

## 类胡萝卜素与癌症的化学预防

青岛大学天然色素研究所(266071) 高 蓝\* 李浩明

**摘 要** 综述了类胡萝卜素对癌症化学预防作用的研究进展。流行病学和药理实验都肯定  $\alpha$ -、 $\beta$ -胡萝卜素,番茄红素,叶黄素等类胡萝卜素具有抗癌作用。其中, $\beta$ -胡萝卜素对一些癌症和癌前病变如口腔粘膜白斑病、鼻咽癌等有比较好的治疗效果。类胡萝卜素对肿瘤的疗效尚需在临床研究中得到证实。

**关键词** 类胡萝卜素 癌症 药理实验 临床效果

类胡萝卜素是一类油溶的化合物,很多植物和动物的黄色和红色是由它们产生的,多种类胡萝卜素已从深桔黄色、黄色和黑绿叶果蔬中分离出。有多项证据表明许多类胡萝卜素具有抗癌活力,它们的应用可能使因癌症致死的危险性降低 20%~30%。

### 1 类胡萝卜素的摄入与吸收

类胡萝卜素广泛存在于蔬菜、水果、植物和海洋生物中。从日常饮食摄入类胡萝卜素时,血清类胡萝卜素水平为 1~3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,其中 15%~30%为  $\beta$ -胡萝卜素(all-trans- $\beta$ -carotene),其余为  $\alpha$ -胡萝卜素、番茄红素(lycopene)、叶黄素(lutein)、 $\beta$ -隐黄质( $\beta$ -cryptoxanthin)和玉米黄质(zeaxanthin)等类胡萝卜素。此外,虾青素(astaxanthin)、鸡油菌黄质(canthaxanthine)、 $\alpha$ -藏花酸( $\alpha$ -crocetin)等经常食用的对人体健康有益的类胡萝卜素也已被尝试用于药物研究。在人体中,脂肪组织是类胡萝卜素最大的贮存处,可贮存 80%~85%的类胡萝卜素,肝中贮存 8%~12%,肌肉中有 2%~3%,血清中有 1%。

血清  $\beta$ -胡萝卜素水平在健康男性和女性中分别比癌症发生者高出 14%和 5.5%(但

其易受到饮食变化的影响)。流行病学研究把癌症的发生与饮食和血清  $\beta$ -胡萝卜素的低含量联系起来,如当饮食中多摄入水果或蔬菜时,会降低口腔癌和鼻咽癌的发生,而往往那些病人的血清中, $\beta$ -胡萝卜素的水平均很低;血清中  $\beta$ -胡萝卜素的水平与子宫颈癌和癌前病变的发生有反向的关系。调查表明, $\beta$ -胡萝卜素具有预防肺癌的作用<sup>[1]</sup>,对宫颈癌、卵巢癌、食管癌、喉癌、口腔癌和鼻咽癌也有预防作用,对乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌和胃癌的作用不明显,认为发生癌症的危险性与饮食中  $\beta$ -胡萝卜素的缺乏或血清中低含量  $\beta$ -胡萝卜素有关,而与 Vit A 无关。对其它类胡萝卜素的流行病学研究发现,番茄红素的血清水平和子宫颈病变、肺癌及胰腺癌的发生有反向的关系,叶黄素的血清水平和肺癌有反向关系, $\alpha$ -胡萝卜素的血清水平和宫颈癌有反向关系。

### 2 药理实验结果

在以仓鼠为动物效应模型的研究中,对经二乙基亚硝胺(DENA)诱导肺肿瘤的仓鼠皮下注射  $\beta$ -胡萝卜素(0.028 mmol/kg 体重,每周 2 次),并在饮食中供给 Vit A(4.8 mg 视黄醇/kg 饮食),可抑制肺肿瘤的发生;给

\* Address: Gao Lan, Natural Pigments Research Institute, Qingdao University, Qingdao

高 蓝 1989 年毕业于中国科技大学生物系分子生物学专业,获硕士学位。至今在青岛大学天然色素研究所从事天然产物的研究与开发工作,发表论文 20 余篇,获多项科研奖励。

