固相或气相生物样本, 通过将样品置于强磁场中, 代谢物中特定的原子核就会发生弛豫, 从而产生一种特征光谱模式(化学位移), 而根据这种模式就可以获取代谢物的分子组成和结构信息。NMR分析过程中不会消耗生物样本, 其缺点是灵敏度相对较低⁽¹⁸⁾。质谱则是代谢组学中应用最广泛的分析技术, 它依赖于特定分子或分子碎片的质荷比(质量与电荷之比, m/z), 当含有小分子代谢物的样品被注入质谱仪后, 代谢物先被电离, 然后根据其 m/z 进行分离, 再经加速电场的作用, 形成不同的离子束, 之后在质量分析器中, 利用电场和磁场使不同的离子束发生色散, 从而得到质谱图, 进而确定代谢物分子量和分子结构。质谱通常与色谱分析联用, 可提高化合物的分辨率, 提高对低含量物质的检测灵敏度。质谱分析方法主要包括气相色谱-质谱联用法(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)、液相色谱-质谱联用法(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)以及毛细管电泳-质谱联用法(capillary electrophoresis - mass spectrometry, CE-MS)。GC-MS技术灵敏度高, 可用于分析大多数的易生成挥发性衍生物的小分子代谢物; LC-MS适合分析液相生物标本和含磷化合物; CE-MS则多用于检测丰度低、样品量极少的带电化合物^(19,20)。由于LC-MS可检测生物液体, 且灵敏度高、可测量的代谢物范围广, 分析时间也随着超高液相色谱-质谱联用法(ultra high liquid chromatography-mass spectrometry, UPLC-MS)的推广进一步缩短, 因此是代谢组学中最全面、使用最广泛的分析方法。通过代谢组学获取ICC的小分子代谢物数据, 再与多种生化及代谢的数据库比对, 继而筛选鉴定差异分子, 可为ICC诊疗提供新的见解。

3. 代谢组学在ICC中的应用

3.1. ICC预防与早期检测

工业环境化合物暴露是常见的癌症风险因素。卤代烃溶剂1,2-二氯丙烷(1,2-DCP)是工业领域常用的化合物, Toyoda等应用UPLC-MS/MS对1,2-DCP喂养的大小鼠胆汁进行非靶向代谢组学研究发现, 1,2-DCP可在肝脏中与谷胱甘肽结合, 而1,2-DCP谷胱甘肽结合物(含有氯原子的致癌物质)可通过胆小管膜转运蛋白ABCC2排泄到胆汁中, 增加胆管上皮细胞癌变的风险⁽²¹⁾, 提示1,2-DCP防护对预防ICC的重要性。

在我国, 华支睾吸虫感染是ICC重要的诱发因素之一, 临床中尽早发现华支睾吸虫感染并进行有效治疗是ICC的有效预防措施⁽¹⁾。一项基于UPLC-MS/MS的兔华支睾吸虫感染阶段性血清非靶向代谢组学研究鉴定了天冬氨

酸转氨酶、谷氨酰胺转氨酶、次黄嘌呤、L-吡啶酸和D-葡萄糖醛酸等潜在的非侵入性华支睾吸虫感染生物标志物。此外, 相关性分析显示谷氨酰胺转氨酶和D-葡萄糖醛酸水平与感染呈正相关, 提示这些标志物对于筛查华支睾吸虫感染的良好性能⁽²²⁾, 尽管其灵敏度和特异性还函待大样本的人群研究。此外, Haznadar等基于UPLC-MS/MS的尿液靶向代谢组学研究发现, 相较于肝吸虫感染的ICC高危人群和健康人, ICC患者尿液中四种代谢物, 肌昔, N-乙酰神经氨酸, 硫酸皮质醇和脂质分子561+均显著升高, 在验证队列中这四种代谢物与CA19-9的联合模型还可提高ICC诊断的精确度, 提示监测这四种代谢物在尿液中的浓度变化, 不仅可以提高ICC的诊断效率, 还可以为监测肝吸虫性感染患者的癌症转化过程提供参考⁽¹³⁾。此外, 相较于健康人, 肝吸虫感染患者尿液中肌昔, N-乙酰神经氨酸水平升高, 提示这两种尿液代谢物对于肝吸虫感染的诊断价值⁽¹³⁾。

