

14th ACN 2023

ABSTRACT BOOK

14th Asian Congress of Nutrition Feeding the Future by Sustainable Nutrition

Chengdu, China September 14-17, 2023







中国南北方儿童叶酸代谢相关的基因多态性特征分析

彭锣兰、宫照龙、李岩* 中国疾病预防控制中心营养与健康所

目的 研究中国南北方儿童 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 rs1801133 位点、甲硫氨酸合成酶还原酶 (MTRR) 基因 rs1801394 位点和甲硫氨酸合成酶 (MTR) 基因 rs1805087 位点多态性分布的特征。

方法 通过早期儿童营养包干预长期营养健康作用评估项目分别收集贵州省与河南省的儿童 血液样本共计 1104 例(福泉市 297 例,贵定县 293 例,汝阳县 251 例,嵩县 263 例),提取所有样本 DNA,采用竞争性等位基因特异性聚合酶链式反应(Kompetitive allele specific PCR,KASP)方法对所有样本 MTHFR 基因 rs1801133 位点、MTRR 基因 rs1801394 位点和 MTR 基因 rs1805087 位点的多态性进行检测,统计分析三个位点的基因型分布,通过 x 2 检验比较各地区多态性分布特征的差异,认为双侧 P 值小于 0.05 具有统计学显著性。

结果 检出 MTHFR 基因 rs1801133 位点分布特征为: 在成功分型的 1092 例样本中, CC 野生型 占 31.5%, CT 杂合突变型占 44.8%, TT 纯合突变型占 23.6%, 三种基因型的占比约为 3:5:2。其中, 福泉的分布特征为 CC 野生型占 44.4% , CT 杂合突变型占 43.1%, TT 纯合突变型占 12.5%; 贵 定的分布特征为 CC 野生型占 47% , CT 杂合突变型占 44.5%, TT 纯合突变型占 8.5%; 汝阳的 分布特征为 CC 野生型占 15.2% , CT 杂合突变型占 46.4%, TT 纯合突变型占 38.4% ; 嵩县的 分布特征为 CC 野生型占 15.7%, CT 杂合突变型占 45.8%, TT 纯合突变型占 38.6% 。 检出 MTRR 基因 rs1801394 位点分布特征为: 在成功分型的 1092 例样本中, AA 野生型占 56.3%, AG 杂 合突变型占37.9%,GG纯合突变型占5.7%,三种基因型的占比约为6:3:1。其中,福泉的分布特 征为 AA 野生型占 56.9% , AG 杂合突变型占 36% , GG 纯合突变型占 7.1% ; 贵定的分布特征为 AA 野生型占 57.6%, AG 杂合突变型占 37.1%, GG 纯合突变型占 5.3%; 汝阳的分布特征为 AA 野生 型占 56.4%, AG 杂合突变型占 40%, GG 纯合突变型占 3.6%; 嵩县的分布特征为 AA 野生型占 54.2%, AG 杂合突变型占 38.9%, GG 纯合突变型占 6.9%。检出 MTR 基因 rs1805087 位点分布特征为: 在成 功分型的 1093 例样本中, AA 野生型占 81%, AG 杂合突变型占 17.6%, GG 纯合突变型占 1.2%, GG 基因型占比很小, AA 和 AG 基因型的占比约为 8:2。其中,福泉的分布特征为 AA 野生型占 77.8%, AG 杂合突变型占 19.9% , GG 纯合突变型占 2.4%; 贵定的分布特征为 AA 野生型占 80.6%, AG 杂 合突变型占 18.7%, GG 纯合突变型占 0.7%; 汝阳的分布特征为 AA 野牛型占 82.1%, AG 杂合突变型 占 16.3%, GG 纯合突变型占 1.6%; 嵩县的分布特征为 AA 野生型占 84.4%, AG 杂合突变型占 15.3%, GG 纯合突变型占 0.4%。比较福泉市和贵定县三个位点的多态性分布特征,均未观察到统计学显著 性 (MTHFR 基因 rs1801133 位点: x2 =2.4535, P=0.2932; MTRR 基因 rs1801394 位点: x 2 = 0.7898, P=0.6737; MTR 基因 rs1805087 位点: x 2 = 2.7825, P=0.2488)。比较汝阳县和 嵩县三个位点的多态性分布特征,均未观察到统计学显著性(MTHFR基因 rs1801133 位点: x 2 = 0.0274, P=0.9864; MTRR 基因 rs1801394 位点: x 2 = 2.7436, P=0.2537; MTR 基因 rs1805087 位点: x 2 = 2.1044, P=0.3492)。比较贵州和河南三个位点的多态性分布特征, MTHFR 基因 rs1801133 位点的多态性分布具有统计学显著性 (x2 =169.3431, P<0.0001), 其他 两个位点的多态性分布特征均未观察到统计学显著性(MTRR 基因 rs1801394 位点: x2 =1.2016, P=0.5484; MTR 基因 rs1805087 位点: x 2 =3.1828, P=0.2036)。

结论 MTHFR 基因 rs1801133 位点在南北方儿童中的多态性分布有差异,河南省儿童的 TT 纯合突变型占比更高; MTRR 基因 rs1801394 位点和 MTR 基因 rs1805087 位点在南北方儿童中的多态性分布没有差异。结果提示,检测 MTHFR 基因 rs1801133 位点的多态性,可为个性化指导儿童增补叶酸提供科学依据,从而有效预防叶酸缺乏导致的巨幼红细胞性贫血和神经精神性疾病。

藤茶提取物颗粒剂的制备工艺的研究

张要华*、陈礼宝、许丽格、吕岳峰、刘源 郑州瑞普生物工程有限公司

藤茶提取物颗粒剂的制备工艺的研究 张要华,陈礼宝,许丽格,吕跃峰,刘源 (郑州瑞普生物工程有限公司,450007)

二氢杨梅素(DMY)主要存在于藤茶中,藤茶提取物是以优质的藤茶(显齿蛇葡萄叶,葡萄科蛇葡萄属显齿蛇葡萄 Ampelopsis grossedentata 的叶)为原料,通过纯水浸提、离心、膜分离、浓缩、杀菌、干燥等工艺生产出来的粉末状产品。该产品中二氢杨梅素含量能达到 40%以上。

DMY 的主要活性成分为一种特殊类型的黄酮类化合物,除具有清除自由基、抗氧化、抗血栓、抗肿瘤、消炎等普通黄酮类化合物的多种奇特功效,还具有解除醇中毒、预防酒精肝、脂肪肝、抑制肝细胞恶化、降低肝癌的发病率等作用,是保肝护肝,解酒醒酒的良品。但是由于 DMY 代谢迅速,在体内半衰期短,所以其在体内生物利用率不高,为了解决这一问题,本文以藤茶提取物为主料,添加不同辅料,以不同比例乙醇做为润湿剂,采用湿法制粒技术,制备藤茶提取物颗粒,延缓其在胃内的分解速率,提高其生物利用率。对藤茶提取物颗粒的配方进行筛选,对其制备工艺进行优化,通过对成品的堆积密度、振实密度、休止角、通过率、可压性、片剂的硬度、片剂的脆碎度及崩解进行验证比对,最终得出:产品制备过程中,最佳产品配比为:以乳糖为辅料,辅料与藤茶提取物的质量比为 2:8;最佳制粒工艺为:使用 50%乙醇做润湿剂,添加量占总质量的 10%,烘干温度为 55-65℃,烘干时间为 4h。在该配比及工艺下生产出的产品的颗粒度符合药典要求,使用该颗粒进行压片后,片剂的硬度、脆碎度及崩解时限指标均能符合药典要求,且成品得率达到 90%。由此可知,使用该工艺能制备出合格的藤茶提取物颗粒,且该颗粒能直压成片剂。经胃液模拟崩解试验验证,颗粒产品制成的片剂产品的崩解速率<颗粒产品的崩解速率<粉末的崩解速率,证明该工艺条件下制备的藤茶提取物颗粒,可以延长 DMY 在体内的存留时间,进而提高其生物利用率。

综上所述,使用制剂化技术对藤茶提取物原料进行改良,不仅能够满足市场上商用 DMY 制剂原料稀缺的现象,经过颗粒加工后产品,流散性好,在保健食品应用时压片比较方便快捷,可压性好,且能延长 DMY 在体内的存留时间,进而提高其生物利用率,在国际上可以解决卡脖子问题,让国产制剂核心技术更加充分发挥其竞争力,同时能够进一步降低国产藤茶提取物原料的生产应用成本。

关键字 藤荼提取物 颗粒 片剂 生物利用

个性化叶酸补充预防神经管缺陷研究进展

毛宏梅、石丽丽、霍军生*中国疾控中心营养与健康所

神经管缺陷(NTDs)是全球关注的重要公共卫生问题之一。育龄期妇女适时足量补充叶酸可有效降低 NTDs 的发病率。近年来我国生育政策发生变化,高龄产妇数量增多,增加了出生缺陷发生及死亡的风险,迫切需要制定更为有效的应对策略,进一步提高 NTDs 的一级预防水平。

