

血浆代谢物可作为早期诊断生物标志物

结直肠癌初筛有望告别结肠镜

◎本报记者 赵汉斌

结直肠癌是全世界最常见的癌症类型之一。结直肠癌的早期发现与诊断,对提高患者生存率至关重要。然而,传统的结肠镜检查方法因其侵入性和高昂成本,难以在大规模筛查中广泛应用。

昆明医科大学第一附属医院孙杨教授、廖应雷副院长团队,日前携手香港中文大学于君教授、南京医科大学沈洪兵院士团队及上海百越代谢组学技术研究中心杜杰研究员团队,揭示了腺瘤发生到结直肠癌发展过程中,关键代谢物及早期诊断生物标志物的作用机制,为结直肠癌防治提供了全新视角。相关研究成果发表于国际学术期刊《癌细胞》。

大规模筛查急需无创便捷诊疗手段

“从结肠、直肠上长出腺瘤到发展为结直肠癌是长期且复杂的过程。”孙杨介绍,作为良性肿瘤,腺瘤的发展过程可能非常缓慢,需要经过数年才能显现症状。这个过程中,腺瘤细胞会发生异型增生,逐渐导致细胞形态和功能异常,进一步发展成结直肠癌。而结直肠癌的病程涉及遗传、环境、微生物及代谢等,发病机制复杂。

鉴于结直肠癌病程的长期性和复杂性,其早期发现尤为重要。当前,临床上通常使用结肠镜检查来诊断结直肠癌。这种检查方法虽然准确率高,但成本高、侵入性强,不利于应用于大规模筛查。因此,寻找无创、便捷、高效的早期诊断方法是结直肠癌研究领域的热点。

对此,研究团队经过多年探索,将目光投向了代谢组学。近年来,代谢组学在疾病诊断、预后评估及药物研发等领域展现出巨大潜力。

“基于代谢组学技术,我们收集分析了大规模队列样本,试图摸清结直肠癌发展过程中细菌代谢物的变化规律和功能意义。”孙杨说。

在样本收集与分组环节,研究团队设计了包含4个独立队列的样本收集方案,共收集来自1251名参与者的血浆和粪便样本,其中包括422例结直肠癌患者、399例结直肠腺瘤患者以及430名健康对照者。“这些样本涵盖疾病的不同阶段,确保了结果的广泛适用性和可靠性。”廖应雷说。



医生为患者进行结肠镜检查。视觉中国供图

研究代谢物作用机制
创建诊断模型

“我们利用代谢物指纹分析、代谢轮廓分析等方法进行研究,整合了血浆和粪便的代谢组学数据,并从多个独立中心收集了包含健康人群、结直肠腺瘤患者和结直肠癌患者的血浆和粪便样本。”廖应雷介绍,研究团队捕捉到油酸和别胆固醇这两种关键代谢物的踪迹,并发现它们在结直肠癌病程进展中,它们似乎分别扮演“一邪一正”的角色。

“我们发现结直肠癌发展过程中,油酸会出现显著富集,别胆固醇则呈现消耗趋势。”孙杨说。为进一步验证这些代谢物的功能意义,研究团队在结直肠癌细胞系、患者来源的类器官以及小鼠模型中进行了深入的功能实验,进一步阐释了关键代谢物的功能。

廖应雷说,结果表明,油酸通过与特定的受体结合,激活相关信号通路,可促进肿瘤生长;而别胆固醇则通过与另一受体结合,导致对应的信号通路失活,抑制肿瘤生长。这一发现不仅揭示了代谢物在结直肠癌进展中的具体作用机制,也为后

续的早期诊断标志物研发提供了重要靶点。

此外,研究团队利用LASSO算法、随机森林和逻辑回归等多种机器学习算法,构建了包含17个血浆代谢物的诊断模型。通过该模型,研究团队发现在区分结直肠癌患者与健康受试者方面,血浆代谢物可以作为有效的生物标志物用于结直肠癌的早期诊断。此外,通过三方独立验证队列确认,团队构建的诊断模型具有成本低、操作简便、患者接受度高等优点,能为结直肠癌的无创、便捷、高效早期诊断提供有力支持。

