

文章编号: 1009-0002(2005)01-0084-03

综 述

叶黄素的抗癌作用及其研究现状

孙震, 姚惠源

江南大学 食品学院, 江苏 无锡 214036

[摘要] 叶黄素是自然界广泛存在的类胡萝卜素, 可以提高人体的免疫能力, 也是一种抗氧化剂, 对老年视黄斑退行性变化有很好的预防作用, 但更重要的是研究表明, 叶黄素对一些类型的癌症具有预防效果。本文综述了近年来有关叶黄素预防癌症作用的流行病学调查、分析, 以及与癌症关系的实验研究及作用机制等方面的研究进展。

[关键词] 叶黄素; 玉米黄素; 抗癌作用; 预防

[中图分类号] Q586

[文献标识码] A

Advances in Antitumor Functions of Lutein and Zeaxanthin

SUN Zhen, YAO Hui-yuan

School of Food Science and Technology, Southern Yangtze University, Wuxi 214036, China

[Abstract] Lutein and zeaxanthin are major carotenoids in nature. It is known that lutein and zeaxanthin have positive effect on immune system. At same times they have antioxidant activities, they can quench the free radicals reduce the damage of cell membrane and cell. Recently numerous studies have demonstrated that they have protective effects on some types of cancer. This article reviewed advances of its protective cancer functions on epidemiological studies, and experimental researches toward anticancer as the same as its function mechanism is also presented.

[Key words] lutein, zeaxanthin, anticancer, protective

叶黄素是一种广泛存在于蔬菜、花卉、水果与某些藻类生物中的含氧类胡萝卜素。叶黄素又名植物黄体素, 它是玉米、蔬菜、水果、花卉等植物色素的主要组分。甘蓝、羽衣甘蓝、菠菜等深绿色叶菜以及金盏花、万寿菊等花卉中的叶黄素含量最为丰富; 南瓜、桃子、辣椒、芒果、柑桔中也含有丰富的可以在人体内自动转化成叶黄素的叶黄素前体——叶黄素酯。叶黄素对心血管疾病、白内障以及老年视黄斑变性等疾病具有特殊功效, 其抗氧化性能可以抵御游离基在人体内造成的细胞与器官损伤, 并可防止因机体衰老引发的心血管硬化、冠心病和肿瘤疾病。愈来愈多的流行病学调查和实验研究结果表明, 摄入叶黄素可以降低癌症的发生率。美国食品与药物管理局早在 1995 年即已批准叶黄素作为食品补充剂用于食品饮料, 以丰富其营养价值。

1 叶黄素的吸收与代谢

叶黄素(lutein, 3,3-二羟基- α -胡萝卜素)是一种萜, 其分子式为 $C_{40}H_{56}O_2$, 分子量为 568.85。叶黄素具有 3 个手性中心, 应有 8 种立体异构体, 但自然界实际上只存在 1 种异构体, 即玉米黄素(zeaxanthin, 3,3-二羟基- β -胡萝卜素)。叶黄素分子中拥有 10 个共轭双键, 且其末端基团上带有羟基。由于它没有 β -胡萝卜素那样的 β -紫香酮环结构, 所以不具有维生素 A 原活性。

哺乳动物不能自行合成叶黄素, 必须从蔬菜和水果中获得。食物中叶黄素的利用率与食品加工状态、细胞结构的破坏与否密切相关。在食物原料中, 叶黄素被包埋在细胞结构中, 因此破坏细胞结构的加工方式、烹饪方式均能改善其生物利用率^[1]。叶

黄素酯的生物利用率与膳食中的脂量有关, 适量的脂肪有利于叶黄素酯的吸收。

同其他脂溶性类胡萝卜素一样, 如果不形成脂质微粒的形式, 叶黄素很难被吸收。脂肪饮食可以刺激胆汁分泌使脂肪乳化, 促进叶黄素的吸收, 抑制胆汁的药物则可减少其吸收。叶黄素由小肠吸收后和脂质一样, 经十二指肠, 以乳糜微粒的形式, 最后被转运至肝脏。在肝脏内或被储存, 或与体内血浆中极低密度脂蛋白(VLDL)组成一体^[2]。

