

“放化疗高应答”患者肠道来源乳杆菌通过蛋氨酸驱动表观遗传修饰缓解放化疗性肠损伤

俞露^{1#}, 陈振辉^{2#}, 尹升旗¹, 郭绮晴¹, 陈玉川³, 李佳颖¹, 王亚芳^{1,4}, 刘向强⁵, 许孜¹, 张耀伟¹, 张余琴¹, 郑志浩¹, 陈克力⁶, 丁彦青⁷, 范宏英^{2*}, 刘志锋^{8*}, 丁轶^{1*}

¹南方医科大学南方医院放疗科

²南方医科大学公共卫生学院微生物学系

³南方医科大学南方医院感染科

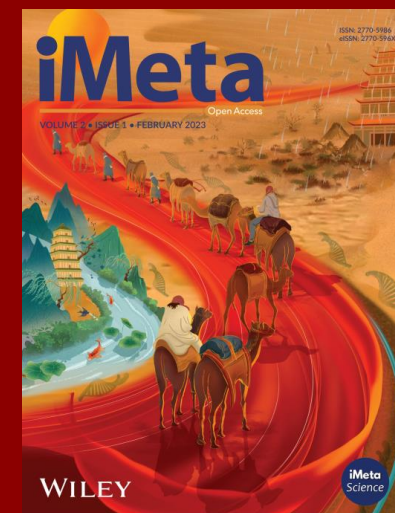
⁴中国人民解放军南部战区总医院放疗科

⁵中国人民解放军南部战区总医院消化科

⁶南方医科大学南方医院惠侨医疗中心

⁷广东省分子肿瘤病理学重点实验室

⁸中国人民解放军南部战区总医院重症医学科



Lu Yu, Zhenhui Chen, Shengqi Yin, Qiqing Guo, Yuchuan Chen, Jiaying Li, Yafang Wang, Xiangqiang Liu, Zi Xu, Yaowei Zhang, Yuqin Zhang, Zhihao Zheng, Keli Chen, Yanqing Ding, Hongying Fan, Zhifeng Liu, Yi Ding. 2025. Gut-Derived *Lactobacillus* from Exceptional Responders Mitigates Chemoradiotherapy-Induced Intestinal Injury through Methionine-Driven Epigenetic Modulation. *iMeta* 4: e70043. <https://doi.org/10.1002/imt2.70043>

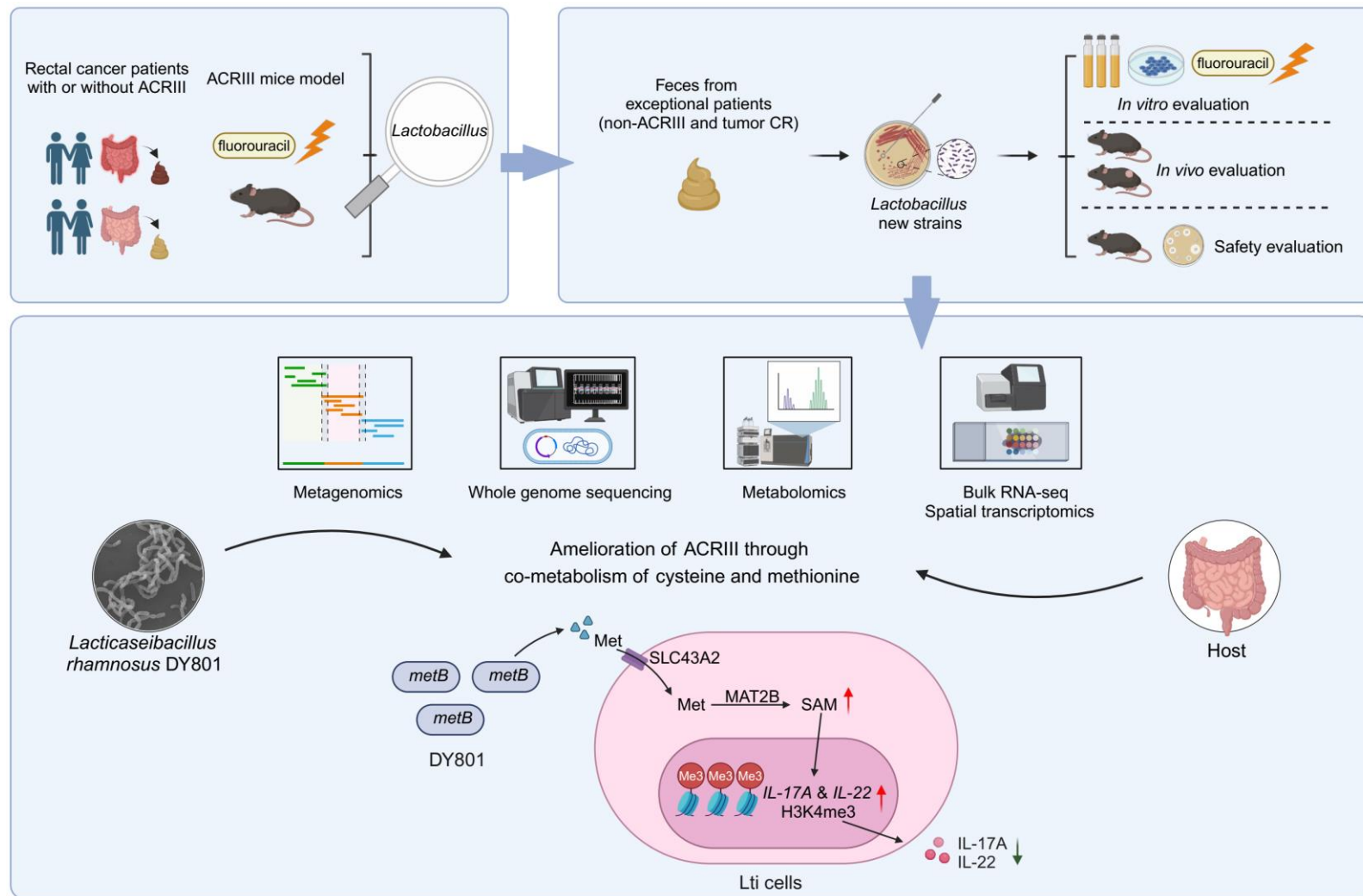


简介

- **急性放化疗性肠损伤（ACR_{III}）**是肿瘤治疗中**常见且棘手**的不良反应，其不仅降低生活质量，还可能中断治疗，延长治疗疗程。
- 目前，**ACR_{III}缺乏标准化的有效治疗方案**，多数医疗中心只能依据临床实践进行经验性治疗。
- 既往研究表明，通过粪菌移植、正常人来源益生菌和益生元**调节肠道微生态**，可抑制免疫系统过度激活，减轻肠道损伤，但在**ACR_{III}中疗效有限**。
- **亟需探索一种全新的基于肠道菌群的ACR_{III}缓解方案。**
- **本研究目标：**
 - **临床标本：**粪便宏基因组+随机森林深度学习模型，探究影响ACR_{III}的关键肠道菌群；“放化疗高应答”患者分离乳杆菌新菌株；患者粪便、血液临床验证；
 - **模型验证：**ACR_{III}小鼠模型中验证新菌株、蛋氨酸和SAM的缓解作用；
 - **机制研究：**多组学整合（宏基因组、代谢组学、转录组学、比较基因组学、泛基因组学）揭示“细菌—宿主免疫细胞”的蛋氨酸共代谢；
 - 阐明鼠李糖乳酪杆菌DY801缓解ACR_{III}的机制，为临床应用提供新靶点和新策略。

