



江南大学附属醫院
AFFILIATED HOSPITAL OF JIANGNAN UNIVERSITY

氨基酸—营养与康复之源

江南大学附属医院营养科

张烽

2024-2-27



目录

01



氨基酸代谢
与功能

02



肠道菌群在氨基酸
代谢中的作用

03



力克队列

04



关注特医食品中
的氨基酸比例

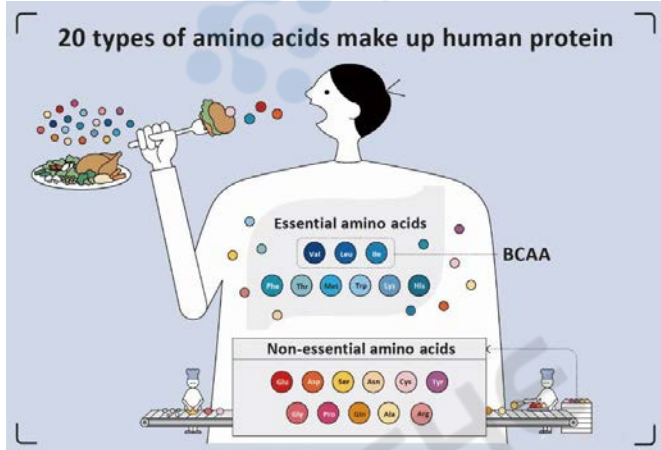
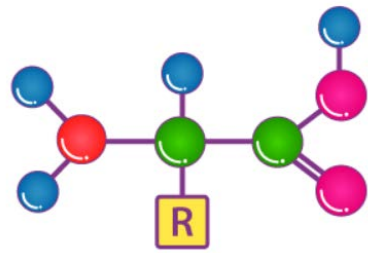
01

氨基酸代谢与功能



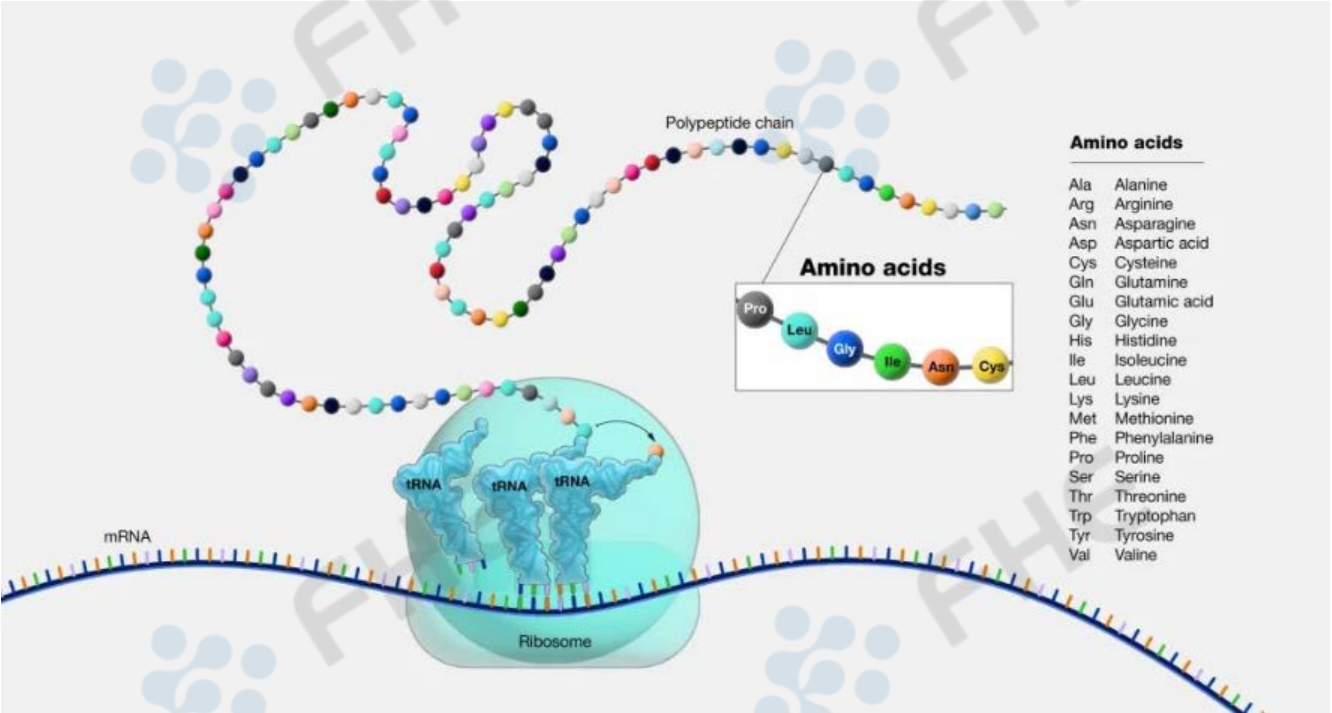
氨基酸的作用

AMINO ACID STRUCTURE



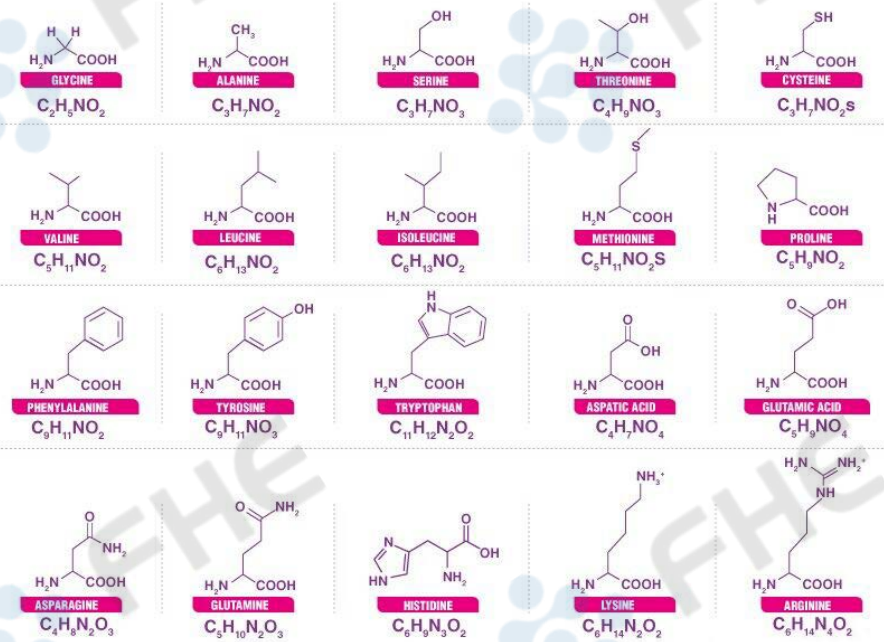
氨基酸(Amino Acid) 是蛋白质合成的基石。它们是正常细胞生长、分化和功能所必需的细胞结构元素和能量来源。

氨基酸参与生物合成、神经传递和其他生命过程。肽键连接氨基酸形成多肽链，多肽链经过翻译后修饰，有时与其他多肽链结合形成蛋白质。



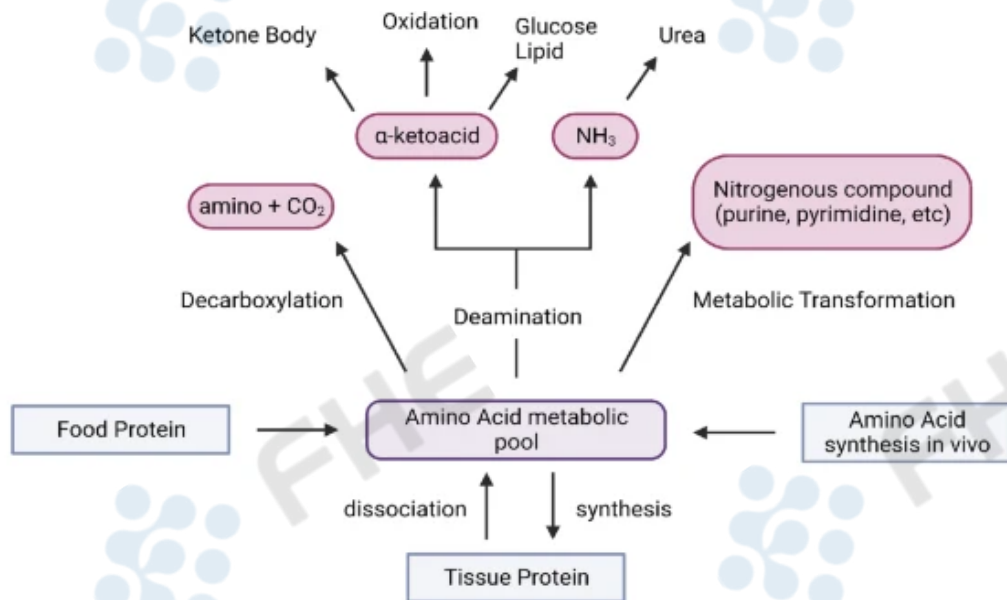
- Amino acids**
- Ala Alanine
 - Arg Arginine
 - Asn Asparagine
 - Asp Aspartic acid
 - Cys Cysteine
 - Gln Glutamine
 - Glu Glutamic acid
 - Gly Glycine
 - His Histidine
 - Ile Isoleucine
 - Leu Leucine
 - Lys Lysine
 - Met Methionine
 - Phe Phenylalanine
 - Pro Proline
 - Ser Serine
 - Thr Threonine
 - Trp Tryptophan
 - Tyr Tyrosine
 - Val Valine

STRUCTURE OF AMINO ACIDS





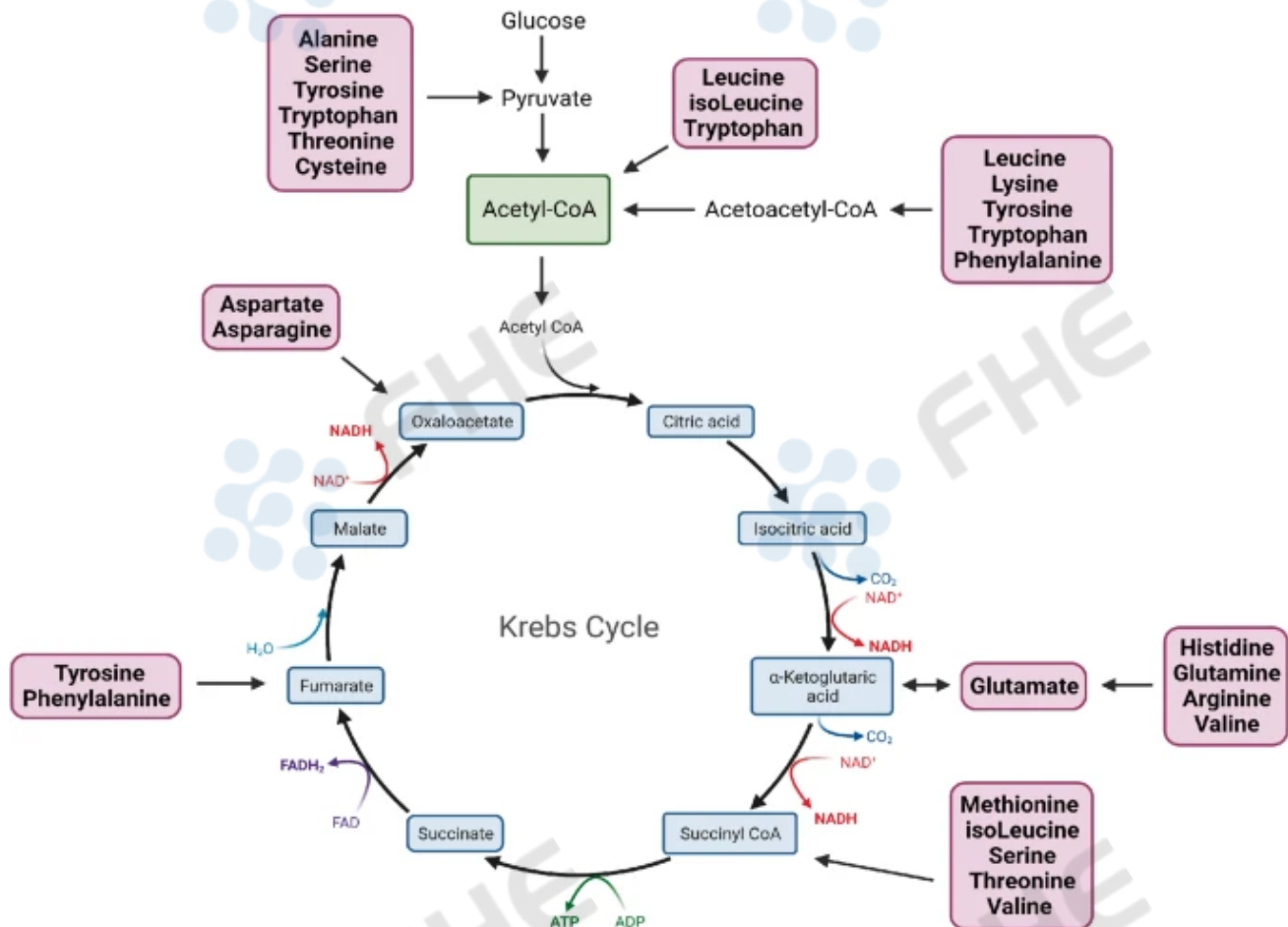
氨基酸的代谢途径



氨基酸在体内的代谢包括:

①水解生成的氨基酸会主要用来合成机体自身所特有的蛋白质、多肽及其他含氮物质。

②通过脱氨作用、转氨作用、联合脱氨或脱羧作用，分解成 α -酮酸、胺类及二氧化碳。其中的 α -酮酸可以转变成糖、脂类或再合成某些非必需氨基酸，也可以经过三羧酸循环氧化成二氧化碳和水，并排出





蛋氨酸代谢

饮食摄入

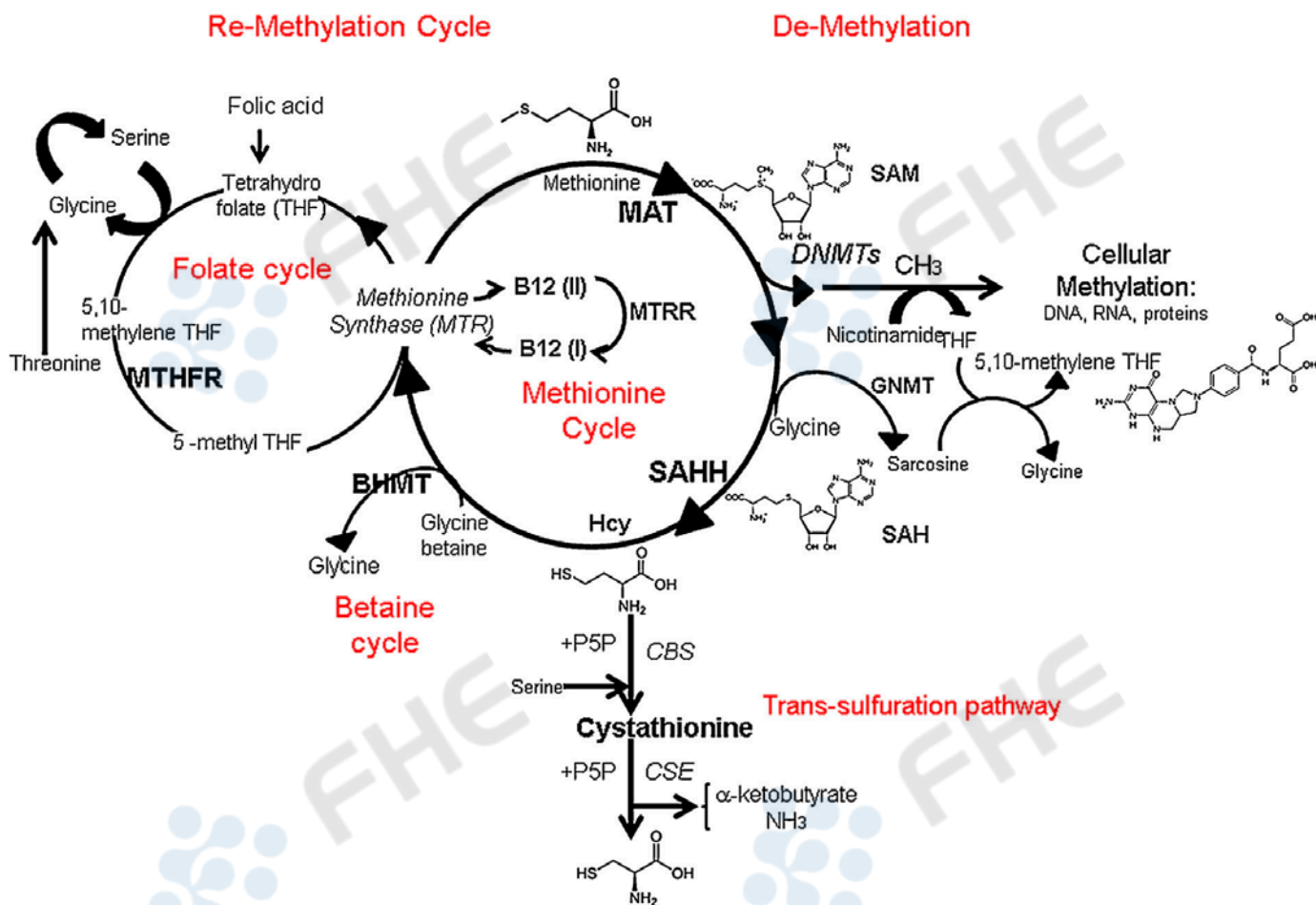
蛋氨酸

同型半胱氨酸

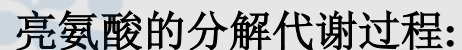
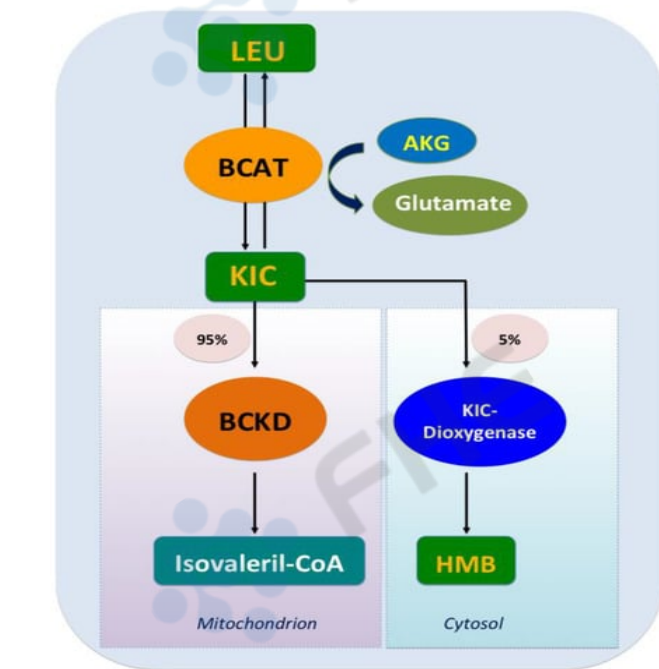
过多蛋氨酸摄入

