

# 脑胶质瘤多组学检测与标准化临床送样流程

赵娜 崔晓腾 郭洪波 康春生 李捷

300308 天津市临床多组学重点实验室 蛋白质组学研究室(赵娜、李捷); 300052 天津医科大学总医院神经外科 天津神经病研究所(崔晓腾、康春生); 510282 广州, 南方医科大学珠江医院神经外科(郭洪波)

通信作者: 李捷, Email: jie.li@proteint.com; 康春生, Email: kang97061@tmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.11.001

**【摘要】** 脑胶质瘤约占全部恶性颅内肿瘤的80%, 其侵袭性强、预后差, 给临床诊疗带来了重大挑战。传统影像与病理分级在应对其显著的肿瘤内外异质性时常显不足。多组学(基因组、转录组、蛋白质组、代谢组等)为分型、风险分层及疗效/复发监测提供了整合视角, 从而加速了新型疗法和精准医疗策略向脑胶质瘤临床应用的转化。然而, 样本前处理与批次效应、跨平台标准不一、数据融合与可解释性不足以及如何将复杂结果嵌入临床路径等问题仍限制其落地。现围绕脑胶质瘤精准诊疗的实际场景, 总结多组学检测的关键价值与局限, 强调规范化的样本提交、质控与报告流程, 为多组学检测的临床应用提供指导和建议。

**【关键词】** 脑胶质瘤; 精准诊断; 多组学; 标准

**基金项目:** 广东省重点领域研发计划(2023B1111020008)

**Multi-omics testing and standardized clinical sample delivery process for glioma** Zhao Na, Cui Xiaoteng, Guo Hongbo, Kang Chunsheng, Li Jie

Tianjin Key Laboratory of Clinical Multi-omics, Proteomics Research Laboratory, Tianjin 300308, China (Zhao N, Li J); Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin Institute of Neurology, Tianjin 300052, China (Cui XT, Kang CS); Department of Neurosurgery, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, China (Guo HB)

Corresponding authors: Li Jie, Email: jie.li@proteint.com; Kang Chunsheng, Email: kang97061@tmu.edu.cn

**【Abstract】** Gliomas account for approximately 80% of all malignant intracranial tumors, with strong invasiveness and poor prognosis, posing significant challenges to clinical diagnosis and treatment. Traditional imaging and pathological grading often prove inadequate in addressing the significant intra- and intertumoral heterogeneity. Multi-omics (such as genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics) provide an integrated perspective for subtyping, risk stratification, and efficacy/recurrence monitoring, thereby accelerating the translation of novel therapies and precision medicine strategies into clinical applications for gliomas. However, challenges such as batch effects in sample preprocessing, inconsistent cross-platform standards, insufficient data integration and interpretability, and the integration of complex results into clinical pathways continue to hinder its implementation. This paper summarizes the key value and limitations of multi-omics testing in the practical context of precision diagnosis and treatment for gliomas, emphasizes standardized sample delivery, quality control, and reporting processes, providing guidance and recommendations for the clinical application of multi-omics testing.

**【Key words】** Glioma; Accurate diagnosis; Multiomics; Standards

**Fund program:** Key Research and Development Plan of Guangdong Province (2023B1111020008)

脑胶质瘤是一种起源于神经胶质细胞的肿瘤, 是最常见的原发性颅内肿瘤, 约占所有恶性脑肿瘤的80%<sup>[1-2]</sup>。脑胶质瘤发病机制尚不明确, 目前确定的2个危险因素是暴露于高剂量电离辐射和与罕见综合征相关的高外显率基因遗传突变。脑胶质瘤

具有高致残率、高复发率特征, 严重威胁患者生命, 影响生存质量, 给患者个人、家庭乃至社会带来沉重负担<sup>[3]</sup>。

分子标志物检测是筛选靶向治疗以及分子分型获益人群的前提。近年来, 随着检测技术的飞速发

展,基因组学技术以及蛋白组学技术被广泛认可应用于精准医疗诊断,其中高通量测序因在通量、成本及效率等方面的综合优势,在肿瘤基因突变检测中展现出越来越广阔的应用前景<sup>[4-5]</sup>;蛋白质组学在肿瘤诊断中的应用也同样备受关注<sup>[6]</sup>。蛋白质组学技术为寻找理想的肿瘤标志物,阐明肿瘤发生、发展过程中起关键作用的蛋白质分子,以用于癌症的早期检测诊断及预后评估提供了新的途径和方法。

脑胶质瘤的高度异质性决定了单一组学(如仅用基因组或仅用蛋白组)难以完整解释其发生与进展。将基因组变异(如 *IDH* 突变状态)与转录组特征(如 *EGFR* 扩增)、蛋白表达/功能改变(如 *PTEN* 缺失)与代谢谱变化(如 2-HG 累积)进行纵深整合,有助于串联“遗传表达—蛋白—代谢”的级联效应,为分子分型、风险分层与个体化靶向治疗提供更坚实的证据链<sup>[7-9]</sup>。当前,多组学已用于胶质母细胞瘤亚型刻画、预后模型构建与新靶点挖掘,但跨中心应用仍受样本来源差异、检测平台不一与生信流程缺乏统一标准所限,导致结果的可比性与可迁移性不足,从而影响临床决策的稳定性。基于此,现梳理多组学检测在脑胶质瘤精准诊疗价值,同时提出标准化送样与检测流程建议,以期提升临床可用性。