- 1、 NTDs 人群流行状况:全世界每年有约 30 万 NTDs 患儿出生,其广泛分布于全球范围,但是 NTDs 的发生有显著的地域和人群特点。北美和欧洲的发病率明显低于西太平洋和东地中海地区,经济收入较高地区的发病率显著低于低收入地区。我国也是 NTDs 高发的国家之一,整体呈现北方高于南方,农村高于城镇的特点。2008 年我国开始全面推广围孕期妇女免费补充叶酸计划,监测数据显示自 2000 年以来 NTDs 发病率已由 1.19%持续下降到 2011 年的 0.45%,下降幅度超过 60%,证明我国 NTDs 的一级预防措施效果显著。
- 2、 叶酸补充与预防 NTDs: 大量人群流行病学调查及干预研究已经证实,叶酸缺乏与 NTDs 发生密切相关,孕母体内叶酸水平是影响后代 NTDs 发病率的重要因素。对育龄期妇女的大规模研究表明,绝大多数地区育龄期妇女无法达到足够的叶酸水平来预防 NTDs 的发生,尤其需要关注发展中国家叶酸缺乏状况。尽管有各种食物强化叶酸、膳食补充叶酸等措施和建议,但叶酸补充剂仍然发挥着重要作用。有报道称在叶酸水平相对低的人群中,围孕期补充 400 μ g 叶酸能够使 NTDs 发生风险减少 85%。
- 3、 叶酸代谢风险水平评估与个性化补充: NTDs 发病机制复杂,神经管的发育分化受基因的严格调控。参与叶酸代谢途径的基因也成为研究其发生机制的热点。叶酸代谢通路关键酶的基因突变对叶酸的吸收和代谢的影响已经明确,如亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR) 和甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)等基因位点多态性与发生 NTDs 的风险密切相关。多项研究证实根据 MTHFR C667T 及A1298C、MTRR A66G 位点基因多态性,评估叶酸代谢能力风险等级,给予孕妇个性化叶酸补充指导,可以更有效预防母亲不良妊娠结局和新生儿缺陷发生。红细胞或血清叶酸浓度作为评估体内叶酸摄入的生物标志物。世界卫生组织建议育龄期妇女的红细胞叶酸浓度大于 906 nmol/L,以最大限度地降低 NTDs,但是没有明确的血清叶酸浓度阈值确定叶酸缺乏。一项研究结果显示红细胞叶酸浓度为 1180 nmol/L (95%CI: 1050-1340 nmol/L)时,NTDs 的风险显著降低,MTHFR 基因型也是影响红细胞叶酸浓度的重要因素之一。
- 4、结论:在新的生育政策形势下,针对个体 NTDs 危险因素,探索叶酸补充个性化方案,可进一步提高 NTDs 的一级防控水平,同时增加可靠的生物标志物将有助于在前瞻性和回顾性研究中准确量化叶酸的摄入量,可有效评估干预效果。

关键字 基因型风险水平 个性化叶酸补充 预防 神经管缺陷

微量营养素与衰弱的孟德尔随机化研究

开地日艳•库日班江、晏师康、陈思敏、努尔比亚木•艾合提、杨蕾* 新疆医科大学公共卫生学院

目的:衰弱是与年龄相关的一种综合征,表现为生理储备和功能下降,应对突然的打击处理能力下降,容易发生各种不良事件,甚至死亡其发病机制不明确。微量营养素如维生素和微量元素,对人类健康和发展至关重要。人体需要特定的微量营养素才能发挥正常的生理功能,长期缺乏或含量异常变化会导致生理功能紊乱,引发多种疾病。有观察性研究发现微量营养素与衰弱的相关性,但不能说明两者之间的因果关系。故本研究采用两样本孟德尔随机化研究方法探讨八种微量营养素,即维生素,包括维生素 B6、叶酸、维生素 B12、维生素 C、维生素 D 和维生素 E,及矿物质锌和硒与衰弱之间的因果关系。

方法: 研究数据来自 IEU OpenGWAS 数据库,微量营养素为暴露,其中维生素 B6、叶酸、维生素 B12、维生素 C 和维生素 E 数据包含 64,979 例样本,维生素 D 数据选用血清 25-羟基维生素 D, 其包含 443,734 例样本,锌数据包含 2603 例样本,硒数据包含 2874 例样本;作为结局的衰弱指数数据包含 175,226 例样本。在全基因组水平上选择了与微量营养素和衰弱显著相关的 SNPs (将维生素 D、E、C 和 B12 的 P 值设置为 P<5×10-6,其余的设置为 P<5×10-8,r2<0.001,遗传距离=10000 kb),并为保证遗传变异与潜在的混杂因素无关,进行水平多效性检验。通过以上分析本研究确定了与 8 种循环营养素有关的 241 个 SNP 作为工具变量。为评估所选择的工具变量是否存在弱工具变量偏移,本研究对 F 统计量进行计算,其结果表明无弱工具变量。所有的孟德尔随机化分析均使用 R 软件中的"TwoSample MR"包进行。对于统计学假设检验来说,对 p 值进行Bonferroni 校正,经计算得校正后的 p 值为 0.00625(0.05/8,8 为检验次数)。本研究认为,p<0.00625 是存在因果关系的证据,而 0.00625<p<0.05 是存在因果关系的提示证据。采用 MR—Egger、加权中位数(Weighted median)、逆方差加权(IVW)、简单模式(Simple mode)和加权模式(Weighted mode)五种 MR 分析方法,以探究 8 种微量营养素和衰弱的因果关系,其中以逆方差加权(IVW)法作为主要的 MR 分析方法。并运用 Cochran's Q 统计量检验进行异质性检验,Mr-PRESSO、Mr-Egger 截距和留一法进行敏感性分析以保证结果的稳定性和可靠性。

结果:本研究发现,经过 Bonferroni 校正后维生素 D 水平与衰弱风险呈负相关,即血清维生素 D 水平每升高 $1 \log / m L$,衰弱发生风险降低 11.7% (1 V W: 0 R = 0.883; 95% CI, 0.826-0.943; P < 0.001)。目前,现有数据并不支持其他五种维生素,即维生素 B6、叶酸、维生素 B12、维生素 C 和维生素 E 与衰弱发生风险之间的因果关系 (1 V W: 0 R = 1.104, 95% CI: 0.893-1.364, P > 0.05; 0 R = 0.930, 95% CI: 0.750-1.153, P > 0.05; 0 R = 0.963, 95% CI: 0.887-1.046, P > 0.05; 0 R = 0.914, 95% CI: 0.830-1.008, P > 0.05; 0 R = 0.969, 95% CI: 0.875-1.073, P > 0.05; 0 R = 0.961-1.015, 0 R = 0.987, 0 R = 0.987, 0 R = 0.987, 0 R = 0.961-1.015, 0 R = 0.05; 0 R = 0.08, 0 R = 0.971-1.046, 0 R = 0.05; 0 R = 0.

结论:本研究表明遗传预测的血清 25-羟基维生素 D 水平与衰弱的发病风险降低存在因果关联。 其说明可以利用微量营养素预防衰弱,但需要对其机制进行进一步研究。

关键字 微量营养素; 血清 25-羟基维生素 D; 衰弱; 两样本孟德尔随机化

维生素 D 与肌少症相关指征的孟德尔随机化研究

晏师康、开地日艳•库日班江、陈思敏、努尔比亚木•艾合提、杨蕾* 新疆医科大学公共卫生学院

目的:维生素 D 参与控制和调节人体多个系统的生理和功能,可导致骨骼肌质量、力量和功能的丧失,最终发展为肌少症。基于目前有限的研究结果,维生素 D 与肌少症的发生发展之间存在关联,但无法确定明确的因果关系。因此,本研究采用孟德尔随机化(MR)方法,探讨维生素 D 与肌少症相关指征之间的因果关系。

方法:本研究采用双样本 MR 和多变量 MR 方法。在本研究的第一阶段,使用双样本 MR 方法,探究维生素 D 相关指标作为暴露和肌少症相关指征的因果关系。在第二阶段中,考虑到暴露因素之间可能存在的关联性,采用多变量 MR 方法,探讨相关暴露共同与肌少症相关指征的因果关系。本研究数据来自 IEU OpenGWAS 数据库,维生素 D 相关指标作为暴露数据,包括 25 羟维生素 D 水平(n=443,734)、维生素 D 结合蛋白(n=3,301)、维生素 D 缺乏症(n=209,607)和维生素 D 补充剂(n=335,591); 肌少症相关指征作为结局数据选用来自 UK Biobank 握力(n = 256,523)、骨骼肌质量 (ALM,n = 450,243) 和步行速度 (n = 459,915) 的 GWAS 汇总数据。数据分析中首先在全基因组水平上筛选与维生素 D 相关指标显著相关的 SNPs (P<5×10^{-6/8},r²<0.001,遗传距离=10000 KB) 作为工具变量,并对其进行水平多效性检验,确保遗传变异与潜在的混杂因素无关。随后在结局数据中筛选与工具变量相关的 SNP 并进行整合生成分析数据。为评估所选择的工具变量是否存在弱工具变量偏移,本研究对 F 统计量进行计算,其结果表明无弱工具变量。本研究共使用 MR-Egger、Weighted median、IVW、Simple mode 和 Weighted mode 五种 MR 分析方法。其中逆方差加权(IVW)法作为主要结果,同时采用 Cochrans Q 检验评估工具变量的潜在异质性,如不存在异质性,则需使用固定效应模型代替 IVW 方法。为了进一步保证 MR 因果影响估计的可靠性,本研究运用 MR-PRESSO、MR-Egger 截距和留一法进行敏感性分析以保证 MR 假设。