高同型半胱氨酸血症

心血管疾病
认知功能障碍
骨质疏松相关骨折



- 蛋氨酸是组成人体的必需氨基酸之一。蛋氨酸循环可以再生蛋氨酸。
- 人体不能自行合成同型半胱氨酸。同型半胱氨酸只能由蛋氨酸衍生。



①亮氨酸被支链氨基酸转移酶（BCAT）催化生成 α -酮异己酸（KIC）；这种转氨作用是快速且双向的。

②随后， α -酮异己酸通过两种代谢途径，分别产生异戊酰辅酶A（占亮氨酸代谢的90-95%）或 β -羟基- β -甲基丁酸（HMB）（占亮氨酸代谢的5-10%）。

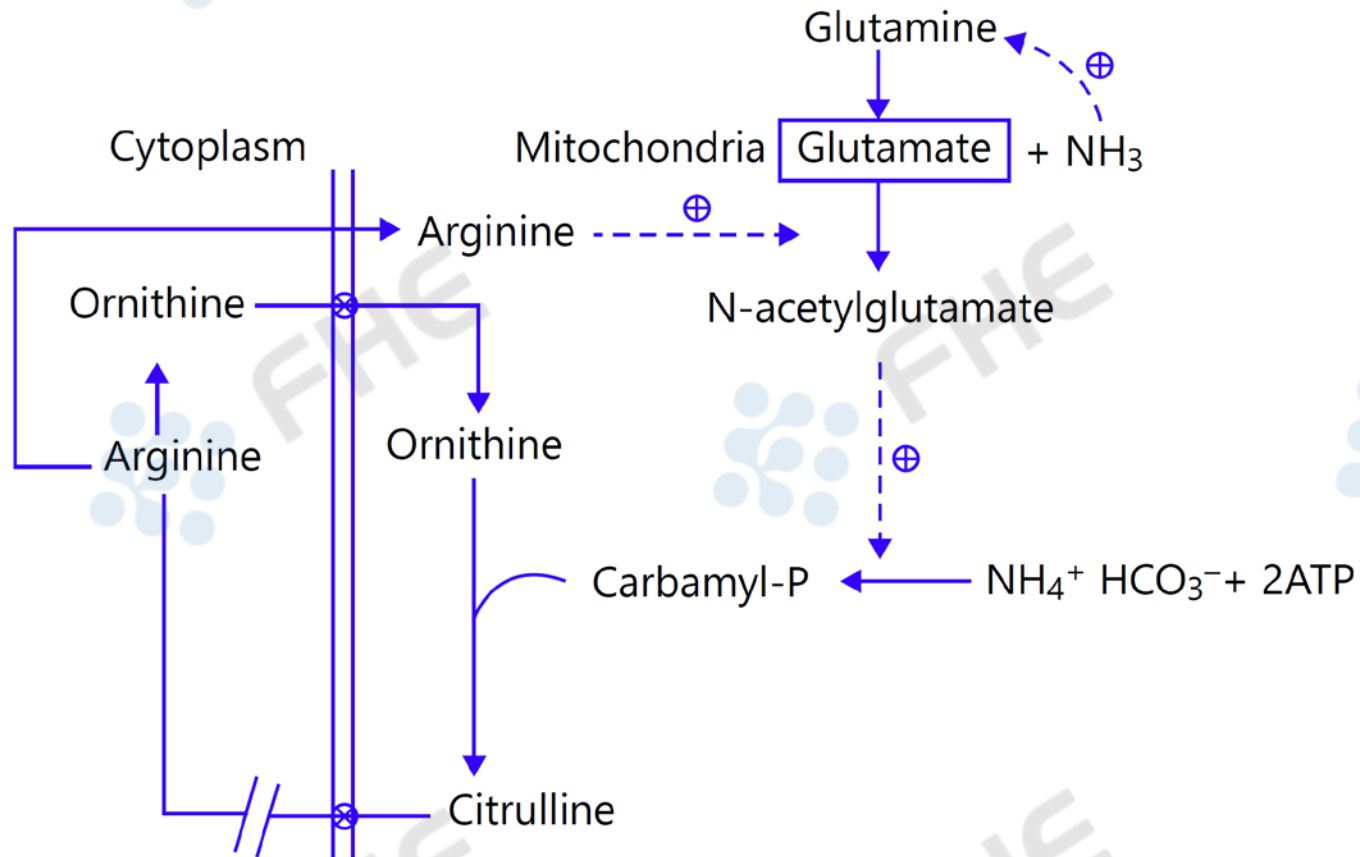
③最终，亮氨酸转化为乙酰乙酸和乙酰辅酶A。

必需氨基酸代谢物作为宿主-微生物相互作用的化学媒介

研究发现，能够产生支链氨基酸的肠道菌群可以影响小鼠模型中的宿主新陈代谢和促进体重的增加。



谷氨酸代谢



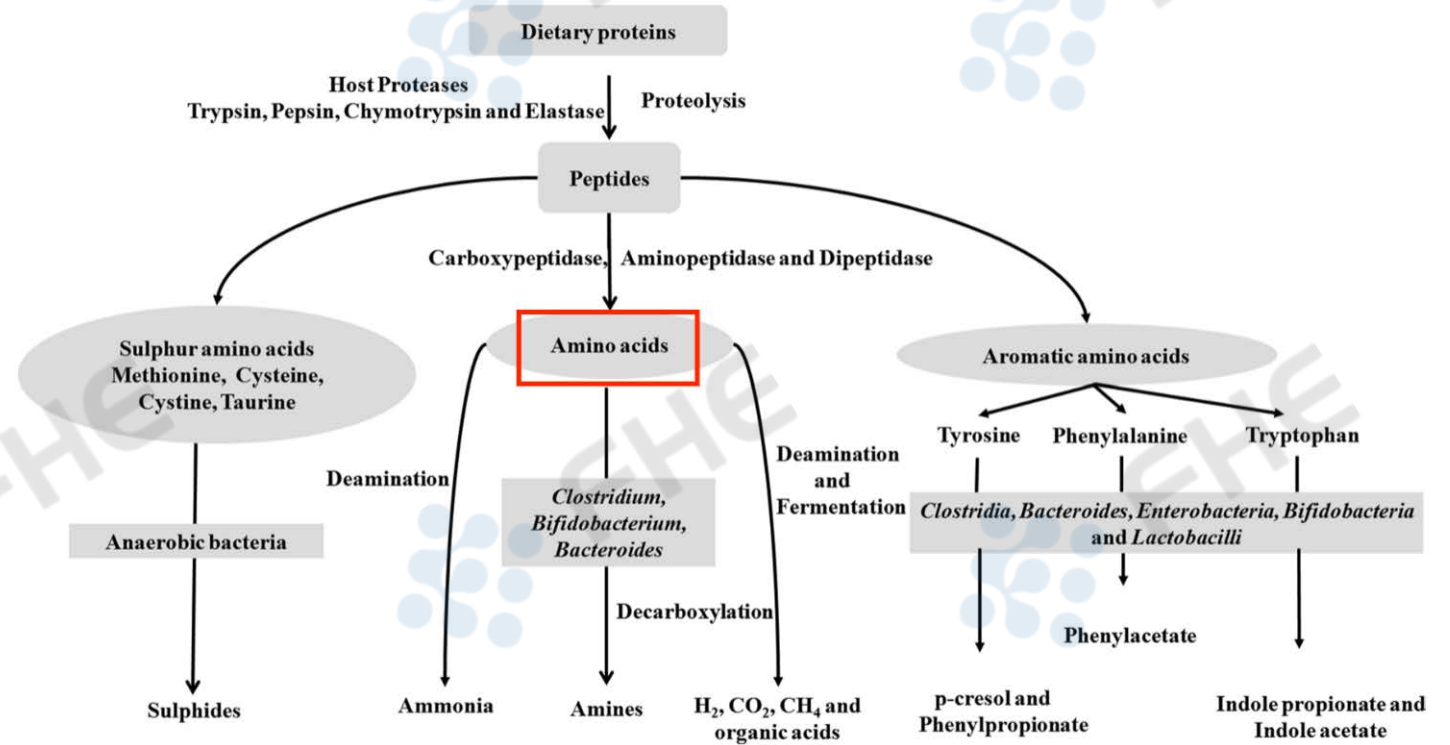
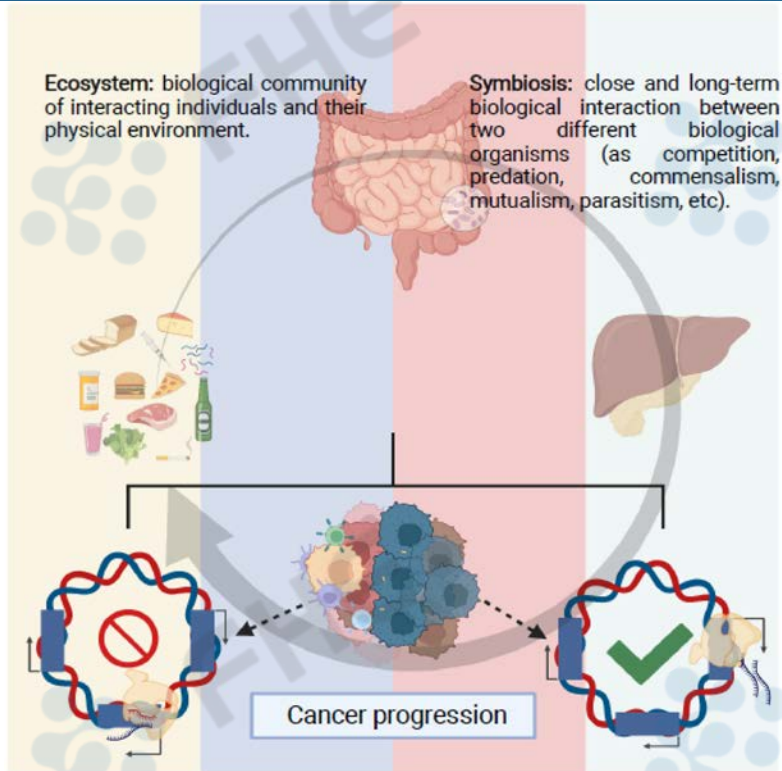
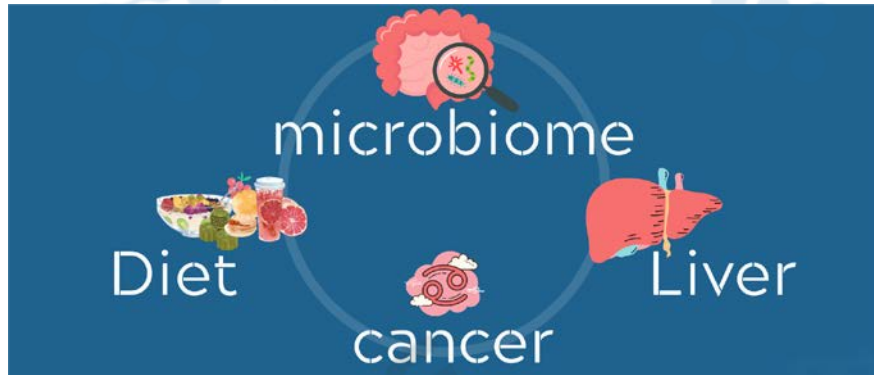
- ◆谷氨酸在食物中及体内广泛存在；
- ◆属于兴奋性神经递质；
- ◆可能可以提高智商；
- ◆降低良性前列腺增生的发生率

02

肠道菌群在氨基酸代谢中的作用



肠道菌群与氨基酸代谢



宿主与肠道菌群之间复杂而高度协调的相互作用代表了一个自然生态系统。共生相互作用，如互利共生、共栖、捕食、寄生和竞争，是微生物、微生物-宿主和宿主-宿主细胞之间相互作用的基础。

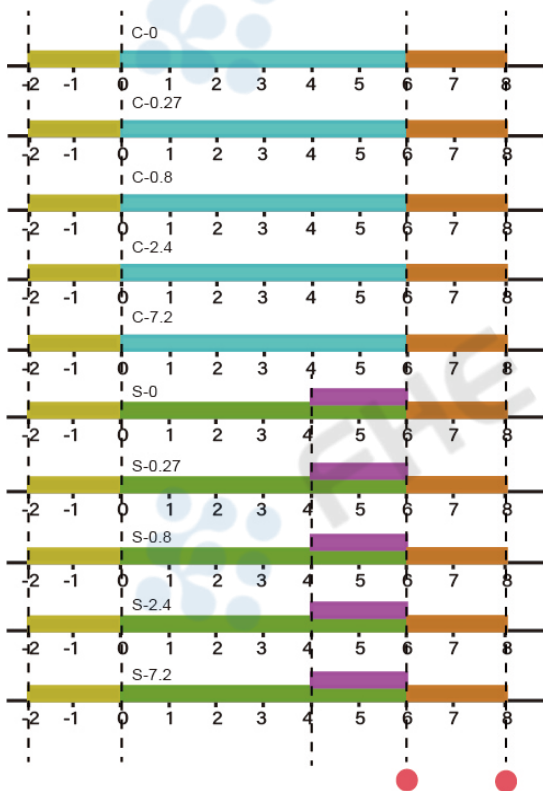
肠道菌群也与芳香族氨基酸代谢相关，并在通过转氨作用、脱羧作用、脱氨作用和脱氢作用产生不同类型的酚类和吲哚类代谢物中起着重要作用。

2.1

肠道菌群在蛋氨酸代谢中的作用



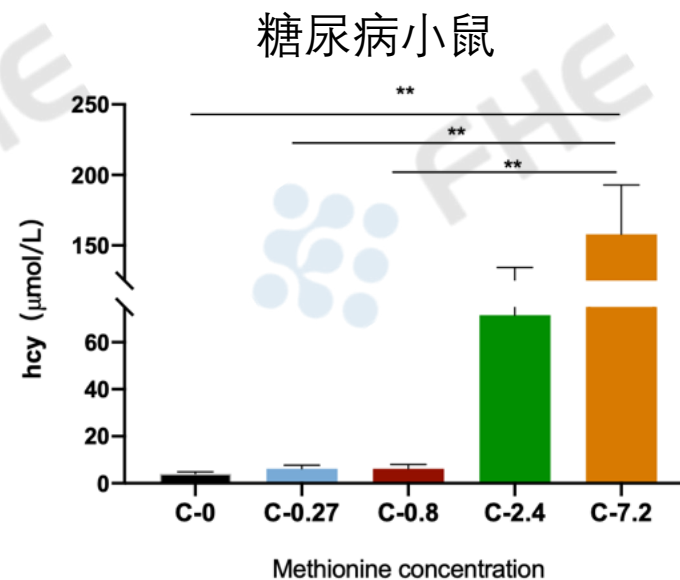
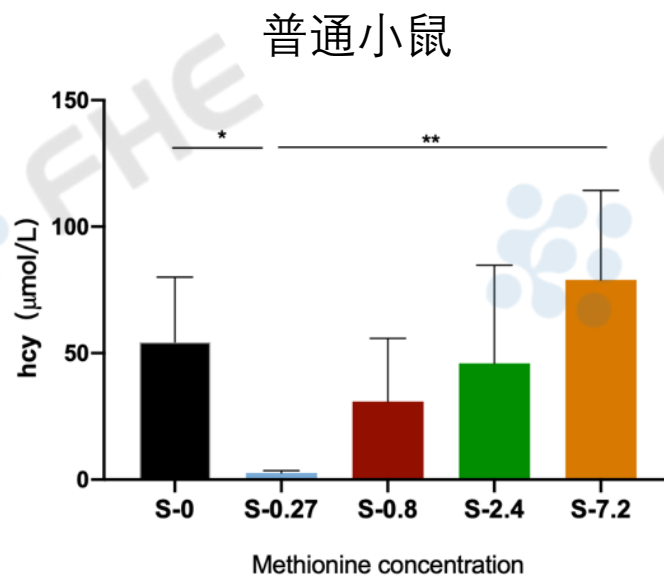
肠道菌群在蛋氨酸代谢中的作用