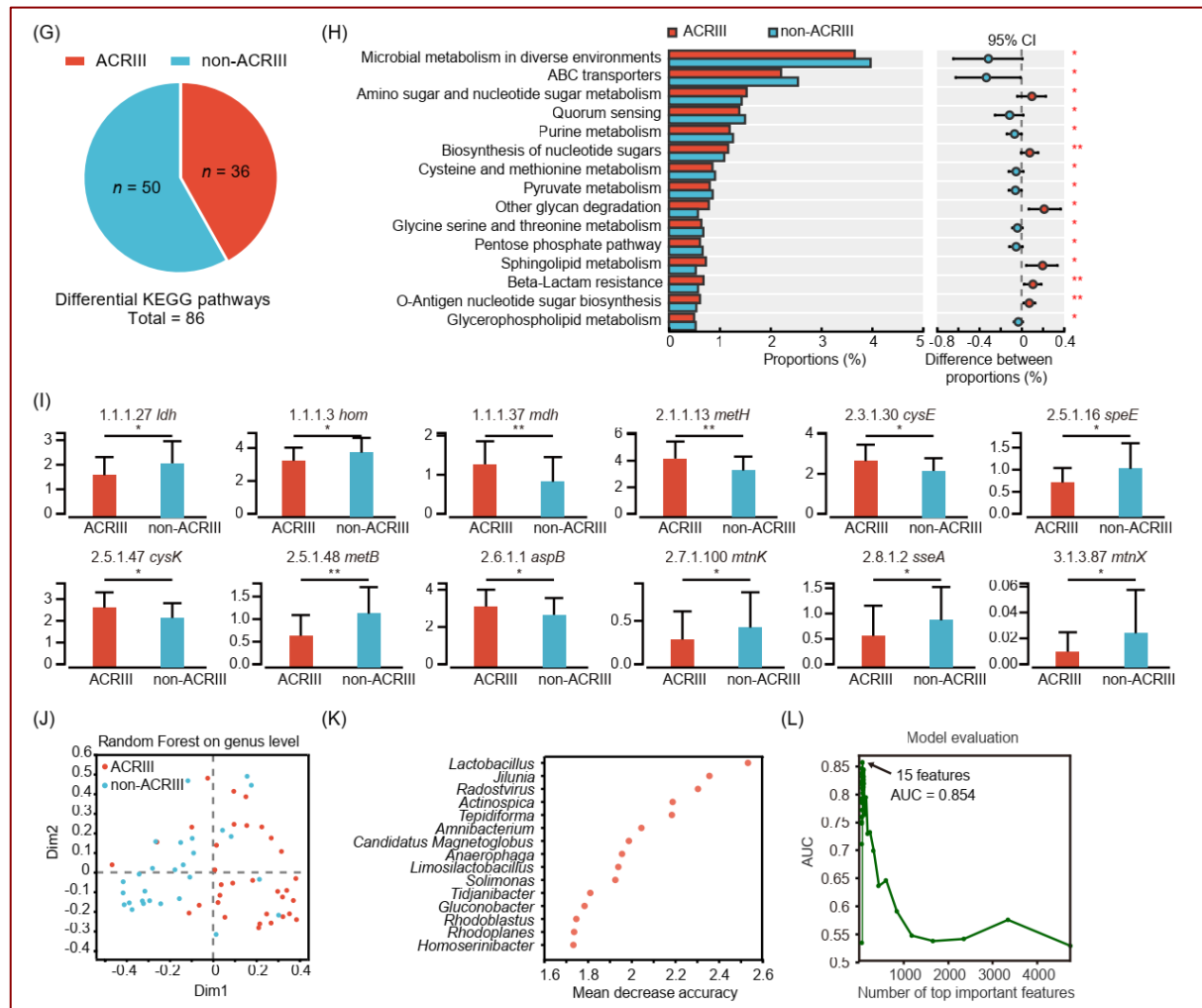
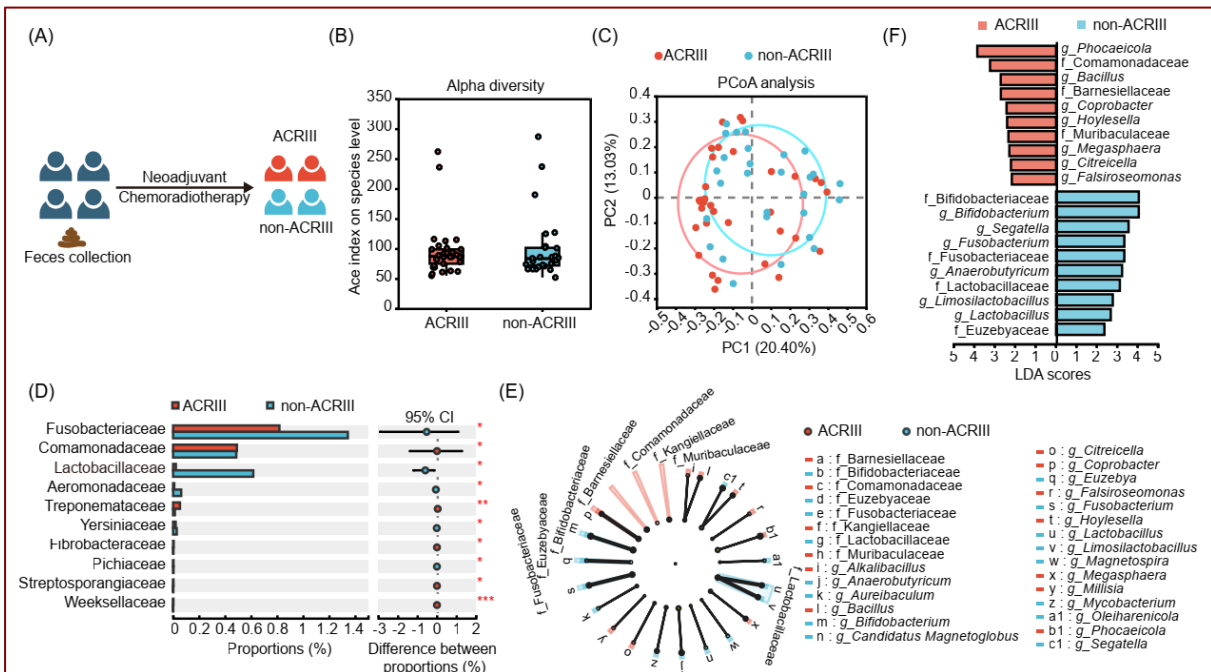
亮点

