

• 慢病专题:癌症 •

代谢组学技术在睾丸肿瘤患者特异性标志物筛选中的应用*

彭红波^{1,2}, 龚亮³, 刘晃¹, 宋小燕^{1,2}, 庞韬^{1,2}, 赵文忠^{1,2,△}

(1. 广东省生殖科学研究所/广东省生殖医院/广东省生殖医院国家卫生健康委员会男性生殖与遗传重点实验室, 广东 广州 510600; 2. 广东省生殖医院检验科, 广东 广州 510600; 3. 南部战区空军医院经济管理科, 广东 广州 510600)

[摘要] **目的** 分析睾丸肿瘤患者和健康者的血清代谢产物, 致力于筛选出具有高敏感性和高特异性的标志物, 以实现快速、准确诊断。**方法** 选取 2022 年 1—6 月外院已确诊为睾丸肿瘤的来广东省生殖医院存精的术前患者作为研究对象, 采用基于高效液相色谱-串联质谱法的代谢组学技术检测睾丸肿瘤患者(观察组, 5 例)和健康者(对照组, 5 例)的血清样本, 比较 2 组差异代谢产物, 并深入分析其生物学功能, 筛选潜在生物标志物。**结果** 经过筛选鉴定阴极代谢物 24 种、阳极代谢物 38 种。通过热图可视化呈现, 可见 2 组样本间存在显著代谢差异。结果分析显示, 多个代谢物被认定与睾丸肿瘤发病过程中的能量变化、细胞代谢凋亡和氧化应激紧密关系, 同时这些代谢产物的生物合成和代谢与睾丸肿瘤起因可能存在某些联系。其中不少与发生睾丸肿瘤的能量产生、氧化应激和细胞凋亡有关。另外, 睾丸肿瘤患者的脂肪酸代谢、色氨酸代谢、酪氨酸代谢、视黄醇代谢、卟啉和叶绿素代谢, 脂肪酸降解、维生素消化系统、类固醇激素生物合成、多巴胺能突触等多种代谢途径均受到干扰。**结论** 睾丸肿瘤患者血清代谢模式发生了显著的改变, 通过血清代谢组学识别睾丸肿瘤患者的代谢模式, 可能为该病诊断提供新的生物标志物。

[关键词] 血清代谢组学; 睾丸肿瘤; 差异代谢产物; 生物标志物; 代谢途径

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2026.02.001

中图分类号: R737.21

文章编号: 1009-5519(2026)02-0241-07

文献标识码: A

Application of metabonomics technology in screening specific biomarkers for testicular tumors patients*

PENG Hongbo^{1,2}, GONG Liang³, LIU Huang¹, SONG Xiaoyan^{1,2}, PANG Tao^{1,2}, ZHAO Wenzhong^{1,2,△}

(1. Guangdong Institute of Reproductive Medicine/Guangdong Reproductive Hospital/NHC Key Laboratory of Male Reproduction and Genetics, National Health Commission, Guangdong Reproductive Hospital, Guangzhou, Guangdong 510600, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Guangdong Reproductive Hospital, Guangzhou, Guangdong 510600, China; 3. Department of Economic Management, Southern Theater Command Air Force Hospital, Guangzhou, Guangdong 510600, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the serum metabolites of patients with testicular tumors and healthy individuals, aiming to identify markers with high sensitivity and specificity to achieve rapid and accurate diagnosis of testicular tumors. **Methods** Patients who were diagnosed with testicular tumors at other hospitals and had sperm samples collected before surgery were selected as the research subjects from Guangdong Provincial Reproductive Hospital from January to June 2022. Metabolomic techniques based on high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry were used to detect serum samples from patients with testicular tumors (observation group, 5 cases) and healthy individuals (control group, 5 cases). The differences in metabolites between the two groups were compared, and their biological functions were deeply analyzed to screen potential biomarkers. **Results** A total of 24 cathodic metabolites and 38 anodic metabolites were identified. The heat map visualization showed significant metabolic differences between the two groups. The results analysis indicated that multiple metabolites were identified as being closely related to the energy changes, cell metabolic apoptosis, and oxidative stress during the pathogenesis of testicular tumors. Moreover, the biosyn-

* 基金项目: 广东省医学科研基金指令性课题项目(C2024054)。

作者简介: 彭红波(1979—), 本科, 副主任技师, 主要从事医学临床检验的研究。△ 通信作者, E-mail: zhaowzphd@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251230.1314.002\(2025-12-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251230.1314.002(2025-12-30))

thesis and metabolism of these metabolites may have certain connections with the causes of testicular tumors. Many of them are related to the energy production, oxidative stress, and cell apoptosis during the occurrence of testicular tumors. Additionally, the metabolic pathways of testicular tumor patients, such as fatty acid metabolism, tryptophan metabolism, tyrosine metabolism, retinol metabolism, porphyrins and chlorophyll metabolism; fatty acid degradation, vitamin digestion system, steroid hormone biosynthesis, dopaminergic synapses, etc., were all disrupted. **Conclusion** The serum metabolic patterns of patients with testicular tumors have undergone significant changes. Identifying the metabolic patterns of testicular tumor patients through serum metabolomics may provide new biomarkers for the diagnosis of this disease.

