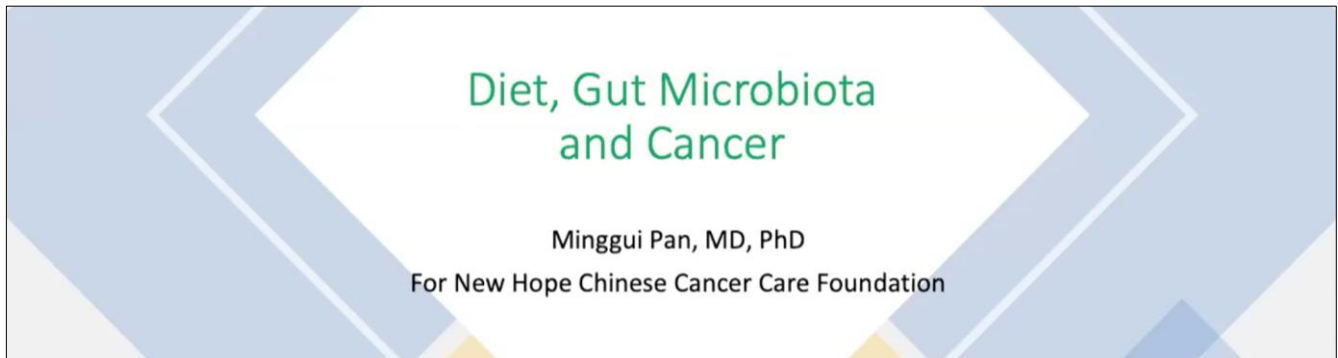


新希望華人癌症關懷基金會系列講座

微生物群與癌症

潘明桂醫生

2021.05.29



謝謝 Tina! 謝謝大家在周末抽出時間來參加我們的講座。從今年開始，我們安排每個月一次的知識普及講座，希望大家聽了這些講座都有收穫。

今天我想跟大家談一談食物、腸道細菌和癌症的關係。去年夏天我作了一個講座，有些相似的內容，今年可能還會再重複。

講食物不容易講到點子上，怎麼把這個講座講得比較有意思？我想不如針對病人經常提到的問題，在回答這些問題的同時，來解釋腸道微生物和癌症的關係。

Diet and cancer: some popular questions

- Is cancer acidic? Should I drink alkali water?
- Cancer loves sugar, should I avoid sugar?
- Starve the cancer cells to death, does fasting make sense for cancer treatment?
- Intermittent fasting? What is the point?
- Continuous feeding versus restrictive feeding
- Diet composition
- Bugs in the gut, why does it matter
- Circadian rhythm in relation to cancer

這些是經常提到的問題，我在看病的過程中，病人和家屬也會提到：

- 癌症是不是酸性的？我能不能多喝一些鹼性的水？
- 癌症很喜歡糖，那麼我是不是應該避免吃帶糖的東西？
- 我們把癌細胞給餓死，通過飢餓的方式（fasting）餓死癌細胞，對癌症治療有沒有效果？
- 現在很時髦的一個問題：時不時少吃一頓（intermittent fasting）會有什麼樣的幫助？
- 飲食：沒有間斷的飲食和有節制的飲食有什麼樣的不同？
- 食物的種類和健康，跟癌症有什麼樣的關係？
- 腸道裡的菌群、細菌，跟癌症有什麼關係？
- 我們人身體的生物鐘（circadian rhythm），跟癌症有什麼關係？

癌症是不是酸性的？或者說癌細胞是不是酸性的？

Is cancer acidic? Should I drink alkali water?

- Tumor microenvironment (TME)
 - Lactate
 - Hypoxia
 - Infiltrating immune cells

How tumors behave on acid
Acidic environment triggers genes that help cancer cells metastasize.
Anne Trafton | MIT News Office
March 20, 2019

A fluorescence microscopy image showing a cross-section of tumor tissue. The image displays various cell types and structures, with a prominent red signal indicating an acidic environment within the tumor cells. The overall appearance is a complex network of cells with varying colors (blue, green, red) representing different components of the tumor microenvironment.

實際上，癌症當中除了癌細胞，它還有很多別的細胞，比如免疫細胞、纖維細胞。

癌症的微環境是偏酸性的，為什麼會偏酸性呢？因為癌症用很多糖，但它不是用正常的糖的代謝途徑，它經常用無氧代謝。右邊這個圖是我從 Science 雜誌拷貝下來的，兩年前 MIT 有一個研究，發現癌症的微環境的酸性，可以引起一些基因的表達，然後那些基因會幫助癌症細胞轉移。所以微環境確實是可以是酸性的，而且可能確實是不好的。

另外一個可能的原因，癌症長到一定程度的時候，它的中間經常會缺氧，缺氧的情況下就會讓癌細胞和別的細胞產生更多酸性物質，讓微環境變成更酸性。這些細胞也包括一些免疫細胞，如果非常活躍（active），它也需要非常高的代謝，在癌症的微環境裡面產生更多的酸性物質。

Warburg Effect

Cancer loves sugar, should I avoid sugar?

- Warburg effect:
 - Cancer cells use alternative metabolic pathways—
 - non-oxidative breakdown of glucose (glucose fermentation)—glycolysis.
 - Lactic acid fermentation: glucose, sucrose, lactose, etc are converted into cellular energy and lactate—anaerobic fermentation.
 - Cancer cells use other nutrients: glutamine, asparagine, etc.



有個醫生叫 Warburg，一九三幾年的時候就觀察到一個現象：癌細胞經常用非傳統的代謝方法，把糖分代謝成能量。它經常用的是一種像發酵 (Fermentation) 一樣的方法，就是無氧代謝。在無氧代謝的過程中，它分泌很多乳酸 (lactic acid)，導致以癌症為環境的酸性。另外，癌細胞不光用糖和其它跟糖類似的糖分，還用一些氨基酸，像 glutamine, asparagine，來供給它們營養。

最近有一篇文章，研究發現在某種癌症當中，癌細胞用掉 50% 的糖分，免疫細胞用掉 1/3 的糖分，癌細胞不光用了 50% 的糖分，還用了像 glutamine 這樣的氨基酸來給它提供營養。

餓死癌細胞？

癌細胞代謝非常地旺盛，遠遠超過正常的細胞的代謝，所以最近幾年就有一個想法：我們能不能餓了癌細胞，癌細胞是不是就不會長那麼快，對癌症治療是不是有什麼幫助？

Intermittent fasting? What is the point?