### 一、生物标志物在脑胶质瘤中的临床意义

1. 关键肿瘤标志物在脑胶质瘤诊疗中的应用: 生物标志物是指存在于生物体内的特定特征,这种特征可以在正常生物过程中、疾病进程中或是对暴露或干预(包括治疗干预)的反应中被测量。其可以是分子、组织学、放射学或生理学特征,并且能够在人体的血液、尿液等体液或组织中被检测到。根据美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)制定的标准,生物标志物目前可以分为六大类,分别为诊断标志物、监测标志物、反应标志物、预测标志物、药效标志物和预后标志物<sup>[10-13]</sup>。相较于经典的影像学等观测方式,生物标志物非侵入性取样,具有方便、易于重复、成本低廉等特点<sup>[14]</sup>。在癌症治疗中,生物标志物可以快速诊断、监测进程和评估预后等<sup>[15]</sup>。随着对神经胶质瘤发病机制的深入研究,WHO在2016年的CNS肿瘤分类中首次引入了分子特征。与其他类型的肿瘤相似,神经胶质瘤的生物标志物在其诊断、预后等方面发挥了重要作用,例如在诊断方面,*IDH1/2* 基因突变<sup>[16-17]</sup>、*BRAF* 基因突变与融合、端

粒酶活性等标志物拓宽了神经胶质瘤的诊断方法,并且部分已作为辅助诊断手段应用于临床实践<sup>[18]</sup>;在预后方面,1p/19q 共缺失、*MGMT* 基因启动子甲基化等标志物在神经胶质瘤患者的预后评估中展现了良好的效果和应用前景,并能够有效地避免影像学分析中可能出现的假性进展问题<sup>[19-20]</sup>。此外,*TP53* 突变、*TERT* 启动子突变、*ATRX* 突变、*EGFR* 扩增等生物标志物同样在脑胶质瘤诊疗中起到重要作用,临床应用中通常利用多指标的综合检测综合判断患者的脑胶质瘤级别与类型,以便更加精准地对患者进行诊断和治疗。生物标志物还可以作为药物治疗靶点,例如 *MET* 可作为治疗靶点(*MET* 抑制剂)对脑胶质瘤患者进行靶向治疗<sup>[21-22]</sup>。2024 年,国家药品监督管理局正式批准由我国自主研发的小分子靶向药物伯瑞替尼用于治疗脑胶质瘤相关适应证。伯瑞替尼适用于既往治疗失败、具有 *PTPRZ1-MET* 融合基因的 *IDH* 突变型星形胶质细胞瘤,或有低级别病史的胶质母细胞瘤成人患者,可以改善患者生存期<sup>[23]</sup>。

2. 常规肿瘤标志物在脑胶质瘤诊疗中的局限性: 现有的脑胶质瘤临床标志物检测技术在脑胶质瘤诊疗中起到十分关键的作用,在指导医生精准分型、指导治疗、预后预测、监测和复发监测、新药研发等方面都起到重要作用。但目前脑胶质瘤临床标志物检测几乎全部依靠基因组学检测技术,只能关注在基因特定的分子层面,而肿瘤的发生和发展涉及多个层面的相互作用,因此单独的基因组学检测可能无法全面揭示肿瘤的复杂性。(1)单独的基因组学没有蛋白组学和代谢组学,并不能完全反映出表达水平和下游效应;(2)部分基因组学检测的样本局限于术后样本,不能早筛早诊,更无法连续监测;(3)由于基因检测技术限制,标准样本获取难;(4)肿瘤的异质性且基因治疗的有效药物缺失等。以上局限使得当前的基因组学检测手段在脑胶质瘤诊疗中存在限制与不足,同样也体现了单一组学技术在临床应用中的不足。多组学技术的综合应用,包括但不限于基因组学、转录组学、表观遗传学、蛋白质组学、代谢组学和影像组学等,可以为理解和治疗脑胶质瘤提供前所未有的深度和广度<sup>[7-9]</sup>。

### 二、临床多组学检测技术简介及其应用

1. 临床多组学检测技术简介: 多组学技术以中心法则的脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)复制、转录、蛋白质生物合成为基础。疾病是基因

与环境相互作用的结果,其中会经历一系列生理生化过程的变化。基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学实验技术的研发和改进可以对多个生物学层面的数据进行综合分析,以获得对疾病机制更深入的了解,从而支持更精确的诊断和治疗决策。

2. 基因组学简介及其在肿瘤中的应用: 基因组学是研究生物体所有遗传信息的一门学科,其关注的是基因组的结构、功能、进化、定位以及编辑等方面,特别是这些因素如何影响生物体的性状和行为。基因组学的发展与测序技术的进步密切相关,能够使科学家对整个基因组进行测序、分析和比较<sup>[24-27]</sup>。基因检测技术可用于医学诊断,识别遗传性疾病、癌症基因变异、病原体感染等;还可以用于个性化医疗,指导患者药物选择,预测用药后药物反应和不良反应等<sup>[28-32]</sup>,如天津临床多组学重点实验室的基因组学平台可以为基因组学检测患者提供二代测序(next-generation sequencing, NGS)指导下的靶向治疗、免疫治疗、化疗疗效及遗传风险评估等<sup>[33-38]</sup>。