[Key words] Serum metabolomics; Testicular tumors; Differential metabolites; Biomarkers; Metabolic pathway

睾丸肿瘤是一种发病率较低的疾病,绝大多数属于恶性,好发于年轻男性,发病率呈逐年上升趋势,在泌尿生殖系统肿瘤中占 5.0%,在男性肿瘤中占 1.5%^[1-2]。由于睾丸肿瘤的发病率较低,因此其发病原因目前尚不十分清楚。近年来国外的研究发现,条件恶劣、压力大等因素常会影响癌细胞及其所处肿瘤的微环境,使其在恶性肿瘤进展过程中发生代谢障碍^[3-4]。

早期的疾病诊断中,代谢组学可以用来发现与疾病病理状态有关的生物标志物的特定值或参数,而代谢物也能阐明疾病的发病机制,成为治疗疾病的靶点^[5],如代谢组学的相关生物标记。基于此,本研究利用高效液相色谱串联质谱技术对睾丸肿瘤患者血清样本及正常生育者进行特征分析,期望找出灵敏度高、特异性高的睾丸肿瘤生物标志物,以便对该病进行及时、准确的诊断,同时也对睾丸肿瘤血清样本特征进行分析。对睾丸生殖细胞肿瘤的发生与发展过程中的分子机制进行分析,旨在为临床治疗睾丸生殖细胞肿瘤寻找新的靶点并提供新的生物治疗方法^[5]。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1—6 月外院已确诊为睾丸肿瘤的来广东省生殖医院存精的术前患者作为研究对象。共纳入 5 例睾丸肿瘤患者(观察组),平均年龄(30.4±2.5)岁;健康者 5 例作为对照组,平均年龄(28.1±2.5)岁。纳入标准:年龄 25~35 岁,身体质量指数(BMI)水平为 18.5~23.9 kg/m²;患者无业;无相关职业及环境因素接触史;家族中无遗传病史;无药物滥用及酗酒史;经排查,可排除其他重大疾病。所有捐精者均来自广东省人类精子库,其精液质量需符合《人类精液实验室检验手册》第五版的标准(世界卫生组织,2010 版)。血清标本采集,事先经广东省生殖医院伦理委员会予以批准[审批号:第(2023)28 号]。患者知情并签署同意书后,正式实施采集流程。

1.2 方法

1.2.1 非靶向代谢物提取 取 100 μL 血清转移至 EP 管内,加入 400 μL 含 0.1% 甲酸的 80% 甲醇水溶

液。充分涡旋振荡后,将 EP 管置于冰浴中静置 5 min。以每分钟 15 000 r/min 的速度,在 4 °C 条件下离心 10 min。取适量上清液,加入质谱级水稀释,使甲醇浓度调整至 53%。转移稀释后的样本至新的离心管,置于 4 °C 环境下以 15 000×g 离心力离心 10 min,收集上清液备用。按照非靶向代谢物提取操作手册设定参数,将样本注入 LC-MS 系统进行分析。实验过程中,从各样本中取等体积混合制备 QC 样本;同时,以含 0.1% 甲酸的 53.0% 甲醇水溶液作为空白对照样本。

1.2.2 代谢物的鉴定 将原始(.raw)下机数据文件导入 CD 搜库软件,初步筛选保留时间、质荷比等参数。随后对不同样品进行峰对齐操作,以保留时间偏差在±0.2 min、质量偏差 5 ppm 的标准,提升鉴定准确性。基于质量偏差 5 ppm、信号强度偏差 30%、信噪比≥3、最小信号强度 100 000 及加合离子等设定条件,执行峰提取并定量分析峰面积。通过分子离子峰与碎片离子预测分子式,将结果与 mzCloud(<https://www.mzcloud.org/>)、mzVault 及 MassI 数据库进行比对。最后,与 ist 数据库交叉核对,重新整合目标离子,利用空白样本消除背景离子干扰,并对定量数据实施归一化处理,完成代谢物的识别与定量分析。

1.2.3 潜在生物标志物的筛选 对已鉴定出的差异代谢物,采用 3 个参数进行筛选,具体标准为:变量投影重要度(VIP)大于 1.000,倍数变化(FC)大于 1.500 或小于 0.667,以及 P 值小于 0.050。在此筛选基础之上,进一步开展差异性代谢产物的聚类分析,以及差异性与代谢物之间的相关性分析。

1.2.4 代谢组学途径分析 MetPA 依托京都基因和基因组百科(KEGG)通路数据库,运用代谢组学通路分析(MetPA)方法,对所有差异代谢物展开剖析,从而明确在受到影响时睾丸肿瘤可能涉及的代谢通路。通过 Pathway 富集分析,能够确定差异代谢物所参与的主要生物化学代谢途径及信号转导途径。借助 KEGG 通路富集分析,则可以明确这些差异代谢物在生物学层面所行使的主要功能。

1.3 统计学处理 利用 AnalysisBaseFileConverter 软件将原始数据转换为.abf 格式。借助 MSDIAL 软

件对数转换后的 .abf 文件执行峰值寻找和峰值对齐操作,并进行数据归一化等处理。通过一级和二级图谱对 MassBank、MoNA、Respect 和 GNPS 数据库进行检索,以获取鉴定结果。在 MSDIAL 软件中进行参数设定:将精准质量容差(MS1)设为 0.01 Da,保留时间公差设为 0.1 min;识别参数上,MS1 设为 0.025 Da,对于 MSDIA 对齐识别的数据,MS1 设为 0.250 Da。通过控制 QC 样品的指标,确保样品指标的变异系数(CV 值)低于 30%,并剔除组内缺失值超过 50%的离子峰。

