doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2503030

论著·临床研究

基于血浆脂质组学技术探索儿童髓母细胞瘤转移的潜在生物标志物

杨春静[1] 续茜桥[1] 宝丽[1] 武万水[2] 姜德春[1] 时正媛[1]

（首都医科大学附属北京世纪坛医院 1.药学部；2.儿科，北京 100038）

［摘要］**目的** 通过脂质组学探讨区分髓母细胞瘤（medulloblastoma, MB）中，非转移MB（non-metastatic MB, nmMB）和转移MB（metastatic MB, mMB）患儿的潜在生物标志物。**方法** 该文为前瞻性研究，选取17例mMB患儿和20例与之匹配的nmMB患儿。采集mMB和nmMB患儿血浆样本，使用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱的方法检测脂类的血浆代谢物，并分析其相关性及诊断价值。**结果** 通过脂质轮廓构建的正交偏最小二乘判别分析模型，在nmMB组和mMB组患儿血浆中共筛选出14种差异脂质，包括二酰基甘油DG（18:2/20:4/0:0）、鞘磷脂SM（d18:1/20:0）等。受试者操作特征曲线分析显示有9种代谢标志物的曲线下面积大于0.7。差异脂质富集于鞘脂代谢、甘油磷脂代谢、花生四烯酸代谢，提示其与转移表型相关。**结论** 脂质组学呈现了一种针对mMB的新的识别方法，鉴定的脂质代谢物可为mMB的早期诊治、预后评估和药物治疗靶点的选择提供支持和依据。［中国当代儿科杂志，2025，27（11）：1384-1390］

［关键词］髓母细胞瘤；潜在生物标志物；转移；脂质组学；超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱；儿童

Plasma lipidomics-based exploration of potential biomarkers of metastasis in pediatric medulloblastoma

YANG Chun-Jing, XU Xi-Qiao, BAO Li, WU Wan-Shui, JIANG De-Chun, SHI Zheng-Yuan. Department of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China (Shi Z-Y, Email: shizhengyuan2980@bjsjth.cn)

Abstract: Objective To identify potential plasma lipidomic biomarkers that distinguish non-metastatic medulloblastoma (nmMB) from metastatic medulloblastoma (mMB) in children. **Methods** In this prospective study, 17 children with mMB and 20 matched children with nmMB were enrolled. Plasma samples were analyzed using ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry. Lipid metabolites were evaluated for their associations and diagnostic performance. **Results** Orthogonal partial least squares discriminant analysis based on lipid profiles clearly separated nmMB from mMB, and 14 differential lipids were identified, including DG(18:2/20:4/0:0) and SM(d18: 1/20: 0). Receiver operating characteristic analysis showed nine metabolites with area under the curve greater than 0.7. Differential lipids were enriched in sphingolipid, glycerophospholipid, and arachidonic acid metabolism, suggesting an association with the metastatic phenotype. **Conclusions** Plasma lipidomics provides a new approach to identify mMB, and the identified lipid metabolites may support early diagnosis and treatment, prognostic assessment, and selection of therapeutic targets for metastatic medulloblastoma.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(11): 1384-1390]

Key words: Medulloblastoma; Potential biomarker; Metastasis; Lipidomics; Ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry; Child

［收稿日期］2025-03-06；［接受日期］2025-09-16
［基金项目］重大科学仪器设备研发重点专项（2020YFF01014606）；首都医科大学附属北京世纪坛医院科研基金项目（2022-C06）。
［作者简介］杨春静，女，博士研究生，主管药师。
［通信作者］时正媛，女，副主任药师。Email：shizhengyuan2980@bjsjth.cn。

髓母细胞瘤（medulloblastoma, MB）是儿童颅内恶性肿瘤中最常见的类型，发生于小脑。MB 总体发病率为 1.5/100 万[1]，约占儿童颅内肿瘤的 20%[2]。MB 的转移症状为本病的一个重要特点，MB 的瘤细胞可以脱落，并且可通过脑脊液循环沿蛛网膜下腔产生播散性种植。常见的部位是脊髓，尤其是马尾部，少数也可转移至大脑的各个部位；更有部分可通过血行转移到身体的其他部位（远隔转移）。转移虽然可以发生在手术前，但大多数则是发生在手术以后。发生转移症状的时间可以从术后 8 个月到术后 6 年，但大多数出现在术后 1 年之内。颅外远隔转移多为血行播散，常见的部位是肺及骨骼。大约 30% 的 MB 患儿在诊断时存在转移，这往往会导致不良的预后。不幸的是，MB 在分子水平上的转移机制仍知之甚少[3]。

