



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

代谢组学在生物学和临床医学研究中的 应用

- 代谢组学和脂质组简介
- 代谢组学在生物学研究中的应用
- 代谢组学在临床医学研究中的应用
- 代谢组学全谱时代的到来
- 代谢组与肠道菌群的联合分析



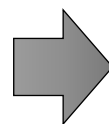
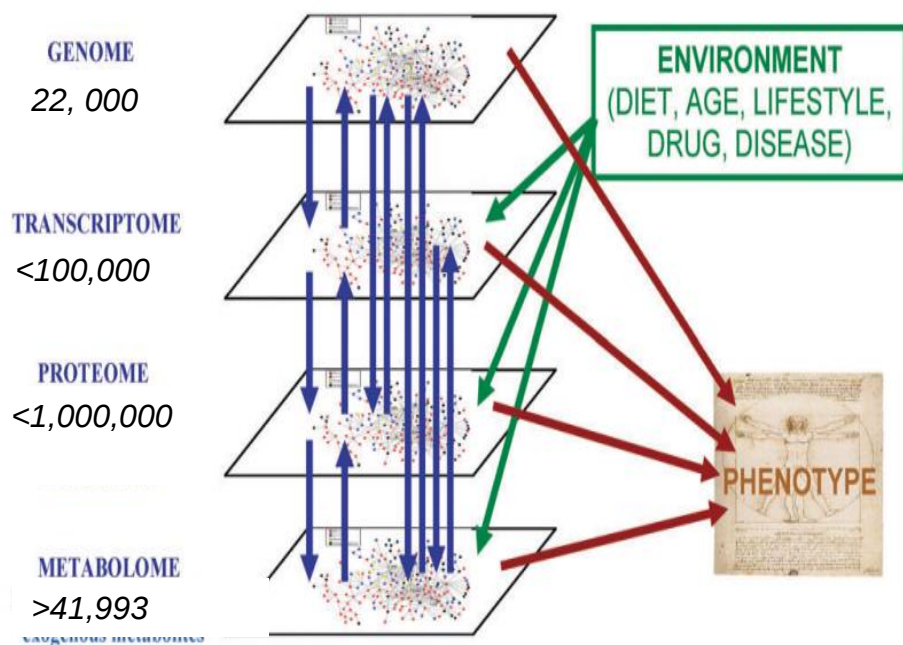
博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

代谢组学和脂质组简介

- 代谢组和脂质组
- 技术平台
- 博淼平台
- 与生理状态关系
- 样品形式
- 靶向检测方法

- 定量研究生命体对于**内在**（基因突变、病理生理变化）及**外在**（环境等因素）刺激作用下的**体内**的**多元动态**代谢响应(<1500 Da 小分子代谢物)
- “**系统生物学**”的重要组成部分
- 与其他组学研究相比-**接近表型**，变化具有**放大性**、**快速性**、**前瞻性**



疾病



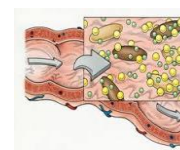
植物



食品



中医中药



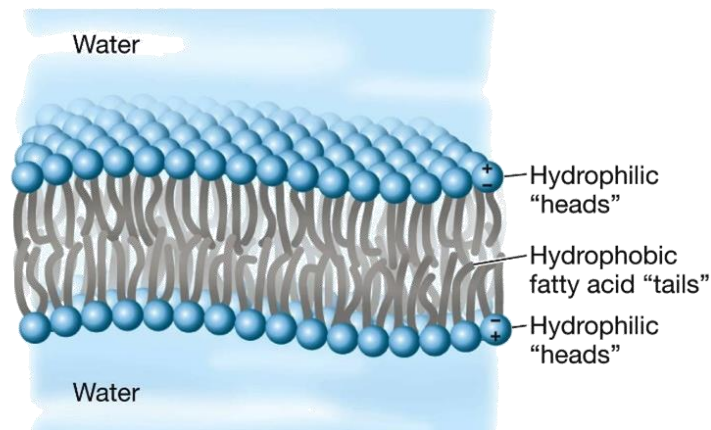
菌群

脂质组学



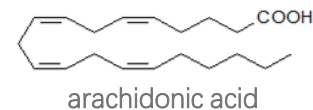
博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

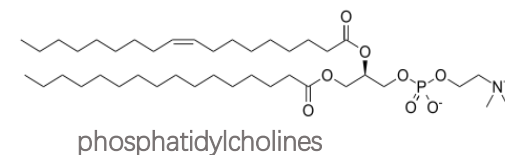


疏水分子和生物膜成分

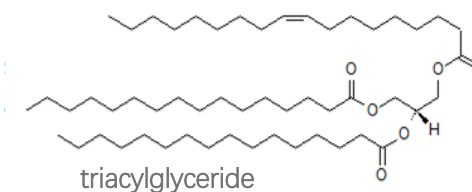
Fatty Acid
脂肪酸



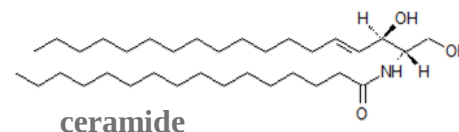
Glycerophospholipid
甘油磷脂



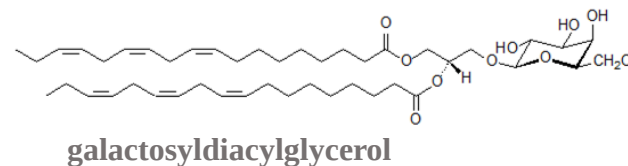
Glycerolipid
甘油脂



Sphingolipid
鞘脂



Glycolipid
糖脂



极性代谢物

中极性代谢物

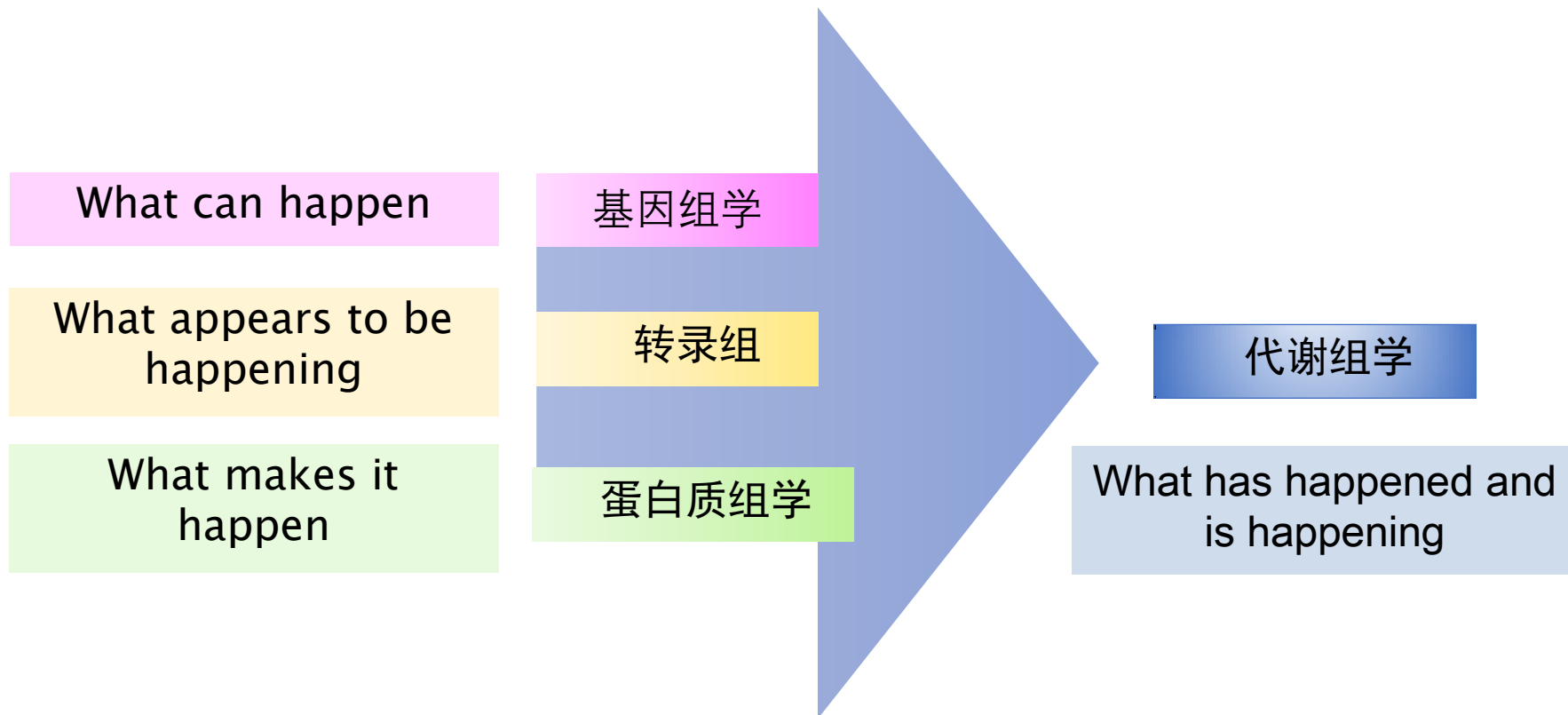
非极性代谢物

与生理状态关系



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室



Genomics and proteomics tell you what might happen, but metabolomics tells you what actually did happen.

—Bill Lasley
University of California, Davis

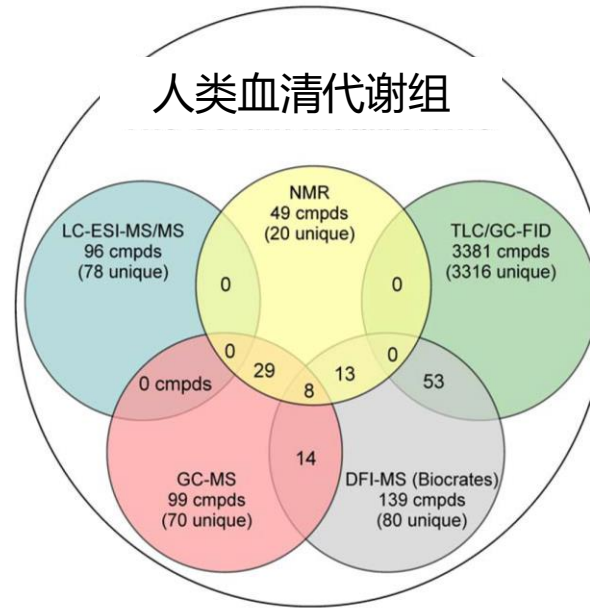
代谢组的复杂性:

- 代谢物个数多
- 理化性质各异
- 含量差别巨大(10^9)
- 时空动态变化

人类代谢组数据库



代谢物（水溶性和脂质） **42,032**
食物组分及其添加剂 **28,000**
毒物 and 环境污染物质 **3,600**



5个平台分析3564个代谢物

靶向代谢组

Biocrates platform LC-MS/MS

非靶向代谢组

Metabolon platform LC/GC-MS/MS

Lipofit platform NMR

- 目前尚**没有一个方法**满足分析所有代谢组的要求！
- 每个分析平台只能测量10-15%代谢组信息。**多个平台的结合是唯一办法。**

样本形式



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

血浆

血清

尿液

脑脊液

羊水

胆汁

精液

组织积水



卵泡液

唾液

组织

粪便

细胞

微生物

培养基

肠道内容物



专业的团队

多年从事代谢组学研究的团队

完善的检测平台

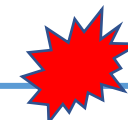
优化组合多种检测方法

优化的分析方法

建立多种靶向检测方法

全面的标准品库

3000多种标准品



- TCA循环代谢物的靶向分析
- 糖酵解途径代谢物的靶向分析
- 磷酸戊糖途径代谢物的靶向分析
- 氨基酸的靶向分析
- 核苷酸代谢物靶向分析
- 胆汁酸的靶向分析
- CoA' s的靶向分析
- 胺类代谢物的靶向分析
- 植物激素的靶向分析
- 甾体激素靶向分析
- 雌激素靶向分析
- 维生素的靶向分析
- 短链脂肪酸的靶向分析
- 游离脂肪酸的靶向分析
- 花生四烯酸类代谢物的靶向分析
- 氧化固醇的靶向分析
- 鞘脂的靶向分析
- 酰基肉碱的靶向分析