膳食叶黄素能被人体迅速有效地吸收。一般饮食情况下, 叶黄素在人体血浆内的浓度为 0.08~0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[3]。人口服单一制剂叶黄素 16 h 后血浆中叶黄素浓度达到最大值^[4], 持续补充 10 mg/d 叶黄素 18 d, 血浆叶黄素含量会相应持续增加至 1.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Olmedilla^[5]等将叶黄素和 α -生育酚提供给志愿者, 第 1 个月为 100 mg/d 的 α -生育酚, 接下来的 3 个月为 15 mg/d 的叶黄素, 最后 1 个月为(100 mg 生育酚+15 mg 叶黄素)/d。在第 2 个月时所有受试者血清中叶黄素的含量均有明显升高; 从第 3 个月开始, 表现出较大的个体差异, 有的人血清中的叶黄素含量持续升高, 有的开始下降, 有的则没有变化; 停止摄入叶黄素后 3 个月, 所有受试者血清中叶黄素和其他指标均恢复至试验前的水平。

Park 等^[6]用含有不同浓度的叶黄素的饲料喂食 8 周龄的雌性 BALB/c 小鼠, 血浆、肝脏和脾脏中的叶黄素和玉米黄素的浓度迅速提高, 且在 3 d 后达到最高值(2.5~3 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。Kim^[7]等在家犬实验中, 实验组血浆中的叶黄素和玉米黄素的浓度以剂量依赖的方式连续增加, 在给药 2 周后增加至最高值($P<0.05$)。人体实验发现, 叶黄素和玉米黄素与 β -胡萝卜素混合摄入时, 叶黄素更容易被乳糜微粒吸收, 从而影响 β -胡萝卜素的吸收。由于吸

[收稿日期] 2004-04-02

[作者简介] 孙震(1966-), 女, 副教授, 博士研究生。(电话) 0510-5869552

或竞争机制的存在,补充类胡萝卜素时建议各类分开进行。

叶黄素经吸收后分布于机体的很多器官中,以发挥其生物学功能。一般认为血清叶黄素可以反映近期的摄入,而血浆中叶黄素的浓度比肝脏和脾脏中叶黄素的浓度更容易饱和^[7]。因此,血浆中叶黄素的浓度可以反映短期内的摄食情况,脂肪组织^[8]、肝脏和脾脏中叶黄素的浓度则可以反映长期的摄食状况。膳食中的叶黄素被迅速吸收至血浆中,并被肝脏和脾脏吸收的事实表明,叶黄素和玉米黄素在调节免疫性中具有特殊作用。由于脾脏中吸收的叶黄素和玉米黄素具有刺激免疫活性^[9],并对乳腺癌的生长有抑制作用^[7],因此,脾脏中叶黄素的浓度可以更精确地反映其活性。

血液中的叶黄素含量可以作为健康饮食以及没有炎症的指标^[9],而根据目前的研究结果很难提出叶黄素的 ADI。研究发现,短时间、高剂量地给予动物实验模型叶黄素,不能推断出长期、低剂量的人体实验结果。比如在美国,人的膳食中估计补充叶黄素(及玉米黄素)的剂量约为 1 000~14 000 $\mu\text{g}/\text{d}$,而小鼠的实验剂量为 5 000 $\mu\text{g}/\text{d}$ (相当于 2.7×10^5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重),在小鼠实验中的高剂量组的叶黄素血浓度仅是人群调查中最低水平的 1/5。

