

# 核黄素与癌症的预防

罗贤懋, 崔剑峰

关键词: 核黄素; 肿瘤预防; 食管癌

中图分类号: R730.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2006)07-0543-02

## 0 引言

核黄素又称维生素 B<sub>2</sub>, 是人体内两种黄素辅酶, 即黄素单核苷酸(FMN)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)的重要组成部分。这两种辅酶与多种蛋白结合形成黄素蛋白, 参与机体的生物氧化反应及能量代谢。早期的动物实验研究表明: 核黄素缺乏或使用与其结构相似拮抗物均可抑制自发性肿瘤的生长, 但能促进偶氮类染料的致肝癌作用; 核黄素缺乏可导致上消化道上皮组成和皮肤炎症、萎缩、角化过度, 甚至溃疡等病变, 在此基础上, 易为芳香烃和亚硝胺类致癌物诱发各种癌症。20 世纪 80 年代以后, 有关核黄素与人肿瘤预防的报道逐渐增多。

## 1 食管癌

流行病学研究发现食管癌高、低发区的发病率差别很大以后, Rensburg 对 21 和 17 个高、低发区居民的主食研究表明, 高发区核黄素的缺乏比较突出<sup>[1]</sup>。郑素芳等通过膳食结构调查及血、尿分析, 发现食管癌高发区林县和四川盐亭居民核黄素缺乏较严重<sup>[2-4]</sup>。河南省食管癌高、低发区对比研究<sup>[5,6]</sup>、河北磁县<sup>[7]</sup>及新疆食管癌高发区<sup>[8]</sup>也得到类似结果。河南济源食管上皮重增和癌患者红细胞核黄素含量比正常明显降低<sup>[9]</sup>。最近一项病例-对照研究表明, 伊朗里海沿岸地区食管癌高发与核黄素缺乏关系密切<sup>[10]</sup>。还有人报道, 食管腺癌的危险性也与核黄素的摄入量呈负相关<sup>[11]</sup>。

与此同时, 核黄素缺乏与食管病变的研究有所进展。Foy 等<sup>[12]</sup>研究发现核黄素缺乏可导致狒狒食管下 1/3 及食管与贲门交界处出现上皮增生、溃疡、核分裂相增加及角化过度等病变, 与人食管癌前病变极为相似。林培中在长达 600~800 天的实验中, 用小剂量的甲基苄基亚硝胺和二乙基亚硝胺未能诱发出大鼠的食管肿瘤; 但饲料缺乏核黄素时, 致癌效

果十分明显, 说明核黄素缺乏是食管癌发生的背景和条件<sup>[13]</sup>。

我国开展食管癌的营养干预试验较早。沈琼等 1978 年已开始在河南鹤壁用复合核黄素(新鲜黄豆渣经过伊利蒙菌发酵的生物合成制剂, 其中核黄素及其衍生物高达 5g/kg)治疗食管上皮重度增生患者<sup>[14]</sup>。1988 年在该地采取随机分组, 双盲对照, 对 1006 名食管上皮轻、重度增生患者进行观察。3 年后细胞学复查结果: 重增和总体癌变抑制率分别为 63.3% 及 57.1%; 轻增和总体好转率分别为 36.5% 及 20.6%。证实复合核黄素具有治疗食管上皮增生, 并抑制其癌变的作用<sup>[15]</sup>。林培中等 1984 年开始, 在林县观察核黄素阻断食管轻增癌变的效果。1219 名轻增患者, 每天服用核黄素 5mg, 对照 1208 人。轻增癌变抑制率从治疗后 3 年的 22.2%, 5 年后的 34.8% 提高到 9 年后的 37.0% ( $P < 0.05$ )。按年龄组比较, 核黄素各组的食管癌发生率比对照各组均有明显的降低。说明需要较长时间服用核黄素, 才能显示其预防食管癌的作用<sup>[16]</sup>。

中美合作于林县 1982~1991 年进行了双盲的营养干预试验, 观察对象为 29584 名成年人。用析因分析方法, 随机分为 8 组, 服用不同维生素和微量元素 5 年 3 个月。发现补充核黄素和烟酸组食管癌发病率降低 15% ( $P < 0.05$ )<sup>[17]</sup>。2001 年美国癌症研究协会 92 届年会上, Mark 报告: 林县食管癌营养干预试验人群中, 用 1986~1991 年发病的 498 例食管鳞癌及 255 例贲门腺癌作病例, 对照 913 例, 分析他们 1985 年血清核黄素, 发现其含量每增加 1 个 4 分位数, 食管癌的发病率则降低 6%, 这是首次在一项大规模前瞻性研究中证明血清核黄素的升高与癌症发生危险降低有关(中国医学论坛报, 总 768 期, 2001/06/28)。