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

代谢组学在生物学研究中的应用

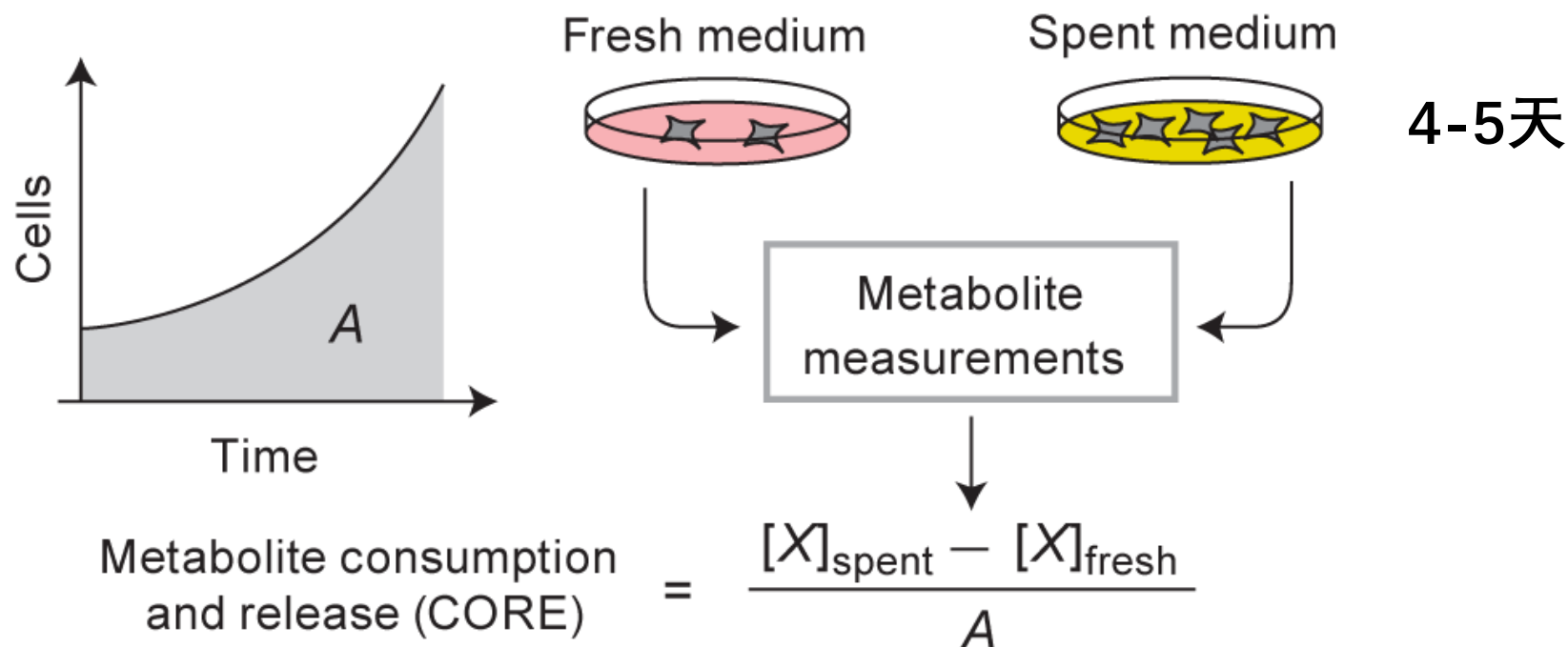
- 癌细胞快速增殖关键代谢物
- 癌细胞可使用替代碳源

癌细胞快速增殖关键代谢物



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

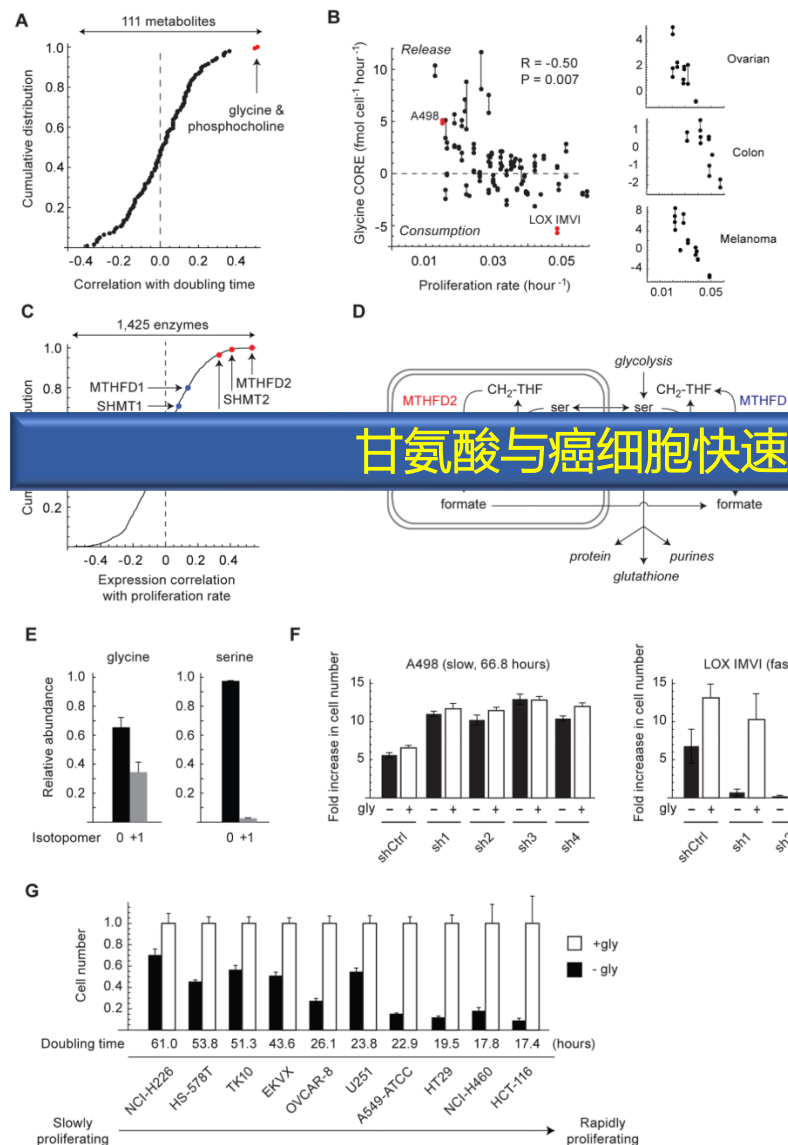


实验材料: NCI-60 panel (9种常见癌症) 生长时期: 指数生长期
磷脂酰胆碱和甘氨酸与癌细胞快速增殖相关



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

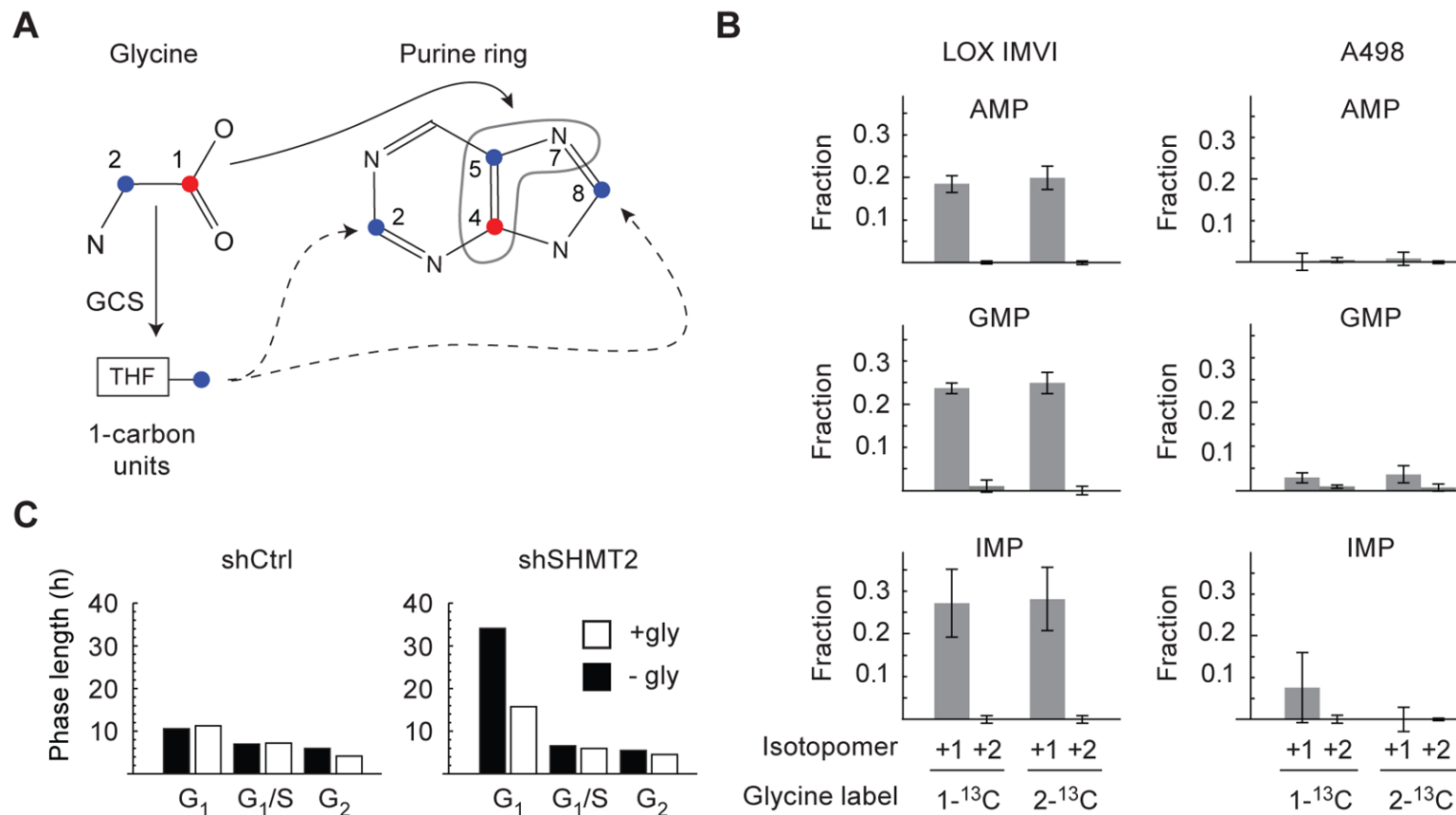


甘氨酸与癌细胞快速增殖相关

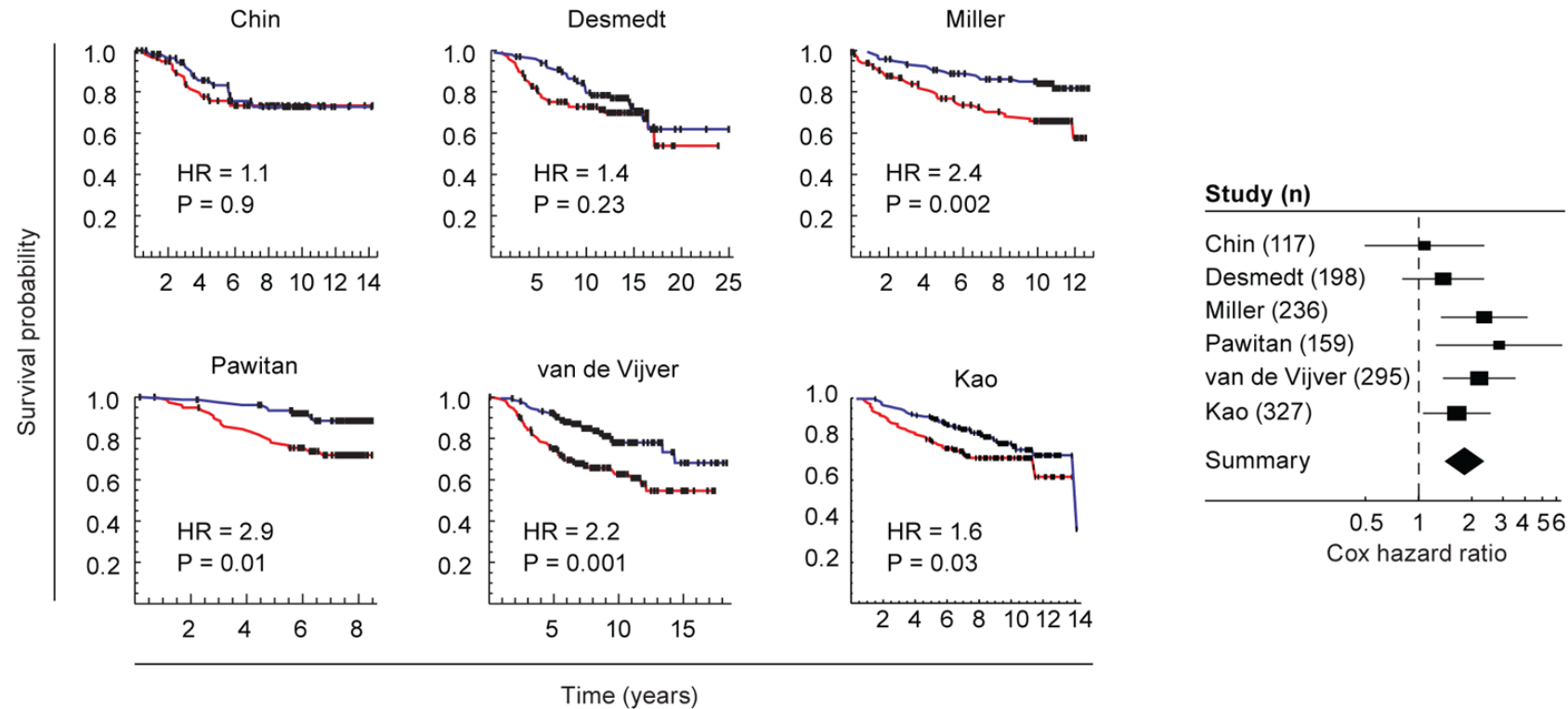
卵巢癌
结肠癌
黑色素瘤细胞

分子标记
基因沉默
营养缺乏

Science. 2012 (336): 1040–1044.



