

浅析 B 族维生素抗结肠癌作用机制

刘丽景

晋州市人民医院, 中国·河北 晋州 052260

【摘要】随着医学事业的不断发展, 研究人员发现 B 族维生素在人体中参与了更多的生物反应, B 族维生素除了在人体代谢中发挥人们所熟知的作用外, 还可以对细胞增殖在一定程度上进行抑制, 并且还能够促进细胞发生自噬现象, 诱导细胞凋亡等, 从而使得 B 族维生素能够应用到结肠癌的治疗上。相关研究表明 B 族维生素在结肠癌的辅助治疗方面有着一定的积极作用, 然而目前研究仍较为有限, 目前仍需进一步深入研究 B 族维生素药理的相关机制, 并努力将其应用到结肠癌的治疗中, 从而为肿瘤治疗提供新的思路。

【关键词】结肠癌; B 族维生素; 治疗; 作用

结肠癌是当今世界上三大高发癌症中的一种, 在我国癌症相关死亡原因中排在第 3 位。随着人们的饮食结构以及生活方式的改变, 结肠癌的发病几率和死亡率呈现出逐年递增的趋势。结肠癌这种疾病与人们的日常饮食以及生活方式还有遗传等诸多因素息息相关。流行病学在最近的研究中发现, B 族维生素以及含有丰富膳食纤维的新鲜蔬果摄入量与结肠癌的患病率呈负相关。B 族维生素可通过抑制细胞增殖、促进细胞自噬、诱导细胞凋亡等作用机制达到抗结肠癌的作用。

1 B 族维生素概要

B 族维生素在结构上属于水溶性小分子化合物, 其主要包含维生素 B1、Vit B2、Vit B3、Vit B5、Vit B6、Vit B7、Vit B9 和 VitB12 等。人类主要通过外界渠道来补充 B 族维生素, 人体自身不能合成 B 族维生素。虽然人类对 B 族维生素的需求量并不多, 然而 B 族维生素却对人体至关重要, 其通常以辅酶的形式参与到人体内部的各种生理过程, B 族维生素的主要生理功能包括参与 DNA 的合成, 并且能够辅助 DNA 的修复、调节细胞增殖, 参与体内物质和能量代谢, 保持基因组稳定性等, 与此同时 B 族维生素还起到抗癌、抗瘤的作用。

2 B 族维生素抗结肠癌的机制原理

2.1 VitB2/VitB2 的作用

VitB2/VitB2 又叫做核黄素, 其主要的生理功能是以辅酶的形式促进人体进行机体代谢。VitB2 通常有两种辅酶的形式, 一种为黄素单核苷酸, 第二种是黄素腺嘌呤二核苷酸, 在人体的能量供给以及人体细胞代谢中有着重要的作用。通过抗癌药氟尿嘧啶(FU)联合 VitB2 处理 Balb/c 结肠癌荷瘤小鼠后人们发现, VitB2 与 FU 联用能对 FU 的促凋亡和自噬作用进行增强, 从而引起细胞在 G1 期阻滞, 继而使得结肠癌细胞活力降低甚至丧失, 最终实现癌细胞的凋亡。与此同时, 相关研究在小鼠结肠癌 CT26 皮下移植瘤模型中观察到, 在肿瘤切除手术后联合应用 VitB2 与 FU 能够降低肿瘤细胞核因子 Ki-67 的表达、减少血清中血管内皮生长因子(VEGF)的水平、上调上皮钙黏蛋白表达, 从而抑制肿瘤细胞增殖。此外, VitB2 在光照下具有抑癌活性, 可阻滞细胞于 G2/M 期, 并诱发细胞凋亡, 这与其光化学反应产生的活性氧有关。有研究发现, 补充 VitB2 可能增加机体的抗氧化功能, 进而促进肿瘤细胞的分化, 抑制其增殖和分裂, 起到抑制肿瘤生长的作用。

