

共轭亚油酸 (CLA) 异构体抗肿瘤作用机理研究进展

陈秀霞, 王喜乐, 杨俊花, 王小静, 沈向真, 陈杰

The mechanisms of conjugated linoleic acid isomer on inhibition of carcinogenesis

CHEN Xi-xia WANG Xi-le YANG Jun-hua WANG Xiao-jing SHEN Xiang-zhen CHEN Jie

College of Veterinary Medicine Nanjing Agricultural University Nanjing 210095 China

【Abstract】 Conjugated linoleic acids are a group of isomers belonging to linoleic acid and a kind of natural ingredient from ruminant products. The main effective substance is ω -11-CLA isomer. Current research demonstrated that this kind of fatty acid can significantly inhibit all kind of cancers and the mechanisms of CLA on carcinogenesis inhibition are various. This review summarized different mechanisms of CLA on carcinogenesis inhibition such as the effects on tumor cell transference, inhibition of tumor cell proliferation and carcinoma gene expression.

【Key words】 conjugated linoleic acid; ω -11-CLA isomer; carcinogenesis inhibition

Modern Oncology 2007, 15(4): 0572-0574

【指示性摘要】 共轭亚油酸 (conjugated linoleic acid CLA) 是一组亚油酸的异构体, 是反刍动物食品中的天然成分, 其主要作用成分是 ω -11-CLA 异构体。研究表明此类脂肪酸对各种恶性肿瘤有较强的抑制作用。关于 CLA 的抗肿瘤机理目前国内外研究较多, 发现其抗肿瘤作用机理是多方面的。本文就 CLA 对肿瘤细胞转移特性的影响, 抑制癌细胞增殖, 抑制致癌因子的活性等方面做综述。

【关键词】 共轭亚油酸; ω -11-CLA 异构体; 抗肿瘤

【中图分类号】 R730.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-4992-(2007)04-0572-03

共轭亚油酸 (Conjugated linoleic acid CLA) 是一组亚油酸的几何异构体和位置异构体, 是共轭二烯酸的统一体, 食物中的天然成分。Pariza 等^[1] 学者 1983 年从研磨的牛肉中发现了 CLA 并对其抗突变作用进行了研究。20 世纪 90 年代以来, 国外诸多学者对 CLA 的抗肿瘤作用和机制进行了广泛而深入的研究, 为人类对癌症的预防和治疗提供了理论依据, 但抗肿瘤作用机理仍需继续探讨, 本文综述 CLA 抗肿瘤作用机理的研究进展, 探讨 CLA 可能的抗肿瘤机制。

1 CLA 对肿瘤细胞转移特性的影响

肿瘤转移是一个复杂的过程 (有文献将此过程称为 metastatic cascade)^[2], 其中在肿瘤细胞转移过程中增殖与黏附是不可缺少的环节。

国外研究结果已初步证实, CLA 可在一定程度上抑制人 MDA-MB468 乳腺癌细胞、小鼠乳腺癌细胞系 4526 和 DU145 人前列腺癌在动物体内的转移^[3-5]。利用体外细胞培养技术发现 ω -11-CLA 可降低鼠黑色素瘤细胞 B16-MB 细胞穿越重组基底膜的能力^[3-5]。国内研究^[6] 结果显示 SGC-7901 细胞在 ω -11-CLA 作用下, 体外的穿膜和浸润能力下降。

【收稿日期】 2006-05-09

【修回日期】 2006-08-18

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目 (编号: 30371040)