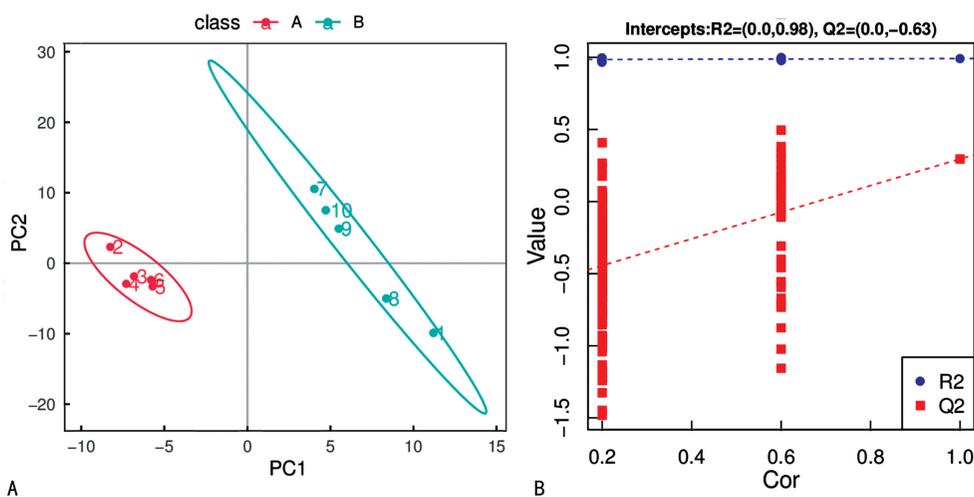
数据归一化采用 Pareto 标准化方法,使用 Meta-boAnalyst 软件开展多维统计学分析,包括无监督的主成分分析(PCA)和有监督的偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)。单维统计分析则通过空白对照样本去除背景离子,对定量结果进行归一化处理后,开展 *t* 检验和变异倍数分析,最终得出数据的识别与定量

结果。

2 结 果

2.1 总样本 PCA 横坐标 PC1 对应排名第一的主成分得分,纵坐标 PC2 对应排名第二的主成分得分。样本按照不同实验分组,采用不同颜色散点来标识,椭圆所处范围为 95%置信区间。见图 1。

2.2 睾丸肿瘤潜在生物标志物的路径 共鉴定出阴极代谢物 24 种、阳极代谢物 38 种。见表 1、2。针对观察组与对照组的差异代谢物,开展层次聚类分析。采用 AnalysisBaseFileConverter 软件将原始数据转换为 .abf 格式;借助 MSDIAL 软件对转换后的文件实施峰识别、峰对齐及归一化等处理,并基于一级与二级质谱图谱,检索 MassBank、MoNA、Respect 及 GNPS 数据库获取鉴定结果。最终通过热图可视化呈现,可见 2 组样本间存在显著代谢差异。



注:A 为 PLS-DA 得分散点图,B 为 PLS-DA 排序检验图。

图 1 总样本 PCA

表 1 阴极潜在生物标志物

名称	分子式	保留时间 (min)	差异倍数 (倍)	<i>P</i>	ROC	变量 重要性投影	表达 情况
溶血磷脂酰乙醇胺 14 : 0	C ₁₉ H ₄₀ NO ₇ P	11.879	0.45	0.000 2	1.00	2.48	下调
前列腺素 A3	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	11.879	0.53	0.000 5	1.00	2.36	下调
溶血磷脂酰胆碱 10 : 0	C ₁₈ H ₃₈ NO ₇ P	11.879	0.47	0.000 5	1.00	2.36	下调
4-羟基间苯二甲酸二甲酯	C ₁₀ H ₁₀ O ₅	11.879	0.50	0.000 7	1.00	2.39	下调
溶血磷脂酰乙醇胺 20 : 4	C ₂₉ H ₄₉ O ₁₂ P	11.879	1.31	0.003 1	1.00	2.36	上调
胆酸钠	C ₂₄ H ₃₉ NaO ₅	11.879	0.55	0.003 7	1.00	2.19	下调
低分子肽 20 : 4	C ₂₅ H ₄₄ NO ₇ P	11.879	0.75	0.010 7	1.00	2.09	下调
2-甲基丁基 β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₁₁ H ₂₂ O ₆	11.879	0.26	0.012 0	1.00	2.21	下调
索拉索宁(15 : 0/20 : 4)	C ₄₃ H ₇₈ NO ₈ P	11.879	2.59	0.012 6	0.92	1.98	上调
N ¹ -[4-(叔丁基)苯甲酰基]-4-(叔丁基)苯-1-碳酰胺	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	11.879	0.45	0.014 6	1.00	2.12	下调
茄碱	C ₄₅ H ₇₃ NO ₁₆	11.879	0.53	0.016 7	0.92	1.93	下调

续表 1 阴极潜在生物标志物

名称	分子式	保留时间 (min)	差异倍数 (倍)	P	ROC	变量重要性投影	表达情况
赤酮酸内酯	C ₄ H ₆ O ₄	11.879	0.75	0.018 9	0.96	1.94	下调
PC(4 : 0/16 : 3)	C ₂₆ H ₅₀ NO ₈ P	11.879	0.11	0.022 6	1.00	1.97	下调
溶血磷脂酰甘油(18 : 2)	C ₂₄ H ₄₅ O ₉ P	11.879	2.51	0.024 4	0.96	1.92	上调
曲酸	C ₆ H ₆ O ₄	11.879	1.97	0.027 7	0.96	1.92	上调
溶血磷脂酰乙醇胺 22 : 5	C ₂₇ H ₄₆ NO ₇ P	11.879	0.64	0.034 1	0.88	1.78	下调
DL-4-羟基苯基乳酸	C ₉ H ₁₀ O ₄	11.879	0.66	0.035 8	0.92	1.80	下调
Cer-EODS(d30 : 0/12 : 1-O-18 : 0)	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	11.879	0.55	0.037 9	0.84	1.78	下调
犬尿喹啉酸	C ₁₀ H ₇ NO ₃	11.879	0.66	0.0395	0.88	1.74	下调

