

# “人工胃肠”离我们更近了

● 本报记者 李晨

肠外营养是指通过胃肠道以外的途径,即静脉途径来提供营养物质。肠外营养支持是临床营养治疗的重要手段。然而,肠外营养治疗带来的一系列并发症可能严重影响病人的救治效果。

东部战区总医院(南京大学医学院附属金陵医院)与南京医科大学合作,在国际上率先揭示了肠外营养治疗所产生的糖代谢紊乱与非生理性营养补充引起的肠道菌群及其代谢产物改变密切相关。该研究近日发表于《自然-代谢》。

## 糖代谢紊乱频繁发生

“如何提升肠外营养治疗的安全性与有效性,是目前影响肠衰竭病人长期肠外营养治疗效果的瓶颈问题。”论文通讯作者、东部战区总医院(南京大学医学院附属金陵医院)全军普通外科研究所副所长王新颖对记者说。

尽管临床营养支持对挽救病人生命至关重要,但王新颖强调,肠外营养治疗诱发的糖代谢紊乱,即高血糖/低血糖事件,仍需引起重视。这种糖代谢紊乱可能导致病人感染风险增加1.4倍、死亡风险增加1.77倍。

“临床上广泛认为,肠外营养治疗过程中静脉输注葡萄糖、胰岛素不足或过多,是引起糖代谢紊乱的原因。”王新颖说,尽管目前肠外营养治疗期间已严格遵循葡萄糖供给及胰岛素使用标

准操作规范,但肠外营养治疗过程中病人的糖代谢紊乱发生率仍达25%。

“这提示我们进一步考虑除了葡萄糖/胰岛素给予量以外的其他可能的机制。进一步阐明肠外营养治疗相关糖代谢紊乱的潜在机制,对改善病人临床结局、提升肠外营养安全性与有效性十分重要。”王新颖说。

## 肠外营养可引起菌群紊乱

“我们选择了肠外营养使用最为广泛,也最依赖肠外营养的病人群——肠衰竭病人作为研究对象。”王新颖说。

该研究纳入了2013年至2018年收治的接受肠外营养治疗的2型肠衰竭病人,合计256例。研究人员通过分析病人临床特征发现,在所需能量80%以上由肠外营养治疗提供的病人中,其糖代谢紊乱发生率高达47%,主要表现为空腹血糖及胰岛素增高、胰岛素抵抗等。

王新颖介绍,由于常用实验动物存在繁殖周期长、肠黏膜免疫反应完全不同于人类等局限性,他们创新性地使用具有与人类相似免疫反应的小鼠模拟临床肠衰竭状态,创建了营养支持治疗标准化模型,小鼠存活率超过90%。

借助该技术平台,他们对小鼠糖代谢指标的相关检测发现,全肠外营养的小鼠出现明显的胰岛素抵抗,肝糖原储存减少,胰岛素信号和糖原合成

相关通路异常,同时其体成分也发生重大改变。

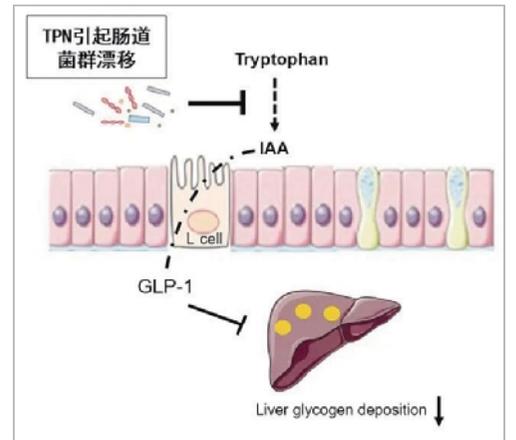
考虑到2型糖尿病病人肠道菌群与糖代谢紊乱密切相关,动物模型尽管在免疫、代谢等方面与人体较为一致,但仍与人体存在差异。“因此,我们分别开展了针对全肠外营养小鼠及肠衰竭病人的肠道菌群检测。”南京大学博士生王鹏说,结果发