四川盐亭(1992~1996 年)开展了核黄素强化食盐阻断食管癌前病变研究。试验组及对照组各 3 万人。5 年后, 试验组及对照组的 601 及 614 人进行了细胞学复查: 试验组食管轻、重增的发病率分别由 14.55% 及 1.23% 下降到 9.48% 和 0.67%; 而对照组的轻、重增发病率仍维持较高水平: 26.87% 及

收稿日期: 2005-06-02; 修回日期: 2006-01-19

作者单位: 100021 北京, 中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院, 肿瘤研究所流行病学

作者简介: 罗贤懋(1930-), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事营养与肿瘤方面的研究工作

1.79 % (待发表资料)。

## 2 其他肿瘤

与食管癌比较,核黄素与其他肿瘤的关系研究有限。在宫颈癌预防研究中,陈瑞娣等<sup>[18]</sup>发现核黄素栓剂治疗宫颈癌前病变总有效率为 56 %,远期疗效与常规的激光和电熨两法相似。最近的病例-对照研究表明,核黄素的摄入量与子宫内膜癌<sup>[19]</sup>及子宫颈癌<sup>[20]</sup>的危险性亦呈负相关。胃上皮不典型增生和癌患者红细胞核黄素含量比正常明显降低<sup>[8]</sup>。荷兰一项结直肠腺瘤病例 ( $n = 768$ ) - 对照 ( $n = 709$ ) 研究表明,核黄素摄入量与腺瘤发生呈负相关,在 MTHFR (亚甲基四氢叶酸还原酶) 基因为 TT 型的人群中更为明显<sup>[21]</sup>。乳腺癌患者血清中核黄素载体蛋白 (RCP) 较正常对照增高 3 ~ 4 倍,晚期癌患者更高达 9 ~ 11 倍。免疫组化证实, RCP 来源于腺癌细胞,可作为诊断和预后的参考指标<sup>[22]</sup>。但病例-对照研究,未发现血、尿中的核黄素含量与云锡矿工肺癌有关<sup>[23]</sup>。

## 3 核黄素防癌作用机制

3.1 核黄素缺乏导致动物体内与致癌物代谢有关酶的活性发生变化,使致癌物诱发的肿瘤得以生长<sup>[24]</sup>,如使致癌物诱发的 DNA 单链断裂增多,并使 DNA 修复酶活性过分升高,使 DNA 修复出现异常而产生癌变,而补充核黄素可使类似病变减轻<sup>[25]</sup>。

3.2 核黄素在光照下具有抑癌活性,是与核黄素光化学反应产生的活性氧 (如  $H_2O_2$ ) 有关,可使培养中的 B16 黑色素瘤细胞坏死<sup>[26]</sup>;诱导 MGC80-3 胃癌细胞凋亡,阻滞于  $G_2/M$  期<sup>[27]</sup>。

3.3 核黄素缺乏大鼠组织中的 DNA 容易与致癌物苯并芘形成加合物而致癌,补充核黄素可使它的浓度明显下降<sup>[28]</sup>。

3.4 MTHFR 基因的单核苷酸遗传多态性 (677C/T) 使其编码的亚甲基四氢叶酸还原酶活性显著降低,使患食管癌的危险性增加<sup>[29]</sup>,由于核黄素及叶酸均参与此代谢过程,如它们的摄入量不足,可使危险更趋严重<sup>[30]</sup>。

综上所述,在核黄素与癌症预防研究中,核黄素缺乏与食管癌发生关系较为密切,并在人群干预试验取得一定效果。再考虑到,目前我国食管癌高发区居民膳食中,动物性食品所占的比例仍很小,不足以保证核黄素的供应。“九五”期间,我们在食管癌高发区河北磁县和河南林州组织和推广核黄素强化碘盐。经红细胞谷胱甘肽还原酶活性系数 (EG-

RAC) 测试,食用强化盐 0.5 ~ 5 个月后,核黄素营养不足和缺乏人群的比例即由 92.2 % 下降到 22.6 %。证实通过强化碘盐补充核黄素的方法在食管癌高发区是可行的。以磁县为例,2000 年 4 月 ~ 2005 年 4 月,共销售核黄素强化碘盐 2 515 吨,年均供应量已超过 500 吨。至于补充核黄素对改善当地居民健康和预防食管癌的效果还需进一步的观察和研究。