直接整合方式



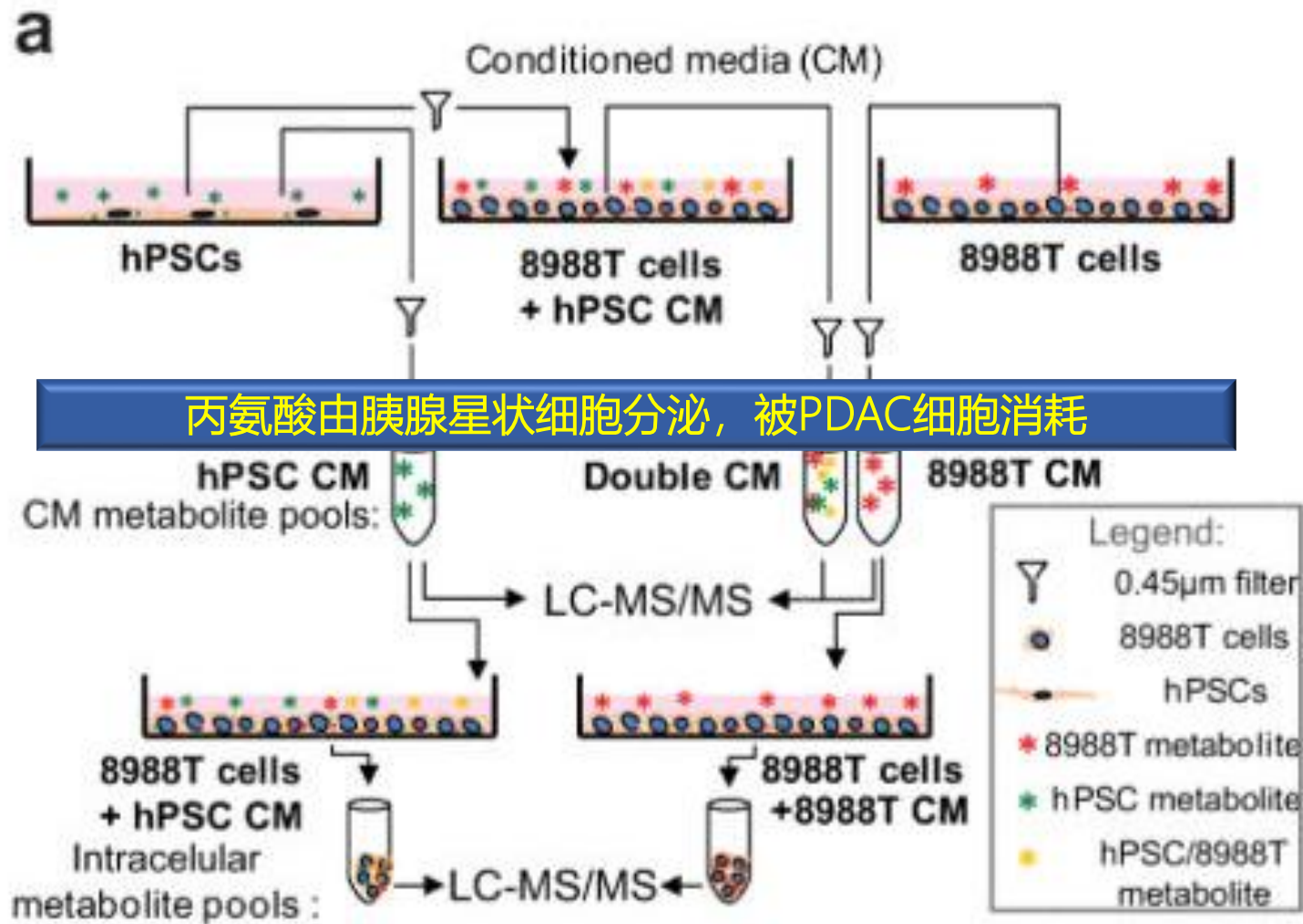
线粒体甘氨酸生物合成途径的表达与乳腺癌患者的死亡率相关

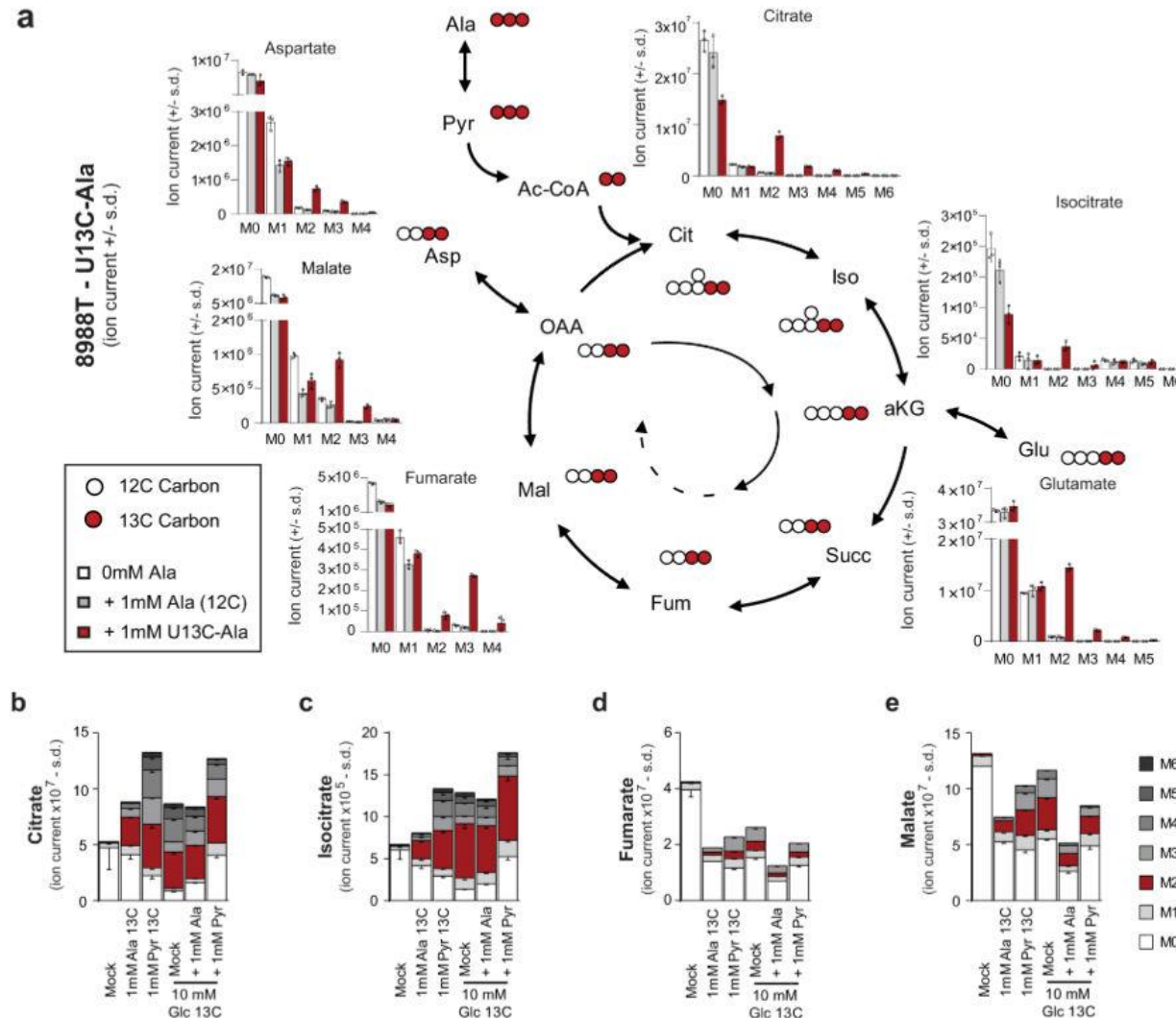
癌细胞可使用替代碳源



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室







博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

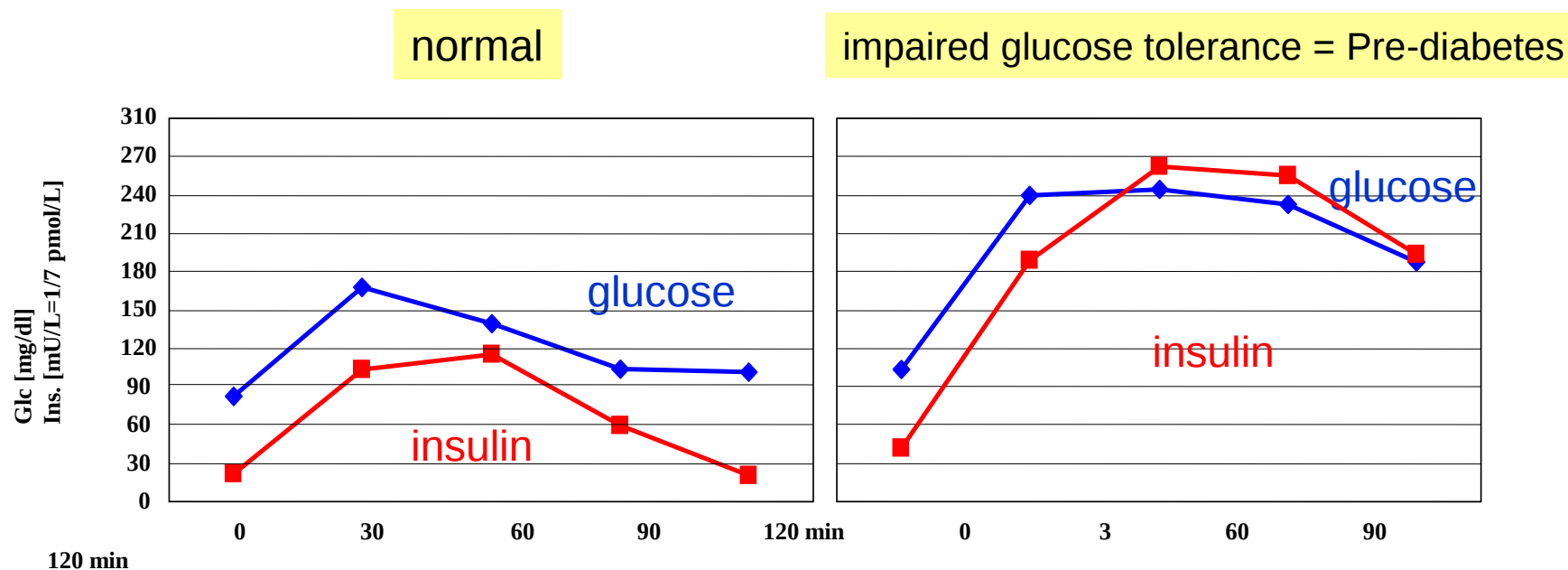
Your own Laboratory
您的专属实验室

代谢组学在临床研究中的应用

- 疾病的预警
- 用药指导和预后判断
- 疾病的辅助诊断
- 关键代谢物功能研究

早期糖尿病

orale glucose-tolerance test



fasting glucose*

impaired gluc. tolerance

110-126 mg/dl (6.1-7.0 mmol/l)

Diabetes

> 126 mg/dl (7.0 mmol/l)

120 min oGTT*

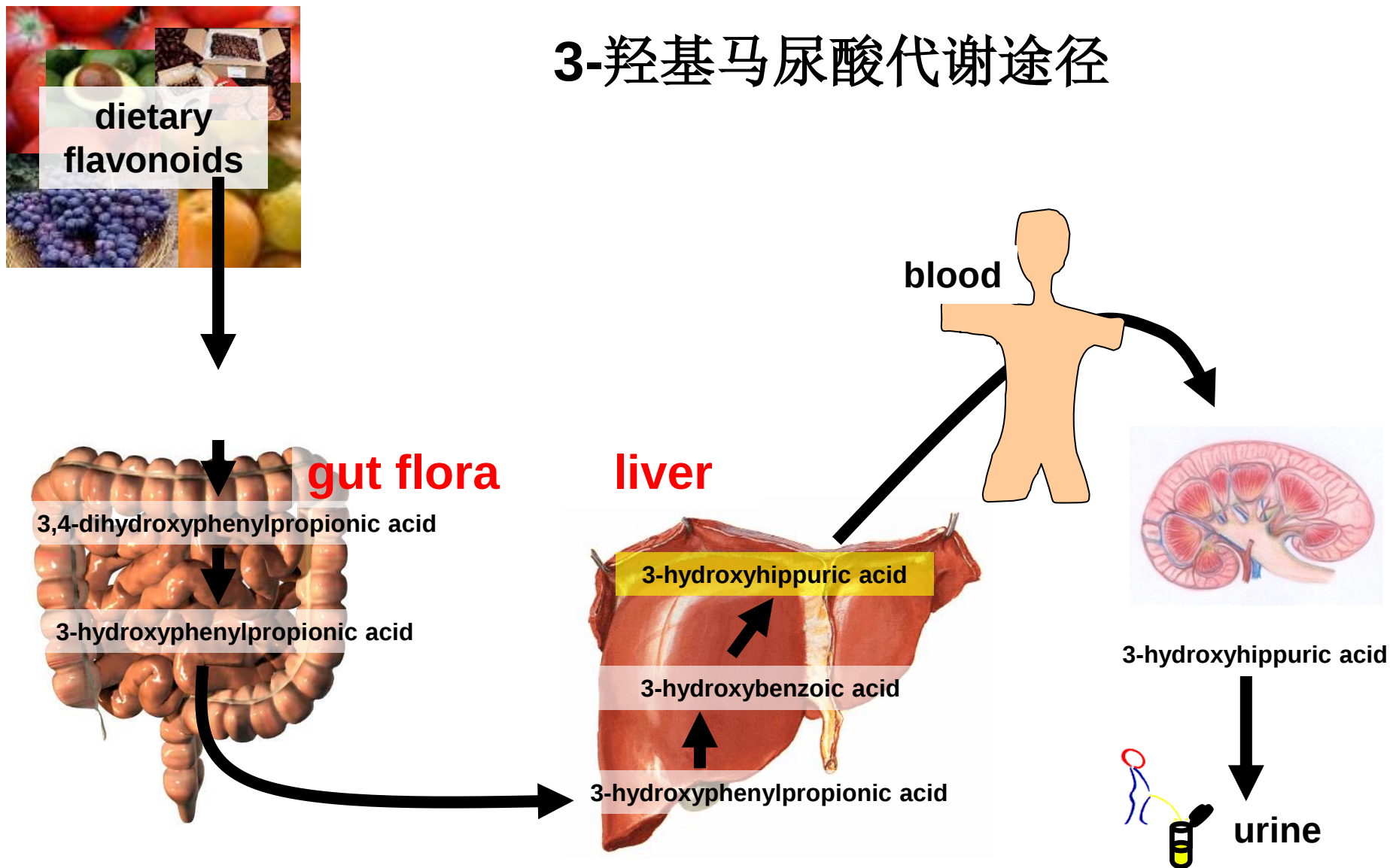
140-200 mg/dl (7.8-11.1 mmol/l)

> 200 mg/dl (11.1 mmol/l)

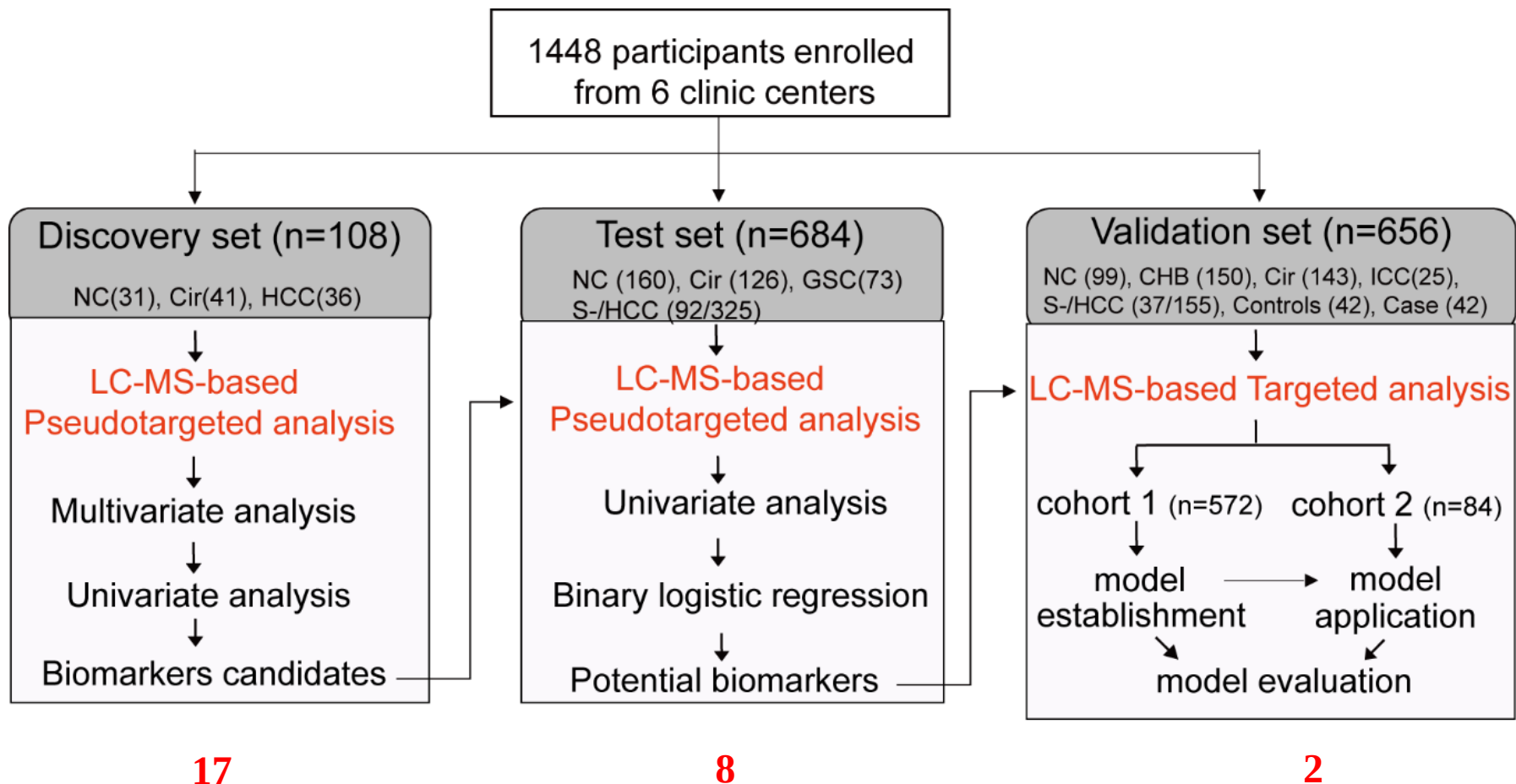
*in venous plasma



3-羟基马尿酸代谢途径



肝癌稳定标志物筛选



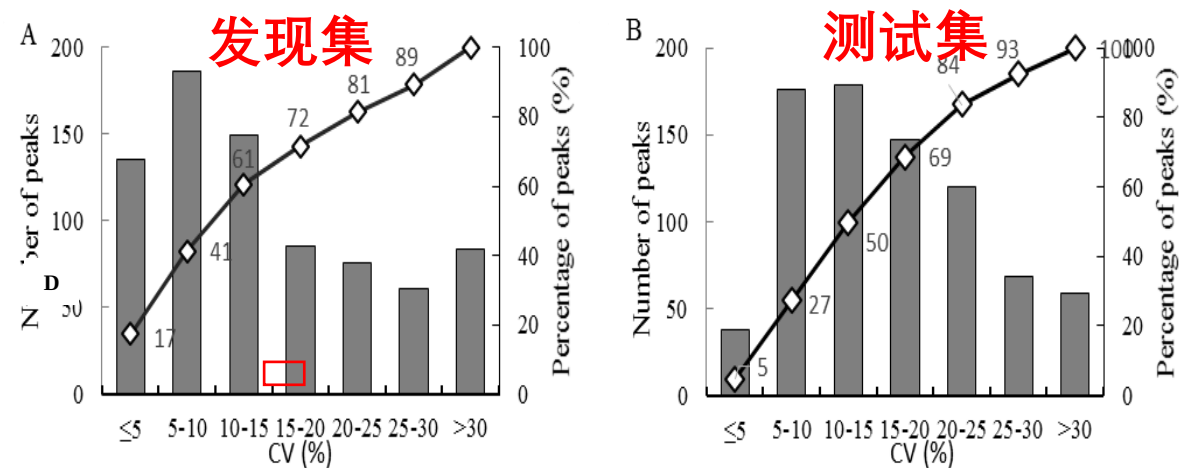
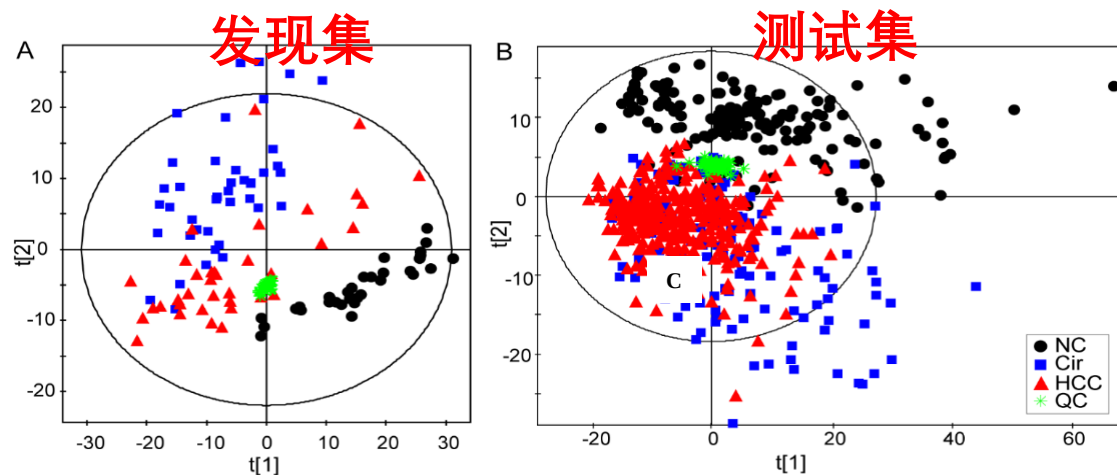