- Adaptation Period
- Regular Diet
- High-Fat Diet
- STZ injection
- Special diet
- Collecting fecal samples

研究目的:

研究摄入不同浓度蛋氨酸对正常小鼠和糖尿病小鼠模型血糖代谢的影响



高蛋白摄入会导致血液中同型半胱氨酸水平的增加。然而，当摄入相同浓度的蛋氨酸时，正常小鼠和糖尿病小鼠的同型半胱氨酸浓度不同。这一差异可能归因于糖尿病小鼠与正常组之间肠道菌群组成的差异。

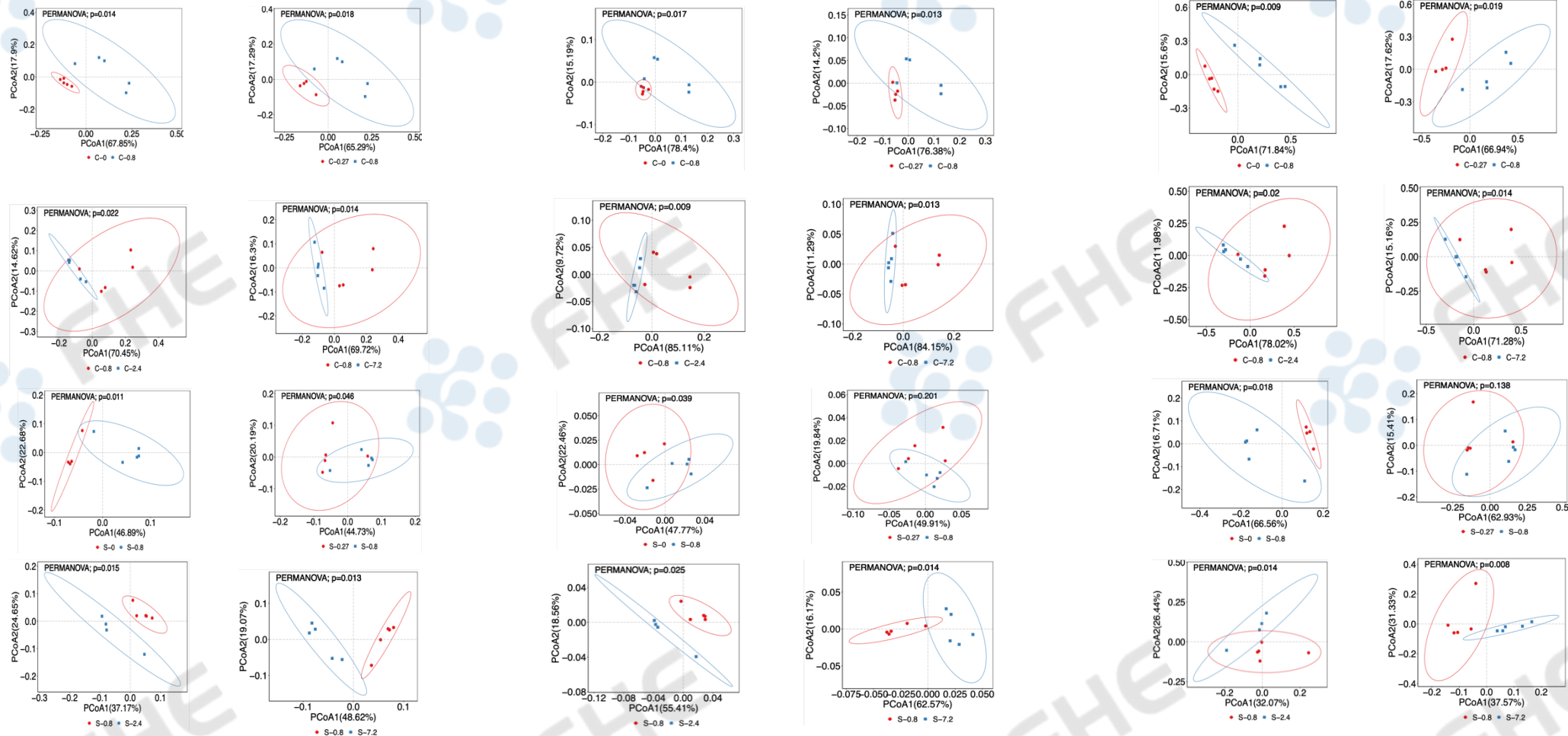


肠道菌群在蛋氨酸代谢中的作用

KO

pathway

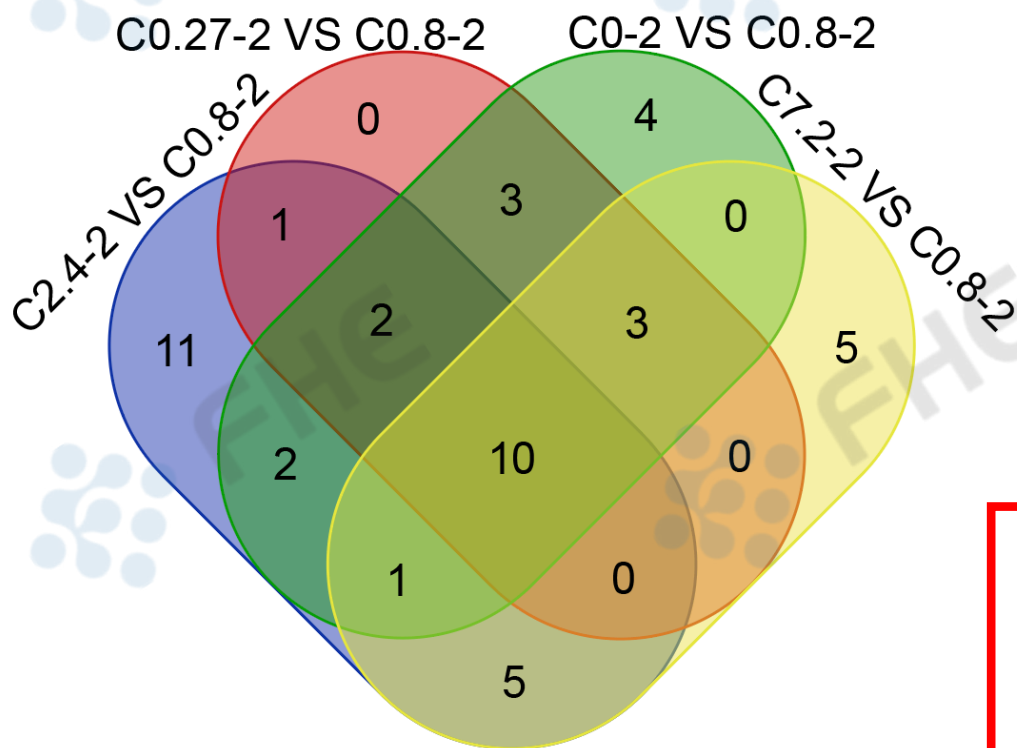
species



- 不同浓度蛋氨酸喂养小鼠导致肠道菌群多样性、KO和通路富集差异。



肠道菌群在蛋氨酸代谢中的作用



Compared to the C-0.8 group, there is co-riched KO.

K02026	multiple sugar transport system permease protein
K02406	flagellin
K17319	putative aldouronate transport system permease protein
K01992	ABC-2 type transport system permease protein
K01990	ABC-2 type transport system ATP-binding protein
K17318	putative aldouronate transport system substrate-binding protein
K07491	REP-associated tyrosine transposase
K00571	site-specific DNA-methyltransferase (adenine-specific)
K02003	putative ABC transport system ATP-binding protein
K17320	putative aldouronate transport system permease protein

K00571: 甲基转移酶，作用：SAM→SAH

- 不同浓度蛋氨酸喂养小鼠导致肠道菌群多样性、KO和通路富集差异。
- 高或低浓度蛋氨酸喂养的普通小鼠体内肠道菌群出现同一KO的富集

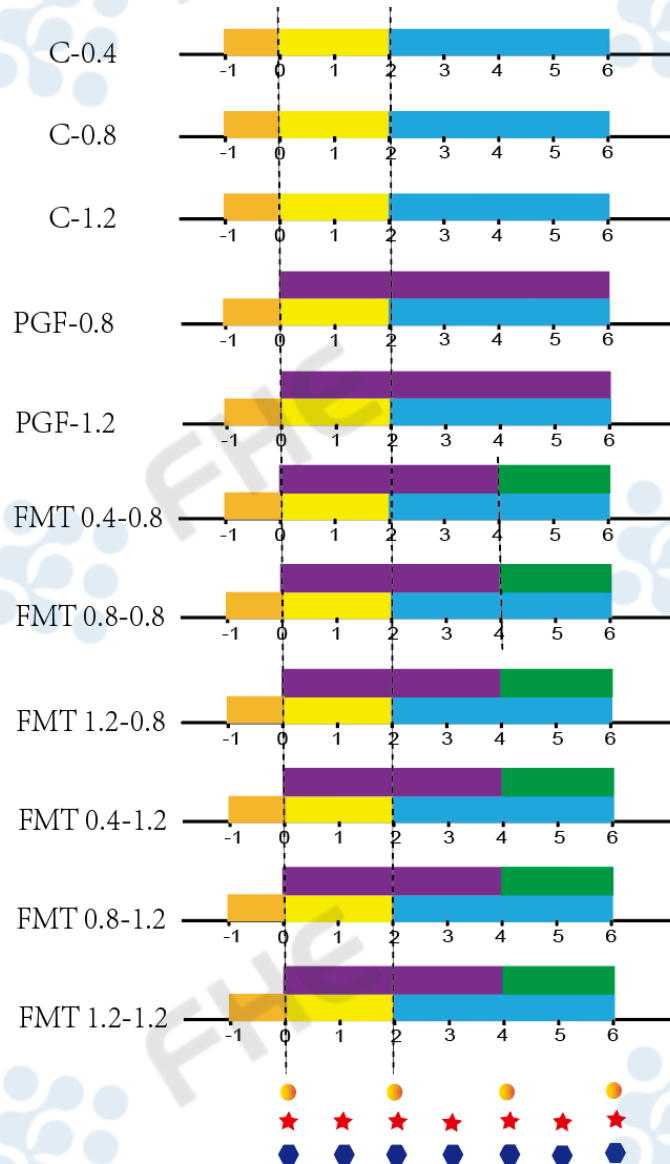
结合HCY浓度差异

肠道菌群在蛋氨酸代谢中起重要作用



肠道菌群在蛋氨酸代谢中的作用

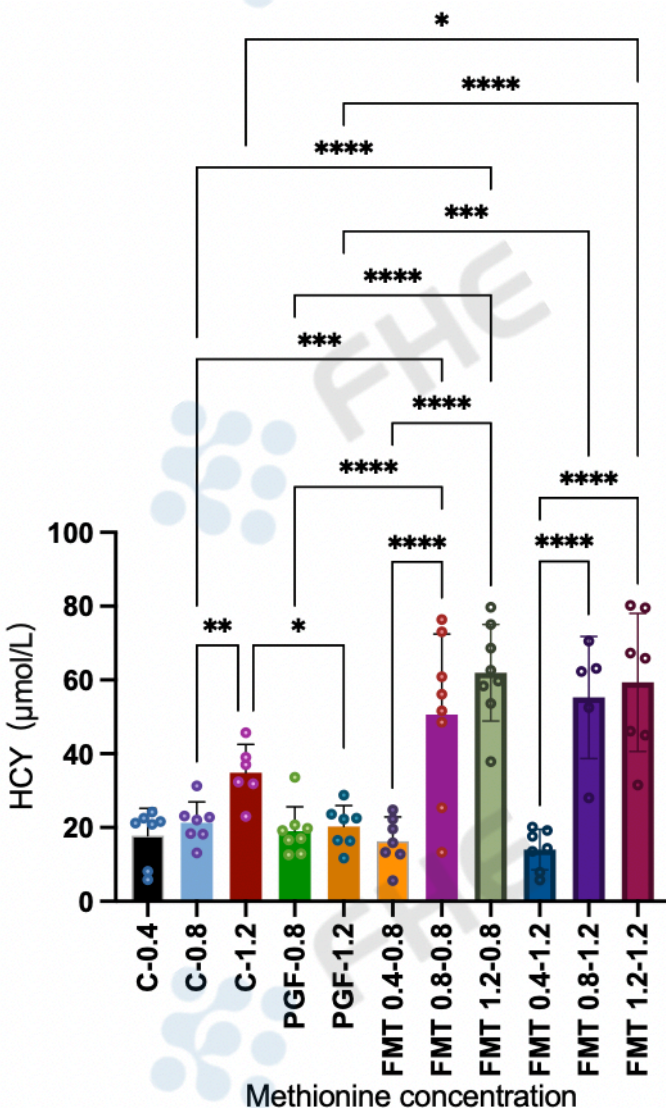
第二轮小鼠实验：通过不同浓度蛋氨酸饲养普通小鼠、伪无菌及粪菌移植探究肠道菌群在蛋氨酸代谢中的作用。



- C-0.4 0.5-fold concentration of methionine
C-0.8 normal concentration of methionine
C-1.2 1.5-fold concentration of methionine
PGF-0.8 normal concentration of methionine in the pseudo-sterile mice
PGF-1.2 normal concentration of methionine in the pseudo-sterile mice
FMT 0.4-0.8 Transplantation of fecal microbiota from mice with a 0.5-fold concentration of methionine into the pseudo-sterile mice fed with a normal concentration of methionine.
FMT 0.8-0.8 Transplantation of fecal microbiota from mice with a normal-fold concentration of methionine into the pseudo-sterile mice fed with a normal concentration of methionine.
FMT 1.2-0.8 Transplantation of fecal microbiota from mice with a 1.5-fold concentration of methionine into the pseudo-sterile mice fed with a normal concentration of methionine.
FMT 0.4-1.2 Transplantation of fecal microbiota from mice with a 1.5-fold concentration of methionine into pseudo-sterile mice with a 0.5-fold concentration of methionine.
FMT 0.8-1.2 Transplantation of fecal microbiota from mice with a 1.5-fold concentration of methionine into pseudo-sterile mice with a normal-fold concentration of methionine.
FMT 1.2-1.2 Transplantation of fecal microbiota from mice with a 1.5-fold concentration of methionine into pseudo-sterile mice with a 1.5-fold concentration of methionine.