3. 转录组学简介及其在肿瘤中的应用: 转录组学聚焦特定细胞群体中全部 RNA 的表达状态,为解析环境因素或致病因子诱导的分子动态提供全局视角。其检测对象除蛋白编码 RNA(mRNA)外,还包括长链非编码 RNA 以及多类小 RNA(microRNA、siRNA、小核 RNA、piwi- 互作 RNA、增强子 RNA 等)与环状 RNA。除 mRNA 之外的多种非编码 RNA 已被证实与代谢性疾病和肿瘤发生相关,环状 RNA 亦与心血管、神经系统疾病及多类痛症有关<sup>[39-45]</sup>。RNA 测序(RNA-seq)是应用最广的技术路线,可在少量起始样本中实现对转录本的定性与定量分析。转录组学的发展,显著提升了临床医师对复杂肿瘤生物学过程的解析能力,并可与其他组学协同用于机制推断与临床分层。

4. 蛋白质组学简介及其在肿瘤中的应用: 蛋白质组学是一门研究蛋白质组的科学,蛋白质组指的是在一个特定时刻,由一个细胞、组织或生物体所表达的全部蛋白质的集合。蛋白质是生命活动的主要执行者,它负责催化生化反应、信号传导、结构支撑、免疫防御等功能。蛋白质组学致力于在大规模水平上研究蛋白质的表达、结构、功能、相互作用及其翻译后修饰,以获取关于细胞代谢、疾病发生、药物作用机制等过程的全面认识<sup>[46]</sup>。蛋白质组学能够最大限度地识别和量化细胞或组织中的所有蛋白

质<sup>[47]</sup>。质谱法被视为精准蛋白质检测和发现的金标准。天津临床多组学重点实验室基于蛋白冠技术,自主研发了几十种纳米磁珠,可以实现对微量体液样本中蛋白质的提取纯化,能够实现单个体液样本检出高达 8 000+ 的蛋白量,突破了液体活检技术瓶颈,可广泛应用于癌症、心脑血管疾病、药物靶点发现等多方向的临床医学研究与探索,实现早筛早诊、病程监测等蛋白标志物的发现<sup>[48]</sup>。

5. 代谢组学简介及其在肿瘤中的应用: 代谢组学关注体内小分子代谢物的组成、丰度与动态变化,典型分子包括氨基酸、脂肪酸、糖类、维生素、激素及多种次级代谢物,分子量通常  $< 1\,500\text{ Da}$ <sup>[49]</sup>。其目标是在特定生理/病理状态下系统解析代谢网络与通路活性,进而揭示代谢重编程与疾病表型之间的关联。由于代谢物化学性质多样且丰度跨度大,高通量检测面临分离、定量与定标上的挑战。以核磁共振波谱(nuclear magnetic resonance, NMR)为代表的平台具备定量稳定、重复性佳的特点,已在临床研究中用于肿瘤患者的血脂与营养管理评估等场景,例如区域内的 NMR 代谢组学平台正探索将代谢谱用于干预评估与营养指导<sup>[50-53]</sup>。

6. 前沿组学技术在肿瘤应用中的展望: 前沿组学技术是具备更高分辨率或更多维度特性的新技术,正快速影响肿瘤研究。空间组学可在保留组织结构信息的前提下,解析样本中基因与蛋白的空间分布异质性<sup>[54]</sup>,复合肿瘤异质性研究的需求;单细胞测序可用于探索肿瘤内部不同细胞亚群乃至单个细胞的核酸或蛋白特征,避免“群体平均”掩盖关键信号<sup>[55]</sup>,以最大限度展现肿瘤的细胞组成;时空代谢组学可追踪代谢物时空动态变化,帮助阐明微环境中的能量代谢的改变及重编程过程<sup>[56]</sup>;表观基因组学,如 DNA 甲基化与组蛋白修饰等研究,可以提供非遗传层面的调控视角<sup>[57]</sup>;修饰蛋白组学包括磷酸化、乙酰化、泛素化等翻译后修饰的动态,不同修饰的交叉分析能够直指驱动通路并指导挖掘潜在药物靶点<sup>[58]</sup>。这些前沿组学技术虽已展现出巨大潜力,但流程标准化仍须不断完善,包括样本处理、数据采集与分析方法等步骤尚需进一步优化,离大规模临床转化仍有距离。新技术的临床应用推广,需在分辨率、通量成本与可重复性之间取得平衡,并通过跨学科协作优先完善统一标准与验证体系的建立。

三、临床多组学检测技术在脑胶质瘤精准诊疗中的应用和局限

多组学整合(基因组、转录组、蛋白组、代谢组等)为更全面的疾病理解与临床决策提供支撑,自WHO 2016版CNS肿瘤分类将分子要素纳入整合诊断以来,组学信息已成为诊断、预后与治疗选择的重要组成部分。基因组学已被用于验证肿瘤是否为*IDH*和*H3*野生型,或是否具有其他遗传特征,如*TERT*启动子突变、*EGFR*基因扩增或+7/-10染色体拷贝数改变<sup>[59]</sup>。表观基因组学专注于DNA及其相关蛋白质的可逆修饰,例如DNA或组蛋白甲基化和乙酰化,在癌症研究中的重要性日益凸显。研究表明,表观遗传修饰在脑胶质瘤的发病机制中发挥重要作用<sup>[60]</sup>。由于*MGMT*启动子甲基化的预测价值以及基于DNA甲基化的中枢神经系统肿瘤分类体系的建立<sup>[61]</sup>,DNA甲基化阵列常被推荐为脑胶质瘤的标准诊断工具。