博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

血清代谢谱

PCA得分图

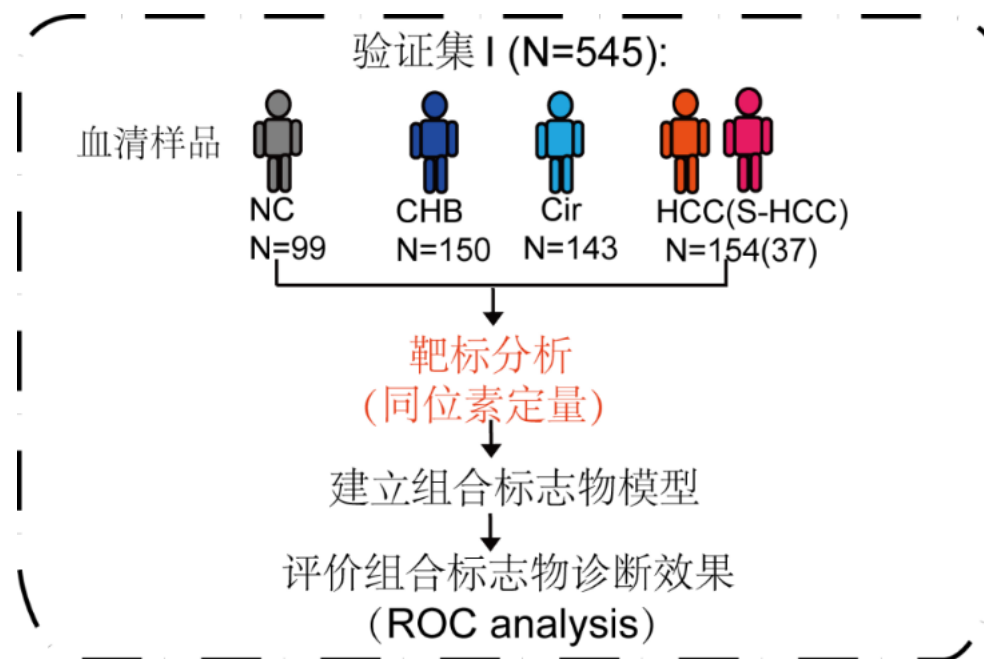


该靶标分析方法可表征样品组间代谢特征，
研究结果稳定、可靠



组合标志物的验证1

建立组合标志物模型

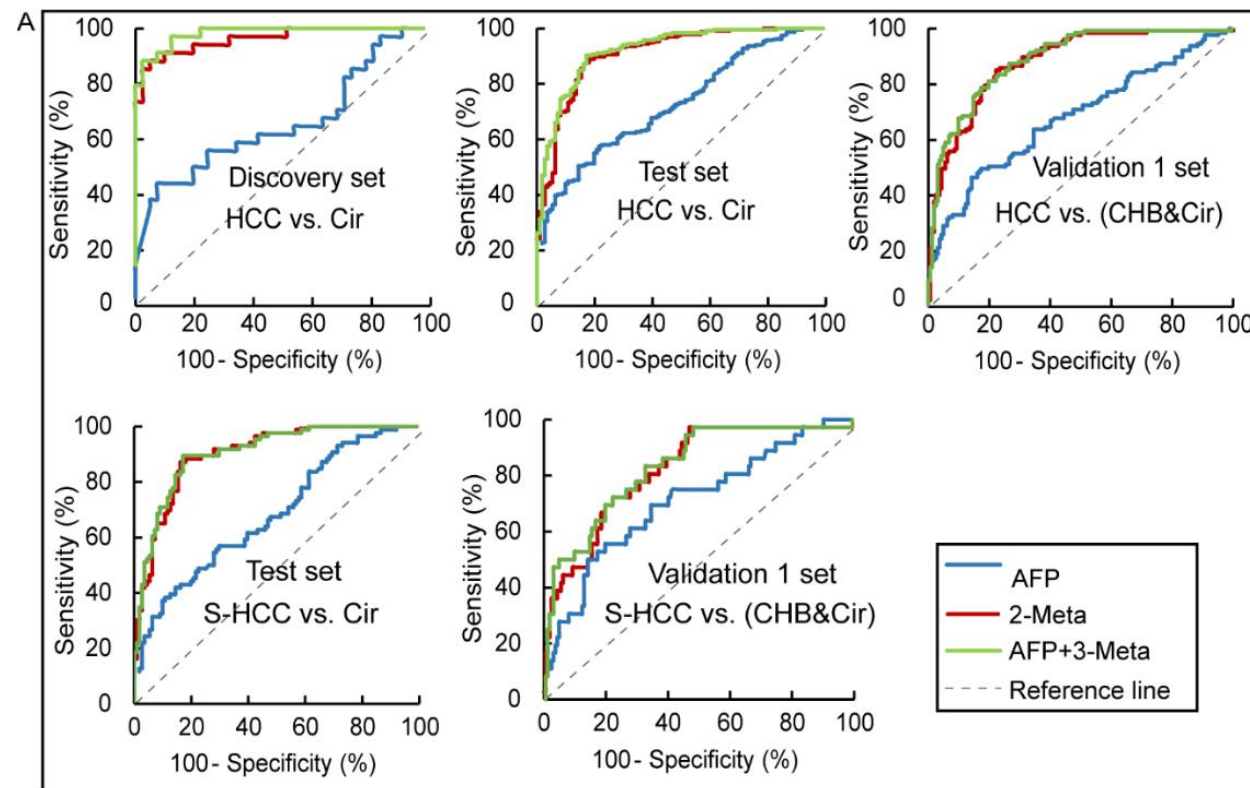
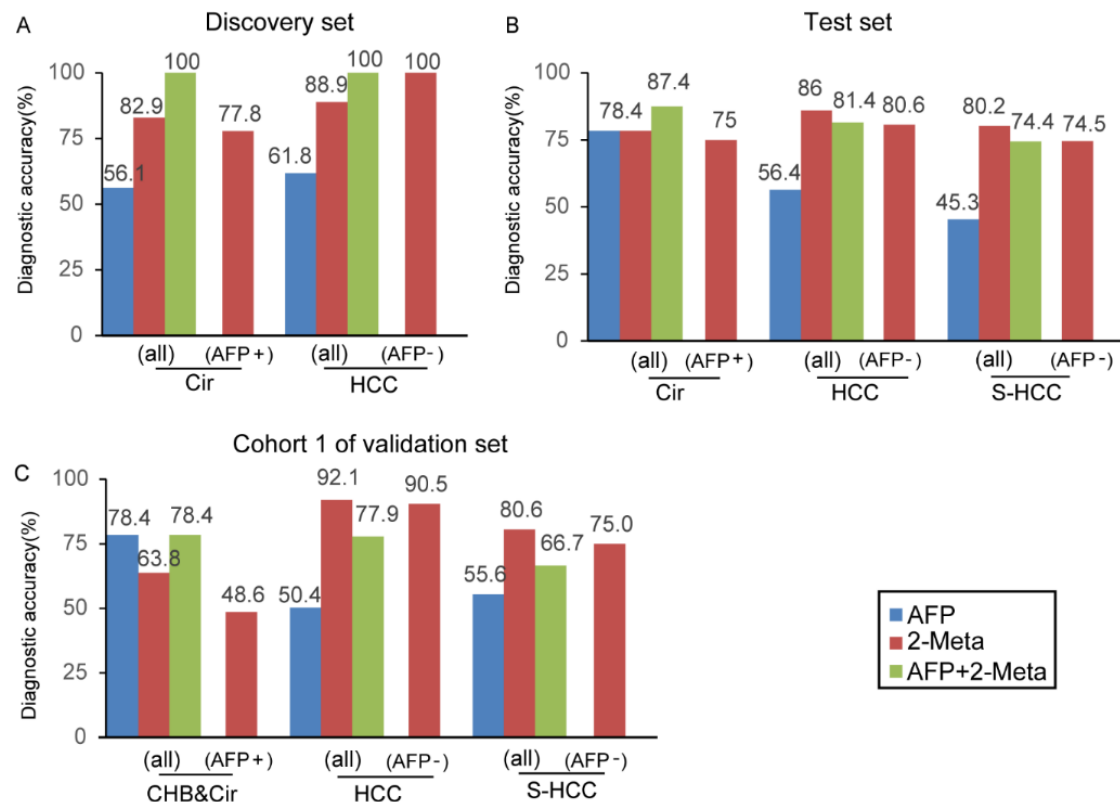


$$\text{logit}[p=\text{HCC}] = -23.323 \times [\text{Phe-Trp}] + 0.007 \times [\text{GCA}] + 1.727$$

方程中[p=HCC]为基于该模型判断为肝癌的概率，[Phe-Trp]和[GCA]分别为血清中Phe-Trp和GCA的浓度。其中[p=HCC]的cutoff值为0.218，即当[p=HCC]值大于0.218时被判断为肝癌。



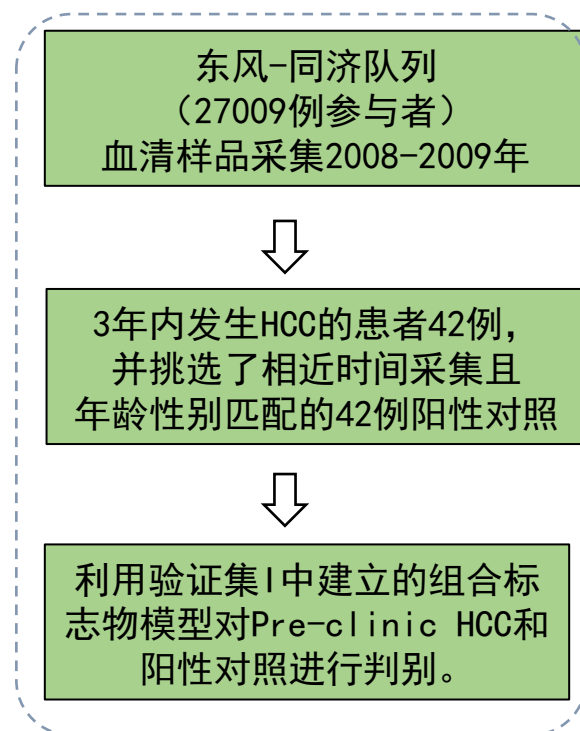
效果评价



AFP+: AFP假阳性(AFP levels > 20 $\mu\text{g/mL}$)的慢性肝炎和肝硬化患者;
AFP-: AFP假阴性(AFP levels < 20 $\mu\text{g/mL}$)的肝癌和小肝癌患者。



组合标志物的验证2



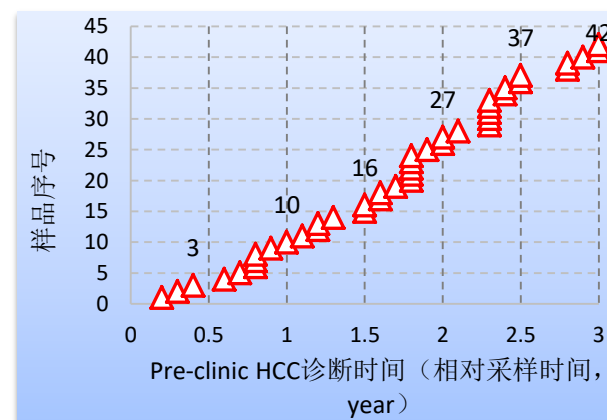
阳性对照：基线时患有肝病（脂肪肝，肝炎或者肝硬化），但是3年内没有发展为肝癌的患者。

预测肝癌发生风险

基线临床信息表

Characteristics	Controls	Pre-clinic HCC
N	42	42
Age (years)	66.5±7.9	66.2±8.1
Sex (male/female)	32/10	32/10
AFP (ng/mL)	3.5±4.5	82.2±162.1
AST (U/L)	24.3±6.8	46.4±42.8
ALT (U/L)	22±10.5	40.5±38.3
TBIL (μmol/L)	13.1±5	19.5±9.1
DBIL (μmol/L)	3.9±1.5	7.1±5.1
IBIL (μmol/L)	9.4±3.9	12.5±5.1

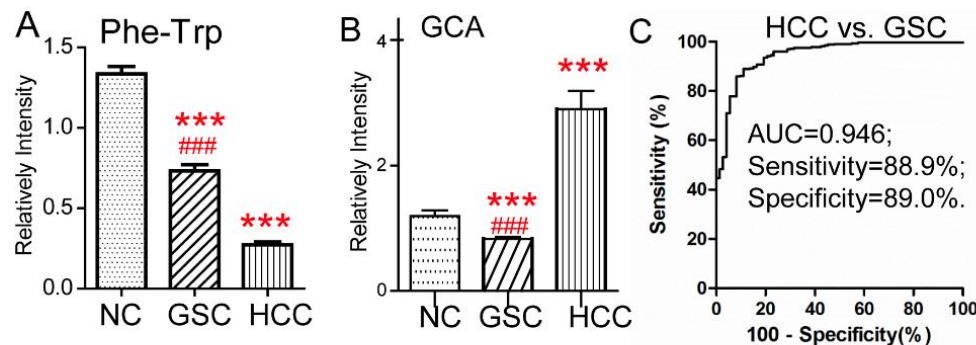
Pre-clinic HCC 诊断时间



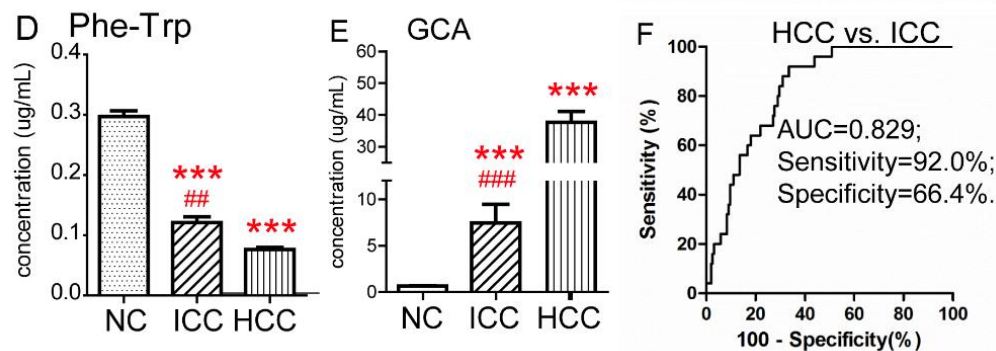


潜在标志物特异性

胃癌(GSC)
(N=73)



肝细胞胆管癌(ICC)
(N=25)



*,**,***表示与NC比较时 $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.0001$; #,##,###表示与HCC比较时 $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.0001$, 所有数据为Mean $\pm$ SE表示。

与胃癌(GSC)、肝细胞胆管癌(ICC)相比,
Phe-Trp、GCA具有HCC肿瘤特异性。

用药指导和预后判断



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

口腔癌临床研究中的应用



口腔癌

全球每年新发~ 300,000例
5年生存率: 50%-60%



传统方法

新方法

TPF化疗

有效？

化疗



TPF (docetaxel, cisplatin and fluorouracil) induction chemotherapy

Zhong LP, et al. J Clin Oncol, 2013;31:744-51.



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

口腔癌术前化疗有效性临床研究 (共256人)

诱导化疗的有效性与口腔癌的复发、转移以及治疗后生存期密切相关.

口腔癌患者术前诱导化疗的有效率仅为27.7%!

应采用个性化诱导化疗
应该对病人进行分型!

诱导化疗前

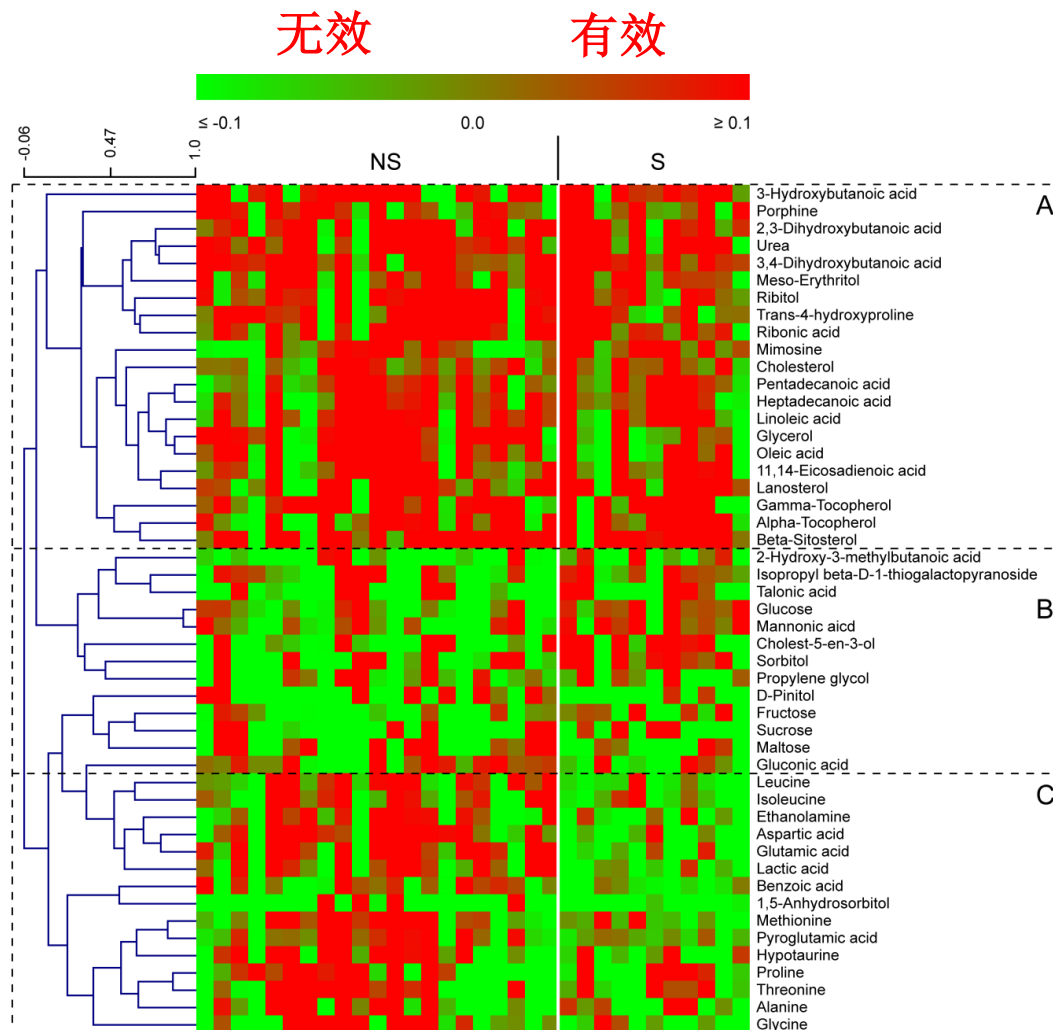
有效 (残留肿瘤细胞 $\leq 10\%$)

Zhong LP, et al. J Clin Oncol, 2013;31:744-51.