- “放化疗高应答”患者来源的鼠李糖乳酪杆菌新菌株，特别是鼠李糖乳酪杆菌DY801，可有效缓解急性放化疗性肠损伤（ACR_{III}）；
- 鼠李糖乳酪杆菌DY801调节宿主肠道的半胱氨酸和蛋氨酸代谢；
- Lti细胞是ACR_{III}发病机制中重要的促炎因素；
- 微生物来源的蛋氨酸促进Lti细胞中的H3K4me₃，从而减少ACR_{III}相关的炎症反应。





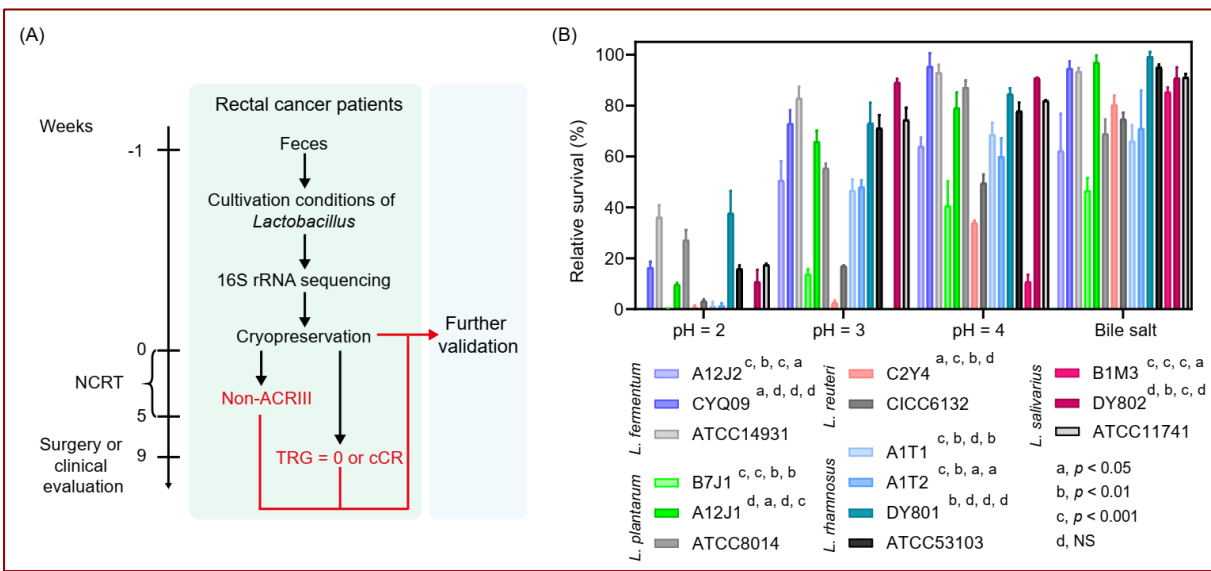
肠道中高丰度的乳杆菌与患者不罹患ACRIII相关



- 放化疗后，未发生ACRIII的患者体内乳杆菌科、乳杆菌属的相对丰度较高；
- 随机森林的机器学习算法提示，乳杆菌属丰度是预测是否发生ACRIII的最重要生物学特征。

图1.粪便宏基因组学揭示治疗前肠道低丰度乳杆菌与急性放化疗性肠损伤相关。

“放化疗高应答”患者肠道来源乳杆菌的分离与筛选



- 成功分离得到10株来自“放化疗高应答”患者的、具有稳定遗传特征的乳杆菌新菌株；
- 体外实验筛选明确3株综合表现良好的乳杆菌新菌株：鼠李糖乳酪杆菌DY801、发酵粘液乳杆菌CYQ09和唾液联合乳杆菌DY802。

