

医学参考报

营养学专刊

Nutrition

第七期 NO.07

免疫营养不能降低同步放化疗期间严重口腔黏膜炎的风险,但有望提高生存率

【据《Clinical Nutrition》2022年4月报道】题:免疫营养对接受放化疗的头颈部肿瘤患者的益处: II期随机双盲研究(泰国宋卡王子大学医学院作者Dechaphunkul T等)

头颈部肿瘤是全球第六大常见肿瘤,占所有肿瘤的6%。大约35%~50%的头颈部肿瘤患者在治疗开始前存在营养不良。这种情况主要与恶性肿瘤导致的口服摄入不足及促炎细胞因子的大量释放有关,例如白介素(IL)-1b、

IL-6、肿瘤坏死因子 α 和干扰素 γ ,从而诱发厌食恶液质综合征。此外,包括手术、化学治疗和放疗在内的标准抗癌治疗可能会加剧营养不良,从而导致头颈部肿瘤患者的免疫抑制。免疫营养可以通过增强黏膜屏障、细胞防御及局部和

全身炎症反应的功能提高机体免疫功能。目前仍缺乏确凿的证据支持补充免疫营养对头颈部肿瘤患者的益处,特别是对于接受同步放化疗的患者。来自泰国宋卡王子大学医学院的Dechaphunkul T等进行了研究。

研究者发现,接受含有omega-3脂肪酸、精氨酸、膳食核苷酸和可溶性纤维的免疫营养配方的免疫营养组患者相比于接受等热量等氮配方的对照组患者,发生3~4级口腔黏膜炎的比例并无差异。而免疫营养组3年无进展生存率和3年总生存率显著高于对照组患者,在鼻咽癌患者当中生存获益更加显著。

该研究表明,免疫营养虽然未能降低严重口腔黏膜炎的风险,但有望提高生存率。这需要更大规模的研究来确定免疫营养的最佳剂量及预防口腔黏膜炎的免疫营养时机。此外,免疫营养对肿瘤患者的生存益处需要随机III期临床试验进一步证实。

(福建省肿瘤医院许韵编译)

本期主题: 肿瘤代谢与免疫营养



磷脂型二十二碳六烯酸和磷脂型二十碳五烯酸通过激活过氧化物酶体增殖物激活 γ 受体抑制Lewis肺癌小鼠的增殖和转移复发

【据《Journal of Agricultural and Food Chemistry》2021年1月报道】题:磷脂型二十二碳六烯酸和磷脂型二十碳五烯酸通过激活过氧化物酶体增殖物激活 γ 受体抑制Lewis肺癌小鼠的增殖和转移复发(中国海洋大学食品科学与工程学院作者Yuanyuan Liu等)

流行病学研究表明恶性肿瘤发生率与人体消耗的脂肪酸的类型和数量密切相关,定期摄入omega-3多不饱和脂肪酸(omega-3 PUFA),尤其是二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸脂肪酸(docosahexaenoic acid, DHA)具有较低的致癌风险。此外有人认为,肿瘤患者增加omega-3多不饱和脂肪酸的摄入量可有效地改善肿瘤化疗的效果,减少肿瘤远处转移的发生率。关于DHA/EPA-PC的研究目前主要集中在改善大脑功能和胰岛素抵抗等方面,关于其对肿瘤发展和进展影响的研究较少。

肺癌作为最常见的肿瘤之一,其发病率最高,据文献报道,2018年在全球范围内有180万人死于肺癌,约占所有肿瘤死亡人数的18.4%。肺癌治疗失败主要是由于肿瘤生长和转移。因此,抑制肿瘤生长和转移被认为是肺癌治疗策略的一个重要因素。NF- κ B与肿瘤的发生、发展密切相关,影响肿瘤的复发、转移和药物耐药。在肿瘤的刺激的微环境中,NF- κ B处于激活状态,可增加下游目标基因的转录刺激细胞增殖,阻止细胞凋亡,促进

肿瘤转移。以前的研究表明细胞凋亡调节因子,如Bcl-2、Bcl-XL、caspases 3、转移基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)等调节因子、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、炎症因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) TNF- α 和TGF- β 等超家族均在NF- κ B靶基因列表中。因此,抑制NF- κ B途径可能是肿瘤治疗的有效管理策略。

过氧化物酶体增殖物激活 γ 受体(peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)是核激素受体超家族的一员。能够调节细胞存活和分化。最近的研究提示PPAR γ 的激活可以促进细胞凋亡和癌细胞周期阻滞,介导凋亡和自噬,从而抑制细胞迁移和侵袭。研究者认为PPAR γ 激动剂可能通过抑制NF- κ B通路,并下调促炎因子如TNF- α 、IL-6和MCP-1等的表达,从而抑制肿瘤的发展,DHA和EPA被认为是PPAR γ 天然配体。假设DHA-PC和EPA-PC可能通过激活PPAR γ 受体发挥抗肿瘤作用。来自中国海洋大学食品科学与工程学

院王景峰教授团队的研究对此进行了报道。该研究旨在验证功能性磷脂的抗肿瘤作用并试图阐明DHA-PC和EPA-PC在体内作用的详细分子学机制。这项研究将为新型海洋磷脂开发为肿瘤患者的功能性食品提供一个深厚理论和科学依据。

该研究结果表明,DHA-PC和EPA-PC明显抑制Lewis肺癌小鼠移植瘤的生长和Ki67的阳性表达率。转移性结节和肺部的HE染色结果显示DHA-PC和EPA-PC抑制肺转移。PPAR γ 像一把钥匙在细胞存活中发挥重要作用。进一步的机理研究表明,DHA-PC和EPA-PC显著提高PPAR γ 水平,随后下调NF- κ B途径。DHA-PC和EPA-PC通过减少NF- κ B介导的抗凋亡因子Bcl-2和Bcl-XL,抑制肿瘤生长,从而导致癌细胞凋亡。此外,DHA-PC和EPA-PC可显著降低NF- κ B介导的基质金属蛋白酶9和乙酰肝素酶,阻断细胞外基质降解,从而抑制肺转移。这些研究发现建议DHA-PC和EPA-PC未来可作为肿瘤患者的食品补充剂和(或)功能性成分。

(解放军总医院第七医学中心雷莉编译)

执行主编简介



郭增清 教授

福建省肿瘤医院肿瘤干部病房(二十病区)行政主任,肝胆胰肿瘤内科主任、临床营养科行政主任兼肿瘤生物免疫治疗中心副主任。长期从事肿瘤内科诊疗,擅长消化道肿瘤(如胃癌、肠癌、肝癌、食管癌、胆胰肿瘤)的化疗、生物治疗(分子靶向治疗和免疫治疗);擅长肿瘤患者的营养治疗。

担任中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会常务委员;中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会委员;中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道肿瘤专业委员会常委;中国临床肿瘤学会肿瘤营养专家委员会委员;中国南方肿瘤临床研究协会结直肠癌专业委员会常务委员;福建省抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会主任委员;福建省医学会肠外肠内营养学分会副主任委员;福建省海峡肿瘤防治科技交流协会精准医学专业委员会副主任委员;福建省抗癌协会胃癌专业委员会常务委员。

在SCI源及国内核心期刊等高级别循证医学杂志发表论文20余篇。

导读

- 阿司匹林通过重编程结肠炎中的细胞免疫预防癌变 **2版**
- 膳食纤维可提高免疫治疗疗效 **3版**
- 添加益生菌/益生元配方奶粉可降低牛奶过敏患儿感染发生率 **4版**
- 肠道菌群可影响黑色素瘤患者对PD-1单抗治疗的应答 **5版**
- 异硫氰酸烯丙酯:一种肿瘤化学预防性植物化学物质 **6版**
- 辣根素增强PARP抑制剂对高级别浆液性卵巢癌细胞的细胞毒性作用 **7版**
- 乳酸在肿瘤微环境中加速免疫治疗失败 **8版**

阿司匹林通过重编程结肠炎中的细胞免疫预防癌变

【据《Science Advances》2022年2月报道】题:阿司匹林在结肠炎中通过重编程T细胞和巨噬细胞发挥预防癌变的作用(伦敦玛丽女王大学作者De Matteis R等)

阿司匹林不仅有解热、镇痛、抗炎、预防心脑血管疾病的作用,近些年来,还走上肿瘤治疗的历史巅峰。美国预防服务工作组发布指南将阿司匹林作为结直肠癌的一线预防用药。肿瘤免疫治疗创造了肿瘤治疗中“治愈神话”,而结直肠癌的免疫治疗除了少部分优势人群外,疗效欠佳。阿司匹林是否可调节免疫的机制还不是很清楚。伦敦玛丽女王大学的De Matteis R团队对此

进行了研究报道。

既往研究表明,阿司匹林作为环氧化酶(cyclo-oxygenase, COX)抑制剂,可以对其进行乙酰化修饰,抑制前列腺素和血栓素的产生,前列腺素E2能够抑制宿主免疫,促进肿瘤的生长,而血栓素A2则以血小板依赖性途径促进肿瘤的转移。但这些不足以解释阿司匹林抗肿瘤的所有机制。研究者前期试验结果发现,COX-1乙酰化后酶活性被抑制,而COX-2乙酰化后酶活性保留,并将其催化活性转移到促进一种保护性分子,也就是阿司匹林激发的特异性促炎症消退介质(aspirin-triggered specialized proresolving mediators, AT-SPM)的产生上。而且还有研究表明,COX-2表达水