转录组学和蛋白质组学两大功能组学,充分揭示了脑胶质瘤的生物学特征,包括肿瘤细胞群体异质性、功能状态、进化模式和其他各种特征<sup>[61-62]</sup>。Patel等<sup>[63]</sup>利用基于scRNA-seq的单细胞转录组学来研究脑胶质瘤细胞,揭示了脑胶质瘤细胞中4种不同的转录特征,包括了大量与细胞周期、缺氧、补体/免疫反应和少突胶质细胞功能相关的基因,是一项具有里程碑意义的研究。基于细胞与TCGA亚型比对的结果,研究表明每个肿瘤都由跨越多种亚型的细胞混合组成,凸显了脑胶质瘤的瘤内异质性的特性,同时预后结果也揭示了瘤内异质性程度与生存率呈负相关。该研究同时发现单个肿瘤细胞会表现出2种亚型,提示了脑胶质瘤内的细胞可塑性。Bhat等<sup>[64]</sup>的前期研究表明细胞在NF- $\kappa$ B激活后可以从前神经转录亚型转变为间充质转录亚型,得出了相近的结论。基于scRNA-seq的大量数据表明,恶性胶质母细胞瘤细胞有4种类似神经发育阶段的细胞状态:星形胶质细胞样(AC-like)、间充质样(MES-like)、少突胶质细胞祖细胞样(OPC-like)和神经祖细胞样(NPC-like)细胞。虽然从命名上看,这些细胞状态下的恶性胶质母细胞瘤细胞实际上与它们的同名细胞并不相似,但它们激活的小基因程序通常是它们各自命名的正常脑细胞所特有的。值得注意的是,单个肿瘤含有存在于不同细胞状态的细胞混合物,这再次体现了脑胶质瘤显著的瘤内异质性<sup>[65]</sup>。

近几年,胶质母细胞瘤内的空间和时间异质性

的研究日益增多。基于scRNA-seq的转录组学数据的高空间分辨率,不但揭示了肿瘤边缘和肿瘤核心之间的分子和细胞差异<sup>[66]</sup>,而且发现肿瘤边缘的细胞通过接收肿瘤核心细胞的旁分泌信号来促进恶性肿瘤进一步发展<sup>[67]</sup>。另一方面,虽然浸润肿瘤周围组织的胶质母细胞瘤的肿瘤细胞具有异质性,但仍具有共同的基因特征,表明这些细胞存在共同的浸润机制<sup>[68]</sup>。此外,空间蛋白质组学、代谢组学、转录组学的多组学研究,揭示了5种独立于细胞周期状态的转录程序,分别为放射状胶质细胞、反应性免疫、神经发育、空间OPC和反应性缺氧。

特别需要注意的是,不同组学方法的成熟度不均衡,使得多组学检测技术在临床应用中存在局限性<sup>[69]</sup>。基因组学最接近常规诊断,其次是代谢组学,蛋白质组学发展仍然落后。此外,不同的组学技术都有着特定的样本准备和处理需求,且实现这些流程的协调一致并非易事,目前主要的挑战包括:样本获取与保存(高质量样本的获取)、标准化工作流程(缺乏统一认可“金标准”)、数据整合与分析(标准化分析)、数据解释与临床转化<sup>[70]</sup>。为克服这些障碍,科研与临床团队需协同推进更高效、可复用的样本收集与数据分析流程,并充分验证多组学在临床应用,如分层用药、疗效监测与复发预测中的价值。随着技术与标准的成熟,多组学有望成为脑胶质瘤临床决策的常规组成部分,为患者提供更精准的个体化医疗。

四、临床多组学样本检测收样标准及运输要求

多组学研究(基因组学、蛋白组学、代谢组学等)均依赖高质量样本和标准化流程来支撑数据可靠性。目前,不同组学、不同样本的采集、处理和运输均需针对性优化(表1),样本的质量直接决定下游组学的深度。对于新鲜组织样本而言,全基因组测序需 $\geq 200$  mg组织<sup>[71]</sup>,因此穿刺样本常难达标;代谢组学要求样本在离体120 s内完成液氮速冻<sup>[73]</sup>,且避免反复冻融,以防代谢物降解,如短半衰期代谢物12-HETE会快速衰减超60%。福尔马林固定石蜡包埋(formalin fixed paraffin embedded, FFPE)样本相对稳定,是临床病理诊断的常规材料,为回顾性研究提供了宝贵资源。FFPE样本收集需满足如下条件<sup>[72]</sup>:切片厚5~10  $\mu$ m、组织面积 $\geq 1$  cm<sup>2</sup>、肿瘤细胞占比 $\geq 60\%$ 。同时不能忽视,福尔马林固定过程易致核酸交联及蛋白修饰,需优先评估核酸完整性。对于体液样本而言,血液样本需注意抗凝