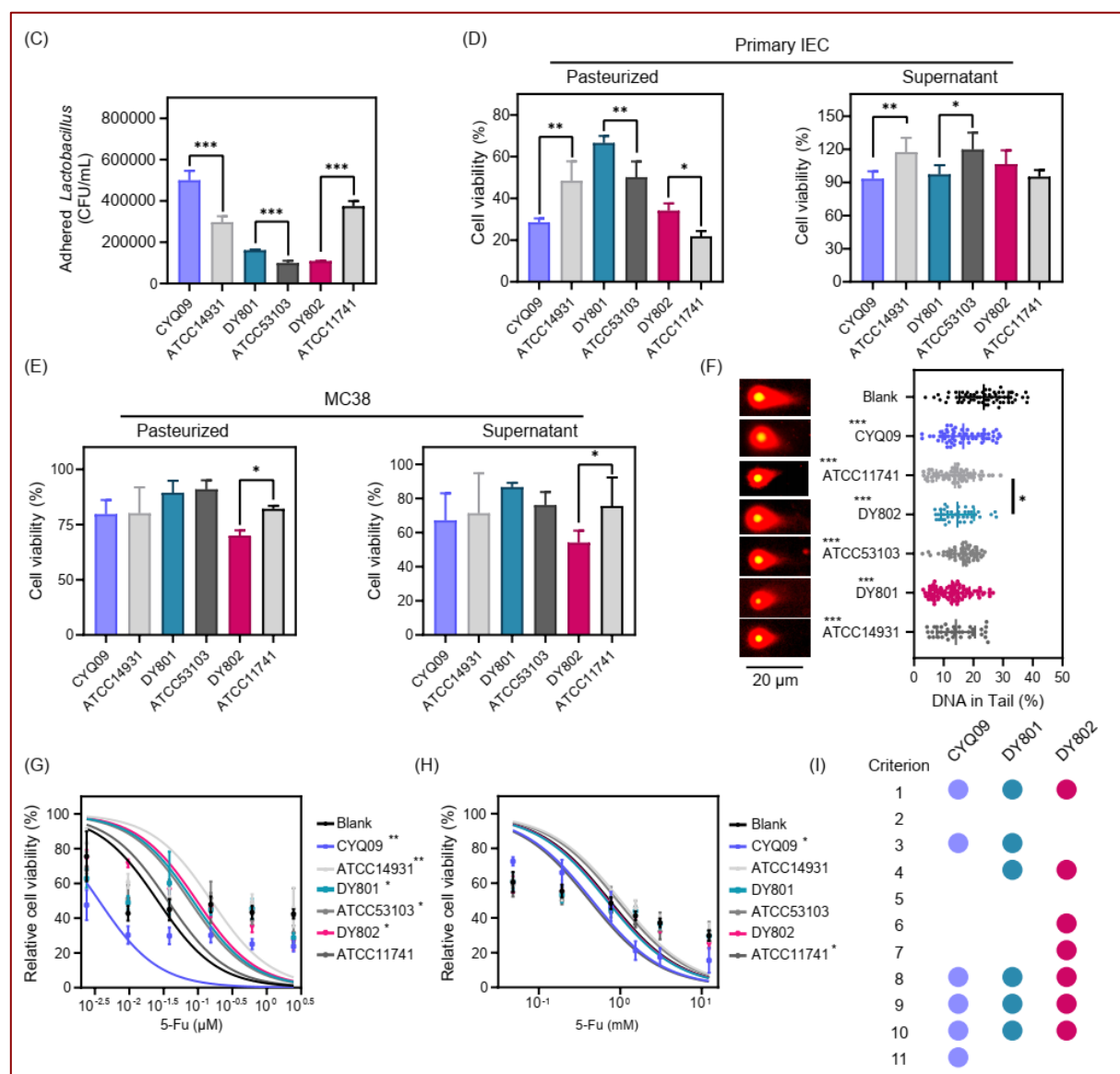


图2. “放化疗高应答”患者来源乳杆菌的体外分离与筛选。

鼠李糖乳酪杆菌DY801显著改善ACRIII而不影响肿瘤治疗疗效

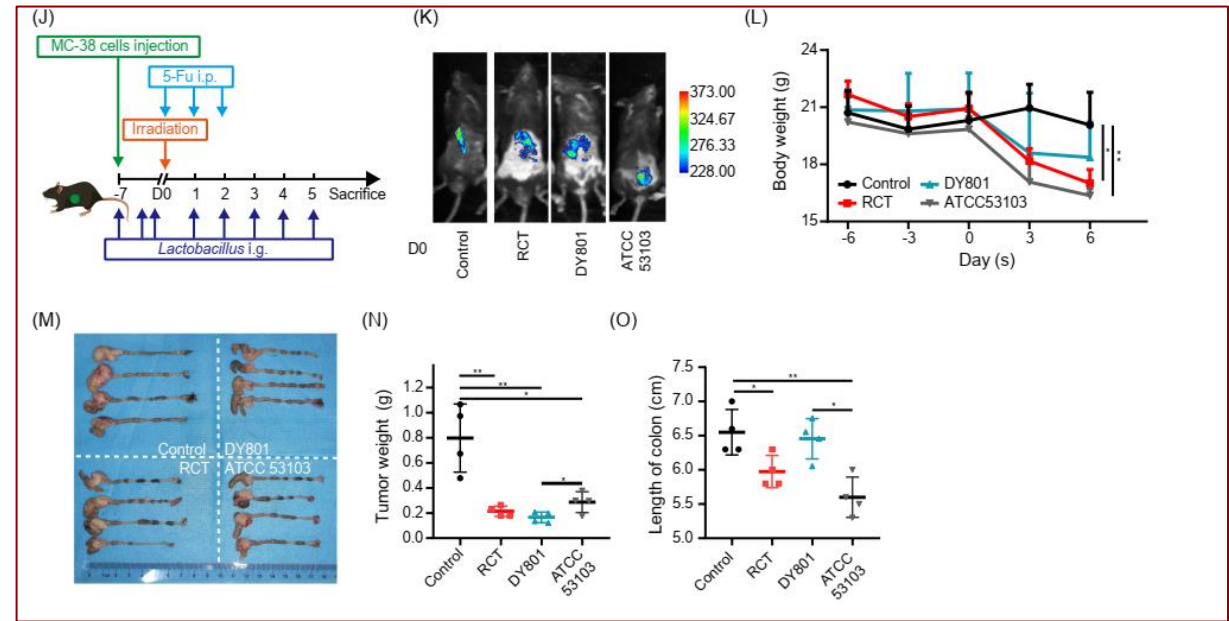
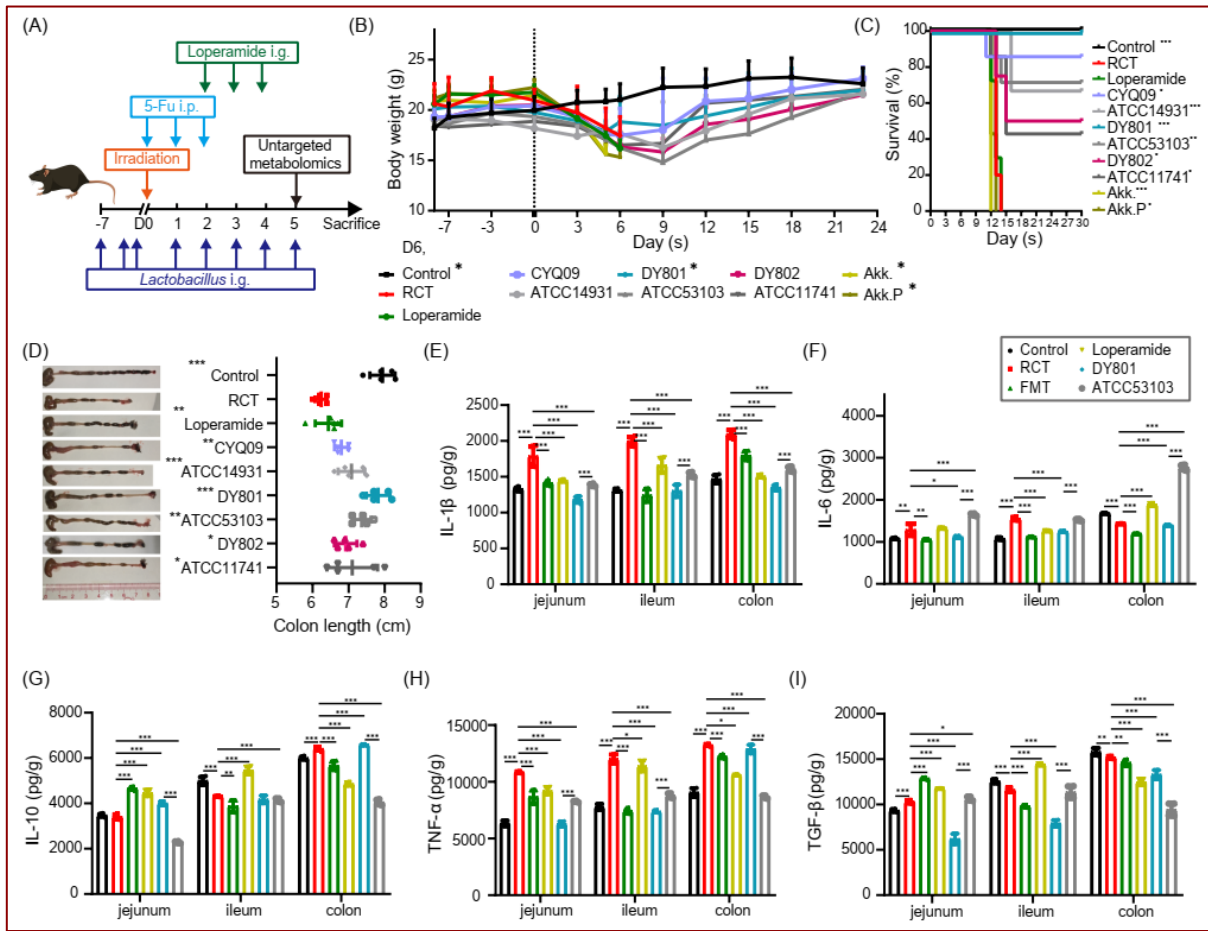


图3.“放化疗高应答”患者来源乳杆菌在体内缓解ACRIII且不影响肿瘤治疗疗效。

- 鼠李糖乳酪杆菌DY801显著改善ACRIII模型小鼠，并抑制肠道局部和全身的炎症反应；
- 荷瘤小鼠模型中，DY801有效缓解了ACRIII且不影响原位肿瘤的放化疗疗效。