平高的人定期服用阿司匹林降低直肠癌风险的效果更明显。通过炎症性小鼠模型建立,确定了43 mg/kg的中等剂量(相当于人类325 mg/d的剂量)具有最大程度的保护效果,可有效抑制炎症,减少肠道息肉面积。

研究者进一步发现阿司匹林能够降低结肠组织的糖酵解程度,下调原

癌基因*c-myc*表达,与此相对应的是抑制基因*Pten*表达的上升。另外阿司匹林能同时减少巨噬细胞和结肠黏膜CD8⁺T细胞免疫抑制受体PD-1的表达,改善了巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬速率和数量,恢复了CD8⁺T细胞对癌细胞的免疫监视功能。这些都是基于阿司匹林能够通过乙酰化COX-2,增加SPM水平的结果。

该研究表明,阿司匹林从免疫重编程、基因调控方面发挥预防直肠癌的重要作用,可以用来开发免疫重编程疗法治疗直肠癌,SPM可以作为评估阿司匹林预防炎症性直肠癌效果的一种潜在生物标志物。

(福建省肿瘤医院 郑静娴 编译)



DHA 富集磷脂酰胆碱通过激活 ppp/arc 和调控内皮细胞抑制血管生成

【据《Food Sci Biotech》2021年10月报道】题:DHA富集磷脂酰胆碱通过激活 ppp/arc 和调控内皮细胞抑制血管生成(中国海洋大学食品科学与工程学院作者Yuanyuan Liu等)

DHA,富含二十二碳六烯酸的磷脂酰胆碱(docosahexaenoic acid-enriched phosphatidylcholine, DHA-PC),是新一代的omega-3不饱和脂肪酸家族的重要成员。DHA-PC因其良好的生物利用度和抗氧化能力成为近年来的研究热点。流行病学证据表明,饮食中富含omega-3脂肪酸与降低血管生成疾病(如肿瘤和风湿性关节炎)的风险有关。有报道称DHA-PC影响血管生成的效果。然而,DHA-PC抑制肿瘤血管生成的细胞机制尚不清楚。

肿瘤的基本特点是过度增生,Folkman首先提出血管生成是肿瘤发展不可或缺的一部分。血管生成可加速组织的生长和再生,然而在某些病理的情况下(如肿瘤),血管新生可加速病理过程。当肿瘤组织生长到2~3 mm大小时,肿瘤组织形成新的血管供应氧气和营养物质是至关重要的。而新生血管作为肿瘤的标志之一,可为肿瘤提供营养和氧气,也可从肿瘤组织中排出代谢废物和二氧化碳,而内皮细胞的增殖对血管的生成至关重要。

血管生成过程受血管生成刺激因子的调节,如血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor, VEGF),还有血管生成素、肝细胞生长因子及成纤维细胞生长因子等的调节。其中VEGF被认为是最重要的生长因子。VEGF可促进血管生成在各个阶段的发展。VEGF受体结合三种酪氨酸激酶受体(VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3)已被广泛认可。激活VEGFR信号通路,可促进内皮细胞的增殖、生存、迁移和分化。而VEGFR2作为肿瘤血管生成中最重要的酪氨酸激酶受体,是肿瘤抗血管生成治疗的有效靶点。

来自中国海洋大学食品科学与工程学院的刘媛媛教授团队研究了DHA-PC的抗血管生成作用,并试图解释其潜在的细胞机制。研究显示人的脐静脉内皮细胞经过DHA-PC处理以后,其增殖能力、迁移能力、成管能力均显著下降。结果表明DHA-PC提高过氧化物酶体增殖物激活受体C的表达,随后下调VEGFR2的表达和它介导的下游ras/erk通路,导致增殖和分化显著减少;且呈现出时间和剂量的依赖性。后续还会有不同浓度和剂量的研究继续揭示。

目前,抑制肿瘤血管生成的治疗已成为肿瘤治疗的新途径,刘教授团队的研究将为DHA-PC作为潜在的抗血管生成剂或保健品的应用提供理论依据。

(解放军总医院第七医学中心 雷莉 编译)

氧化三甲胺促进三阴性乳腺癌患者的抗肿瘤免疫治疗

【据《Cell Metabolism》2022年2月报道】题:微生物代谢物氧化三甲胺促进三阴性乳腺癌患者的抗肿瘤免疫治疗(中国复旦大学肿瘤医院作者Hai Wang等)

随着我国居民生活水平的提高,饮食结构发生了改变,猪、牛、羊等红肉(包括加工红肉)的逐渐增加,心血管疾病、结直肠癌患病率也在提升。

红肉摄入的同时左旋肉碱(能促进脂肪转化为能量)也就进入了人的肠胃,肠道中的很多微生物能将左旋肉碱转化为氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO),它会抑制血液中胆固醇的降解,使胆固醇沉积在动脉血管壁,导致血管壁增厚、硬化。同时代谢产物及肠腔内厌氧菌增多,这些因素对大肠黏膜上的腺瘤会有强烈的刺激作用,在5~10年的反复刺激后,腺瘤会发生癌变,形成结直肠癌。然而,红肉可能在免疫治疗中发挥作用,来自复旦大学肿瘤医院的邵志敏教授团队对此进行了研究报道。

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)约占所有乳腺癌的10%~15%,由于其HER2基因、雌激素受体和孕激素受体都呈阴性(“三阴”由此得名),目前仍缺少有效治疗靶点,需要依靠手术、化疗、放疗

进行治疗,预后较差,免疫治疗的疗效也有限。

大量研究表明,肠道菌群有提高肿瘤免疫治疗的效果,其实,在乳腺中也有菌群。研究者对三阴性乳腺癌进行多组学分析结果显示,对免疫治疗产生应答的患者的肿瘤组织中,TMAO等7种微生物代谢物水平显著上调,多种梭菌目的菌群富集。研究者通过动物模型的建立发现,TNBC肿瘤组织中TMAO水平升高可有效增强由CD8⁺T细胞介导的抗肿瘤免疫,抑制肿瘤生长。而且,通过临床标本的观察,研究者发现只要血液中TMAO足够多,照样可发挥出抗TNBC肿瘤的功力,协助免疫治疗。

那么有没有可能通过肠道环境来提高肿瘤组织或血液中TMAO水平?研究者们发现,依赖于肠菌的作用,富含胆碱的饮食可有效提高小鼠肿瘤组织中的TMAO水平,抑制肿瘤生长,并增强小鼠对PD-1抑制剂的应答。

该研究表明,补充TMAO或是富含胆碱的饮食可作为TNBC免疫治疗的辅助疗法。虽然从心血管健康、结直肠癌预防的角度,应该对TMAO避而远之,但就治疗TNBC来说,可能是助力免疫治疗的神来之笔。

(福建省肿瘤医院 郑静娴 编译)

医学参考报

理事长兼总编辑:巴德年 社长:魏海明
副理事长兼副总编辑:曹雪涛等 副社长:吕春雷
理事会秘书长:周赞 副社长:周赞
社址:北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编:100055 总机:010-63265066
网址:www.yxckb.com

营养学专刊

主编:石汉平 李薇 李增宁
副主编:曹伟新 陈克能 王昆华 伍晓汀 葛声 缪明永
常务编委:葛声 缪明永
编委:(按姓氏笔画排序)
马 虎 王 畅 王新华 尤 俊 冯永东 邢晓静
刘合利 许红霞 孙现军 孙凌宇 苏 虹
李 娜 李晓华 吴尘轩 吴向华 邹征云
宋春花 张亚武 张彩霞 陈 焰 林 宁
金 波 周 凡 周 岚 赵 群 荣维洪
钟亚华 施咏梅 姜 钊 骆衍新 莫显伟
高 劲 黄 河 梁 震
编辑部主任:石英英
投稿邮箱:cancernutrition@163.com

膳食纤维可提高免疫治疗疗效

【据《Science》2021年12月报道】题：膳食纤维和益生菌影响肠道微生物组和黑色素瘤免疫治疗疗效（美国得克萨斯大学MD安德森肿瘤中心 作者 Spencer CN等）

近年来，以PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂为代表的肿瘤免疫治疗已经彻底改变了肿瘤治疗格局，多项人类队列和临床前模型研究证实了肠道微生物组影响免疫治疗疗效。人类肠道微生物组变化主要取决于各种各样饮

食和药物的环境暴露因素。膳食纤维摄入和服用市售益生菌是否会影响肿瘤患者的免疫治疗疗效？美国得克萨斯大学MD安德森肿瘤中心 Spencer CN 团队对黑色素瘤患者进行粪便微生物组分析、调查饮食习惯和市售益生菌补充剂的使用情况，进行了平行的临床前研究。

研究发现在128例接受免疫检查点抑制剂治疗晚期黑色素瘤患者中，高膳食纤维摄入组有更长无进展生存

期；经校正临床相关因素后，每天增加5 g膳食纤维，可降低30%进展或死亡风险；高膳食纤维摄入且没有服用市售益生菌患者取得最佳的无进展生存期延长。临床前模型进一步证实，低膳食纤维摄入量或摄入市售益生菌的小鼠会降低抗PD-1治疗疗效。这一研究提示低膳食纤维摄入量或服用市售益生菌都会影响由小鼠和晚期黑色素瘤患者免疫治疗的抗癌效果。