结果: 针对统计学假设检验的需求,对 p 值进行 Bonferroni 校正,经计算得校正后的 p 值为 0.00417 (P/检验次数) ,即 p<0.00417 提示存在因果关系,而 0.00417</p> P<0.05 提示存在潜在 的因果关系。在第一阶段的双样本 MR 中,经过 Bonferroni 校正后,25 羟维生素 D 水平与步速存在因果关系(IVW: P<0.001, β = 0.0429,95% CI:0.0200-0.0657)维生素 D 水平与 ALM 存在 潜在的因果关系(IVW: P=0.011, β = 0.0622,95% CI:0.0143-0.1101)。即 25 羟维生素 D 水平与步速和 ALM 存在正相关的因果关联。但现有数据并不支持其他暴露与结局之间存在因果关系。第二阶段的多变量 MR 的结果中显示,在考虑维生素 D 结合蛋白的作用影响下,25 羟维生素 D 水平和步速仍存在因果关系(P=0.004, β = 0.0387,95% CI:0.0123-0.0652)。

结论:本研究表明,遗传预测的 25 羟维生素 D 水平与步速和 ALM 存在正相关的因果关联,在考虑维生素 D 结合蛋白的作用影响下,25 羟维生素 D 水平和步速的因果关系仍然存在。

关键字 维生素 D; 肌肉减少症; 孟德尔随机化

关于精准营养研究中运用的方法与技术系统综述

沈葹、霍军生* 中国疾病预防控制中心营养与健康所

目的: 系统了解精准营养研究中运用的方法与技术,为精准营养在公共卫生与营养学研究中的发展提供依据。

方法: 检索 2012-2022 年中国知网、万方、Pubmed、Sciencedirect 等专业文献数据库和其他资源的文献,其中以"精准营养"为中文检索词检索到中文文献 162 篇,以"precision nutrition, personalized nutrition, personalised nutrition"为英文检索词检索到英文文献 1029 篇。按照文献纳入标准: (1) 研究论文或系统综述 (2) 公开发表的中英文全文文献搜索或有英文摘要的研究; (3) 研究对象为人; (4) 与精准营养的方法和技术关的研究文献,和排除标准: (1) 重复文献; (2) 农业研究中精准营养相关文献; (3) 临床疾病研究; (4) 动物实验; (5) 其他明显与本次研究主题无关,研究类型模糊或研究方案表述不清的文献。将文献检索结果分三类汇总分析: (1) 精准营养与传统营养研究的关系; (2) 多组学技术运用于精准营养的研究; (3) 其他精准营养新技术和新理念。

结果: 24 篇文献纳入本次系统综述评价,研究首先发现精准营养研究指标在传统营养研究基 础上拓宽,关注遗传背景及其表观修饰、肠道微生物、环境暴露等多个方面的个体化差异,获取 人口统计学信息(年龄、性别、生命阶段)、表型(人体测量学、标准临床生物标志物、营养状 况生物标志物、文化、膳食摄入评估、膳食追踪、体力活动等)、基因组(基因检测、组学分 析)、生活方式等信息。其次,独立或联合运用多组学技术(基因组学、表观基因组学、转录组 学、蛋白组学、代谢组学、食物组学、微生物宏基因组学),采用高通量分析方法获得基于证据 的精准营养标志物(遗传生物标记、表观遗传标记、转录组标记、非编码 RNA 标记、蛋白质标记、 代谢组和脂质组标记、肠道微生物标记): 其中研究较多的营养基因组研究了个体之间的遗传变 异对营养需求、健康状况、以及患营养相关慢性疾病的风险,运用遗传风险评分 (genetic risk score, GRS)或PGS(多基因评分)应用于预测携带多个风险基因的个体在不同饮食干预下具有巨 大潜力和潜在应用价值;营养代谢组学主要包括客观膳食评估、代谢谱和疾病风险预测,与肠道 微生物多样性、遗传相互作用和饮食敏感性的关系;微生物组学可预测膳食对机体反应,主要是 针对西方肥胖或超重人群,采取纤维摄入和能量限制的膳干预措施,观察微生物基因丰富度/多样 性, 肠型(细菌比例)及指示菌变化。最后进一步推进信息学与数据科学整合, 重视人为数据分 析,结合机器学习,整合多尺度的数据,扩大证据基础,鼓励开发精准营养研究的新工具,推进 即时检测工具用于精准营养评估。

结论: 精准营养的研究方法是基于传统营养评价干预技术的基础上,独立或联合运用多组学分析技术、互联网及算法技术、可穿戴设备和大数据技术、环境暴露技术,获得基于个体的营养健康数据,对个体或群体营养和健康作出精准评估,并针对性开展差异化的营养技术进行临床患者的营养支持、特殊营养不良人群的营养干预以及需要营养改善人群的健康促进。

关键字 精准营养、基因组学、代谢组学、肠道微生物组学、机器学习

基因多态性对叶酸干预心脑血管疾病的系统综述

石丽丽、李岩、毛宏梅、霍军生* 中国疾病预防控制中心营养与健康所

心脑血管疾病(Cardio-cerebro vascular disease, CVD)是临床上常见的慢性病,也是我国人群死亡的主要原因,其发病率日益增加且呈现出年轻化的发病趋势。2018年我国的CVD报告结果显示,我国有高达 2.9 亿的 CVD 患病人口,并且 CVD 死亡率位居首位[1]。国内外大量流行病学研究表明,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与高血压、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病密切相关,高 Hcy 血症(HHcy)是心脑血管疾病的独立危险因素[2-4]。叶酸在同型半胱氨酸代谢中具有重要的作用,Hcy 可在蛋氨酸合成酶的作用下,与 5-甲基四氢叶酸提供的甲基发生甲基化后,又重新合成蛋氨酸。叶酸与蛋氨酸代谢途径一旦发生障碍,可导致高 Hcy 血症的发生[5]。因此,叶酸可通过降低同型半胱氨酸有效降低心脑血管疾病的风险,叶酸在辅助治疗和预防心脑血管疾病方面也引起国内外学者的广泛关注。

近年来研究显示叶酸代谢酶的基因多态性通过影响体内叶酸水平和循环代偿,直接 或间接参与心脑血管疾病的发生和发展。本文采用循证医学方法,对叶酸干预心脑血管疾病相关 的基因多态性研究进行了系统梳理和分析。本研究共检索到 3632 篇文献(英文 1470 篇,中文 2162篇),删除重复文献和不相关文献后纳入33篇,在文章的参考文献中发现新的文献5篇,最 终共有38篇文献纳入本综述,全部为叶酸干预对心脑血管疾病影响的试验研究。受试人群主要以 中国人群为主,也有波兰、德国、美国等欧美人群。干预时间从2周到4.5年不等。涉及包括 MTHFR、MTR、CBS、NOX4、DPEP1 共 5 个基因的约 7 个 SNP 位点,其中大部分文献是根据 MTHFRC677T 不同基因型进行叶酸干预试验,叶酸干预的效果也最为显著。亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是一种参与叶酸代谢的关键酶, MTHFR 可以催 化 5, 10-亚甲基四氢叶酸转化为 5-甲基四氢叶酸,该转化过程也为 Hcy 的甲基化提供甲基,从而 可以快速调节血浆 Hcy 浓度。常见的 MTHFR 基因 677C→T 多态性与酶活性降低相关, CT 降低 30%, TT 降低 70%, 导致叶酸减少和 Hcv 水平升高。研究结果显示, 叶酸干预心脑血管疾病需要考虑 MTHFR C677T 基因多态性所带来的影响,TT 型受试者中MTHFR 酶活性降低,他们可能需要更高的 叶酸来调节同型半胱氨酸,特别是当 TT 型受试者中叶酸水平也较低时,低剂量或短时间叶酸补充 可能不足以克服高同型半胱氨酸水平 TT 参与者的低叶酸状态和酶功能障碍并存的问题。因此,对 于具有心脑血管疾病基础的 TT 基因型受试者,可根据个体情况酌情增加补充剂量,来克服生物学 上的不足,以讲一步降低心脑血管疾病发病的风险。