脂质是细胞膜和质膜的关键成分，构成了细胞隔间的不可渗透屏障，并在许多细胞过程中发挥重要作用，包括细胞生长、增殖、分化和信号传导。脂质代谢途径的改变在许多常见疾病的预测、预后和诊断中发挥关键作用，其在疾病发病机制中的潜在作用在许多人类疾病中得到广泛研究[4]。脂质代谢的改变也被证实与癌症的发展和进展有关[5-9]。脂质组学是研究生物体内脂质代谢的一种有效技术，同时在肿瘤标志物的探索中表现出巨大潜力，近期已成为研究热点[10]。本研究采用了非靶向性脂质组学分析方法，应用超高效液相色谱－四极杆飞行时间质谱（ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry, UPLC-QTOF/MS）分析，筛选非转移 MB（non-metastatic MB, nmMB）和转移 MB（metastatic MB, mMB）患儿有显著差异的生物标志物。通过对脂质代谢轮廓差异，结合多元统计分析对其进行筛选和评价，进而获得具有良好诊断效能的肿瘤标志物，为 mMB 的临床诊断和治疗提供参考。

1　资料与方法

1.1　研究对象

本研究为前瞻性研究，纳入首都医科大学附属北京世纪坛医院儿科确诊 MB 的患儿，所有样本获取及使用过程均获伦理委员会批准［批准号：sjtkyll-1x-2021（21）］及患儿父母知情同意。纳入标准：（1）年龄小于 14 岁；（2）临床资料齐全；（3）有完整可靠的手术记录；（4）病理结果为 MB。对于所有受试者，血浆样本取样时间为空腹采集静脉血，离心取上清后储存于–80℃冰箱中，直至完成分析。从患儿病例中回顾性收集患儿的信息和实验室检测值。

1.2　样本前处理

取样本，置于 4℃下，解冻 30 min。取 40 μL 血清，置于 2.0 mL 离心管中，加入 300 μL 甲醇，涡旋振摇 1 min。加入 1 000 μL 甲基叔丁基醚，振摇 1 h。加入 250 μL 超纯水，振摇 1 min。将离心管置于低温离心机中，4℃、12 000 r/min 下离心 10 min。取上清液 400 μL，置于 1.5 mL 离心管中，低温真空挥干。加入 100 μL 异丙醇/乙腈（1∶1）溶液，振摇复溶。转移至 250 μL 内插管中，待测。

1.3　质控样本制备

质控样本由等体积的各样本均匀混合后得到，且质控样本的数据采集方法与其他样本完全一致。

1.4　色谱条件

采用 Thermo Scientific U3000 快速液相色谱及反相色谱柱进行分析。色谱柱为 ACQUITY UPLC BEH C8（1.7 μm，2.1 mm × 100 mm）。流动相：A 相（乙腈/水 6∶4，0.1% 甲酸，5 mM 甲酸铵）、B 相（乙腈/异丙醇 1∶9，0.1% 甲酸，5 mM 甲酸铵）。洗脱梯度见表 1。流速为 0.3 mL/min，进样量为 1.0 μL，柱温为 50℃。

表 1　反相色谱洗脱程序

时间 (min)	A (体积%)	B (体积%)
0	100	0
2.0	70	30
9.0	30	70
11.0	5	95
12.0	0	100
14.0	0	100
14.1	100	0
16.0	100	0

注：A 示 A 流动相（乙腈/水 6∶4，0.1% 甲酸，5 mM 甲酸铵）；B 示 B 流动相（乙腈/异丙醇 1∶9，0.1% 甲酸，5 mM 甲酸铵）。

1.5　质谱条件

采用配备热电喷雾离子源的四极杆轨道离子阱质谱仪（Q Exactive™）进行质谱分析。正、负离子的离子源电压分别为 3.7 kV 和 3.5 kV；毛细管加热温度为 320℃；鞘气压力为 30 psi，辅助气压力为 10 psi；溶剂加热蒸发温度为 300℃；鞘气和辅