表 1 多组学检测样本量要求

样本类型	全基因组 测序	蛋白组- 质谱	非靶向代 谢-质谱	靶向代 谢-NMR	备注
组织	200 mg <sup>[71]</sup>	50 mg <sup>[72]</sup>	200 mg <sup>[73]</sup>	-	液氮速冻, -80℃ 保存, 避免反复冻融, 干冰寄送
细胞	≥ 5 × 10 <sup>7</sup> 个	50 μl/10 <sup>7</sup> 个 <sup>[72]</sup>	≥ 107 个 <sup>[74]</sup>	-	液氮速冻, -80℃ 保存, 避免反复冻融, 干冰寄送
FFPE	5 片 <sup>[71]</sup>	5 片 <sup>[72]</sup>	-	-	厚度在 5 ~ 10 μm, 含组织面积 > 1 cm <sup>2</sup> 的切片 5 张, 恶性肿瘤细胞至少超过 60%, 常温或者冰袋寄送
全血	1 ml <sup>[23]</sup>	200 μl <sup>[75]</sup>	-	-	使用 EDTA* 抗凝管(紫头) 采集血液样本, 上下颠倒混匀 8 ~ 10 次, -80℃ 冰箱保存, 干冰寄送
血浆	-	100 μl <sup>[48, 76]</sup>	200 μl <sup>[77]</sup>	400 μl <sup>[78]</sup>	使用 EDTA* 抗凝管(紫头) 采集血液样本, 于 2 h 内进行血浆分离, 1 300 g、4℃ 离心 10 min, 取上层, -80℃ 冰箱冻存, 干冰寄送
血清	-	100 μl <sup>[77]</sup>	200 μl <sup>[77]</sup>	400 μl <sup>[51, 78]</sup>	血液收集在含抗凝剂的离心管或真空采血管(红色头盖)中, 37℃ (或室温) 静置 1 h 进行凝固、分层。然后 1 300 g 离心 10 min, 取上清, -80℃ 冰箱冻存, 干冰寄送
脑脊液	-	500 μl <sup>[74]</sup>	200 μl <sup>[74]</sup>	-	收集脑脊液并立即置于冰上, 避免血液污染。4℃、1 350 g 离心 15 min, 取上清, -80℃ 冻存, 干冰寄送
细胞上清液	-	1 ml <sup>[74]</sup>	5 ml <sup>[74]</sup>	-	4℃、1 000 g 离心 10 min 后取上清, -80℃ 冻存, 干冰寄送
尿液	-	2 ml <sup>[78]</sup>	500 μl <sup>[79]</sup>	2 ml <sup>[78]</sup>	晨起中段尿, 取 2 ml 转移到离心管中, -80℃ 冰箱保存, 干冰寄送

注: NMR 核磁共振波谱; FFPE 福尔马林固定石蜡包埋; EDTA 乙二胺四乙酸; - 无数据

剂的选择, 并及时分离血浆、血清, 防止基因组 DNA 污染; 尿液需收集晨尿中段, 以降低个体差异, 稳定代谢谱; 脑脊液需先离心去细胞碎片再速冻。细胞样本的收集需达到一定密度(通常 ≥ 5 × 10<sup>7</sup> 个细胞)<sup>[74]</sup> 以满足不同组学实验需求, 且收集后需立即速冻, 阻断蛋白水解及代谢流扰动。多数样本运输时, 需 -78℃ 干冰环境以避免样本的降解, 个别特殊样本如 FFPE 切片、尿液可常温、冰袋运输, 但仍需考虑具体使用的组学技术; 样本解冻过程则应避免反复冻融, 以减少生物分子碎裂及降解风险。总之, 确保样本的稳定性是多组学数据可重复性的基础, 需充分结合组学平台特性定制相关操作规程。

五、总结与展望

综上所述, 多组学提供了明显的优点, 对于转化癌症研究至关重要。多组学生物标志物可能达到远超以往单基因标记的特异性, 从而引领肿瘤精准诊疗领域未来的研究方向。其最终目标是实现更早的癌症诊断, 更好地对患者进行分层以及实施更有效的个性化治疗策略。然而, 目前各组学技术的成熟角度以及收样、检测、数据处理的标准化角度都存在不足。多组学技术在临床转化的应用将是一个缓慢发展的过程, 需要各个领域的专家付出更多的努力推动技术的发展、行业的标准化, 进而推动多组学在肿瘤精准诊疗中的应用, 使更多患者获益。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思设计、论文撰写为赵娜, 论文修订为崔晓腾, 论文审阅与指导为康春生、李捷、郭洪波

参 考 文 献

[1] Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(7): 896-913. DOI: 10.1093/neuonc/nou087.

[2] Davis ME. Epidemiology and overview of gliomas[J]. Semin Oncol Nurs, 2018, 34(5): 420-429. DOI: 10.1016/j.soncn.2018.10.001.

[3] Wen PY, Packer RJ. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: clinical implications[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1215-1217. DOI: 10.1093/neuonc/noab120.

[4] Stratton MR. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise[J]. Science, 2011, 331(6024): 1553-1558. DOI: 10.1126/science.1204040.

[5] Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(6): 353-365. DOI: 10.1038/s41571-018-0002-6.

[6] Panis C, Pizzatti L, Souza GF, et al. Clinical proteomics in cancer: where we are[J]. Cancer Lett, 2016, 382(2): 231-239. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.08.014.

[7] Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, et al. The need for multi-omics biomarker signatures in precision medicine[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4781. DOI: 10.3390/ijms20194781.

[8] Chakraborty S, Hosen MI, Ahmed M, et al. Onco-Multi-OMICS approach: a new frontier in cancer research[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 9836256. DOI: 10.1155/2018/9836256.

[9] Menyhárt O, Györfy B. Multi-omics approaches in cancer research with applications in tumor subtyping, prognosis, and diagnosis[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 949-960. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.01.009.