表 2 阳极潜在生物标志物

名称	分子式	保留时间 (min)	差异倍数 (倍)	P	ROC	变量重要性投影	表达情况
(2,6-二甲基吗啉基)苯基硫脲	C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₂ S	5.309	17.512	9.92E-07	1.00	2.29	上调
YLK	C ₂₁ H ₃₄ N ₄ O ₅	5.811	0.113	0.000 2	1.00	2.17	下调
QKK	C ₁₇ H ₃₄ 65	6.419	0.201	0.000 3	1.00	2.15	下调
N-(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-2-吗啉乙酰胺	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₂	5.968	0.209	0.000 5	1.00	2.14	下调
2-[(4-[3,5-二(叔丁基)-1H-吡唑-1-基]苯基)亚氨基]甲基]苯酚	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O	6.039	0.231	0.000 6	1.00	2.16	下调
6beta-Naltrexol-d3	C ₂₀ H ₂₂ [2]H ₃ NO ₄	5.640	0.100	0.000 7	1.00	2.13	下调
(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(羟甲基)-6-(丙氧基)氧烷-3,4,5-三醇	C ₉ H ₁₈ O ₆	5.195	0.072	0.000 9	1.00	2.09	下调
3-甲氧基酪胺	C ₉ H ₁₃ NO ₂	5.243	0.500	0.001 1	1.00	2.07	下调
6-甲氧基喹啉 N-氧化物	C ₁₀ H ₉ NO ₂	5.200	2.577	0.001 3	1.00	2.02	上调
氧化苦参碱	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	5.138	1.249	0.002 2	1.00	1.98	上调
(3,4-二甲氧基苯基)乙酸	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	5.965	0.534	0.002 7	0.96	1.91	下调
4-(环己基甲基)-6-(2-噻吩基)-2,3-二氢噻唑-3-酮水合物	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ OS	6.425	0.519	0.003 2	1.00	2.04	下调
5-(4-苄基哌嗪基)-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂	5.345	0.146	0.004 2	1.00	2.03	下调
恩诺沙星	C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₃	4.834	0.454	0.004 3	0.92	1.95	下调
SLH	C ₁₅ H ₂₅ N ₅ O ₅	5.288	1.233	0.005 4	0.96	1.82	上调
吗啡 D3	C ₁₇ H ₁₆ [2]H ₃ NO ₃	5.435	0.136	0.007 2	1.00	1.97	下调
HRH	C ₁₈ H ₂₈ N ₁₀ O ₄	5.689	0.418	0.009 2	1.00	1.86	下调
FRH	C ₂₁ H ₃₀ N ₈ O ₄	8.864	0.571	0.009 6	0.92	1.79	下调
8-异前列腺素 A2	C ₂₀ H ₃₀ O ₄	6.202	0.190	0.011 9	0.92	1.71	下调
维生素 A	C ₂₀ H ₃₀ O	6.523	0.397	0.015 9	0.96	1.75	下调
DL-吡啶-3-乳酸	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	5.571	0.526	0.017 4	1.00	1.68	下调
Zaleplon-d4	C ₁₇ H ₁₁ [2]H ₄ N ₅ O	5.384	1.735	0.020 0	0.96	1.68	上调
己内酰胺	C ₆ H ₁₁ NO	5.282	0.381	0.023 0	1.00	1.62	下调
环戊二烯	C ₂₂ H ₃₆ O ₄	6.256	0.503	0.027 9	0.92	1.61	下调
左旋甲状腺素	C ₁₅ H ₁₁ I ₁ NO ₄	6.146	0.762	0.028 2	0.88	1.64	下调
磷脂溶血磷脂酰乙醇胺 20 : 3	C ₂₅ H ₄₆ NO ₇ P	9.228	0.590	0.029 0	0.92	1.58	下调