【作者单位】 南京农业大学动物医学院, 江苏 南京 210095

【作者简介】 陈秀霞 (1981-) 女, 山东潍坊人, 在读博士, 主要从事肿瘤发病机理的研究。

【通讯作者】 沈向真 (1966-) 男, 江苏涟水人, 副教授, 博士, 主要从事功能性脂肪酸研究。

有报道发现 CLA 不仅抑制 MDA-MB 468 乳腺癌细胞在 SCID 鼠体内的生长, 而且完全阻止了肿瘤细胞向肺、外周血和骨髓的转移^[3], Cesano 等^[5] 同样证实了 CLA 可以抑制人前列腺癌 DU145 细胞系在 SCID 鼠体内的肺转移; 有文献报道^[4] 含 CLA 的饲料可以明显降低接种有鼠乳腺癌细胞系 4526 鼠的肺转移结节数。但所有这些研究均未阐明 CLA 是如何发挥预防肿瘤转移作用的, 仅 Wahle 等^[7] 报道 CLA 具有降低与转移有关的黏附分子的表达。陈炳卿等^[8] 研究表明 CLA 具有明显降低细胞外基质的黏附能力, 降低肿瘤细胞的转移潜力; 同时 CLA 还可以影响肿瘤细胞的随机运动能力, 这样经过 CLA 处理的肿瘤细胞即便是脱离原发灶, 其运动能力却很低, 同样不具有转移的潜力。因此, CLA 是否能影响肿瘤细胞的定向运动能力还有待于进一步研究。

2 CLA 抑制癌细胞增殖、诱导细胞凋亡

Duggan 和 Fernandes 发现, CLA 能抑制雌性激素受体阳性的 MCF-7 细胞的生长, 但不抑制雌性激素受体阴性的 MDA-MB231 细胞的生长。这一结论表明, 通过干扰激素调节的促有丝分裂途径, 共轭亚油酸可抑制细胞的生长。

H^[9] 等^[9] 首先用人工合成的游离 CLA 观察其对由 7-12-二甲苯蒽 (DMBA) 诱导的小鼠皮肤癌起始阶段的影响, 结果发现 CLA 实验组乳头状瘤的数量为对照亚油酸组的一半。在由 DMBA 激发和促长剂 12-O-十四烷酰法佛醋酸酯-13 (TPA) 诱导建立的小鼠皮肤癌模型研究中发现, 合成 CLA 的膳食对小鼠皮肤癌的促长阶段也具有明显的抑制作用^[10]。同时也发现 CLA 对 SKBR3 细胞生长有明显的抑制作用, 且随着作用浓度和作用时间的增加, 抑制作用增强^[11]。且 CLA 异构体抗乳腺癌活性存在着明显差异^[12],

9-11-CLA仅对MCF-7细胞有增殖抑制活性,而对MDA-MB-231和F3则无活性。CLA可能通过抑制癌细胞增殖、诱导细胞凋亡达到抗肿瘤作用。

3 CLA抑制化学致癌剂与DNA的附加体形成

Li^[13]在诱导小鼠前胃癌模型中,研究了CLA对肿瘤启动阶段的影响,测定了TPA诱导的鸟氨酸脱羧酶(ODC)的活性。结果显示,在CLA处理的4周以下的ODC活性峰值比对照组(仅含TPA无CLA)降低80%。

Shih^[14,15]用不同生理浓度的CLA与3种人体肿瘤细胞:恶性黑色素瘤细胞(M21-HPB)、结肠直肠癌细胞(HT-29)、乳腺癌细胞(MCF-7)共同孵育,与对照相比**CLA能显著降低细胞增值率,细胞的成活率具有剂量依赖和时间依赖性**。对CLA在蛋白质、RNA和DNA合成中的作用研究发现,CLA组MCF-7中的亮氨酸、尿嘧啶、胸腺嘧啶比对照组少,而M21-MPB、HT-29中胸腺嘧啶掺入增加。并且CLA在低浓度下能有效地对抗MCF-7增殖,孵育12天之后,可产生完全的抑制作用。

Zu^[16]用灌胃法研究CLA对ODF1小鼠Q-DNA加合物形成的作用,对所有动物灌胃给予同一剂量的Q 24小时后收集组织,用³²P标记测定组织中的Q-DNA加合物的形成。结果在靶器官肝脏和肺,非靶器官大肠和肾中,CLA均可抑制Q-DNA加合物形成;特别是在雌鼠肾脏CLA几乎可以全部抑制Q-DNA加合物的形成,而对靶器官胃和非靶器官小肠无抑制作用。因此,CLA可以显著地减少小鼠肝、前胃和肺中Q-DNA加合物的形成,从而达到解毒及抑制肿瘤形成的作用。