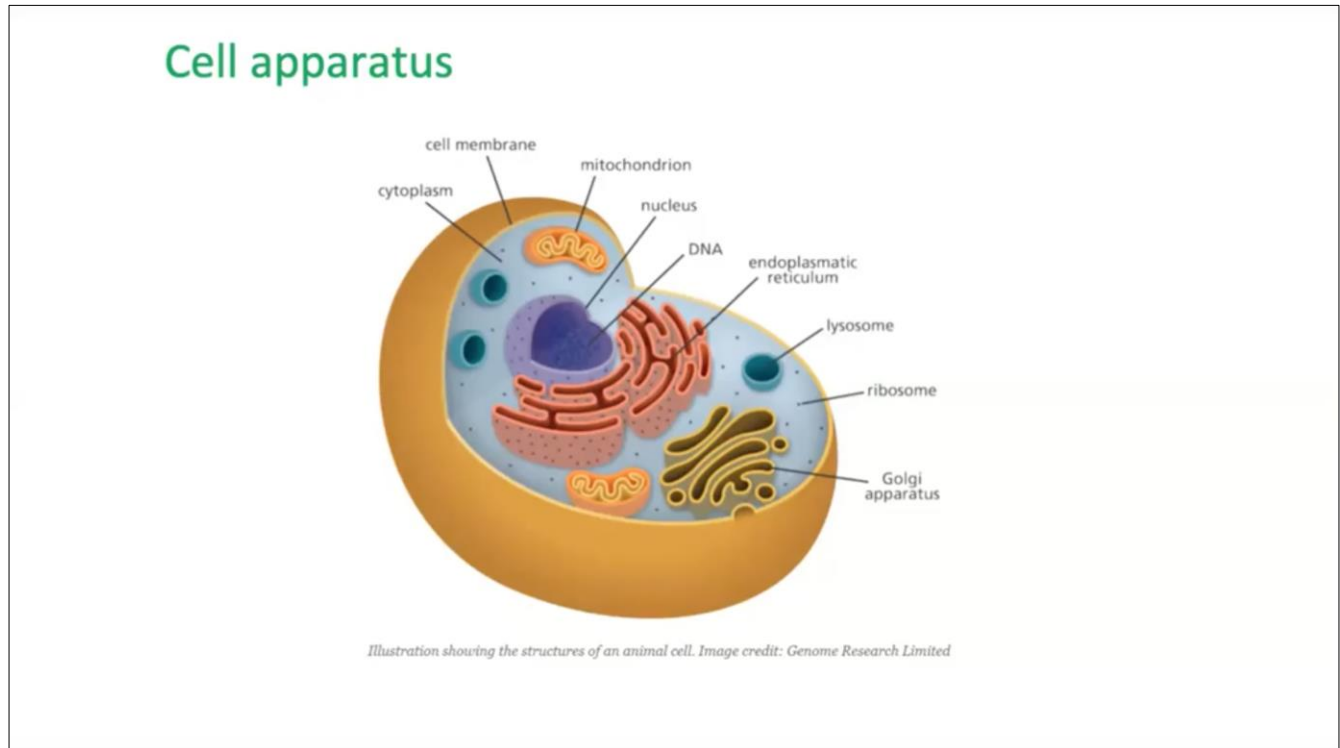
我有個病人，她得了子宮肌瘤，來看我的時候她的子宮肌瘤非常大，她站起來的時候就像有 7、8 個月的身孕，那個腫瘤可能有好多磅。我們給她化療，她在化療的過程中，自己肯定是在

哪裏讀了怎麼用飢餓的辦法來幫助治療癌症，在化療前三天只喝水，不吃任何食物；化療後兩三天，還是喝水，不吃任何食物。她做了好幾個月，到後來快要做完了，才告訴我。她的化療作用確實非常好，本來一個非常大的腫瘤，後來變得很小，小到我們的外科醫生，可以用 **minimally invasive surgery**, 叫做 **laparoscopy**, 打幾個洞，把癌症給拿掉。她的腫瘤大概小了 90%，是不是跟她化療前後飢餓那麼多天有關係？這是沒辦法證明的。

我讓大家知道一下有這麼一個個例，有人這麼做，但你沒法證明她所用的辦法確實幫助了她的癌症的治療，雖然我們觀察到一例兩例，但是還沒辦法充分證明。但是從理論的角度來講是不是有幫助呢？看上去是有幫助，但是你要叫每個病人都不吃飯，幾天只喝水，那是很困難的事情。

飢餓和自噬機制

飢餓對治療癌症有什麼樣的好處，是有它的生理機制的。這張圖片主要是顯示一下細胞的結構。



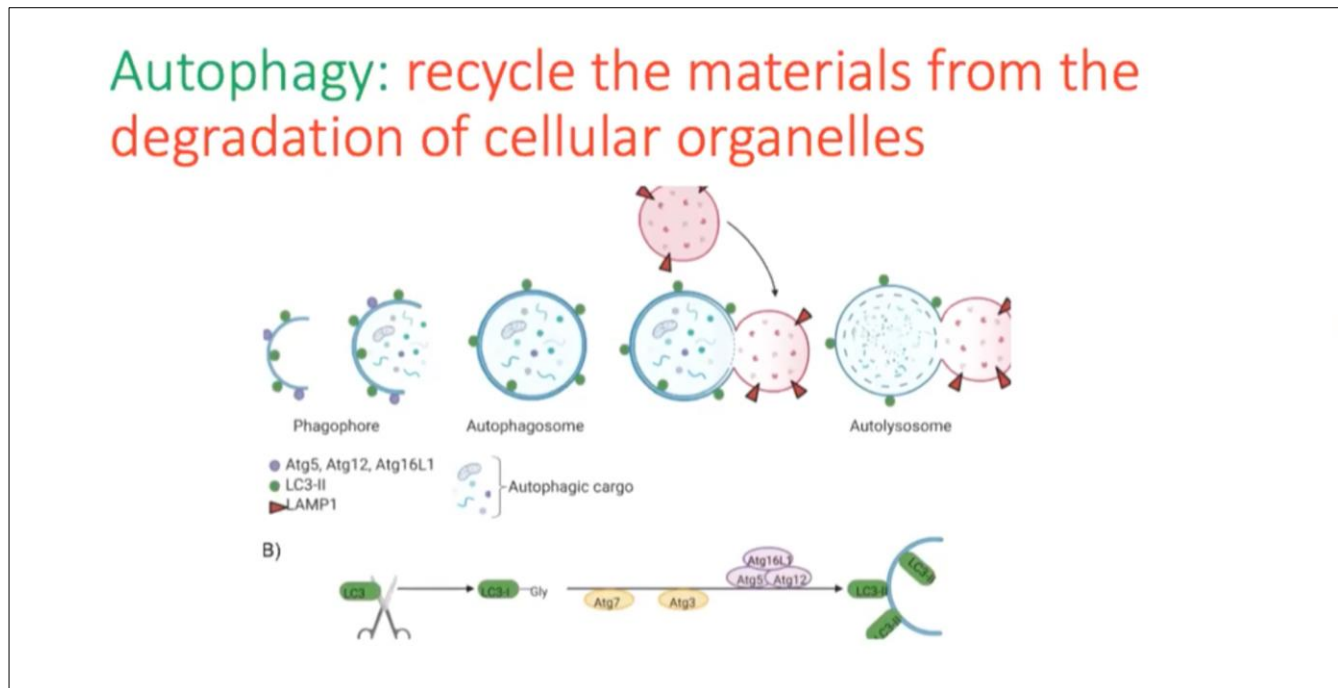
我們身體有好幾萬億（trillion）的細胞，每一個細胞都像一個世界，在細胞膜裏面有細胞核，有線粒體為細胞產生能量，有高爾基體做蛋白質的加工處理（process），還有核糖體（ribosome）主要負責蛋白質的合成，還有很多別的，各種各樣的，我們叫做 organelle（細胞器）。

細胞有這麼多機器，就像一個國家一樣，或者像一個微生態。它的 organelles 總有生有死，到一定的程度，就要衰老，要代謝。比如像高爾基體，像線粒體，都要新陳代謝，舊的去了，新的才能產生。

舉個例子，就像最近我鄰居一棵樹倒下來了，他就叫了一些工人來，工人開了一輛車，把這樹砍了，然後把砍下來的樹放在機器裏面攪一下，出來以後全部是一些碎屑，把這碎屑重新再撒回長樹的地方，一下子一棵樹就變成像一堆塵土一樣，又回到泥土裏去了，變成營養。

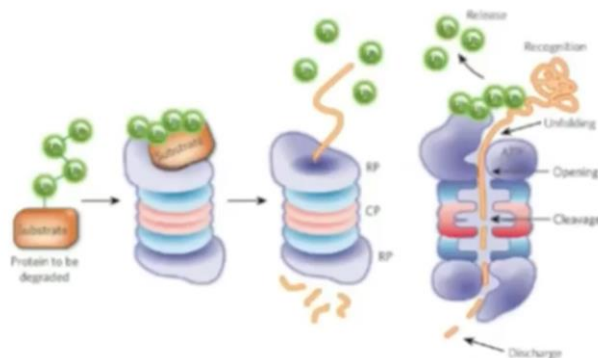
我們的細胞也很相似，比如像線粒體、高爾基體，如果衰老了需要代謝掉，它有一定的途徑來代謝，代謝分解掉的那些物質，可以用來重新利用，來合成新的其它的細胞器。