[10] Chen R, Smith-Cohn M, Cohen AL, et al. Glioma subclassifications and their clinical significance[J]. Neurotherapeutics, 2017, 14(2): 284-297. DOI: 10.1007/s13311-017-0519-x.

[11] Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. Response to "the epidemiology of glioma in adults: a 'state of the science' review"[J]. Neuro Oncol, 2015, 17(4): 624-626. DOI: 10.1093/neuonc/nov022.

- [ 12 ] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system; a summary[ J ]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- [ 13 ] Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: an overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors[ J ]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 62: 29-39. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.06.001.
- [ 14 ] Wu L, Qu X. Cancer biomarker detection: recent achievements and challenges[ J ]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(10): 2963-2997. DOI: 10.1039/c4cs00370e.
- [ 15 ] Coughlan D, Gianferante M, Lynch CF, et al. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: evidence from a population-based study in the United States[ J ]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 34(5): 320-330. DOI: 10.1080/08880018.2017.1373315.
- [ 16 ] Wei WE, Mao NQ, Ning SF, et al. An analysis of EGFR mutations among 1506 cases of non-small cell lung cancer patients in Guangxi, China[ J ]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168795. DOI: 10.1371/journal.pone.0168795.
- [ 17 ] Wang Z, Bao Z, Yan W, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation-specific microRNA signature predicts favorable prognosis in glioblastoma patients with IDH1 wild type[ J ]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32: 59. DOI: 10.1186/1756-9966-32-59.
- [ 18 ] Huang DS, Wang Z, He XJ, et al. Recurrent TERT promoter mutations identified in a large-scale study of multiple tumour types are associated with increased TERT expression and telomerase activation[ J ]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(8): 969-976. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.010.
- [ 19 ] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma[ J ]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 997-1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331.
- [ 20 ] Hegi ME, Diserens AC, Godard S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide[ J ]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(6): 1871-1874. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0384.
- [ 21 ] Moon YW, Weil RJ, Pack SD, et al. Missense mutation of the MET gene detected in human glioma[ J ]. *Mod Pathol*, 2000, 13(9): 973-977. DOI: 10.1038/modpathol.3880177.
- [ 22 ] Cheng F, Guo D. MET in glioma: signaling pathways and targeted therapies[ J ]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 270. DOI: 10.1186/s13046-019-1269-x.
- [ 23 ] 赵虹, 蒋江涛, 郑秋生. 甘草查耳酮 A 药理作用研究进展[ J ]. *中国中药杂志*, 2013, 38(22): 3814-3818. DOI: 10.4268/cjcmm20132204.  
Zhao H, Jiang JT, Zheng QS. Advance in studies on pharmacological effects of licochalcone A[ J ]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2013, 38(22): 3814-3818.
- [ 24 ] Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome[ J ]. *Nature*, 2001, 409(6822): 860-921. DOI: 10.1038/35057062.
- [ 25 ] Ng SB, Turner EH, Robertson PD, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes[ J ]. *Nature*, 2009, 461(7261): 272-276. DOI: 10.1038/nature08250.
- [ 26 ] Marquart J, Chen EY, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-driven oncology[ J ]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(8): 1093-1098. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1660.
- [ 27 ] Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing[ J ]. *Nature*, 2008, 452(7189): 872-876. DOI: 10.1038/nature06884.
- [ 28 ] Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms[ J ]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(5): 295-304. DOI: 10.1038/nrg2540.
- [ 29 ] Yousefi PD, Suderman M, Langdon R, et al. DNA methylation-based predictors of health: applications and statistical considerations[ J ]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(6): 369-383. DOI: 10.1038/s41576-022-00465-w.
- [ 30 ] Apicella C, Ruano C, Méhats C, et al. The role of epigenetics in placental development and the etiology of preeclampsia[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2837. DOI: 10.3390/ijms20112837.
- [ 31 ] Lim U, Song MA. Dietary and lifestyle factors of DNA methylation[ J ]. *Methods Mol Biol*, 2012, 863: 359-376. DOI: 10.1007/978-1-61779-612-8\_23.
- [ 32 ] Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing[ J ]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(6): 371-384. DOI: 10.1038/s41576-018-0004-3.
- [ 33 ] Huang K, Yang C, Wang QX, et al. The CRISPR/Cas9 system targeting EGFR exon 17 abrogates NF- $\kappa$ B activation via epigenetic modulation of UBXN1 in EGFRwt/vIII glioma cells[ J ]. *Cancer Lett*, 2017, 388: 269-280. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.12.011.
- [ 34 ] Xiao M, Cui X, Xu C, et al. Deep-targeted gene sequencing reveals ARID1A mutation as an important driver of glioblastoma[ J ]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(4): e14698. DOI: 10.1111/cns.14698.
- [ 35 ] Yang C, Tan Y, Li S, et al. Genomic landscapes by multiregion sequencing combined with circulation tumor DNA detection contribute to molecular diagnosis in glioblastomas[ J ]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(23): 11224-11243. DOI: 10.18632/aging.102526.
- [ 36 ] Lehmann-Che J, Poirot B, Boyer JC, et al. Cancer genomics guide clinical practice in personalized medicine[ J ]. *Thérapie*, 2017, 72(4): 439-451. DOI: 10.1016/j.therap.2016.09.015.
- [ 37 ] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[ J ]. *Science*, 2015, 348(6230): 124-128. DOI: 10.1126/science.aaa1348.
- [ 38 ] Tsai EA, Shakbatyan R, Evans J, et al. Bioinformatics workflow for clinical whole genome sequencing at partners healthcare personalized medicine[ J ]. *J Pers Med*, 2016, 6(1): 12. DOI: 10.3390/jpm6010012.
- [ 39 ] Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics[ J ]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(1): 57-63. DOI: 10.1038/nrg2484.
- [ 40 ] Byron SA, Van Keuren-Jensen KR, Engelthaler DM, et al. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: opportunities and challenges[ J ]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(5): 257-271. DOI: 10.1038/nrg.2016.10.
- [ 41 ] Stark R, Grzelak M, Hadfield J. RNA sequencing: the teenage years[ J ]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 631-656. DOI: 10.1038/s41576-019-0150-2.