助气均为氮气；碰撞气为氮气，压力为1.5 mTorr。一级全扫描参数为：分辨率70 000，自动增益控制目标1×106，最大隔离时间50 ms，质荷比扫描范围150~1 500。采用外标法校准质谱质量轴，质量误差为5 ppm。代谢物鉴定采用dd-MS2扫描模式（数据依赖扫描模式），参数如下：分辨率17 500，自动增益控制目标1×10^5，最大隔离时间50 ms，最多扫描10个离子的二级碎片（动态排除），质量分离窗口2，碰撞能30 V，强度限定1×10^5。采用Xcalibur 2.2 SP1.48软件控制液质系统采集数据。

1.6 数据处理

采用Progenesis QI软件处理采集的数据，步骤依次为导入原始数据、峰对齐、峰提取、归一化处理，最终形成保留时间、质荷比和峰强度的表格。各种加合离子（如加氢、加钠等）均去卷积到每一个离子特征。此外，剔除质控样本中变异系数>15%的离子特征，以得到可信赖且可重复的代谢物。采用人类代谢组数据库和脂质数据库进行一级分子量匹配，鉴定代谢物。

1.7 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行数据分析，统计显著性阈值设为$P<0.05$。利用GraphPad Prism 10.1.2绘制受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC曲线），通过计算曲线下面积（area under the curve, AUC）、诊断敏感度及特异度等参数，评估不同脂质分子对MB转移潜能的预测效能。采用Youden指数法确定各指标的最佳诊断临界值，以优化诊断准确性。

2 结果

2.1 临床样本基线

本研究共纳入37例MB患儿，其中mMB 17例，nmMB 20例。为了考虑血清肌酐和肌酐清除率的基线差异（表2），我们在MetaboAnalyst中进行了多变量线性回归，并对这些协变量进行了调整。根据错误发现率（false discovery rate, FDR）调整后的q值（$q<0.05$）选择重要的代谢物。

表2 各组临床基线特征

变量	mMB (n=17)	nmMB (n=20)	$\chi^2/t/Z$值	P值
性别 (男/女, 例)	15/2	15/5	1.049	0.306
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	9 ± 4	8 ± 4	0.969	0.339
体重 ($\bar{x}\pm s$, kg)	32 ± 14	31 ± 19	0.250	0.804
身高 ($\bar{x}\pm s$, cm)	136 ± 23	129 ± 27	0.792	0.434
谷丙转氨酶 ($\bar{x}\pm s$, U/L)	23 ± 18	25 ± 19	0.389	0.699
谷草转氨酶 ($\bar{x}\pm s$, U/L)	25 ± 8	27 ± 11	0.739	0.465
总蛋白 ($\bar{x}\pm s$, g/L)	67 ± 4	68 ± 4	0.654	0.518
白蛋白 ($\bar{x}\pm s$, g/L)	45 ± 3	44 ± 4	0.603	0.550
球蛋白 ($\bar{x}\pm s$, g/L)	22 ± 3	24 ± 4	1.188	0.243
尿酸 ($\bar{x}\pm s$, μmol/L)	256 ± 54	276 ± 56	0.758	0.453
血尿素氮 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.7 ± 1.2	4.8 ± 1.1	0.025	0.980
血清肌酐 [$M(P_{25}, P_{75})$, μmol/L]	28(24, 30)	40(34, 47)	2.880	0.004
肌酐清除率 [$M(P_{25}, P_{75})$, mL/min]	166(157, 176)	201(194, 211)	1.971	0.049
白细胞计数 ($\bar{x}\pm s$, $\times10^9$/L)	4.3 ± 1.7	4.2 ± 1.3	0.603	0.551
红细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times10^{12}$/L]	3.1(2.5, 3.5)	4.1(3.9, 4.3)	1.828	0.067
血红蛋白 ($\bar{x}\pm s$, g/L)	114 ± 14	113 ± 15	0.313	0.757
血小板计数 ($\bar{x}\pm s$, $\times10^9$/L)	227 ± 56	217 ± 60	1.328	0.193