這是很重要的一個生理機制，叫做 **Autophagy**（自噬），就是把代謝物質重新回收，重新利用。如果這個機制被破壞了，會引起心衰，會引起癌症。



如果我們有一段時間不吃飯，或者每隔一段時間我們就餓一頓兩頓，或者像穆斯林的文化，在齋戒月（**Ramadan**）的時候，白天不能吃飯，要到了晚上才能吃飯，在這個飢餓的過程中，身體可以有更多的機會，把那些代謝的物質重新回收，然後來合成新的其它的重要的細胞內的那些機器。相反如果我們一直提供了很多的原料的話，身體有太多的原料，它不一定能夠有效地把代謝掉了的這些 **organelle** 回收，然後再重新利用。

Proteasome-Trash Bin: timely disposal of proteins that are not needed



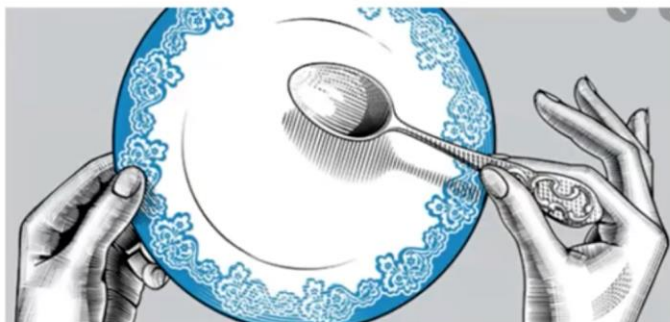
另外，細胞裏面還有一個很重要的小機器，叫做 **Proteasome**，就像垃圾桶一樣。在幾十年以前，研究這個方面的科學家都不太受重視，一直到 90 年代的時候，才發現原來這是一個非常重要的生理調控的機制。我們身體有很多蛋白質都需要被去除掉，如果應該剔除掉的時候不去除掉，那些蛋白還一直在那裡發揮作用，可能也會引起癌症。現在我們已經發現了好多基因跟這方面有關係，也跟引起癌症有關係。有些治療癌症的藥物，實際上就是針對調控這個代謝過程來進行治療。

Fasting Mimic Diet

上面講的是理論性的生理機制，用飢餓來調控一些身體的代謝，對治療癌症是不是有作用？實際上有些人已經研究了很多年。有個人叫 **Valter Longo**，他現在在 USC，是一個科學家。他在二十幾歲的時候，從義大利來到美國，想學音樂，後來他的 **Aunt** 得了乳腺癌去世，當時沒有任何人能夠跟他 **Aunt** 解釋在癌症治療過程中，怎樣調控飲食，配合治療癌症。他後來就乾脆去讀生物，然後當科學家，研究這個方面。他最近幾年來，確實出了不少研究成果。他注重的一個方面，就是研究怎樣用調控飲食來增進身體健康，治療癌症。他提出的 **fasting mimic diet**，準備的食物大部分是 **plant-based**（蔬菜類），一天只吃 1200 個卡路里。

Starve cancer cells to death--does fasting make sense for cancer treatment?

- Fasting mimicking diet (FMD)
- 1200 Calories a day
- Plant-based



他首先把這個用在老鼠上面，研究發現如果老鼠每天只控制在 1200 個卡路里的 fasting mimic diet，老鼠的糖尿病就控制得好多了。

後來他又跟荷蘭的一些乳腺癌醫生合作，做了一個臨床試驗（clinical trial），來看 fasting mimic diet 能不能跟化療一起治療乳腺癌？他們做的 clinical trial，大概是一兩年前發表的。

ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-16138-3>

OPEN

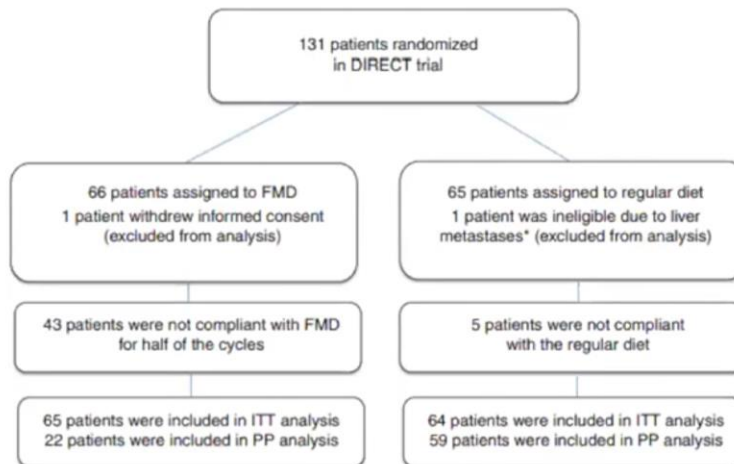
Check for updates

Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial

Stefanie de Groot¹, Rieneke T. Lugtenberg¹, Danielle Cohen², Marij J. P. Welters¹, Ilna Ehsan¹,
Maaike P. G. Vreeswijk³, Vincent T. H. B. M. Smit², Hiltje de Graaf⁴, Joan B. Heijns⁵,
Johanneke E. A. Portielje^{1,6}, Agnes J. van de Wouw⁷, Alex L. T. Imholz⁸, Lonneke W. Kessels⁸,
Suzan Vrijaldenhoven⁹, Arnold Baars¹⁰, Elma Meershoek-Klein Kranenbarg¹¹, Marjolijn Duijm-de Carpentier¹¹,
Hein Putter¹², Jacobus J. M. van der Hoeven¹, Johan W. R. Nortier¹, Valter D. Longo^{13,14}, Hanno Pijl¹⁵,
Judith R. Kroep¹³ & Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG)^{16,*}

他們招募了 131 個病人，其中一半病人，分配來用 fasting mimic diet，另外一半人用 regular diet，按照他們平時的飲食習慣，想吃什麼都可以。他們給 fasting mimic diet 的病人所提供的準備好的食物，每天只有 1200 個卡路里。

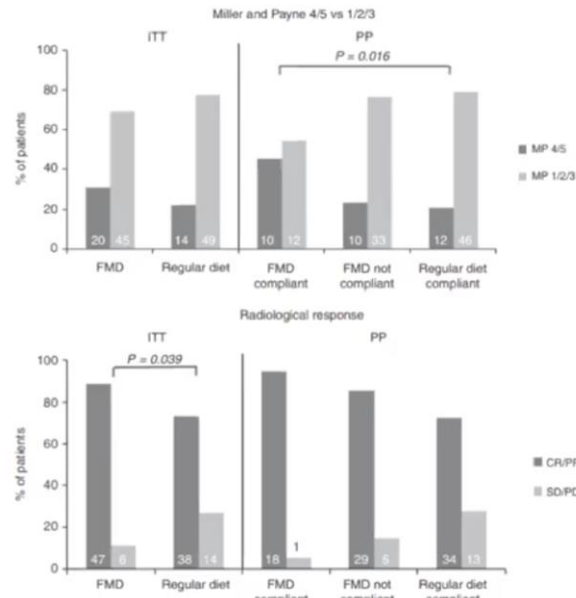
Clinical trial algorithm



結果發現一天吃 1200 卡路里的病人，她們的乳腺癌對化療的反應就更好。下圖中上面用的是 Miller and Payne criterion，就是化療完了以後做手術，把乳腺癌拿下來，看看裏頭有多少癌細胞已經壞死了。發現那些病人如果按照 1200 個卡路里飲食，她們的腫瘤被化療殺死掉的成分，比按照平時飲食的那些病人要高，顯著地增高。

圖中下面是平常的放射性檢查的辦法，看腫瘤是不是消失得更多。那些用 1200 個卡路里的病人，腫瘤的消失確實更多。你可以看到 47 個病人用了 fasting mimic diet，另外 38 個病人，用 regular diet，那麼發現，用了 fasting mimic diet 的這些病人，她們的乳腺癌，消失得顯著地要多。

Pathologic response to chemotherapy



這就提供了一個證據，也許在化療的這個過程中，把卡路里降低到一定的程度，在這個臨牀研究的情況下是 1200 個卡路里，確實可以增加化療的有效性。這實際上，是無意的一個臨床試驗（clinical trial），來證明降低卡路里是不是對化療的敏感性會增加。

