
从基础到临床：他们离“人工胃肠”近了一步

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21925.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

从基础到临床：他们离“人工胃肠”近了一步。

临床营养支持被克氏外科学誉为二十世纪外科学的四大进展之一，临床营养学被外科医生视为救命的分支学科，挽救了无数重症病人的生命，确保了很多外科手术实施的可能。其中，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严重影响病人的救治效果。

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

2月14日,《自然—代谢》在线发表了东部战区总医院(南京大学医学院附属金陵医院)与南京医科大学合作的一项研究成果。他们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所引起的肠道菌群及其代谢产物改变密切相关。该研究部分基础实验在南京大学基础医学院肝脏研究平台完成,类器官实验在清华大学教授陈晔光、王亚龙的指导下完成,为糖尿病治疗药物——利拉鲁肽在肠衰竭病人中的临床转化提供了理论基础。

《自然—代谢》的论文审稿人认为,该研究结论基于临床病人的特征、小鼠模型及其机制,具有明确的临床意义,严谨且有价值,值得围绕相关领域扩展研究。

肠外营养治疗中频繁发生的糖代谢紊乱

临床营养学是一个新兴的交叉学科,是一门研究疾病与营养,以及针对疾病的营养支持治疗的学科。临床营养支持引入我国已达半个多世纪,逐步进入到临床的各个专科,成为治疗措施的一部分,为临床提高治疗效果发挥了积极的作用。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、临床营养治疗中心主任王新颖教授告诉《中国科学报》,她所在的全军普通外科研究所在中国工程院院士黎介寿教授的领导下,于1985年便开始了针对肠外营养相关并发症预防与治疗的相关研究。

如何提升肠外营养治疗的安全性与有效性,是我们密切关注的问题,也是目前限制肠衰竭病人长期肠外营养治疗效果的瓶颈问题。她介绍,临床营养支持主要包括肠内营养与肠外营养支持。肠外营养是指通过胃肠道以外的途径(即静脉途径)提供营养物质的一种方式。当患者必需的所有营养物质均从胃肠外途径供给时,称为全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)。其主要应用于因胃肠道功能障碍无法正常消化吸收足够营养物质的病人,比如大手术后的外科病人、创伤病人及肠衰竭病人。

尽管临床营养支持对挽救病人生命来说至关重要,但是,全球医生仍需重视肠外营养治疗诱发的糖代谢紊乱,即高血糖/低血糖事件。这种糖代谢紊乱更可导致病人感染风险增高1.4倍,死亡风险增高1.77倍。

迄今为止,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然达到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,提升肠外营养的安全性与有效性十分重要。王新颖说。

我们以临床为起点出发寻找问题,使用基础研究的手段剖析问题,最终再将获得的答案反馈于临床,临床研究与基础研究相得益彰,相互促进。课题合作者、南京医科大学附属逸夫医院教授薛斌告诉《中国科学报》,基础研究的最终目的是服务于临床,应用于临床,获益于临床。在查阅了大量文献并深入探讨之后,他们共同开展了一系列研究。

肠外营养可引起肠衰竭病人与小鼠菌群紊乱

肠外营养治疗的一类重要病人是肠衰竭病人。他们由于各种原因,肠道无法吸收足够营养物质来满足器官功能及生长需要。肠衰竭是临床上相对罕见,但又致命的器官衰竭。此类病人也是依赖

肠外营养治疗时间最长的病人。

然而，长期使用肠外营养治疗所产生的并发症严重限制了它的临床疗效。为了解决此问题，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人群——肠衰竭病人作为研究对象。王新颖说。

该研究纳入了2013~2018年收治的接受肠外营养治疗的2型肠衰竭病人合计256例。论文第一作者、东部战区总医院普通外科王新颖教授的南京大学博士生王鹏告诉《中国科学报》，他们分析病人临床特征发现，在肠外营养治疗供能大于80%所需能量的病人中，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、胰岛素抵抗的现象。而且，肠衰竭病人的胰岛素抵抗指数与重症监护室转入、肝损伤、肾损伤和肺炎等发生率相关。因此，我们构建了肠外营养动物模型来评估不同的营养干预方式对机体代谢状态的影响。王鹏说。

为此，他们在国内率先建立了全肠外营养(TPN)小鼠模型。王新颖介绍，由于常用实验动物存在繁殖周期长、肠粘膜免疫反应完全不同于人类等局限性，他们创新性的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，存活率超过90%。

全肠外营养动物模型为研究肠外营养与器官损伤提供了稳定的技术平台，实现了肠衰竭缺乏基础实验载体的技术突破。其得出的结果在一定程度上与人体较为符合，联合合理的方法进行临床验证，可以解答部分人体中无法有效证实的机制问题。王新颖说。

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出现异常，同时其体成分也发生严重改变。

考虑到在2型糖尿病病人中肠道菌群与糖代谢紊乱密切相关，而动物模型尽管在免疫、代谢等方面与人体比较一致，但其终归与人体存在差异。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。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

为了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的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，国内外还没有安全合理的吲哚乙酸类药物。吲哚乙酸的相关性药物的临床转化研究是目前针对很多疾病临床干预的重点与难点，也是我们未来开展研究的潜在方向之一。王新颖说，就临床治疗的紧迫性而言，找到一款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。他们猜想，吲哚乙酸可能通过环芳香烃受体影响L细胞分泌GLP-1的能力，从而缓解全肠外营养小鼠相关的糖代谢紊乱。

于是，他们检测了小鼠回肠与结肠中GLP-1的蛋白水平，发现在全肠外营养小鼠中GLP-1水平显

著下降，而在使用了环芳香烃受体激动剂之后，GLP-1的水平有所回升。经过小鼠及人的肠道类器官实验发现，在恰当的吡啶乙酸剂量诱导下，小鼠及人的肠道类器官中L细胞的增殖、分化及分泌GLP-1的相关基因(Gcg)均显著上调。而在小鼠肠道组织中也检测到Gcg表达的上调。

由此，他们想到了GLP-1的一种类似物——利拉鲁肽。利拉鲁肽是目前使用比较广泛，且早已通过FDA批准的临床一线用药。但其主要用于糖尿病及减重方面，至于其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。

用利拉鲁肽对全肠外营养小鼠进行干预，结果表明，利拉鲁肽可显著缓解其糖代谢紊乱，恢复其体成分的正常水平，并提高小鼠生存率。

课题组合作者、南京医科大学教授李朝军说，对于临床医生来说，脱离临床问题的基础研究并不是最优选择，同时缺乏基础机制证明的临床发现只能说明结局与因素是有相关性的，但无法证明因果，也是比较局限的。不论是临床研究还是基础研究都是本研究中的重要组成成分，他们的作用在交叉中不断放大，临床与基础研究的结合是1+1大于2的效果。

王新颖强调，这项研究相关的治疗方案包括两个层面：益生菌、益生元层面和药物治疗层面。针对第一个层面的临床转化研究我们正在设计相关研究方案，但由于具体菌株不明，且缺乏临床可使用制品，因此进展比较缓慢；而第二层面已经在临床上对部分病人进行了干预，请大家期待我们接下来的研究成果。

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，真正的实现‘人工胃肠’。这将是诸多肠衰竭病人的福音。王新颖说。(来源：中国科学报 李晨)

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

作者：陈晔光等 来源：《自然—代谢》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发