“这些研究不仅刷新了人们对结直肠癌代谢机制的认识,也为结直肠癌的预防、早期诊断和治疗提供了创新策略。”于君说,将来人们进行结直肠癌筛查时有望不使用结肠镜,只需采集一管血样,即可作出准确的初筛。

“针对油酸等促癌代谢物的干预措施,或将有助于抑制结直肠癌的发生和发展;而别胆固醇等抗肿瘤代谢物的进一步研究和开发,则可为结直肠癌的治疗提供新的候选药物。”文章共同第一作者、香港中文大学深圳研究院教授张翔解释,这些代谢物作用机制的揭示为结直肠癌的预防和治疗提供了新靶点,不但为疾病的早期发现和诊断赢得宝贵时间,还有望显著降低结直肠癌的发病率和死亡率。

结直肠癌为何“找上”年轻人

◎本报记者 李丽云 朱虹
通讯员 衣晓峰 刘方舟 朱爽

日前,美国克利夫兰诊所(克利夫兰医学中心)一项研究表明,来自饮食的代谢产物,特别是与红肉和加工肉类相关的代谢产物是导致早发性结直肠癌的主要因素。该研究指出,饮食差异是年轻发病型和老年发病型结直肠癌患者患病率不同的最主要原因,这提示年轻人注重饮食健康是预防结直肠癌的最佳方式。

引发年轻人患结直肠癌的主要因素有哪些?高危人群如何通过科学调整饮食预防患病?日前,记者采访了中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会委员、哈尔滨医科大学附属第二医院结直肠肿瘤外科教授黄睿。

多项诱因不容忽视

黄睿以一组数据说明了结直肠癌患病率的严峻态势。他介绍:“过去,大多数结直肠癌的新发和死亡病例主要集中在50岁至70岁的中老年群体。而《2019年全球疾病负担研究数据来源》显示,从1990年到2019年的30年间,东亚地区15岁至49岁人群的结直肠癌发病率从每10万人3.9例增长到10.1例,增幅近3倍。东亚地区结直肠癌患者发病率的增速超过欧洲和中亚地区,且死亡率更高。”

根据国际学术期刊《临床医师癌症杂志》的最新报告,上世纪90年代末,结直肠癌为美国50岁以上男女癌症死亡的第四大原因,但如今已上升到男性第一大、女性第二大原因。结直肠癌患者的年轻化趋势已被认为是严重的全球公共卫生问题,并且早发性结直肠癌通常在诊断时已处于中晚期,治疗效果较差,严重影响患者生存率,深入了解结直肠肿瘤发病机理并制定有效防治策略具有迫切性。

“研究显示,饮食习惯与结直肠癌的发病率有直接关系。”黄睿强调,红肉和加工肉类中的精氨酸等可能会促进结直肠癌的发展。生活中,年轻人偏爱食用这类食物,这无疑增加了他们罹患结直肠癌的风险。环境因素、遗传和家族史也会对结直肠癌的发生产生影响。例如,接触有害化

学品可能会诱发结直肠癌;而遗传性疾病,如家族性腺瘤性息肉病、黑斑息肉综合征、林奇综合征等,均是早发性结直肠癌的已知风险因素。

不良生活方式同样需引起关注。“吸烟、酗酒、缺乏体育活动等不良习惯均与结直肠癌的发生密切相关。”黄睿说。

此外,不同年龄的肠道菌群差异或将影响结直肠癌的发展和预后。黄睿说,年轻人的肠道由擅长修补肠道屏障和调节免疫反应的阿克曼菌和拟杆菌“掌权”,主要起到保护肠道的作用,但偶尔的菌群失调也会助推癌变。例如,在严重肠炎等导致的肠道菌群失调情况下,不产肠毒素的脆弱拟杆菌会大量定植,增加结肠中游离型胆汁酸的含量,间接促进癌变。对于老年人而言,芽孢杆菌、葡萄球菌和李斯特菌等有害菌相对较多,它们可能引发慢性炎症或分泌毒素,进而促进结直肠癌发展。菌群差异是导致年轻人和老年人结直肠癌发生机制不同的关键因素。