关键字 基因多态性,叶酸干预,同型半胱氨酸,心脑血管疾病

番茄红素对非酒精性脂肪肝小鼠肝脏脂质组学的研究

隋静^{1,2}、周蓓佳¹、马雯青¹、王颖¹、孙桂菊¹、夏惠*¹ 1. 东南大学 2. 南京信息工程大学

非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率逐年升高,且是 引起非肝硬化性肝细胞癌的最常见的原因。NAFLD 给全社会造成严重的疾病负担,亟需探寻 NAFLD 的有效预防策略和治疗措施。番茄红素是一种类胡萝卜素,其对 NAFLD 的发生发展也有一定的延 缓作用,研究表明番茄红素能够显著降低高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝炎及肝细胞癌的发病率, 番茄红素能显著调节脂质代谢,发挥预防和治疗 NAFLD 的作用,然而系统探究番茄红素对 NAFLD 小鼠的肝脏脂质组分的变化,进而揭示番茄红素可能发挥的脂质调节的作用机制还不明确。因此, 本文拟探究不同剂量番茄红素干预对高脂诱导的 NAFLD 小鼠的肝脏脂质组学作用。本研究纳入 85 只 C57BL/6T 小鼠, 适应性喂养一周后, 随机挑选 15 只作为对照组(CON组), 继续给予维持饲料, 其余小鼠为高脂造模组,给予 D12492 高脂饲料饲养,12 周后在对照组和高职模型组中分别随机选 择 5 只小鼠,麻醉后解剖,观察 NAFLD 模型建立的情况。随后将高脂造模小鼠随机分为 4 组,模 型对照组(MON组)、番茄红素低剂量组(50mg/kg·d,LYC-L组)、番茄红素中剂量组 (100mg/kg·d, LYC-M组)和番茄红素高剂量组(200mg/kg·d, LYC-H组),每组15只,给 予番茄红素灌胃干预12周。脂质组学分析结果显示,5组肝脏样本共检测到551种代谢物,主要 包含甘油脂类(Glycerolipids, GL)、甘油磷脂类(Glycerophosphatide, GP)和鞘脂类 (Sphingolipids, SP)。主成分分析显示, CON组与MON组肝脏样本在得分散点图中区分明显, 说明两组间脂质构成差异明显,模型构建成功。构建各组与 MON 组比较的 OPLS-DA 模型,各模型 真实稳健,不存在过拟合现象,OPLS-DA 得分图显示各组与 MON 组的分区显著,均位于不同的象限。 对差异脂质进行筛选和层次聚类分析,发现差异脂质主要集中在甘油脂类、甘油磷脂类和鞘脂类, CON 组与 MON 组之间差异脂质数量最多,主要表现为 MON 组 37 种 TG 水平上调,48 种磷脂酰胆碱 (Phosphatidylcholine, PC) 水平下调和 18 种磷脂酰乙醇胺 (Phosphatidyl ethanolamine, PE) 水平下调。随着番茄红素干预剂量的增加,各组与 MON 组组间差异脂质种类数量增加。对差异脂 质进行比较发现,鞘脂类中(神经酰胺非羟基脂肪酸-鞘氨醇、己糖基神经酰胺非羟基脂肪酸-鞘 氨醇和鞘磷脂是鞘脂的主要亚类),与 MON 组比较,LYC-M、LYC-H 组 SM(d14:0/24:2)、 HexCer/NS (d16:1/35:0) 水平显著降低, LYC-H组 Cer/NS (d18:2/20:0) 水平显著降低, 各干预 组中 HexCer/NS(d18:1/31:0) 水平均显著下调(P<0.05)。在甘油磷脂中,番茄红素干预对 PE (13:0/22:3)、PC(17:1/17:1)、PC(6:0/27:0)和 PC(16:2e/24:4)的水平具有上调趋势。 在甘油脂中比较了甘油二酯(Diacylglycerol, DG)水平,与 MON 组相比, LYC-H 组 DG (18:2/20:3) 和 DG (20:3/20:4) 水平显著下降, LYC-M 组和 LYC-H 组 DG (20:3/22:6) 和 DG (22:4/22:6) 水平显著下降(P<0.05)。KEGG 代谢通路富集分析发现 CON 组与 MON 组有差异的 改变的代谢通路主要包括为甘油磷脂代谢、胆碱代谢和逆行性内源性大麻素信号通路,番茄红素 干预能够调节 NAFLD 小鼠胆固醇代谢、脂肪的消化吸收、脂肪细胞的脂解作用、脂质和动脉粥样 硬化等代谢通路。基金来源: 江苏省科学基金青年项目(NO: BK20200366)。

关键字 番茄红素; 非酒精性脂肪肝; 脂质组学

肠道微生物预测肥胖干预效果的研究进展

王丽媛、李岩、毛宏梅、卓勤、官照龙、张惠迪、霍军生*中国疾病预防控制中心营养与健康所

目的 通过对肠道微生物与肥胖干预效果进行荟萃分析,旨在探讨在膳食干预的肥胖人群中, 肠道微生物群的基线组成对宿主和微生群的反应,以期对肠道微生物群在精准营养中的靶点作用 提供科学依据。方法 以中英文为"肥胖"、"超重"、"减肥"、"肠道菌群"、"干预"、 "随机对照"、"膳食建议"、"obesity"、"overweight"、"weight loss" and "gut microbiota" and "dietary intervention"为关键词或主题词在中国知网,万方数据库以及 Pubmed, Sciencedirect, Web of science 等数据库检索自 2010 年以来至 2022 年 6 月 1 日的国内 外肠道菌群预测膳食干预对肥胖管理作用的文献。通过对标题或标题和摘要,选择对人群进行的 观察性和临床试验,以及系统回顾进行文献筛选。纳入标准:(1)公开发表的中英文实验研究或综 述文献: (2) 超重肥胖与肠道微生物之间人群干预的文献: (4) 肠道微生物预测不同膳食/营养素 对肥胖机个体代谢影响的人群研究文献。排除标准:(1)肠道微生物与肥胖研究载体为动物:(2) 肠道微生物与肥胖相关性的横断面调查文献; (3) 药物和手术相关肥胖干预试验; (4) 肠道微 生物对疾病、2型糖尿病等影响。结果本研究共检索到2676篇文献,其中英文2667篇,中文9 篇,删除重复文献后纳入2532篇,根据标题和摘要选择了104篇进行深入阅读,最后纳入27项 研究。研究包括系统综述 9 篇和肥胖干预试验研究 18 篇,试验研究包括一个基线或干预前的微生 物群样本,用于分类或预测对饮食的反应。干预措施主要涉及膳食纤维摄入、能量限制、运动干 预及生活方式干预等不同种类,受试人群以丹麦、法国、英国等欧美人群为主,干预时间从6周 到3年不等。肠道微生物群在预测饮食对超重肥胖个体干预效果的作用,主要涉及微生物基因丰 富度/多样性,肠型(细菌比例)及指示菌(细菌类群)三种方式。 结论 ①成年肥胖人群肠道微 生物种类多、基因计数较高(>480000),高纤维和限能量膳食干预后,肠道菌群组成稳定,肠道 益生菌丰度增高,有助于胰岛素抵抗、血脂异常和慢性炎症缓解;②肠道菌群中普雷沃氏菌/拟杆 菌(P/B)较高的成年肥胖个体,高纤维和限能量膳食干预后,减重效果显著,1年内体重保持稳 定; ③嗜粘蛋白阿克曼菌(Akkermansia muciniphila) 等特定细属的丰度可以作为血糖、血脂、 体脂等健康状况的预测指示菌。肠道微生物群作为治疗肥胖的技术手段具有广阔的应用前景,但 这一领域的研究仍然具有挑战性、需要更大规模的人群研究、直到个性化营养切实实现并可转化 为临床实践。

关键字 肠道微生物 精准营养 肥胖 干预

餐后血糖反应精准预测的前沿研究进展

李岩*、霍军生 中国疾病预防控制中心营养与健康所

餐后高血糖反应(Postprandial glucose response,PPGR)是糖尿病前期、二型糖尿病的主 要危险因素,并且与肥胖、高血压和高血脂等代谢综合征相关疾病密切相关。维持正常的血糖水 平对于控制代谢综合征相关疾病的的发生发展至关重要。传统的 PPGR 控制措施,将 PPGR 归因于 所摄入的食物,认为血糖反应是所摄入食物的固有特性。然而,近几年研究发现不同人群对同一 食物的血糖反应具有高度的可变性。餐后血糖反应除了与食物有关,受试者因素如遗传因素、生 活方式、胰岛素敏感性及肠道微生态特点等都影响血糖反应。随着近年计算能力和生物信息学专 业知识的飞速发展,整合膳食摄入、受试者生物信息的机器学习算法在精准预测 PPGR 方面取得了 令人鼓舞的结果: 以色列 Zeevi D 等通过对 800 名受试者持续一周 46898 餐血糖反应的监测,设 计了一致整合血液参数、饮食习惯、人体测量、体力活动和 16s 肠道微生物指标的机器学习算法, 发现该方法相比传统的血糖控制方法,预测能力明显提高。为了了解精准预测 PPGR 的进展,本研 究建库以来对国内外文献进行系统检索并进行荟萃分析,以期对餐后血糖的精准管理提供依据。 通过对文献的系统检索,本文共纳入7篇文献,从纳入文献可见受试对象包括健康成人、糖尿病 前期和糖尿病人群:人群种族为以色列人、美国人、英国人和丹麦人:研究类型包括2篇特定食 物干预的 PPGR 预测实验和 5 篇膳食干预的 PPGR 预测实验;从文献出处分析其中 3 篇文献来自于 以色列魏兹曼科学研究所。对7篇文献结果分析可见7篇文献较为一致地认为整合膳食因素和肠 道微生态特征等个体信息的机器学习算法预测血糖比传统的依靠食物中能量和碳水化合物方法预 测血糖更为准确。以色列魏兹曼科学研究所的双盲对照人群干预结果显示,其预测 PPGR 的准确性 可以与接受专业人员指导的金标准对照相当。但是从本文也可以看出现有的研究也存在许多问题: 文献报道数量仍有限, 且许多研究集中于相同的研究单位; 部分研究受试者例数有限; 干预实验 的周期较短;研究人群集中于欧美人群;另外对于机器学习算法的纳入指标等也不尽相同。因此, 仍需在不同人种、不同饮食习惯及肠道微生态特征的人群中开展更多的大规模研究,进一步对纳 入指标、机器学习算法等进行优化,提高 PPGR 预测的准确性,以早日实现对餐后血糖的精准管理。