DY801通过 *metB* 调节宿主半胱氨酸和蛋氨酸代谢，减轻ACRIII

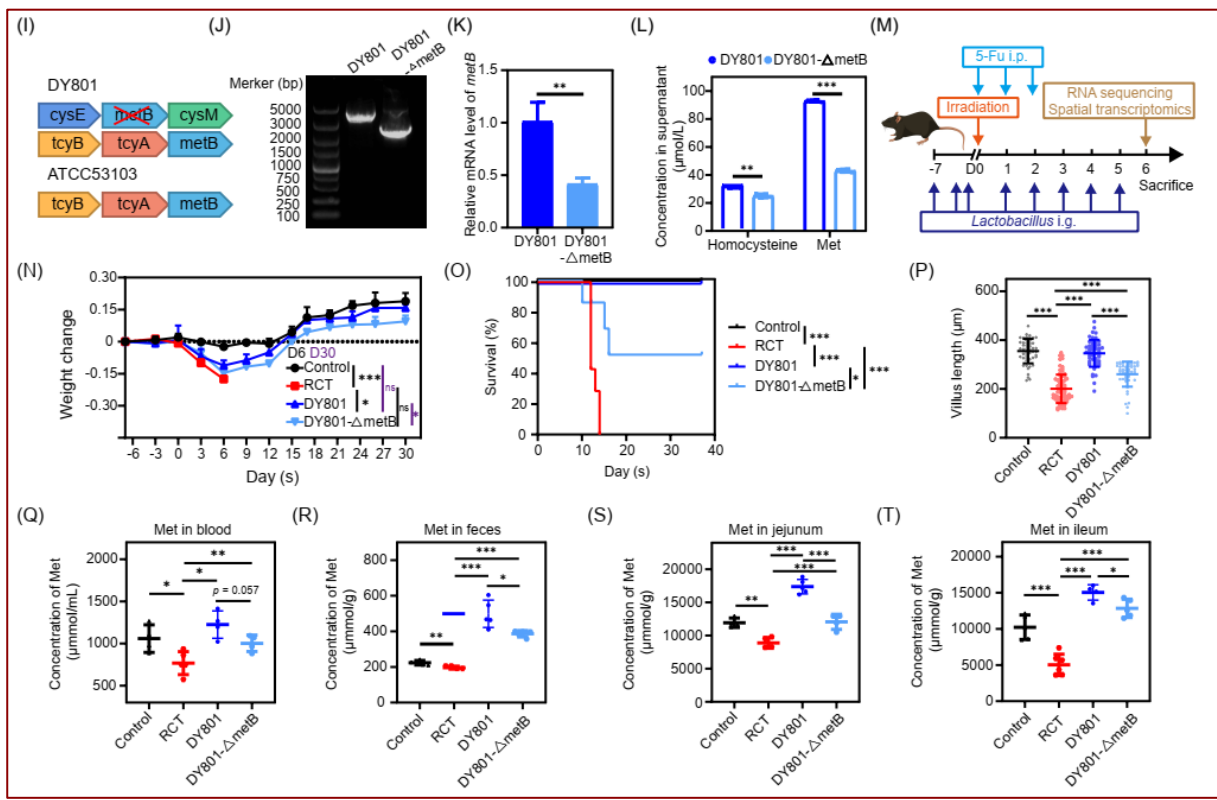
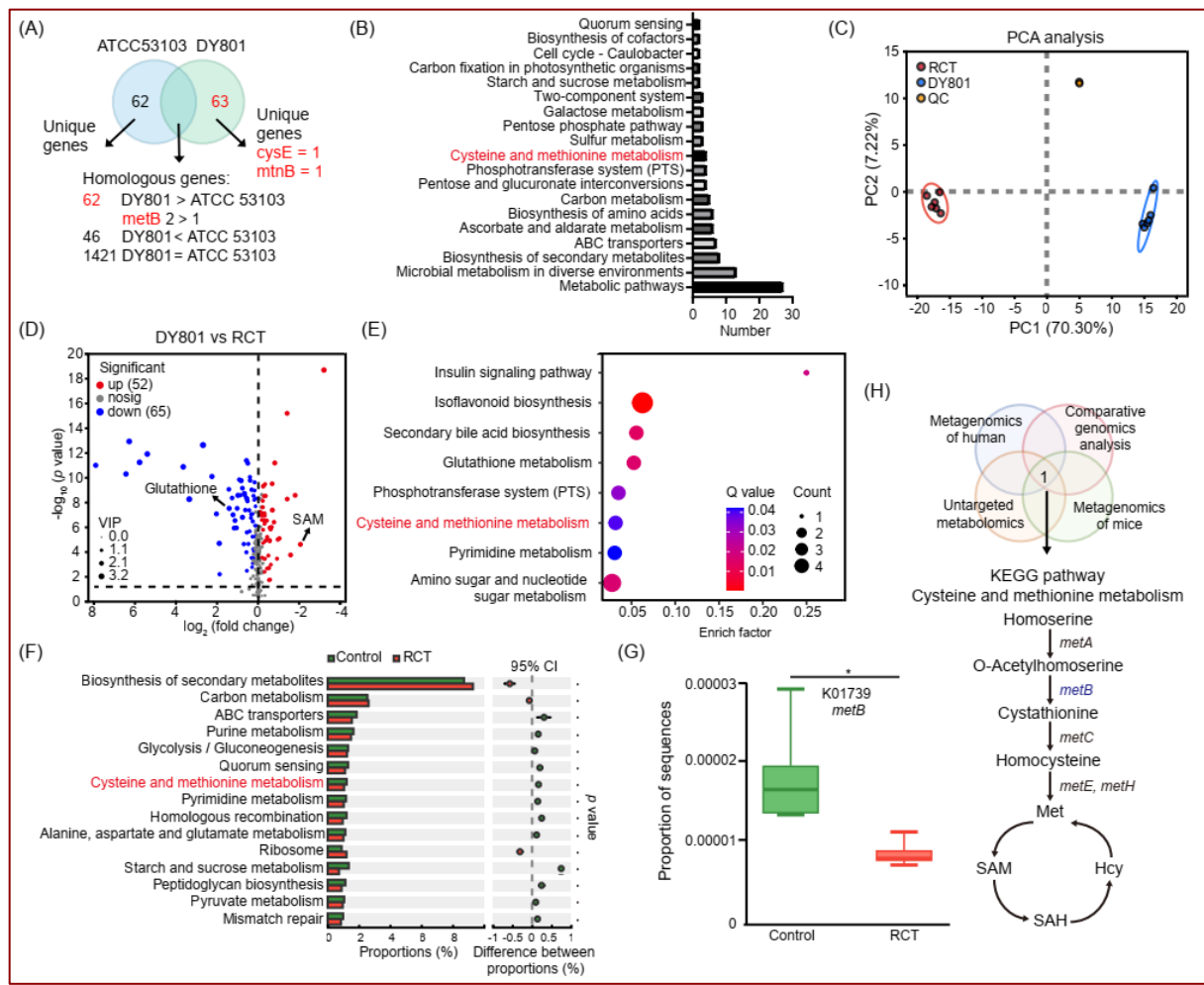