2 叶黄素预防癌症的生物学机制

2.1 叶黄素的免疫调节活性

叶黄素可以调节免疫活性。小鼠喂食叶黄素后能提高 PHA 刺激的淋巴细胞增殖反应,提高 T 细胞依赖抗原反应的抗体生成^[10]。家养犬膳食中的叶黄素可以提高 3 种分裂素 PHA、ConA 和 PWM 刺激的淋巴细胞增殖反应,提高 CD4⁺、CD5、CD8 表达的百分率,并且使 CD4⁺/CD8⁺比率增大,以及主要组织相容性复合体(MHC-II)分子表达增多^[7]。CD4 又称 T 细胞助手,能协助 B 细胞产生抗体,并提高其他免疫组分的活性。MHC-II 类分子是 B 细胞表面表达的抗原分子,它的交联过程参与信号传导,可促进 B 细胞活化,同时还参与 B 细胞处理和提呈抗原。家养犬喂食叶黄素后,T 细胞总数和 Th 细胞的数量显著提高。因此,膳食中的叶黄素既可以刺激家养犬的细胞免疫,也可以刺激体液免疫。DTH 应答是一项很好的测定体内细胞免疫调节的指标。家犬在喂食叶黄素第 6 周时,用 PHA 攻击后引起皮肤硬化,且 DTH 效应呈剂量依赖性提高,最高应答发生在注射 24 h 后。而由用多价疫苗攻击后引起的 DTH 应答的最大值则发生在接种后 48~72 h,且后者是典型的特异性 DTH 应答。说明叶黄素具有增强特异性免疫应答的能力。

DTH 过程依赖 T 细胞的活化及其细胞因子的分泌。在致敏阶段,外源性抗原被呈递给抗原特异性 CD4⁺ T 细胞,导致 CD4⁺ T 细胞的活化、增殖和分化,在触发阶段,相关抗原在其进入机体的部位被呈递给 CD4⁺ T 记忆细胞,进而导致 T 细胞活化,分泌多种细胞因子,激活炎症反应。由于机体的免疫系统是个复杂的网络调节系统,上述 DTH 的反应过程需要一定的时间和周期;因此特异性抗原再次刺激致敏机体时,可能只在合适的时间才会产生明显的炎症反应。

细胞因子如 IL-2、IL-1、TNF- α 和 IFN- γ 在 DTH 应答中是一些非常重要的参与者。然而,膳食中添加的叶黄素没有影响由 PMBC 生成 IL-2,也没有影响淋巴细胞标志 CD21 的表达以及血浆 IgM 的生成。

2.2 叶黄素的抗氧化活性

多数研究表明,补充叶黄素或提高叶黄素血浓度可以降低癌症的发病率,这与叶黄素淬灭单线态氧、抑制过氧自由基的抗氧化性质有密切的关系。

当细胞被一些可溶性成分作用(刺激)时,许多噬菌体、白细胞包括巨噬细胞能合成有毒性的氧化代谢过程中的产物,如超氧阴离子(O_2^-)、羟基自由基($\text{OH}\cdot$)、单线态氧($^1\text{O}_2$)、过氧化氢(H_2O_2)、一氧化氮(NO)、过氧氮氧自由基(ONOO^-)。这些活性氧被称为自由基,产生自由基的过程叫做呼吸爆发(respiratory burst)。这些氧自由基产物不仅能够杀死入侵的微生物和肿瘤细胞,同时也能造成宿主细胞的死亡并引起其他一系列的有害的炎症反应。

Zhao^[11]等使用超微弱发光仪,在 710 nm 处研究了 4 种类胡萝卜素(β -胡萝卜素、叶黄素、胭脂树橙及斑蝥黄素)对小鼠腹膜巨噬细胞由佛波醇 12-豆蔻酸 13-乙酸酯(PMA)刺激后引发的呼吸爆发效应。在鲁米诺存在下,巨噬细胞经 PMA 刺激后产生呼吸爆发,出现极明显的发光。类胡萝卜素在刺激开始后加到细胞体系中,可显著降低巨噬细胞依赖于鲁米诺的化学发光。结果表明,斑蝥黄素和胭脂树橙的抑制活性的能力比 β -胡萝卜素和叶黄素高。4 种类胡萝卜素清除超氧阴离子的能力由强到弱依次为斑蝥黄素、胭脂树橙、叶黄素、 β -胡萝卜素。戚向阳^[8]在研究中发现,样品浓度对类胡萝卜素及清除羟基自由基的能力影响很大。叶黄素在浓度较低时(<10 $\mu\text{g}/\text{mg}$),不仅没有清除羟基自由基的能力,还可激发自由基的产生。随浓度的升高($10\sim 1000$ $\mu\text{g}/\text{mg}$),叶黄素清除羟基自由基的效果增强。研究结果同时表明,不同的类胡萝卜素清除羟基自由基的能力存在很大的差异,其中虾青素清除羟基自由基的能力最强,叶黄素与 β -胡萝卜素的能力相当,而番茄红素最弱。