2.2 偏最小二乘方判别分析

在正、负离子模式下的电喷雾电离-反相色谱主成分分析得分图中，质控样本点紧密聚集，表明分析系统重复性良好，数据质量可靠，值得进行深入研究。为了获得导致这种显著差异的代谢物信息，我们进一步采用监督性的多维统计方法即偏最小二乘方判别分析对两组样本进行统计分析，置换检验的具体置换次数为200次。图1为反向色谱正离子、反向色谱负离子的结果。

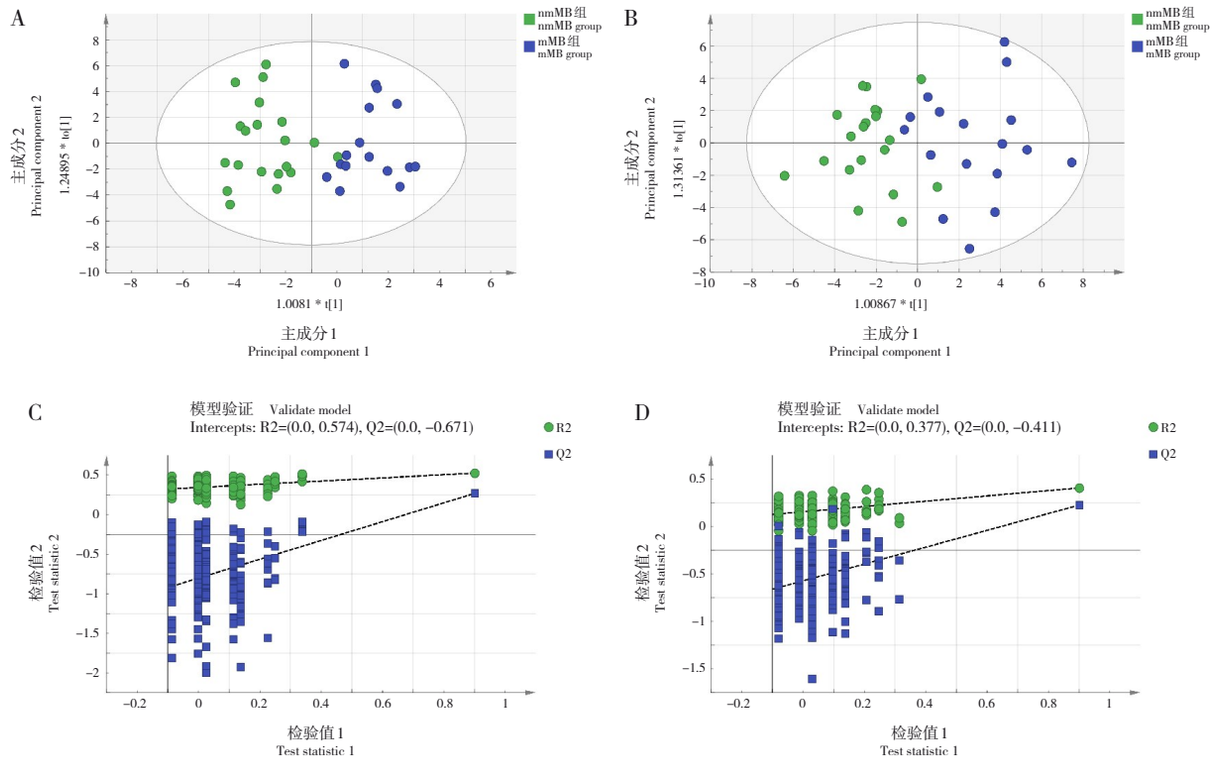


图1　正、负离子模式下nmMB组与mMB组患儿的脂质组学偏最小二乘判别分析结果（A、B）及置换检验图（C、D）　图中每个点代表一个样本，nmMB组与mMB组的样本点呈现明显的分离趋势，表明两组患儿的血浆脂质代谢谱存在显著差异；（C，D）分别为对应正、负离子模式下偏最小二乘方判别分析模型的200次置换检验结果。该检验用于评估模型的可靠性，防止过拟合。图中所有置换检验生成的R^2与Q^2值均低于原始模型的真实值，且回归线与Q^2轴的截距（虚线）小于零，证明原始模型统计上有效、具有稳健的预测能力。