图4. 鼠李糖乳酪杆菌DY801调控蛋氨酸代谢改善ACRIII。

- 半胱氨酸和蛋氨酸代谢是DY801发挥作用的关键代谢途径；
- DY801通过调节宿主肠道中的蛋氨酸水平缓解ACRIII，且这种作用依赖于 *metB* 基因的存在。



Lti细胞是ACR111进展中的关键促炎细胞

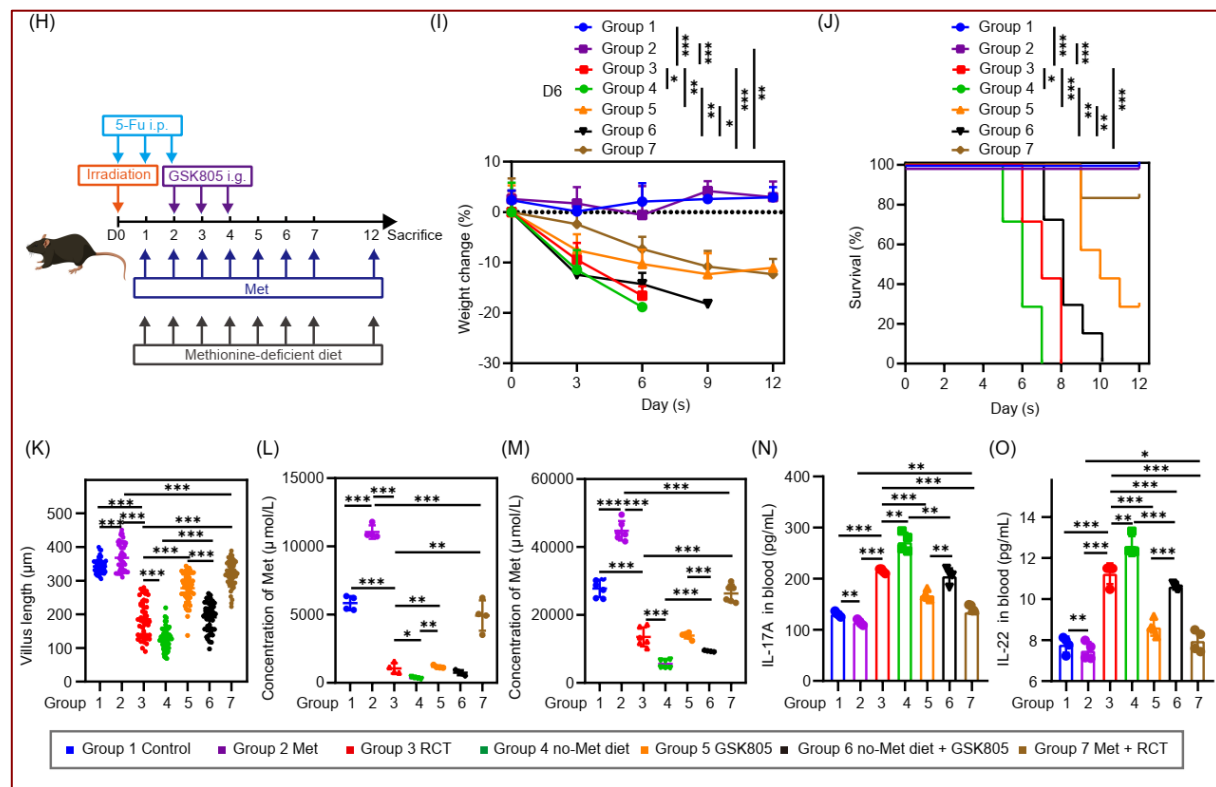
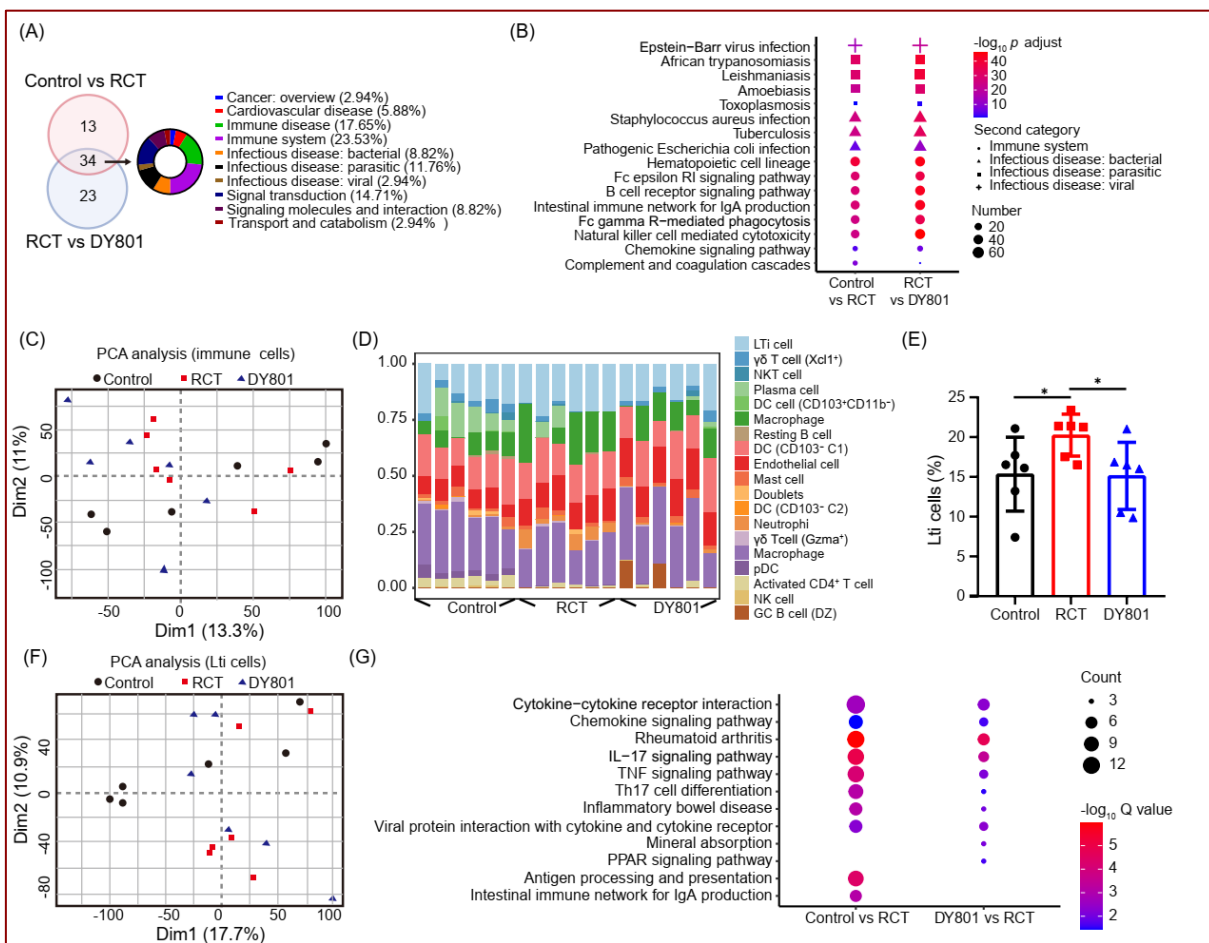