不同的类胡萝卜素具有不同的生理活性,而这可能又导致了其与不同类型的癌症的相关性。 β -胡萝卜素的功能主要是保护脂质膜被自由基破坏,番茄红素是目前发现的能淬灭单线态氧能力最强的类胡萝卜素,叶黄素和玉米黄素清除氧自由基的能力比 β -胡萝卜素强。类胡萝卜素在细胞膜上的位置可以影响其行为,如 β -胡萝卜素和番茄红素只有在细胞膜内部时才能有效地与产生的自由基反应,而叶黄素和玉米黄素疏水性较弱,能够在水合膜内部与自由基发生反应,因此,叶黄素和玉米黄素在清除膜内自由基、维持生物膜的完整性方面比 β -胡萝卜素、番茄红素更强,同时还能改善膜对氧和其他分子的通透性。

3 预防癌症的作用

全世界每年新增加癌症病人超过 1 000 万,每年因患癌症死亡的人数不少于 600 万,因此,癌症仍是威胁人类健康的头号杀手。35% 的癌症与饮食有关,全球 30%~40% 的癌症可以通过饮食调节来预防。大量的流行病学调查研究表明,摄入含类胡萝卜素的饮食(水果和蔬菜),可以降低慢性疾病和心血管疾病的发生率。饮食中多摄入叶黄素可以显著降低癌症的发生。叶黄素是人体中重要的类胡萝卜素之一,人类和许多动物如鸟类、小牛、白鼬、小鼠、犬等,可以从膳食中摄取叶黄素。流行病学的研究结果表明,癌症的发生和血清中叶黄素的低含量密切相关。癌症病人血清中普遍很低的叶黄素水平也折射出同样的事实。

3.1 流行病学调查

Donald^[12]对胃肠癌患者和一般的门诊病人的血清中的类胡萝卜素及微量元素含量进行了测定比较,发现癌症患者血清中的类胡萝卜素的含量(叶黄素、维生素 A、番茄红素、 α -生育酚、 α -胡萝卜素、 β -胡萝卜素)均比对照组低($P<0.001$)。

荷兰研究者^[13]采用了病例-队列分析研究方法,观察了膳食类胡萝卜素与预防肺癌的作用,研究调整了年龄、吸烟、教育水平及肺癌家族史后,发现叶黄素+玉米黄质、 β -隐黄质、叶酸及维

生素 C 对肺癌发生具有预防作用。未发现其他类胡萝卜素(α -胡萝卜素、 β -胡萝卜素、番茄红素)及维生素 E 与肺癌发生具有显著关系。

Slattery^[14]等对 1 993 名结肠癌患者和 2 410 名健康人进行了膳食调查,结果表明,摄入大量能提供叶黄素的水果和蔬菜与结肠癌的危险性呈负相关关系,而其他类胡萝卜素包括 α -胡萝卜素、 β -胡萝卜素、 β -隐黄质、番茄红素、玉米黄素的摄入与结肠癌危险性无关。研究结果同时表明,叶黄素与结肠癌的负相关与性别无关,但与年龄和肿瘤发生的部位有关。年龄小于 67 岁的结肠癌患者,叶黄素的摄入量与结肠癌的发生风险呈显著的负相关性,随着叶黄素摄入量的增加,结肠癌的发生率呈显著线性下降趋势。通过对类胡萝卜素摄入量与直肠内肿瘤的发生部位进行评估,发现叶黄素高摄入量与肿瘤发生率呈负相关。Enger^[15]等的研究发现 β -胡萝卜素对结肠癌同样具有抑制作用,并认为不同类胡萝卜素在疾病发展的不同阶段发挥其作用。如果 Enger 的设想是正确的,人们可以将 β -胡萝卜素应用于肿瘤发生的早期阶段,而叶黄素则应用于肿瘤发生的中晚期阶段。