2.3　潜在生物标志物筛选和通路富集

本次实验采用FDR（q<0.05）来寻找差异性表达代谢物。差异性代谢物的定性方法为：（1）搜索在线数据库（人类代谢数据库，https://hmdb.ca）（比较质谱的质荷比m/z或者精确分子质量mass，误差限制0.01Da）；（2）结合本地的数据库，共筛选出14个差异代谢物（表3），导入MetaboAnalyst平台进行代谢通路富集与分析，血浆差异代谢途径如图2所示。差异代谢物改变最显著的代谢通路分别是鞘脂代谢、甘油磷脂代谢、花生四烯酸代谢。

2.4　差异代谢物对mMB患者诊断的价值

从14种差异代谢物中，我们选取了AUC>0.7的9种差异代谢物进行进一步的诊断效能分析。ROC曲线（图3）结果显示，9种差异代谢产物诊断AUC>0.7，均具有较强的鉴别MB是否转移的能力。我们选择特定阈值（Youden指数最大点）作为最终决策标准，灵敏度/特异度等关键参数见表4。

表3　筛选出的差异代谢物

代谢物 (Metabolite)	logFC	q值
DG(18:2/20:4/0:0)	−0.639	0.048
SM(d18:1/20:0)	−0.795	0.045
SM(d18:0/20:0)	−0.884	0.042
DG(18:1/20:4/0:0)	−0.659	0.045
SM(d18:1/24:1))	−0.683	0.045
SM(d18:1/22:0)	−0.709	0.045
Cer(d18:1/24:1)	−0.747	0.045
Cer(d18:1/24:0)	−0.662	0.045
Cer(d18:0/24:0)	−0.738	0.045
LysoPC(20:2/0:0)	0.690	0.045
LysoPC(20:1/0:0)	0.709	0.045
LysoPC(20:0/0:0)	0.901	0.042
Myristoleic acid	−0.665	0.045
Arachidonic acid	−0.693	0.045

注：［FC］差异倍数；［DG］二酰基甘油；［SM］鞘磷脂；［Cer］神经酰胺；［LysoPC］溶血磷脂酰胆碱；［Myristoleic acid］肉豆蔻脑酸；［Arachidonic acid］花生四烯酸。

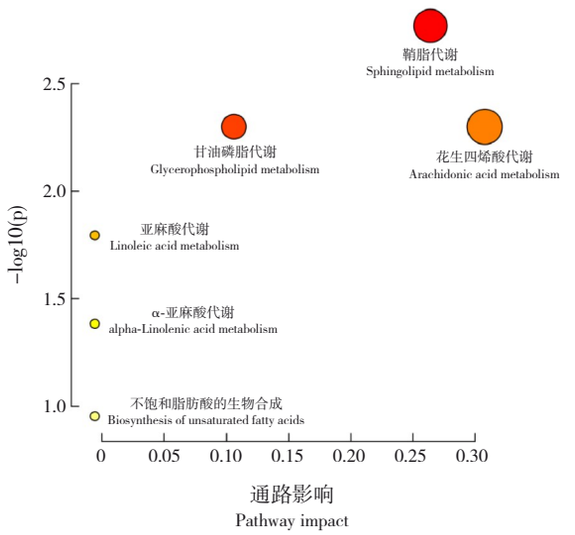


图2　代谢通路富集气泡图　横坐标反映差异代谢物在京都基因与基因组百科全书通路中的拓扑重要性；纵坐标为$-\log_{10}(P)$，P值源自超几何检验。气泡大小表示通路中差异代谢物数量，颜色梯度（黄→红）表示P值从高到低。