- [ 42 ] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer[ J ]. *N Engl J Med*, 2015, 373(21): 2005-2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1510764.
- [ 43 ] Dear R, Wagstyl K, Seidlitz J, et al. Cortical gene expression architecture links healthy neurodevelopment to the imaging, transcriptomics and genetics of autism and schizophrenia[ J ]. *Nat Neurosci*, 2024, 27(6): 1075-1086. DOI: 10.1038/s41593-024-01624-4.
- [ 44 ] Crist AM, Hinkle KM, Wang X, et al. Transcriptomic analysis to identify genes associated with selective hippocampal vulnerability in Alzheimer's disease[ J ]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2311. DOI: 10.1038/s41467-021-22399-3.
- [ 45 ] Gusev EI. Clinical characteristics of acute disorder of the cerebral circulation[ J ]. *Med Sestra*, 1988, 47(3): 27-31.
- [ 46 ] Sallam RM. Proteomics in cancer biomarkers discovery: challenges and applications[ J ]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 321370. DOI: 10.1155/2015/321370.
- [ 47 ] Suhre K, McCarthy MI, Schwenk JM. Genetics meets proteomics: perspectives for large population-based studies[ J ]. *Nat Rev Genet*, 2021, 22(1): 19-37. DOI: 10.1038/s41576-020-0268-2.
- [ 48 ] Ma C, Li Y, Li J, et al. Comprehensive and deep profiling of the plasma proteome with protein corona on zeolite NaY[ J ]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(5): 503-513. DOI: 10.1016/j.jpha.2023.04.002.
- [ 49 ] Pit   H, Morais-Almeida M, Rocha SM. Metabolomics in asthma: where do we stand[ J ]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(1): 94-103. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000437.
- [ 50 ] Pandey R, Caflisch L, Lodi A, et al. Metabolomic signature of brain cancer[ J ]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(11): 2355-2371. DOI: 10.1002/mc.22694.
- [ 51 ] Tian Z, Rao Q, He Z, et al. Effect of (1) H-NMR serum lipoproteins on immunotherapy response in advanced triple-negative breast cancer patients[ J ]. *Cancer Sci*, 2023, 114(10): 3924-3934. DOI: 10.1111/cas.15937.
- [ 52 ] Qiu Y, Xu Z, Xie Q, et al. Association of plasma lipid metabolism profiles with overall survival for patients with gastric cancer undergoing gastrectomy based on 1H-NMR spectroscopy[ J ]. *Nutr Metab (Lond)*, 2023, 20(1): 7. DOI: 10.1186/s12986-023-00728-1.
- [ 53 ] Zhou Z, Tang T, Li N, et al. VLDL and LDL subfractions enhance the risk stratification of individuals who underwent Epstein-Barr virus-based screening for nasopharyngeal carcinoma; a multicenter cohort study[ J ]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(22): e2308765. DOI: 10.1002/advs.202308765.
- [ 54 ] Tanevski J, Vuillard L, Ibarra-Arellano MA, et al. Learning tissue representation by identification of persistent local patterns in spatial omics data[ J ]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4071. DOI: 10.1038/s41467-025-59448-0.
- [ 55 ] Chen S, Jiang W, Du Y, et al. Single-cell analysis technologies for cancer research: from tumor-specific single cell discovery to cancer therapy[ J ]. *Front Genet*, 2023, 14: 1276959. DOI: 10.3389/fgene.2023.1276959.
- [ 56 ] Dey P, Kimmelman AC, DePinho RA. Metabolic codependencies in the tumor microenvironment[ J ]. *Cancer Discovery*, 2021, 11(5): 1067-1081. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1211.
- [ 57 ] Vinel C, Boot J, Jin W, et al. Mapping chromatin remodelling in glioblastoma identifies epigenetic regulation of key molecular pathways and novel druggable targets[ J ]. *BMC Biol*, 2025, 23(1): 22-26. DOI: 10.1186/s12915-025-02127-9.
- [ 58 ] Archer TC, Ehrenberger T, Mundt F, et al. Proteomics, post-translational modifications, and integrative analyses reveal molecular heterogeneity within medulloblastoma subgroups[ J ]. *Cancer Cell*, 2018, 34(3): 396-410.e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.08.004.
- [ 59 ] Wang Q, Peng WX, Wang L, et al. Toward multiomics-based next-generation diagnostics for precision medicine[ J ]. *Per Med*, 2019, 16(2): 157-170. DOI: 10.2217/pme-2018-0085.
- [ 60 ] Uddin MS, Al Mamun A, Alghamdi BS, et al. Epigenetics of glioblastoma multiforme: From molecular mechanisms to therapeutic approaches[ C ]//*Seminars in cancer biology*. Academic Press, 2022, 83: 100-120. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.12.015.
- [ 61 ] Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours[ J ]. *Nature*, 2018, 555(7697): 469-474. DOI: 10.1038/nature26000.
- [ 62 ] Vandereyken K, Sifrim A, Thienpont B, et al. Methods and applications for single-cell and spatial multi-omics[ J ]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(8): 494-515. DOI: 10.1038/s41576-023-00580-2.
- [ 63 ] Patel AP, Tirosh I, Trombetta JJ, et al. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma[ J ]. *Science*, 2014, 344(6190): 1396-1401. DOI: 10.1126/science.1254257.
- [ 64 ] Bhat KPL, Balasubramaniyan V, Vaillant B, et al. Mesenchymal differentiation mediated by NF-  B promotes radiation resistance in glioblastoma[ J ]. *Cancer Cell*, 2013, 24(3): 331-346. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.08.001.
- [ 65 ] Neftel C, Laffy J, Filbin MG, et al. An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma[ J ]. *Cell*, 2019, 178(4): 835-849.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2019.06.024.
- [ 66 ] Gill BJ, Pisapia DJ, Malone HR, et al. MRI-localized biopsies reveal subtype-specific differences in molecular and cellular composition at the margins of glioblastoma[ J ]. *Proc Natl Acad Sci*, 2014, 111(34): 12550-12555. DOI: 10.1073/pnas.1405839111.
- [ 67 ] Bastola S, Pavlyukov MS, Yamashita D, et al. Glioma-initiating cells at tumor edge gain signals from tumor core cells to promote their malignancy[ J ]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4660. DOI: 10.1038/s41467-020-18189-y.
- [ 68 ] Ren Y, Huang Z, Zhou L, et al. Spatial transcriptomics reveals niche-specific enrichment and vulnerabilities of radial glial stem-like cells in malignant gliomas[ J ]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1028. DOI: 10.1038/s41467-023-36707-6.
- [ 69 ] Tebani A, Afonso C, Marret S, et al. Omics-based strategies in precision medicine: toward a paradigm shift in inborn errors of metabolism investigations[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1555. DOI: 10.3390/ijms17091555.
- [ 70 ] Misra BB, Langefeld C, Olivier M, et al. Integrated omics: tools, advances, and future approaches[ J ]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 62(1): R21-R45. DOI: 10.1530/JME-18-0055.
- [ 71 ] Mendez P, Fang LT, Jablons DM, et al. Systematic comparison of two whole-genome amplification methods for targeted next-generation sequencing using frozen and FFPE normal and cancer