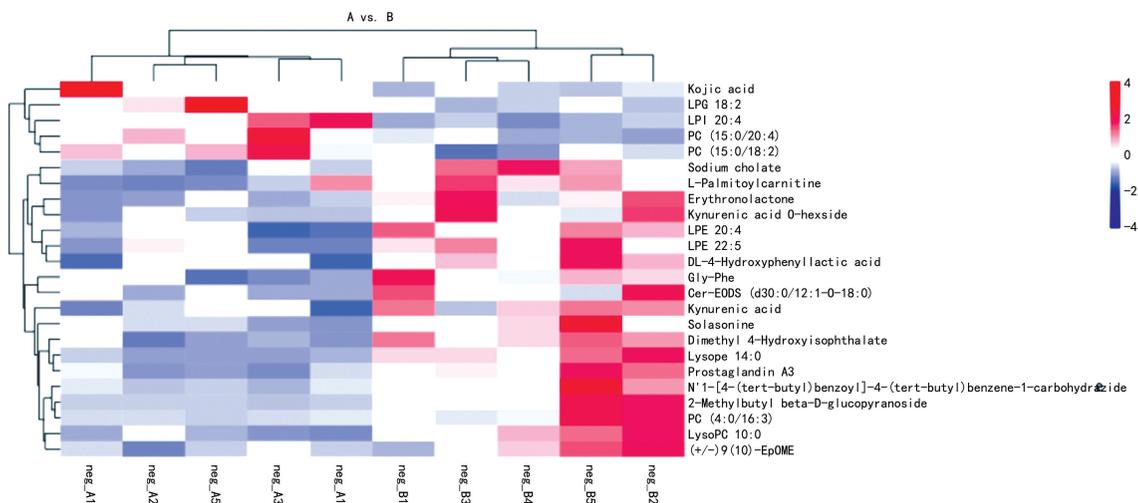
续表 2 阳极潜在生物标志物

名称	分子式	保留时间 (min)	差异倍数 (倍)	P	ROC	变量重要性 投影	表达 情况
5-烯基-1,3-苯二醇	C ₂₇ H ₄₈ O ₂	10.521	0.588	0.030 1	0.84	1.66	下调
莫匹罗星	C ₂₆ H ₄₄ O ₉	7.892	1.858	0.031 5	1.00	1.60	上调
溶血磷脂酸 18 : 0	C ₂₁ H ₄₃ O ₇ P	5.422	1.280	0.034 1	1.00	1.65	上调
2-氨基-1,3,4-十八碳三醇	C ₁₈ H ₃₉ NO ₃	6.057	0.604	0.035 4	1.00	1.69	下调
胆绿素	C ₃₃ H ₃₄ N ₄ O ₆	6.158	0.524	0.035 4	0.88	1.55	下调
1-(4-甲氧基苯基)-2-丙酮	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	10.509	0.659	0.038 5	0.88	1.49	下调
5-甲氧基水杨酸	C ₈ H ₈ O ₄	8.342	1.754	0.039 2	1.00	1.62	上调
四氢化可的松	C ₂₁ H ₃₂ O ₅	7.397	1.392	0.040 4	0.88	1.50	上调
N,N-二甲基癸胺 N-氧化物	C ₁₂ H ₂₇ NO	5.804	0.436	0.041 6	0.88	1.49	下调
N-甲基辛烷-1-胺	C ₉ H ₂₁ N	4.967	2.360	0.043 6	0.92	1.54	上调
(3beta,9xi)-3-(β-D-吡喃葡萄糖基氧基)-14-羟基卡-20 (22)-烯醇内酯	C ₂₉ H ₄₄ O ₉	8.083	1.828	0.049 2	0.96	1.53	上调
酰基肉碱 18 : 1	C ₂₅ H ₄₈ NO ₄	7.234	0.676	0.049 8	0.88	1.44	下调

2.3 观察组和对照组血清代谢物差异的层次聚类分析热图 纵向为样品的聚类,横向为代谢物的聚类,聚类枝越短代表相似性越高。横向比较可以看出组间代谢物含量聚类情况的关系。见图 2。

2.4 阳极组分类 阳极组分为 UP 组和 DOWN 组 2 组。其中 UP 组包括 LPI 20 : 4、索拉索宁(15)。0/20 : 4、LPG 18 : 2,与对照组比较,无精子症中的代谢产物含量较高;DOWN 包括溶血磷脂酰乙醇胺 14 :

0、前列腺素 A3、溶血磷脂酰胆碱 10 : 0、4-羟基间苯二甲酸二甲酯、胆酸钠、LPE20。4, 2-甲基丁基 β-D-吡喃葡萄糖苷、N'-1-(叔丁基)苯甲酰基-4-(叔丁基)苯-1-碳酰肼、茄碱、内酯赤酮酸酯、索拉索宁(4)。0/16 : 3、溶血磷脂酰甘油 22 : 5, DL-4 羟基苯基乳酸、(+/-)9(10)-EpOME、吡啶酸,这些代谢产物观察组含量低于对照组。见图 3。



注:A为观察组,B为对照组。

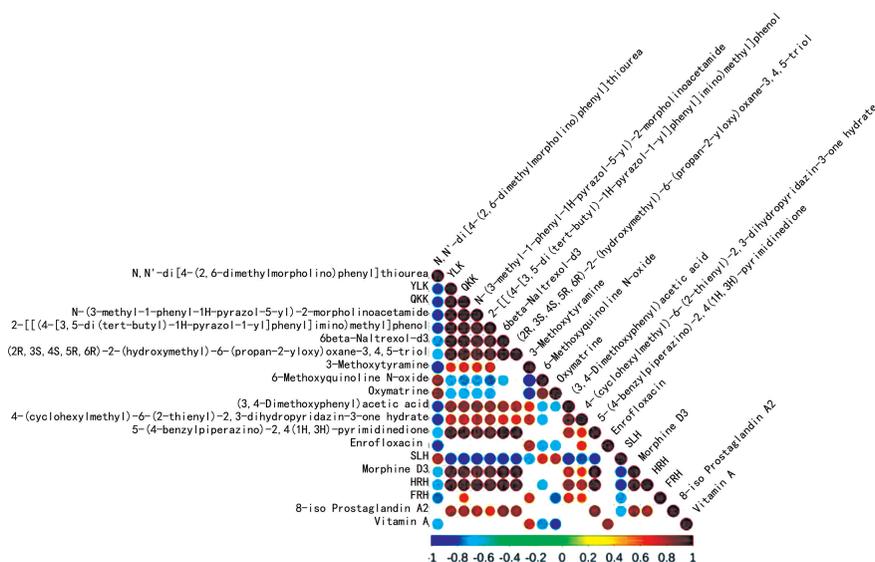
图 2 观察组和对照组血清代谢物差异的层次聚类分析热图

2.5 阴极组分类 阴极组中分为 UP 组和 DOWN 组 2 组。UP 组包括 N,N'-二[4-(2,6-二甲基吗啉基)苯基]硫脲、6-甲氧基喹啉 N-氧化物、氧化苦参碱、Zaleplon-d4、莫匹罗星、Lysopa(莱索帕) 18 : 0、5-甲氧基水杨酸、四氢化可的松、N-甲基辛烷-1-胺、(3beta,9xi)-3-(β-D-吡喃葡萄糖基氧基)-14-羟基卡-