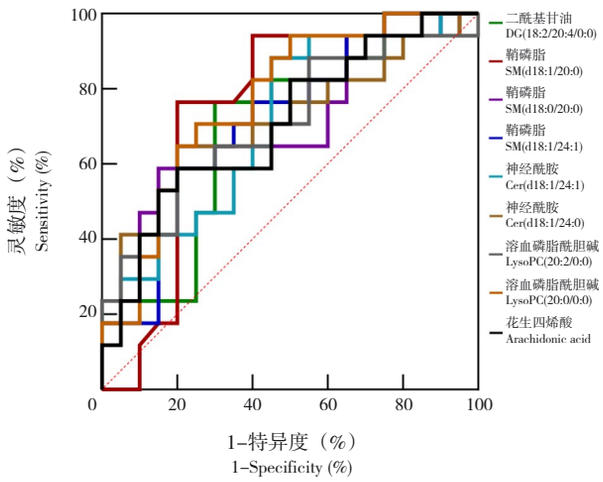


图3　差异代谢产物诊断mMB患儿ROC曲线

表4　MB转移相关脂质标志物的诊断效能分析

代谢物	Youden指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	阈值
DG(18:2/20:4/0:0)	0.465	76	70	0.700	20.0
SM(d18:1/20:0)	0.565	76	80	0.738	26.8
SM(d18:0/20:0)	0.447	65	80	0.715	21.6
SM(d18:1/24:1)	0.388	59	80	0.706	29.2
Cer(d18:1/24:1)	0.432	88	55	0.709	22.7
Cer(d18:1/24:0)	0.447	65	80	0.712	24.4
LysoPC(20:2/0:0)	0.388	59	80	0.709	19.6
LysoPC(20:0/0:0)	0.456	71	75	0.771	18.6
Arachidonic acid	0.388	59	80	0.706	21.1

注：［DG］二酰基甘油；［SM］鞘磷脂；［Cer］神经酰胺；［LysoPC］溶血磷脂酰胆碱；［Arachidonic acid］花生四烯酸。

3　讨论

肿瘤转移目前是大多数MB患儿死亡的主要原因，但针对转移性播种和定植的治疗仍然是一个未解决的挑战。代谢特征的改变可能为预防或减少转移提供治疗窗口，并且针对已确定的转移灶中出现的新代谢特征可能会根除它们[11]。癌细胞通过改变脂质代谢来克服转移级联过程中所面临的许多不同挑战。脂质的吸收和储存，为癌细胞二次生长过程中的膜合成提供了能量和物质基础。更重要的是，原发肿瘤微环境和转移前小生境中的脂质改变，也有利于癌细胞的逃逸和播散，以及逃避免疫监视。因此，脂质组学技术在肿瘤转移诊断标志物和机制探索研究中表现出巨大的潜力[5]。

本研究通过脂质组学技术首次在MB中系统鉴定了与转移相关的脂质代谢特征，发现14种差异脂质代谢物，其中9种表现出良好的诊断效能（AUC>0.7）。与以往研究[12]相比，本研究则通过UPLC-QTOF/MS技术，在儿童MB患儿血浆中筛选出14种差异脂质（如二酰基甘油、鞘磷脂、神经酰胺等），更直接反映临床样本的代谢特征，且首次将鞘脂代谢与MB转移关联。此外，本研究的结果聚焦于鞘脂代谢（鞘磷脂、神经酰胺）和花生四烯酸代谢，发现SM（d18:1/20:0）等鞘磷脂在转移组中升高，表明鞘脂代谢失衡可能通过抑制凋亡促进转移。

在差异代谢产物中，磷脂酰胆碱

（phosphatidylcholine, PC）属于甘油磷脂类物质，是生物膜的组成部分，其生物合成和降解被认为是细胞周期过程所必需的，其合成缺陷是细胞凋亡的标志[13]；溶血磷脂酰胆碱（lysophosphatidylcholine, LysoPC）是PC降解和生物合成的重要中间产物[14-15]，LysoPC通过诱导线粒体功能障碍、改变脂质代谢、增加脂肪酸氧化和重编程ACSL5/磷脂酰肌醇3-激酶/细胞外信号调节激酶调节的三酰甘油-lysoPC平衡，抑制肺癌细胞增殖[16]。本实验发现3种LysoPC［LysoPC（20:2/0:0）、LysoPC（20:1/0:0）、LysoPC（20:0/0:0）］在mMB中有不同程度的降低趋势，这与文献报道结果相一致；鞘磷脂（sphingomyelin, SM）和神经酰胺（ceramide, Cer）属于鞘脂类物质，SM是细胞膜的主要成分，分布在细胞膜的两侧。SM分解导致神经酰胺的释放，其水平升高能够促进肿瘤的生长，作用机制在于具有促凋亡作用的神经酰胺含量的降低[17]。长链神经酰胺具有抗增殖和促凋亡作用，而极长链神经酰胺促进细胞增殖[18]。研究发现二氢神经酰胺Cer（d18:0/24:0）和Cer（d18:0/24:1）在转移性食管鳞癌中增加，Cer（d18:0/24:0）和Cer（d18:0/24:1）在小鼠实验转移模型中抑制转移灶的形成[19]，提示SM和Cer可能通过改变膜流动性或信号转导促进肿瘤扩散。