其口服 $\beta$ -胡萝卜素(2 147.4 ng/kg 饮食)和 Vit A(9.2 mg/kg 饮食)也可减少肺肿瘤的发生<sup>[2]</sup>,此时血清 $\beta$ -胡萝卜素的水平也增加了。据报道,仅有1种类胡萝卜素可以单独抑制肺癌的发生,在由硝基喹啉-1-氧化物(NQO)诱导,由甘油糖促进的小鼠模型中,饮食供给 $\alpha$ -胡萝卜素可抑制肺肿瘤的发展, $\beta$ -胡萝卜素无效<sup>[3]</sup>。口服 $\beta$ -胡萝卜素可抑制由过氧化苯甲酰促进的仓鼠颊腺凹上皮细胞癌,也可抑制由亚硝基二甲胺(DMN)诱发的仓鼠颊腺凹上皮细胞肿瘤。 $\beta$ -胡萝卜素、鸡油菌黄质对二甲基苯并芘(DMBA)诱发的仓鼠颊腺凹上皮细胞癌均有抑制作用。 $\beta$ -胡萝卜素对皮肤肿瘤的发生也有抑制作用,经饮食供给后可抑制由紫外线诱发的小鼠皮肤鳞状细胞癌变和癌前乳头瘤的发展。 $\beta$ -胡萝卜素对十四烷酰佛波醋酸酯(TPA)诱导的小鼠表皮鸟氨酸脱羧酶(ODC)活性的升高有抑制作用,延迟由DMBA诱发、TPA促进的表皮乳头状瘤发生的时间,减少乳头状瘤发生的数目,对癌有明显的化学预防作用<sup>[4]</sup>。给小鼠以 $\beta$ -胡萝卜素或鸡油菌黄质(200 mg/kg 饮食),经14 d后,以DMBA诱发皮肤乳头状瘤,与对照组相比明显降低了皮肤乳头状瘤的发生率,且瘤中的癌基因c-myc的表达也受到了抑制<sup>[5]</sup>。藏花酸抑制由DMBA诱发、巴豆油促进的小鼠鳞状细胞癌变和乳头瘤的发展,其效力比 $\beta$ -胡萝卜素低。叶黄素抑制由DMBA诱发、TPA促进的小鼠皮肤肿瘤的形成。临床前的效能研究表明类胡萝卜素对乳腺癌有抑制作用, $\beta$ -胡萝卜素和番茄红素联合使用可抑制体外培养的暴露于DMBA的小鼠乳腺器官增生小泡小节的形成。口服 $\beta$ -胡萝卜素能抑制由盐酸二甲胍诱导的小鼠结肠腺瘤和腺癌,而口服鸡油菌黄质却增加了肿瘤的发生。口服 $\beta$ -胡萝卜素可减少暴露于黄曲霉素 $B_1$ 的大鼠模型的肝细胞癌变。藏花酸也抑制由黄曲霉素 $B_1$ 在大鼠肝中引发的癌前变化。口服 $\beta$ -胡萝卜素可抑制由DMBA诱发的小鼠胰腺癌。经饮食供给

大鼠 $\beta$ -胡萝卜素(0.1或1.0 g/kg 饮食)或硒(1.0或2.5 mg/kg 饮食)及两者联合使用都可抑制由氮丝氨酸诱发的胰腺癌<sup>[6]</sup>。

### 3 临床治疗效果

从部分临床研究结果可看到 $\beta$ -胡萝卜素对一些癌症和癌前病变,如口腔粘膜白斑病、鼻咽癌等有比较好的治疗效果,而对肺癌、结肠癌和皮肤癌等效果不能肯定。

一项研究给男性吸烟者 $\beta$ -胡萝卜素(20 mg/d),持续14周后,以痰中上皮细胞DNA分析作为癌前病变信号,发现微核的痰中上皮细胞比对照组减少27%<sup>[7]</sup>。另一项研究对49 133名芬兰男性吸烟者(50~69岁)进行观察,表明连续给药5~8年后( $\beta$ -胡萝卜素20 mg/d或加服 $\alpha$ -生育酚乙酸盐50 mg/d),给药组比安慰剂组肺癌发生率高出18%,死亡率高出8%(死亡原因是肺癌和局部缺血性心脏病),安慰剂组中,当血清 $\beta$ -胡萝卜素低于正常值的1/4时,肺癌发生率最高。对口腔粘膜白斑病人给以30 mg/d $\beta$ -胡萝卜素,持续3~6个月,71%的病变得到了改善,伤害的大小与颜色都有变化,表明 $\beta$ -胡萝卜素能减缓表皮脱落细胞的退化<sup>[8]</sup>。给18名口腔粘膜白斑病人 $\beta$ -胡萝卜素90 mg/d,可使44%的损害得到改善,表明 $\beta$ -胡萝卜素对口腔粘膜白斑有修复作用。 $\beta$ -胡萝卜素与Vit E和Vit C联合使用可使白斑的60%修复。在我国鼻咽癌/胃癌高发区,对29 584人的研究表明,给以 $\beta$ -胡萝卜素(15 mg)+ $\alpha$ -生育酚(30 mg)+硒(50 mg,以硒酵母形式),持续51/4年的给药组的鼻咽癌发生率减少42%,胃癌发生率降低21%,安慰剂组则无改善,给药组的死亡率也得以下降<sup>[9]</sup>。对1 805名已切除了皮肤癌的病人的研究显示,给以 $\beta$ -胡萝卜素(50 mg/d)使他们血清中的 $\beta$ -胡萝卜素水平增长8倍,与安慰剂组相比并不能延长其皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌复发的潜伏期<sup>[10]</sup>。对患有结肠息肉的病人给以 $\beta$ -胡萝卜素9 mg/d,1个月后细胞增生明显受抑,但增生的细胞的大小未受影响<sup>[11]</sup>。给已

