

发现“青年肠癌”的早筛“利器”

本报记者 张双虎 ● 黄辛

结直肠癌是一种最常见的消化道恶性肿瘤，是公众普遍认为的老年疾病。但近些年，肠癌呈现显著年轻化趋势。

近日，复旦大学附属肿瘤医院教授马延磊团队的一项最新研究首次揭示发病年龄小于50岁的青年肠癌（早发性肠癌）与发病年龄大于50岁的老年肠癌（迟发性肠癌）在肠道菌群谱、代谢谱、细菌酶基因谱改变等方面存在显著差异，并基于“细菌一代谢物—细菌酶基因联合”标志物开发诊断模型，未来有望通过粪便样本，实现对青年肠癌高危人群和患者的早期筛查和精准检测，进一步推动基于菌群的诊断策略在临床一线的转化和应用。相关成果近日发表于英国胃肠病学会官方期刊《肠道》（*Gut*）。

不可错过早诊“窗口期”

近些年，肠癌呈现显著年轻化趋势。据美国癌症中心估计，按照这个态势继续发展，青年肠癌发病率在未来15年将翻倍，20%的肠癌将发生在年龄低于50岁的人群。

2013年，上海市首次将社区大肠癌筛查纳入公共卫生服务项目，但主要针对老年人群。青年人群的肠癌通常是在出现排便习惯改变、便血、腹泻、腹痛与便秘交替、局部腹痛等症状后，

在就诊时被检查出来，但这时往往错过了最佳的早诊“窗口期”。

“尽管肠镜是发现肠癌的‘利器’，但青年人群广泛应用肠镜做早筛获益未必高于风险，过度诊断可能造成不必要的经济负担。”马延磊告诉记者，“在20岁至34岁青年人中，大肠癌患者仅占患者总数的1%，在35岁至49岁年龄组，大肠癌患者仅占患者总数的6.8%。”

因此，探索开发更好的风险预测工具，以协助早期识别这类高风险青年肠癌患者，并建立更好的筛查策略，已成为目前青年肠癌临床诊断研究的重点。

绘制青年肠癌菌群谱和代谢物谱

肠道微生物群是关系人体肠道健康与否的重要微环境。目前，众多研究已证实，肠道微生态紊乱是大肠癌发生、发展的关键环境因素，并且老年人群的肠道微生物群与年轻人群差异显著。

青年肠癌患者体内是否存在具有诊断价值特征的病原菌谱和代谢物谱？这些菌群和代谢物是否是青年肠癌的重要致病因素？

针对这些问题，马延磊团队历时4年，将共计549例中国青年肠癌患者、老年肠癌患者以及年龄匹配的健康人

群相对照，进行粪便宏基因组和代谢组学测序分析，并根据多组学特征构建随机森林模型用于鉴别青年肠癌。

研究人员通过大样本队列在全球首次描绘了中国青年肠癌患者肠道菌群谱和代谢物谱。结果发现，青年肠癌患者的肠道菌群出现严重失调，粪便微生物多样性显著下降。在菌群谱和代谢组组成特征上，青年肠癌也明显区别于老年肠癌。

该研究还发现，青年肠癌多组学特征主要表现为致病菌富集、红肉饮食相关细菌富集以及色氨酸、胆汁酸和胆碱代谢的增加；由红肉饮食相关菌、胆碱代谢物和细菌胆碱代谢酶构成的反应途径激活可能是青年肠癌发病的潜在干预靶点。另一方面，老年肠癌的特征则表现为具核梭杆菌富集、短链脂肪酸过度消耗、乙酸/乙醛代谢向乙酰辅酶A代谢转变。

为早筛早诊提供策略和方向

研究人员为评价青年肠癌的多组学标签分类能力，构建了随机森林分类器模型。最终证实基于宏基因组、代谢组和细菌酶基因联合标志物的预测模型具有区



图片来源：摄图网

分青年肠癌和健康人群的强大潜力，未来可用于青年人群的肠癌早期筛查。

“基于青年肠癌、肠道菌群谱和多组学特征研究，可以对青年人预防肠癌提出一些健康提示。”马延磊补充说，“首先应该避免高危因素，戒烟，不吃油炸食物，尽量少吃高胆固醇、高脂肪的食物。此外，改变不良饮食生活习惯，增加膳食纤维及维生素的摄入，适当增加体育锻炼及保持愉悦心情都很重要。”

该研究认为，青年人群提高预防肠癌的意识和能力非常重要。一方面日常生活中养成健康的饮食生活习惯；另一方面如果平时有腹部不适症状或者排便习惯及大便形状改变，应及时去医院就诊，并积极进行肠癌筛查。

“早期发现肠癌或癌前病变对改善肠癌患者的生存质量和提高治疗效果作用明显。”马延磊说，“这项工作为了解青年肠癌发病机制、探索适合青年人群肠癌早筛早诊的方法提供了全新视角和方向。”

相关论文信息：<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327156>

科学家发现心跳“发动机”的“点火”原理

本报讯 心脏起搏细胞拥有形成自身电脉冲的“发动机”——“局部钙释放（LCR）”。然而，迄今为止，人们还不清楚该“发动机”的启动机制。近日，中国科学院院士、同济大学附属东方医院教授陈义汉团队在《细胞研究》发文，揭示了正常心跳“发动机”的“点火”装置和“点火”程序，为心律失常防治提供了重要的基础研究数据。

该论文第一作者、同济大学附属东方医院研究员解端阳介绍说，LCR是心脏收缩活动的上游信号，它通过“LCR—心脏起搏细胞发放电脉冲—心肌细胞兴奋—心肌细胞发生钙瞬变—心

肌细胞收缩—心脏收缩”信号通路引起心脏收缩。但是，LCR被触发的机制依然是医学领域的认知盲区，从源头上阻碍了临幊上心律失常防治技术的进步。

在长期的研究中，该团队观察到心脏起搏细胞内谷氨酸富集区的位置与LCR的发生区域高度重叠，这提示谷氨酸与LCR之间存在着潜在的相关性。为探索谷氨酸在LCR产生中的作用，该团队从起搏细胞外部和内部两个层面操控谷氨酸浓度，观察LCR的变化。

实验结果显示，起搏细胞外液的谷氨酸改变并不能有效影响LCR的动力学；而显微注射技术带来的细胞内部谷

氨酸浓度的改变，可以引起局部钙释放频度、振幅、宽度和面积的显著性改变，这说明心脏起搏细胞内部而不是外部的谷氨酸可以调控LCR。

为了确认这一初步发现，研究人员将谷氨酸直接加到经透膜处理的心脏起搏细胞上。结果发现，LCR产生了类似于上述细胞内显微注射谷氨酸带来的变化，由此证明了细胞内谷氨酸确实对LCR行使了“点火”功能。

“我们通过机制研究发现，心脏起搏细胞的线粒体膜上所富集的兴奋性氨基酸转运蛋白1（EAAT1）对谷氨酸介导的LCR变化发挥了关键性作用。”解端

阳告诉记者，“EAAT1转运胞浆中的谷氨酸进入线粒体内部，进而促进线粒体产生活性氧，后者氧化钙处理蛋白，最终‘点燃’LCR。”

该团队还分别从细胞、器官和整体三个层面证实了EAAT1可以充当窦房结起搏细胞自主节律的调控靶点。“未来我们可以把‘EAAT1—线粒体活性氧—钙处理蛋白氧化—钙处理蛋白’作为潜在的靶标体系，为临床心律失常的防治研发创新药物。”解端阳说。

（张双虎 黄辛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41422-022-00693-z>