

第四届上海市大学生生命科学竞赛决赛

基于代谢组学技术探究袖状胃切除术 减重降糖的机制

参赛编号：DH48

2022年08月07日

目录

01

研究背景

02

技术路线

03

研究结果

04

研究结论

05

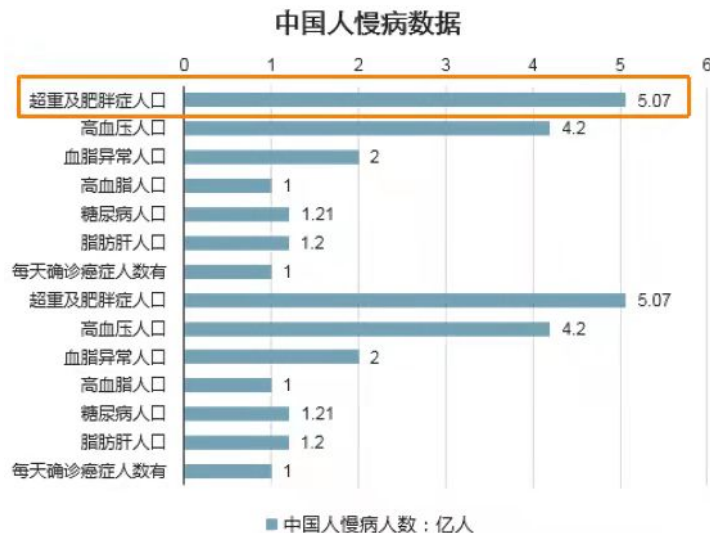
创新展望

06

收获体会

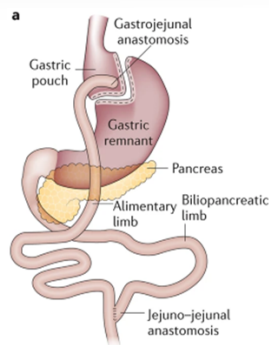
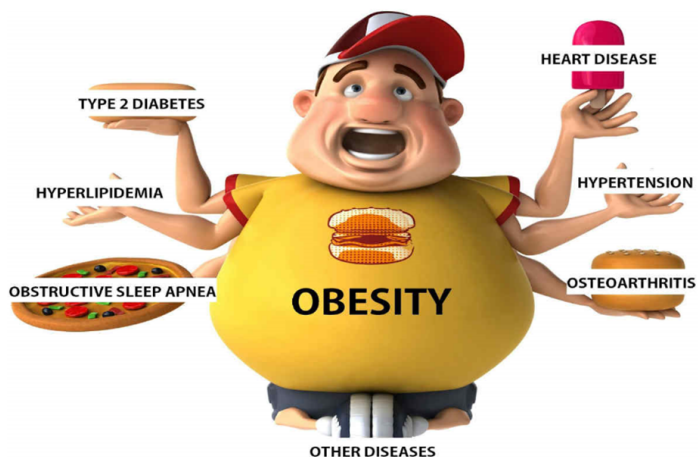
■ 肥胖症 (Obesity)

- 肥胖是世界性的健康问题，且已居中国慢性
性疾病首位——**5.07亿人**（2020年）
- 肥胖症指体脂肪累积过多并对健康造成负
面影响的身体状态。
- 肥胖导致**代谢紊乱及各种并发症**：
 - “三高” 以及糖尿病的风险
 - 心血管代谢疾病风险
 - 加速肿瘤生长，恶化免疫功能