Le Marchand^[16]等对南太平洋一些岛国的居民进行调查,发现叶黄素能够预防肺癌。但是芬兰 Kuolio 大学的学者^[17]对 4 697 名年龄在 15 岁以上,无癌症病史的人群进行了长达 25 年的跟踪研究,结果发现,在膳食中补充叶黄素、番茄红素等维生素,与乳腺癌的发生并没有明显的相关性。

现有的流行病学资料仍存在一定的局限性,由于研究中存在倚偏,有些研究结果相互矛盾。因此,果蔬中是否存在潜在的抗癌成分,以及是否多种成分相互作用起抗癌效应,尚须进一步研究。叶黄素作为一种单一营养素,在降低癌症危险方面可能具有某些器官特异性作用,但能否在人类癌症预防中获得很突出的效果尚待检验。

3.2 实验研究

研究表明,叶黄素可以抑制由 DMBA 诱发、TPA 促进的小鼠皮肤肿瘤的形成。Park^[18]等发现,叶黄素可明显延缓和减少小鼠乳腺癌的生长,他们在接种乳腺癌细胞的小鼠的饲料中分别添加了 0.002%、0.02%、0.2%、0.4% 的万寿菊叶黄素,结果低剂量(0.002%、0.02%)的叶黄素可显著抑制乳腺癌的发展,而高剂量的效果却并不明显。

Yasuhiro^[19]分别用剂量为 2.5~20 $\mu\text{mol/L}$ 的 8 种不同的类胡萝卜素(玉米黄素、叶黄素、 α -胡萝卜素、 β -胡萝卜素、番茄红素、 β -隐黄质、斑蝥黄素、虾青素)与来自小鼠肠系膜的间皮细胞(M 细胞)共培养作用于小鼠肝癌腹水细胞系 AH109A,发现所用的几种类胡萝卜素均能抑制 AH109 的入侵,并在 5 $\mu\text{mol/L}$ 剂量以下存在明显的剂量效应关系,而不同结构的类胡萝卜素的抑制效果几乎没有多大的差异。

也有报道用 SD 大鼠试验的人类血液和组织中普遍存在的 4 种类胡萝卜素(番茄红素、叶黄素、 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素)对结肠异常隐窝病灶的抑制效果^[20]。结果表明,叶黄素、番茄红素和 α -胡萝卜素能定量地抑制由 N-甲基亚硝基脲(MUN)诱导的结肠异常隐窝病灶的发展,但是 β -胡萝卜素不具备此功能。结肠异常隐窝病灶是目前认识的最早的结肠癌前病变,是结肠腺瘤和继发性癌症的前驱损伤。这一结果提示,叶黄素和番茄红素在较小的剂量上即可以预防结肠的癌变。

Romanchik^[21]等用测量 DNA 合成的方法,比较了叶黄素、番茄红素和 β -胡萝卜素在体外对中等分化和低分化人胰腺癌(PDAC)细胞系 ASPC-1 和 MiaPaCa-2 增殖作用的影响,结果发

现 3 种类胡萝卜素在 5 $\mu\text{mol/L}$ 时均能不同程度地抑制 2 种肿瘤细胞的生长。在培养 36 h 时,3 种类胡萝卜素对 ASPC-1 的抑制率分别为 70%、90% 和 94%,对 MiaPaCa-2 的抑制率分别为 35%、64% 和 66%。

综上所述,10 多年来人们对叶黄素摄入量及其在人体血液及组织中的浓度进行的研究已有较多的报道,但在细胞培养、动物实验及人群干预试验方面的研究尚不多,有很多研究还只是建立在饮食摄入叶黄素和血液中叶黄素浓度的基础上,并非纯化的叶黄素,而且很多功效研究还只是处于推测阶段。有关叶黄素在机体中的吸收、分布、排泄、代谢和生物利用率及药物动力学的资料还不充分,对于其抗癌机制,还须进行大量实验研究予以证实。但毫无疑问,多摄入富含叶黄素的食物,对保护机体健康肯定是有益的。