Schu^[17]给刚断乳的雌性F344大鼠喂饲2-氨基-1-1-甲基-6-酚咪唑[4,5-b]吡啶(PnIP),同时给予含CLA的饲料。结果发现,CLA可抑制包括乳腺和结肠在内的器官的PnIP-DNA加合物的形成。

4 CLA抑制致癌因子的活性

巨噬细胞是重要的抗肿瘤免疫细胞,巨噬细胞分泌的细胞因子主要有IL-6、TNF- α 、NO等,CLA可能通过调节巨噬细胞的杀伤活性来发挥抗肿瘤作用。

不同的实验浓度下,CLA均能诱导IL-6、TNF- α 和诱导性一氧化氮合酶(iNOS)mRNA的表达,随着9-11-CLA浓度的增加,IL-6、TNF- α 和iNOS mRNA表达呈增强趋势,CLA可能作为巨噬细胞激活剂,激活巨噬细胞表达iNOS mRNA、IL-6、TNF- α 等细胞因子,并且激活作用与CLA的有效剂量呈正相关。CLA对致癌因子活性的抑制机理还有待于更进一步的研究。

5 CLA对二十烷合成的影响

多不饱和脂肪酸可通过去饱和和碳链延长作用可生成各种二十烷类:前列腺素、凝血恶烷和白三烯。这些激素将影响许多生物化学途径,因此,它们在细胞和组织内的合成和降解受到严格的调控。

Li^[18]用¹⁴C标记CLA亚油酸(LA)和花生四烯酸(AA)等脂肪酸与鼠角质细胞一起孵育来研究CLA抑制TPA诱导的皮肤肿瘤启动的作用。结果显示CLA掺入细胞的浓度大于LA和AA,¹⁴C-CLA增加ODC活性的能力比用LA或AA处理的细胞低。

Cock^[19]发现,膳食中添加CLA可以部分地取代大鼠磷脂中AA,AA是廿碳烷衍生物PG的重要来源,PGE₂与癌

症的发生呈正相关,抑制PGE₂合成能有效地抑制肿瘤的产生。

Li^[18]用CLA培养小鼠角质细胞,结果发现,CLA与LA相比能显著降低AA结合到细胞磷脂酰胆碱中的量,显著降低PGE₂的合成。因此,CLA的抗癌作用机制还有可能是通过与其它的脂肪酸竞争细胞膜磷脂,调节廿碳烷合成,改变细胞信号传导来实现。

Belury和Kempasieczko的实验表明,随着食物中CLA含量的增加,所饲喂老鼠的AA含量逐渐降低,且肝脏的中性脂质中CLA的含量逐渐增加。由此可认为CLA抑制 δ -6去饱和酶的活性,从而降低AA的合成。

JL Juan等人的研究表明,在乳腺 δ -9、 δ -6和 δ -5去饱和酶作用下的硬脂酸和多不饱和脂肪酸的去饱和过程中,CLA起抑制作用。通过直接抑制相关酶的活性,乳腺所吸收的CLA对16碳或更低碳数的脂肪酸的合成、硬脂酸的去饱和以及二十碳三烯酸和AA的合成是不利的。

从某种角度来说,在AA的生物合成过程中CLA与LA相互竞争。AA是合成PGE₂的前体。食物中补充CLA将减少肝中AA的含量,因而增加CLA的摄取可降低PGE₂的合成,而PGE₂对IL-2的合成和T细胞的增生有抑制作用。CLA的抗肿瘤作用可归结为抑制衍生自花生四烯酸的类二十烷合成的能力。