Continuous Feeding vs Restricted Feeding

我們吃飯有的人可能一天有很多時間都在不停地吃，不光一天三餐，比如說還吃 snack，有的人則是在固定的時間吃。最近有一個研究，限制老鼠飲食在 10 個小時以內，就是有 14 個小時是沒有飲食的。他們有兩組老鼠，一組只是在那個十個小時的窗口有食物，另外一組任何時候都有。食物卡路里都是一樣的，就是食物的總量是一樣的。後來發現那些一直有食物的老鼠比較容易得肥胖症和糖尿病，那些只在十個小時以內能夠有食物的，雖然食物的量是一樣的，糖尿病和肥胖症的幾率就小多了。

這個方法現在好像很流行，我的同事已經開始這樣的飲食習慣好幾個月了。

Continuous feeding versus restrictive feeding Restricted calories versus unrestricted calories

- Feeding in 10 hours' window
- Same calories and diet
- Continuous feeding—obesity and diabetes



飲食結構

我們的飲食結構應該是怎麼樣的？下面是一個非常粗糙簡單的建議（guideline）：

Diet composition

- Watch calories
- Less sugar and fat
- More plant-based
- Less red meat
- More tea
- Probiotics

- 我們要看卡路里，吃進去的跟代謝需要平衡；
- 少一點糖和脂肪；
- 多一些蔬菜類；
- 少一些紅肉；
- 多一些茶，綠茶裏頭含有最高成分的抗氧化劑（antioxidant）；
- 多一些益生菌（Probiotics）。

去年我提到很多關於 probiotics 方面的東西，今年重複再提一下。

腸道菌群和癌症

講到 probiotics, 實際上我們就講到 microbiota, 就是腸道裏頭的菌羣。以前我們都不太想到腸道菌羣對身體的健康有什麼樣的關係，但是最近十幾年，在腸道菌羣這方面的研究發展得非常快，然後發現腸道菌羣跟很多方面的健康有關係，比如說跟癌症有關係。

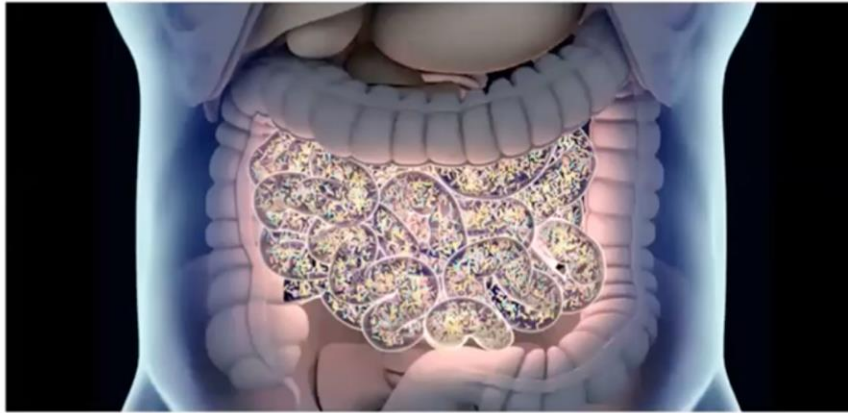
Microbiota and cancer: what do the bugs in the gut have to do with cancer?

- Microbiota and diet
- Microbiota and nutrition
- Microbiota and brain
- Microbiota and cancer

有些腸道的菌羣，引起結腸癌的幾率增加了；有些會引起 inflammatory bowel disease, 一種潰瘍性結腸炎（Ulcerative colitis）；腸道菌羣會影響到我們中樞神經系統，我們的 emotion（情緒），我們的思想的狀態。

How bugs in your gut might hijack your emotions

Tiny molecules in the brain may help gut bacteria control anxiety levels, research suggests



From Science Magazine

這是我從 Science 雜誌影印下來的，有一個研究叫做“*How bugs in your gut might hijack your emotion*”，研究證明：腸道裏有什麼樣的細菌、什麼樣的分布，可能會影響到你的 emotion，那有些細菌太多的話，可能會引起焦慮（Anxiety）。

Lou Gehrig's Disease 實驗

Gut microbiota impacts brain

- Amyotrophic lateral sclerosis (*Lou Gehrig's Disease*)
- ALS mice live shorter in Harvard and Johns Hopkins facility, more spinal inflammation
- ALS mice live longer in Broad Institute and Jackson lab facilities.
- Identical water, identical food, identical feeding schedule, identical cages, etc.

我去年提到一個例子，我現在再簡單提一下，覺得挺有意思。講的是在哈佛大學的一個研究。大家都知道一個病叫做 *Lou Gehrig's Disease*，就是病人的運動神經 (motor neuron) 壞死掉了。你們大概還記得 Stephen Hawking，他已經去世了，他活到 70 幾歲。他大概 20 歲的時候得病，

他的 motor neuron 慢慢地被破壞掉，後來所有的肌肉都癱瘓了。在哈佛，他們做的 Lou Gehrig's Disease 小鼠模型，就是給老鼠製造這樣的疾病，然後來研究到底如何治療，以及疾病的機制。

研究發現如果老鼠放在 Harvard 和 John Hopkins 的設施 (facilities)，這些老鼠活得就短；如果放在 Broad Institute，一個哈佛跟 MIT 合作的研究所，或者在 Jackson Lab，這個實驗室在 Maine，專門提供動物做研究，它們就活得長。

用完全一樣的、食物，餵食時間、和 Cage 等等，為什麼同樣的老鼠，在哈佛和 John Hopkins，有更多的 spinal cord 發炎，但是在 Broad Institute 跟 Jackson Lab，它們就活得更長？

研究了半天後來才發現在哈佛的 facilities，它的環境有更多的諾如病毒 (Norovirus)，還有螺旋桿菌屬 (Helicobacter spp.) 的細菌，還有其它的幾種細菌，這些是不好的腸道菌群。

他們做了一個實驗，如果把放在 Broad Institute 的老鼠的大便拿來喂給哈佛的老鼠，然後哈佛的這些老鼠，活的時間就會更長。

所以這是一個非常有意思的研究結果，不同的環境，不同的菌羣，會影響一個中樞神經系統的疾病。

How does cow digest grass?



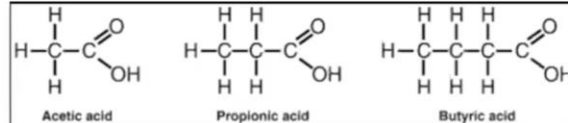
去年我也用了同樣的圖，講牛是怎麼樣代謝的。牛實際上有四個胃，這四個胃要代謝吃下去的非常粗糙的草，然後產生出那麼多那麼好的牛奶和牛肉。這說明牛的胃和腸道的代謝跟人非常不一樣，人不可能吃那麼多草，然後代謝成那麼好的東西。

但是我們吃很多蔬菜，所以在某種情況下，也有相似性，就是我們吃蔬菜的時候，其實很多蔬菜到了腸道裏頭被代謝，很多都變成短鏈脂肪酸（short-chain fatty acid）。

Gut microbiota produce short-chain fatty acids

- Short-chain fatty acid

- Acetic acid
- Propionic acid
- Butyric acid



短鏈脂肪酸有幾種：甲酸、乙酸、丙酸，這些都是腸道細胞很重要的營養成分，腸道細胞經常靠這些短鏈脂肪酸做營養，來提供能量和作新陳代謝。如果我們的腸道沒辦法提供這些短鏈脂肪酸，那腸道的細胞就會萎縮、會有炎症，萎縮嚴重的話，就會產生各種各樣的疾病。

腸道裏的菌羣

Gut microbiota

- Good bacteria

- Lactobacillus (vaginal microbiota)
- Faecalibacterium, reduce gut inflammation
- Bifidobacteria
- Bacteroides Fragilis, repairs colon leakiness

- Bad bacteria

- E. Coli
- H Pylori
- Some bacteroides
- C. Difficile

在左邊我寫了幾個比較常見的、有益的細菌；右邊寫了幾個不好的細菌，包括我們很常見的 E. Coli, 和 H Pylori；還有 C. Difficile, 我們吃的抗菌素把其它的細菌都給殺光以後，只剩下這個細菌在腸道裏繁殖，結果導致嚴重的拉肚子和腸道發炎的疾病。

腸道菌羣和免疫治療

Science Contents News Careers Journals

Bertrand Routy^{1,2,3}, Emmanuelle Le Chatelier⁴, Lisa Derosa^{1,2,3}, Connie P. M. Duong^{1,2,5}, Maryam Tidjani Alou^{1,2,3}, ...
+ See all authors and affiliations

Science 05 Jan 2018
Vol 359, Issue 6371, pp. 91-97
DOI: 10.1126/science.aan3706

Article Figures & Data Info & Metrics eLetters PDF

Good bacteria help fight cancer

Resident gut bacteria can affect patient responses to cancer immunotherapy (see the Perspective by Jobin). Routy *et al.* show that antibiotic consumption is associated with poor response to immunotherapeutic PD-1 blockade. They profiled samples from patients with lung and kidney cancers and found that nonresponding patients had low levels of the bacterium *Akkermansia muciniphila*. Oral supplementation of the bacteria to antibiotic-treated mice restored the response to immunotherapy. Matson *et al.* and Gopalakrishnan *et al.* studied melanoma patients receiving PD-1 blockade and found a greater abundance of "good" bacteria in the guts of responding patients. Nonresponders had an imbalance in gut flora composition, which correlated with impaired immune cell activity. Thus, maintaining healthy gut flora could help patients combat cancer.