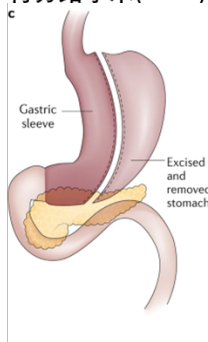


■ 减重手段

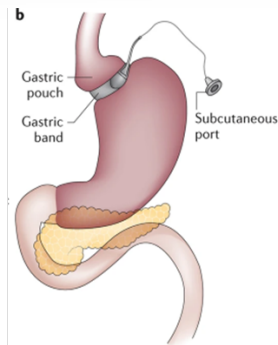
- 节食+运动：安全常用，周期长，暴食等后遗症
- 药物：第一年减重比例：5-7%，见效快，副作用
- 减重手术：第一年减重比例：36-38%，用于严重肥胖



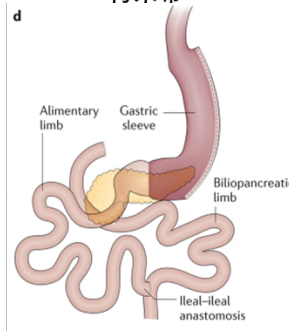
胃旁路手术(RYGB)



袖状胃切除术
(Sleeve)
(LSG)



胃束带



胆胰分流术
(BPD)

科学问题：

1. 减重手术短期及长效的作用机制是什么？
2. 减重手术在代谢水平上的分子靶点是什么？
3. 可否根据机制和靶点，设计无创且高效的肥胖治疗改进方案？

研究内容	研究手段
获取38位接受LSG的患者的临床表型数据	■ 对患者术前(M0), 术后(M6)的临床数据进行Paired t-test , 检验手术效果
提取患者术前术后血, 送至质谱仪进行非靶向代谢组学分析	■ 处理血清后, 送至SCIEX quadrupole time of flight tandem mass spectrometer (Triple TOF) 6600质谱仪进行代谢物成分含量分析
血清样本代谢组学数据分析	■ 原始数据初步处理 (取舍后对数化处理) ■ PCA分析和差异代谢物筛选 (PCA分析、wilcoxon差异性检验、PLS-DA分析) ■ 差异代谢物和表型分析 (Metaboanalyst平台、spearman相关性分析)

研究结果1：患者术前术后临床表型的差异

	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI	waist (cm)	Hip (cm)
M0_Average	131.42	83.63	170.00	113.02	39.04	122.55	124.79
M6_Average	118.47	77.00	170.05	83.10	28.70	95.88	105.39
p value	0.0000	0.0001	0.7896	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

	WHR	WBC	HbA1c (mmol / L)	TC (mmol / L)	TG (mmol / L)	HDL (mmol / L)	LDL (mmol / L)
M0_Average	0.98	8.05	6.09	4.94	2.04	1.01	3.30
M6_Average	0.91	5.88	5.53	4.76	1.00	1.17	3.12
p value	0.0000	0.0000	0.0002	0.1739	0.0001	0.0001	0.2214

SBP：收缩压 mmHg，
 DBP：舒张压 mmHg，
 Height：身高 cm，
 Weight：体重 kg，
 BMI：身体质量指数（体重÷身高²），
 waist：腰围 cm，
 Hip：臀围 cm，
 WHR：腰臀比，
 WBC：白细胞水平，
 HbA1c：血糖 mmol / L，
 TC：胆固醇总和 mmol / L，
 TG：甘油三酯 mmol / L，
 HDL：高密度脂蛋白 mmol / L，
 LDL：低密度脂蛋白 mmol / L