图5.Lti细胞是ACR111关键促炎效应细胞，蛋氨酸抑制Lti细胞活化。

- Lti细胞在ACR111的发病机制中扮演着关键角色；
- DY801及其代谢产物对Lti细胞的数量和功能均产生了影响；
- DY801和蛋氨酸能够在体内抑制肠道中IL-17A和IL-22的产生。

蛋氨酸增加Lti细胞胞内SAM介导的H3K4me3，抑制其活化和细胞因子分泌

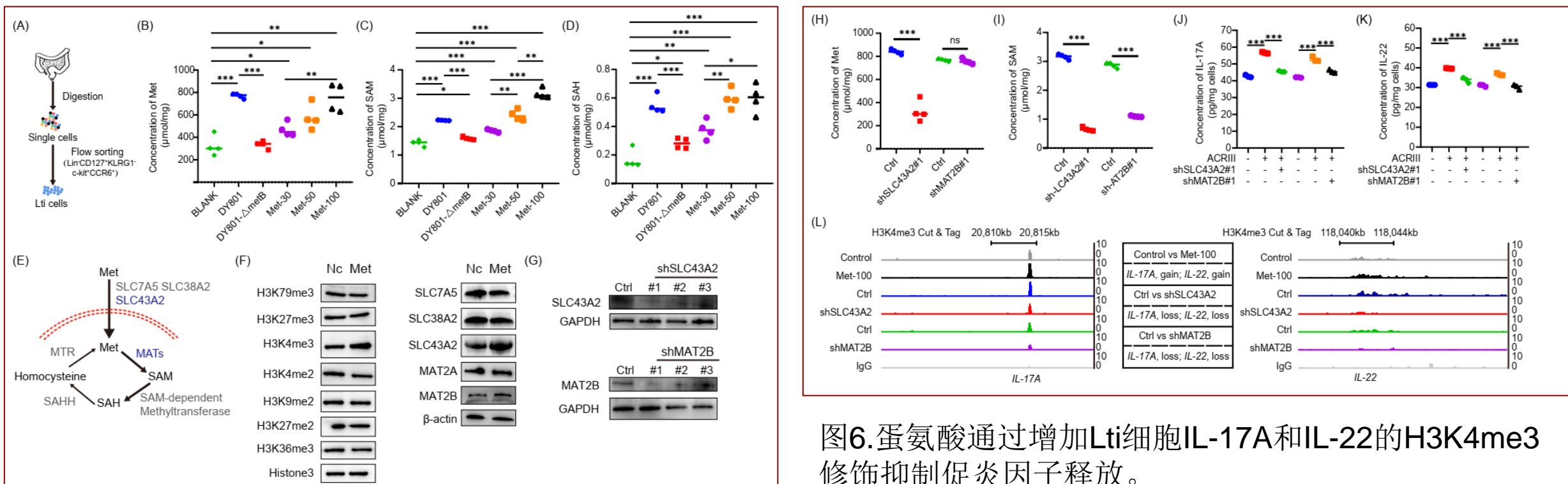
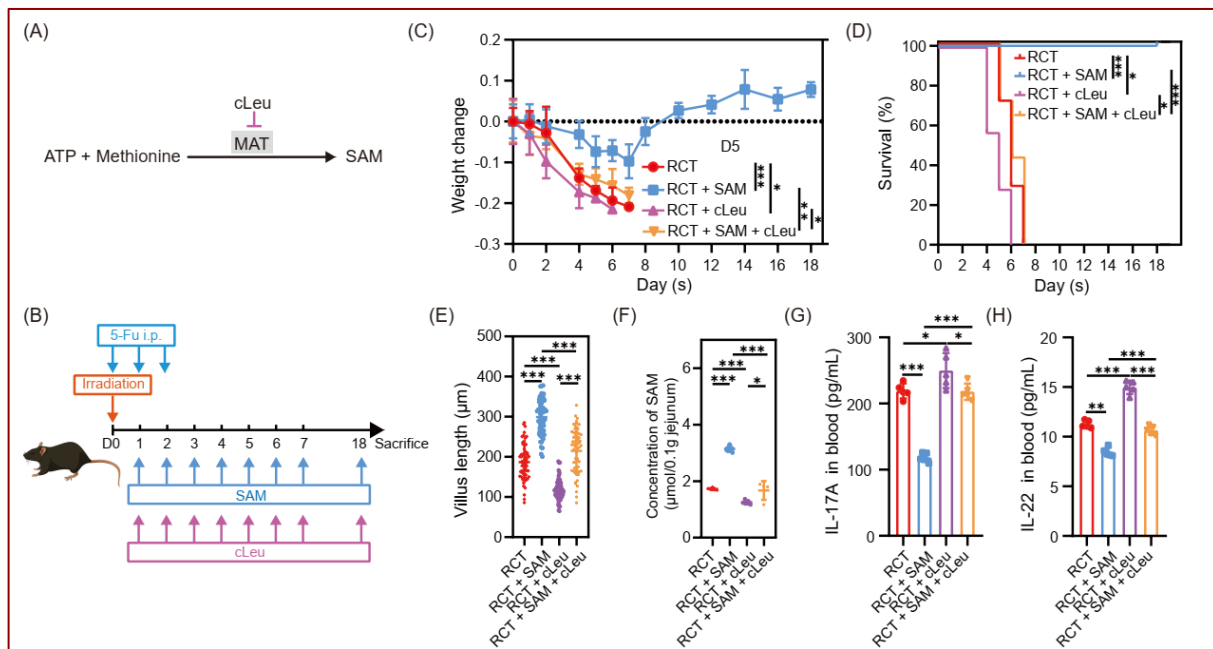


图6.蛋氨酸通过增加Lti细胞IL-17A和IL-22的H3K4me3修饰抑制促炎因子释放。

- DY801产生的蛋氨酸经SLC43A2吸收入Lti细胞，在胞内由MAT2B转化为SAM；
- SAM上调IL-17A和IL-22基因上的H3K4me3水平，直接抑制这两个基因的转录，减少它们的分泌。

蛋氨酸增加Lti细胞胞内SAM介导的H3K4me3，抑制其活化和细胞因子分泌



- 使用SAM介导甲基化的特异性抑制剂cLeu可逆转SAM对ACR111的改善作用；
- 临床标本证实：乳杆菌丰度低、蛋氨酸和SAM血液水平降低、IL-17A和IL-22升高与ACR111发生存在显著的临床关联。