早诊早治非常关键

降低年轻人结直肠癌患病率,科学有效的预防措施至关重要。黄睿依据国内外最新权威指南给出如下建议。

第一是加强筛查。定期筛查对于结直肠癌的早期发现意义重大。对于有家族史或遗传性疾病的40岁及以上的高风险人群,应增加筛查频次。对于普通人群,建议将筛查起始年龄调整至45岁,通过早筛查、早发现,进一步提高治愈率。

第二是调整饮食。健康的饮食习惯是有效预防结直肠癌的关键,建议人们减少摄入红肉和加工肉类,增加水果、蔬菜、豆类 and 全谷物的摄入,这样有助于维护肠道健康。

此外,还应注意控制体重、避免环境暴露。黄睿建议,保持健康饮食的同时,人们每周应至少进行150分钟的中等强度有氧运动,如快步走、慢跑、骑行、游泳等。同时,减少吸烟和避免暴露于某些工业化学品的环境中。全社会应加强对有害化学品的监管,并提升对相关产业工作人员的保护水平。

黄睿提醒,对于有结直肠癌家族史或其他风险因素的人群,医生可根据其健康状况制订个性化的筛查计划,帮助早期发现结直肠癌。

研究揭示孕期生化、母子代谢及妊娠期糖尿病的遗传密码

开辟孕期健康管理全新视角

科技日报(记者罗云鹏)日前,华大生命科学研究院、华大基因联合武汉儿童医院、深圳市妇幼保健院、中山大学、厦门大学等多家机构的科研人员组成研究团队,在学术期刊《细胞》子刊《细胞基因组学》上发表6篇研究论文,系统解析了孕期生化表型组、母子代谢物指标及妊娠期糖尿病的遗传基础,揭示了遗传因素对于母婴健康的重要作用,为孕期健康管理提供了新视角。

相较于癌症、心脑血管疾病等研究热点,与妊娠相关的遗传学研究较少,但血常规、肝功能检查、肾功能检查等常见的产检项目均与基因有关。

研究团队利用自主开发的新型研究方法,系统地针对孕期各类产检生化指标进行遗传关联分析,成功识别出410个表型组相关基因。这些基因与产检中常见的检查指标息息相关。其中,有116个为新发现的关联基因;31个为孕人群特有的关联基因,如

与血肌酐相关的基因等。研究发现,这31个基因主要分布在雌激素抵抗和免疫相关的通路上,与免疫系统和女性生殖系统的组织、细胞高度相关。这一发现为理解遗传因素如何影响妊娠表型和母婴健康提供了帮助。

研究还采用串联质谱技术,对84种孕期代谢物指标进行检测,并识别出53个与这些指标相关的基因,其中23个为首次发现的关联基因。此外,同一种代谢物在妊娠期与非妊娠期的中青年女性体内,其遗传效应存在显著差异。该发现揭示了妊娠期代谢物水平具有独特的遗传调控机制。通过孟德尔随机化分析,研究团队发现这些代谢物指标与15种中老年疾病存在潜在因果关联。该发现为理解孕期代谢物的遗传基础及其对母婴健康的影响提供了新的科学依据。

代谢物指标是新生儿健康成长的重要反映。研究团队通过对75种新生儿代谢物及其比例进行分析,估算出

在新生儿群体中,这些代谢物的平均遗传度约为76%,这意味着新生儿的代谢物水平在很大程度上受到遗传因素的影响。相关研究有助于对异常代谢物甚至是遗传代谢病进行提前判断和应对,为新生儿后续发育等其他表型的研究提供了可行性依据。

血糖水平是衡量孕母婴健康的重要指标。研究团队发现了25个与血糖相关的基因,并首次在亚洲人群中发现孕期空腹血糖与雌激素受体基因ESR1的关联。通过遗传相关性和孟德尔随机化分析,研究团队进一步揭示了孕妇血糖水平与激素调节及高血压之间的复杂关系。据此,研究团队开发了新型妊娠期糖尿病风险预测算法,为孕产妇血糖管理提供了全新思路。