明显变化的表型：

收缩压、舒张压、**BMI**、腰围、臀围、腰臀比、白细胞水平、血糖、甘油三酯和高密度脂蛋白

LSG减重效果明显



图1 手术前和手术后六个月代谢物的PCA分析

LSG前后的代谢物可以明显区分

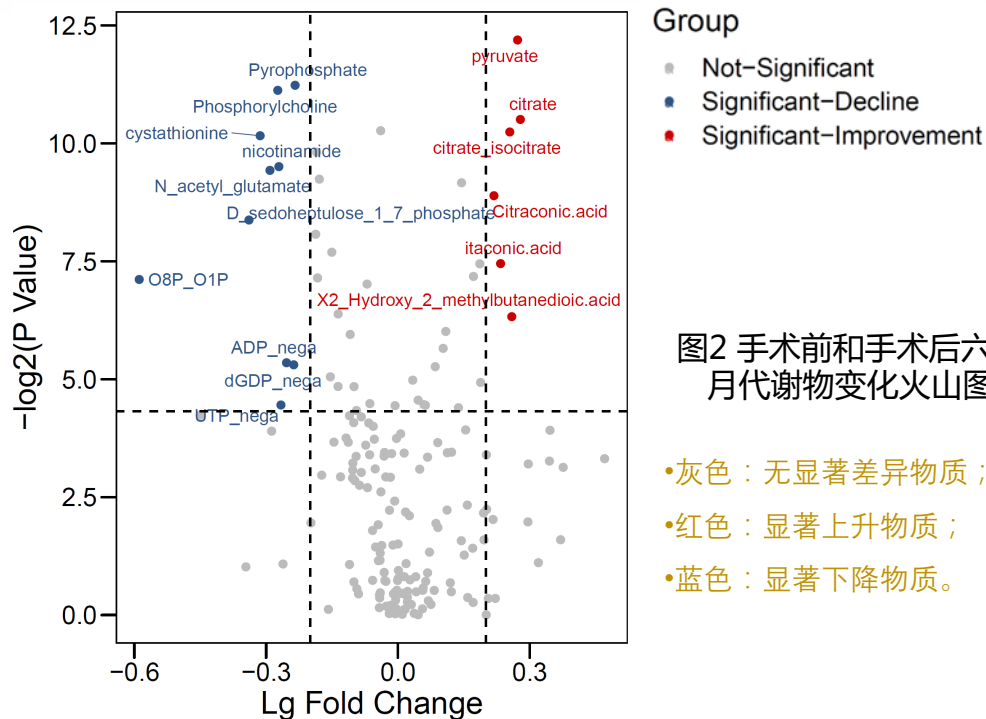


图2 手术前和手术后六个月代谢物变化火山图

- 灰色：无显著差异物质；
- 红色：显著上升物质；