关键字 餐后血糖反应,精准营养,精准预测,肠道微生物

基因多态性在肥胖干预中作用的荟萃分析

李岩*、陈晨、霍军生 中国疾病预防控制中心营养与健康所

肥胖及与肥胖相关的糖尿病、血脂异常等代谢性疾病已成为全世界的主要公共卫生问题。众所周知,通过饮食/生活方式干预可以有效减轻体重。然而,长期以来,在减肥试验中发现针对相同的干预措施个体之间存在明显的差异。除了行为和心理因素外,科学家们试图从遗传因素的角度探索个体差异的原因。近年来研究显示脂肪及肥胖相关基因(the fat mass and obesity-associated gene ,FTO)、ADIPOQ、MTNR1B、MC4R、BDNF等基因的多个多态位点在肥胖干预过程中发挥重要的作用。在肥胖干预试验中,携带不同基因型是否会对减肥的干预效果产生影响,目前尚不清楚。本研究系统检索了 2010 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 1 日期间发表的肥胖相关干预试验,以分析基因多态性在肥胖干预中的作用。

通过对文献的系统检索可见,国内外已开展了大量基因与肥胖干预的研究,本文共有99 篇文献纳入分析,包括系统综述 5 篇、meta 分析 2 篇和肥胖干预试验研究 92 篇。肥胖的干预方式包括限制能量膳食、运动干预及生活方式干预不同种类,受试人群主要以西班牙、 巴西、德国等欧美人群为主,干预时间从 2 周到 2 年不等。通过本荟萃分析,可以看到不同基因位点在肥胖干预的作用:①对于目前研究最多的 FTO 基因 rs9939609 位点,meta 分析结果显示 FTO rs9939609 次要等位基因的携带与减肥干预后肥胖的差异变化无关。②部分 SNP 位点在肥胖干预实验中取得了比较一致的结果: FTO 基因 rs1558902 次要等位基因携带与肥胖干预的减肥获益有关; ADIPOQ 基因的 rs3774261、rs266729、rs1501299 位点的次要等位基因携带与肥胖干预血脂指标的改善有关。但由于研究的数量有限,部分研究集中于某些实验室,其结果尚待进一步验证。③大部分基因位点在肥胖干预实验中研究数量较少,部分仅为 1 篇报道,并且一些 SNP 位点各研究结果之间存在高度异质性,尚不能对其在肥胖干预中的作用进行评估。

综上,基因多态性对肥胖干预影响的研究之间总体上存在较高的异质性。这一方面与受试人群、种族差异、干预方式、干预周期、体力活动、年龄及对干预实验的依从性等因素的影响有关,尚需在更多的大样本干预试验中进一步研究;另一方面肥胖等复杂疾病的发生涉及因素很多,从基因方面,单独一个位点的作用可能不足以对肥胖的干预效果产生明显的影响,开展多基因的联合分析 ,综合评估多个不同基因的遗传变异影响,或许会为肥胖的精准干预提供更为准确的信息。

关键字 基因多态性;肥胖;生活方式干预;膳食干预

基于精准营养干预的代谢相关指标研究进展

陈晨、李岩、霍军生* 中国疾病预防控制中心营养与健康所

1. 目的:精准营养利用多种新技术,结合膳食摄入、生活方式、表型和基因型等方面,实现个性化和准确的营养干预。近年来,随着基因组学、代谢组学、蛋白组学等技术的发展,精准营养可利用的技术随之扩展。其中,是代谢方面的指标(代谢表型、代谢组和生物标志物)是精准营养指标评价研究的重要方面,现做系统综述。

2. 文献检索方法:

利用计算机检索 Pubmed、Science direct、web of science、中国知网、万方数据库分别以中文"(精准营养 or 个性化营养)并且(代谢表型 or 代谢组 or 生物标志物)"和英文"((personalised nutrition) OR (personalized nutrition) OR (precision nutrition)) AND ((metabotype) OR (metabotyping) OR (metabolic phenotyping) OR (metabolomics) OR (metabonomics) OR (biomarker))"等为关键词或主题词进行摘要关键词篇名检索。此外还通过手工检索相关期刊与书籍、查找会议摘要、检索互联网,并通过参考文献和引文进一步查找可能相关的研究。检索过程中,未对国家、人种、语言和发表时间进行任何限制。

3. 纳入文献结果分析

3.1 代谢表型研究

有 3 篇文献使用了相同的代谢表型指标,对目标人群进行分类,诊断指标为:给予 4 种标志物(甘油三酯、总胆固醇、直接 HDL 胆固醇和葡萄糖)的 k-means 聚类分析形成不同代谢型人群。另一项研究对干血斑 27 种代谢标志物[9](总胆固醇、20 种脂肪酸和 6 种类胡萝卜素)进行 k-means 聚合分析,确定代谢类型。上述研究表明代谢物或代谢组数据可以单独作为个性化膳食指导的判断依据,快速有效的给予精准的膳食建议,而且与相比膳食等其他数据,代谢表型数据可以提供更多精确营养信息。3.2 代谢组学研究

代谢组学是精准营养评价的重要技术手段。代谢组学能够测定数千种食品特异性的化学物质,识别人体摄食后组织体液中的副产物,监测机体对饮食干预后的生化反应,监测饮食习惯造成的机体长期或短期的变化,评价机体营养状况,并指导如何进行营养治疗。

3.3 生物标志物研究

有 4 篇基于生物标志物进行的个性化营养的研究。主要依据的代谢物包括血糖、总胆固醇、类胡萝卜素、脂肪酸、血浆游离氨基酸、胰岛素、HOMA-IR 等指标:

4. 结论

基于精准营养干预的代谢相关指标进行系统综述的主要结果如下: 1) 个体血液代谢物可用于个体代谢表型分型,依据表型和判定树法,向个体提供靶向膳食建议。2) 个体尿液代谢组核磁波谱特征及代谢物可判断其膳食结构。3) 新生儿干血斑法检测代谢物可用于婴幼儿代谢紊乱及相关疾病的筛查。4) 以个体血液代谢物水平数据进行健康风险评分,可用于 II 糖尿病、胰岛素抵抗及相关并发症患者差异化健康指导,并具有显著效果。5) 血液氨基酸指标 AILS 可用于预测糖尿病风险,PFAA 可用于老年人精准营养发展。6) 针对血液空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 作为长期减肥的预后标志物的指标。到目前为止,代谢相关的生物标志物尚未应用于临床治疗,但已有代谢表型、代谢组和生物标志物指标在精准营养干预的探索,为精准营养发展提供重要指标支撑。

关键字 精准营养、代谢表型、代谢组、生物标志物

亚麻籽油对 1 型糖尿病肝脏炎症和肠道菌群的作用研究

夏惠、史湘铃、王颖、隋静、孙桂菊*东南大学公共卫生学院营养与食品卫生学系

研究发现 1 型糖尿病与肝脏炎症关系密切,提示 1 型糖尿病肝脏炎症的发生及进展机制可能 是提高1型糖尿病生活指标并延长期生存期的潜在干预靶标之一。肠道微生物组成的变化与1型 糖尿病及其并发症之间存在显著的相关性,肠道菌群及其产物可能通过影响肠道通透性和肠粘膜 免疫系统参与1型糖尿病的发病与进展。研究发现富含α-亚麻酸的亚麻籽油显示出改善2型糖尿 病的潜能,但是亚麻籽油对1型糖尿病的影响和作用机制仍不清楚。因此,本研究旨在探索不同 剂量的亚麻籽油对由链脲霉素诱导的糖尿病小鼠肝脏炎症和肠道微生物群的影响。本研究将 48 只 6 周龄的 C57BL/6J 雄性小鼠分为对照组、糖尿病组、糖尿病+7.0% w/w 亚麻籽油组和糖尿病+10.5% w/w 亚麻籽油组,干预持续6周。本研究发现7.0% w/w 和10.5% w/w 的亚麻籽油组显著改善了1 型糖尿病小鼠胰腺组织的数量和大小。10.5% w/w 亚麻籽油组喂养1型糖尿病小鼠4周后,显著 降低空腹血糖水平。在干预 6 周后的口服葡萄糖耐量试验中 10.5% w/w 亚麻籽油组喂养显著降低 了小鼠餐后血糖水平。7.0% w/w 和 10.5% w/w 亚麻籽油组显著上调 1 型糖尿病小鼠肝糖原水平。 亚麻籽油干预可显著降低 1 型糖尿病小鼠肝脏炎症水平,包括显著降低肝脏脂多糖、肿瘤坏死因 子-α 和白介素-1 β 水平。此外, 7.0% w/w 和 10.5% w/w 的亚麻籽油喂养明显下调了肝脏炎症相 关基因和蛋白的表达(Tol1 样受体 4、髓样分化因子 88 和 P65),且研究发现 7.0% w/w 亚麻籽油 的对肝脏炎症的调节作用更加明显,提示亚麻籽油对1型糖尿病肝脏炎症的作用可能存在剂量效 应关系。亚麻籽油干预后未显著改变粪便微生物群的 α-多样性 (ACE、Chao1、Simpson 和 Shannon 指数)。进一步利用主成分分析评估亚麻籽油对肠道菌群 β-多样性的作用,结果显示不 同剂量亚麻籽油干预可能会改变1型糖尿病小鼠肠道菌群的整体物种分布。10.5% w/w 亚麻籽油组 干预显著增加 1 型糖尿病小鼠肠道菌群中的类杆菌门、乳球菌科、穆里巴卡尔科和链球菌属的相 对丰度,从而发挥进一步调节粪便微生物群的作用。总体而言,亚麻籽油可能通过调节肝脏脂多 糖/Tol1 样受体4/髓样分化因子88途径,并显著调节肠道微生物群,从而在改善1型糖尿病肝 脏炎症中发挥重要作用。此外,研究还提示不同剂量亚麻籽油干预可能在链脲霉素诱导的1型糖 尿病小鼠中作用机制不同。基金来源:本项目由中央高校基本科研业务费专项资金资助(编号: 2242021R40022) .