现,在全肠外营养小鼠与肠衰竭病人中,乳杆菌属均显著下调,且乳杆菌属的丰度与病人的胰岛素抵抗指数、血液中脂多糖的浓度显著相关。

## 探索临床解决方案

为进一步研究其中的机制,该团队针对全肠外营养小鼠进行了肠道非靶标代谢组学研究。结果发现,全肠外营养小鼠中色氨酸代谢通路显著下调,各种吲哚类衍生物显著减少,其中最为明显的是吲哚乙酸。而在临床病人的血样中同样发现此类物质显著减少。

当他们给全肠外营养小鼠补充吲哚乙酸后,发现原本的糖代谢紊乱得到了有效缓解。然而,“国内外还没有安全有效的吲哚乙酸类药物。吲哚乙酸相关药物的临床转化研究是目前很多疾病临床干预的重点与难点,也是我们未来研究的潜在方向之一。”王新颖说,就临床治疗的紧迫性而言,找到一



全肠外营养引起肠道菌群紊乱,色氨酸代谢产物减少、GLP-1分泌减少,最终导致糖代谢障碍。受访者供图

个安全合理的治疗方案是当务之急。

大量研究表明,吲哚乙酸主要通过环芳香烃受体发挥对机体免疫、代谢等系统的调节作用。而人体中L细胞分泌的GLP-1是肠道对血糖调节的重要激素。由此,他们想到了GLP-1的一种类似物——利拉鲁肽。

研究人员发现,利拉鲁肽可显著缓解全肠外营养小鼠的糖代谢紊乱,恢复机体成分的正常水平,并提高小鼠生存率。“但它在肠衰竭病人中的使用指征、安全有效的使用剂量究竟如何,有待进一步研究。”王新颖说。

她强调,这项研究相关的治疗方案包括益生菌、益生元层面和药物治疗层面。“如果在两个层面均实现了临床转化,那么肠外营养支持治疗的安全性及有效性可得到大幅度提升,从而真正实现‘人工胃肠’。这将是诸多肠衰竭病人的福音。”

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s42255-023-00744-8>

# 我国汉族人群心肌病基因获重评估

● 本报记者 廖洋

近日,华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科教授汪道文团队在《心血管衰老杂志》发表封面文章《中国汉族人群扩张型心肌病和肥厚型心肌病相关基因的重评估》。该研究通过全外显子组测序对500余个心肌病相关基因分析,明确了经典致病基因TTN在扩张型心肌病以及MYBPC3和MYH7在肥厚型心肌病中的致病作用。团队建立CardioExomes网站,辅助科学研究及遗传诊断。

扩张型心肌病和肥厚型心肌病是导致心力衰竭的常见遗传病。据报道,

ClinGen数据库认定的明确致病基因外,仍有百余个基因与扩张型心肌病和肥厚型心肌病相关,这些基因大多来自病例报告和小型家系研究,缺乏大规模人群队列的证据,尤其是中国汉族人群。因此,遗传咨询过程中往往难以对这些基因做出明确解释。

汪道文团队通过对1059例扩张型心肌病、1176例肥厚型心肌病和514例健康对照人群进行全外显子组测序,对500余个心肌病相关基因再分析。首先筛选出最小等位基因频率小于0.001的罕见变异,

将其分为罕见截短变异和罕见错义变异,又将罕见截短变异分为罕见移码变异、罕见无义变异和罕见剪接位点变异,最后对上述罕见变异进行基于基因的关联分析。

该研究分别描绘了罕见截短变异以及罕见错义变异在各队列人群中的遗传图谱,并对比了经典致病基因TTN的罕见截短变异在各队列人群中的分布情况。最后,通过基于基因的关联分析,明确了TTN、MYBPC3和MYH7分别在扩张型和肥厚型心肌病中的相关性,进一步筛选出多个扩张

型和肥厚型心肌病的关联基因。

基于该研究的人群数据,汪道文团队认为,未来研究可从两方面进行。一是构建新基因和新突变的动物模型,完善动物表型,进一步探索新基因的致病机制,为遗传诊断和新药研发提供新方向。二是基于该研究建立的数据共享网站,为遗传咨询提供参比数据集,用于提高扩张型和肥厚型心肌病在中国汉族人群的诊断敏感性。

相关论文信息:  
<http://dx.doi.org/10.20517/jca.2022.44>