- 蓝色：显著下降物质。

配对 t test 检出6种含量明显上升和10种明显下降的物质

多重方法检验增加可信度

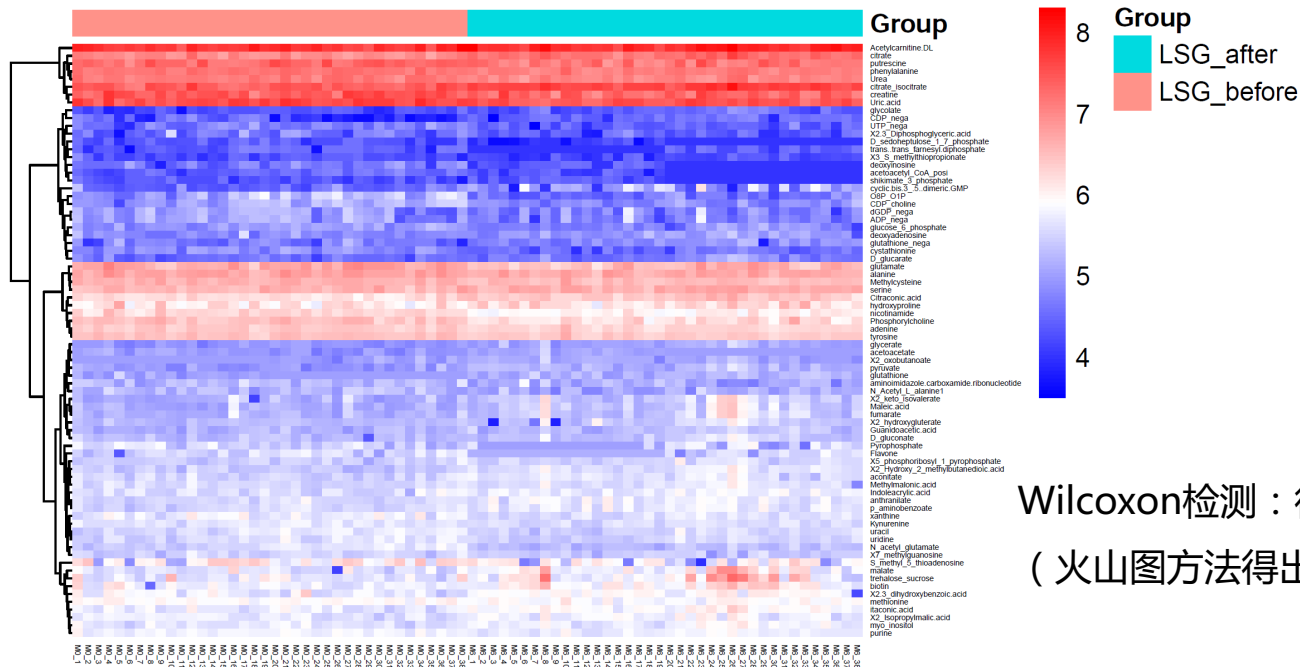
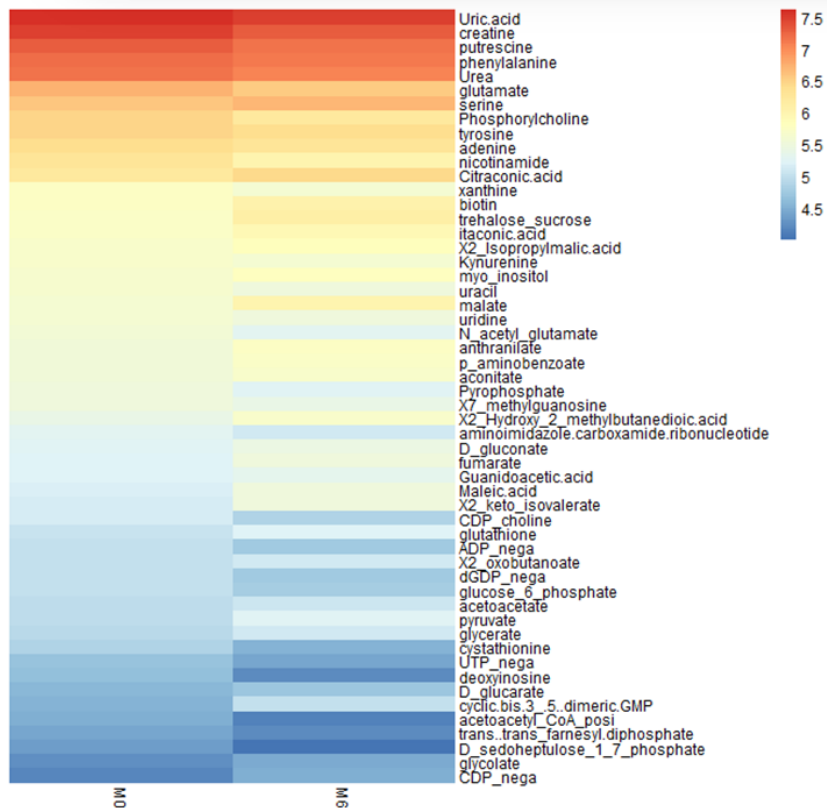


图3 Wilcoxon检测FDR值热图

Wilcoxon检测：得到71种具有显著差异的代谢物
(火山图方法得出的差异物质亦在此列表中)