2.2 VitB9/VitB9 的作用

VitB9/VitB9 又叫做叶酸, 其主要是以还原状态的四氢叶酸形式存在于人体中。叶酸在人体中主要参与核酸和蛋白质的合成过程等多种生物学过程, 例如通过参与 DNA 的合成和修复来保持基因组 DNA 的稳定性。相关研究还发现, 叶酸有诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤细胞增殖的作用, 叶酸的缺乏可以影响表观遗传的改变, 进而引起肿瘤的发生。KUO 等研究发现叶酸可通过激活叶酸受体 α 、原癌基因 c-src、胞外信号调节激酶、肿瘤蛋白 p53 等上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1A 和 CDK11B 的表达, 从而抑制

结肠癌细胞的增殖。有研究表明, DNA 甲基化异常通常发生在结肠癌的早期, 而叶酸是产生 DNA 甲基供体 S-腺苷蛋氨酸所必需的, 基于此, 叶酸被认为是调节 DNA 甲基化状态的有效物质, 并且需要更多的研究来阐明预防结肠癌的叶酸最佳摄入量。研究发现叶酸作用人结肠癌细胞株 HCT-8 后, 细胞内凋亡调控基因 Bax 的 mRNA 和蛋白表达明显增高, 而 Bcl-2 的 mRNA 和蛋白表达明显降低, 这一结果提示叶酸可通过诱导结肠癌细胞凋亡, 来抑制肿瘤的生长。除此之外, 研究还发现通过体外实验发现二氢叶酸还原酶和亚甲基四氢叶酸还原酶代谢叶酸形成的产物二氢叶酸和 5-甲基-四氢叶酸, 可以将结肠癌细胞周期阻滞在 S 期, 是抑制结肠癌细胞生长的活性物质。c-myc 是一个多功能癌基因, 调节细胞周期并参与细胞凋亡的调控。用叶酸对 DMH 诱导的结肠癌小鼠进行干预, 发现经叶酸干预的肿瘤组织中未发现因甲基化水平降低而产生的 c-myc 基因高表达, 可见补充叶酸可抑制肿瘤的进展。国外相关研究通过单细胞凝胶电泳实验发现, 叶酸可调节人类结肠细胞的 DNA 修复、DNA 链断裂和尿嘧啶掺入错误, 叶酸缺乏损害了人类结肠细胞修复烷基化损伤的能力, 因此叶酸与抑制结肠癌的发展密切相关。血管内皮细胞的增殖和迁移是血管生成的重要特征, 而血管异常增殖与肿瘤的形成有关。有研究发现, 叶酸与人脐静脉内皮细胞中的 FR 结合后, 激活了 CSRC/ERK2/NF- κ B/p53 信号通路, 进而上调 p21 和 p27 的表达, 最终导致细胞周期阻滞于 G0/G1 期, 证实了叶酸的抗血管生成作用, 说明叶酸可发挥抗肿瘤作用。

2.3 VitB12 的作用

VitB12 同样是以辅酶的形式参与到人体的各种生理活动中, 它能够促进甲基的形成和转移, 从而调节 DNA 的合成, 维持人体的中枢神经系统, 使其能够正常运转, 保护叶酸在细胞内的转移和贮存。有研究表明, 肠腔内接触铁会影响隐窝分裂, 过度的隐窝分裂增加了肠道细胞恶变的易感性并增加患结肠癌的风险, 而 VitB12 拥有细胞保护的功能, 即通过保护结肠细胞免受肿瘤的侵袭, 从而抑制结肠癌变。

总而言之, B 族维生素在人体中有着非常重要的作用, 其能够参与人体中很多重要的生物反应, 可以通过促进细胞自噬、诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖等作用机制达到抗结肠癌的作用。所以, B 族维生素在癌症中的应用具有广阔前景。然而从目前来看, 临床研究只是发现了 B 族维生素在用于结肠癌治疗方面起到一定的作用, 但具体深入的研究十分稀少, 因此, 对 B 族维生素的具体作用机制以及相关的应用策略等方面仍需加强研究。

参考文献:

- [1] 张峰. 探究维生素 B2 对于结肠癌的预防以及手术预后的影响[J]. 医药前沿, 2017, 7(22): 145-147.
- [2] 刘旭, 胡瑞玮, 洪翔, 等. B 族维生素在食管癌预防及治疗探索过程中的研究进展[C]. // 江苏省营养学会第八次学术会议论文集. 2014: 73-76.