论文的主要作者认为,上述研究有望促进妊娠期疾病早期筛查和个性化健康管理,助力我国母婴健康水平的提升。

武汉轻工大学生命科学与技术学院:

建设高能级平台 助力生命健康产业

生命健康产业是湖北省突破性发展的五大产业之一,也是新质生产力发展的着力点之一。武汉轻工大学创建于1951年,是湖北省“双一流”建设高校。

武汉轻工大学聚焦“大食品大营养大健康”领域,大力实施“特色兴校”战略,该校生命科学与技术学院(以下简称“学院”)在生命健康学科领域快速发展。学院结合国家战略和湖北省的产业发展需求,将自身学科与学校优势学科交叉,搭建高能级人才培养和科技创新平台,实现产业、学校、学生多方共赢。

创建科技创新高能级平台

学院围绕国家健康中国战略,湖北省生命健康产业发展需求,推动“生粮融合”“食药融合”“营养健康融合”,着力发展新工科、新农科,强化学科交叉,形成特色优势,推动学科可持续发展。

聚焦合成生物学、中医药传承创新等领域面临的机遇和挑战,学院发挥学科交叉优势,与多方单位联合“国家合成生物技术创新中心”“湖北时珍实验室”“湖北省健康食品工程技术研究中心”等高能级科研平台,加强生物制造、生物检测、精准营养、新资源开发等学科新领域方向建设,提高关键技术的创新能力,满足生命健康产业创新发展需求。

随着科研平台建设、体制机制创新,学院的协同创新能力持续提升,在多项关键技术中取得一系列突破性进展和标志性成果。近三年来,学院主持或参与国家自然科学基金项目8项、国家重大科技专项等国家项目3项、省级科研项目14项,“食药资源功能因子高效加工利用关键技术研发应用”等2个项目获湖北省科技进步奖。

创建成果转化高能级平台

面对生命健康产业发展需求,中试孵化是产品规模化量产前的关键环节,产业往往面临企业生产线产量过大、科研实验室产能过低、项目落地时效性要求高的问题。按照“需求导向、领域融合、协同转化”的原则,学院依托学科优势,将新工科专业建设与成果转化平台建设相结合,最大限度优化资源配置,创新性推动科技成果转化。学院搭建了集生物发酵、分离纯化、浓缩干燥、制剂加工为一体的数字化柔性加工中试平台,获批了“食品微生物资源利用湖北省中试基地”“食药资源功能因子挖掘与利用中试基地”等省市中试转化基地;建设了“湖北省天然植物萃取技术校企联合创新中心”“湖北省稻米大健康产品及关键技术校企联合创新中心”等一批省级校企联合创新中心,形成了生命健康产品功能因子利用、精准营养递送、健康产品智能化加工等产业技术优势,为企业提供测试、中试、产品设计、小规量产等服务。

通过搭建成果转化平台,学院建立了“产科教”三融合模式,形成了面向企业开放全链条中试生产线及大型科研设备的机制体制,正大力推动“学院—产业”“平台—链条”“团队—环节”的多维度协同转化模式,促进创新链和产业链贯通,极大推动了科技成果转化向产业化转化。2023年,学院与企业合作横向经费1871万元,其中成果转化经费900余万元。

创建人才培养高能级平台

学院把高水平专业群建立在生命健康万亿产业基础上。目前,学院拥有生物学、药学2个一级学科硕士点,营养科学与健康工程1个交叉学科硕

士点,以及药学、生物与医药2个专业学位硕士点;有生物工程、生物技术、生物制药、制药工程、生物信息学等5个本科招生专业。

同时,学院的制药工程专业是国家一流建设专业,生物学是省一级学科重点学科,生物技术专业和生物工程专业是省级一流建设专业,生物学、药学和生物工程为天然产物与功能食品、生物农业2个优势特色学科群支撑学科。