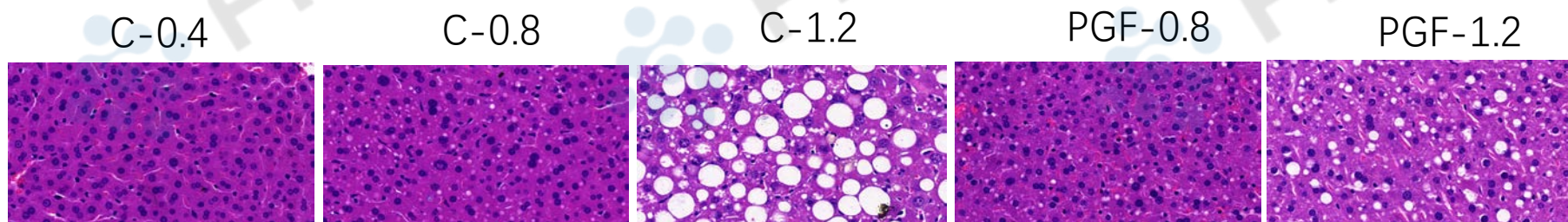
肠道菌群在蛋氨酸代谢中的作用

血清HCY浓度

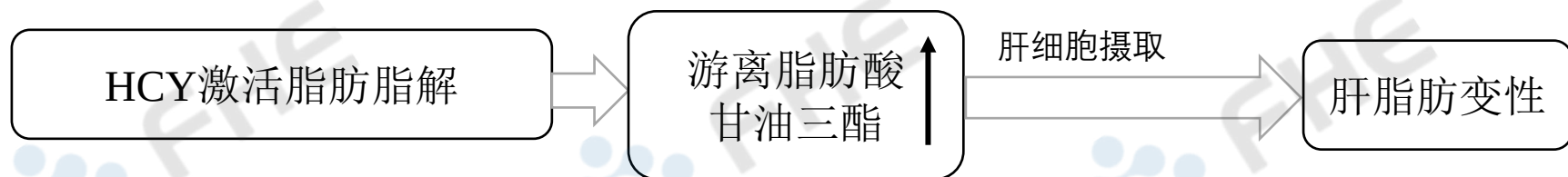


- HCY在C-1.2组和PGF-1.2组之间差异有统计学意义；
- FMT 0.4-0.8、FMT 0.8-0.8、FMT 1.2-0.8之间差异有统计学意义；
- FMT 0.4-1.2, FMT 0.8-1.2和FMT 1.2-1.2之间观察到显著差异；
- 肠道菌群在SAM-SAH-HCY代谢中发挥重要作用。

小鼠肝脏切片HE染色

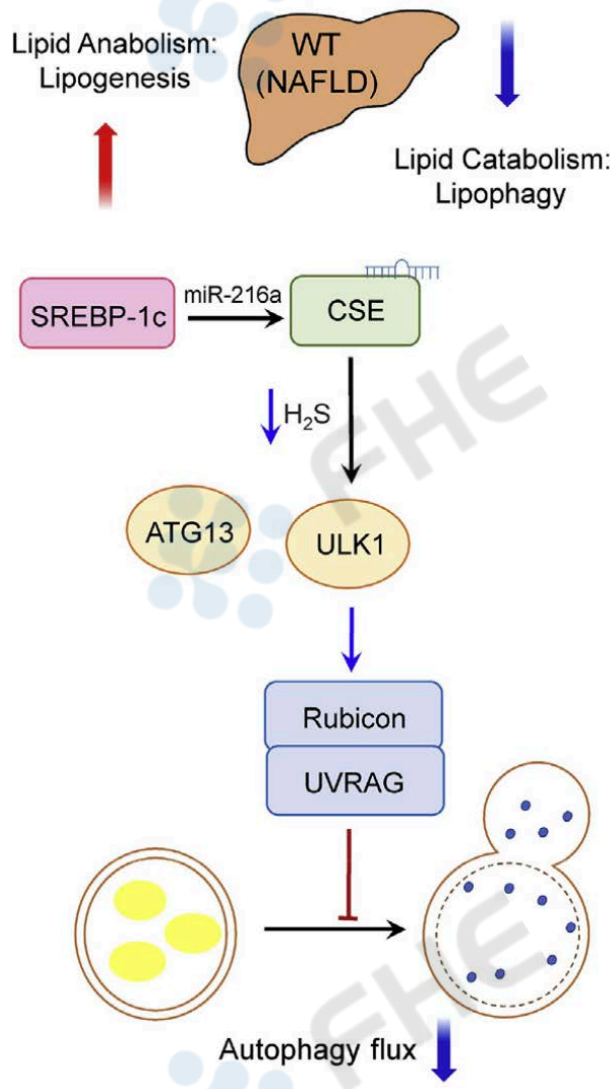


在高剂量蛋氨酸摄入下，伪无菌组小鼠的脂肪肝严重程度显著低于肠道菌群小鼠。

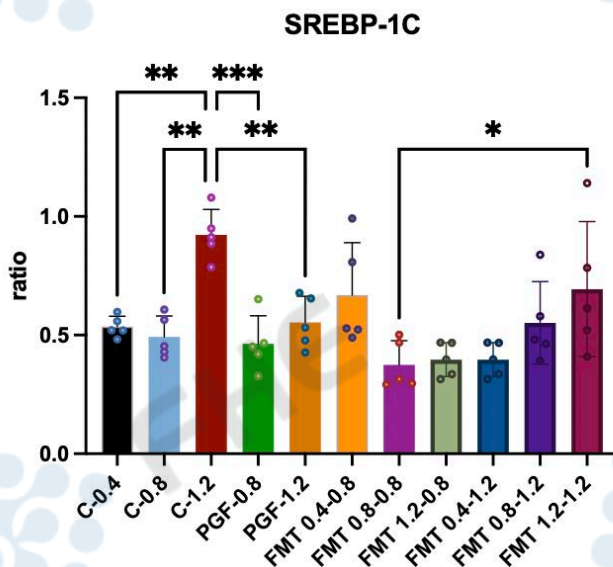
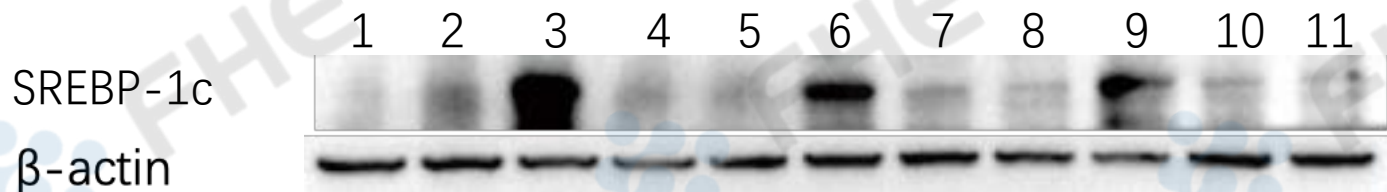




肠道菌群在蛋氨酸代谢中的作用



- SREBP-1c通过miR-216a抑制CSE/H₂S信号通路
- CSE对ULK1 Cys951的硫酸化可刺激自噬
- 阻断ULK1 Cys951硫酸化有助于肝脂肪变性的发展
- SREBP-1c通过降低CSE/H₂S介导的自噬参与肝脏脂肪变性

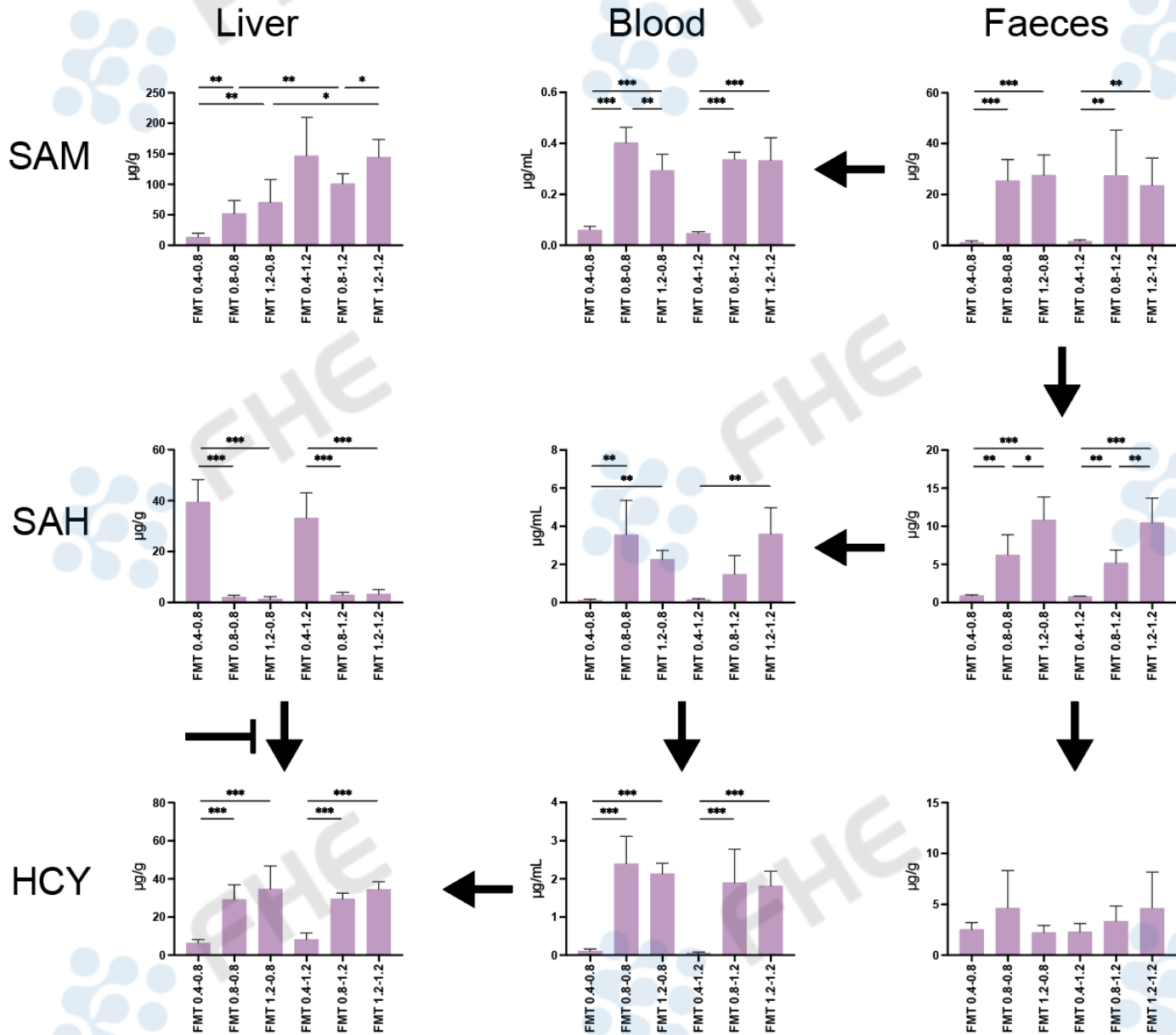


伪无菌组SREBP-1c表达量显著低于普通组

种种证据表明肠道菌群在蛋氨酸代谢中起重要作用



肠道菌群在蛋氨酸代谢中的作用



组别	组别	相关系数 (P)
肝SAH	肝HCY	-0.749***
粪SAM	粪SAH	0.770***
血SAM	血SAH	0.698***
血SAH	血HCY	0.615***
粪SAM	血SAM	0.781***
粪SAH	血SAH	0.623***

*, $P<0.05$
**, $P<0.01$
***, $P<0.001$

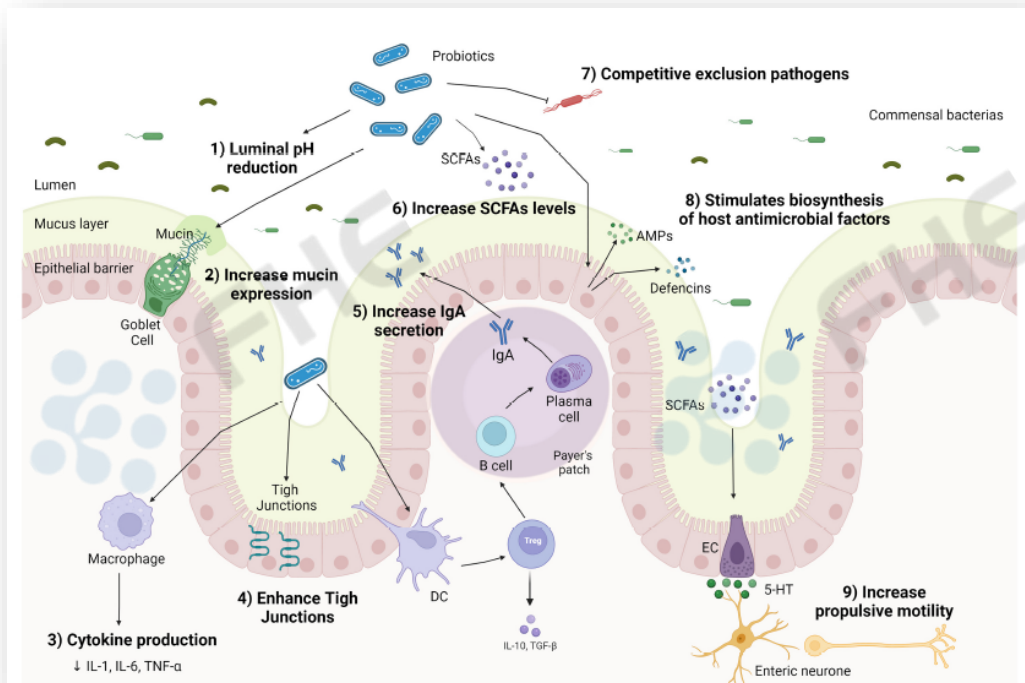
2.2

肠道菌群在谷氨酸代谢中的作用



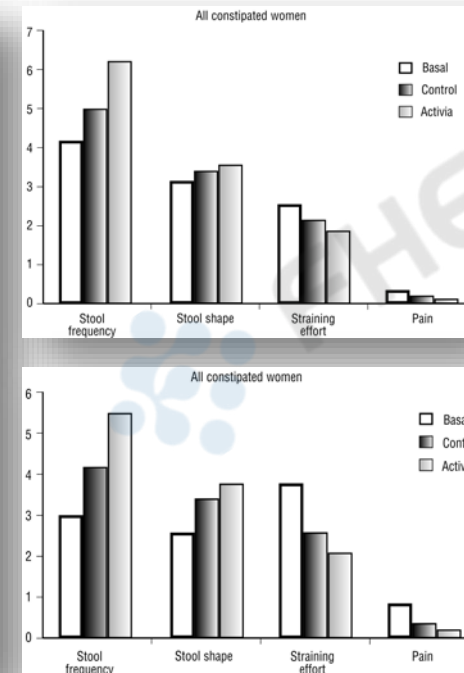
肠道菌群在谷氨酸代谢中的作用

酸奶添加益生菌较普通酸奶能更有效改善功能性便秘



Araujo M, et al. Front Nutr, 2022

Constipated women	Control	Activia	p
Bowel movements per week			
Mean ± SD	4.96±2.62	6.09±2.69	<0.0001
CI 95%	4.64-5.28	5.76-6.42	
Stools Shape			
Mean ± SD	3.44±1.02	3.61±0.97	<0.003
CI 95%	3.31-3.56	3.49-3.73	
Straining effort			
Mean ± SD	2.19±0.85	1.94±0.91	<0.0001
CI 95%	2.08-2.30	1.84-2.05	
Pain during bowel evacuation			
Mean ± SD	0.17±0.30	0.08±0.21	<0.0001
CI 95%	0.13-0.21	0.06-0.11	



De Paula J, et al. Acta Gastroenterol Latinoam, 2008



研究方案



n=192

n=96

n=96

C	生理盐水 灌胃10天	不造模	墨汁灌胃
M	生理盐水 灌胃10天	洛哌丁胺造模	墨汁灌胃
N_N_L	普通酸奶灌胃10天	洛哌丁胺造模	普通酸奶+墨汁灌胃
K10_N_L	低剂量K10酸奶灌胃10天	洛哌丁胺造模	K10酸奶+墨汁灌胃
K10_N_H	高剂量K10酸奶灌胃10天	洛哌丁胺造模	K10酸奶+墨汁灌胃
N_J_L	普通酸奶菌粉灌胃10天	洛哌丁胺造模	普通菌粉+墨汁灌胃
K10_J_L	低剂量K10酸奶菌粉灌胃10天	洛哌丁胺造模	K10菌粉+墨汁灌胃
K10_J_H	高剂量K10酸奶菌粉灌胃10天	洛哌丁胺造模	K10菌粉+墨汁灌胃
C	生理盐水 灌胃10天	不造模	墨汁灌胃
M	生理盐水 灌胃10天	洛哌丁胺造模	墨汁灌胃
N_N_L	普通酸奶灌胃10天	洛哌丁胺造模	普通酸奶+墨汁灌胃
K10_N_L	低剂量K10酸奶灌胃10天	洛哌丁胺造模	K10酸奶+墨汁灌胃
K10_N_H	高剂量K10酸奶灌胃10天	洛哌丁胺造模	K10酸奶+墨汁灌胃
N_J_L	普通酸奶菌粉灌胃10天	洛哌丁胺造模	普通菌粉+墨汁灌胃
K10_J_L	低剂量K10酸奶菌粉灌胃10天	洛哌丁胺造模	K10菌粉+墨汁灌胃
K10_J_H	高剂量K10酸奶菌粉灌胃10天	洛哌丁胺造模	K10菌粉+墨汁灌胃