（安徽省肿瘤医院 杨守梅 编译）



全谷类食物和膳食纤维降低肝癌发病风险

【据《Nature Communicate》2021年11月报道】题：高全谷类食物和膳食纤维摄入与较低的肝癌风险和慢性肝病死亡率相关（美国哈佛大学和上海复旦大学作者 Xing Liu等）

原发性肝癌是全球第六大最常见的肿瘤，居癌因性死亡的第三位，其发病率和死亡率在美国持续上升。肝癌的五年生存率2000—2011年期间仅从11.7%提高到21.3%，表明对这种致命性疾病进行一级预防的重要性。慢性肝病，包括肝硬化、肝纤维化、酒精性肝病和慢性肝炎，是原发性肝癌的重要前兆。回顾性研究发现全谷物摄入量对原发性肝癌风险具有保护作用。美国哈佛大学和上海复旦大学的 Xing Liu 等通

过前瞻性队列研究评估了全谷类食物和膳食纤维摄入对肝癌发生风险及慢性肝病死亡风险的影响。研究者对1995—1996年纳入的485 717例研究对象进行长期随访。中位随访 15.5 年后，共发现940例肝癌病例和 993 例慢性肝病死亡病例。全谷物摄入量或总膳食纤维摄入量最高的1/5的研究对象，与摄入量最低的1/5研究对象相比，肝癌发生风险下降22%，而慢性肝病死亡风险则下降56%。来自蔬菜、豆类和全谷物的膳食纤维显示出潜在的保护作用。该研究表明全谷物和膳食纤维的摄入量越高，患肝癌和肝病死亡率的风险就越低。

（安徽省肿瘤医院 杨守梅 编译）

膳食纤维可改善结直肠癌幸存者生活质量和疲劳

【据《American Journal of Clinical Nutrition》2022年3月报道】题：纤维、蔬菜和水果摄入量与结直肠癌幸存者治疗后24个月的生活质量及疲劳的纵向关联（荷兰马斯特里赫特大学 作者 Kenkhuis MF 等）

有证据表明，富含纤维的蔬菜、水果、全谷类食物可以防止结直肠癌复发转移。美国肿瘤研究所建议结直肠癌幸存者每天达到30g

膳食纤维摄入量。关于膳食纤维、水果和蔬菜摄入量对结直肠癌幸存者的生活质量和治疗后症状的影响多缺乏证据。荷兰马斯特里赫特大学 Kenkhuis MF 等评估结直肠癌诊断后膳食纤维、水果和蔬菜摄入量与肿瘤幸存者治疗后6周至24个月的生活质量、疲劳、化疗相关周围神经病变和胃肠道症状相关性。在这项纳入459例 I—III 期结直肠癌幸存者的前瞻性

队列研究发现较高的膳食纤维及蔬菜水果摄入量拥有更佳的生活质量（主要为身体和角色功能）和更少的疲劳感。膳食纤维摄入与化疗相关周围神经病变及胃肠道症状的无关。该研究结果表明，增加膳食纤维、水果和蔬菜的摄入量与结直肠癌患者治疗后前2年的身体和角色功能改善及疲劳减少有关。

（安徽省肿瘤医院 杨守梅 编译）

新的预测模型有助于指导临床实践中需预防性行经皮内镜胃造口术的头颈部鳞癌患者

【据《Clinical Nutrition》2022年4月报道】题：头颈部鳞癌患者放化疗期间管饲依赖超过4周的预测模型的开发与验证（荷兰马斯特里赫特大学医学院作者 Willemsen ACH 等）

局部晚期（III/IV期）头颈部鳞癌患者接受同步放化疗或同步放射生物治疗（CRT/BRT）通常会影响其口服摄入量，导致体重减轻。体重减轻对治疗耐受性、治疗反应率及生存率有不利影响。为了维持足够的营养摄入，37%~74%的接受CRT/BRT的头颈部鳞癌患者必须接受管饲。管饲可通过鼻胃管或经皮内镜胃造口术进行。与鼻胃管相比，经皮内镜胃造口术具有方便、美观及生活质量高等优点，同时导管移位和体质量减轻的发生率更低。然而，6%~16%的经皮内镜胃造口术患者可能发生导管相关感染。因此，一般建议当管饲的预期使用时间超过4周时才

应考虑经皮内镜胃造口术。如何判断哪些患者适合预防性行经皮内镜胃造口术有待进一步探索。来自荷兰马斯特里赫特大学医学院的 Willemsen ACH 等进行了研究。

研究者既往开发并验证了一个用于计算患者管饲依赖超过4周的概率预测模型。而正常组织并发症概率模型揭示了咽缩肌和口腔的RT剂量对吞咽障碍有潜在的预测价值。研究团队将这些RT剂量参数纳入新的模型建立，结果发现治疗前体重变化、基线饮食结构的改变、ECOG评分、肿瘤部位、N分期及腮腺和口腔的平均辐射剂量均有预测价值。

该研究表明，新的预测模型有助于识别存在管饲依赖超过4周风险的患者，这些患者将受益于预防性经皮内镜胃造口术。该模型可用于指导临床实践中预防性经皮内镜胃造口术的个性化决策。

（福建省肿瘤医院 许韵 编译）

人参多糖通过调节肠道菌群增强 PD-1/PD-L1 单抗疗效

【据《Gut》2022年4月报道】题：人参多糖改变了肠道微生物群和犬尿喹啉/色氨酸比例，增强PD-1/PD-L1单抗疗效（中国澳门科技大学 作者 Jumin Huang 等）

肠道微生物群在塑造全身免疫系统方面发挥着至关重要的作用，PD-1/PD-L1 单抗免疫治疗临床已广泛用于晚期肺癌的治疗，但总体反应率低于25%。肠道微生物群对免疫治疗致敏起着至关重要的作用，人参已被证

明具有免疫调节潜力。人参多糖和 PD-1 单抗联合治疗是否可以通过调节肠道微生物群提高抗肿瘤疗效，来自中国澳门科技大学的 Jumin Huang 等在本研究中发现，在肺癌小鼠模型中，人参多糖通过降低犬尿喹啉/色氨酸比率，抑制调节性 T 细胞，诱导 CD8⁺T 的活化，增强了 PD-1 单抗抗癌效应。通过粪便 16s 测序，对 PD-1 单抗有效的非小细胞肺癌患者和无反应的患者表现出不同的肠道微生物群多样性，有效者

粪便副拟杆菌属和拟杆菌属丰度高于无反应者。此外，人参多糖可将无应答者肠道菌群重塑为应答者的肠道菌群，使接受来自6例无应答者肠道菌群的小鼠对 PD-1 抑制剂有效。该研究表明，联合人参多糖可能是提高非小细胞肺癌患者对抗 PD-1 免疫治疗敏感的新策略。肠道菌群可用作预测抗 PD-1 免疫疗法反应的新型生物标志物。

（安徽省肿瘤医院 杨守梅 编译）

新型肠道益生菌可预防小鼠饮食性肥胖和代谢紊乱

【据《Gut》2022年3月报道】题：威尔伯臭杆菌一种新分离出来的人类共生菌，可以预防饮食引起的小鼠肥胖和代谢紊乱（比利时布鲁塞尔鲁汶天主教大学 作者 Le Roy T 等）

肠道微生物群组成和功能的变化通过影响代谢、免疫、老化和行为而对宿主生理产生影响，但特定菌种对肥胖和代谢紊乱的影响只在少数几个物种中得到了证明。比利时布鲁塞尔鲁汶天主教大学 Le Roy T 等从人类肠道

中分离了一种新的瘤胃球菌科物种威尔伯臭杆菌，是一种新型丁酸盐生产菌，在普通人群和代谢综合征患者中都可检测到。研究者还在饮食诱导的肥胖和糖尿病小鼠中研究这种细菌对宿主代谢的影响。研究者在4个人类队列共11 984例受试者肠道菌群结构进行分析，发现在患有代谢综合征的肥胖人群中，威尔伯臭杆菌的丰度与体质指数、空腹血糖和糖化血红蛋白呈负相关。接下来作者从

人体肠道中分离到了新型丁酸产生菌——威尔伯臭杆菌 J115T，并通过小鼠模型对其缓解肥胖和代谢紊乱的效果进行验证。结果发现，威尔伯臭杆菌 J115T 活菌可以减少小鼠体重和脂肪质量的增加，进而改善小鼠相关代谢指标。这一实验结果表明威尔伯臭杆菌 J115T 的发现有利于开发针对肥胖和相关代谢性疾病的下一代益生菌株。

（安徽省肿瘤医院 杨守梅 编译）

添加益生菌 / 益生元配方奶粉 可降低牛奶过敏患儿感染发生率

【据《the Journal of Allergy Clinical Immunology》2022年2月报道】题：牛奶过敏患儿接受氨基酸配方奶粉耐受性发展的随机对照临床研究（泰国朱拉隆功大学作者Chatchatee P等）

牛奶过敏是生命早期最常见的食物过敏之一，大约60%的患儿表现为IgE介导的过敏反应。通常牛奶过敏的预后较好，大多数患儿会逐渐摆脱过敏，并随着时间的推移对牛奶蛋白产生耐受性。随着对牛奶过敏发病机制的进一步了解，患儿的饮食管理也从简单的消除过敏原饮食转向更积极的干预，旨在调节免疫系统和改善耐受性的发展。泰国朱拉隆功大学Chatchatee P等进行了一项多中心、前瞻性、随机、双盲、对照的临床研究评估了对牛奶的耐受性发展，以及含益生元低聚糖和益生菌双歧杆菌在内的氨基酸配方奶粉在牛奶过敏患儿的安全性。研究共纳入169例牛奶过敏患儿随机接受含