Science, this issue p. 91, p. 104, p. 97; see also p. 32

這圖去年我也用過，我們現在用很多免疫治療，研究發現，病人腸道的菌羣跟他們免疫治療的有效程度有關係。病人如果腸道裏頭含有更多的好的細菌，他們對免疫治療的反應就更好，效果也就更好。如果他們的腸道的菌羣，都是一些比較不好的細菌，他們免疫治療的反應就不夠好。

During immunotherapy

- Avoid using antibiotics if possible
- Avoid using steroid if possible

現在免疫治療已經非常地廣泛運用於各種各樣的疾病。在免疫治療過程中，最好不要用抗菌素，就像剛才所說的，如果用了抗菌素，經常不光是把壞的細菌給殺了，好的細菌也都給殺了，腸道的菌羣就會比較混亂，就可能影響治療的有效性。

另外要盡量避免用激素類的藥，比如像 Prednisone 和 Dexamethasone。這些藥有時候也需要用，比如說免疫治療和化療合起來用，如用 Dexamethasone 來防止乳腺癌和肺癌患者可能的化療引起的嘔吐。但是一般只用兩三天，短期用影響不大，但如果長期用激素的話，即使一天只用 10 毫克的 Prednisone，都可能降低免疫治療的有效性。

腸道菌羣對健康的影響

我最近看了 Science 雜誌的幾篇論文，比較有意思，所以跟大家分享一下。

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | REPORT

GUT MICROBIOTA

Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant

Ying Taur¹, Katharine Coyte^{1,2,3}, Jonas Schluter¹, Elizabeth Robilotti¹, Cesar Figueroa¹, Mergim Gjonbalaj¹, Eric R. Littmann¹, Lilan Ling¹, Liza Miller^{1,4}, Yangtsho Gyaltshen^{1,5}, Emily Fontana¹, Sejal Morjaria¹, Boglarka Gyurkocza¹, Miguel-Angel Perales¹, Hugo Castro-Malaspina¹, Roni Tamari¹, Doris Ponce¹, Guenther Koehne¹, Juliet Barker¹, Ann Jakubowski¹, Esperanza Papadopoulos¹, Parastoo Dahi¹, Craig Sauter¹, Brian Shaffer¹, James W. Young^{1,6,7}, Jonathan Peled¹, Richard C. Meagher¹, Robert R. Jenq⁸, Marcel R. M. van den Brink^{1,6}, Sergio A. Giral¹, Eric G. Pamer^{1*}, Joao B. Xavier^{1*}

上面這篇文章講的是如果病人得了白血病（Leukemia），就需要骨髓移植，在需要骨髓移植的情況下，經常要用很多抗菌素，因為你把骨髓用化療打掉的話，就要用抗菌素來保護病人，但是抗菌素把腸道裏的細菌都殺光了。這篇研究文章就講，如果把好的腸道菌羣再重新換回病人的腸道裏，可以幫助骨髓移植病人恢復。這是用病人自己的腸道菌羣，就是在做移植之前，先把他們的大便給收起來，凍起來，然後再還給他們。

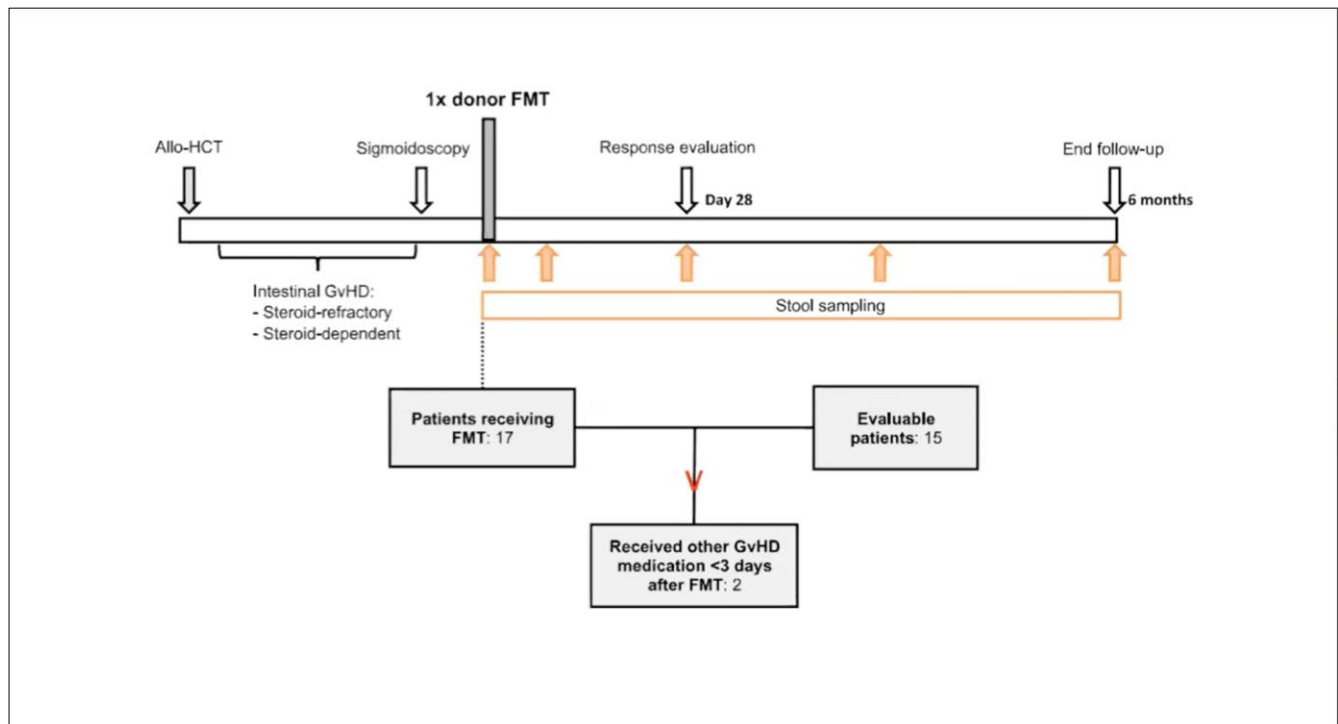
Donor fecal microbiota transplantation ameliorates intestinal graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients

Yannouck F. van Lier^{1,2}, Mark Davids³, Nienke J. E. Haverkate², Pieter F. de Groot³, Marjolein L. Donker⁴, Ellen Meijer⁴, Floor C. J. I. Heubel-Moenen⁵, Erfan Nur¹, Sacha S. Zeerleder^{1,6,7,8}, Max Nieuwdorp^{3,9,10,11}, Bianca Blom² and Mette D. Hazenberg^{1,2,12*}