切除结肠癌或息肉者 30 mg/d  $\beta$ -胡萝卜素, 经 3 个月后鸟氨酸脱羧酶的活性即降低。在荷兰, 给 287 名患子宫颈异常病变的病人 10 mg/d  $\beta$ -胡萝卜素, 3 个月后与安慰剂组对比, 损害并未受到抑制。

#### 4 抗癌作用机理

$\beta$ -胡萝卜素的化学功能包括可转化为视黄醇、猝灭单线态氧( $^1O_2$ )、作为羟基清除剂、超氧化物清除剂和过氧化物基团清除剂等。一般认为类胡萝卜素的抗癌活性与其抗氧化活性有关, 如在人类的鳞状细胞中,  $\beta$ -胡萝卜素在抑制其增殖的同时, 使细胞中产生一种调节细胞氧化过程的蛋白质<sup>[12]</sup>。类胡萝卜素通过猝灭 $^1O_2$ 、清除自由基或作为断链抗氧化剂对抗自由基中介的脂质超氧化反应而产生抗氧化作用<sup>[13,14]</sup>, 从而保护脂质免于过氧化。由此, 类胡萝卜素使肿瘤免疫中相关的巨噬细胞免受氧自由基的危害, 提高 T 和 B 淋巴细胞的增生反应, 刺激效应 T 细胞的杀伤功能, 使自然杀伤细胞的功能得到保护, 从而增强免疫功能而使癌细胞生长延缓。它还能促进人类单核白细胞产生肿瘤坏死因子, 发挥直接杀伤功能<sup>[15]</sup>。此外, 类胡萝卜素对某些致癌剂如 B(a)P 的基因毒有拮抗作用。类胡萝卜素对癌症的作用表现为对癌症的起始、促进和侵入阶段都有抑制作用。

#### 5 结语

$\beta$ -胡萝卜素的供给增加有时不能预防肿瘤的发生, 这与实验的时间较短(癌症的潜伏期可有数十年)及药物的剂量与配伍问题可能有关联, 不过在这些实验中仍可看到血清中  $\beta$ -胡萝卜素含量最低者的肺癌发生率最高, 这些研究表明, 通过饮食得到  $\beta$ -胡萝卜素与单独增添  $\beta$ -胡萝卜素预防癌症的效果是有差别的。同时流行病学研究表明, 饮食中富含类胡萝卜素的蔬菜水果的抗癌位点有肺、胃、

胰腺、肝、结肠、乳腺和前列腺<sup>[16]</sup>等处, 蔬菜富含矿物质和 Vit C、叶酸盐及类胡萝卜素, 水果富含 Vit C 和钾, 此外果蔬中还富含含有氧化还原活性的化合物如类黄酮、鞣花酸及吡嗪等, 它们所含的其它营养素可能也有综合的影响作用。故营养学家推荐, 多食富含类胡萝卜素的食物来抗癌比较安全可靠。

总之, 有必要继续对类胡萝卜素的化学预防机理或药物动力学的研究。 $\beta$ -胡萝卜素对抗几种致癌剂、基因毒素和肿瘤促进因子的剂量研究正在进行。其它种类的类胡萝卜素研究与实验也将进入临床前研究并进入临床实验。另外, 对啮齿动物的研究结果因其对类胡萝卜素的吸收与代谢情况与人类不同, 所以疗效问题还应再研究。类胡萝卜素对人类的胚胎毒性和致畸方面的研究还有待进行。

#### 参考文献

- 1 Mayne S T, *et al.* J Natl Cancer Inst, 1994, 86:33
- 2 Mehta R G, *et al.* Proc Am Assoc Cancer Res, 1988, 29:129
- 3 Murakoshi M, *et al.* Cancer Res, 1992, 52:6583
- 4 谭爱军, 等. 中华预防医学杂志, 1995, 29(6):360
- 5 Naoki K, *et al.* Nutr Cancer, 1996, 25(2):203
- 6 Appel M J, *et al.* Carcinogenesis, 1996, 17(7):1411
- 7 Vanpoppel G, *et al.* Br J Cancer, 1992, 66(5):1164
- 8 Gafewal H S, *et al.* J Clin Oncol, 1990, 8:1715
- 9 Taylor P R, *et al.* Cancer Res, 1994, 54:2029
- 10 Greenberg E R, *et al.* N Engl J Med, 1990, 323:789
- 11 Cahill R J, *et al.* Gut, 1993, 34:963
- 12 Schwartz J L, *et al.* Biochem Biophys Res Commun, 1990, 169:941
- 13 Wise J A, *et al.* Curr Ther Res, 1996, 57(6):445
- 14 Syunji O, *et al.* J Agric Food Chem, 1996, 44:2306
- 15 Hughes D A, *et al.* Biochem Soc Trans, 1996, 24(3):387
- 16 Byers T, *et al.* Annu Rev Nur, 1992, 12:139

(1997-09-02 收稿)