益生菌/益生元氨基酸奶粉（ $n = 80$ ）或普通对照氨基酸奶粉（ $n = 89$ ）12个月。研究者发现12个月和24个月时添加益生菌/益生元氨基酸奶粉对患儿发展为牛奶耐受率无明显差异。然而，添加益生菌/益生元患儿较对照组因感染而需要住院治疗的严重不良事件明显减少。该研究表明，添加益生菌/益生元的氨基酸配方奶粉对牛奶过敏患儿12个月和24个月后，牛奶耐受性恢复没有差异，符合自然生长的规律。但在干预期间，接受含益生菌/益生元配方的受试者因感染而需要住院的人数减少了。

（安徽省肿瘤医院
杨守梅 编译）

动物实验证明补充益生菌可改善年龄相关的肌肉减少症

【据《Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle》2022年2月报道】题：补充益生菌可通过肠道-肌肉轴改善SAMP8小鼠年龄相关的肌肉减少症（中国台湾大学作者Chen LH等）

年龄相关肌肉减少症是导致老年人生活质量低下的常见疾病。益生菌补充剂是预防年龄相关肌肉减少症的潜在策略，有证据

表明益生菌可以通过肠道肌肉轴增强肌肉功能。然而，益生菌在年龄相关性肌肉减少症中的作用和机制目前尚不清楚。台湾大学的Chen LH等给衰老加速的（16~28周龄）SAMP8小鼠喂食12周希罗塔乳杆菌。研究发现希罗塔乳杆菌补充剂减少了与年龄相关的肌肉质量、力量和线粒体功能的下降，

增加了短链脂肪酸的浓度，希罗塔乳杆菌减弱了与年龄相关的炎症和活性氧的增加，高剂量益生菌富集的属与健康的肌肉和生理状况呈正相关。这些结果表明希罗塔乳杆菌有可能通过肠道-肌肉轴来调节与年龄相关的肌肉减少症发生和发展的活性调节剂。

（安徽省肿瘤医院
杨守梅 编译）

高脂饮食如何干扰肠道菌群节律

【据《Cell Host & Microbe》2022年4月报道】题：高脂肪饮食会扰乱Reg3 γ 和肠道微生物节律，促进代谢功能障碍（美国芝加哥大学作者Katya F等）

昼夜节律是由核心生物钟驱动的，体内几乎所有细胞都参与其中，这些节律对主要代谢和免疫通路的调节至关重要。宿主和肠道菌群都存在生物钟，其中一种与宿主-微生物节律相关的特殊抗菌肽是再生胰岛衍生蛋

白3 γ （Reg3 γ ）。Reg3 γ 缺陷小鼠表现出结肠内黏膜相关微生物丰度的昼夜节律的破坏，但是Reg3 γ 的日常表达如何帮助维持正常的肠道微生物波动，以及对宿主代谢健康的影响仍未探索。来自芝加哥大学Katya F等单位的研究团队做了相关的研究。

该研究揭示了高脂肪饮食引起宿主Reg3 γ 表达失常，进而驱动关键肠道微生物的丰度和振荡节律的改变，导致代谢功能障碍。恢复肠

道菌群感知由特定宿主因子（如Reg3 γ ）介导的膳食信号的能力可以用于改善代谢功能障碍。在该研究中，研究者以饮食为主要线索，以Reg3 γ 作为次要线索，通过探索它们对肠道微生物种群的作用，揭示了它们是调节特定细菌节律性的重要组成部分，而这些微生物节律主要依赖于饮食-宿主-微生物的动态相互作用。

（复旦大学附属肿瘤医院
丁慧萍 编译）

鼠李糖乳杆菌提高免疫检查点抑制剂疗效

【据《Gut》2022年3月报道】题：鼠李糖乳杆菌GG诱导cGAS/STING依赖性I型干扰素并提高免疫检查点抑制剂疗效（加拿大麦吉尔大学作者Wei Si等）

共生益生菌与宿主黏膜系统相互作用，影响全身免疫。既往研究提示鼠李糖乳杆菌GG可增加树突状细胞、巨噬细胞和单核细胞的炎性细胞因子分泌水平。加拿大麦吉尔大学Wei Si等使用结肠癌和黑色素瘤的小鼠模型来评估口服鼠李糖乳杆菌是否能提高免疫检查点抑制剂疗效，并探讨其作用机制。研究发现口服活的鼠

李糖乳杆菌通过增加肿瘤浸润树突状细胞和T细胞，增强了PD-1单抗的抗肿瘤活性。鼠李糖乳杆菌触发树突状细胞产生I型干扰素，增强抗肿瘤CD8+T细胞的交叉启动。在机制上，鼠李糖乳杆菌通过cGAS/STING/TANK结合激酶/干扰素调节因子7轴诱导树突状细胞产生IFN- β 。这些发现明确了活鼠李糖乳杆菌介导抗肿瘤免疫的分子机制，鼠李糖乳杆菌或与免疫检查点抑制剂联用以增加抗肿瘤疗效。

（安徽省肿瘤医院
杨守梅 编译）

节食减肥易反弹，一种潜在益生菌或能预防

【据《Nature Communications》2022年4月报道】题：肠道微生物-胆汁酸有助于小鼠热量限制后体重反弹（中国上海交通大学生物医学工程学院作者Mengci Li等）

热量限制饮食是减肥的常用方法，但在恢复进食后很难维持。同时，与能量摄入相关的肠道微生物群因营养缺乏而发生显著变化。肠道菌群与宿主代谢之间的串扰在许多研究中都报道过，胆汁酸是宿主来源和微生物修饰的代谢物的高度丰富的库，是葡萄糖和脂质稳态的主要调节剂。上海交通大学生物医学工程学院Mengci Li等研究团队就热量限制饮食后体重反弹的机制开展了一项研究。

该研究在小鼠中模拟了禁食之后食物饮食恢复和热量限制的极端条件，然后转移到高脂饮食时期，并表明恢复高热量饮食会

导致体重增加和由于体重减轻而导致代谢改善的损失。肠道微生物在这个阶段发挥着重要作用。该研究发现，节食（热量限制）可引起肠道菌群重塑，导致狄氏副拟杆菌减少，使血液胆汁酸中的非12 α -羟基胆汁酸占比降低，进而影响机体代谢，促使节食结束后发生体重反弹。狄氏副拟杆菌或能作为潜在益生菌，以补充在减肥过程中失去的益生菌。

（复旦大学附属肿瘤医院
丁慧萍 编译）



肠道菌群可影响小鼠食物偏好

【据《Proc Natl Acad Sci USA》2022年4月报道】题：肠道微生物影响宿主的饮食行为（美国匹兹堡大学作者Trevelline BK等）

肠道菌群可在一定程度上影响宿主的大脑功能和行为，但菌群能否影响宿主的食物选择偏好，目前还缺乏实验证据。匹兹堡大学研究团队对这一问题进行了初步探索，对小鼠进行了一项研究，分别将食草、食肉和杂食的三种野生鼠类的粪便移植到无菌小鼠，它们表现出不同的饮食选择行为，发现移植食草动物粪便的小鼠偏好高蛋白质/碳水化合物比例（P:C）饮食，而移植杂食和食肉动物粪便的小鼠选择低

P:C饮食，同时研究还发现碳水化合物的主动摄取与小鼠肠道菌群色氨酸代谢相关基因和血清中可利用的色氨酸相关，移植食草动物粪便的小鼠有更大的结肠质量，肠道菌群可能通过影响必需氨基酸的可利用性，影响宿主的饮食选择行为。

研究结果表明，发现移植不同食性的鼠类的肠道菌群可影响小鼠对特定饮食的选择行为，这可能与菌群色氨酸代谢对5-羟色胺的调控作用有关。总之，这些结果证明了微生物群在宿主营养生理和觅食行为中的作用。

（复旦大学附属肿瘤医院
丁慧萍 编译）

肠道菌群可影响黑色素瘤患者 对 PD-1 单抗治疗的应答

【据《Nature Medicine》2022年1月报道】题：接受 PD-1 治疗的黑色素瘤患者的临床反应和免疫相关不良事件的肠道微生物群特征（匹兹堡大学医学系和UPMC 希尔曼肿瘤中心 作者 McCulloch JA 等）

大量证据表明，肠道微生物组已成为免疫检查点阻断的肿瘤外源性预测生物标志物。然而，由于不同研究之间的结果缺乏一致性，该领域研究受到了阻碍。此外，尚不清楚微生物组对于免疫检查点阻断治疗的初始反应或整个治疗过程中是

否重要。为了解决这个问题，来自匹兹堡大学医学系和UPMC 希尔曼肿瘤中心的 McCulloch JA 等研究者评估了一个新的黑色素瘤队列，以及4个已发布的数据集。

在94例接受PD-1单抗治疗的黑色素瘤患者中发现，治疗前的肠道菌群特征与临床应答相关。综合本研究中的队列及已发表研究中的4个队列进行荟萃分析，鉴定出以放线菌门及毛螺菌科/瘤胃球菌科富集为特征的菌群与较好的临床应答相关，而与系统性及肠道炎症相关的革兰阴性菌的富集与较差的