京都基因与基因组百科全书富集信号通路显示mMB患儿鞘脂信号通路和花生四烯酸信号通路明显上调。鞘脂信号通路是一种与细胞膜稳定性相关的抗凋亡通路[20]，SM是启动鞘脂信号通路的底物之一[21]。本研究发现，mMB组中SM（d18:1/20:0）、SM（d18:0/20:0）、SM（d18:1/24:1））、SM（d18:1/22:0）较nmMB组的水平升高，与文献推断一致。炎症是肿瘤转移和侵袭的新标志，研究表明，花生四烯酸盐的某些代谢物，主要是12-LOX产物12（S）-HETE，在肿瘤的血管生成和转移潜能中发挥重要作用[22]。

综上，本研究利用UPLC-QTOF/MS技术的高通量和高分辨率优势，结合单因素和多元统计分析揭示mMB与nmMB组的血清脂质谱差异，差异代谢物改变最显著的代谢通路分别是鞘脂代谢、甘油磷脂代谢、花生四烯酸代谢。此外，ROC分析发现共有9种差异脂质对mMB具有良好的诊断效能，为深入研究mMB的脂质特征提供了基础数据，对于mMB的临床筛查和诊断具有较高的参考价值。但由于临床样本数量和脂质标准品的限制，将本发现应用于临床尚需进一步验证。

作者贡献声明：杨春静、续茜桥负责数据分析和论文撰写；宝丽、武万水负责数据收集、整理和分析；姜德春、时正媛负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Bautista F, Fioravantti V, de Rojas T, et al. Medulloblastoma in children and adolescents: a systematic review of contemporary phase I and II clinical trials and biology update[J]. Cancer Med, 2017, 6(11): 2606-2624. PMID: 28980418. PMCID: PMC5673921. DOI: 10.1002/cam4.1171.

[2] Rolland A, Aquilina K. Surgery for recurrent medulloblastoma: a review[J]. Neurochirurgie, 2021, 67(1): 69-75. PMID: 31351079. DOI: 10.1016/j.neuchi.2019.06.008.

[3] Li M, Deng Y, Zhang W. Molecular determinants of medulloblastoma metastasis and leptomeningeal dissemination [J]. Mol Cancer Res, 2021, 19(5): 743-752. PMID: 33608450. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-20-1026.

[4] Wang R, Li B, Lam SM, et al. Integration of lipidomics and metabolomics for in-depth understanding of cellular mechanism and disease progression[J]. J Genet Genomics, 2020, 47(2): 69-83. PMID: 32178981. DOI: 10.1016/j.jgg.2019.11.009.

[5] Martin-Perez M, Urdiroz-Urricelqui U, Bigas C, et al. The role of lipids in cancer progression and metastasis[J]. Cell Metab, 2022, 34(11): 1675-1699. PMID: 36261043. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.09.023.

[6] Viswanathan VS, Ryan MJ, Dhruv HD, et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway[J]. Nature, 2017, 547(7664): 453-457. PMID: 28678785. PMCID: PMC5667900. DOI: 10.1038/nature23007.

[7] Gong J, Lin Y, Zhang H, et al. Reprogramming of lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts potentiates migration of colorectal cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2020, 11 (4): 267. PMID: 32327627. PMCID: PMC7181758. DOI: 10.1038/s41419-020-2434-z.