¹Department of Hematology, Amsterdam UMC, location AMC, 1105 AZ Amsterdam, Netherlands.
²Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Amsterdam UMC, location VUMC, 1081 HV Amsterdam, Netherlands.
³Department of Vascular Medicine, Amsterdam UMC, location AMC, 1105 AZ Amsterdam, Netherlands.
⁴Department of Hematology, Amsterdam UMC, location VUMC, 1081 HV Amsterdam, Netherlands.
⁵Department of Hematology, Maastricht University Medical Center, 6229 HX Maastricht, Netherlands.
⁶Department of Immunopathology, Sanquin Research, 1066 CX Amsterdam, Netherlands.
⁷Department of Hematology and Central Hematology Laboratory, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, 3010 Bern, Switzerland.
⁸Department for BioMedical Research, University of Bern, 3010 Bern, Switzerland.
⁹Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Amsterdam UMC, location VUMC, 1081 HV Amsterdam, Netherlands.
¹⁰Institute for Cardiovascular Research (ICaR), Amsterdam UMC, location VUMC, 1081 HV Amsterdam, Netherlands.
¹¹Wallenberg Laboratory, University of Gothenburg, SE-413 45 Goteborg, Sweden
¹²Department of Hematopoiesis, Sanquin Research, 1066 CX Amsterdam, Netherlands.
 *Corresponding author. Email: m.d.hazenberg@amsterdamumc.nl
 - Hide authors and affiliations

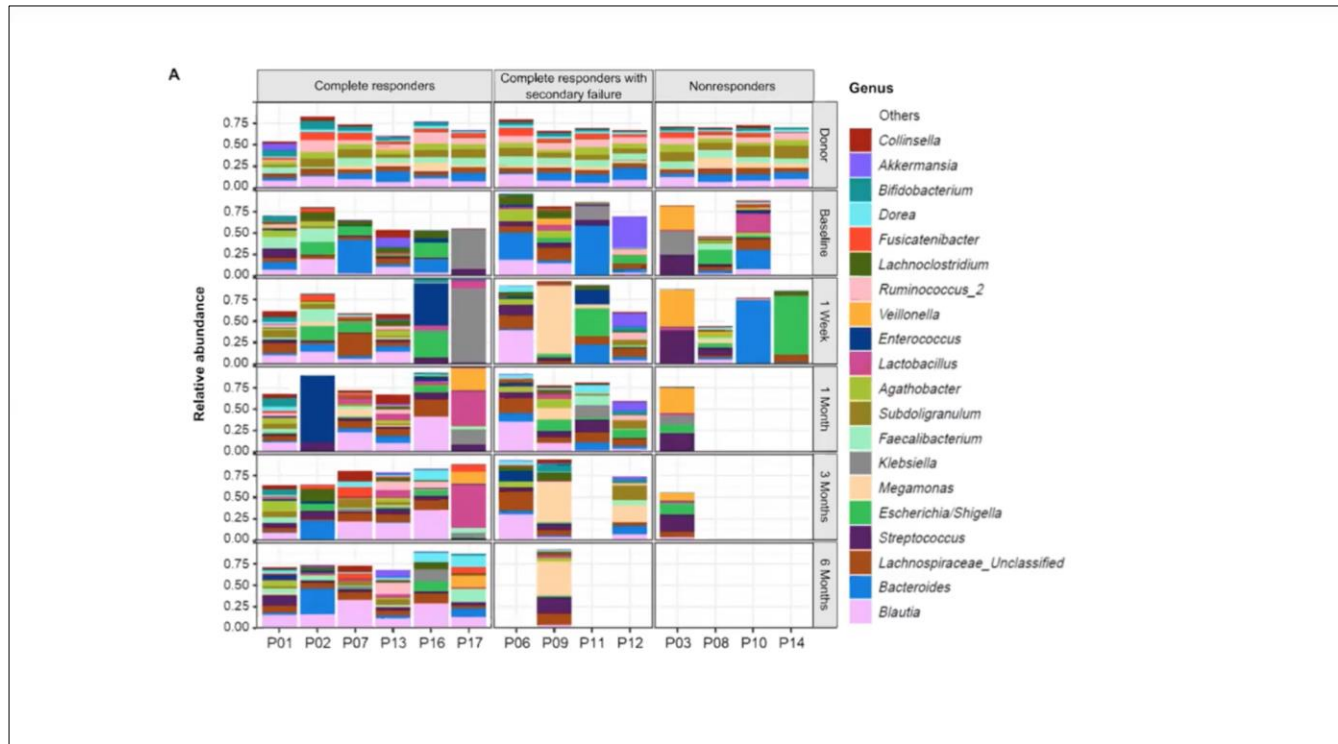
Science Translational Medicine 12 Aug 2020;
 Vol. 12, Issue 556, eaz8926
 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz8926

這個研究是收集別人的健康人的大便，然後到一定的時間再移植（見下圖中的箭頭）給病人。



然後發現，如下圖所示，左邊六個病人的 Leukemia 全部消失，他們的腸道裡頭有非常完整的菌羣（好的菌羣都排列在圖的右邊）。中間 Leukemia 消失掉以後又回來的，叫做 secondary

failure, 他們的菌羣就沒有那麼完整。右邊那些對移植根本沒有任何反應的病人, 他們的腸道菌羣就非常地不完整、很缺乏。



不過總共才有 14 個病人, 所以證據不是很充分, 只是告訴我們一個很重要的概念: 腸道的菌羣, 跟病人的恢復很有關係。

肥胖的負面影響

另外一篇論文是講肥胖 (Obesity) 是不是也影響病人在移植後的恢復。研究說明確實是有負面的影響。

RESEARCH ARTICLE | GVHD

Obesity induces gut microbiota alterations and augments acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation

Lam T. Khuat¹, Catherine T. Le¹, Chien-Chun Steven Pai^{1,4}, Robin R. Shields-Cutler², Sherman G. Holtan³, Armin Ra...

See all authors and affiliations

Science Translational Medicine 25 Nov 2020
 Vol. 12, Issue 571, eaay7713
 DOI: 10.1126/scitranslmed.aay7713

爲什麼 obesity 會有負面的影響？

Poor microbiota related to obesity

- Inflammation of gut epithelium
- Epithelium becomes leaky
- Increased inflammatory cytokines
- Increased absorption
- **Obesity fat is inflammatory**
- **Obesity is related to low microbiota diversity**
- **Obesity is related to increased cancer risk: breast cancer, gallbladder cancer, endometrial cancer etc.**

脂肪有經常引起發炎的特性，脂肪多了身體可能分泌更多的發炎細胞因子（cytokine），那麼腸道發炎的話，腸道最裏面的一層，叫做 epithelium，會變得 leaky，就是細菌比較容易滲進去。

另外，這些病人腸道的菌羣多樣性（microbiota diversity）不夠，我們正常人的腸道應該有 300 多種細菌，有的甚至超過 1000 種，如果種類少的話，對健康也不好。

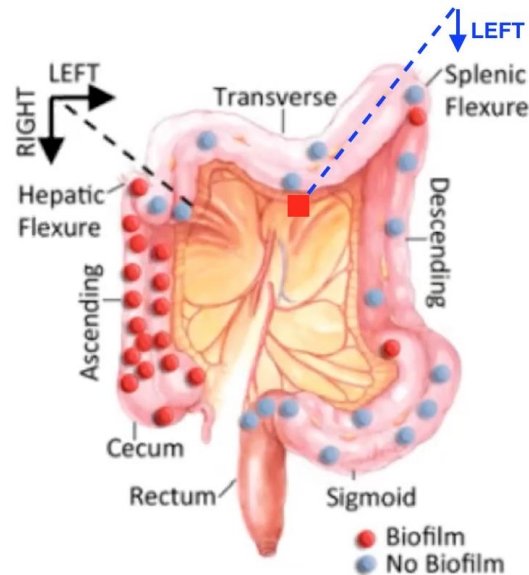
所以 obesity 可能對腸道有影響，對移植病人的恢復也可能有負面的影響。

腸道細菌跟結腸癌的關係

已經有很多研究證明，如果某些細菌在腸道裏變成一個主要的菌羣，它會增加腸道癌症的機會。這個研究用了結腸鏡。下圖顯示了右邊的結腸癌和左邊的結腸癌，黑色虛線的位置畫得不對，應該在藍色虛線的位置，右邊的結腸癌在靠近肝臟的左上角。研究發現右邊結腸癌的很多病人，有不好的細菌聚集（aggregate）在那兒，形成 biofilm。這些 biofilm 離癌症還有一段距離，如果把癌症拿下來，再切片來看，有的細菌實際上已經切換進入癌症的微環境。