关键字 亚麻籽油; 1型糖尿病; 肝脏炎症; 肠道菌群

茶多酚可能通过调节T细胞耗竭改善糖尿病肾病临床症状

曹舒清*1、陈梦4、张钰婧2、焦博恒1、张源远3.4、郭晨洁4

- 1. 山西医科大学法医学院
- 2. 山西医科大学公共卫生学院预防医学系
 - 3. 华中科技大学同济山西医院
 - 4. 山西医科大学临床医学院

目的: T 细胞耗竭相关研究广泛集中于肿瘤和感染性疾病,对于其是否参与代谢性疾病及其并发症发生发展尚不清楚。本文旨在通过生物信息学方法筛选可能影响糖尿病肾病(DN)发生发展的 T 细胞耗竭相关中枢基因,进行靶向天然活性成分筛选,为日常饮食添加天然活性成分补剂以达到防治 DN 的研究提供分子生物学依据。

方法:从 GEO 数据库下载中国 DN 患者肾小管数据集 GSE96804 获取基因表达谱,利用 ImmuCe11AI 进行免疫细胞浸润分析,利用 WGCNA 法构建 DN 基因共表达网络,选择与 DN 高度相关 的模块,提取相关基因。通过 Genecards 数据库获取 T 细胞耗竭基因,两者关联获得 DN 相关 T 细胞耗竭基因,对其进行生物富集分析和蛋白质相互作用网络构建,通过 Cytoscape 软件的 MCODE 算法筛选功能模块基因。利用模块基因构建 Lasso 回归模型筛选中枢基因,绘制 ROC 曲线验证模型准确性。通过 Nephroseq 肾脏数据库验证 DN 患者血清肌酐清除率、肾小球滤过率与中枢基因表达相关性。通过 KIT 肾脏单细胞数据库进行表达分析验证。最后再通过 CNKI、Pubmed、Web of Science 和 Cochrane 等数据库全面检索筛选整理对免疫调节及 DN 防治有积极作用的可供膳食添加的天然活性成分,提取核心成分为有效成分,利用 AutoDock Vina 软件进行分子对接模拟验证和 SwissADME 药代动力学分析。

结果:免疫细胞浸润分析发现,CD4 naive细胞、CD4T⁺细胞、CD8T⁺细胞、Tcm细胞、Tem细 胞、iTreg细胞、nTreg细胞、Tfh细胞、Th1细胞、Th1细胞、Th2细胞等T细胞亚型在DN肾小 管组织高度浸润, WGCNA 分析发现 brown 模块和 magenta 模块与 DN 最为相关, 且共获得 36 个交集 基因为 DN 相关 T 细胞耗竭基因, 富集分析显示其主要参与细胞氧化磷酸化、内源性细胞凋亡和 IL12 介导的信号通路等生物学过程,通过 MCODE 算法获取到 8 个核心功能模块基因, Lasso 回归 模型共识别出 4 个与 DN 发展发展关系密切的核心基因, 其风险评分公式=(0.219×Exp HNRNPU) + (0.621×Exp SRSF1) + (-0.197×Exp COX5B) + (-0.620×Exp NDUFA7), 其中 HNRNPU 和 SRSF1 高表达为 DN 危险因素, COX5B 和 NDUFA7 低表达则为 DN 发生发展的保护因素。ROC 曲线分析 结果显示,核心基因的 ROC 曲线下面积(AUC)均>0.92,NDUFA7 最高可达 0.98,提示该模型具 有很高的准确性,验证分析显示,核心基因在 DN 患者、正常成年人及儿童肾组织细胞表达具有差 异, 并且 HNRNPU 和 SRSF1 高表达与 DN 患者肾小球滤过率下降显著相关(P < 0.05), COX5B 和 NDUFA7 低表达则与 DN 患者血清肌酐清除率上调显著相关(P<0.05),提示 DN 相关 T 细胞耗竭基 因影响 DN 患者肾脏滤过功能,参与 DN 发生发展,是早期筛查和精准治疗的生物标志物。通过文 献筛选,茶叶的主要成分茶多酚是国人日常饮食广泛接触的具有抗氧化、抗炎、调节血糖的天然 活性成分复合物,选取其核心成分表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)与核心基因进行分子对接, 其结合活性均<-6kal/mol, 药代动力学分析显示, 其对肝药酶 CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、 CYP2D6 和 CYP3A4 均无抑制作用,是潜在的优效活性成分,但是其胃肠吸收度和脂溶性较差,可对 其进行表面修饰或脂质体包合,提高口服生物利用度。

结论: T 细胞在 DN 患者肾组织高水平浸润,其耗竭基因通过内源性细胞凋亡途径影响患者疾病进程, 茶多酚主要成分 EGCG 是潜在的靶向活性成分,可在日常膳食中添加经修饰的 EGCG,有利于 DN 患者改善临床症状。

关键字 T 细胞耗竭;糖尿病肾病;表没食子儿茶素没食子酸酯;基因组学;日常膳食

分类: 精准营养

肠道菌群干预在肿瘤患者肌肉减少症防治中的作用与研究进展

杨鹤翔、张佳慧、罗小琴* 西安交通大学公共卫生学院

目的:综述肠道菌群干预在癌症患者肌肉减少症防治中的关联、干预效果及存在的局限性。 方法:从肠道菌群变化、炎症和机体免疫代谢三个方向,分析肠道菌群与癌症患者肌肉减少 症的关联。评估肠道菌群相关的主要干预措施,包括粪菌移植、益生菌、益生元、合生元或后生 元的补充以及特定饮食的添加等的治疗效果。

结果: 肠道菌群紊乱可能与癌症患者肌肉减少症的发生有关。肠道菌群干预可能通过提高肿瘤患者自身免疫、调节机体代谢以及减轻治疗副作用来维持患者的肌肉质量及功能。然而,相关研究仍存在一些局限性,如抗生素的使用、尚未清晰的作用机制、安全性以及影响因素的复杂性等。

结论:尽管研究显示肠道菌群干预可能是癌症患者肌肉减少症防治的潜在靶点,但需要充分 考虑现有研究的局限性,并在未来的研究中进一步明确其作用机制、安全性和影响因素。

摘要: 肌肉减少症是一种以骨骼肌质量、力量和功能逐渐减少为特征的综合征。癌症是引起 肌肉减少症的主要原因之一,尽管肌肉减少症在癌症患者中的患病率很高,但仍缺乏有效的预防 和治疗方法。虽然目前尚不清楚癌症患者肌肉减少症发展的机制,但越来越多的研究表明,肠道 菌群与癌症患者肌肉减少症的治疗和预后有很强的关联。人类肠道寄生着大量微生物,它们参与 许多重要的生理过程,如能量代谢、免疫调节和肠道粘膜防御,通过调节神经、免疫和内分泌系 统,可能成为癌症患者肌肉减少症管理的潜在靶点。本文献综述总结并讨论了肠道菌群干预与癌 症患者肌肉减少症之间的关系以及干预的效果。首先,肿瘤的发展和肌肉减少症通常伴随着肠道 南群和代谢物的改变:炎症在肿瘤和肌肉减少症的发展中起着重要作用:肠道南群可能在癌症肌 肉减少症患者的免疫系统调节和体内代谢过程中发挥重要作用。鉴于此,本文分别从肠道菌群变 化、炎症和机体免疫代谢三个方向介绍了肠道菌群与癌症患者肌肉减少症的关联。目前,有积极 效果的肠道菌群相关干预方式主要包括粪菌移植,益生菌、益生元、合生元、后生元的补充以及 特定饮食成分添加。本文进一步阐述了这些干预在治疗癌症患者肌肉减少症中的有效性。最后本 文也讨论了相关研究存在一些局限性,包括可能影响肠道菌群平衡的抗生素使用,肠道菌群组成 复杂,其潜在作用机制尚未完全理解,以及安全性和影响因素的复杂性。综上所述,目前研究指 明肠道菌群干预可以作为一个新的靶点,通过提高肿瘤患者自身免疫、调节机体代谢以及减轻治 疗副作用来维持患者的肌肉质量及功能, 但需要考虑到上述的局限性。

关键词:肿瘤;癌症;肌肉减少症;肠道菌群

关键字 癌症; 肌肉减少症; 肠道菌群

维生素C代谢调控路径

暴军香*、史克东、李文斌、李娅、席远航、张馨 空军军医大学

目的:维生素 C 是人体必需的营养素,可作为羟化酶的辅酶,促进胶原纤维形成;还原超氧化物及其他活性氧化物,清除自由基,提高人体的免疫功能。虽有上述研究,维生素 C 下游代谢通路仍需进一步研究。代谢组学是依赖灵敏、稳定的分析流程和数据库,利用色谱-质谱联用、核磁共振技术对生物体内以及生物样品所有的小分子代谢物进行鉴定和定量分析的学科。代谢组学方法可将代谢物种类和含量的变化与生物表型变化建立更直接的联系。本研究的目的为利用代谢组学技术检测维生素 C 的相关代谢调控通路,进一步丰富维生素 C 调控机制理论。