20(22)-烯醇内酯,与对照组相比,这些代谢物在观察组患者中的含量更高。DOWN 组包括 YLK、QKK、N-(3-甲基-1-苯基-1H-吡啶-5-基)-2-吗啉乙酰胺、2-[[{4-[3,5-二(叔丁基)-1H-吡啶-1-基]苯基}亚氨基)甲基]苯酚、6beta-Naltrexol-d3、(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(羟甲基)-6-(丙氧基)氧烷-3,4,5-三醇、3-甲氧基酪

胺、(3,4-二甲氧基苯基)乙酸、4-(环己基甲基)-6-(2-噻吩基)-2,3-二氢吡嗪-3-酮水合物、5-(4-苄基哌嗪基)-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮、恩诺沙星、吗啡 D3、HRH、FRH、8-异前列腺素 A2、维生素 A、DL-吡啶-3-乳酸、己内酰胺、环戊二烯、左旋甲状腺素、磷脂溶血磷脂酰乙醇胺 20 : 3、5-烯基-1,3-苯二醇,与对照组比

较,代谢物在观察组患者中含量较低。见图 4。结果分析显示,几个代谢物被认定与睾丸肿瘤发病过程中的能量变化、细胞代谢凋亡和氧化应激紧密相关,同时这些代谢产物的生物合成和代谢与睾丸肿瘤起因可能存在某些联系。



注:相关性最高为 1,为完全正相关(红色);相关性最低为-1,为完全负相关(蓝色);没有颜色表示 $P > 0.05$ 。图中按 P 值从小到大排序的排名前 20 差异代谢物的相关性。红色表示上调,蓝色表示下调。列和行分别代表实验血清样品和代谢物。

图 3 阳极组分类图

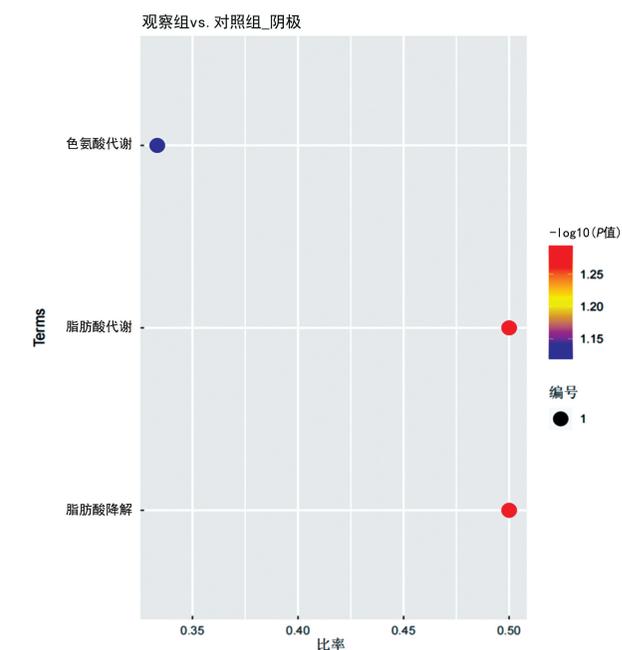


图 4 KEGG 数据库代谢组学途径分析

3 讨论

目前,睾丸肿瘤患者最常见的实验室评估是 3 种血清标志物检测:α-胎蛋白(AFP)、β-人绒毛膜促性腺激素(β-hCG)、乳酸脱氢酶(LDH),这些指标升高可能提示睾丸生殖细胞肿瘤^[7]。有研究结果显示,相较于对照组,睾丸肿瘤患者呈现出异常的血清代谢特征^[7]。这些代谢异常指标多与睾丸肿瘤发生、发展进

程中的代谢物质能量转换、氧化应激反应及细胞凋亡调控机制密切相关。睾丸肿瘤患者:8-异前列腺素 A2、维生素 A、溶血磷脂酰乙醇胺 14 : 0、前列腺素 A3、LYSOPC10 : 0、4 羟间苯二甲酸二甲酯、胆酸钠、8-5 前列腺素 A2、维生素 A、DL-INDOL-3 乳酸、左旋甲状腺素含量均减少。其中:LYSOPC10 : 0、溶血磷脂酰乙醇胺 14 : 0 这 2 种物质都是溶血磷脂酸的代谢物。溶血磷脂酸 7:溶血磷脂酸酰乙醇胺(IPA)是膜源性脂质信号分子中主要的分子之一,作为溶血磷脂酸广泛存在^[8]。溶血磷脂酸激活各种细胞信号通路,继而发挥多种生物学功能,如细胞增殖、分化和凋亡等,通过与特异性 G 蛋白耦联受体结合而发挥作用^[9]。其还有促进心脏、神经系统发育、肿瘤形成等功能^[10-11],本研究结果与其研究相符。目前,关于溶血磷脂酸的研究主要集中在结直肠癌中发展的作用,以及对癌细胞生长、增殖、浸润、转移的影响(如肝癌、结直肠癌等)^[12-13]。

KEGG 的代谢谱表明,与正常供精者相比,睾丸肿瘤患者几种代谢产物在抗氧化作用中的参与度有所下降。色氨酸、脂肪酸、视黄酸、酪氨酸等代谢途径,以及脂肪酸降解、维生素的消化吸收、类固醇激素的生物合成、卟啉和叶绿素代谢等都受到影响。其中,色氨酸是免疫系统发挥作用的重要能源来源^[14]。色氨酸代谢紊乱可导致免疫细胞的凋亡及功能障碍,