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室



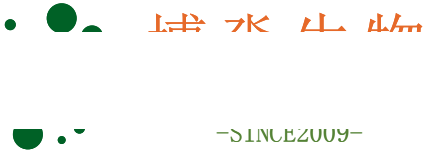
NS: 无效
S: 有效

治疗后主要为脂肪
酸、胆固醇和抗氧化
物质上调。

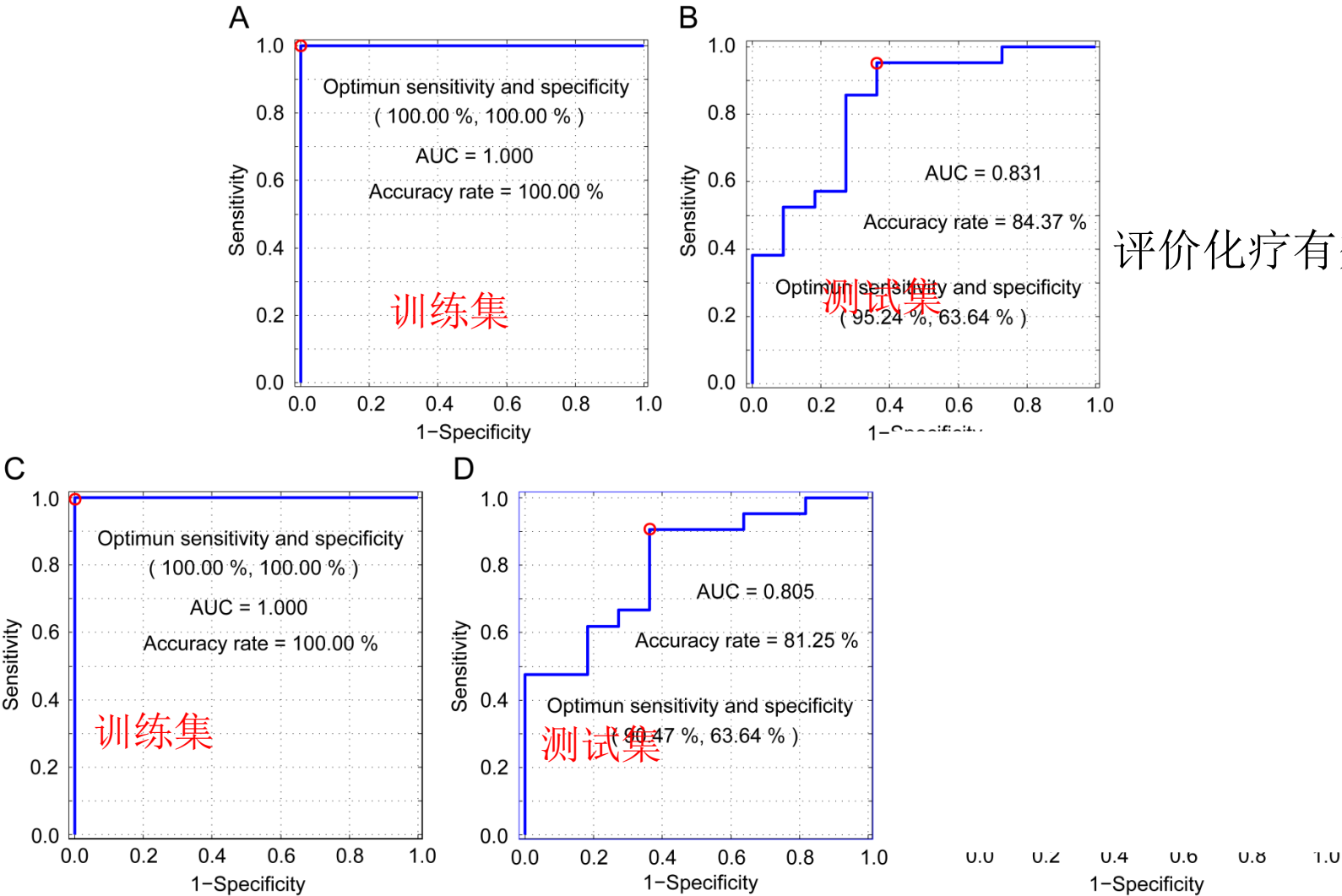
治疗后下调的代谢物

治疗后在NS病人中上
调，而在S病人中下调
的代谢物。

联合标志物: 乳酸、谷氨酸和天冬氨酸



own Laboratory
专属实验室



评价化疗有效性

化疗适用性预测



癌症早期复发代谢特征的研究

癌症预后
研究的迫
切需求



肝癌高复
发、转移,
低五年生
存率

肝癌早期复发

样本（尿样）情况

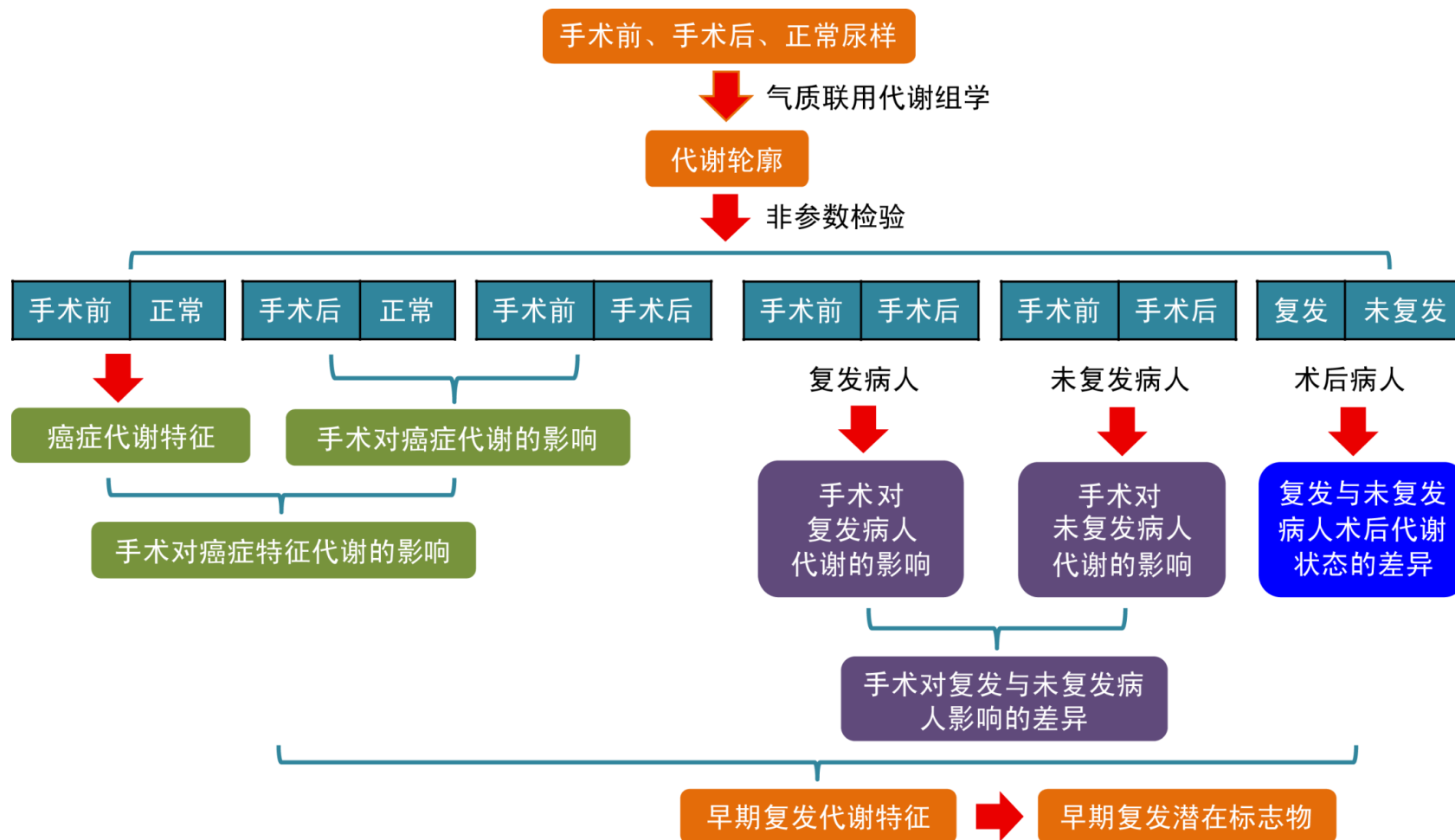
复发病人：7例，4个月内复发；

未复发病人：11例，17-21个月未复
发；

正常样本：20个。

术前样本：术前3-10天采样；

术后样本：术后7天采样。

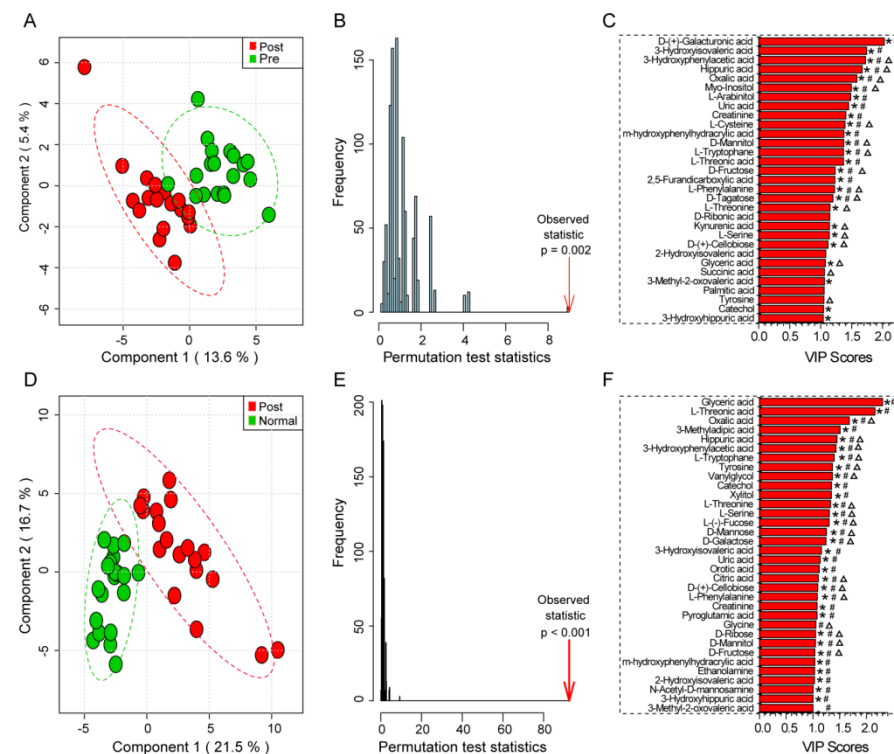
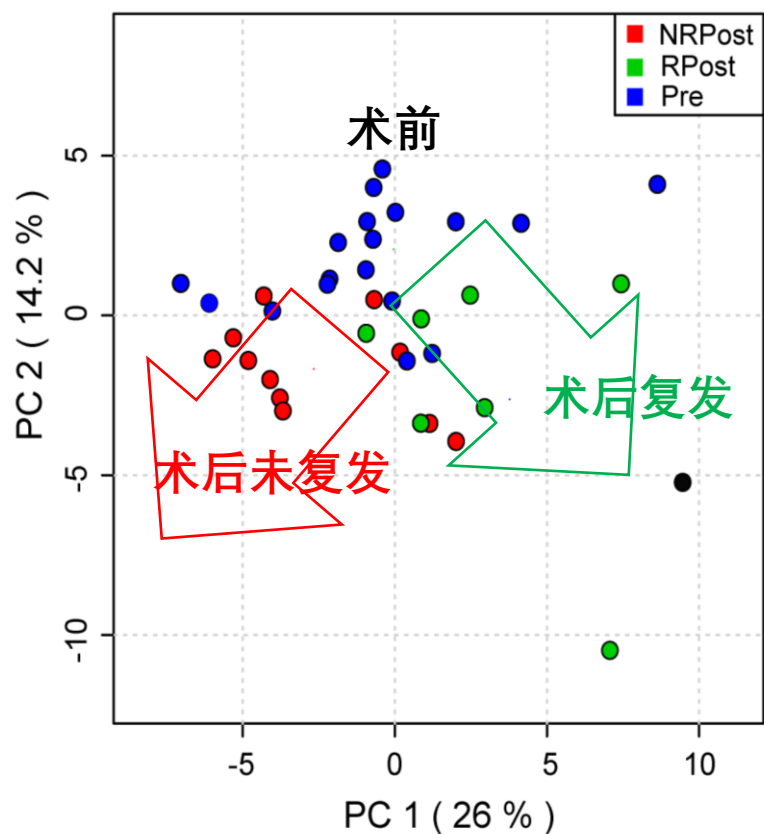




博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

肝癌患者尿液中复发相关代谢标志物的发现



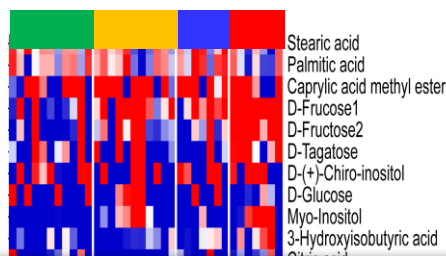
肝癌患者术前、术后7天尿液代谢组



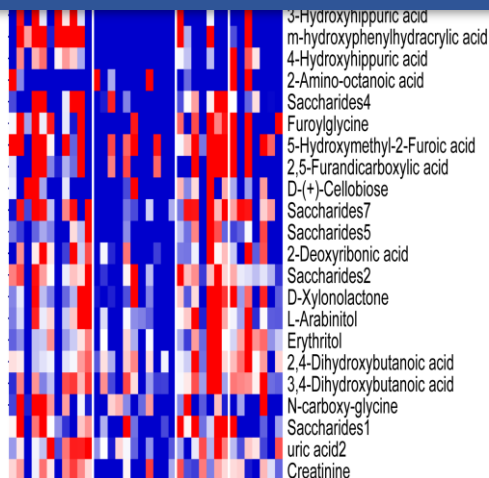
博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

■ 未复发病人术前尿样 ■ 复发病人术前尿样
■ 未复发病人术后尿样 ■ 复发病人术后尿样

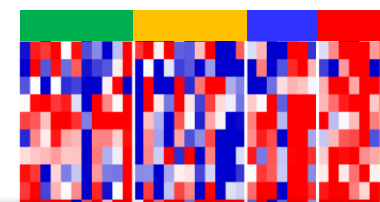


TCA循环，肠道菌群代谢等
代谢途径

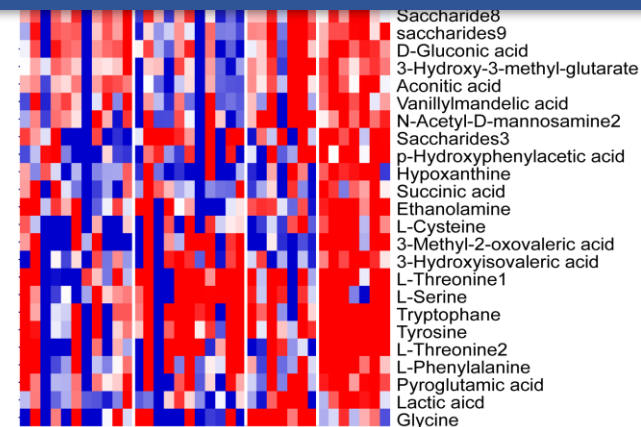


Ig (术前或术后/正常均
值)

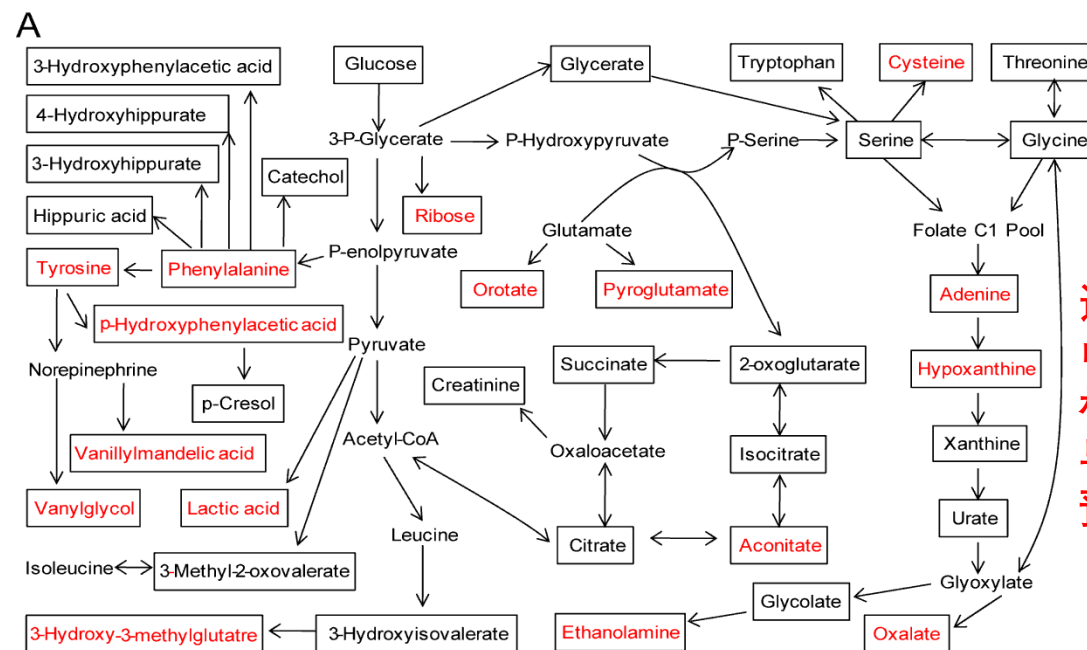
≤ -0.2 0.0 ≥ 0.2



芳香族氨基酸代谢，甘氨酸，丝氨酸
和苏氨酸代谢，半胱氨酸和蛋氨酸代
谢，嘌呤代谢，糖酵解，乙醛酸循环
等代谢途径。

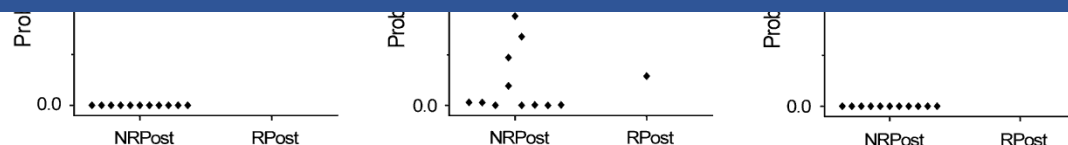


Ye G. et al. *J Proteome Res.* 2012 (11):4361-72.