tissues[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4055. DOI: 10.1038/s41598-017-04419-9.

[ 72 ] Duong VA, Lee H. Bottom-up proteomics: advancements in sample preparation[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5350. DOI: 10.3390/ijms24065350.

[ 73 ] Want EJ, Masson P, Michopoulos F, et al. Global metabolic profiling of animal and human tissues via UPLC-MS[J]. Nat Protoc, 2013, 8(1): 17-32. DOI: 10.1038/nprot.2012.135.

[ 74 ] Yuan M, Breitkopf SB, Yang X, et al. A positive/negative ion-switching, targeted mass spectrometry-based metabolomics platform for bodily fluids, cells, and fresh and fixed tissue[J]. Nat Protoc, 2012, 7(5): 872-881. DOI: 10.1038/nprot.2012.024.

[ 75 ] Molloy MP, Hill CO, Rourke MB, et al. Proteomic analysis of whole blood using volumetric absorptive microsampling for precision medicine biomarker studies[J]. J Proteome Res, 2022, 21(4): 1196-1203. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00971.

[ 76 ] Liang H, Wang R, Cheng R, et al. LcProt: Proteomics-based identification of plasma biomarkers for lung cancer multievent, a multicentre study[J]. Clin Transl Med, 2025, 15(1): e70160. DOI: 10.1002/ctm2.70160.

[ 77 ] Yin P, Peter A, Franken H, et al. Preanalytical aspects and sample quality assessment in metabolomics studies of human blood[J]. Clin Chem, 2013, 59(5): 833-845. DOI: 10.1373/clinchem.2012.199257.

[ 78 ] Ghini V, Quaglio D, Luchinat C, et al. NMR for sample quality assessment in metabolomics [J]. N Biotechnol, 2019, 52: 25-34. DOI: 10.1016/j.nbt.2019.04.004.

[ 79 ] Fernández-Peralbo MA, Luque De Castro MD. Preparation of urine samples prior to targeted or untargeted metabolomics mass-spectrometry analysis[J]. TrAC-Trend Anal Chem, 2012, 41: 75-85. DOI: 10.1016/j.trac.2012.08.011.

(收稿日期: 2024-12-13)

(本文编辑: 王影)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,已被公知公认的缩略语在正文中可以不加注释直接使用(表1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第1次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流脑);若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	CT	电子计算机体层扫描	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	BDNF	脑源性神经营养因子	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	WHO	世界卫生组织	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	PANSS	阳性与阴性症状量表	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	ICD-10	国际疾病分类第十版	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	CCMD	中国精神障碍分类与诊断标准	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册