临床应答相关。另外，毛螺菌科及链球菌属的富集分别与较好及较差的预后相关，并与不同的免疫相关不良事件相关。尽管菌群特征与患者对PD-1单抗的应答的关联受到地理因素影响，基于多个队列的菌群数据训练的机器学习模型可预测不同队列的患者对PD-1单抗的应答。

该研究结果为肠道微生物组与肿瘤免疫治疗反应之间的复杂相互作用提供了新的线索，为未来的研究提供了路线图。

（复旦大学附属肿瘤医院
丁慧萍 编译）

肠道菌群组成与 SARS-CoV-2 疫苗的免疫原性和不良事件相关

【据《Gut》2022年2月报道】题：肠道菌群组成与 SARS-CoV-2 疫苗的免疫原性和不良事件相关（中国香港大学 作者 Chan FK 等）

肠道菌群可影响宿主的免疫反应，包括对疫苗的免疫应答，在调节宿主免疫反应中起着关键作用。Gut 近期发表了来自香港大学黄世万、香港中文大学陈家亮和黄秀娟与团队的研究成果。

该研究是一项前瞻性、观察性研究，以检测已接种灭活疫苗（科隆疫苗；科诺疫苗）或 mRNA 疫苗（BNT162b2；BioNTech；Comirnaty）的成年人的肠道微生物群组成与免疫反应和

不良事件的关系。研究者在2019冠状病毒病疫苗接种的138个COVID-19疫苗（37冠状病毒和101 BNT162b2疫苗）粪便样本中进行鸟枪宏基因组测序。通过 SARS-CoV-2 替代病毒中和试验和 spike 受体结合域 IgG ELISA 测定免疫标志物。

本文发现，与 BNT162b2 疫苗相比，CoronaVac 受试者的免疫应答显著降低（ $P < 0.05$ ）。青少年双歧杆菌在对冠状病毒疫苗具有高中和抗体的受试者中持续较高（ $P=0.023$ ），他们的基线肠道微生物群在与碳水化合物代谢相关的途径中富集（线性判别分析评分 > 2 ， $P < 0.05$ ）。BNT162b2 疫

苗接种者中的中和抗体与带有鞭毛和菌毛的细菌（包括粪玫瑰杆菌）的总丰度呈正相关（ $P=0.028$ ）。在接种两种疫苗后，不良事件较少的个体中，copri 普氏杆菌和两种巨单胞菌的数量增加，这表明这些细菌可能在宿主免疫反应中发挥抗炎作用（线性判别分析评分 > 3 ， $P < 0.05$ ）。

本文研究已经确定了特定的肠道微生物标志物与改善的免疫反应和减少不良事件后 COVID-19 疫苗。针对 2019 冠状病毒病的微生物群有可能补充 COVID-19 疫苗的效力。

（复旦大学附属肿瘤医院
吴焱 编译）

肠道菌群通过 PUFA 相关的神经炎症调节阿尔茨海默病病理及认知障碍

【据《Gut》2022年1月报道】题：肠道菌群通过 PUFA 相关的神经炎症调节阿尔茨海默病病理及认知障碍（美国亚特兰大埃默里大学作者 Keqiang Ye 等）

阿尔茨海默病（Alzheimer disease, AD）是一种最常见的神经退行性疾病，与认知障碍有关。肠道微生物群可以通过肠道-大脑轴调节宿主的大脑功能和行为，包括认知行为。无菌动物、抗生素、益生菌干预和饮食可引起肠道微生物群和肠道生理学的改变，以及宿主认知行为的改变，增加或减少 AD 的风险。肠道微生物群紊乱

引起的肠道通透性和血脑屏障的增加将增加神经退行性疾病的发病率。肠道微生物代谢产物及其对宿主神经化学变化的影响可能会增加或降低 AD 的风险。来自亚特兰大埃默里大学的 Keqiang Ye 等进行了相关研究。

本文发现，与无特定病原体的小鼠相比，无菌 3 × Tg 小鼠的大脑淀粉样 β 斑块和神经纤维缠结病理学显著减少。海马 RNA 序列显示，在缺乏肠道微生物群的情况下，3 × Tg 小鼠脑内的炎症途径和胰岛素/IGF-1 信号异常改变。多不饱和脂肪酸代谢产物经代

谢组学分析鉴定，其氧化酶选择性升高，与小胶质细胞激活和炎症相对应。与健康供体的微生物群移植相比，AD 患者的肠道微生物群加剧了 3 × Tg 小鼠的 AD 病理，与 C/EBP β / 天冬酰胺内肽酶途径激活和认知功能障碍有关。

这些发现支持行为缺陷、小胶质细胞激活和 AD 病理学需要复杂的肠道微生物组，肠道微生物组对 AD 小鼠模型的病理学有贡献，人类微生物组的失调可能是 AD 的风险因素。

（复旦大学附属肿瘤医院
吴焱 编译）

香烟烟雾通过调节肠道微生物群 和相关代谢物促进结直肠癌的发生

【据《Gut》2022年4月报道】题：香烟烟雾通过调节肠道微生物群和相关代谢物促进结直肠癌的发生（中国香港中文大学于君和中山大学附属第一医院 作者 Jun Yu）

结直肠癌是最常见的肿瘤之一全球肿瘤。虽然有很多策略对于早期结直肠癌筛查和预防，其负担预计将进一步增加。有证据支持饮食等生活方式的关联，吸烟、肥胖和运动与结直肠癌有关。吸烟会增加肺癌的风险，约 80% 的原发性肺癌可归因于吸烟。来自香港中文大学于君和中山大学附属第一医院魏泓与团队进行了相关研究。

作者团队将偶氮甲烷处理的 C57BL/6 小鼠每天暴露于香烟烟雾或清洁空气中 2 h，持续 28 周。在小鼠粪便上并行进行鸟枪宏基因组测序和液相色谱-质谱分析，以研究微生物群和代谢物的变化。无菌小鼠移植了暴露于烟雾的小鼠和无烟对照小鼠的粪便。发现与无烟对照组小鼠相比，暴露于香烟烟雾的小鼠肿瘤发生率和细胞增殖显著增加。在烟雾暴露的小鼠中观察到肠道微

生物失调，细菌种类的丰度存在显著差异，包括 *Eggerthella lenta* (*E.lenta*) 的富集及对侧乳杆菌和乳酸杆菌属的消耗。代谢组学分析显示，烟雾暴露小鼠结肠中的胆汁酸代谢物，尤其是牛磺脱氧胆酸增加。研究发现，在烟雾暴露的小鼠中，*E.lenta* 与牛磺脱氧胆酸的相关性最高。此外，烟雾暴露小鼠表现出致癌丝裂原激活蛋白激酶 1/2 (MAPK/ERK) 信号（牛磺脱氧胆酸的下游靶点）增强和肠道屏障功能受损。此外，用暴露于烟雾的小鼠（GF-AOMS）粪便移植的无菌小鼠增加了结肠细胞增殖。同样，GF-AOMS 显示，结肠上皮中的肠埃希菌和牛磺脱氧胆酸丰度增加，MAPK/ERK 通路激活，肠道屏障受损。

这一研究表明香烟烟雾引起的肠道菌群失调在大肠癌中起致病作用。烟雾诱导的肠道微生物群失调改变了肠道代谢物并损害了肠道屏障功能，这可能会激活结肠上皮中致癌的 MAPK/ERK 信号。

（复旦大学附属肿瘤医院
吴焱 编译）

“益生菌纳米盔甲”或可改善抗生素相关性腹泻

【据《Nature Communications》2022年4月报道】题：“益生菌纳米盔甲”或可改善抗生素相关性腹泻（中国四川大学 作者 Yaoyao Zhang 等）

肠道微生物群是一个庞大的微生物群落，在免疫调节和维持体内平衡方面发挥着重要作用。活菌作为肠道疾病的潜在治疗药物受到越来越多的关注，因为它们抑制病原体的定植，并积极调节肠道中细菌的组成。然而，这些治疗通常伴随着针对病原体的抗生素施用。在这些情况下，治疗性细菌的疗效因其对抗生素的敏感性而受损。来自四川大学 Yaoyao Zhang 等进行了相关研究。

作者证明了由单宁酸和铁离子组成的单细胞涂层，称为“纳

米盔甲”，可保护细菌免受抗生素的作用。纳米盔甲保护革兰阳性和革兰阴性细菌免受6种临床相关抗生素的侵害。纳米盔甲和抗生素分子之间的多重相互作用使抗生素能够有效地吸附到纳米盔甲上。纳米盔甲益生菌已显示出在左氧氟沙星治疗的大鼠胃肠道内定植的能力，这显著减少了左氧氟沙星治疗引起的抗生素相关性腹泻，并改善了其引起的一些炎症前症状。

该研究表明，这种纳米盔甲策略代表了一个强大的平台，可以增强接受抗生素治疗的患者胃肠道内治疗性细菌的效力，并避免胃肠道内抗生素的负面影响。

（复旦大学附属肿瘤医院
吴焱 编译）



异硫氰酸烯丙酯：一种肿瘤化学预防性植物化学物质

【据《Molecular Nutrition & Food Research》2010年1月报道】题：异硫氰酸烯丙酯：一种肿瘤化学预防性植物化学物质（美国纽约州布法罗市罗斯威尔帕克肿瘤研究所 作者 Zhang Y等）

