

苹果、紫洋葱抗癌离不开肠道菌群

● 本报记者 赵广立

近日,山东大学齐鲁医院教授李石洋与山东大学基础医学院教授袁得天团队合作开展的研究,首次证实苹果皮、紫洋葱等常见食材中的槲皮素并不能直接抗癌,而需经肠道菌群代谢转化为 3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)后,才能化身激活免疫细胞(主要是 CD8⁺T 细胞)的“兴奋剂”。

研究人员对记者表示,这项在线发表于《细胞-代谢》的研究,不仅为传统“饮食抗癌”找到了关键科学依据,也为临床治疗开辟了“饮食-菌群-免疫”协同抗癌的新路径。

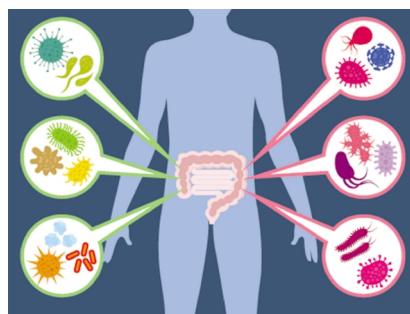
槲皮素“抗癌”离不开肠道菌群

作为一种广泛存在于水果和蔬菜中的黄酮醇,槲皮素已被证实可通过抑制肿瘤转移、血管生成及细胞增殖,在癌症预防和治疗中发挥作用。但人们对它在体内的确切作用机制,尤其是与肿瘤微环境(TME)的相互作用并不了解。新研究正是围绕槲皮素对肿瘤微环境内免疫组分的作用机制展开的。

“研究发现,槲皮素的微生物代谢产物 DOPAC 才是发挥抗癌作用的真正‘功臣’。”李石洋向记者介绍说,当人们食用含槲皮素的食物后,肠道菌群会把槲皮素分解,代谢产物中的 DOPAC 经由血液循环系统进入肿瘤微环境,继而准确找到 CD8⁺T 细胞并激活后者。

“被 DOPAC 激活的 CD8⁺T 细胞,不仅增殖速度变快,还会分泌更多干扰素、穿孔素和颗粒酶等‘抗癌武器’,精准消灭癌细胞。”李石洋说。

为验证该结论,研究团队进一步开展了反证实验。他们先给实验小鼠喂抗



图片来源:视觉中国

生素,在清除肠道中的细菌后再喂槲皮素,结果发现槲皮素的抗癌作用消失了。论文指出,这说明没有肠道菌群帮忙“加工”,槲皮素就是“普通食材”,无法发挥抗癌作用。

DOPAC 扮演的角色

在免疫细胞中,CD8⁺T 细胞被认为是抗肿瘤反应的“主力”。但在一般情况下,肿瘤微环境“营养有限”,癌细胞在资源上与 CD8⁺T 细胞存在竞争,进而给其带来代谢挑战,削弱抗癌能力。

正因如此,人们更加好奇:DOPAC 到底扮演了什么样的角色?

李石洋介绍说,肿瘤微环境是一个高度复杂的生态系统,内有巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、T 细胞、B 细胞等多种免疫细胞,以及内皮细胞、基质细胞等非免疫细胞。肿瘤细胞和这些非肿瘤细胞亚群之间的相互作用,决定了肿瘤的兴衰。

研究团队通过实验发现,在肿瘤微环境中,CD8⁺T 细胞的 NRF2 蛋白是调节细胞杀伤肿瘤能力的“开关”,但该蛋白会被另外一种名为 KEAP1 的蛋白束缚,从而一直处于“蛰伏”状态。当 DOPAC 出现后,KEAP1 蛋白很容易与其直接结合,失去对 NRF2 蛋白的“控

制”。当细胞内的 NRF2 蛋白“重获自由”后,会促进新角色——Bnip3 的转录;而后者的一个重要能力就是驱动受损的线粒体自噬。

线粒体自噬是细胞“更新换代”的重要策略。CD8⁺T 细胞的线粒体功能受损,抗肿瘤能力就会显著下降。而 Bnip3 介导的受损线粒体自噬后,细胞会长出健康的新线粒体。新线粒体的诞生意味着 CD8⁺T 细胞“焕发青春”,这使其在与癌细胞的抗衡中拥有更多能量,最终提升抗肿瘤作用。