方法: 招募被试 10 名,男性,年龄 25.1 ± 5.2 岁,BMI 值 23.4 ± 3.6 ,身体健康,均衡饮食,日常无服用维生素 C 习惯,肝肾功能无异常,无心血管病、呼吸系统疾病、胃肠道疾病。空腹抽血 5 加,分为两部分,分别加入抗凝剂或不加入抗凝剂,4 C F 3000 rpm 离心 10 min,取上清,血浆进行高分辨非靶向代谢组学分析项目,采用超高效液相色谱—串联飞行时间质谱联用仪检测样本中代谢物含量;血清利用荧光法检测维生素 C 含量;之后将代谢物与维生素 C 含量进行 spearman 相关性分析,P<0.05 作为代谢物和维生素显著相关标准。

结果: 10 名被试者维生素 C 水平均在正常范围内,平均为 12.4 µg/mL; 与维生素 C 呈正相关的代谢产物有 Indole-3-acetonitrile (吲哚环化合物,植物生长素); 与维生素 C 呈负相关的代谢产物有 NG, NG-dimethyl-L-arginine (ADMA,内源性 NO 合酶抑制剂)、1-hexadecyl-sn-glycero-3-phosphocholine (1-0-十六烷基-sn-甘油基-3-胆碱磷酸)、 15-ketofluprostenol (11-酮氟前列腺素,前列腺素 D2 类似物)、Lys-Trp(赖氨酸-色氨酸双肽,与 11-酮氟前列腺素正相关)、4,6-dioxoheptanoic acid(4,6-二氧代庚酸,血红素生物合成抑制剂)、D-leucinamide,n-[(phenylmethoxy)carbonyl]-l-leucyl-n-[(1s)-1-formyl-3-methylbutyl]-(蛋白酶体抑制剂)。

结论:除经典途径外,维生素 C 水平可能通过促进植物生长素合成,抑制炎性反应,促进 NO 和血红素合成,以及蛋白酶体降解活动发挥作用。

关键字 维生素 C; 代谢组学; 炎症; 一氧化氮; 血红素; 蛋白酶体

分类: 精准营养

基于基因组学的机器学习模型探讨血府逐瘀汤干预胰腺癌患者预 后的药效作用机制

曹舒清*1、张钰婧²、焦博恒¹、贾天琪³、胡培婷⁴

- 1. 山西医科大学法医学院
- 2. 山西医科大学公共卫生学院预防医学系
 - 3. 山西医科大学药学院
 - 4. 山西医科大学基础医学院

目的:团队以往研究发现,血府逐瘀汤作为代表性的传统理血方剂,对代谢性疾病及其并发症有良好治疗效果。胰腺癌作为消化系统恶性肿瘤,具有发病隐蔽、预后差等特点,虽其对肝癌等有治疗作用,但对胰腺癌是否具有药效作用及其分子机制尚不清楚。本文旨在通过生物信息学方法探讨血府逐瘀汤干预胰腺癌的分子生物学机制,为其精准医学防治及日常饮食辅助提供理论依据。

方法:基于 R 语言并联合 TCMSP、HERB、GEO、STRING、HPA、GEPIA、UALCAN、TIMER、Pubchem 多个数据库资源,首先获取血府逐瘀汤的活性药物成分和作用靶点,对胰腺癌芯片GSE62452、GSE28735 和 GSE16515 进行差异分析,获得血府逐瘀汤干预胰腺癌的药物作用靶点,进行生物富集分析;从 TCGA 数据库下载胰腺癌患者临床信息和 RNA 测序数据,使用 LASSO 算法建立风险预测模型,筛选预后相关基因标志物并进行差异表达验证及免疫细胞浸润分析,最后再基于预后基因进行反向活性成分映射,利用 Autodock Tool 软件进行分子对接验证,筛选核心靶点的强结合活性药物成分。

结果: 共获得 138 个血府逐瘀汤干预胰腺癌的药物作用靶点,主要富集与代谢途径和癌症通路,通过 LASSO 回归聚焦后获得 MET、TOP2A、AKR1B10 和 KIF11 四个核心分子靶点与患者预后密切相关,表达矩阵与免疫组化初步验证发现其均在 PAAD 中高水平表达(P<0.05),免疫浸润发现 4 个核心靶点均与 B 细胞浸润呈正相关。经过反向映射,共获得 4 个核心分子靶点对应的包含在血府逐瘀汤 11 味药物组分中的 51 种关键活性成分,其中 MET 对应 5 种活性成分,TOP2A 对应成分 39 种活性成分,AKR1B10 对应 10 种活性成分,KIF11 则仅对应 1 种活性成分洋川芎醌,木犀草素、槲皮素、洋川芎醌和 gibberellin-17 这 4 种活性成分均对应多个核心靶点,将核心靶点蛋白作为大分子受体,活性成分作为小分子配体进行 55 次分子对接筛选,分子对接结果显示所有核心靶点和活性成分均具有强结合活性(结合能≤-5kj/mo1),其中 AKR1B10 与异麦角甾苷、槲皮素和顺式二氢槲皮素的结合活性最强(结合能≤-10kj/mo1)。

结论:天然黄酮类化合物是血府逐瘀汤改善胰腺癌患者预后的主要活性成分,其可能通过调节免疫及代谢通路发挥药理学作用,可在临床防治及日常饮食中添加黄酮类化合物辅助治疗。

关键字 胰腺癌: 血府逐瘀汤: 黄酮类化合物: 代谢途径: 生物信息学

国产化数字能量代谢舱在精准营养应用中的价值分析

马露露、王远* 安徽宏元聚康医疗科技有限公司

摘要:目的:2017年6月5日出台的《"十三五"食品科技创新专项规划》,首次强调了精 准营养及技术。"精准营养"借助多组学、可穿戴、影像学、生物信息学、人工智能等多种新技 术和新理念对不同个体提供量身定制的膳食和生活方式干预。近年来,多项研究已表明,能量代 谢失衡与糖尿病、肥胖、心血管疾病、癌症等一系列重大慢性非传染性疾病以及老龄化密切相关, 加强对机体能量代谢调控机制的基础研究,是应对慢病挑战的关键所在。目前国内使用代谢舱均 为进口,针对精准营养产、学、研、用一体化需求,安徽宏元聚康医疗科技有限公司自主研发的 国内首套国产化数字能量代谢舱应运而生。探讨国产化数字能量代谢舱在精准营养应用中实际价 值。方法: 国产化数字能量代谢舱利用高精度算法对舱体内环境进行实时监测和控制; 融合智能 传感技术对舱内受试者实施时序化检测: 并通过舱体内不同生活情景模拟,采集受试者实时状态。 同时还整合了代谢组学、宏基因组学的多维数据和样本分析,运用新思维和新策略,打造精准评 估、预测到干预的智能化的营养健康管理闭环。结果:国产化数字能量代谢舱通过智能传感器与 深度学习算法对人体基础代谢率进行连续动态监测,分析三大产能营养素等能量代谢物的相对利 用率和筛选出差异显著的代谢标志物,为个性化饮食提供帮助。在宏基因方面,通过研究肠道菌 群菌属基因,进而研究参与应对肠道细菌经常遇到的耐氧性和耐酸性压力的基因分布,构建肠道 菌与外界环境元素(主要是氧、糖、脂肪、蛋白质)的关联机制。例如正在开展分析蔬菜摄入量 (少量组与大量组)对比的通过调节肠道菌内含有丰富的氨基酸和维生素 B 的合成基因,进而调 节营养物质的替代来源。调节外界代谢输入与肠道菌的丰度、各分类水平结构,进一步通过预测 和调节菌群代谢功能,精确调节人体内的碳水化合物和能量代谢。结论:代谢舱是国际上公认的 人体能量代谢测量的金标准,致力于"适度"公共营养到追求"精准"的个性化营养,宏元聚康 公司在人体代谢方面 10 多年间精耕细作,开发出国内首套具有完全自主知识产权的数字能量代谢 舱,并开拓代谢组学分析与肠道菌群宏基因组学分析功能。基于个体化的纵向大数据分析,为个 体精准干预指导和疾病预防提供方案,也有助于个体对自身健康和疾病状态的理解。当然,精准 营养研究还处于初步阶段,需要社会各界协同创新,实现精准营养相关研究成果的顺利落地。

关键字 国产化代谢舱; 精准营养; 价值分析

补充食物源性低聚肽促进年轻男性自行车运动员脂质代谢

金爱娜^{1,2}、伊木清*¹、阚朝勃¹、谭秋实¹、邵晶¹、韩奇¹、常雅珊¹、安楠¹ 1. 国家体育总局运动医学研究所 国家运动营养测试研究中心 2. 北京体育大学