有利于形成免疫抑制微环境,进而影响免疫检查点抑制剂的疗效,在肿瘤微环境和肿瘤代谢中的作用十分重要^[15]。以色氨酸及其代谢产物作为调控靶点的药物,在应对细胞异常增殖类疾病的临床应用中愈发广泛。本研究同时还发现睾丸肿瘤患者色氨酸代谢途径受到破坏,也证实了这个结论。除色氨酸代谢途径受到破坏,脂肪酸代谢、脂肪酸降解的功能也下降严重。脂肪酸代谢与柠檬酸盐循环(即三羧酸循环、克雷布斯循环)密切相关,该循环作为碳水化合物与脂肪酸氧化终末阶段的关键,在有氧代谢途径中发挥重要作用。

脂肪酸的代谢变化明显减少,脂肪酸的降解和生物合成脂肪酸也降低。脂肪酸生物合成的起始、伸长率,脂肪酸在线粒体中的延伸、 β -氧化、酰基辅酶 A 合成,脂肪酸在内质网中的伸长, β -氧化、过氧化物酶体、类固醇激素作为内分泌干扰物的关键组分,因其即使在极低浓度下,也可致生物体出现发育畸形、生殖功能障碍等不良后果^[16]。这与本研究调查结果相符。

类固醇激素是内分泌干扰物的关键成分,属于胆固醇的衍生物。因为其具有脂溶性,所以可以通过细胞膜结合细胞内核受体对基因表达进行调节。其生成主要发生在肾上腺皮质、生殖腺(睾丸、卵巢)、大脑、胎盘和脂肪组织。在生成路径上,发挥关键作用的是细胞色素 P450 酶和羟基类固醇脱氢酶。6 个碳原子在生成时被去除,烯醇酮生成于胆固醇侧链上。性激素在生殖腺合成,许多生化反应与皮质类固醇生成相似。睾丸和卵巢中含有能将雄性激素转化为睾丸酮的 17β -羟基类固醇脱氢酶(HSD17B)。HSD17B 是一种具有氧化还原功能的酶,是调节雌激素和雄激素代谢的关键酶之一。有研究显示,HSD17B 通过催化羟基/酮基团氧化还原雄激素和雌性激素,对非类固醇底物(如视黄醇、胆固醇)有催化作用,也能调节类固醇细胞内的可用性^[17]。该酶家族在不同激素依赖性组织和肿瘤中意义重大^[17]。吴仕隆^[18]研究发现,HSD17B 高表达影响呼吸链活性和能量生成,支持细胞生长,增强细胞抗氧化应激能力,促进肿瘤发生和癌细胞侵袭,或导致睾丸肿瘤患者肿瘤组织和细胞剧增,生物体内代谢模式发生改变,促进细胞增殖分化,出现特征性代谢表型,其结果是由于细胞的抗原功能可用于早期发现和鉴别恶性肿瘤的诊断,符合黄锐等^[19]研究成果。

本研究发现,睾丸肿瘤患者呈现出异常的代谢模式。通过运用当前研究方法,为找出特异性生物标志物提供了一种可能的探索方向。若后续相关研究能够深入开展并取得进展,有望实现对临床疾病及时、准确、高灵敏度、高特异性的诊断。同时,这一探索方向也可能为揭示睾丸肿瘤的发病机制带来新的见解,助力发现疾病致病的新机遇,进而为研发新型治疗策

略奠定理论基础。此外,从长远来看,可能还能为患者在疾病治疗前及时、有效地保存生育力提供预判依据。

高通量液相色谱质谱代谢组学技术具有定量准确性高、重现性好等特点,非靶向分析是一种无偏向性检测技术,侧重对生物体内某一类物质(如蛋白质、代谢物)进行系统性检测,全面深入分析微生物表达特征^[20]。随着代谢组学检测技术的不断优化,数据分析处理手段的不断完善,以及检测技术联用的发展,在恶性肿瘤的诊治中,有望为其深层次研究提供重要的实验技术支持,而代谢组学的应用、发展将起到越来越关键的作用。

参考文献

- [1] MOCH H, AMIN M B, BERNEY D M, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part a: renal, penile, and testicular tumours[J]. *Eur Urol*, 2022, 82(5): 458-468.
- [2] SINGLA N, BAGRODIA A, BARABAN E, et al. Testicular germ cell tumors: a review[J]. *JAMA*, 2025, 333(9): 793-803.
- [3] PAVLOVA N N, ZHU J J, THOMPSON C B. The hallmarks of cancer metabolism: still emerging [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(3): 355-377.
- [4] KARLSTAEDT A, BARRETT M, HU R, et al. Cardio-Oncology: understanding the intersections between cardiac metabolism and cancer biology[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 6(8): 705-718.
- [5] COURANT F, ANTIGNAC J P, MONTEAU F, et al. Metabolomics as a potential new approach for investigating human reproductive disorders[J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(6): 2914-2920.
- [6] 张鑫辉. 基于睾丸生殖细胞肿瘤发生、发展机制的生物治疗新思路研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(5): 445-450.
- [7] SINGLA N, BAGRODIA A, BARABAN E, et al. Testicular germ cell tumors[J]. *JAMA*, 2025, 333(9): 793-803.
- [8] 谭晓丽, 孙娜, 欧阳国庆, 等. 溶血磷脂酸受体 1 及信号通路在肿瘤疾病中的研究进展[J]. *生物化工*, 2023, 9(3): 152-155.
- [9] 陈彦旭, 金智生, 张磊, 等. 溶血磷脂酸与糖尿病肾病相关性的研究进展[J]. *糖尿病天地*, 2020, 17(3): 313-314.
- [10] 李红, 杨晓, 杨晓云. 溶血磷脂酸在血管内皮细胞中作用的分子机制及潜在临床价值[J]. *中国生物化学与分子生物报*, 2023, 39(7): 1008-1015.
- [11] 汲晶, 李景春. 脑梗死患者脑脊液溶血磷脂酸水平与神经功能缺损状态的相关性分析[J]. *中华养生保健*, 2024, 42(9): 44-47.
- [12] 鲁雪梅, 李云涛, 安锦慧. 溶血磷脂酸在结直肠癌发生、发展中的机制研究[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2020, 34(3): 276-281.