肝内胆管结石(IBDS)是ICC发生的重要危险因素, IBDS可以导致肝内胆汁淤积, 加重结石形成的同时, 使得胆汁中的化合物与胆管上皮细胞相互作用增强, 进而促进胆管上皮细胞的癌变^(1,23), Li等应用GC-MS对9例IBDS患者病理组织及25例ICC患者的癌与癌旁组织上清液进行非靶向代谢组学分析提示IBDS和ICC代谢差异主要富集在亚油酸代谢途径上, IBDS病理组织中9,12-十八碳二烯酸几乎是ICC的两倍。同时, Spearman相关分析表明IBDS和ICC组织中9,12-十八碳二烯酸水平与外周血中 γ -谷氨酰转氨酶和碱性磷酸酶水平呈负相关, 这两个指标既是肝脏肿瘤的癌化监测标志, 也是IBDS的疾病监测指标, 表明长期监测IBDS患者亚油酸代谢产物及血清中肝功能蛋白指标变化, 对早期发现IBDS向ICC转化的患者具有重要意义。此外, 进一步了解亚油酸代谢途径紊乱与肝功能变化之间的机制, 可以为IBDS和ICC治疗提供新的靶点⁽²⁴⁾。

3.2. ICC鉴别诊断

Liang等通过UPLC-MS/MS对86个ICC、90个肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)和85个健康人进行血清非靶向代谢组学分析鉴定了21-脱氧皮质醇、胆红素、溶血卵磷脂(14:0)和溶血卵磷脂(15:0)在胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)患者中的异常改变, 可用于高准确性诊断CCA。此外, 研究进一步表明, 相较于ECC, ICC患者中的胆红素和溶血卵磷脂(15:0)水平显著升高; 而21-脱氧皮质醇和溶血卵磷脂(14:0)水平显著降低, 该代谢特征能够用于区分ICC和ECC⁽¹⁴⁾。

另一项纳入98个ICC患者, 85个肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的LC/MS血清脂代谢组学研究揭示了14种脂代谢物的癌症代谢改变, 它们主要参与甘油磷脂代谢、初级胆汁酸生物合成等生物过程。相较于ICC组, HCC组中磷脂酰乙醇胺(19:0/0:0)、磷脂酰胆碱(14:0/0:0)和磷脂酰胆碱(18:0/0:0)水平显著升高, 磷脂酰乙醇胺(18:2(9Z,12Z)/0:0)显著降低, 这4个脂代谢标志物不仅有助于区分HCC和ICC, 还可以作为HCC和ICC的早期预警生物标志物⁽²⁵⁾。

胆汁酸(bile acid, BA)代谢异常被认为是胆管癌的致癌因素, 也是ICC早期发生发展的重要因素之一⁽¹⁾,

Zhang等使用UPLC-MS/MS法测量了总共329名受试者（包括良性胆道疾病、CCA、胆囊癌、HCC患者和健康受试者）血清中15种BA的浓度变化,发现鹅脱氧胆酸和牛磺鹅脱氧胆酸显示出高胆管癌差异诊断性能,与临床上使用的CCA生物标志物CA19-9相比,具有更高的AUC、敏感性和特异性,提示这两种胆汁酸对于ICC精准医疗的诊断价值⁽²⁶⁾。

Banales等通过超高效液相色谱-飞行时间质谱技术检测ICC、HCC、PSC及健康人血清代谢物发现,相较于健康人, ICC患者血清中共有52种代谢物发生了改变,其中磷脂酰胆碱、氨基酸、鞘磷脂和甾醇是改变最丰富的代谢物;而与HCC患者相比,共有58种代谢物存在差异,主要是氨基酸、鞘磷脂、甘油三酯、甘油二酯;而与PSC患者相比, ICC患者血清中有102种代谢物发生了改变,主要是磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰胆碱,两者在ICC中较低⁽²⁷⁾。Banales等还基于ICC、HCC及PSC患者典型血清代谢差异分子构建了组合诊断模型,其中甘氨酸、天冬氨酸、鞘磷脂(42:3)和鞘磷脂(43:2)四代谢物模型及鞘磷脂(43:2)、磷脂酰胆碱(O-16:0/20:3)、磷脂酰胆碱(O-18:0/18:2)、鞘磷脂(d18:2/16:0)、鞘磷脂(42:3)和神经酰胺(d18:1/16:0)六代谢物模型为ICC及HCC鉴别诊断提供了新的方法,相较于传统的CA19-9和AFP,这些代谢物组合具有更高的特异性和灵敏度;此外,磷脂酰胆碱(34:3)和组氨酸联合代谢分析可协助区分PSC和ICC患者。通过分析血清代谢物可以对两种类型的原发性肝癌及PSC进行高准确性无创诊断,同时避免肿瘤活检的固有风险⁽²⁷⁾。