FDR值：错误拒绝的个数占所有被拒绝的原假设个数的比例的期望值。



多重方法检验增加可信度

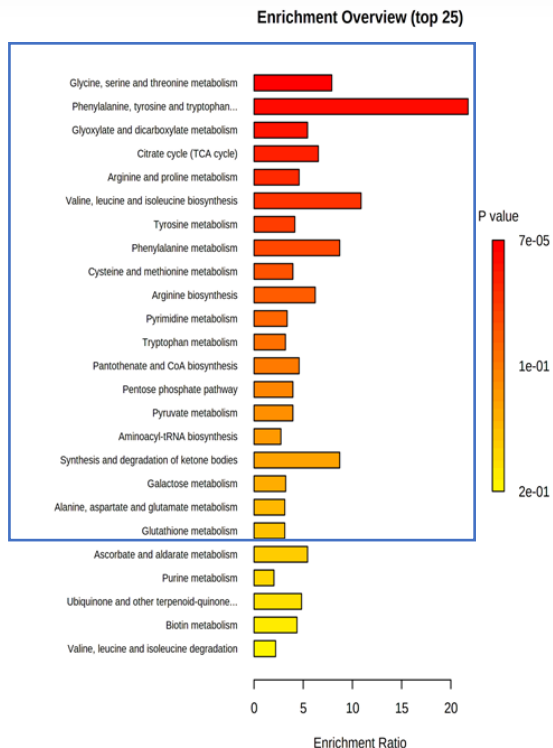
PLS-DA法：

分析代谢物VIP值，以VIP值>1为标准筛选出56种差异代谢物



与Wilcoxon方法得到的代谢物取交集,最终得到54种可信度较高的LSG前后的差异代谢物

图4 Wilcoxon显著性检验和PLS-DA VIP>1筛选出差异代谢物的含量变化

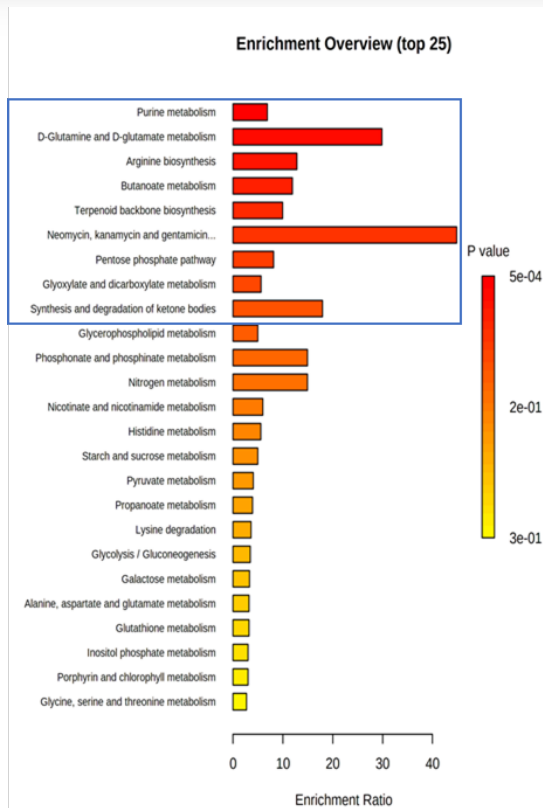


LSG影响通路（上调）：

◆ 经典供能通路：糖酵解，三羧酸循环相关

◆ 氨基酸代谢通路：甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸途径（可能促进长寿）、芳香类氨基酸代谢、半胱氨酸和甲硫氨酸代谢