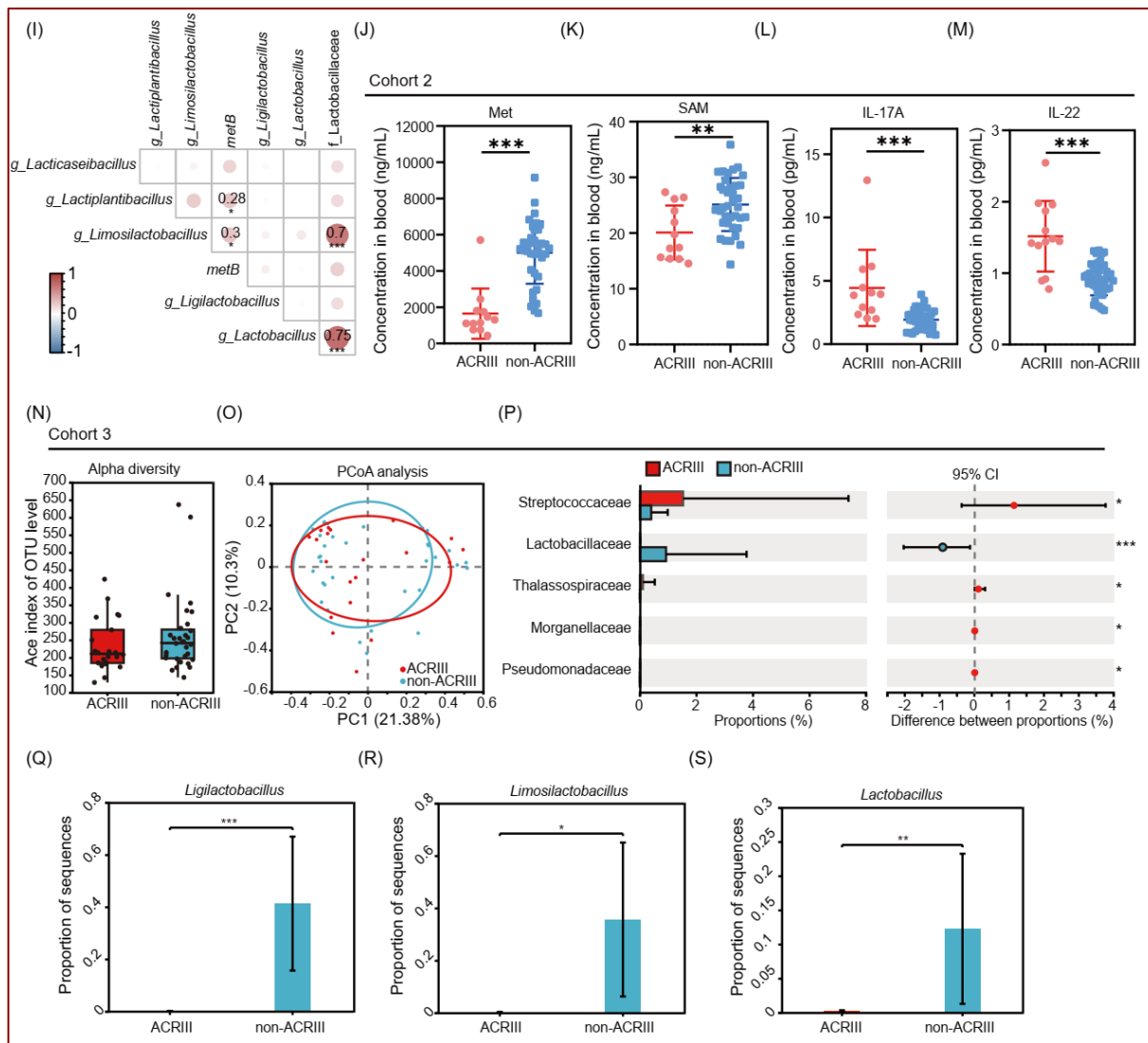
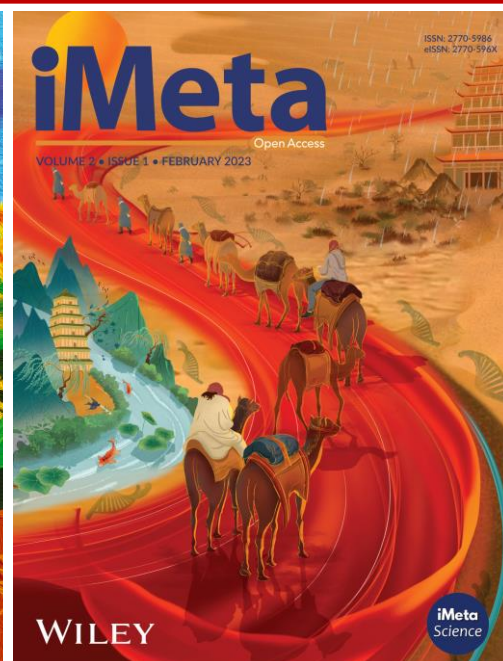


图7.蛋氨酸缓解ACR111的体内验证及临床相关性分析。

总结

- **新菌株**：从“放化疗高应答”患者分离获得10株拥有稳定遗传特征的乳杆菌新菌株，其中3株乳杆菌（DY801、CYQ09和DY802）拥有优异的缓解ACR_{III}能力；
- **新机制**：鼠李糖乳酪杆菌DY801的*metB*基因可催化产生蛋氨酸，蛋氨酸通过H3K4me3介导的染色质重塑过程，对肠道Lti细胞进行表观遗传重编程，进而抑制促炎细胞因子IL-17A和IL-22的释放，最终改善ACR_{III}；
- **新策略**：“放化疗高应答”患者来源的益生菌是临床防治ACR_{III}的新策略。

Lu Yu, Zhenhui Chen, Shengqi Yin, Qiqing Guo, Yuchuan Chen, Jiaying Li, Yafang Wang, Xiangqiang Liu, Zi Xu, Yaowei Zhang, Yuqin Zhang, Zhihao Zheng, Keli Chen, Yanqing Ding, Hongying Fan, Zhifeng Liu, Yi Ding. 2025. Gut-Derived *Lactobacillus* from Exceptional Responders Mitigates Chemoradiotherapy-Induced Intestinal Injury through Methionine-Driven Epigenetic Modulation. *iMeta* 4: e70043. <https://doi.org/10.1002/imt2.70043>



iMeta期刊(影响因子**23.8**)由宏科学、千名华人科学家和威立出版, 主编刘双江和傅静远教授。目标为生物/医学/环境综合期刊群(对标Cell/Nature/Science), 任何高影响力的研究、方法和综述均欢迎投稿, 重点关注技术、信息和组学等前沿交叉学科, 已被SCIE、PubMed等收录, IF 23.8位列全球SCI期刊前千分之五, 微生物学研究类全球第一, 中科院生物学双1区Top; 外审平均21天, 投稿至发表中位数57天。
子刊***iMetaOmics***(主编赵方庆和于君教授)、***iMetaMed***定位IF>10和15的综合、医学期刊, 欢迎投稿!



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>

iMeta: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

投稿: iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>

iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



office@imeta.science

imetaomics@imeta.science



宣传片



[iMeta](#)



更新日期
2025/5/21