通过术后7天患者尿液中特定代谢物的分析，能够对患者2年内早期复发的风险进行预测

Ethanolamine, lactic acid, acotinic acid, phenylalanine and ribose



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

[illegible]

Mohit Jain *et al.*
Science **336**, 1040 (2012);
 DOI: 10.1126/science.1218595



nature.com

Concentration sarcosine (pmoles per mg tissue)

Group	Concentration (pmoles per mg tissue)
Benign	~0.5
PCA	~10
Mets	~10 to ~65

LETTER

nature.com

Figure 1: Effect of hypoxia on glucose oxidation and glutamine utilization in glioma cells.

Graph 1: Contribution to lipogenic ACCO (nM)

Condition	Glucose oxidation	Glutamine utilization
Normoxia	~85	~10
Hypoxia	~75	~15

Graph 2: Palmitate per hour (10⁶ cells) (pmol)

Condition	Glucose	Glutamine
Normoxia	~85	~10
Hypoxia	~15	~35

Graph 3: Cell count (millions)

Condition	Gli+	Gli-
Normoxia	~1.0	~1.0
Hypoxia	~0.4	~0.3

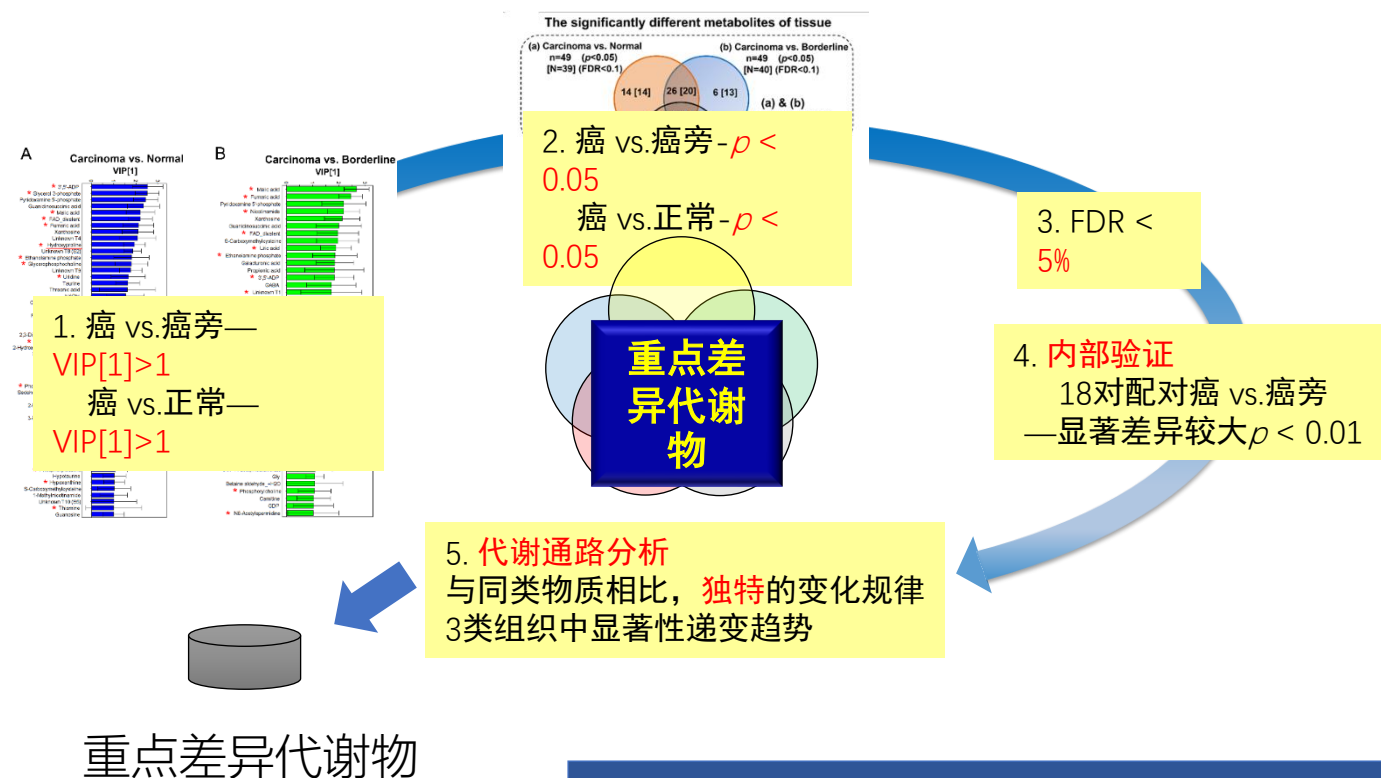
Metabolic Pathway Diagram:

The diagram illustrates the metabolic pathways of Glucose and Glutamine. Glucose is converted to Glucose-6-phosphate (G6P) and then to Fructose-1,6-bisphosphate (F1,6BP), which enters the TCA cycle. Glutamine is converted to Glutamate and then to α-Ketoglutarate (α-KG), which also enters the TCA cycle. The TCA cycle produces ACCO, which is used for lipogenesis. The diagram highlights the effect of hypoxia on the TCA cycle and the production of ACCO.

Nature, **2009**, 457: 910-914



重点差异代谢物发现流程



寻找肿瘤组织代谢变化的关键代表性物质



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

代谢组学全谱时代的到来

- 定制代谢组学
- 代谢物全谱检测

	定制代谢组学方法	鉴定代谢物数量
预研探索，超值之选	Simple version	300+ metabolites
精心组合，明智之选	Normal version	500-600 metabolites
行业领先，匠心之选	Normal plus version	≈1000 metabolites



极性代谢物

中极性代谢物

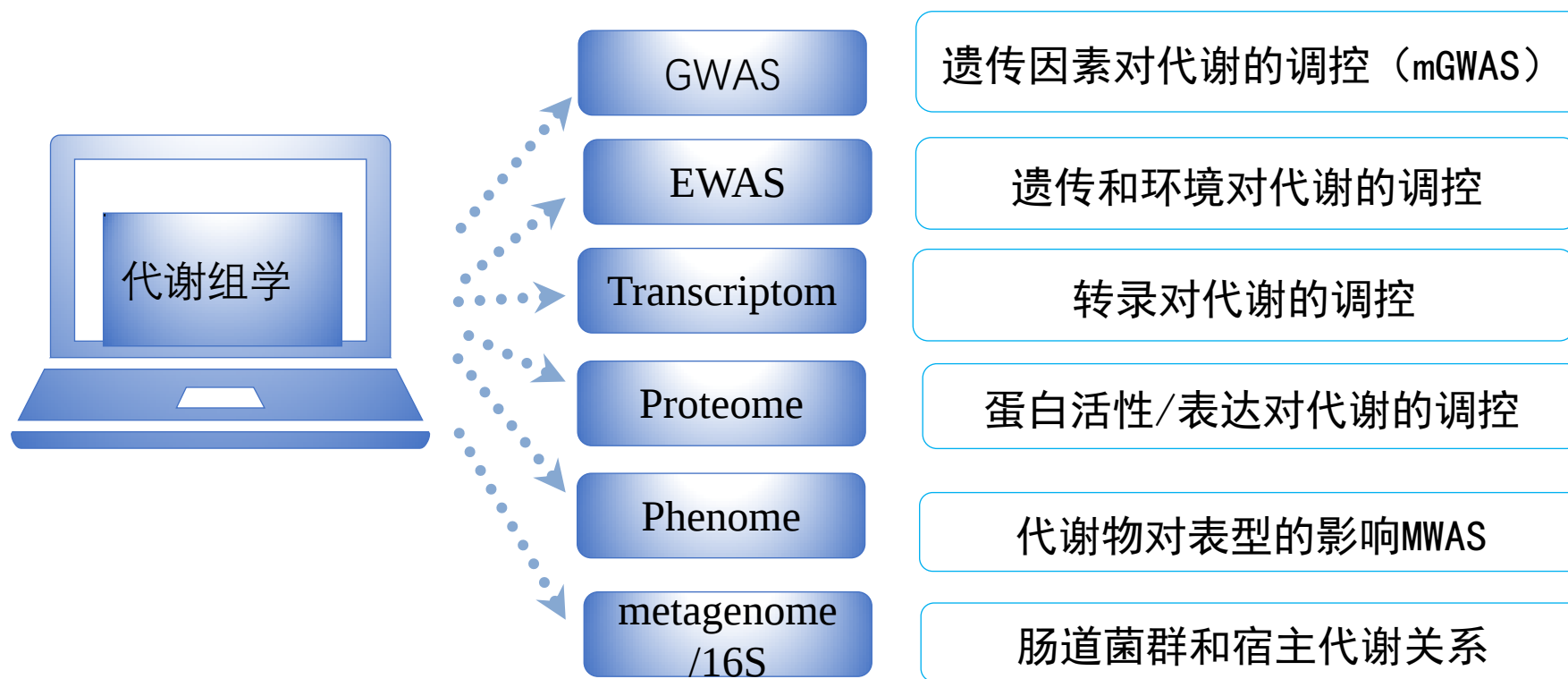
非极性代谢物

多组学整合



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室





- 代谢组学和脂质组简介
- 代谢组学在生物学研究中的应用
- 代谢组学在临床医学研究中的应用
- 代谢组学 **全谱时代** 的到来
- 代谢组与肠道菌群的联合分析



代谢组与肠道菌群的联合分析

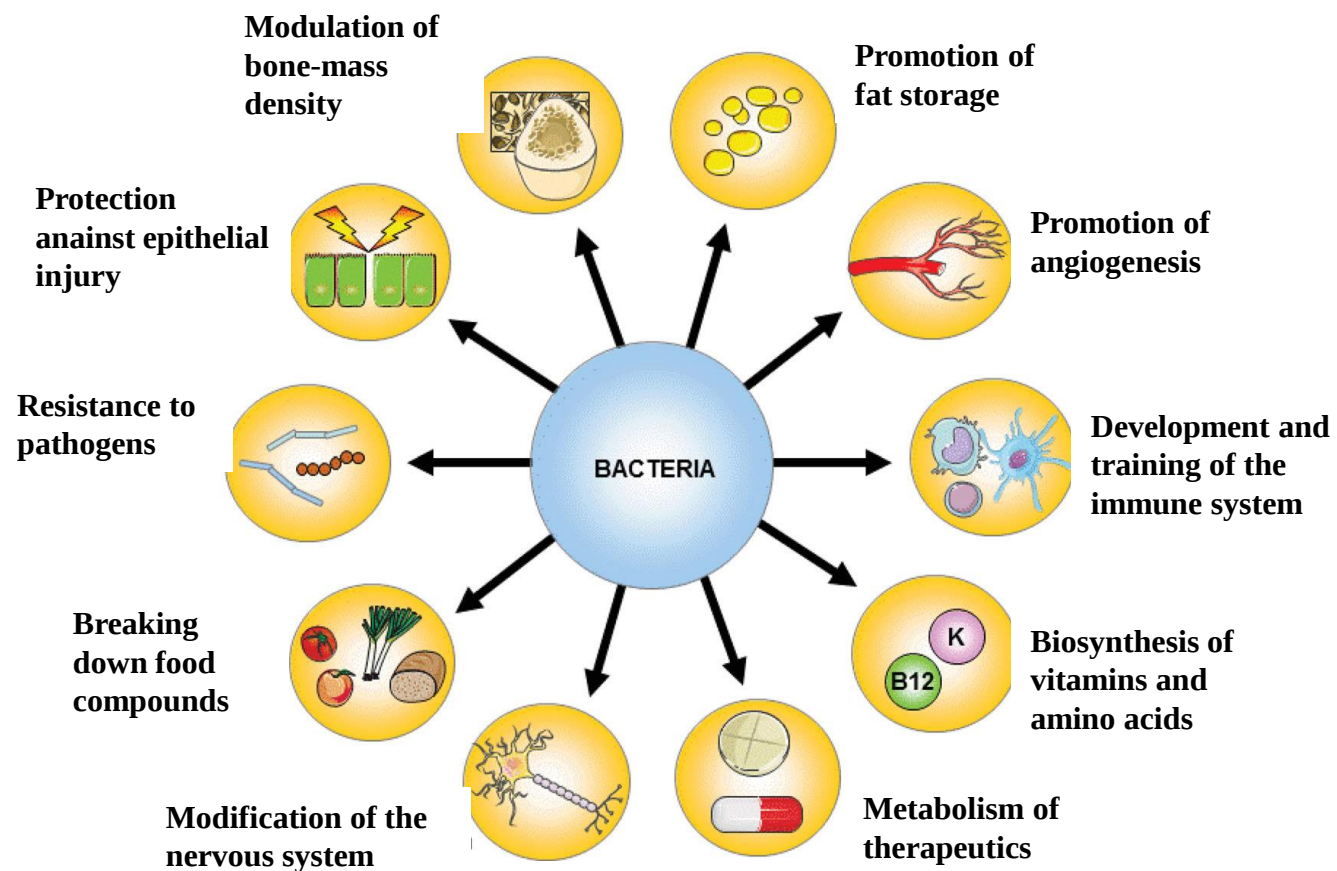
- 肠道菌群的主要功能
- 肠道菌群参与代谢的代谢物
- 检测内容
- 典型文献分享
- 与发育和疾病的关系
- 实验设计
- 注意事项