异硫氰酸烯丙酯（allyl isothiocyanate, AITC）存在于许多常见十字花科蔬菜中，被人类广泛地食用。除了对多种病原体具有抗菌活

性外，它在培养的癌细胞和动物模型中也显示出抗癌活性，但其主要机制目前仍不明确。辣根素能否预防或者改善肿瘤带来的不良代谢影响及机制，来自美国纽约州布法罗市罗斯威尔帕克肿瘤研究所肿瘤预防和控制部的 Zhang Y等进行了相关研究。

在该研究中，提出并讨论了支持和反对AITC作为肿瘤化学预防剂的证据：它分为

五个部分，包括AITC的生物利用度和代谢配置、AITC的细胞摄取和组织分布、AITC的抗菌活性、AITC的抗癌活性，以及AITC的细胞保护活性和毒性的二分法。在动物研究中，高剂量的AITC也表现出较低的细胞毒性和遗传毒性，但是标准食用剂量的AITC不太可能出现这种不良反应。总的来说，AITC表现出肿瘤化学预防剂的许多理想

特性，需要进一步研究以阐明其作用机制并评估其在人类中的保护活性。

该研究表明，饮食中食用辣根素可能会对人类肿瘤预防有贡献，其中对膀胱癌的预防最有用，为了进一步证实该作用，仍需要更多基于临床研究的证据。

（东南大学医学院附属徐州医院/徐州市中心医院 雷雁 刘勇 编译）

辣根素抗膀胱癌分子机制研究

【据《Molecules》2020年1月报道】题：十字花科蔬菜异硫氰酸酯抗膀胱癌分子机制研究（日本长崎大学生物医学研究生院 作者 Mastuo T等）

膀胱癌是泌尿系肿瘤的代表，具有很高的复发和转移潜力。目前，以顺铂为基础的化疗和免疫检查点抑制剂被用于晚期/转移性膀胱癌患者的标准治疗。然而，这些治疗经常显示严重的不良事件，延长生存是不令人满意的。那么，辣根素是否能够改善膀胱癌的预后，来自长崎大学生物医学研究生院泌尿科的 Mastuo T等对此进行了相关研究。



来自长崎大学生物医学研究生院泌尿科团队发现，异硫氰酸烯丙酯（allyl isothiocyanate, AITC）是辣根素中的主要成分，是十字花科蔬菜的一种成分，具有良好的抗癌作用。由此展开研究发现，AITC在膀胱癌治疗中的潜在优势，因为口服AITC的主要排泄途径是通过尿液，表明与其他器官相比，尿液和膀胱组织的生物利用度相对较高。体外研究发现AITC可降低癌细胞的生长，并促进其凋亡。体内研究则发现MSP-1可能是AITC的一种有吸引力的载体，它可强烈抑制膀胱癌的发展和进展。同时，对于膀胱癌患者，AITC与顺铂联合治疗效果明显优于单一治疗，具有协同作用。

因此，作者认为，辣根素通过调节炎症、免疫和氧化应激，可能成为一种有价值的膀胱癌治疗策略。为了进一步证实该作用仍需要更多基于临床研究的证据。

（东南大学医学院附属徐州医院/徐州市中心医院 雷雁 刘勇 编译）

非糖基化辣根过氧化物酶变体用于酶前药肿瘤治疗的潜力

【据《Biomed Pharmacother》2021年10月报道】题：非糖基化辣根过氧化物酶变体用于酶前药肿瘤治疗的潜力（奥地利维也纳化学环境和生物科学工程研究所 作者 Humer D等）

抗癌仍然依赖于化疗和放疗，这是有效清除癌细胞和对健康组织产生严重副作用之间的权衡。与此同时，肿瘤靶向治疗是一种有前途的、完善的策略，

系统性干扰较少。辣根过氧化物酶（horseradish peroxidase, HRP）与吲哚-3-乙酸（indole-3-acetic acid, IAA）联合对癌细胞具有细胞毒性作用。来自奥地利维也纳化学环境和生物科学工程研究所的 Humer D进行了相关研究。

HRP属于植物源性酶由于其外源糖基化模式及由此产生的快速清除免疫

原性，在医学上是非常重要的。在这项研究中，作者使用随机突变在大肠杆菌中产生重组、非糖基化HRP变体，研究HRP生化特性和肿瘤治疗的适用性，并用人结肠HCT-116、人鼻咽癌HCT-116和小鼠结肠腺癌细胞MC38体外评估HRP-IAA酶前药系统的细胞毒性。在所有三种癌细胞系中均显示出广泛的细胞毒性：经HRP-IAA处理的HCT-

116和MC38细胞在培养24h后的细胞存活率低于1%，FaDu细胞的存活率低于1%。然而，在小鼠的MC38肿瘤模型上体内应用HRP-IAA后，未观察到细胞毒性效应。因此，我们期望通过结合特定抗体或抗体片段降低HRP清除率，从而提高治疗效果。

（东南大学医学院附属徐州医院/徐州市中心医院 于洋 刘勇 编译）

酶前药疗法：辣根素过氧化物酶功能化金纳米复合物治疗乳腺癌

【据《Int J Nanomedicine》2022年1月报道】题：基于酶前药疗法的辣根过氧化物酶功能化金纳米复合物治疗乳腺癌（西班牙巴伦西亚大学政治与技术研究大学 作者 Vivo-Llora G等）

在女性肿瘤中，乳腺癌的发生率和死亡率最高。某些乳腺癌的患者，如三阴性乳腺癌，缺乏有效的治疗。由于预后不良和死亡率高，这是一个重要的临床问题。作

为一种克服传统治疗局限性的方法，在此提出一种基于酶功能化金纳米颗粒的新型纳米装置的设计和评估，以有效地在乳腺癌细胞中进行酶前药治疗。来自西班牙巴伦西亚大学政治与技术研究大学的 Vivo-Llora G进行了相关研究。

研究者发现将辣根过氧化物酶（horseradish peroxidase, HRP）-氧化前药吲哚-3-乙酸（indole-3-acetic acid, IAA）释放的有毒氧化物整合到金纳米复合物（HRP-AuNCs）上，获得了一个有效的EPT纳米平台。这种纳米器件具有生物相容性，可以被乳腺癌细胞株有效地内化。值得注意的是，与HRP-AuNCs和IAA（HRP-AuNCs/IAA）联合治疗可将乳腺癌细胞的存活率降低到5%以下。

有趣的是，与HRP-AuNCs/IAA联合处理的3D肿瘤模型（多细胞肿瘤球状培养物）

显示出74%的细胞活力降低，而游离配方成分（HRP和IAA）则没有效果。

研究结果表明，所设计的HRP-AuNCs纳米制剂具有显著的治疗效果。这些发现可能有助于绕过当前肿瘤酶疗法的临床局限性，并推动EPT纳米制剂在乳腺癌中的应用。

（东南大学医学院附属徐州医院/徐州市中心医院 李义 刘勇 编译）

辣根素诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞 DNA 损伤并破坏 DNA 修复

【据《Oncology Reports》2020年6月报道】题：异硫氰酸烯丙酯诱导人乳腺癌MCF-7细胞DNA损伤并破坏DNA修复（中国台湾崇仁护理专科学校 作者 Chiang JH等）

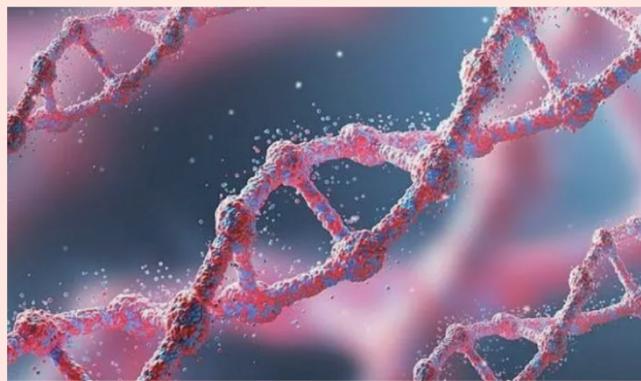
异硫氰酸烯丙酯（allyl isothiocyanate, AITC）是在一些芸薹属蔬菜中发现的天然异硫氰酸盐的一种成分，此前已被证明具有抗癌活性。然而，并没有研究报道AITC诱导人类乳腺癌MCF-7细胞中的DNA损伤并改变DNA损伤修复蛋白。2020年6月Chiang JH等人对其进行相关报道。

在这项研究中，作者在体外研究了AITC对人乳腺癌MCF-7细胞DNA损伤和修复反应的影响。结果表明AITC在

剂量依赖性和诱导的MCF7细胞凋亡（DNA凝聚和断裂）和DNA损伤中，能够降低细胞活力。AITC在处理24h和

48h时增加了p-ATMSer1981、p-ATR Ser428、p53、pp53Ser15、p-H2A.XSer139、BRCA1和PARP的浓度为10~30 μm。然而，在MCF-7细胞中，AITC在处理24 h和48 h时降低了DNA-PK，并在48 h时AITC改变了DNA修复相关蛋白的表达。因此，AITC可通过诱导MCF-7细胞中的DNA损伤和凝聚及改变DNA损伤和修复相关蛋白，诱导细胞毒性效应。

（东南大学医学院附属徐州医院/徐州市中心医院 雷雁 刘勇 编译）



辣根素增强 PARP 抑制剂对高级别浆液性卵巢癌细胞的细胞毒性作用

【据《Front Oncol》2022年1月报道】题：辣根素能够增强 PARP 抑制剂对高级别浆液性卵巢癌细胞的细胞毒性作用（大连市肿瘤分子靶向治疗重点实验室 作者 Yaxun Jia）