“实验显示,经过 DOPAC 处理的 CD8⁺T 细胞线粒体活性提升了 40%,增殖速度是原来的 2 倍,杀灭癌细胞的效率也提高了 35%。”李石洋告诉记者,这项研究揭示了肠道菌群来源的 DOPAC 有望成为癌症治疗的潜在候选分子,同时也可能作为免疫检查点(ICB)治疗的增效剂。

多角度验证,结论仍成立

李石洋表示,为进一步证实上述结论,研究团队开展了多组验证实验。

研究人员首先用动物模型进行正向验证,结果发现,给黑色素瘤小鼠喂食槲皮素(经肠道菌转化 DOPAC)或直接注射 DOPAC 后,实验小鼠的肿瘤体积均缩小约 60%,肿瘤内 CD8⁺T 细胞的浸润量(进入肿瘤内部的数量或密度)增加了 2 倍;而对于肠道菌被清除掉的小鼠,即使喂再多槲皮素,其肿瘤症状依然如故。

接着,研究团队进一步对作用机制进行验证。他们利用基因编辑技术对 CD8⁺T 细胞的 NRF2 基因进行敲除,再重复前述实验,发现实验小鼠即便进补了 DOPAC,也无力抗癌。这也印证了 NRF2 在 CD8⁺T 细胞启动反应中掌握

着“核心开关”。

他们还在黑色素瘤小鼠实验中发现,当注射 DOPAC 与抗 PD-1 抗体联合使用时,小鼠的肿瘤缩小速度较单独用药起效更快、效果更好。论文指出,未来通过“补充 DOPAC+免疫治疗”的组合,有望让更多患者受益。

此外,研究团队还进一步探索了该机制对多种肿瘤的治疗潜力。实验发现,DOPAC 的介入,同样能对结直肠癌和肝癌小鼠模型产生肿瘤抑制效果。这说明 DOPAC 对于肿瘤有潜在的临床治疗作用。

给“饮食抗癌”的科学建议

基于以上结论,研究团队针对传统的“饮食抗癌”给出了多条健康“小提示”。

首先在饮食上需注重槲皮素的摄入。李石洋提醒,槲皮素无需食用过量,每日 1 个苹果、半颗紫洋葱就能满足日常所需;另外,也不宜大量服用“槲皮素补剂”代替天然食物。

其次要注重守护肠道菌群的健康。非必要不使用抗生素,因为后者会破坏产生 DOPAC 的肠道菌群。

对于正在与癌症斗争的病患,研究团队建议接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者在医生指导下调整饮食结构,适当增加含槲皮素的食物摄入。

“这项研究揭示了肠道菌群作为‘隐形免疫调节器’的深层价值。”李石洋表示,未来团队将进一步探索具体参与槲皮素转化的菌群种类,为精准调控肠道微生态、优化肿瘤辅助治疗提供更准确的靶点。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.09.010>

原创双免疫疗法助力结肠癌精准治疗

本报讯 中山大学肿瘤防治中心教授徐瑞华团队领衔的一项 1b 期临床研究,近日以封面文章形式发表于《癌细胞》。

该研究采用前瞻性随机对照设计,系统评估了我国自主研发的信达生物伊匹木单抗 N01 联合信迪利单抗,对比 PD-1 单药方案在局部进展

期微卫星高度不稳定 / 错配修复缺陷(MSI-H/dMMR)结肠癌新辅助治疗中的疗效与安全性。

结直肠癌是全球第三大常见恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第二大原因。

传统治疗手段如手术和化疗,对高危患者的疗效有限。约 15% 的结直肠癌

患者因高突变负荷产生大量新抗原,对免疫治疗更为敏感。

“我们的研究首次以高水平的循证医学证据证实,我国双免疫联合方案可使病理完全缓解率(pCR)显著提高至 78.4%,且在中位随访 21.4 个月内无患者复发,安全性良好。这一成果为优化这类患者的新辅助治疗

模式提供了关键依据。”论文通讯作者徐瑞华对记者表示,该研究中的伊匹木单抗 N01 与信迪利单抗均为我国自主研发的原研药物,试验结果具有重要创新价值。(朱汉斌 赵现廷)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.09.004>