3.3. ICC治疗相关的研究进展

循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)是从肿瘤细胞基因组上断裂脱落后,再经修复酶连接形成的双链DNA,在宿主细胞外液中广泛存在,由于ctDNA多带有肿瘤细胞的部分遗传信息,因此ctDNA对肿瘤诊疗具有重要的应用价值⁽²⁸⁾。Winter等通过UPLC-MS对4名接受放射栓塞治疗的ICC患者和4名健康人进行非靶向血清代谢组学及ctDNA测序研究发现,含有IDH1突变ctDNA的ICC个体,血清中2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG)的浓度在多个检测节点显著升高⁽²⁹⁾。而IDH1/2突变是ICC患者常见的基因组改变之一,其编码的变异酶使得细胞内异常代谢物2-HG堆积,2-HG是 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)的类似物,可影响 α -KG依赖的双加氧酶的活性,导致正常细胞表观遗传重塑和DNA修复异常^(30,31)。有研究指出, IDH1/2突变的癌细胞需依赖谷氨酰胺分解来获得足够的 α -KG供应,同时产生2-HG⁽³²⁾;谷氨酰胺在转变为谷氨酸后,谷氨酸向 α -KG的转化由谷氨酰胺脱氢酶催化,该酶可被抗疟疾药物氯喹和抗糖尿病药物二甲双胍抑制⁽³³⁾。一项Ib期临床试验证明ICC患者对二甲双胍和氯喹的联合治疗方案耐受性良好,但未能取得预期的治疗效果,另外该试验还证明了血清中D/L-2-HG比值作为生物标志物的临床实用性⁽³⁴⁾,另一项IB/II期临床试验也正在评估这两种药对包括ICC在内的实体瘤的联合治疗效果(NCT02496741)⁽³⁵⁾。此外,代谢组学及ctDNA测序的联合研究还检测出乳清酸(嘧啶代谢产物)的显著上升,在ctDNA中发现的嘧啶代谢相关性体细胞突变可能是

其原因,表明嘧啶代谢紊乱可能是ICC一个有效的干预靶点。ctDNA测序和代谢组学的联合研究为识别新的血清标志物和ICC治疗提供了参考依据,同时血液中相关代谢物具有监测治疗反应或疾病进展的潜力⁽²⁹⁾。

Li等通过质谱技术对10个ICC患者癌与癌旁组织进行原位脂代谢组学分析,鉴定了十种不同的脂代谢物,并构建了癌变区域与邻近正常区域的鉴别方程式,促进了ICC肿瘤边缘的病理判断和肿瘤异质性研究,对ICC患者的术后治疗和预后判断具有指导意义⁽¹⁵⁾。此外, Li等发现与癌旁区域相比,脂肪酸(22:4)、磷脂酸(P-18:0/0:0)和葡萄糖神经酰胺(d18:1/12:0)在ICC组织中从I期到II期呈上升趋势,而其他七种代谢物溶血磷脂酸(16:0)、磷脂酰乙醇胺(34:2)、磷脂酰乙醇胺(36:4)、磷脂酰乙醇胺(38:3)、磷脂酰乙醇胺(40:6)、磷脂酰乙醇胺(40:5)和溶血磷脂酰乙醇胺(16:0)从I期到II期呈递减趋势,为ICC精准分期及治疗提供了新的分子参照物⁽¹⁵⁾。

人体内细菌代谢可以和宿主的代谢过程相互作用。Chai等研究发现P. fungorum细菌在ICC中有抗肿瘤作用,通过进一步LC/MS代谢组学分析P. fungorum对裸鼠皮下ICC肿瘤代谢的影响,发现差异代谢产物主要富集在丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢途径中,提示该菌群可能通过氨基酸代谢影响ICC的进展过程⁽³⁶⁾,为ICC治疗提供了新的研究方向。

另一项基于ICC癌与癌旁组织的基因组学、转录组学及代谢组学联合研究鉴定了四个不同的ICC分子亚型,其中C2亚型与肥胖, T细胞浸润及胆汁酸代谢异常有关。C2亚型中牛磺脱氧胆酸、牛磺胆酸和甘氨酸鹅脱氧胆酸的水平显著升高⁽³⁷⁾,有研究表明牛磺脱氧胆酸可通过激活IL-6/JAK1/STAT3通路促进正常胃上皮细胞的增殖⁽³⁸⁾,提示肝内牛磺脱氧胆酸浓度的升高可能是胆管上皮细胞过度增殖的一个重要因素。该研究基于三大组学的联合应用,促进了ICC的分子分型,为进一步指导ICC用药以及预后判断提供了参考依据。