便秘症状、排便功能、肠功能恢复的同时,也能有效调节肠道菌群及胃肠道消化功能。本研究为单中心小样本研究,随访时间较短,干预方案过度依赖操作者,故研究结果相对局限。未来研究需平衡中医个体化与研究标准化,通过机制深度探索火龙罐综合针灸联合耳穴贴压对肺癌术后便秘患者的远期疗效。

参考文献

- [1] 杜欢,童亚兰,王敏. 2015 年至 2019 年山西地区非小细胞肺癌流行病学特征及预后影响因素分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(1): 47-50.
- [2] ALDUAIS Y, ZHANG H, FAN F, et al. Non-small cell lung cancer(NSCLC): a review of risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(8): e32899.
- [3] BEHINAEIN P, TREFFALLS J, HUTCHINGS H, et al. The role of sublobar resection for the surgical treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Curr Oncol*. 2023, 30(7): 7019-7030.
- [4] 陈静秀. 肠道功能训练联合排便训练在预防肺癌根治术后便秘的应用及效果[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(19): 3405-3407.
- [5] 张美英,陈宝贵. 老年术后功能性便秘中医辨证论治[J]. 医学理论与实践, 2024, 37(13): 2338-2340.
- [6] 楼丹华,郑红. 中药敷脐联合揆针治疗肺癌术后化疗合并便秘患者的效果观察[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(3): 541-543.
- [7] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 3. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(5): 497-530.
- [8] 中国医师协会肛肠医师分会. 便秘外科诊治指南(2017)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(3): 241-243.
- [9] TSAI Y J, YANG Y W, LAN Y T. Translation and validation of the traditional Chinese version of the constipation severity instrument[J]. *J Chin Med Assoc*, 2021, 84

(3): 299-302.

- [10] ZINICOLA R, CRACCO N, TOTARO A, et al. A simple bowel habit score for colorectal patients[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(1): 143-145.
- [11] 李昕,张洪兵,刘京豪,等. 2023 年度非小细胞肺癌外科治疗进展[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(1): 33-37.
- [12] 张连民,岳东升,张真发,等. 非小细胞肺癌的外科及围手术期治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(10): 488-494.
- [13] ZHANG Z, ZHANG Y, ZHANG J, et al. Analysis of factors affecting intraoperative conversion from thoracoscopic radical resection of lung cancer to thoracotomy and intraoperative management experience[J]. *Pak J Med Sci*, 2023, 39(5): 1389-1393.
- [14] 王星晨,肖长芳,曹永清. 曹永清教授朴实方治疗肠癌术后便秘经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(12): 2377-2381.
- [15] 鞠晓青,刘美丽,刘永芳,等. 消化内镜术后胃肠功能紊乱的中医适宜技术规范应用[J]. 光明中医, 2023, 38(12): 2384-2387.
- [16] 丁美佳,王秀,马晓晓,等. 耳穴贴压联合穴位贴敷治疗肛肠术后疼痛和便秘的临床疗效[J]. 河北中医, 2024, 46(8): 1333-1336.
- [17] 朱庭威,吴林纳,李桂平. 针灸疗法治疗卒中后便秘的研究进展[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(22): 81-84.
- [18] 陈赞,任肖敬,钟远,等. 火龙罐疗法的临床应用进展[J]. 光明中医, 2023, 38(11): 2224-2227.
- [19] 林晓霞,何龙光,陈春玲,等. 火龙罐联合手法按摩在促进患者术后胃肠功能恢复的临床研究[J]. 中华养生保健, 2024, 42(20): 89-92.
- [20] 李勤,胡秋萍,张龙,等. 火龙罐辅助针刺治疗中风后便秘疗效及对胃肠神经递质和肠道菌群的影响[J]. 新中医, 2024, 56(9): 165-170.

(收稿日期: 2025-07-17 修回日期: 2025-10-26)

(上接第 247 页)

- [13] 赵燕颖,韩振琦,邹艳平,等. 溶血磷脂酸(LPA)对肝癌细胞的影响及相关机制的初步探讨[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(11): 2623-2628.
- [14] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 716-724.
- [15] 高雅媚,王斌,李中信,等. 色氨酸代谢在肿瘤免疫检查点抑制剂治疗中的意义及前景[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(5): 541-546.
- [16] 马晓萱,王荣琦. 代谢组学在肝细胞癌诊疗中的研究进展[J]. 中国全科医学, 2025, 28(8): 1017-1022.
- [17] HILTUNEN J K, KASTANIOTIS A J, AUTIO K J, et

al. 17B-hydroxysteroid dehydrogenases as acyl thioester metabolizing enzymes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 489(1): 107-118.

- [18] 吴仕隆. 17 β -羟基类固醇脱氢酶 10(HSD17B10)调节乳腺癌细胞增殖转移的机制研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2024.
- [19] 黄锐,纪翔,熊丹. 代谢组学技术在恶性肿瘤诊疗研究中的进展及应用[J]. 临床检验杂志, 2023, 41(11): 854-857.
- [20] 吴玉洁,刘欣欣,刘健慧,等. 基于高通量液相色谱质谱技术的菌株筛选与关键分子定量分析研究进展[J]. 合成生物学, 2023, 4(5): 1000-1019.

(收稿日期: 2025-06-07 修回日期: 2025-10-12)