图5 KEGG代谢通路分析（上调代谢物）



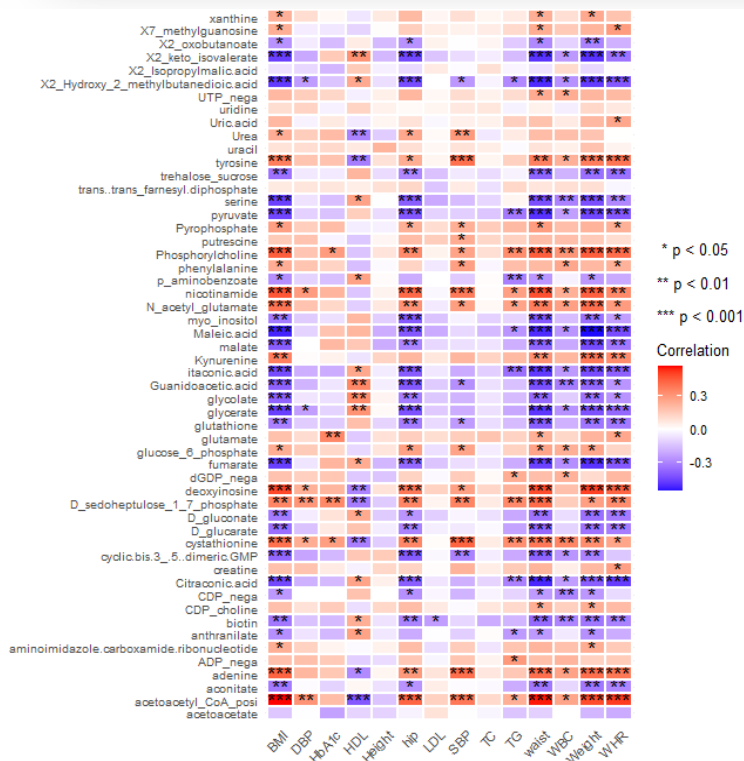
LSG影响通路（下调）：

- ◆ 脂肪与糖代谢：磷酸戊糖途径，甘油磷脂代谢，酮体代谢
- ◆ 氨基酸代谢通路：谷氨酸及谷氨酰胺代谢
- ◆ 非人体自身代谢通路：丁酸酯类代谢，生物抗生素合成，必需氨基酸合成——肠道菌群
- ◆ 嘌呤代谢

*乙醛酸盐和二羧酸盐代谢：关联嘌呤代谢，TCA，甘氨酸，丝氨酸和苏氨酸代谢（同时上调和下调通路——可能是中间代谢通路）

图6 KEGG代谢通路分析（下调代谢物）

研究结果3：差异代谢物通路富集分析及表型相关性分析



正相关组：

乙酰乙酰辅酶A、腺嘌呤、烟酰胺、胱硫醚 — BMI,

SBP, hip, waist, WHR

脱氧肌苷(嘌呤代谢)、磷酸胆碱 — BMI, hip, waist,

WHR

负相关组：

柠檬酸、丙酮酸、甘油酸盐 (糖、脂质代谢与能量) —

BMI, hip, waist, WHR

衣康酸、胍基乙酸 — BMI, hip, waist, WHR

图7 差异代谢物和差异表型的相关性分析

研究结论

- LSG对减重效果明显。
- LSG前后，患者代谢物水平有明显变化，可作为生物标记物筛选受术者、追踪疗效和开发新预后。
- LSG的减重效果可能和一些代谢通路相关，为开发同效果非手术方法提供线索。
已被证实：芳香类氨基酸代谢，半胱氨酸代谢，甲硫氨酸代谢，丁酸酯类代谢；
新发现：甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢，抗生素合成，必需氨基酸合成。

创新点

样本典型性强、数量多。不仅做到了中国本土化，更提升了准确性。组学平台所用仪器先进，测定代谢物更广，检出限测定限更低。

发现了与减重相关的新的代谢通路和重要的中间代谢物。

展望

后续动物实验验证通路

在肥胖模型鼠内施用筛选出的差异代谢物（或肠道菌群），或使用抑制剂/激动剂阻断通路或促进通路，观察小鼠表型，验证组学结果。



技能提升

文献阅读、实验设计、生信分析、论文写作、结果展示



思维提升

逻辑思维的锻炼、团队合作能力、主动解决问题能力



特殊体验

克服疫情困难、与他人交流沟通

第四届上海市大学生生命科学竞赛决赛

感谢各位老师！

参赛编号：DH48

2022年08月07日