肠道菌群的主要功能



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

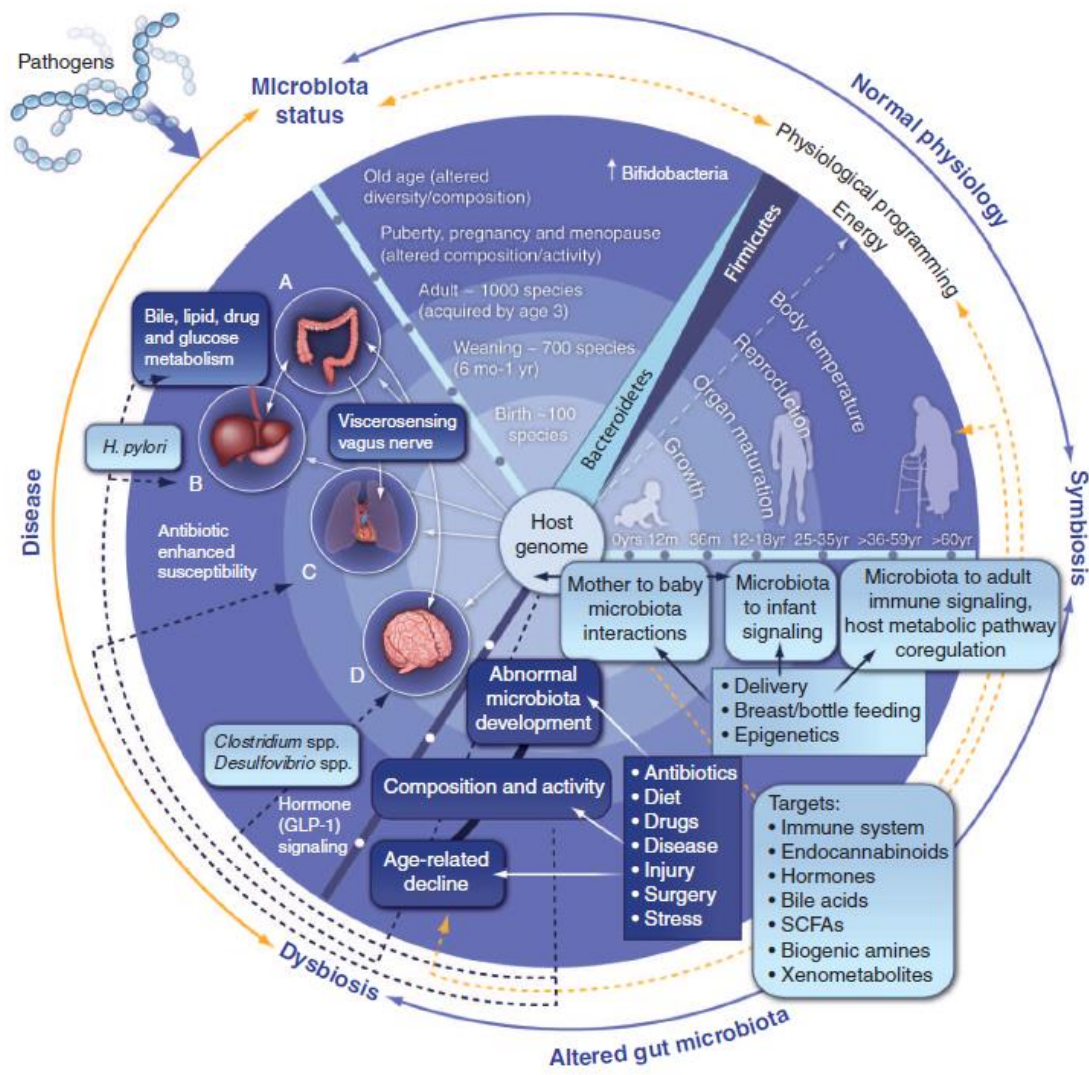


肠道菌群与发育和疾病的关系



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

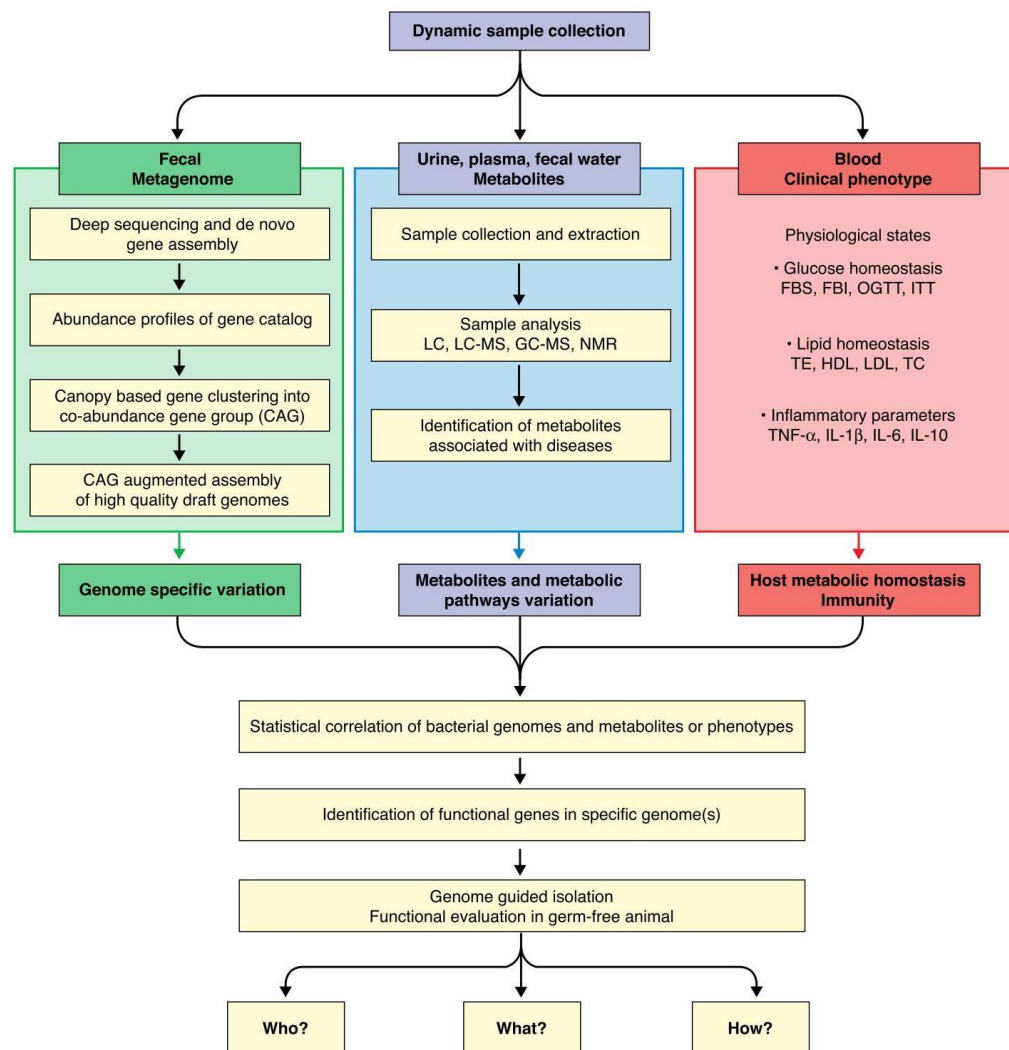
Your own Laboratory
您的专属实验室



Science. 2012 (336):1262-1267.

肠道菌群参与代谢的代谢物

代谢物	作用
短链脂肪酸	降低结肠pH值，抑制病原体的生长; 刺激水和钠的吸收; 参与胆固醇合成; 为结肠上皮细胞提供能量
胆汁酸	收膳食脂肪和脂溶性维生素，促进脂质吸收，维持肠道屏障功能，发出全身内分泌功能，调节甘油三酯，胆固醇，葡萄糖和能量稳态
胆碱代谢物	调节脂质代谢和葡萄糖稳态
酚醛，苯甲酰和苯基衍生物	外源性化学物质的解毒；表明肠道微生物的组成和活性; 利用多酚
吲哚衍生物	防止GI道中的应激性损伤; 调节促炎基因的表达，增加抗炎基因的表达，增强上皮细胞的屏障特性
维生素	提供补充的内源性维生素来源，增强免疫功能，发挥表观遗传效应，调节细胞增殖
多胺	对宿主发挥遗传毒性作用，抗炎和抗肿瘤作用
脂类	影响肠道通透性，激活肠 - 肝神经轴调节葡萄糖稳态; LPS诱导慢性全身炎症; 共轭脂肪酸改善高胰岛素血症，增强免疫系统和改变脂蛋白谱。胆固醇是甾醇和胆汁酸生成的基础
其他代谢物	直接或间接合成或利用化合物或调节相关途径，包括内源性大麻素系





粪便，肠道内容物



粪便、血清/血浆、尿液

肠道菌群

- 宏基因组
- 16S rRNA测序

代谢组

- 非靶向代谢组
- 非靶向脂质组
- 靶向代谢组：胆汁酸、短链脂肪酸等

- 明确样品选取和去除的标准（抗生素、益生菌）
- 病例组和对照组进行适当匹配（年龄、性别、药物和饮食）
- 收集全面的临床数据
- 动物模型选择（啮齿动物，鱿鱼，昆虫或斑马鱼）
- 啮齿类动物模型研究注意避免同笼效应(cage effects)，母体效应和单间胁迫（single housing stresses）。
- 考虑多种因素影响（啮齿动物：基因型、饮食、胎次、供应、运输和设施、早期微生物保留等）

ARTICLES

nature
medicine

Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention

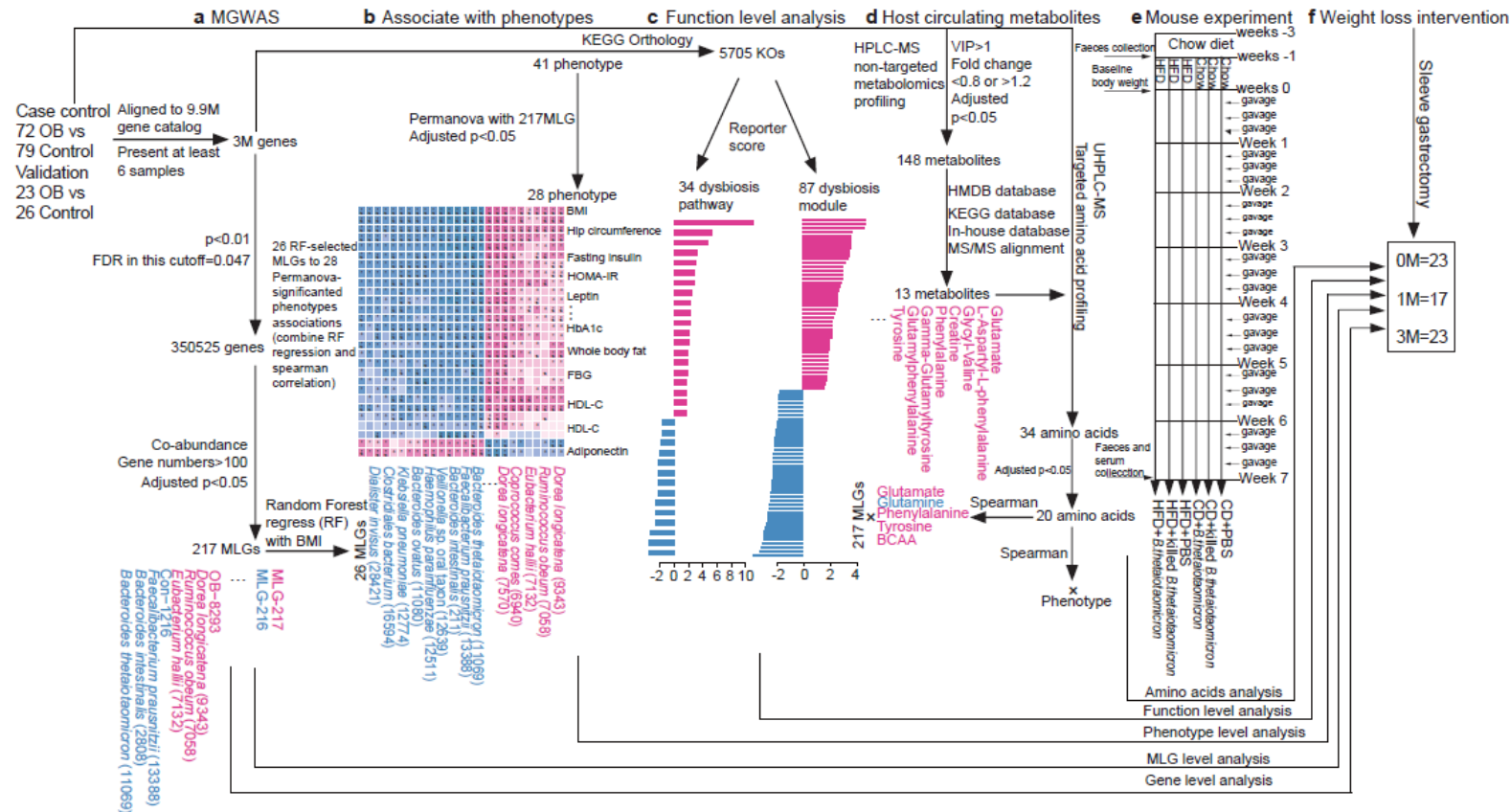
Ruixin Liu^{1,16}, Jie Hong^{1,16}, Xiaoqiang Xu^{2,3,16}, Qiang Feng^{2,4,16}, Dongya Zhang^{2,16}, Yanyun Gu^{1,16}, Juan Shi¹, Shaoqian Zhao¹, Wen Liu¹, Xiaokai Wang^{2,3}, Huihua Xia^{2,5}, Zhipeng Liu², Bin Cui^{1,6}, Peiwen Liang¹, Liuqing Xi¹, Jiabin Jin⁷, Xiayang Ying⁷, Xiaolin Wang⁸, Xinjie Zhao⁸, Wanyu Li¹, Huijue Jia^{2,5,9}, Zhou Lan², Fengyu Li², Rui Wang¹, Yingkai Sun¹, Minglan Yang¹, Yuxin Shen¹, Zhuye Jie^{2,5}, Junhua Li^{2,5,9}, Xiaomin Chen²,

◆研究背景

肥胖症目前已成为全球流行病，并且是2型糖尿病，心血管疾病和某些癌症的主要风险因素。有证据表明，肠道微生物群能够改变宿主能量收获和储存，是导致肥胖的重要环境因素。



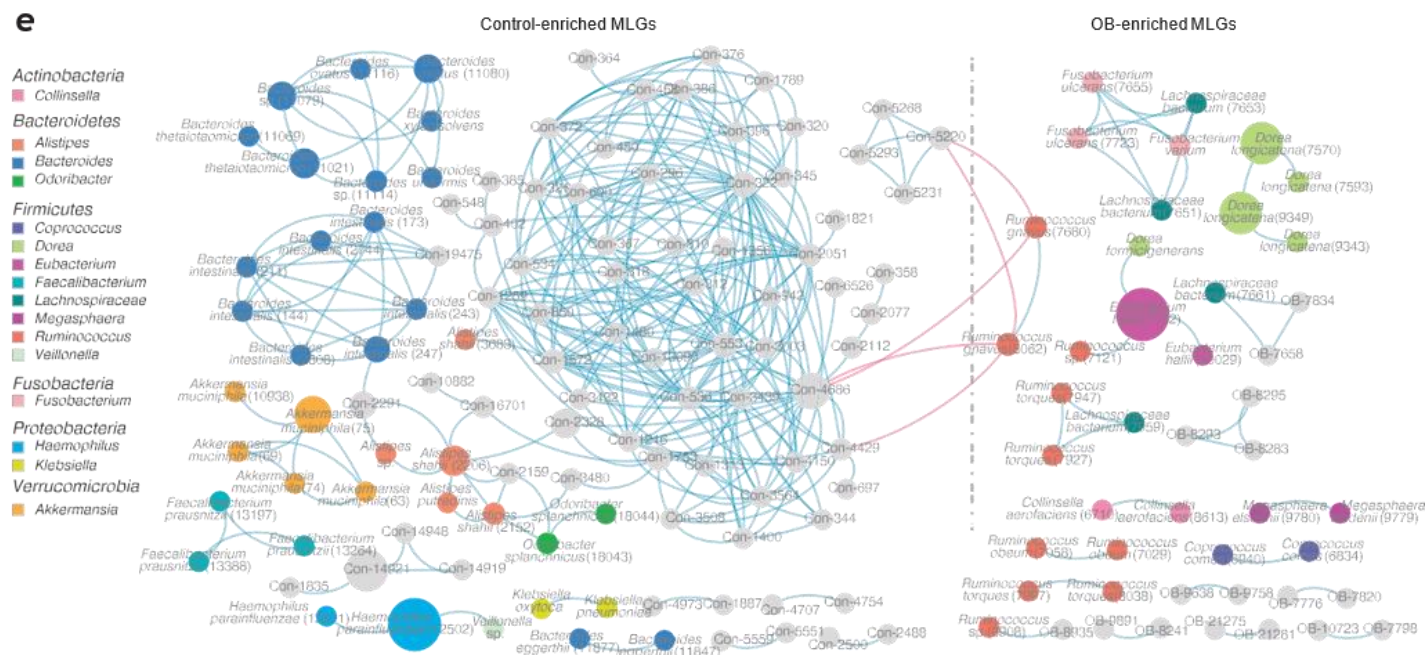
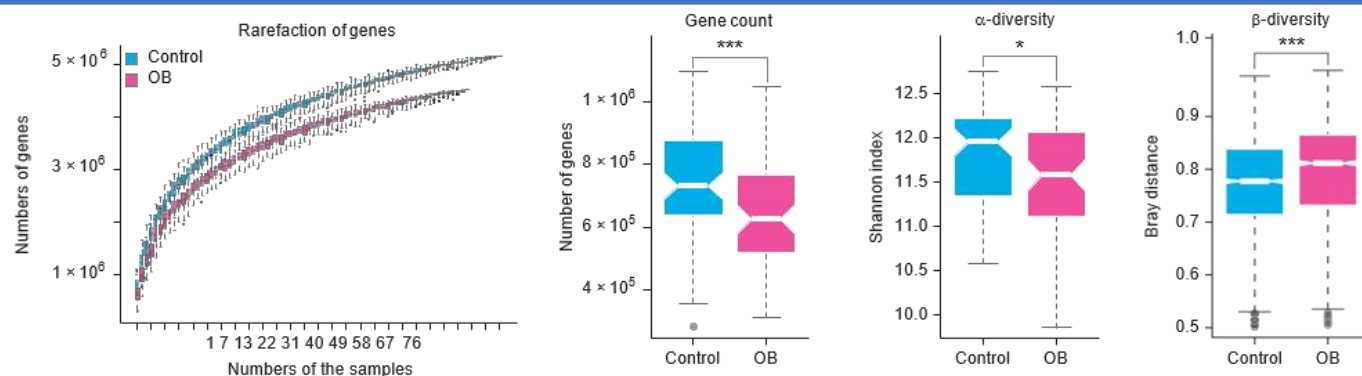
实验设计





博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室



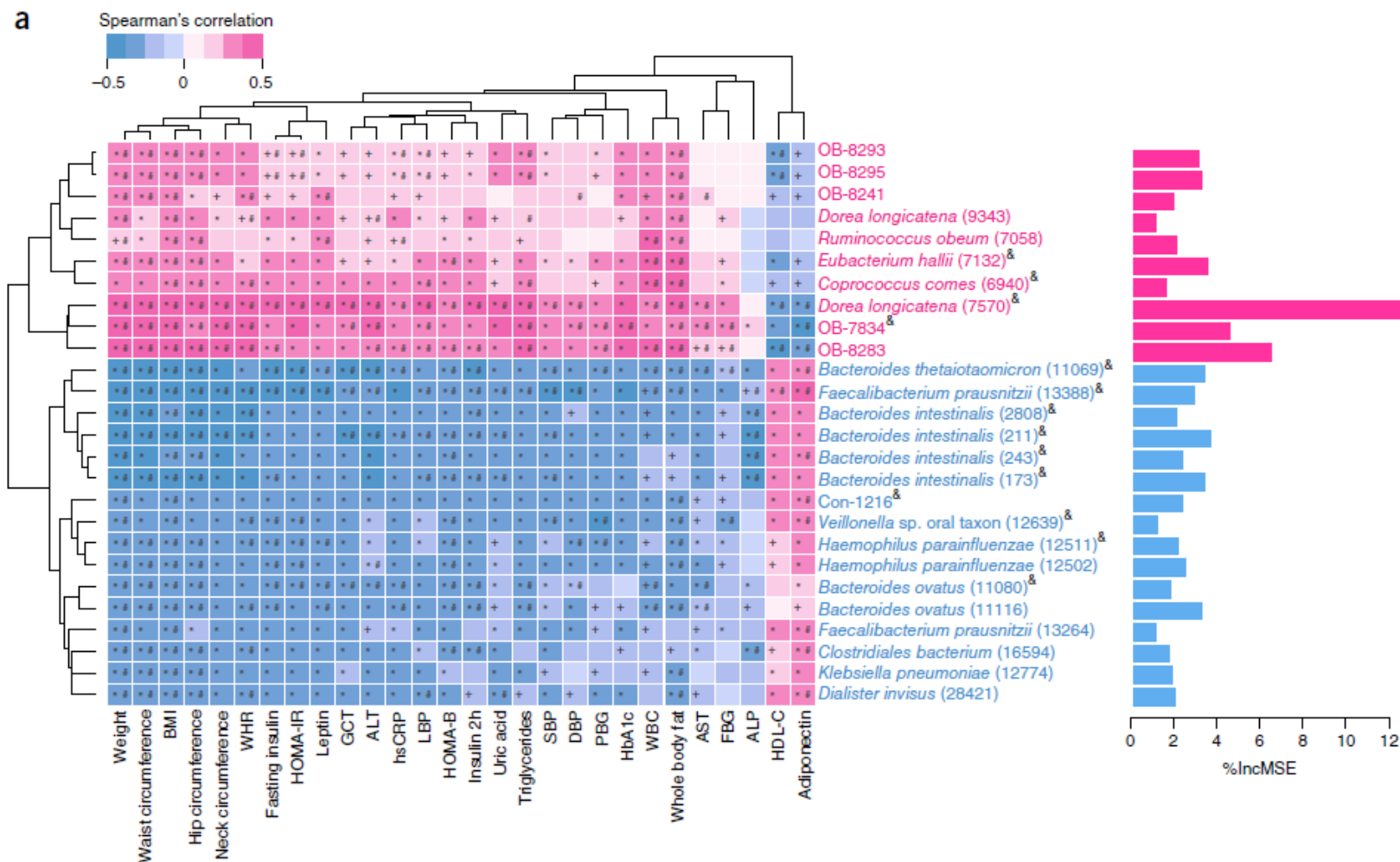
基因，菌种类分析，MLGs共现网络

Nature Medicine, 2017, 23, 859–868.