## 参考文献:

- [1] Van Rensburg SJ. Epidemiological and dietary evidence for a specific nutritional predisposition to esophageal cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 1981, 67(2): 243-51.
- [2] 郑素芳, 刘新伏, 李辉, 等. 食管癌高发区林县人群维生素的营养状况 [J]. 中华肿瘤杂志, 1985, 7(增刊): 49-53, 62.
- [3] 郑素芳, 李辉, 宋林华, 等. 食管癌高发地区盐亭营养状况初步调查 [J]. 中华肿瘤杂志, 1985, 7(增刊): 58-59.
- [4] 魏慧娟, 罗贤懋, 刘新伏, 等. 林州市农村膳食营养的动态变化 [J]. 中国肿瘤, 1999, 8(9): 401-402.
- [5] 苗健, 杨文献, 黄梅, 等. 河南省食管癌高低发、区居民营养状况 [J]. 营养学报, 1983, 5(2): 151-157.
- [6] 陆建邦. 食管癌流行因素及预防研究概况 [J]. 肿瘤防治研究, 1996, 23(6): 387-390.
- [7] 魏慧娟, 罗贤懋, 李中骞, 等. 食管癌高发区河北磁县农民膳食营养状况调查 [C]. 李春海, 陆士新. 肿瘤生物学研究进展 [M]. 军事医学科学出版社. 1997. 167-170.
- [8] 马爱国. 食管癌高发区人群营养状况的调查分析 [J]. 肿瘤, 1991, (1): 37-39.
- [9] 王顺祥, 魏经建, 段志有, 等. 维生素 B<sub>2</sub>、C 与食管癌、胃癌发病关系的研究 [J]. 肿瘤, 1992, 12(2): 88-89.
- [10] Siassi F, Ghadirian P. Riboflavin deficiency and esophageal Cancer: A case control-household study in the Caspian Littoral of Iran [J]. Cancer Detect Prev, 2005, 29(5): 419-426.
- [11] Chen H, Tucker KL, Graabard BI et al. Nutrient intakes and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach [J]. Nutr Cancer, 2002, 42(1): 33-40.
- [12] Foy H, Kondi A. The vulnerable oesophagus: riboflavin deficiency and squamous cell dysplasia of the skin and the oesophagus [J]. J Natl Cancer Inst, 1984, 72(4): 941-948.
- [13] 林培中. 核黄素缺乏和超量维生素 C 对大鼠的食管和肝脏癌变的影响 [J]. 中华肿瘤杂志, 1985, 7(3): 171-174.
- [14] 陈志峰, 侯浚. 食管癌前病变研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 1994, 21(3): 194-196.
- [15] 沈琼, 王东煜, 项云岩, 等. 复合核黄素阻断食管癌前增生的研究报告 [J]. 中国肿瘤临床, 1994, 21(4): 272-274.
- [16] 丁镇伟, 高峰, 林培中, 等. 食管癌前病变阻断性治疗的远期效果 [J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21(4): 275-277.
- [17] 黎均耀, 布洛特, 李冰, 等. 中国林县居民癌症和其他常见病营养预防试验效果初步报告 [J]. 中华肿瘤杂志, 1993, 15(3): 165-181.
- [18] 陈瑞娣, 丁爱华, 韩锐, 等. 宫颈癌的化学预防: 核黄素对宫颈癌癌前病变的阻断研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 1993, (4): 272-274.
- [19] Petridou E, Kedikoglou S, Koukoulomatis P, et al. Diet in relation to endometrial cancer risk: a case-control study in Greece [J]. Nutr Cancer, 2002, 44(1): 16-22.
- [20] Hernandez BY, McDuffie K, Wilkens LR, et al. Diet and premalignant lesions of the cervix: evidence of a protective role for

(下转第 548 页)

Avastin 除了对结直肠癌有效外,研究还发现联合化疗可以增加非小细胞肺癌的疗效。最新一项临床研究显示<sup>[7]</sup>,Avastin 联合泰素/卡铂方案使非鳞状细胞非小细胞肺癌患者生存期延长了 20%。这项 II/III 期研究有 878 例晚期非鳞状细胞非小细胞肺癌患者参加,他们均为有胸腔恶性积液的 IIb 期或已转移的 IV 期初治患者,被随机分为接受标准化疗(6 个周期的泰素/卡铂),或标准化疗加 Avastin(持续使用至疾病出现进展)。该研究中期分析显示其达到主要终点 - 总体生存期改善(联合组 12.5 个月,对照组 10.2 个月,有统计学差异)后,研究提前终止。尽管此改善很小,但有其重要临床意义,该临床研究负责人 Sandler 博士认为,这个研究的意义在于“靶向药物与化疗联合改善了生存期,这相当令人兴奋。这是自上世纪 90 年代中期以来在晚期非小细胞肺癌治疗上取得的重大进展”。