尽管 PARP 抑制剂 (PARPi) 在治疗存在同源重组缺陷的高级别浆液性卵巢癌 (HGSOC) 方面显示出了可喜的结果，但 PARPi 的耐药经常发生，甚至最初的反应者最终也可能产生耐药性。因此，迫切需要开发新的有效组合治疗 HGSOC 的策略。2022年1月大连市肿瘤分子靶向治疗重点实验室 Yaxun Jia 等证明了辣根素增强 PARP 抑制剂 BMN 673 在 HGSOC 细胞中的细胞毒性作用。

辣根素是十字花科蔬菜中发现的一种天然产物，能够诱导 ROS 的产生，并对癌细胞产生特异性的细胞毒性作用。关于辣根素抗癌活性的研究已有报道，目前已鉴定出几十个辣根素的肿瘤相关生物学靶点。值得注意的是，辣根素已被证

明可以抑制药物转运蛋白如 p-糖蛋白 1、多药耐药蛋白 1 和乳腺癌相关蛋白，从而提高药物的生物利用度。

事实上，众多临床研究已经报道了辣根素和常规化疗药物如多西他赛、阿霉素和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的改善结果和药

物组合之间的联系。PARP 抑制剂包括 Olaparib、Rucaparib 和 BMN 673 是药物外排泵蛋白的底物，使得药物转运体的过度活化可能是 PARP 抑制剂耐药的机制。因此，辣根素介导的药物外排泵抑制可能阻止 PARP 抑制剂泵出细胞，从而提高局部药物浓度。这种情况可能至少在一定程度上解释了目前研究中看到的 PARPi 和辣根素的协同效应。未来的研究还将使用体内模型评估联合用药的治疗耐受性。

辣根素作为 ROS 诱导剂显著增强了 BMN 673 的细胞毒性。在机制上，辣根素和 BMN 673 联合使用可导致 ROS 的过度产生和积累，增强 DNA 损伤，G2/M 阻滞和细

胞凋亡，所有这些都可在 ROS 清除剂 n-acetyl-L-半胱氨酸显著逆转。研究中还发现，虽然辣根素不能进一步增强 BMN 673 在 HGSOC 细胞中捕获 PARP1 的能力，但辣根素/BMN 673 联合治疗的效果至少部分依赖于 PARP1 的存在。重要的是，辣根素/BMN 673 联合有效地抑制了 HGSOC 肿瘤球体和 HGSOC 和宫颈癌患者来源的类器官模型的生长。该研究认为此研究结果为进一步研究 PARPi 联合方案通过 ROS 介导机制在 HGSOC 和宫颈癌中的应用提供了基础。

（东南大学医学院附属徐州医院/徐州市中心医院 晋鑫 刘勇 编译）



辣根素

异硫氰酸盐作为治疗肠出血性大肠杆菌的有效药物作用模式的观察

【据《Scientific Reports》2016年2月报道】题：异硫氰酸盐作为治疗肠出血性大肠杆菌的有效药物作用模式的观察（格但斯克大学分子生物学系 作者 Nowicki D 等）

引起菌株致病的肠出血性大肠杆菌可产生志贺毒

素，它与宿主基因组中存在的噬菌体的诱导、噬菌体 DNA 的复制和 *stx* 基因家族的表达密切相关。抗生素治疗肠出血性大肠杆菌感染可能导致噬菌体诱导裂解，从而增加严重并发症的风险，与此同时，多重耐药菌广泛传

播，进一步增加了临床对新型抗菌药物的需求。

格但斯克大学分子生物学系的 Nowicki D 团队报道了异硫氰酸盐、植物次生代谢产物如（萝卜硫素、异硫氰酸烯丙酯、异硫氰酸苄酯、异硫氰酸苯酯和异硫氰酸异丙

酯等）可抑制细菌生长和含有 *stx* 基因的噬菌体的裂解发育。异硫氰酸酯类抗菌药物的作用机制涉及细菌应激诱导的全球调控系统的严格响应。鸟苷五磷酸/四磷酸影响细胞核酸合成等主要生理过程，从而导致对前噬菌

体诱导和毒素合成的有效抑制，以这种方式消除了人类和猴细胞的肠出血性大肠杆菌毒力。因此，异硫氰酸盐可被视为肠出血性大肠杆菌感染的潜在治疗药物。

（东南大学医学院附属徐州医院/徐州市中心医院 刘勇 编译）

模拟禁食饮食改善肝癌靶向治疗疗效

【据《Science Advances》2022年2月报道】题：模拟禁食通过 p53 依赖的代谢协同作用改善肝癌的治疗反应（奥地利格拉茨大学 作者 Prokesch A 等）

肿瘤患者常误认为营养越好，肿瘤长得越快，因此要吃少和吃素一点，希望通过“饥饿疗法”饿死“癌细胞”。其实这样会使占据全身更大体积的正常组织得不到足够的能量而导致免疫力下降。

模拟禁食饮食，以低水平碳水化合物和蛋白质、相对较高脂肪为特征，从而限制热量

为标准饮食的 50% 及以下。有研究证实，模拟禁食饮食能够减少和延迟肿瘤的发生、调节肠道菌群，可能与抗肿瘤治疗实现协同作用。肝癌是我国第 2 位肿瘤致死病因，肝细胞癌占原发性肝癌的 75% ~ 85%。索拉非尼是不可切除肝细胞癌治疗的一种常用药，但是耐药性的问题难以克服，来自奥地利格拉茨大学的 Prokesch A 等对模拟禁食饮食在肝癌治疗中的应用机制进行了研究。

研究者选用了一种对索拉非尼具有很强耐药性的肝癌细

胞—人肝癌细胞系 HepG2，建立小鼠模型，分组喂养发现，在用模拟禁食饮食喂养小鼠时，采用 5+2 断食方案（每周断食 2 d）喂养的小鼠，而不是隔日断食，体重可长期保持稳定状态；索拉非尼或模拟禁食饮食的单一治疗仅显示出肿瘤减小的趋势，肿瘤大小未发生明显改变，而索拉非尼 + 模拟禁食饮食组小鼠的肿瘤生长被显著抑制，疗效叠加。这表明，模拟禁食饮食或能以协同效应减轻索拉非尼的耐药性。

肿瘤细胞本身依赖于糖酵解途径增殖，而索拉非尼是线粒体呼吸的非典型抑制剂，会导致癌细胞氧化磷酸化过程受损，使癌细胞转为无氧呼吸，通过增强糖酵解来提供能量。研究者发现，索拉非尼治疗后的癌细胞会更加依赖于葡萄糖供能。而凭着模拟禁食饮食足以将体内血糖降至一定水平，因此可以降低癌细胞在使用索拉非尼后的存活率。研究者发现，p53 能够通过调节葡萄糖转运蛋白和促凋亡蛋白的表达，其在模拟禁食饮食 + 索拉非尼

的协同治疗中起关键作用。

该研究表明，索拉非尼 + 模拟禁食饮食的联合治疗，相当于对癌细胞代谢造成“双重打击”。索拉非尼堵住癌细胞有氧呼吸的路，模拟禁食饮食夺走癌细胞糖酵解的底物，让癌细胞为获取能量时无路可走。索拉非尼 + 模拟禁食饮食联合治疗模式为晚期肝细胞癌患者提供了一种新的治疗策略，同时患者的 p53 表达情况是个不可忽视的指标。

（福建省肿瘤医院 郑静娴 编译）

纳米递送天然辣根素作为肿瘤治疗的选择

【据《Free Radical Biology and Medicin》2021年10月报道】题：纳米递送天然辣根素作为肿瘤治疗的选择（英国东安格利亚大学诺威奇医学院 作者 Qi Wang 等）

辣根素 (isothiocyanates, ITCs) 是十字花科蔬菜中丰富的植物化学物质，一般结构为 R-NCS。它们是生物活性的有机硫化物，由肌苷酶水解葡

糖酸酯而得。已从不同的植物来源中分离出大量的辣根素，包括西兰花、球芽甘蓝、卷心菜、花椰菜、甘蓝、芥末、山葵和水芹。一些 ITCs 已被证明具有重要的药理特性，包括抗氧化、抗炎、抗癌和抗微生物活性。由于 ITC 对许多类型的肿瘤具有化学预防作用，ITC 已被视为一种有前途的抗癌治疗剂，并且对人体没有致命的毒性问

题。然而，它们的临床应用一直受到一些因素的阻碍，包括它们的低水溶性、低生物利用度、不稳定性，以及它们的激素效应。此外，为促进健康而食用的 ITC 的典型膳食摄入量可能远远低于其预防和（或）治疗肿瘤所需的生物活性（或细胞毒性）剂量。

ITCs 的潜在生物活性在于某些 ITCs 可以调节 I 期生物转

化的活性酶；诱导 II 期解毒酶；ITCs 也被发现通过调节细胞周期调节因子，抑制细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖激酶的表达。现在有足够的动物模型证据证明其预防和治疗肿瘤的作用机制：ITCs 可通过激活外在途径和内在途径诱导一些癌细胞株的凋亡和自噬；同时具有抑制癌细胞迁移和侵袭的作用。