[8] Jarmusch AK, Pirro V, Baird Z, et al. Lipid and metabolite profiles of human brain tumors by desorption electrospray ionization-MS[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(6): 1486-1491. PMID: 26787885. PMCID: PMC4760779. DOI: 10.1073/pnas.1523306113.

[9] 尤铂文, 单军奇, 姚瑶, 等. 血浆代谢相关生物标志物检测在转移性结直肠癌诊断中的应用[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31 (7): 420-425. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2024.07.05.

[10] Wang Y. Applications of lipidomics in tumor diagnosis and therapy[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1316: 25-39. PMID: 33740241. DOI: 10.1007/978-981-33-6785-2_2.

[11] Bergers G, Fendt SM. The metabolism of cancer cells during metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(3): 162-180. PMID: 33462499. PMCID: PMC8733955. DOI: 10.1038/s41568-020-00320-2.

[12] Paine MRL, Liu J, Huang D, et al. Three-dimensional mass spectrometry imaging identifies lipid markers of medulloblastoma metastasis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2205. PMID: 30778099. PMCID: PMC6379434. DOI: 10.1038/s41598-018-38257-0.

[13] Stoica C, Ferreira AK, Hannan K, et al. Bilayer forming phospholipids as targets for cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5266. PMID: 35563655. PMCID: PMC9100777. DOI: 10.3390/ijms23095266.

[14] Lima LG, Chammas R, Monteiro RQ, et al. Tumor-derived microvesicles modulate the establishment of metastatic melanoma in a phosphatidylserine-dependent manner[J]. Cancer Lett, 2009, 283(2): 168-175. PMID: 19401262. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.03.041.

[15] Jantscheff P, Schlesinger M, Fritzsche J, et al. Lysophosphatidylcholine pretreatment reduces VLA-4 and P-selectin-mediated b16. f10 melanoma cell adhesion *in vitro* and inhibits metastasis-like lung invasion *in vivo*[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(1): 186-197. PMID: 21220501. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0474.

[16] Zhang L, Liu X, Liu Y, et al. Lysophosphatidylcholine inhibits lung cancer cell proliferation by regulating fatty acid metabolism enzyme long-chain acyl-coenzyme A synthase 5[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(1): e1180. PMID: 36639836. PMCID: PMC9839868. DOI: 10.1002/ctm2.1180.

[17] Zheng K, Chen Z, Feng H, et al. Sphingomyelin synthase 2 promotes an aggressive breast cancer phenotype by disrupting the homoeostasis of ceramide and sphingomyelin[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(3): 157. PMID: 30770781. PMCID: PMC6377618. DOI: 10.1038/s41419-019-1303-0.

[18] van Mastrigt E, Zweekhorst S, Bol B, et al. Ceramides in tracheal aspirates of preterm infants: marker for bronchopulmonary dysplasia[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0185969. PMID: 29346372. PMCID: PMC5773003. DOI: 10.1371/journal.pone.0185969.

[19] Zhou X, Huang F, Ma G, et al. Dysregulated ceramides metabolism by fatty acid 2-hydroxylase exposes a metabolic vulnerability to target cancer metastasis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 370. PMID: 36274060. PMCID: PMC9588768. DOI: 10.1038/s41392-022-01199-1.

[20] Shen L, Liu J, Hu F, et al. Single-cell RNA sequencing reveals aberrant sphingolipid metabolism in non-small cell lung cancer impacts tumor-associated macrophages and stimulates angiogenesis via macrophage inhibitory factor signaling[J]. Thorac Cancer, 2024, 15(14): 1164-1175. PMID: 38587042. PMCID: PMC11091791. DOI: 10.1111/1759-7714.15283.

[21] Kuo A, Hla T. Regulation of cellular and systemic sphingolipid homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(10): 802-821. PMID: 38890457. PMCID: PMC12034107. DOI: 10.1038/s41580-024-00742-y.

[22] Yin B, Yang Y, Zhao Z, et al. Arachidonate 12-lipoxygenase may serve as a potential marker and therapeutic target for prostate cancer stem cells[J]. Int J Oncol, 2011, 38(4): 1041-1046. PMID: 21225230. PMCID: PMC4560359. DOI: 10.3892/ijo.2011.901.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）