学院与生命健康产业融合建立学科竞赛工作坊,与企业共同建设集思政教育、协同育人、创新能力、资源互补多维一体的高能级人才培养平台,从“师、生、地、物”四要素中不断突破,通过积极引导、政策支持、宣传动员,有组织地支持学生参与各类赛事,推动学生理论学习和实践创新一体化。

例如生物学领域,面向生物产业需求,通过竞赛实现“生物技术—生物制造—生物经济联动”,激发学生动力和创造力,提升学生核心素养和实践动手能力,培养工程思维和产业思维,提升人才培养质量,满足生命健康产业人才需求。

通过多维一体的高能级人才培养平台建设,今年以来,学院本科生已在“生物发酵行业微生物培养皿艺术设计大赛”中获得4个国家奖项、“全国大学生生命科学竞赛(科学探究类)”中获得8个国家奖项,目前已获得17个国家学科竞赛奖项。

接下来,学院将进一步提升学院平台能力,搭建多元化、个性化、综合化人才培养平台,瞄准国家战略需求和湖北省经济社会发展需要,大力培养高水平创新团队,提升高能级创新平台层级。学院将服务国家健康中国战略,助力湖北省“51020”现代产业体系构建和生命健康产业突破性发展,为谱写中国式现代化湖北实践作出更大贡献。

数据来源:武汉轻工大学

实施有针对性策略 过早死亡人数可能减半

◎本报记者 张佳星

在日前召开的2024年第十届柳叶刀-中国医学科学院医学与健康大会上,《柳叶刀》再次强调了到2050年将过早死亡概率降低50%的目标。根据世界卫生组织的定义,过早死亡通常指70岁之前死于心血管疾病、癌症和糖尿病等疾病。随着医疗科技的发展和世界疾病谱的变化,慢性病对死亡的影响权重正在增加,慢性病导致的过早死亡正在成为影响人群健康的重要因素。

《柳叶刀》投资卫生健康委员会委员、中国医学科学院客座教授陈思邈告诉科技日报记者,学界对过早死亡的研究将为健康政策的制定提供更多可量化指标,进一步提升人均预期寿命。挪威卑尔根大学伦理和优先设置中心主任奥勒·诺尔海姆教授说,《柳叶刀》

投资卫生健康委员会通过对全球健康数据的测算和对不同国家现行卫生政策的调研,认为通过实施有针对性的卫生策略、合理调配卫生健康投资等举措,到本世纪中叶过早死亡人数有望减半。

《柳叶刀》报告认为,过早死亡率高的国家和过早死亡率低的国家,需要解决的首要问题不同。前者需聚焦传染病和孕产妇健康,后者则需解决包括非传染性疾病和伤害等健康问题。

“对我国来说,最需优先干预的是动脉粥样硬化、出血性卒中、烟草导致的慢性病以及感染导致的慢性病这4个重要问题。”陈思邈说,北大西洋地区是世界上人均预期寿命最高的地区,我国的人均寿命与之相差4.3年。

由《柳叶刀》投资卫生健康委员会提供支持,中国医学科学院与贵州省遵义市习水县政府合作开展了卫生健康与社会发展项目。这是《柳叶

刀》针对降低过早死亡率目标开展的首个试点项目,于今年4月启动实施。

据介绍,项目的第一阶段聚焦烟草导致的慢性病,第二阶段聚焦心脑血管疾病以及感染导致的慢性病。该项目希望通过解决关键健康问题,增加当地居民的人均预期寿命。

“我们在习水首次试点‘为人群健康付费’的激励机制,以促进基层医务工作者运用群医学原理照护人群健康。”陈思邈说,到2026年,项目团队将对第一阶段的干预结果进行统计分析,并通过间接指标量化相关干预对寿命的提升作用。

陈思邈表示,从长远看,该试点项目不仅是群医学为理论支持的医学卫生干预,更是尝试构建以医学卫生健康事业发展促进经济社会发展模式。团队将不断完善适合多地推广的方案模板,为卫生政策的制定提供依据。