跟左邊的結腸癌的病人比起來，他們發現右邊結腸癌有更多的 biofilm，就是不好的細菌 aggregate。

Biofilm in right-sided colon cancer



Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers

Christine M. Dejea¹, Elizabeth C. Wick², Elizabeth M. Hechenbleikner³, James R. White^{1,3}, Jessica L. Mark Welch⁴, Blair J. Rossetti⁵, Scott N. Peterson^{6,7}, Erik C. Sniesrud^{8,9}, Gary G. Borisy¹⁰, Mark Lazarev¹¹, Ellen Stein¹², Jamuna Vadivelu¹³, April C. Roslani¹⁴, Ausuma A. Malik¹⁵, Jane W. Wanyiri¹⁶, Khean L. Goh¹⁷, Iyadurai Thevambiga¹⁸, Kai Fu¹⁹, Fengyi Wan²⁰, Nicolas Lloia²¹, Franck Housseau²², Katharine Romans²³, XinQun Wu²⁴, Florencia M. McAllister²⁵, Shaoguang Wu²⁶, Bert Vogelstein²⁷, Kenneth W. Kinzler²⁸, Drew M. Pardoll²⁹, and Cynthia L. Sears^{30,31,32}

爲什麼這個發現有意思呢？因為結腸癌在右邊的病人，他們的預後比在左邊的病人要差。我們現在還不明白爲什麼，還搞不清楚機制。是不是跟細菌有關係？這個研究告訴我們，是不是因爲右邊結腸癌的病人，有更多的不好的細菌聚集，導致他們預後不好。這只是一個發現，還沒辦法說明就是這麼回事。

益生菌食物

我去年也講了，一些 probiotics 食物有可能增進我們的健康。

一個是 Kimchi, 大家都喜歡的韓國的食物。

Kimchi

- *Leuconostoc* spp.
- *Weissella* spp.
- *Lactobacillus* spp.



酸奶 (Yogurt), 我每天早晨起來吃, 這就是我的早餐。

Yogurt

- *Lactobacillus acidophilus*
- *Bifidobacterium Bifido*
- *Lactobacillus delbruekii subsp.*
- *Bulgaricus*
- *Streptococcus thermophilus*



泡菜 pickles, 也是 probiotics 的一類。

Pao Cai (Pickles)

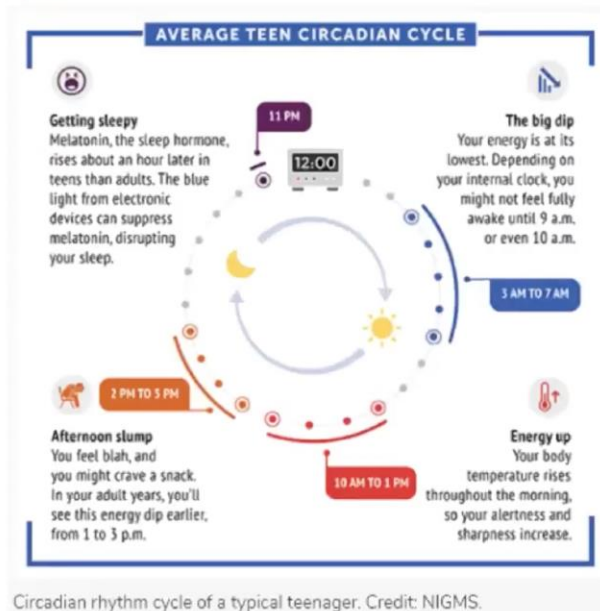
- *L. pentosus*
- *L. plantarum*
- *Leuconostoc mesenteroides*
- *L. brevis, L. lactis*
- *L. fermentum*



Circadian Rhythm - 晝夜節律

最後講一講 *Circadian Rhythm*, 最近研究發現 *Circadian Rhythm*, 就是我們身體的 clock, 可能跟癌症有關係。有些研究發現做夜班的人, 做得時間久, 他們前列腺癌的幾率、乳腺癌的幾率, 都比做普通班的人要高兩三倍。

Circadian rhythm



爲什麼癌症跟生物鐘有關係？

Circadian rhythm: what does body clock have to do with cancer?

- Circadian rhythm and metabolism
- Circadian rhythm and cancer risk
- Increased breast and prostate cancer in nightshift workers

這可能也是因爲代謝的問題引起的。我們身體的每一個器官，不光是我們睡覺要有生物鐘，我們身體其它很多部分都有生物鐘的調節，比如肝臟代謝食物，如果一個人的生物鐘混亂，比如到了晚上我們一般需要休息，然後去睡覺，那你這個時候開始吃飯的話，就是給肝臟造成很大的負擔，引起肝臟代謝混亂。

其實有很多荷爾蒙，比如像雌激素、雄激素，都在肝臟代謝，代謝的不夠完整，會不會導致乳腺癌、前列腺發病率的增加？這還不清楚，但是我們知道，如果肝臟的代謝混亂，確實增加癌症的發病幾率。比如大家不太注意到男性也會得乳腺癌，每 100 個女性乳腺癌，大概會有一個男性乳腺癌，就是女的和男的比例是 100:1。有些男性病人得乳腺癌是因爲他喝酒的關係，alcohol abuse，如果天天都喝酒，喝了二、三十年以後，肝臟沒辦法代謝那些雌激素，所以男性病人血液裏雌激素的濃度就一直很高，從而引起乳腺癌。

今天就講到這裏，總結一下：

食物和腸道菌羣方面的研究證據還不是很 *cohesive*，但是我想讓大家知道或者引起大家注意的是：腸道菌羣對健康的影響是有多方面的，而且是真正的影響、很重要的影響。越來越多的研究發現，腸道菌羣不光影響癌症的發病率，還有對其它的健康影響，包括對我們平時的 *emotion*，都有影響。這個講座所涉及的，都是我們平時可以在飲食和在其它方面更注意一些的，可以做得到的，有助於我們身體健康的，所以我就想在這方面再多作一些解釋，幫助大家在這方面有多一些的了解。

問答：

問：需要補充益生菌 (*probiotics*) 保健品嗎？我們平常吃一些 *probiotics* 補給品的時候，要注意些什麼東西？*What to look for*？

答：我一直提 *probiotics*，我覺得對健康很有幫助啊。也不需要很多努力，就可以帶來不少的作用。有些人經常比如說便秘、拉肚子、肚子脹氣什麼的，實際上你多吃一點 *probiotics*，把腸道的菌羣給調整了，也許那些症狀可能都會有好轉。*Probiotics* 不是什麼特殊的東西，不需要花很多錢，比如在哪裏都可以買到 *yogurt*。

益生菌補給品 (*probiotics supplement*) 有很多地方在賣，*Costco* 也在賣，我太太給我買了一盒放在那兒，然後我一兩年才吃了幾顆。因為沒有人知道它是不是確實有用，它不是藥，誰都可以去製造。它的成分是不是廣告上說的那麼好，我們不知道。不像我們用的藥，因為有很多规章制度，說的是什麼藥就是什麼藥。而這些 *over the counter supplement*，說的不一定就是賣給你的，也沒有任何研究來證明哪一種比另外一種更好，我基本上不太相信那些東西。因為大部分 *yogurt* 就挺好，都是用好的細菌，所以我每天吃一個 *yogurt* 就行了，*kimchi* 也挺好的，沒有哪一種比另外一種更好。

問：有益生菌的食物，比如說像 *pickle*、像韓國泡菜，都是醃制的，裡面亞硝酸鹽比較多，吃多的話會不會對人的身體不好？因為我們常常聽到亞硝酸鹽是容易致癌的，我很困惑，能不能解釋一下？

答：是這樣，它們做的過程是不一樣的：一個是發酵，像 *kimchi*、*pickle* 可以吃；一個是用鹽醃的菜、醃的肉，要少吃。我們以前讀書的時候講這個河南林縣食道癌特別高，因為他們整天吃醃的菜，偶爾吃一下可以。我覺得 *kimchi* 不是那麼做的，*pickle* 也不是那麼做的，*yogurt* 更不是。