25 min后处死，测量小肠总长度和墨汁推进长度

从灌墨汁开始记录每只小鼠首次排便时间，收集5 h内黑便，记录粒数和重量

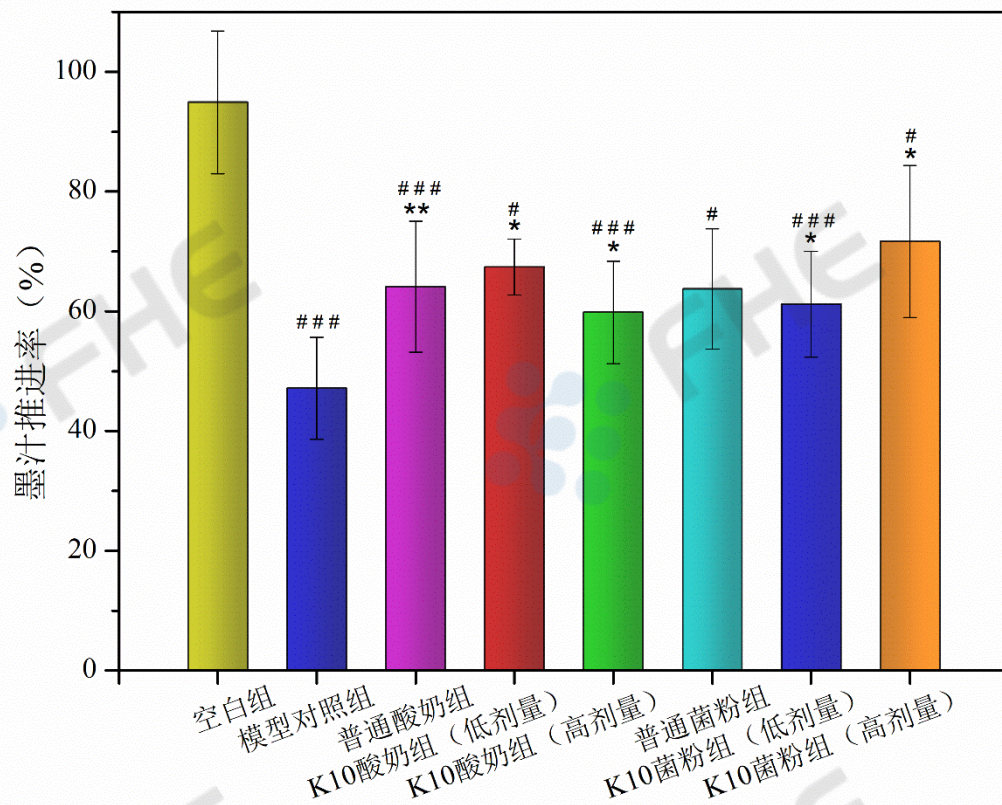
生理盐水 灌胃3天
生理盐水 灌胃3天
普通酸奶灌胃3天
低剂量K10酸奶灌胃3天
高剂量K10酸奶灌胃3天
普通酸奶菌粉灌胃3天
低剂量K10酸奶菌粉灌胃3天
高剂量K10酸奶菌粉灌胃3天

收集粪便，16S rRNA检测肠道菌群



肠道菌群在谷氨酸代谢中的作用

墨汁推进率



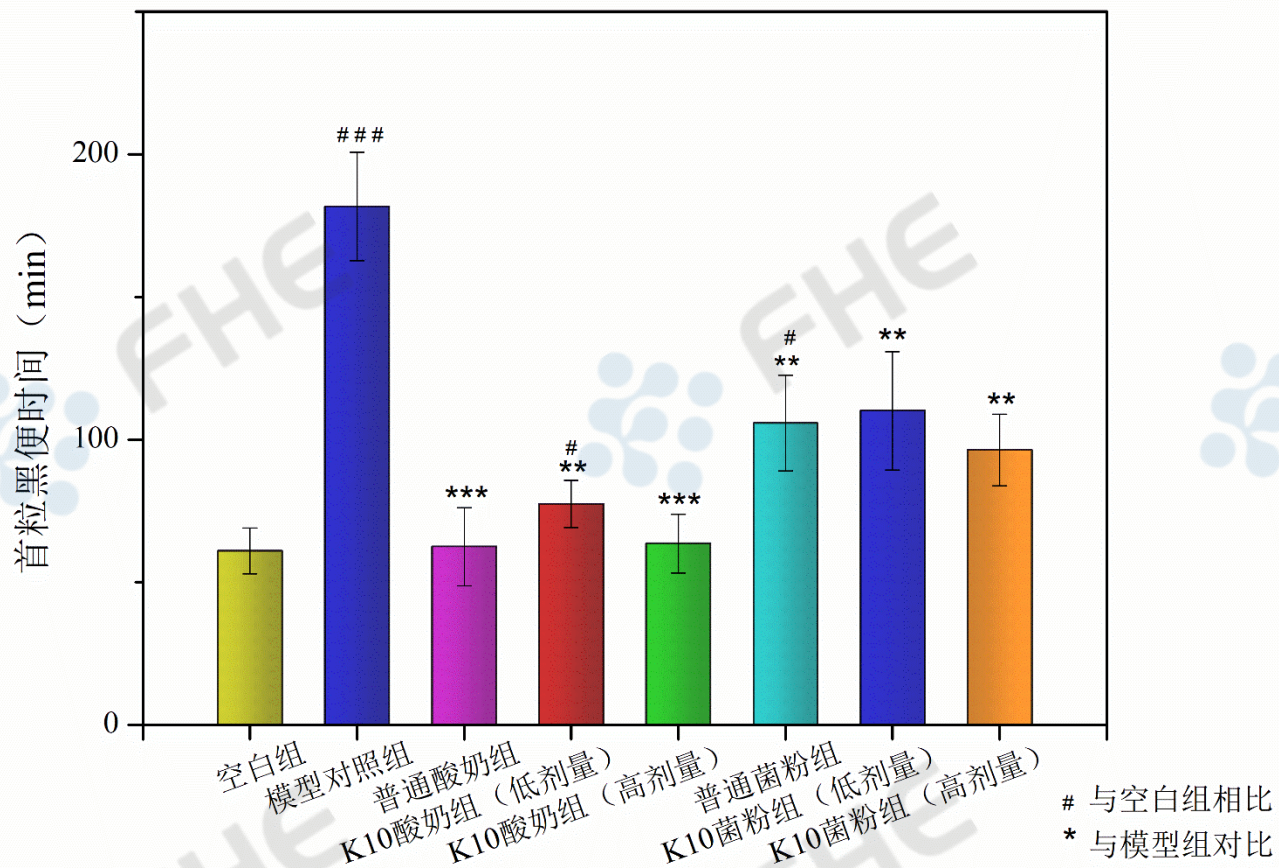
* vs. 模型组 $p < 0.05$;
vs. 空白组 $p < 0.05$

➤ 除普通菌粉组，其余干预组均与模型对照组有显著性差异。



肠道菌群在谷氨酸代谢中的作用

首粒黑便排出时间



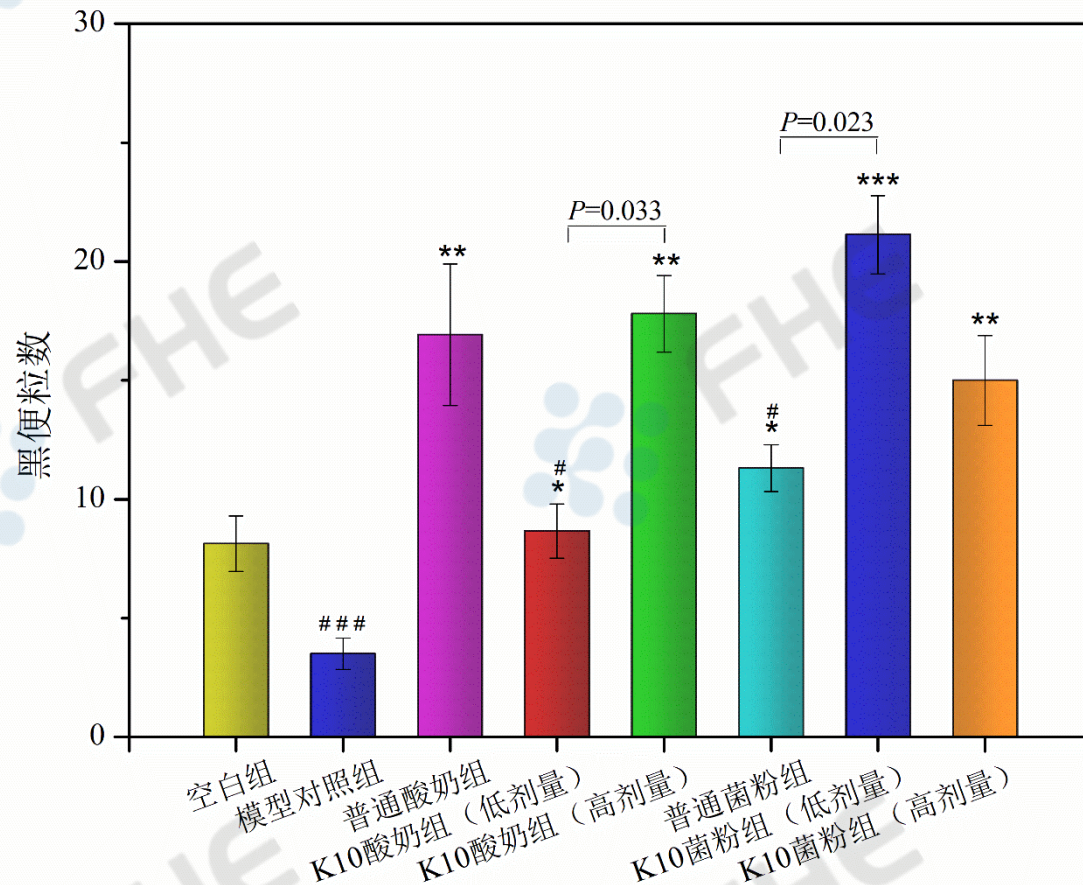
➤ 在酸奶或菌粉干预后，相比于模型组，均可显著改善排便时间，说明酸奶或者菌粉均会改善粪便排出时间。

* vs. 模型组 $p < 0.05$;
vs. 空白组 $p < 0.05$



肠道菌群在谷氨酸代谢中的作用

5小时排出黑便量



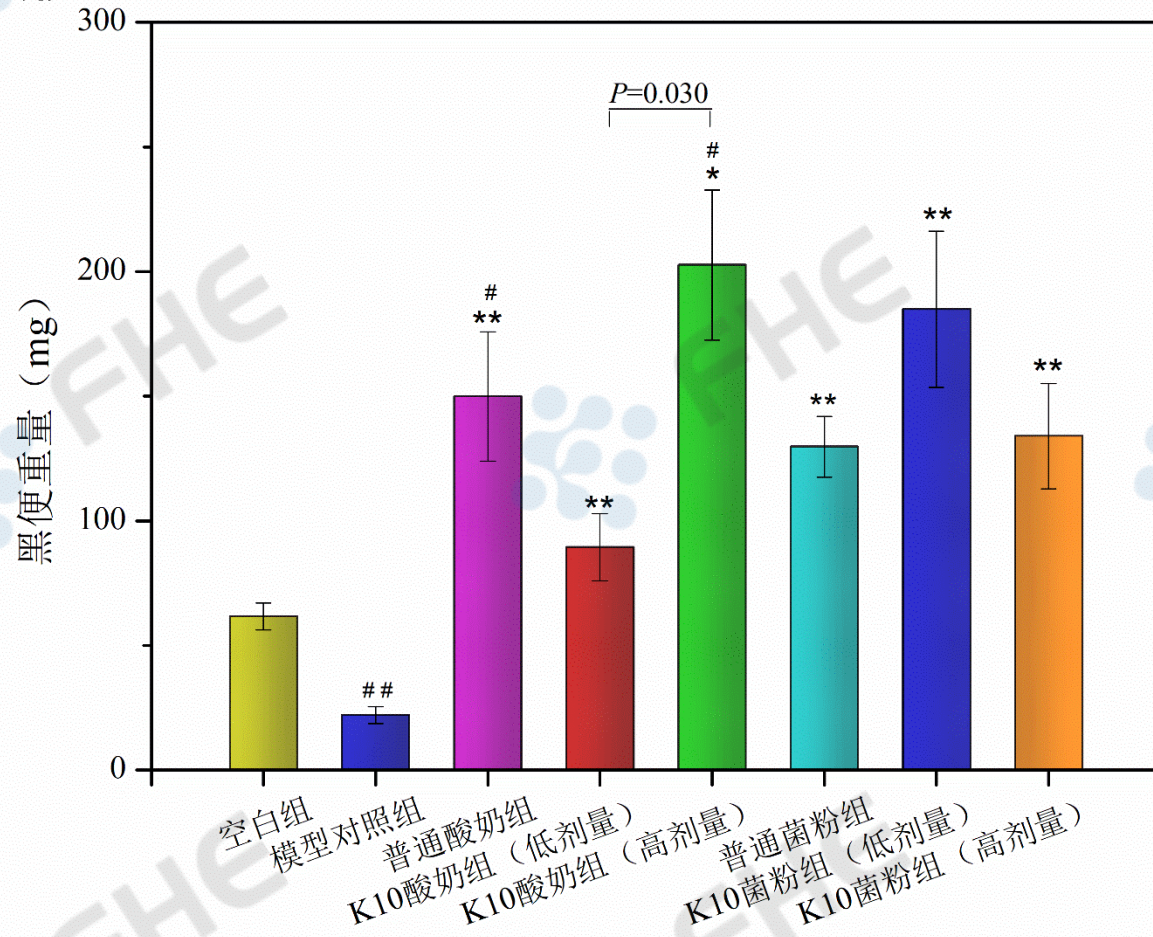
➤ 在酸奶或菌粉干预后，相比于模型组，均可显著增加排便数量，而低剂量K10菌粉组优于其他组。高低剂量酸奶组之间有显著性差异，说明高剂量酸奶更有助于排便。但菌粉组未呈现相似的趋势。

* vs. 模型组 $p<0.05$;
vs. 空白组 $p<0.05$



肠道菌群在谷氨酸代谢中的作用

黑便重量



➤ 相比于模型组，在酸奶或菌粉干预后，5 h 黑便重量均显著增加。说明酸奶或者菌粉均会改善便秘模型下小鼠的排便量。酸奶组有剂量依赖效应，菌粉组未呈现剂量依赖效应

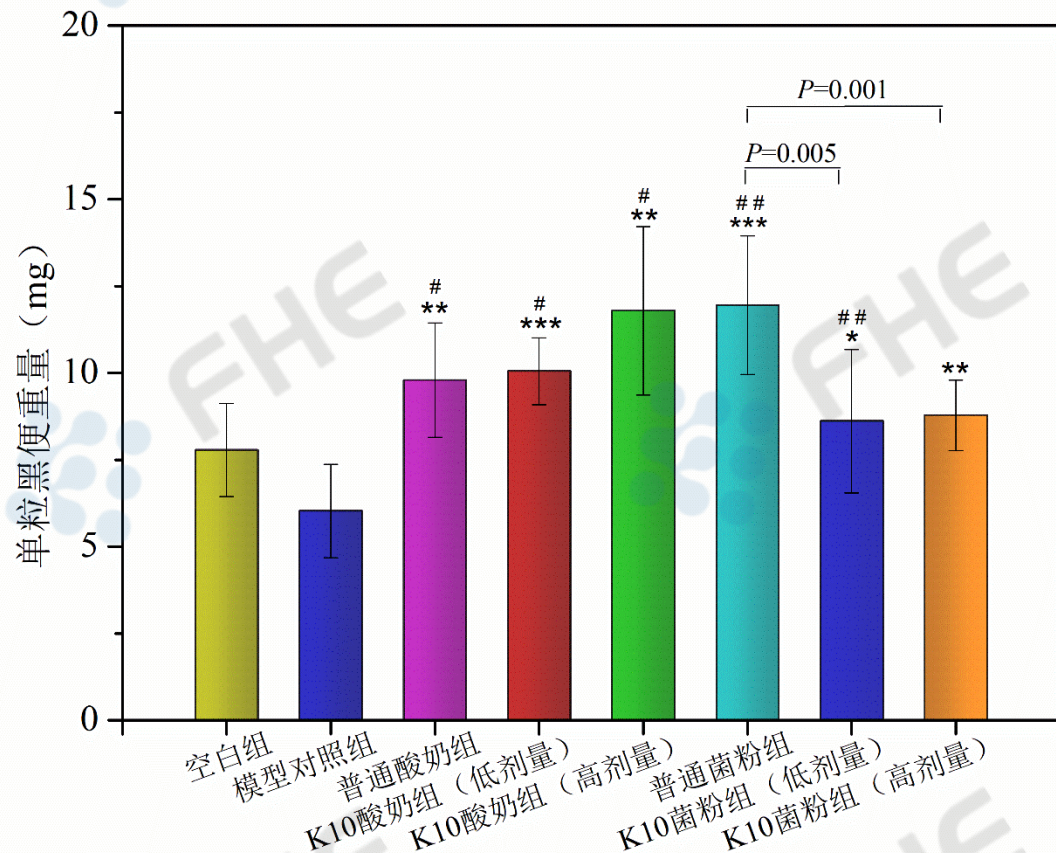
* vs. 模型组 $p < 0.05$;

vs. 空白组 $p < 0.05$



肠道菌群在谷氨酸代谢中的作用

单粒黑便重量



* vs. 模型组 $p < 0.05$;