体脂堆积和血脂异常与肥胖和心脏代谢疾病的发生有关。此外,脂质的代谢水平 被认为是心肺能力和延长耐力水平的决定因素。在细胞培养模型、动物模型和人体研究中,大米 和大豆多肽等食物来源的寡肽已被证明可以直接调节异常的脂质代谢或促进血脂和脂肪氧化。然 而,补充多种食物来源的寡肽是否能促进运动员的脂质降解和脂肪氧化尚不清楚。目的:研究在 运动前及运动过程中摄入食物源性寡肽对年轻男性自行车运动员脂质代谢的影响。方法:16 名男性 自行车运动员(年龄:17.0±1.0岁; 身高:178.4±6.9cm; 体重:68.7±12.7kg; 体重指 数:21.5±3.4kg/m: 最大摄氧量:56.3±5.8mL/min/kg)参与了这项随机对照交叉试验。每个参与 者喝两种饮料,含有或不含复合低聚肽(Treatment/Control),低聚肽总摄入量为 0.5 g/kg 体重, 两次测试之间有2周的洗脱期。每次测试运动员完成24小时的测试方案,包括30分钟的静坐, 85 分钟的长时间运动加上 5 分钟的冲刺 (PE), 60 分钟的短暂恢复期, 20 分钟的计时赛 (TT), 休息 直到第二天早上。采集血液样本进行血脂和其他生物标志物的生化分析。运用组学方法检测血浆 甘油三酯(TGs)、游离氨基酸(FAAs)和三羧酸(TCA)循环中间产物。此外,收集呼出气体以评估脂 肪氧化率。结果: 摄入复合低聚肽后仅 20 分钟, 血浆 FAAs 中有 5 种在运动前(pre-Ex)升高, 大多 数 FAAs 在 PE 和 TT 后明显升高。在 PE 和 TT 后, 血清 TG 和非酯化脂肪酸水平分别低于对照组。 此外,血浆 TGs 的组学分析表明,与对照组相比,在 PE 后和次晨大多 TGs 下降。同时,脂肪氧化 率在摄入后仅 20 分钟和前 85 分钟的 PE 期间开始增加。TCA 循环中间产物的水平在各个状态下均 没有差异。结论:摄入食物来源的寡肽会增加血浆中 FAAs 的水平,并在安静时、运动中和恢复期 间促进脂质降解,直到运动后次晨。升高的循环和细胞内 FAA 通量可能调节代谢途径中底物的选 择,与神经内分泌因子的释放结合,通过乙酰辅酶 A 反馈抑制减缓碳水化合物代谢。FAAs 为 TCA 循环提供了更多的底物,这可能会增加脂肪酸生产能量的可用性。这项研究的发现为促进血脂异 常相关代谢障碍(如肥胖)人群的脂质代谢以及在耐力训练中改善生理功能提供了新的见解。

关键字 食源性低聚肽: 长时间运动:脂质降解:脂肪氧化

基因-饮食联系和精准营养在肥胖症的研究进展

李沙岭、孙永东* 西南医科大学附属中医医院

摘要:目的 在过去的几十年里,肥胖症的迅速上升与我们生活环境的深刻变化相吻合,包括 不健康的饮食模式、久坐的生活方式和缺乏运动。肥胖的遗传倾向可能与这种致肥环境相互作用, 决定了肥胖症的流行。精准营养和饮食干预的理念被认为是根据基因组背景、习惯性食物和饮料 消费、营养素摄入以及一个人的代谢组学、微生物组和其他全息图谱,对每个饮食习惯和建议进 行单独定制以预防慢性疾病。越来越多的研究发现,脂肪的变化和对低热量减肥饮食的代谢反应 可能被与肥胖、代谢状态和对营养物质的偏好有关的遗传变异所改变。方法 系统地搜查了在 PubMed、知网、Medline 上搜索了发表的相关文章。这篇综述总结了最近关于基因-饮食相互作用 的研究数据,并讨论了代谢组学和肠道微生物组研究的整合,以及这些发现在精准营养中的潜在 应用。在此,我们强调了最近关于肥胖症的基因-饮食相互作用的研究数据,并讨论了这些发现如 何为了解肥胖症和相关疾病中基因和环境因素之间相互作用的更复杂结构提供信息。结果 随着全 息技术和分析方法的快速发展,最近的全基因组分析揭示了中间表型的遗传学,如循环代谢物 (代谢组学)和肠道微生物组。整合代谢组学和肠道微生物组的研究信息,将为基因-环境互动在 包括肥胖在内的复杂性状中的作用提供新的见解,并有助于对肥胖的精确预防和管理。基因-环境 相互作用可能反映了一种因果机制,即变异体和环境暴露对同一个体的疾病或病症的致病作用, 遗传因素影响了对环境因素的敏感性。结论 在此,我们强调了最近关于肥胖症的基因-饮食相互 作用的研究数据,并讨论了这些发现如何为了解肥胖症和相关疾病中基因和环境因素之间相互作 用的更复杂结构提供信息。来自饮食干预试验的数据表明,脂肪的变化和对低热量减重饮食的代 谢反应可能被遗传变异所显著改变,特别是那些与肥胖、2型糖尿病、代谢和食物偏好有关的变异。 另一方面,很少有研究调查代谢组学机制和肠道微生物组的潜在作用,它们可能在遗传变异和环 境影响肥胖和健康的界面上发挥作用。将基因、饮食习惯、代谢物和肠道微生物组的数据整合到 人类健康调查中的研究,将是不久的将来精准营养学中最令人兴奋的领域之一。

关键字 肥胖症、基因-饮食相互作用、精准营养

分类: 精准营养

基于 Web of Science 数据库精准营养在医学领域的文献计量学 研究

董勇*

云南省肿瘤医院(昆明医科大学第三附属医院)

目的: 基于 Web of Science 数据库,全面分析精准营养在医学领域的相关文献,探讨该领域 的发展状况、研究热点及研究前沿,为我国精准营养的进一步发展提供借鉴和参考。方法:以 Web of Science 数据库核心合集作为检索源检索,检索TS= "precision nutrition OR personalized nutrition" AND TS="Medicine"的期刊论文,检索时间限定为建库至 2022 年 12 月 12 日,语种 为英语,文献类型为 review 和 article:利用可视化工具 VOSviewer 和 CiteSpaceV (6.1 R2)软 件对精准营养在医学领域的相关文献时间分布、期刊分布、作者、国家、关键词进行可视化分析 并绘制知识图谱. 结果: 共筛选出 438 篇文献, 发文量整体呈上升趋势, 2021 年达到高峰; 发文量 前五的国家分别为美国、意大利、英国、中国、西班牙;在该领域内,最活跃的三个国家分别是: 美国、意大利、英国: 其中,与中国合作关系最密切的国家是美国:发文量最多的作者为意大利 学者加斯巴里尼•安东尼奥,发布的文献数量为8篇,我国发文最多的学者发布了2篇文章;发 文量前的期刊多为临床营养相关期刊,其他较少,比如心血管领域相关期刊。高频关键词主要有 nutrition, personalized medicine, obesity, diet, nutrigenomics, health, cardiovascular-disease、physical-activity等。结论: 近年来对精准营养领域的关注度日益上 升,发文量呈快速上升趋势,特别是肥胖、糖尿病领域,文献质量较高,各国合作较为密切,精 准营养已经成为营养和生物领域的研究前沿热点。研究方法多以干预性研究和基础研究为主;研 究多集中在发达国家, 近年来我国的研究也占据了重要地位。研究热点主要关注的是肥胖的体重 管理、生活方式干预、影响因素分析、循证医学、基因组学、肠道菌群研究等方面,围绕着精准 营养的机制及干预效果开展了深入研究。

关键字 精准营养;个性化营养;研究热点;文献计量学;

分类: 精准营养

基于 Web of Science 数据库精准营养在医学领域的研究现状及热点分析

董勇、关琼瑶*、杨倪、杨海银、颜芳、王成娟、杨诗瑶 云南省肿瘤医院(昆明医科大学第三附属医院)

目的: 基于 Web of Science 数据库,全面分析精准营养在医学领域的相关文献,探讨该领域 的发展状况、研究热点及研究前沿,为我国精准营养的进一步发展提供借鉴和参考。方法:以 Web of Science 数据库核心合集作为检索源检索,检索TS= "precision nutrition OR personalized nutrition" AND TS="Medicine"的期刊论文,检索时间限定为建库至 2022 年 12 月 12 日,语种 为英语,文献类型为 review 和 article:利用可视化工具 VOSviewer 和 CiteSpaceV (6.1 R2)软 件对精准营养在医学领域的相关文献时间分布、期刊分布、作者、国家、关键词进行可视化分析 并绘制知识图谱. 结果: 共筛选出 438 篇文献, 发文量整体呈上升趋势, 2021 年达到高峰; 发文量 前五的国家分别为美国、意大利、英国、中国、西班牙;在该领域内,最活跃的三个国家分别是: 美国、意大利、英国: 其中,与中国合作关系最密切的国家是美国:发文量最多的作者为意大利 学者加斯巴里尼•安东尼奥,发布的文献数量为8篇,我国发文最多的学者发布了2篇文章;发 文量前 10 的期刊多为临床营养领域相关期刊,其他领域期刊为心血管领域等相关期刊。高频关键 词主要有 nutrition、personalized medicine、obesity、diet、nutrigenomics、health、 cardiovascular-disease、physical-activity等。结论: 近年来对精准营养领域的关注度日益上 升,发文量呈快速上升趋势,特别是肥胖、糖尿病领域,文献质量较高,各国合作较为密切,精 准营养已经成为营养和生物领域的研究前沿热点。研究方法多以干预性研究和基础研究为主:研 究多集中在发达国家,近年来我国的研究也占据了重要地位。研究热点主要关注的是肥胖的体重 管理、生活方式干预、影响因素分析、循证医学、基因组学、肠道菌群研究等方面,围绕着精准 营养的机制及干预效果开展了深入研究。

关键字 精准营养;个性化营养;研究热点;文献计量学;