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

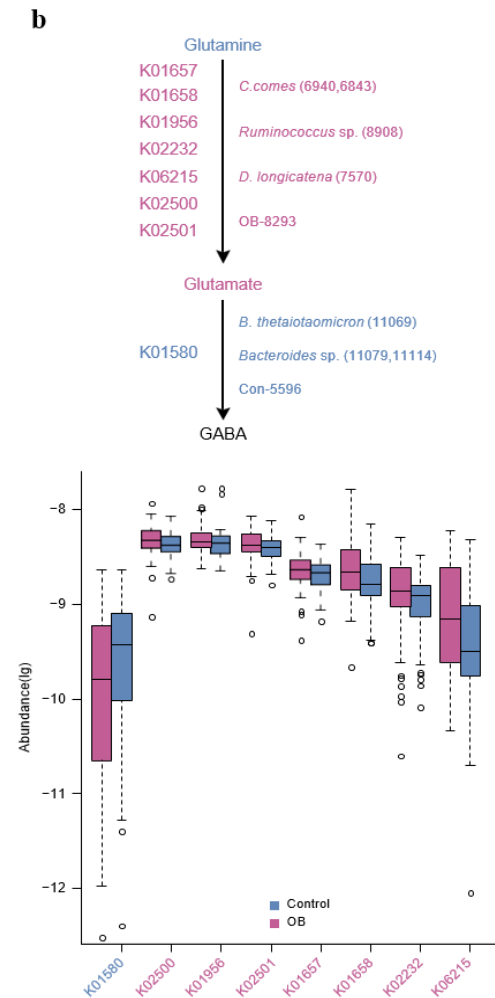
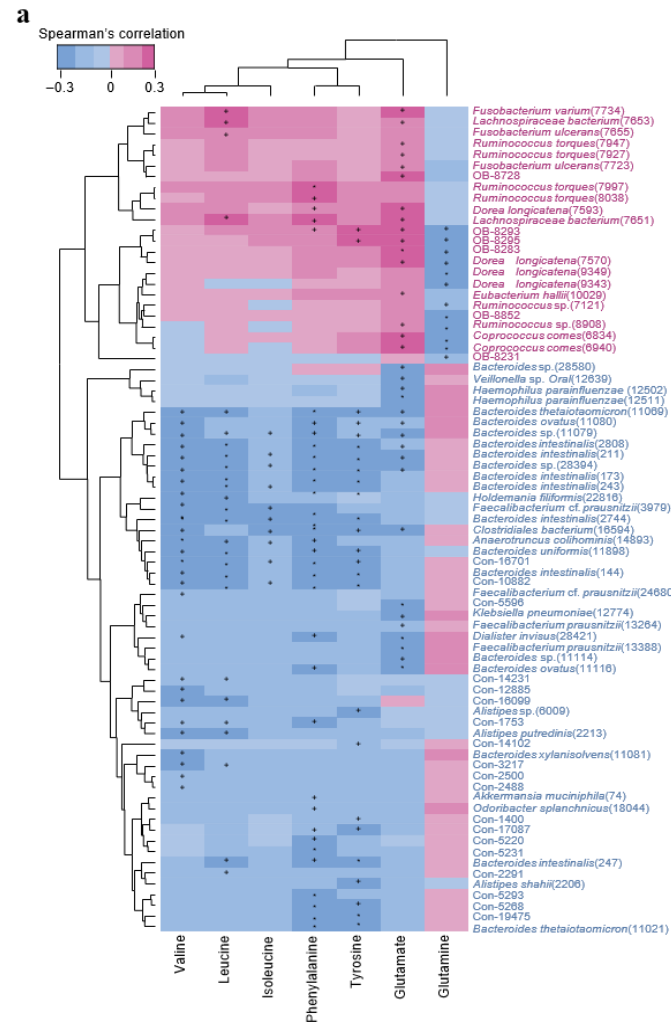


Nature Medicine, 2017, 23, 859–868.



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

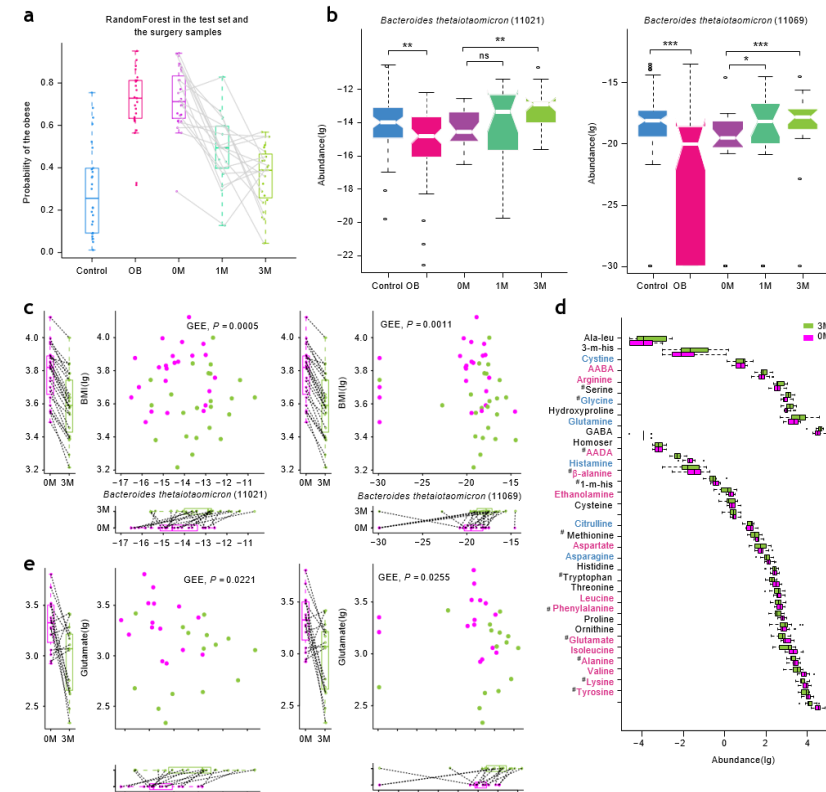
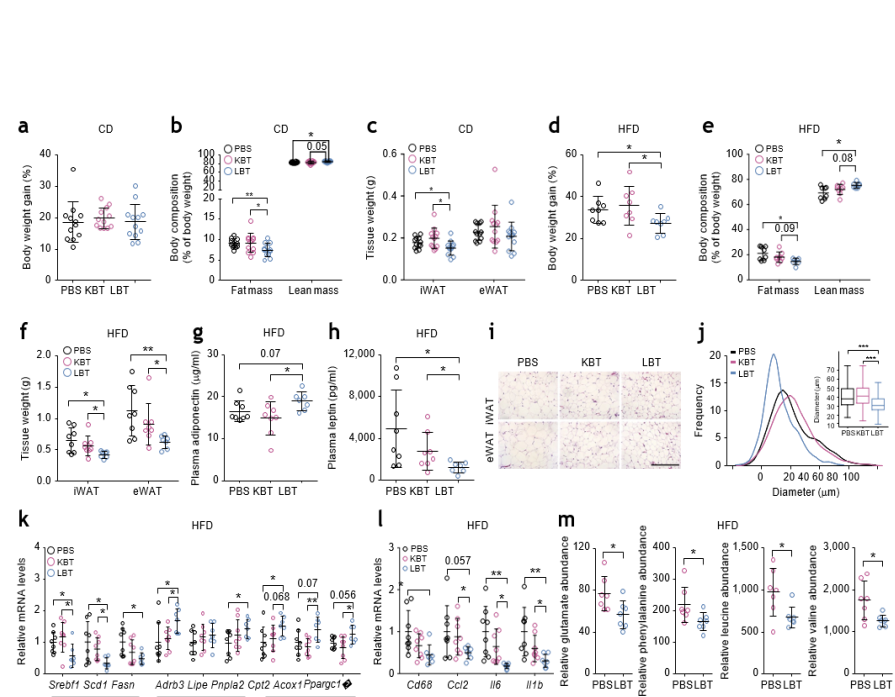


Nature Medicine,2017, 23, 859–868.



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室



博淼生物代表文章一览



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室

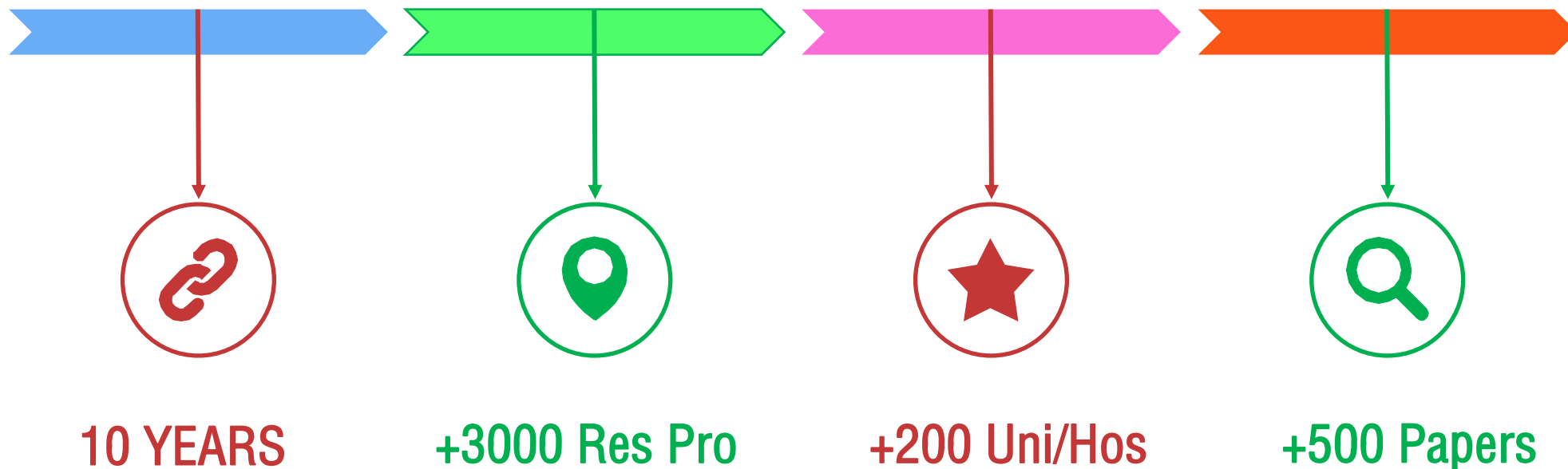
- The relationship between the CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen efficacy in adjuvant endocrine therapy of breast cancer patients in Chinese Han population **International journal of cancer** 2018
- A novel SNP in promoter region of RP11-3N2.1 is associated with reduced risk of colorectal cancer *Journal of Human Genetics* volume 63, pages47-54 (2018)
- Discovery of susceptibility loci associated with tuberculosis in Han Chinese **Human Molecular Genetics** 2017
- A genome-wide association study of cognitive function in Chinese adult twins **Biogerontology** 9 August 2017
- BRCA1 missense polymorphisms are associated with poor prognosis of pancreatic cancer patients in a Chinese population *Oncotarget*. 2017 May 30
- Effect of AMP-activated protein kinase subunit alpha 2 (*PRKAA2*) genetic polymorphisms on susceptibility to type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy in a Chinese population **Journal of Diabetes** 13 July 2017
- Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for craniofacial microsomia. *Nat Commun*. 2016 Feb
- Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr IF=6.02
- The Mkk7 p.Glu116Lys Rare Variant Serves as a Predictor for Lung Cancer Risk and Prognosis in Chinese *PLOS Genetics*, 2016 March IF=7.528
- Sequence variation in Mature MicroRNA-499 Confers Unfavorable Prognosis of Lung Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy *Clinical Cancer Research* IF=8.722
- STAT1* single nucleotide polymorphisms and susceptibility to immune thrombocytopenia **Autoimmunity** February 24, 2015
- Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat Genet*. 2015 Nov;47(11):1282-93 IF=29.352
- Increased Levels of the Long Intervening ncRNA POU3F3 Promote DNA Methylation in Esophageal Squamous Cell Carcinoma *Gastroenterology* 2014 Mar IF=12.88
- Effects of a Functional Variant c. 353T> C in Snai1 on Risk of Two Contextual Diseases: COPD and Lung Cancer *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014 January 15 IF=11.080
- RNA sequencing reveals the complex regulatory network in the maize kernel **NATURE COMMUNICATIONS** 17 Dec 2013 IF=10.03
- A sequence polymorphism in miRNA-608 predicts recurrence after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma *Cancer Res*. 2013 Jun 24 IF=7.856
- PKC λ is critical in AMPA receptor phosphorylation and synaptic incorporation during LTP *EMBO.J* 2013 Mar 19 IF=10.124
- A genome wide association study of genetic loci that influence tumour biomarkers cancer antigen 19-9, carcinoembryonic antigen and α fetoprotein and their associations with cancer risk *Gut*. 2013 Jan 7. IF=10.614
- A novel SNP in promoter region of RP11-3N2.1 is associated with reduced risk of colorectal cancer *Journal of Human Genetics* 2018
- Genetics of Obesity Traits: A Bivariate Genome-Wide Association Analysis *Front Genet*. 2018
- Effect of *CYP2C19*, *UGT1A8*, and *UGT2B7* on valproic acid clearance in children with epilepsy: a population pharmacokinetic model **European Journal of Clinical Pharmacology** 2018
- A variant in *KCNQ1* gene predicts metabolic syndrome among northern urban Han Chinese women **BMC Medical Genetics** 201

岁月不居 时节如流



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

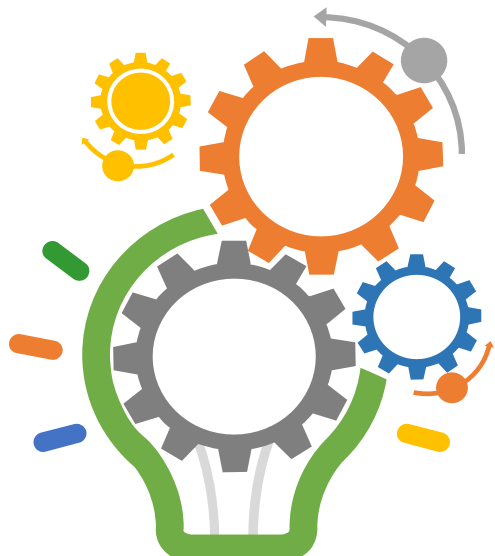
Your own Laboratory
您的专属实验室





博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE2009-

Your own Laboratory
您的专属实验室



十年相伴 温暖如初

Your own Laboratory

——您的专属实验室



更多技术服务：基因组学、蛋白质组学、代谢组学等请访问公司网站
www.biomiao.com或与本公司区域销售索要相关资料