东安格利亚大学诺威奇医

学院的研究团队认为，未来的纳米技术是提高 ITCs 的功效率和减少激素效应的最佳选择之一。ITCs 的纳米配方可以提高 ITCs 在血浆中的稳定性，并强调其化学预防作用。纳米给药策略目前正在研发中，以提高 ITCs 的溶解度、生物利用度和抗癌功效。

（东南大学医学院附属徐州医院/徐州市中心医院 刘勇 编译）

乳酸在肿瘤微环境中加速免疫治疗失败

【据《Cancer Cell》2022年2月报道】题：乳酸在高糖酵解肿瘤微环境中促进调节性T细胞中PD-1的表达（日本名古屋大学作者Kumagai S等）

“酸性体质是百病之源”是生活中广为流传的说法，该学说认为，无论是肿瘤还是常见的高血压、糖尿病、痛风等都是由于吃多了“酸性的物质”导致体质酸化引起的。

其实人体有很强大的酸碱调节体系，能将血液的pH维持在7.35~7.45间。但是当出现疾病时，调节体系对此无能为力时，就会出现酸中毒或碱中毒，比如糖尿病患者血糖控制不佳，继发糖尿病酮症酸中毒，严重腹泻导致酸中毒等。因此疾病是“因”，酸中毒是“果”。肿瘤患者也是“酸性体质”的因，肿瘤局部微环境是酸性的，会让免疫治疗疗效大打

折扣，日本名古屋大学 Kumagai S 团队对此进行了研究报道。

研究者首先检测影响 Treg(调节性T细胞)表达 PD-1(促耗竭分子)的因素。Treg 细胞高表达 PD-1 的肿瘤组织表现出高糖酵解和 MYC(癌基因)通路激活的转录表达谱，而 CD8+T 细胞的比例降低。他们发现 Treg 中 PD-1 的表达量随着乳酸浓度的增加而增高，而 CD8+T 中 PD-1 的表达量与乳酸浓度呈现出相反的关系。

MYC 通路激活的细胞株在体内和体外都能够产生更多的乳酸，有更大的肿瘤负荷。乳酸增加了 Treg 的 PD-1 的表达量，PD-1 抑制剂能够激活 Treg 细胞，从而导致了 PD-1 抑制剂的失效。

有研究表明，肝转移瘤中糖酵解水平很高，Treg 细胞 PD-1 表达量上调。研究者也证实了肝内种植能产生更高的乳酸，这和临

床上观察到肝转移瘤的患者免疫疗效较差相吻合。因为肝转移瘤和 MYC 过表达模型呈现相似的特点。因此，研究者将抑制乳酸和抑制 MCT1(乳酸出入的通道)模型运用到了实验中。实验结果很一致，即抑制乳酸或者 MCT1 均可增强 PD-1 抑制剂在肝转移瘤及 MYC 过表达模型抗肿瘤作用。

研究者发现，在低葡萄糖的高糖酵解代谢肿瘤内，包括高 MYC 表达的肿瘤及肝转移瘤，Treg 细胞会主动摄取乳酸，引起 PD-1 表达水平增加。在这种情况下，PD-1 抑制剂治疗会激活 PD-1+Treg，导致 PD-1+CD8+T 细胞进一步被抑制，最终导致了治疗的失败。因此，在临床上，乳酸是决定 Treg 功能的一个十分有效的检查点。

(福建省肿瘤医院 郑静娴 编译)

短肠综合征患者在多学科营养诊疗下可获得显著益处

【据《The American Surgeon》2022年1月报道】题：严重短肠综合征：多学科营养诊疗和外科手术是影响营养独立性的预后因素（美国佛罗里达州莱德创伤中心 作者Yeh DD等）

短肠综合征(short bowel syndrome, SBS)是一种与严重的发病率和死亡率相关的衰减性疾病。历史上，SBS患者需要额外的肠外营养，并承受终生的营养风险。来自美国佛罗里达州莱德创伤中心的Daniel D. Yeh等进行了相关研究。

本研究的目的是回顾分析多学科营养诊疗在SBS患者中的疗效，特别是营养独立性的结果。本文回顾性分析了接受手术及营养诊疗的SBS患者，排除随访不足1年的患者。按4个节点收集病例资料和营养参数：初始阶段、1年、2年和5年。通过手术记录确定短肠综合征的解剖亚型：空肠末端造口术、空肠结肠吻合术、空肠回肠吻合术、回肠结肠吻合术(回盲瓣完整)。根据肠

内营养需求量确定肠道功能衰竭或不全的程度。观察的临床结果包括死亡率、瘘管闭合率和营养独立性。结果发现本研究队列包括89例患者，其中50例患者的小肠长度≤100 cm。平均年龄(57±17)岁，55例(62%)为女性，中位小肠长度为77(60~120) cm。47例(53%)患者并发短肠综合征。总死亡率为13%，其中67例(75%)患者不需要肠外营养。共有58例(65%)患者接受了手术干预，47例患者中有37例(79%)实现了瘘管闭合。

短肠综合征患者在多学科营养诊疗下可获得显著益处。通过手术干预，大多数既往需要终生肠外营养的患者有机会在5年内脱离肠外营养。

(福建省肿瘤医院 张明基 编译)



心脏手术营养优化可显著加快患者康复，降低发病率和死亡率

【据《Acta Chirurgica Belgica》2021年12月报道】题：心血管外科手术中的围术期营养：当前的陷阱和未来的发展方向（哥伦比亚教皇玻利瓦尔大学作者Vinck EE等）

尽管心脏手术有了显著的发展，围术期营养仍然值得关注。心脏手术营养优化分为术前、术中和术后三个部分。临床干预如果处理得当，可显著加快患者康

复、降低发病率和死亡率。来自哥伦比亚教皇玻利瓦尔大学心血管外科，心血管疾病诊所的Eric E. Vinck等进行了相关研究。

术前禁食，术后延迟营养疗法会进一步恶化营养状况。营养治疗可减少术后并发症，加快伤口愈合和改善胃肠道和心血管功能。心脏病患者建议在术前和术后检测白蛋白水平，能量摄入20~25 kcal/(kg·d)，蛋白质摄

入量1.2~1.5 g/(kg·d)。

目前仍然缺乏心脏手术的围术期营养方案和指南。很大一部分心脏手术患者存在营养不良风险和不同程度的营养不良。重视和改善术前营养、识别导致营养状况恶化的术中因素和术后早期开始营养仍然是改善心脏手术患者预后的基石。

(福建省肿瘤医院 张明基 编译)

营养摄入对解决整形外科手术应激反应和减轻肌肉质量损失至关重要

【据《Nutrients》2021年5月报道】题：整形外科手术中术前和术后营养在保存患者肌肉质量、力量和功能的作用（美国阿肯色大学作者Hirsch KR等）

营养状况能够显著影响手术预后，并且是术后康复计划的重要组成部分。足够的营养摄入对解决手术应激反应和减轻肌肉质量损失至关重要。特别是老年患者，蛋白质摄入不足可导致显著的肌肉萎缩，丧失独立性及增加死亡风险。当前对于手术患者的营养建议主要集中于营养不良的筛查和预防，术前禁食方案，

以及术后胰岛素抵抗，而关于宏量营养素的组成和围术期营养治疗时机还不太确定。本研究的目的是为了强调在大手术前后实施口服营养策略，以最大限度地减少肌肉萎缩和由此造成的功能丧失。本文讨论了碳水化合物，特别是蛋白质/必需氨基酸在对抗手术压力级联反应和营养治疗中的作用。本文也讨论了营养治疗的时机，特别是术前和术后期间，最大限度提高口服营养摄入。来自美国阿肯色大学老年医学系，衰老与长寿转化研究中心的Hirsch KR等进行了相关研究。

术前营养从术前7-10 d开始。对于手术患者术前6-12 h，建议摄入约30 g蛋白质，术前2-4 h，主要以碳水化合物为主(图1)。

康复期蛋白质摄入至少1.6 g/(kg·d)，最高可达一般建议2.0~3.0 g/(kg·d)。与术前相似，每次摄入20~40 g蛋白质(图2)。除了蛋白质，β-羟甲基-β-丁酸甲酯(β-hydroxy β-methylbutyric acid, HMB)、omega-3脂肪酸、益生菌补充剂已被证明在肌肉强度和功能方面有效。

(福建省肿瘤医院 张明基 编译)



图1 手术前营养提供时机
改自史密斯-瑞安等人(2020年)



图2 术后营养提供时机
部分改编自史密斯-瑞安等人(2020年)

欢迎加入

《医学参考报营养学专刊》读者会员

《医学参考报营养学专刊》读者会员申请表

本申请表复印有效

姓名		性别	
职称		学历	
工作单位			
科室		职务	
联系电话		手机	
电子邮箱			
通讯地址			
邮政编码			

《医学参考报营养学专刊》读者会员(以下简称会员),可优先申请成为本专刊特约通讯员,优先刊登所投稿件,优先参加本专刊举办的学术活动;同时也有责任和义务定期参加专刊优秀新闻报道的评审、评选工作。申请成为会员的单位和个人可优惠订阅营养学专刊报纸。

要申请成为读者会员的单位和个人,可填写以上会员申请表,或向编辑部领取表格。如需订阅报纸,也可直接与编辑部联系。

联系人:李曦诚

联系电话:15625096069 13902401424

Email: samson126@163.com

个人会员请转账至:6222023602073801557

(中国工商银行广州执信南路支行)

单位会员请转账至:3602067909200011211

(中国工商银行广州执信南路支行)