6 抑制肿瘤基因表达

基底膜是阻止肿瘤转移的主要屏障,胶原是其组成成分之一。组织基质金属蛋白酶抑制物(TMP-1、TMP-2)都是胶原酶基因家族的糖蛋白抑制物,研究结果^[20]提示,CLA可能通过诱导TMP-1和TMP-2 mRNA的表达而降低SGC-7901培养上清中92 kDa[IV型胶原酶的活性,进而抑制SGC-7901细胞的转移。CLA作用于肿瘤细胞后,可以上调肿瘤细胞内的TMP-1和TMP-2 mRNA的表达。因此,CLA可能通过诱导TMP-1和TMP-2 mRNA的表达而抑制组织基质金属蛋白酶的活性。由于肿瘤的形成以及转移是一个复杂而有序的过程,因此CLA是否能通过影响肿瘤基因表达进而影响肿瘤细胞的粘附和运动能力,以及促进肿瘤细胞凋亡还有待于进一步研究。

7 增强机体免疫效果

年老与免疫系统调节的改变有关。尽管免疫系统的四种主要细胞类型(干细胞、巨噬细胞、T细胞和B细胞)表现出与年龄相关的变化,主要的改变发生在T细胞中。而CLA具有增强免疫的功能。M G Hayek等人的实验表明,随着年龄的增大,T细胞分裂素伴刀豆球蛋白(AConA)和植物凝血素(APHA)和B细胞分裂素脂多糖(LPS)对脾细胞母细胞化的响应降低。补充CLA能增加年轻老鼠T细胞对最适浓度以下和最适浓度以上的伴刀豆球蛋白(A)和最适浓度以上的植物凝血素(A)的响应增加。但年老鼠仅对最适浓度的伴刀豆球蛋白(A)的免疫响应增加。这与Michal等人^[21]和Chew^[22]的结论一致。

食物中补充的CLA显著增加年轻老鼠的脾细胞IL-2的合成。CLA的补充对天然杀伤细胞杀死YAC-1肿瘤细胞的能力没有影响,这表明CLA的抗肿瘤特性不是通过天然杀伤细胞来调节的。从营养学角度来说,增强免疫响应的措施是热量的限制。推测CLA增强免疫系统的功能可能通过能量的限制来完成。

8 展望

CLA是一种有抗肿瘤活性且食用安全的脂肪酸,是反刍动物乳肉食品中的天然成分,其抗肿瘤作用已通过实验研究得以证实,CLA作为功能食品营养因子在临床上具有重要的意义。同时,CLA的抗肿瘤机理如果能够得到进一步阐明,将为癌症的化学预防提供依据。

【参考文献】

[1] Pariza MW, Lorez LJ, Stoikson M et al. Mutagen and modulator of mutagenesis in fried ground beef [J]. *Cancer Research* 1983 43 (Suppl): 2444 ~ 2446

[2] Schneider MR, Tang DG, Schimer M et al. Prostacyclin and its analogues: antineoplastic effects and mechanisms of action [J]. *Cancer Metastasis Reviews* 1994 13: 349 ~ 364

[3] Visonneau S, Cesano A, Tepper SA et al. Conjugated linoleic acid suppresses the growth of human breast adenocarcinoma cells in SCID mice [J]. *Anticancer Research* 1997 17 (2A): 969 ~ 973

[4] Hubbard NE, Lim D, Summers L et al. Reduction of murine mammary tumor metastasis by conjugated linoleic acid [J]. *Cancer Letters* 2000 150 (1): 93 ~ 100

[5] Cesano A, Visonneau S, Scimeca JA et al. Opposite effects of linoleic acid and conjugated linoleic acid on human prostatic cancer in SCID mice [J]. *Anticancer Research* 1998 18 (3A): 1429 ~ 1434

[6] 杨艳梅,陈炳卿,薛英本,等.共轭亚油酸对人胃腺癌细胞侵袭能力的影响及其作用机制 [J]. *卫生研究*, 2003 32 (3): 117 ~ 119

[7] Wahle KM, Rotondo D. Fatty acids and endothelial cell function: regulation of adhesion molecule and redox enzyme expression [J]. *Current Opinion in Nutrition Metabolic Care* 1999 2 (2): 109 ~ 115