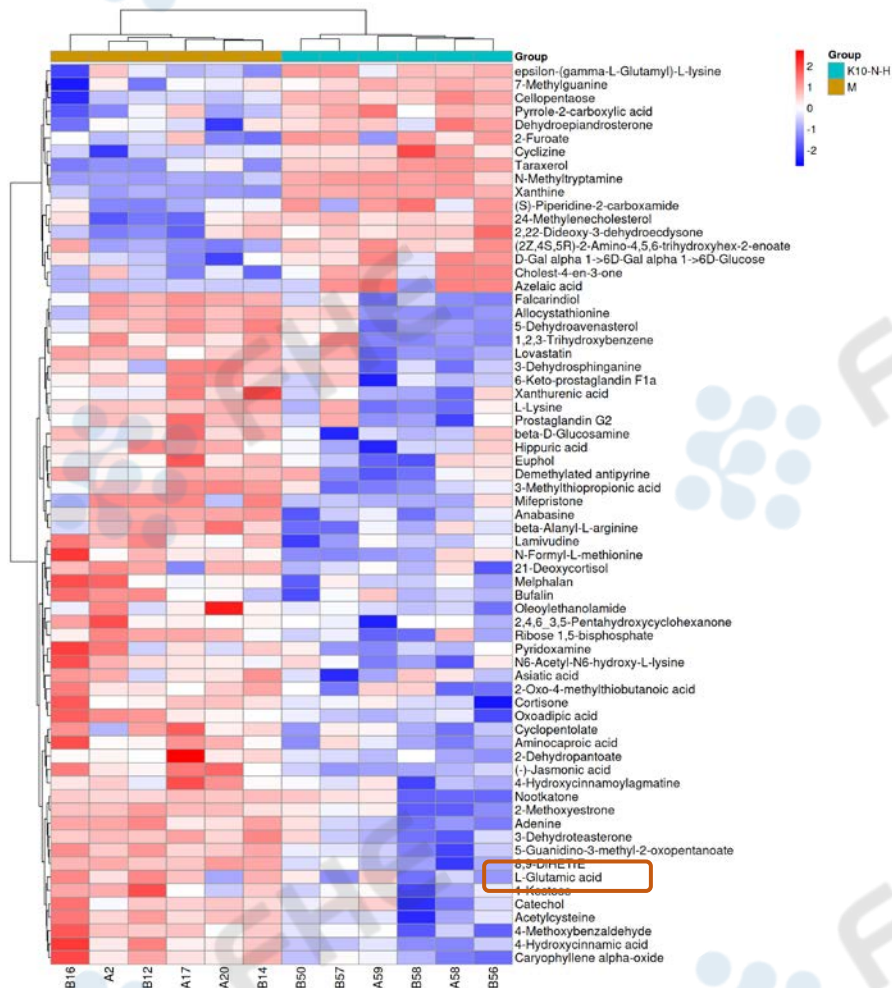
vs. 空白组 $p < 0.05$

- 在酸奶或菌粉干预后，相比于模型组，单粒粪便重量均显著升高，说明 酸奶或者菌粉干预会增加粪便的含水率，便于粪便排出。
- 与空白组相比，K10 酸奶和普通菌粉也可以增加粪便的水分，达到通便润肠的效果。



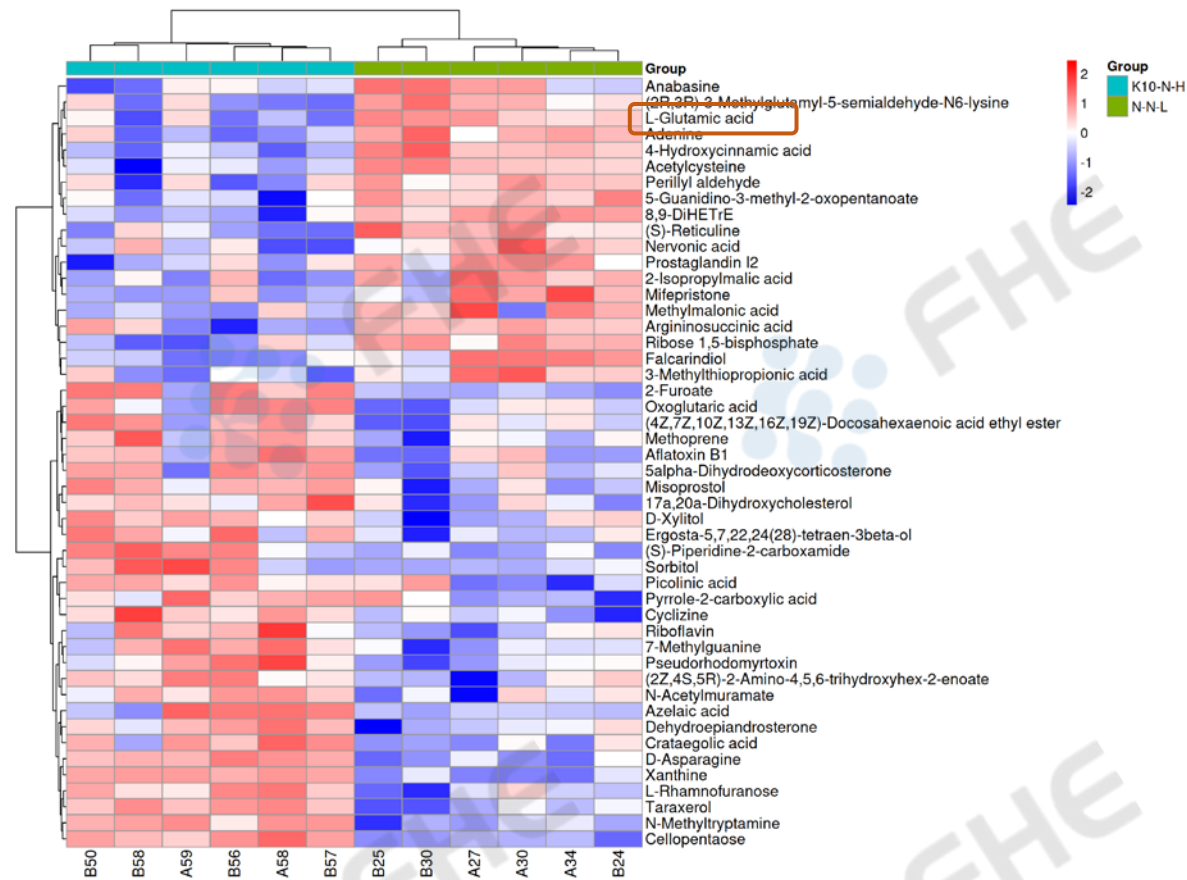
肠道菌群在谷氨酸代谢中的作用

模型vsK10酸奶（高）



K10酸奶（高）组谷氨酸水平减少

普通酸奶vsK10酸奶（高）

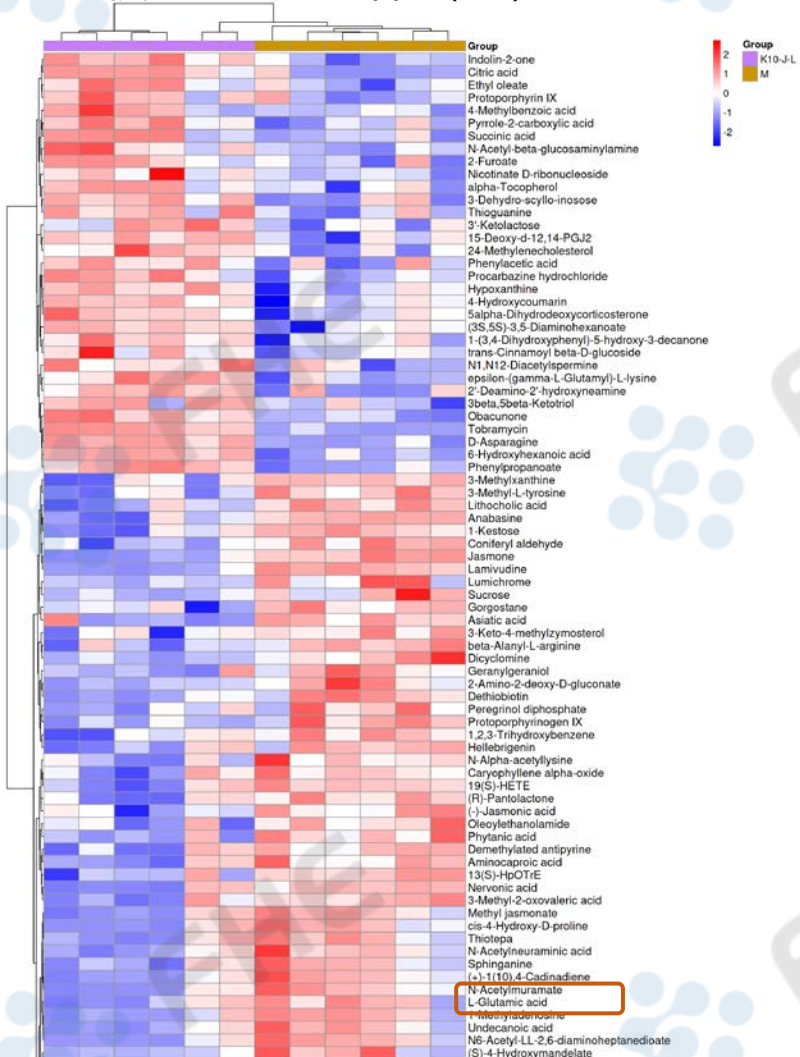


K10酸奶（高）组谷氨酸水平减少



肠道菌群在谷氨酸代谢中的作用

模型vsK10菌株（低）



K10菌株（低）组谷氨酸水平减少

模型vsK10菌株（高）

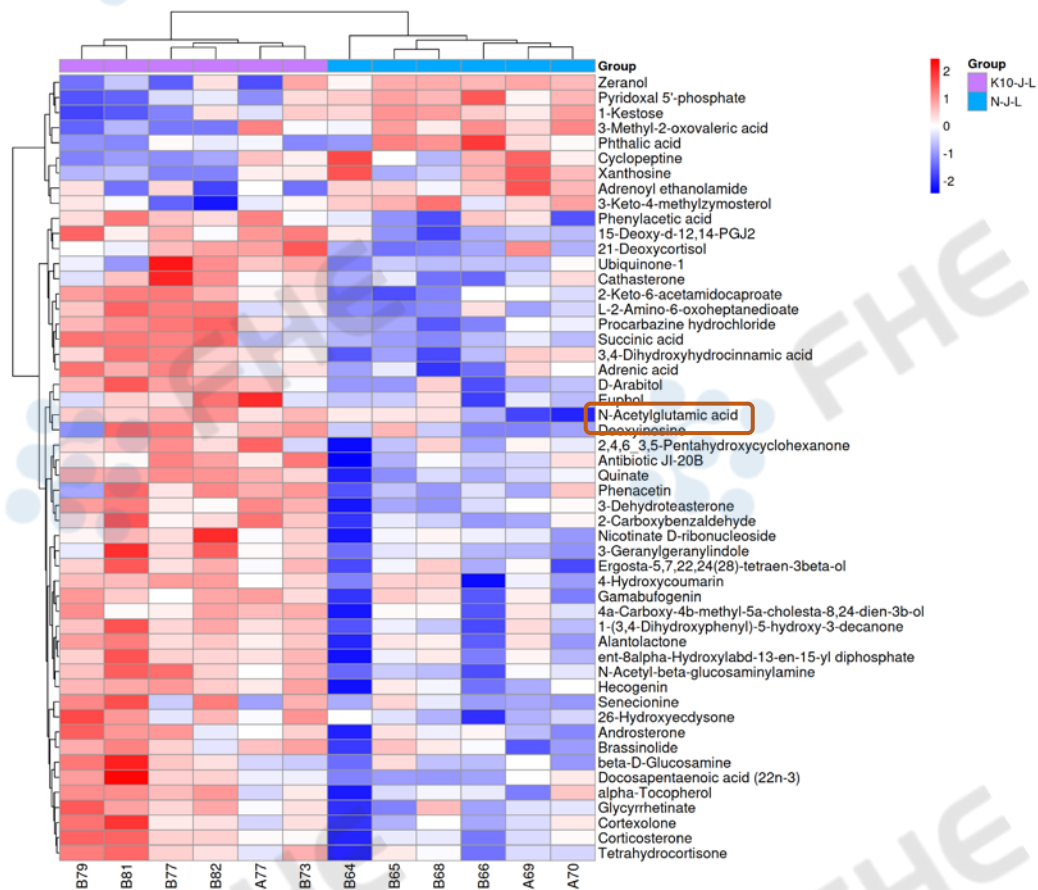


K10菌株（高）组N-乙酰谷氨酸水平增加



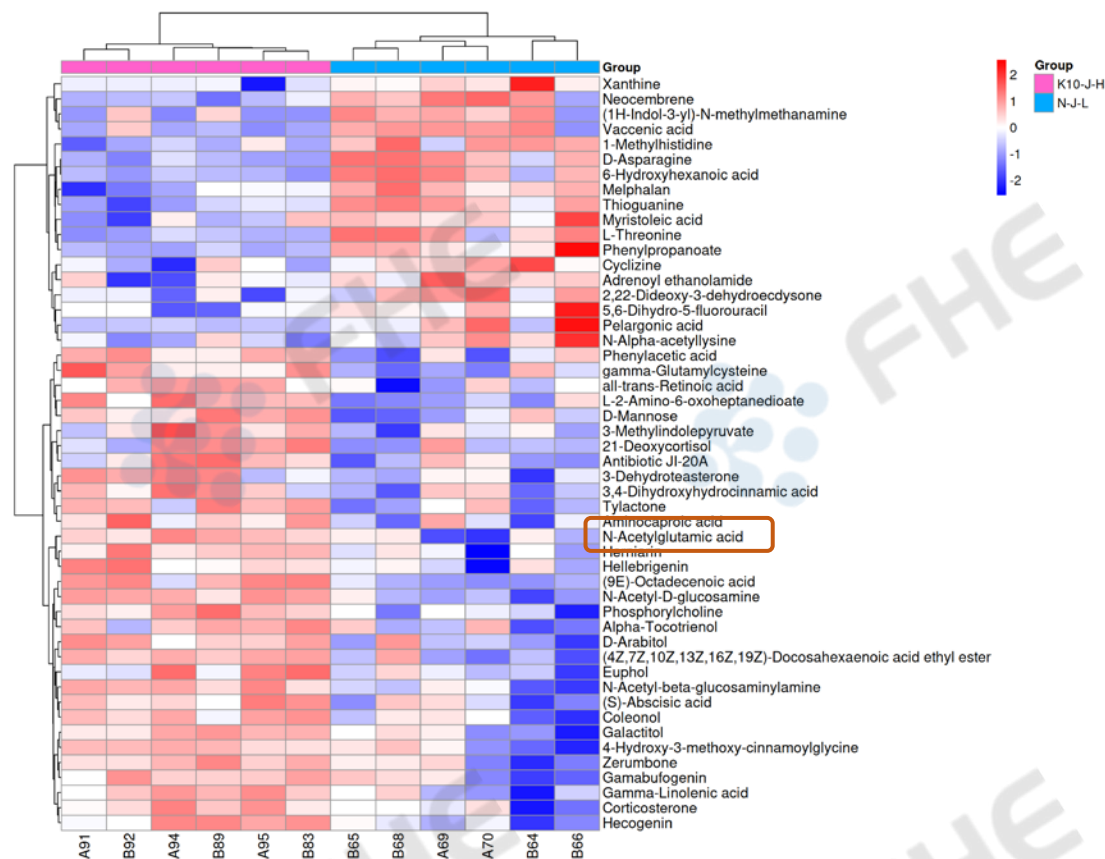
肠道菌群在谷氨酸代谢中的作用

普通菌株vsK10菌株（低）



K10菌株（低）组N-乙酰谷氨酸水平增加

普通菌株vsK10菌株（高）

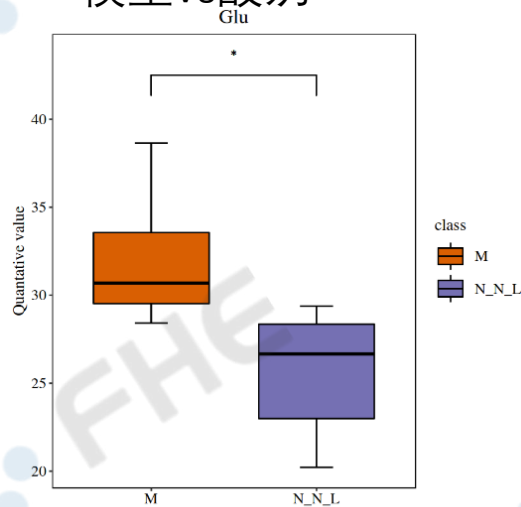


K10菌株（高）组N-乙酰谷氨酸水平增加

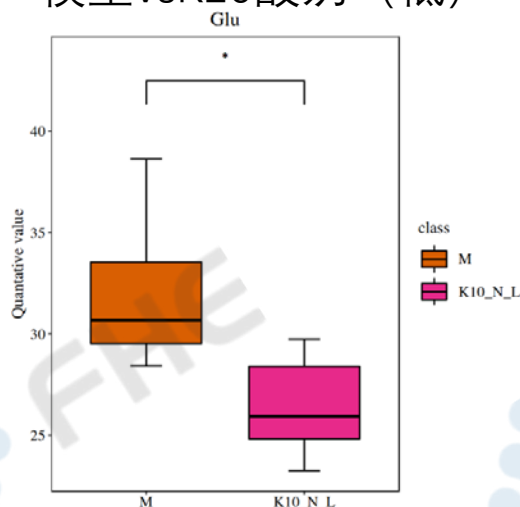


肠道菌群在谷氨酸代谢中的作用

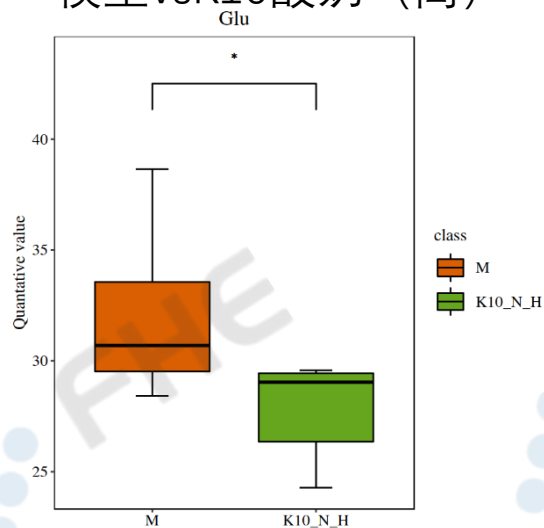
模型vs酸奶



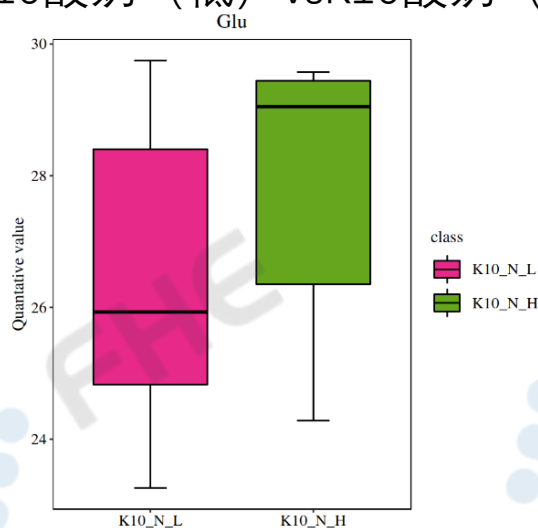
模型vsK10酸奶 (低)