問：建議吃 *non-dairy yogurt* 還是 *dairy yogurt*？

答：我覺得都可以，另外，像剛才誰說的，*yogurt* 有好多種，有的含糖量很高、比較甜，但有的含糖量比較少，我都是吃含糖量比較少的。

問：如果食物中多含纖維的話，是不是對於腸道健康會有幫助？

答：是啊，Costco 有賣菊粉，就是 chicory 植物，弄乾弄成粉，可以拿一勺，放開水裏泡一下喝下去，這樣就跟吃纖維是一樣的。我們腸道裏菌群需要那些很高的纖維做營養，然後產生短鏈脂肪酸，短鏈脂肪酸對我們腸道內膜細胞的營養很重要。

問：很多華人都比較習慣吃溫暖的食物，比較不太吃冰冷的食物，那 yogurt 可不可以放到室溫的時候再吃？

答：應該沒問題。

問：我有 hernia，引起脹氣，或者是胃酸逆流，現在我吃兩種藥，一種讓 gas 減少，一種降胃酸，我如果吃一些酵素的東西，會不會讓我的脹氣比較好一點？

答：對，hernia 就是在胃和食道之間有個括約肌，如果比較鬆弛的話，吃的東西就容易往上涌。如果胃酸增加，會增加食道癌的幾率。但是 probiotics 跟胃沒有關係，實際上胃的酸性非常高，PH 值非常低，你吃了 probiotics 不知道有多少細菌可以存活到腸道裏，但是 probiotics 沒有不好的健康方面的問題，只有好處，沒有壞處，可以試試。

問：脹氣老是不改善，怎麼辦？

答：這跟調節食物會不會有關係？你如果因為調節飲食，一下子蔬菜吃得多了，probiotics 也吃了，剛開始的時候腸道裏頭細菌是增加了，但不是馬上就變好。剛開始的一段時間裏，那些細菌把植物的纖維分解掉的時候，會產生很多氣體，你可能還會覺得有更多的脹氣。到了一定的時間以後，身體形成另外一個平衡以後，才會覺得氣體產生得少了。食物對我們身體的影響，每個人不一樣，我們每個人的腸道菌羣不同，每個人的體質也不一樣，有些食物對某些人沒問題，對另外一些人就比較不容易消化，產生各種各樣負面的作用。

問：化療期間的飲食，一天可以只吃兩餐代替三餐嗎？你剛才提到一天最好吃 1200 個卡路里。

答：化療的時候吃多少卡路里要因人而異。剛才講的臨牀實驗，講的是乳腺癌病人先化療再手術，那些病人的乳腺癌一般來講都是局部的，她們的體重還沒有受到癌症的影響，一天只吃 1200 卡路里，她們能夠做得到。但是有的病人，肺癌、乳腺癌都已經轉移到其它的器官，比如說晚期的癌症，那些病人已經掉了體重，經常食欲不好，如果要他們在化療的時候再少吃一點卡路里的話，可能比較困難。還有的病人在發現癌症的時候，已經掉了不少的體重，因為癌症引起 Cachexia，那麼這些病人在化療的時候應該增加營養，他們才能夠把體重給調回來，如果他們也吃那麼少，讓體重降得更多，對他們身體不好，對化療也不一定有幫助。某些人做得到，比如剛才提到的我的那個病人，她能夠堅持四五天只喝水不吃任何東西，絕大部分人是做不到的，化療本身就很不容易，再節食就更困難。

問：在治療的過程中，可以喝綠茶嗎？

答：在治療過程中可以喝綠茶。綠茶其實是有個 concern，就是因為它有很多 antioxidant，做化療、放射療法，一個殺掉癌細胞的機制是產生 oxidant，就是把 DNA 打滅掉，然後細胞會死亡。如果吃了很多 antioxidant，你就把化療、放療的一些作用給去掉了，讓 oxidant 沒法產生，沒辦

法 break DNA。但是你如果喝點茶的話，量應該不多，不足以引起大的影響，所以是沒有關係的。不要吃太多 antioxidant, 有些病人帶一整袋 supplement, 以為吃得越多越好，其實不一定，尤其是維生素 E, 如果超過 400 個 unit 的話是不好的。但是水果比如 blueberry, 當成食物吃一些沒有關係。

問：化療期間是不是要吃比較低糖的食物？

答：我覺得我們平時也應該是這樣。因為糖太多了，卡路里太多的話，就會增加體重。但是在我們的飲食文化中，糖用得並不多，西方文化裏糖類的食物實在太多。

問：現在有一些食品，它上面寫的是 no sugar, 但實際上吃起來是甜的，我在有的地方看到代糖的東西更不好，怎麼看待這個問題？

答：現在有很多 Diet Coke、Diet Pepsi, 就是有 flavor 的 powder, 說不是糖，加了水喝起來更甜。前幾年有一個實驗，就是給老鼠餵這些 flavor, 發現這些老鼠肥胖得更厲害，產生疾病的老鼠比正常飲食的老鼠要更多。所以實際上 Soda 本身、每天一次 Coke 本身就on不好，但這是美國文化。大家已經喝了 100 多年的 Coke, 喝太多對心臟不好。

我一般對這些東西都盡量避開。我也不喝那些甜的東西，像 juice, 因為很難講它們對健康是有好處還是有壞處。因為他願意加什麼就加什麼，他說是什麼就是什麼，你只能相信他。到底是好處與壞處，說不清，不吃最好。

問：三高：高血脂、高血糖、高血壓，跟癌症有沒有關係？

答：沒有任何證據說高血壓會引起癌症。當然高血壓不好，因為高血壓二、三十年以後，就會引起腦中風、引起心臟病。

血糖增加不光會引起有糖尿病和其他各種各樣的併發症，還會增加癌症的機會。有一個非常好的研究，是從韓國來的，他們調查了一百多萬人，發現 HbA1c (hemoglobin A1c, 糖化血紅蛋白) 超過 5.5 的話，危險性已經開始增加; 超過 6% 的話，就算不正常了。血糖如果長期的增加的話，引起癌症的幾率是增加的。

沒有任何證據說高脂肪會引起癌症，但是高脂肪的食物可能增加腸道癌症的風險。

問：父親是 60 歲得癌症，差不多過了三年就離開了，我想問怎麼樣預防。

答：癌症預防不是一、兩分鐘能夠回答的，因為有很多不同的癌症。不抽菸，不酗酒，中國人酗酒比較少，抽菸大概是引起癌症的最大的問題。另外鼓勵大家運動，有些人不愛動又吃高卡路里，整天吃漢堡，一個漢堡下來，大概七、八百個卡路里，再加上一包薯條大概 300 個卡路里，再喝一杯可樂，大概有兩、三百卡路里，所以一頓吃下去，大概有 1200 個卡路里，一天吃上兩頓，就將近 2500 個卡路里。吃兩頓的話，已經超過了所需要的卡路里。

問：父親不抽菸不喝酒，然後生活很規律，可是一一直在船上，是海軍，吃飯不定時，是不是壓力造成？

答：不定時吃飯一個不是一個問題。壓力會，其實我沒有時間講這方面。我們每個人每天都有很多壓力，壓力可能引起腸道菌羣的變化和腸道發炎，然後從那個地方開始，產生別的疾病。

問：Fecal microbiota transplant 是怎麼做的？

答：我們前幾個月有個病人做了，如果是用別人的，你就找一個很健康的人，然後去收集他們的大便，然後將胃管從鼻子裏頭一直插到十二指腸，再把這些液體從胃管灌進去。做成 capsule 會把 cost 一下子增加 1000 倍、1 萬倍。這個東西是臨時需要才做，不像 probiotics 可以做成一大堆 capsule。

問：我應該喝鹼性的水嗎？

答：鹼水可以喝，但喝鹼性的水不能使血液鹼性化，因為人體的生理系統會很快平衡 PH 值，使其保持在生理水平，所以喝鹼水不會使血液呈鹼性。