参考文献

- [1] Jacqueline JM, Clive EW, Linssen PH, *et al.* The food matrix of spinach is a limiting factor in determining the bioavailability of β -carotene and to a lesser extent of lutein in humans[J]. *J Nutr*, 1999,129:349
- [2] Cardinaut N, Gorrard JM, Tyssandier V, *et al.* Short-term supplementation with lutein affects biomarkers of lutein status similarly in young and elderly subjects[J]. *Experimental Gerontology*, 2003,38:573
- [3] Bone RA, Landrum JT, Dixon Z, *et al.* Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects[J]. *Exp Eye Res*, 2000,71:239
- [4] Kostic D, White WS, Olson JA. Intestinal absorption, serum clearance, and interactions between lutein and β -carotene when administered to human adults in separate or combined oral doses[J]. *Am J Clin Nutr*, 1995,62:604
- [5] Olmedilla B, Granada F, Martinez EG, *et al.* Supplementation with lutein(4 months) and α -tocopherol(2 months) in separate or combined oral dose in control men[J]. *Cancer Lett*, 1997,114:179
- [6] Park JS, Chew BP, Wong TS. Dietary lutein absorption from marigold extract is rapid in BALB/c mice[J]. *J Nutr*, 1998,128(10):1802
- [7] Kim HW, Chew BP, Wong TS, *et al.* Dietary lutein stimulates immune response in the canine[J]. *Veterinary Immunol Immunopathol*, 2000,74:315
- [8] 戚向阳. 类胡萝卜素清除·OH 效果的研究[J]. *食品科技*, 2003,3:39
- [9] Kitchevsky SB. β -carotene, carotenoids and the prevention of coronary heart disease[J]. *J Nutr*, 1999,129:5
- [10] Chew BP, Wong MW, Wong TS. Effects of lutein from marigold extract on immunity and growth of mammary tumors in mice[J]. *Anticancer Res*, 1996,16:3689
- [11] Zhao WE, Han YS, Zhao BL, *et al.* Effect of carotenoids on the respiratory burst of rat peritoneal macrophages [J]. *Biochimica Biophysica Acta*, 1998,1381:77
- [12] Donald C. Changes in micronutrient concentrations following anti-inflammatory treatment in patients with gastrointestinal cancer[J]. *Nutrition*, 2000,16:425
- [13] Voorrips LE, Goldbohm RA, Brants HM, *et al.* A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000,9:357
- [14] Slattery ML, Benson J, Curtin K, *et al.* Carotenoids and colon cancer[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000,71(2):575
- [15] Enger SM, Longnecker MP, Chen MJ, *et al.* Dietary intake of specific carotenoids and vitamins A, C, and E and prevalence of colorectal adenomas[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996,5:147
- [16] Maechand L, Hankin JH, Bach F *et al.* An ecological study of diet and lung cancer in the South Pacific[J]. *Int J Cancer*, 1995,63:18
- [17] Ritva. Diet and breast cancer risk in a cohort of Finnish women[J]. *Cancer Lett*, 1997,114:251
- [18] Park SK, Chew BP, Wong TS, *et al.* Dietary lutein from marigold extract inhibits mammary tumor development in BALB/c mice[J]. *J Nutr*, 1998,128:1650
- [19] Kozuki. Inhibitory effects of carotenoids on the invasion of rat ascites hepatoma cells in culture[J]. *Cancer Lett*, 2000,151:111
- [20] Narisawa T, Fukaura Y, Hasebe M, *et al.* Inhibitory effects of natural carotenoids α -carotene β -carotene lycopene and lutein on colonic aberrant crypt foci formation in rats[J]. *Cancer Lett*, 1996,107:137
- [21] Romanchik JE, Ruggeri BA. Carotenoids as dietary-derived inhibitors of human pancreatic ductal adenocarcinoma cell proliferation *in vitro* [J]. *J Time Amer Dietetic Association A/101*