模型vsK10酸奶 (高)



K10酸奶 (低) vsK10酸奶 (高)

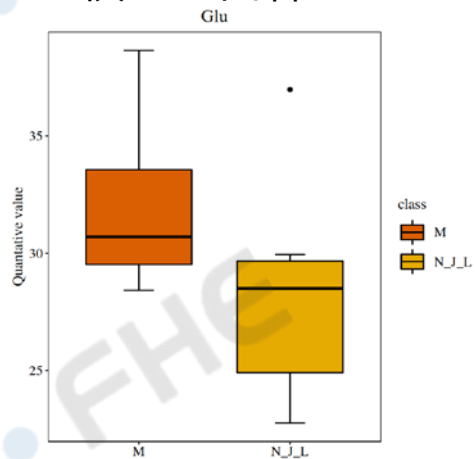


- K10酸奶，无论是高浓度还是低浓度，都可以降低谷氨酸水平

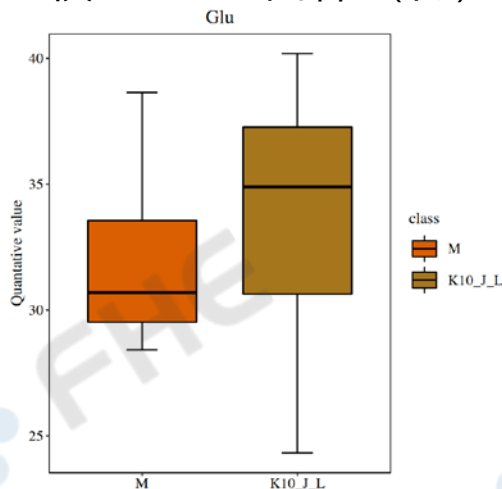


肠道菌群在谷氨酸代谢中的作用

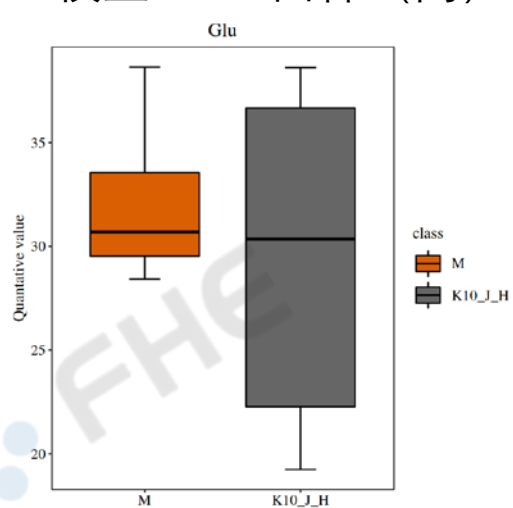
模型vs菌株



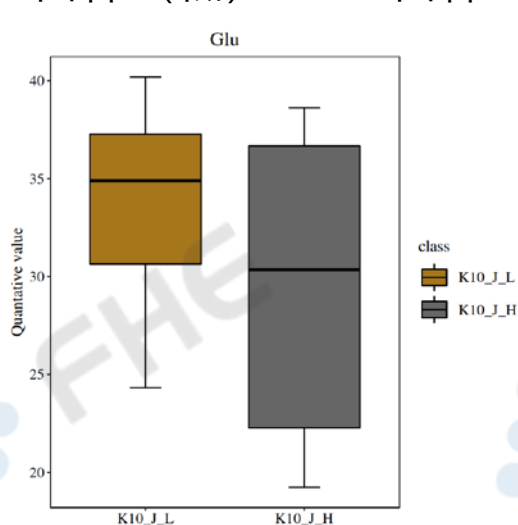
模型vsK10菌株 (低)



模型vsK10菌株 (高)



K10菌株 (低) vsK10菌株 (高)



- K10菌株干预，无论是高浓度还是低浓度，谷氨酸水平都不变
- K10菌株作用可能与谷氨酸乙酰化成乙酰谷氨酸有关



结论

基于上述结果，可得出以下结论：

- 1、K10酸奶具有通便润肠功能，且益生菌数量呈现一定的剂量依赖效应；
- 2、K10菌粉有一定改善便秘的作用，但未呈现剂量依赖效应；
- 3、K10酸奶和菌粉对便秘的改善作用与谷氨酸代谢有关。

03

力克队列



力克队列

课题名称：生活方式医学干预改善肿瘤患者结局

课题简称：LIOC 力克

审核状态：该项目已经通过审核，不能再修改项目信息。
Project audit state: This trial has been verified, you can't edit it any more.

返回Back

注册号	ChiCTR2100044548
最近更新日期	2021/3/23 13:34:41
注册状态	补注册
Registration Status	1008002 Retrospective registration
注册题目	生活方式医学干预改善肿瘤患者结局研究
Public title	Lifestyle-Medicine Strategy to Improve Outcome for Cancer Patients
研究课题的正式科学名称	肿瘤患者营养干预研究
Scientific title	Research About Nutritional Strategy for Cancer Patients
研究课题代号(代码)	Study subject ID:
在其它机构的注册号	Secondary ID:
申请注册联系人	赵文芝
研究负责人	石汉平
Applicant	Wenzhi Zhao
Study leader	Hanping Shi
申请注册联系人电话	Applicant telephone:
研究负责人电话	Study leader's telephone:
申请注册联系人传真	Applicant Fax:
研究负责人传真	Study leader's fax:
申请注册联系人电子邮件	Owen90806128@163.com
研究负责人电子邮件	shihp@vip.163.com
Applicant E-mail	Study leader's E-mail:

中华医学会肠外肠内营养学分会
中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会

《生活方式医学干预改善肿瘤患者临床结局》百万队列研究
课题邀请函

由中华医学会肠外肠内营养学分会、中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会联合发起，首都医科大学附属北京世纪坛医院石汉平教授团队牵头负责，美香医疗科技(重庆)有限公司提供技术支持的国家级课题《生活方式医学干预改善肿瘤患者临床结局》大型队列研究课题已于2021年3月正式立项，注册号为ChiCTR2100044548。经过前期2年多的预实验、申报、评审与沟通酝酿。

即将启动正式研究工作，鉴于贵院巨大的学术影响力，特邀贵院涉及肿瘤的相关科室、内科、外科、放疗科特别是肿瘤中心，参与项目作为项目分中心之一，参与该研究。

一、课题介绍
课题名称：生活方式医学干预改善肿瘤患者结局百万队列研究
英文名称：A million-cohort study of Lifestyle-Medicine Strategy to Improve Outcome for Cancer Patients
简 称：LIOC 力克

二、课题背景
肿瘤是一种生活方式相关性疾病，中国是肿瘤高发国，其发病率仍然在上升，营养不良是肿瘤患者特别是肿瘤患者最常见的合并症。在所有可能影响肿瘤及肿瘤患者生存时间的各种因素中，基于以饮食、营养、运动、心理为核心的生活方式医学的干预及改变是一个独立影响因素，也是唯一有潜力可控，而且成本低廉的重要因素。本研究探讨生活方式医学干预对肿瘤患者的临床结局、生活质量、生存时间以及医疗费用的影响。

三、课题内容
整个课题研究建立在已有的2.6万例肿瘤患者管理数据库上，结合美国慢性病生活方式管理一线疗法(First line therapy, 1LT)，加拿大肿瘤康复项目(Presurgery Period On Project, POP)，中国肿瘤营养疗法(Cancer Nutrition Therapy, CNT)和加速康复外科(Enhanced Recovery After Surgery, ERAS)等多

方临床成果，通过临床专业诊疗系统采集了参与者体检、治疗信息、并发症情况、饮食、行为等生活方式相关信息等多项数据，并使用移动端APP等形式收集膳食营养补充、体力活动以及睡眠等数据建立百万数据队列研究，通过大规模数据收集分析帮助制定更加精准、个性化的膳食、营养、运动及心理干预策略和精准干预实施路径。每2周为1个观察周期，再次综合评估，调整干预方案。依据研究目的和研究内容拟定病例报告表(Case report form, CRF)，并设立项目调查培训组，探讨分析精准化生活方式医学干预提升抗肿瘤治疗效果、提高生活质量和延长生存时间方面的作用，并进一步分析在不同肿瘤特征人群(不同肿瘤类型、分期或治疗等)中精准化生活方式医学干预的作用，并综合考量全程生活方式医学干预对肿瘤患者预后的影响。

四、课题价值
1、建立中国恶性肿瘤患者生活方式医学干预体系；
2、建立肿瘤患者生活方式医学干预全程管理数据库；

五、其他相关
1、整个项目将由项目组统一提供全套的系统软件支持；
2、数据使用权，每一项目组成病例数小于1000例只能使用项目组自有数据库，病例数大于1000例方可申请使用总平台数据；
3、论文发表规定，各分中心可以使用自己数据发表论文，录入患者超过1000例的中心可以使用总数据库发表论文，但是需要向项目组负责人及项目学术委员会提出申请，论文署名与项目组负责人协商。

欢迎对该课题有兴趣及希望掌握有关课题知识技能的机构及团队参加，有意愿参与本次课题的机构或团队请与刘老师联系，手机号码为13908513099。

课题组织将对申请进行审核，设立专人对该课题的数据库进行后续工作。

中华医学会肠外肠内营养学分会
中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会

中国临床肿瘤学会(CSCO)
中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会

中国临床试验中心注册号：ChiCTR2100044548

两会联合发起



特定疾病状态人群特殊医学用途配方食品创制(国家重点研发计划)

- 阐明特定疾病不同诊疗阶段及术后的营养需求和代谢特征，明晰特定疾病不同诊疗阶段及术后关键营养素全息代谢模式，系统性揭示关键营养素代谢失衡机制和营养调控机制，为特殊医学用途配方食品的创制奠定理论基础。

科学技术部
中国生物技术发展中心文件

国科生字〔2022〕71号

关于国家重点研发计划食品营养与安全关键技术研发重点专项2022年度项目立项的通知

各项目牵头承担单位：
国家重点研发计划食品营养与安全关键技术研发重点专项2022年度项目立项工作已经完成，具体立项情况详见附件。

请根据《关于改进加强中央财政科技项目和资金管理的若干意见》（国发〔2014〕11号）、《关于深化中央财政科技计划（专项、基金等）管理改革的方案》（国发〔2014〕64号）、《国家重点研发计划管理暂行办法》（国科发资〔2017〕152号）、《关于改革完善中央财政科研经费管理的若干意见》（国办发〔2021〕32号）、《国家重点研发计划资金管理办法》（财教〔2021〕178号）及项目实施期间出台的国家重点研发计划管理有关规章制度的要求，认真落实项目（课题）承担单位法人

课题编号：2022YFF1100601 密 级：公开

国家重点研发计划
课题任务书

特定疾病不同诊疗阶段及术后的营养需求和代谢模式研究

课题名称：研究

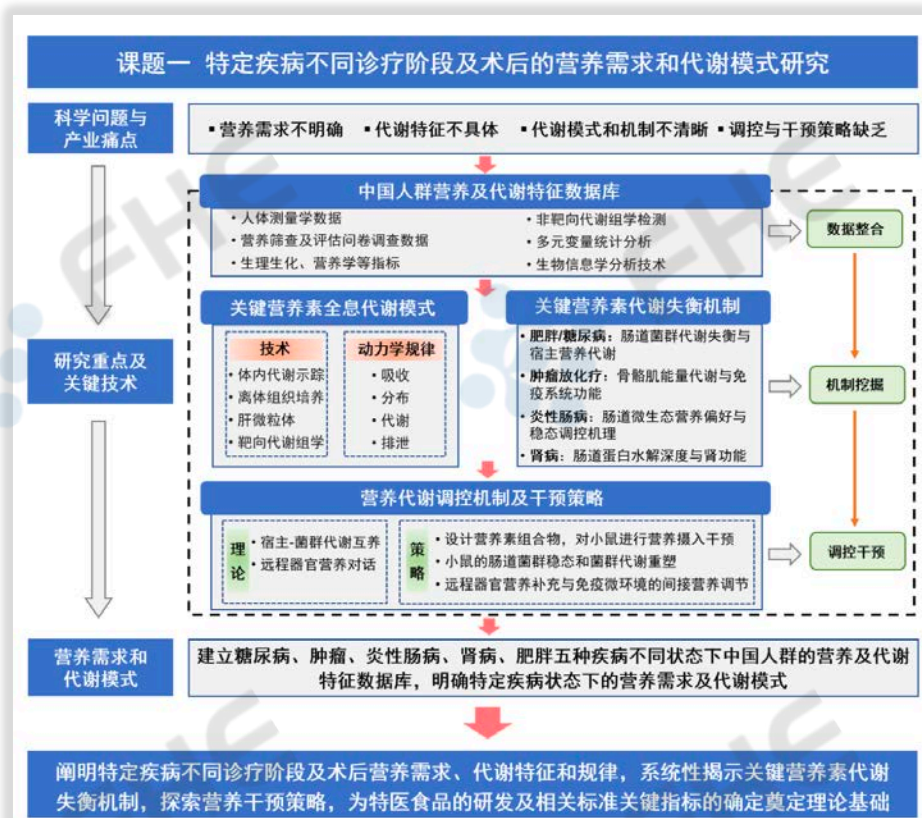
所属项目：特定疾病状态人群特殊医学用途配方食品创制

所属专项：食品营养与安全关键技术研发

项目牵头承担单位：江南大学

序号	姓名	性别	出生日期	证件类型	证件号码	专业技术职称	职务	最高学位	专业	投入本课题的 全职工作时间 （人月）	人员分类 代码	在课题中分 担的任务	是否有 工资性 收入	工作单位
1	曹丽江	男	1977-07-09	身份证	320114197707090012	正高级	系主任	博士	食品科学	30	课题负责人	特定疾病不同诊疗阶段及术后关键营养素代谢失衡机制研究	是	中国药科大学工学院
2	张峰	男	1975-12-27	身份证	32021119751227001X	正高级	无	博士	生物学	24	课题骨干	特定疾病不同诊疗阶段及术后关键营养素全息代谢模式研究	是	江南大学附属医院
3	曹福刚	女	1987-06-07	身份证	341181198706072041	副高级	无	博士	药物代谢动力学	24	课题骨干	特定疾病不同诊疗阶段及术后关键营养素代谢	是	中国药科大学药理学教研室