4. 小结

ICC起病隐匿,死亡率高,且近十年来其发病率逐年上升⁽²⁾,因此如何在早期检测ICC并为无法进行根治性手术的患者提供新的治疗方式成为新的挑战。高通量代谢组学以小分子代谢物为研究焦点,极大地促进了人们对癌症代谢重编程的认识,为ICC的早期检测,鉴别诊断提供了许多新的代谢标记物,同时为ICC的治疗提供了许多新的作用靶点^(2,12,31)。然而,尽管ICC代谢组学已经在多个方面取得了进展,一些不足之处仍然函待改善。首先,高通量数据分析平台和样本上机前准备流程的多样性造成许多研究结论重复性欠佳;其次,尽管代谢组学可以一次性鉴定上千种差异代谢物,但是对于低丰度的代谢物,目前的研究方法灵敏度仍然不足;此外,对已鉴定出代谢物的变化机制研究大多仍不明确,难以直接指导临床诊疗。另一方面,虽然有研究通过代谢组学鉴定了一些胆管癌血清中吉西他滨及顺铂敏感性的预测性生物标志物⁽³⁹⁾,但代谢组学本身在ICC转移⁽⁴⁰⁾,多灶性ICC以及化疗耐药等方面的研究仍然欠缺。在高通量测序时代,进一步完善代谢组学研究的标准流程,通过代谢

组学与基因组学、转录组学、表观组学、蛋白组学、单细胞测序组学以及微生物组学等多组学联合研究⁽⁴¹⁾对ICC实现从基因到代谢的全局性探索,将有利于进一步阐释ICC的发生发展机制和分子表型,为ICC患者的个性化治疗提供更合理的科学指导。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