## 5 结语

未来非小细胞肺癌药物治疗的突破,依赖于人们对肺癌分子生物学的深入研究和认识,针对肿瘤发生中不同靶点进行干预的靶点治疗具有更广阔的前景。

## 参考文献:

- [1] Le Chevalier T. Results of the Randomized International Adjuvant Lung Cancer Trial (IAL T): cisplatin-based chemotherapy (CT) vs no CT in 1867 patients (pts) with resected non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003 (abstr 2528).
- [2] Fossella FV, Belani CP. Phase III study (TAX 326) of docetaxel-cisplatin (DC) and docetaxel-carboplatin (DCb) versus vinorelbine-cisplatin (VC) for the first-line treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): Analyses in elderly patients[J]. *Pro Am Soc Clin Oncol*, 2003 (abstr 2528).
- [3] Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Gemcitabine in the treatment of NSCLC: Meta analysis of survival and progression free survival data[J]. *Lung Cancer*, 2005, 47(1): 69-80.
- [4] Hanna N, Shepherd FA, Rosell R, et al. A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy[J]. *Pro Am Soc Clin Oncol*, 2003 (abstr 2503).
- [5] Giaccone G, Johnson D, Scagliotti GV, et al. Results of a multivariate analysis of prognostic factors of overall survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gefitinib (ZD1839) in combination with platinum-based chemotherapy (CT) in two large phase III trials (INTACT 1 and 2) [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003 (abstr 2522).
- [6] Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004 (abstr 7022).
- [7] Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab in patients with advanced non-squamous NSCLC: An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial-E4599[J]. *Pro Am Soc Clin Oncol*, 2005 (abstr 4).

[编辑:贺文]

## (上接第 544 页)

- folate, riboflavin, thiamin, and vitamin B12[J]. *Cancer Causes Contr*, 2003, 14(9): 859-870.
- [21] van den Donk M, Buijsse B, van den Berg SW, et al. Dietary intake of folate and riboflavin, MTHFR C677T genotype, and colorectal adenoma risk: a Dutch case-control study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(6): 1562-1566.
- [22] Karande AA, Sridhar L, Gopinath KS, et al. Riboflavin carrier protein: a serum and tissue marker for breast carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2001, 95(5): 277-281.
- [23] 周晓东,黄承钰,洪君蓉,等. 血、尿核黄素水平与肺癌危险性的嵌套病例-对照研究[J]. *卫生研究*, 2003, 32(6): 597-598.
- [24] 乔长虹,周天浩,宋林华,等. 核黄素缺乏促进亚硝胺致癌机制的研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 1989, 11(5): 322-324.
- [25] Webster RP, Gawde MD, Bhattacharya RK. Modulation of carcinogen-induced DNA damage and repair enzyme activity by dietary riboflavin[J]. *Cancer Lett*, 1996, 98(2): 129-135.
- [26] Ohava M, Fujikura T, Fujiwara H. Augmentation of the inhibitory effect of blue light on the growth of B16 melanoma cells by riboflavin[J]. *Int J Oncol*, 2003, 22(6): 1291-1295.
- [27] 李锦全,陈瑞川,蔡克瑕,等. 核黄素光化学反应诱导人胃癌细胞凋亡[J]. *癌症*, 2003, 22(3): 253-256.
- [28] Pangrekar L, Krishnasuamy K, Jagadeesan V. Effect of riboflavin deficiency and riboflavin administration on carcinogen-DNA binding[J]. *Food Chem Toxicol*, 1993, 31(10): 745-750.
- [29] Song C, Xing D, Tan W, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a chinese population[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(8): 3272-3275.
- [30] Lathrop Stern L, Shane B, Bagley PJ, et al. Combined marginal folate and riboflavin status affect homocysteine methylation in cultured immortalized lymphocyte from persons homozygous for the MTHFR C677T mutation[J]. *J Nutr*, 2003, 133(9): 2716-2720.

[编辑:周永红]