项目批件及课题任务书

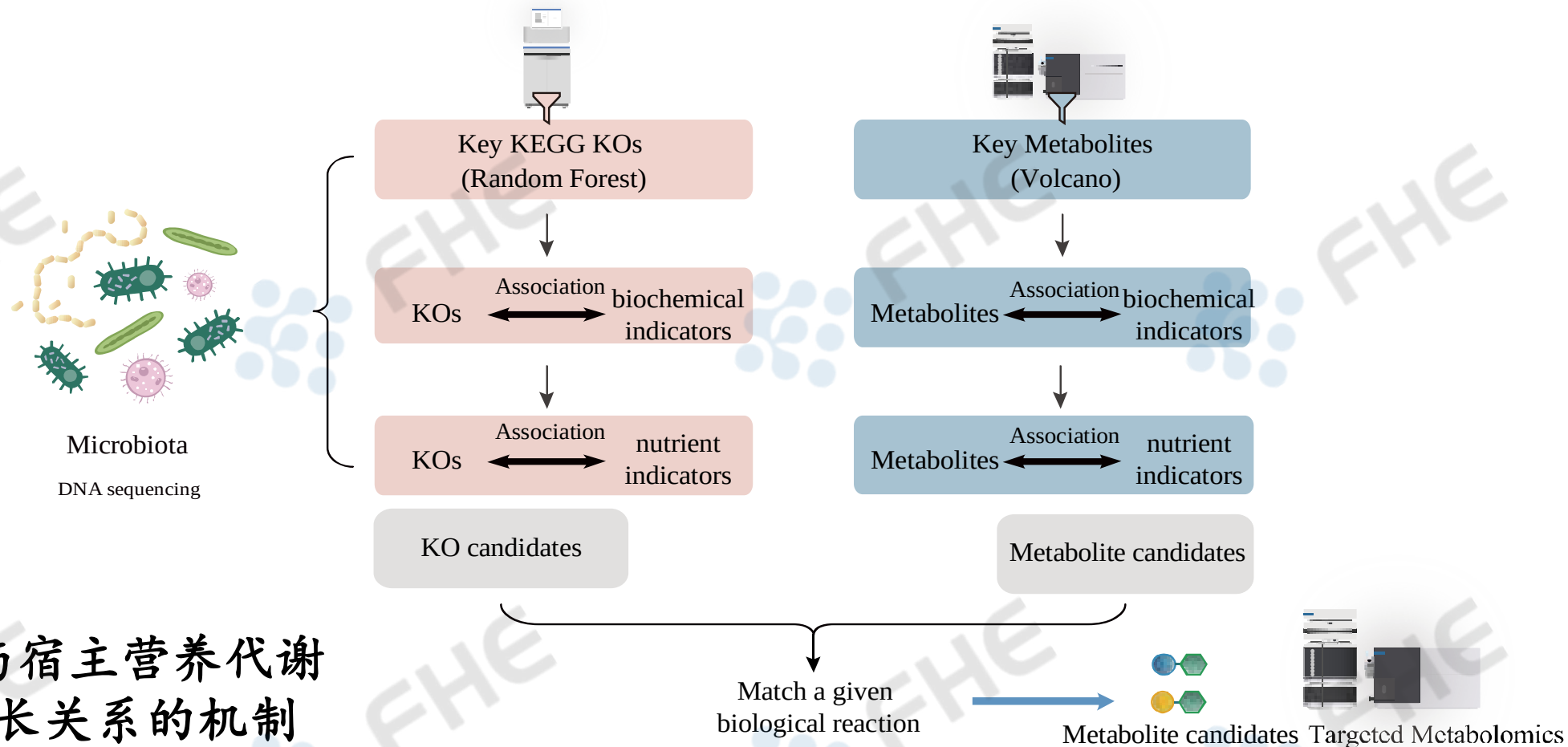


技术路线图



力克队列研究思路

The analytic strategy of the shotgun metagenomic sequencing and metagenomic analysis



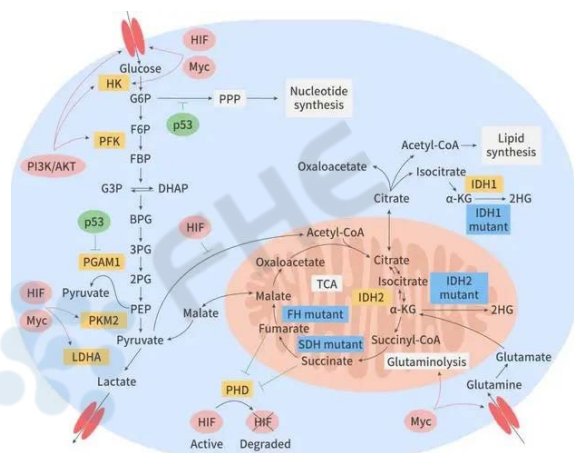
探究菌群参与宿主营养代谢
及与肿瘤生长关系的机制



肿瘤队列人群的代谢特征分析

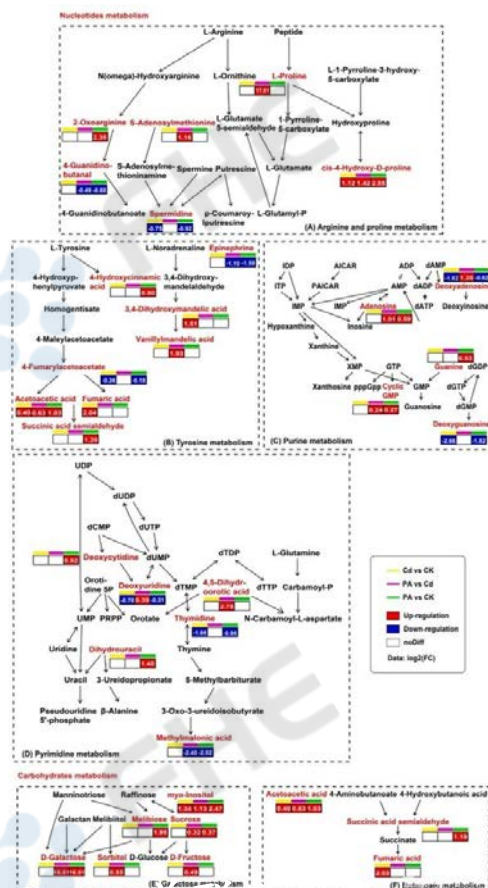
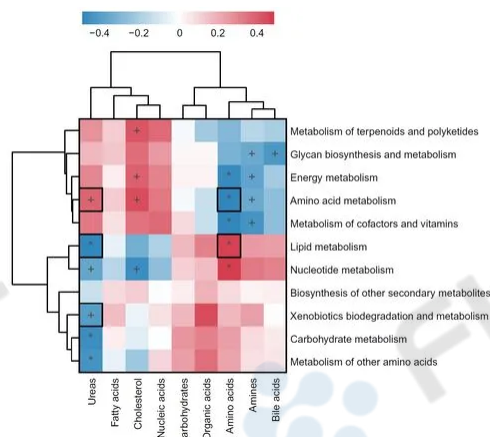
1. 基于多组学策略研究肿瘤队列人群的营养需求及代谢特征分析

2. 解析肿瘤患者肠道菌群分布规律，建立肠道菌群与代谢物动态变化的关联数据库。



肿瘤代谢

肠道菌群变化规律





2.构建肿瘤营养特征的预测模型，明确肿瘤营养素缺陷的评价技术和风险预测模型。

04

关注特医食品中的
氨基酸比例



氨基酸与结直肠癌

亮氨酸节律饮食（7天为一个周期：4天正常饮食，3天亮氨酸缺失饮食），显著抑制亮氨酸tRNA合成酶2的B细胞新亚群细胞介导的CRC免疫逃逸，减缓了肿瘤进展

支链氨基酸 (特别是亮氨酸) 可能对预防CRC发生有积极影响，尤其对于男性

肠外营养的半胱氨酸成分降低了胃肠癌患者的存活率，胱氨酸剥夺饮食可以抑制体内结肠癌生长

Immunity

CellPress

Article

Leucine-tRNA-synthase-2-expressing B cells contribute to colorectal cancer immunoevasion

Zhiqiang Wang,^{1,2} Zhou Lu,^{4,7} Shengli Lin,^{3,7} Jie Xia,² Ziwen Zhong,⁴ Zhangjuan Xie,² Yun Xing,¹ Jingbo Qie,¹ Mengxia Jiao,² Yifan Li,¹ Haoyu Wen,³ Pengyuan Zhao,² Dan Zhang,¹ Pinghong Zhou,³ Jiawen Qian,¹ Feifei Luo,⁵ Luman Wang,¹ Hongxiu Yu,⁶ Jie Liu,³ Jie Gu,³ Ronghua Liu,^{2,7} and Yiwei Chu^{1,6,*}

¹Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Shanghai Key Laboratory of Medical Epigenetics and Metabolism, Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China

²Shanghai Fifth People's Hospital, Shanghai Key Laboratory of Medical Epigenetics, Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China

³Endoscopy Center, Endoscopy Research Institute, Department of Thoracic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

⁴Liver Cancer Institute, Department of Anesthesiology, Zhongshan Hospital, Shanghai 200032, China

⁵Department of Digestive Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

⁶Institutes of Biomedical Sciences, Shanghai Stomatological Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

⁷These authors contributed equally

*Lead contact

*Correspondence: ronghua.liu@fudan.edu.cn (R.L.), yiwei.chu@fudan.edu.cn (Y.C.)
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.04.017>

Branched Chain Amino Acids

支链氨基酸



Signal Transduction and Targeted Therapy

www.nature.com/sigtrans

ARTICLE OPEN

Cyst(e)ine in nutrition formulation promotes colon cancer growth and chemoresistance by activating mTORC1 and scavenging ROS

Jiao Wu¹, Sai-Ching Jim Yeung², Sicheng Liu¹, Alham Qdaisat², Dewei Jiang³, Wenli Liu⁴, Zhuo Cheng³, Wenjing Liu³, Haixia Wang³, Lu Li⁵, Zhongmei Zhou³, Rong Liu³, Chuanyu Yang³, Ceshi Chen^{3,6,7} and Runxiang Yang¹



肠道菌群与CRC

研究进展

肠道菌群与CRC的发展：

- 特定细菌：具核梭杆菌（*Fusobacterium nucleatum*, Fn）、脆弱拟杆菌（*Bacteroides fragilis*）（The Lancet Oncology, 2019, 20(2):e77-e91.）
- 菌群代谢物：SCFAs、胆汁酸（Nature Medicine, 2019, 25(6): 968.）

肠道菌群与CRC化疗：

- 影响化疗疗效：Fn是增强化疗疗效的潜在治疗靶点；肠道菌群对卡培他滨有去糖基作用（Cell, 2020, 181(7): 1661-1679 e22.）
- 影响化疗不良反应：饮食干预、粪菌移植



以往关于CRC患者肠道菌群改变的研究结果并不一致，这些差异可能与营养状况、疾病分期的不同有关，这给CRC的诊断和治疗带来了机遇和挑战。



肿瘤特定全营养配方食品干预肠道菌群对手术后反应、化疗药物、营养状态的影响？

微生物-宿主-营养素相互作用



手术、化疗与CRC

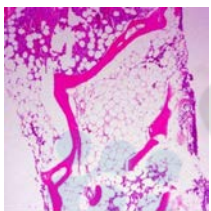


手术和化疗药物的使用进一步加剧菌群失调



调节肠道菌群:

选择性地增殖双歧杆菌、乳酸杆菌等**有益菌**
调节pH、分泌抗菌物质, **抵御外来致病菌**的入侵和生长



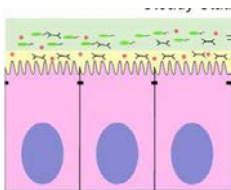
BONE MARROW SUPPRESSION

化疗期间容易出现骨髓抑制, 导致免疫力下降, 出现炎症反应



改善免疫应答:

作为外来抗原, 对机体免疫系统产生持久有效的刺激, **调节免疫系统的失衡状态**, 增强机体的免疫力
下调促炎因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和一氧化氮, **上调抗炎因子**IL-10, 抑制炎症发生



化疗对胃肠道黏膜屏障防御功能的破坏可导致胃肠道黏膜炎, 影响营养物质的吸收, 引起细菌和内毒素移位, 诱导全身炎症反应及多器官功能障碍



保护肠道屏障:

显著逆转了5-Fu的毒性作用, 提高了紧密连接蛋白claudin-1、黏蛋白MUC2、CD45和溶菌酶的含量, **改善了小鼠肠道的机械屏障、免疫屏障和化学屏障**



研究目的

- 针对CRC患者不同诊疗阶段及术后的营养需求不清、代谢模式不明等问题，整合肠道菌群宏基因组、代谢组等多组学技术和人工智能手段，探究II期CRC患者在不同诊疗阶段的**肠道菌群差异**，系统性分析**在II期CRC患者中的营养缺陷及氨基酸等营养素的代谢水平**；
- 在整体水平监测CRC患者的营养状态，提出改善CRC患者**营养不良状态个性化解决方案**，评估该食品对患者临床症状、不良反应的改善作用，为临床实践提供参考。



实验组纳入排除标准

纳入标准

- (1) 经病理学诊断为II期CRC受试者；
- (2) 年龄在18-80岁（含边界值），男女及民族不限；
- (3) 需要接受手术治疗和化疗者，目前疾病状态稳定、总体身体状态良好；
- (4) 根据研究者判断，需进行营养治疗的受试者；
- (5) 可耐受肠内营养者；
- (6) 预期生存期 ≥ 3 个月；
- (7) 自愿参加临床试验，并签署知情同意书者。

排除标准

- (1) 不需要人工营养支持的受试者；
- (2) 有严重影响试验产品消化吸收的疾病；
- (3) 预期不能按照规定服用试验产品的受试者，预期不能按照要求达到规定服用量的受试者，比如术后、化疗伴严重恶心呕吐不能控制的受试者；
- (4) 不能耐受肠内营养者；
- (5) 已知对实验组产品中所含成分过敏；
- (6) 筛选前4周内参与了其他干预性临床试验；
- (7) 研究者认为不适于参加本研究的其他情形。



对照组纳入排除标准

纳入标准

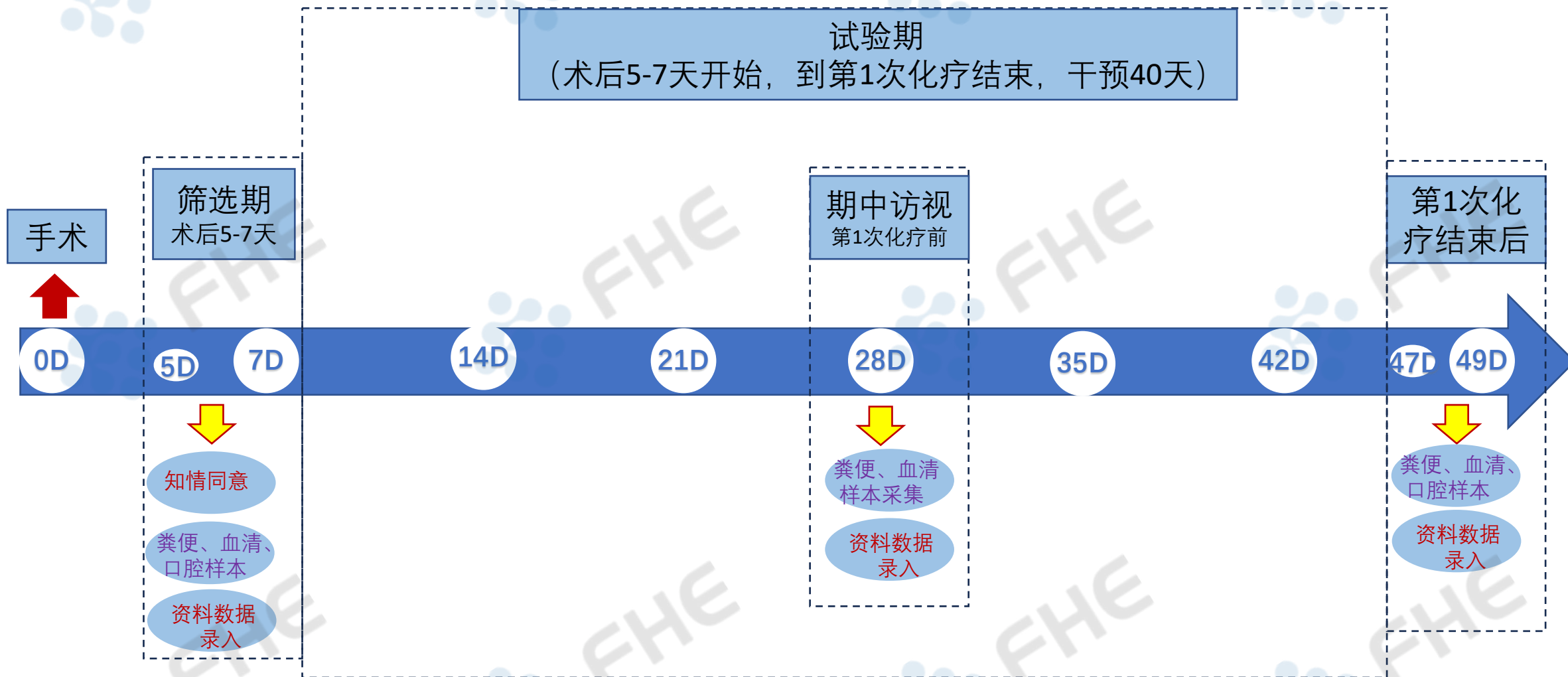
- (1) 年龄在18-80岁（含边界值），男女及民族不限；
- (2) 健康人群，若患有其他疾病，目前疾病状态稳定、总体身体状态良好；
- (3) 经研究者评估后适合参加本研究；
- (4) 自愿参加临床试验，并签署知情同意书者。

排除标准

- (1) 合并其他严重器质性疾病或疾病处于急性发作期；
- (2) 筛选前4周内参与了其他干预性临床试验（含药品、营养制剂、医疗器械等）；
- (3) 研究者认为不适于参加本研究的其他情形。



技术路线





江南大学附属医院
AFFILIATED HOSPITAL OF JIANGNAN UNIVERSITY

关注氨基酸摄入！ 关注菌群与氨基酸代谢！