参考文献

- Banales J M, Marin J J G, Lamarca A, *et al.* Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:557-588.
- Moris D, Palta M, Kim C, *et al.* Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2023;73:198-222.
- Gupta A, Dixon E. Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2017;6:101-104.
- EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2023;79:181-208.
- El-Diwany R, Pawlik T M, Ejaz A. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2019;28:587-599.
- Primrose J N, Fox R P, Palmer D H, *et al.* Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): A randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019, 20: 663-73.
- Kelley R K, Bridgewater J, Gores G J, *et al.* Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2020;72:353-363.
- Valle J, Wasan H, Palmer D H, *et al.* Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010, 362: 1273-1281.
- Woods E, Le D, Jakka B K, *et al.* Changing Landscape of Systemic Therapy in Biliary Tract Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14:2137.
- Danzi F, Pacchiana R, Mafficini A, *et al.* To metabolomics and beyond: a technological portfolio to investigate cancer metabolism. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:137.
- Elia I, Haigis M C. Metabolites and the tumour microenvironment: from cellular mechanisms to systemic metabolism. *Nat Metab.* 2021;3:21-32.
- Schmidt D R, Patel R, Kirsch D G, *et al.* Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:333-538.
- Haznadar M, Diehl C M, Parker A L, *et al.* Urinary Metabolites Diagnostic and Prognostic of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28:1704-1711.
- Liang Q, Liu H, Zhang T, *et al.* Serum metabolomics uncovering specific metabolite signatures of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Mol Biosyst.* 2016;12:334-340.
- Li J, Chen Q, Guo L, *et al.* In situ Detecting Lipids as Potential Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Manag Res.* 2022;14:2903-2912.
- Schrimpe-Rutledge A C, Codreanu S G, Sherrod S D, *et al.* Untargeted Metabolomics Strategies-Challenges and Emerging Directions. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2016;27:1897-1905.
- Ribbenstedt A, Ziarrusta H, Benskin J P. Development, characterization and comparisons of targeted and non-targeted metabolomics methods. *PLoS One.* 2018;13:e0207082.
- Emwas A H, Roy R, McKay R T, *et al.* NMR Spectroscopy for Metabolomics Research. *Metabolites.* 2019;9:123.
- Breitkopf S B, Ricoult S J H, Yuan M, *et al.* A relative quantitative positive/negative ion switching method for untargeted lipidomics via high resolution LC-MS/MS from any biological source. *Metabolomics.* 2017;13:30.
- Ramautar R. Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry for Clinical Metabolomics. *Adv Clin Chem.* 2016;74:1-34.
- Toyoda Y, Takada T, Suzuki H. Halogenated hydrocarbon solvent-related cholangiocarcinoma risk: biliary excretion of glutathione conjugates of 1,2-dichloropropane evidenced by untargeted metabolomics analysis. *Sci Rep;* 2016;6:24586.
- Qiu Y Y, Chang Q C, Gao J F, *et al.* Multiple biochemical indices and metabolomics of *Clonorchis sinensis* provide a novel interpretation of biomarkers. *Parasit Vectors.* 2022;15:172.
- Roy S, Glaser S, Chakraborty S. Inflammation and Progression of Cholangiocarcinoma: Role of Angiogenic and Lymphangiogenic Mechanisms. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:293.
- Li J, Lu J, Lv S, *et al.* Linoleic acid pathway disturbance contributing to potential cancerization of intrahepatic bile duct stones into intrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2022;22:269.
- Liang Q, Wang C, Li B B, *et al.* Lipidomics analysis based on liquid chromatography mass spectrometry for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *RSC Adv.* 2015;5:63711-8.
- Zhang X, Yang Z, Shi Z, *et al.* Analysis of bile acid profile in plasma to differentiate cholangiocarcinoma from benign biliary diseases and healthy controls. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;205:105775.
- Banales J M, Iñarrairaegui M, Arbelaz A, *et al.* Serum Metabolites as Diagnostic Biomarkers for Cholangiocarcinoma, Hepatocellular Carcinoma, and Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology.* 2019;70:547-562.
- Cheng M L, Pectasides E, Hanna G J, *et al.* Circulating tumor DNA in advanced solid tumors: Clinical relevance and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:176-190.
- Winter H, Kaisaki P J, Harvey J, *et al.* Identification of Circulating Genomic and Metabolic Biomarkers in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2019;11:1895.
- Pirozzi C J, Yan H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18:645-661.
- Raggi C, Taddei M L, Rae C, *et al.* Metabolic reprogramming in cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2022;77:849-864.
- Chen R, Nishimura M C, Kharbanda S, *et al.* Hominoid-specific enzyme *GLUD2* promotes growth of *IDH1R132H* glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:14217-22.
- Peterse E F P, Niessen B, Addie R D, *et al.* Targeting glutaminolysis in chondrosarcoma in context of the *IDH1/2* mutation. *Br J Cancer.* 2018;118:1074-1083.
- Khurshed M, Molenaar R J, van Linde M E, *et al.* A Phase Ib Clinical Trial of Metformin and Chloroquine in Patients with *IDH1*-Mutated Solid Tumors. *Cancers (Basel).* 2021;13:16.
- Molenaar R J, Coelen R J S, Khurshed M, *et al.* Study protocol of a phase IB/II clinical trial of metformin and chloroquine in patients with *IDH1*-mutated or *IDH2*-mutated solid tumours. *BMJ Open.* 2017;7:e014961.
- Chai X, Wang J, Li H, *et al.* Intratumor microbiome features reveal antitumor potentials of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Gut Microbes.* 2023;15:2156255.
- Chaisaingmongkol J, Budhu A, Dang H, *et al.* Common Molecular Subtypes Among Asian Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma. *Cancer cell.* 2017;32:57-70.e3.
- Wang S, Kuang J, Zhang H, *et al.* Bile Acid-Microbiome Interaction Promotes Gastric Carcinogenesis. *Adv Sci (Weinh).*

- 2022;9:e2200263.
39. Suksawat M, Phetcharaburanin J, Klanrit P, *et al.* Metabolic Phenotyping Predicts Gemcitabine and Cisplatin Chemosensitivity in Patients With Cholangiocarcinoma. *Front Public Health.* 2022;10:766023.
 40. Nascentes Melo L M, Lesner N P, Sabatier M, *et al.* Emerging metabolomic tools to study cancer metastasis. *Trends Cancer.* 2022;8:988-1001.
 41. Jia Q, Chu H, Jin Z, *et al.* High-throughput single-cell sequencing in cancer research. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:145.

引用本文 / Article Citation:

康美清, 吴忠均, 廖锐. 代谢组学在肝内胆管癌诊疗中的研究进展. *医学新视角.* 2024;1(2):67-71. doi:10.5582/npjm.2024.01002

Meiqing Kang, Zhongjun Wu, Rui Liao. Advances in metabolomics in the diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(2):67-71. doi:10.5582/npjm.2024.01002