[8] 陈炳卿,薛英本,丰维加,等.共轭亚油酸对 B16-MB 细胞系粘附和运动能力的影响 [J]. *卫生毒理学杂志*, 2001 15 (3): 20 ~ 22

[9] Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid [J]. *Carcinogenesis* 1987 8 (12): 1881 ~ 1887

[10] Belury MA, Nickel KP, Bird CE et al. Dietary conjugated linoleic

acid modulation of Phorbol ester skin tumor promotion [J]. *Nutrition And Cancer* 1996 26 (2): 149 ~ 157

[11] 于芳,王枫,高双斌,等.共轭亚油酸对乳腺癌细胞系 SKBR3 增殖的抑制作用 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2004 1 (22): 14 ~ 17

[12] 曹树稳,余燕影,温辉梁,等.共轭亚油酸异构体的抗乳腺癌活性研究 [J]. *Acta Nutrimenta Sinica* 2001 23 (1): 28 ~ 31

[13] Liu KL, Belury MA. Conjugated linoleic acid modulation of Phorbol ester-induced events in murine keratinocytes [J]. *Lipids* 1997 32 (7): 725 ~ 730

[14] Shultz II, Chew BP, Seaman WR. Differential stimulatory and inhibitory response of human MCF-7 breast cancer cells to linoleic acid and conjugated linoleic acid in culture [J]. *Anticancer Research* 1992 12 (6B): 2143 ~ 2145

[15] Shultz II, Chew BP, Seaman WR et al. Inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives of linoleic acid and beta-carotene on the in vitro growth of human cancer cells [J]. *Cancer Letters* 1992 63 (2): 125 ~ 133

[16] Zu HX, Schut HA. Inhibition of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-DNA adduct formation in CDF1 mice by heat-altered derivatives of linoleic acid [J]. *Food and Chemical Toxicology* 1992 30 (1): 9 ~ 16

[17] Schut HA, Cummings DA, Smeal MH et al. DNA adducts of heterocyclic amines: formation, removal and inhibition by dietary components [J]. *Mutation Research* 1997 376 (1 ~ 2): 185 ~ 194

[18] Liu KL, Belury MA. Conjugated linoleic acid reduces arachidonic acid content and PGE₂ synthesis in murine keratinocytes [J]. *Cancer Letters* 1998 127 (1 ~ 2): 15 ~ 22

[19] Cook ME, Miller CC, Park Y et al. Immune modulation by altered nutrient metabolism: nutritional control of immune-induced growth depression [J]. *Poultry Science* 1993 72 (7): 1301 ~ 1305

[20] 杨艳梅,陈炳卿,薛英本,等.共轭亚油酸对人胃腺癌细胞侵袭能力的影响及其作用机制 [J]. *卫生研究*, 2003 32 (2): 117 ~ 119

CSMD1 基因的研究现状

黄 婕,叶茂昌

【指示性摘要】CSMD1 基因 (CUB and Sushi multiple domains 1) 是 2001 年新发现的候选抑癌基因,定位于人染色体 8P23.2 其编码蛋白质包括 14 个 CUB 和 28 个 Sushi 结构域,是一种跨膜蛋白。已证实 CSMD1 基因在多种组织中有表达,并且该基因的表达缺失或功能异常与多种肿瘤的发生有着密切的联系。目前,CSMD1 基因与头颈部肿瘤的关系成为人们关注的焦点,有研究表明该基因是头颈部鳞癌的抑制基因,但由于缺乏足够的证据,尚存在着争议。

【收稿日期】 2006-08-28

【修回日期】 2006-09-13

【作者单位】 安徽医科大学附属省立医院口腔医学中心,安徽 合肥 230001

【作者简介】 黄婕 (1979-) 女,安徽合肥人,硕士研究生,主要从事口腔颌面部肿瘤的研究。

【通讯作者】 叶茂昌 (1953-) 男,上海人,教授,主任医师,主要从事头颈肿瘤的临床治疗及研究工作。