

抗氧化饮食对结直肠癌的预防及其机制

包哲¹, 乌新林^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院胃肠外科, 内蒙古呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院胃肠外科, 内蒙古呼和浩特

收稿日期: 2024年3月1日; 录用日期: 2024年3月25日; 发布日期: 2024年4月3日

摘要

结直肠癌的发展是遗传和环境因素共同作用的结果, 氧化应激是其重要病理机制之一。因此, 饮食和生活方式的变化可能会改变结直肠癌的风险。而抗氧化饮食可以为机体提供抗氧化剂, 如维生素A、维生素C和E、类胡萝卜素以及锌等微量营养元素。有大量数据表明, 这些物质对肿瘤具有潜在的化学预防作用。本文将对它们在结直肠癌中的预防作用及其机制进行综述。

关键词

结直肠癌, 抗氧化剂, 饮食, 维生素, 预防

The Prevention and Mechanism of Antioxidant Diet on Colorectal Cancer

Zhe Bao¹, Xinlin Wu^{2*}

¹Department of Gastrointestinal Surgery, First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 1st, 2024; accepted: Mar. 25th, 2024; published: Apr. 3rd, 2024

Abstract

The development of colorectal cancer is the result of a combination of genetic and environmental factors, and oxidative stress is one of its important pathological mechanisms. Therefore, changes in diet and lifestyle may alter the risk of colorectal cancer. An antioxidant diet can provide the

*通讯作者。

body with antioxidants, such as vitamin A, vitamin C and E, carotenoids and zinc. There is a wealth of data indicating that these substances have potential chemopreventive effects on tumors. This article will review their preventive effects and mechanisms in colorectal cancer.

Keywords

Colorectal Cancer, Antioxidant, Diet, Vitamins, Prevention

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

最新研究显示, 结直肠癌作为全球第三大常见恶性肿瘤及第二大癌症死亡原因, 其发病率仍在逐年攀升[1] [2]。故而, 肿瘤的预防对结直肠癌来讲至关重要且迫在眉睫。流行病学研究表明, 大部分消化系统肿瘤是由过量饮酒、吸烟、肥胖、氧化应激、幽门螺杆菌感染和饮食不当引起的[3]。其中, 氧化应激与大多数肿瘤的发生和发展有关。大量实验证据已经证明了氧化应激在消化系统肿瘤发生和进展中的作用[4] [5] [6]。在氧化应激下, 细胞内活性氧(ROS)水平凌驾于抗氧化防御机制之上。过量的活性氧会破坏线粒体和基因组 DNA, 导致 DNA 损伤、分子突变和信号通路的变化, 而这些正是肿瘤发生和发展的关键环节[7]。因此, 抗氧化剂作为中和活性氧的物质被广泛用于消化道肿瘤的预防。

研究表明, 一半的结肠癌风险可以通过包括饮食在内的可改变的风险因素预防[8], 例如, 此前欧洲癌症营养前瞻性调查(EPIC)研究表明, 与最低五分位数纤维摄入量相比, 最高五分位数纤维摄入量的人群结直肠癌风险降低了 40% [9]。已有越来越多的证据发现, 摄入富含抗氧化剂的蔬菜和水果等抗氧化膳食可能是预防结直肠癌发生的保护因素。并有研究表明, 不同食物来源的总膳食抗氧化剂消耗量越高, 患癌症的风险越低[10]。抗氧化饮食顾名思义, 其有益作用主要归因于它富含抗氧化特性的众多成分, 如维生素 A、维生素 C、维生素 E、类胡萝卜素、锌等。它们在细胞分化和抑制肿瘤细胞生长、增强免疫等环节中起着关键作用。本文将对以上抗氧化物质在结直肠癌中的预防作用及其机制作一全面的综述。

2. 饮食中的抗氧化物质与结直肠癌

2.1. 维生素 A

维生素 A 也常被称为视黄醇, 是人体的必需营养素之一。它以多种形式出现在我们的身体中。主要的生物活性衍生物全反式视黄酸是三种核激素受体——视黄酸受体(RARs; RAR α 、RAR β 和 RAR γ)的活性配体, 它们介导维生素 A 的大部分生物效应, 包括细胞分化、增殖和凋亡等[11]。而针对维生素 A 的抗氧化作用, 近来有学者表示维生素 A 通过其代谢产物全反式视黄酸发挥作用, 是一种有效的转录调节因子, 通过这些基因中存在的视黄酸反应元件影响数百个基因的表达水平。它在体内的作用不是作为直接的抗氧化剂, 而是作为 RARs 和类视黄醇 X 受体配体的前体, 还通过 NF- κ B 和 NRF2 信号通路发挥间接的抗氧化反应[12]。而关于维生素 A 的不足对结直肠癌发展的影响, Okayasu 等通过建立小鼠模型进行了研究, 结果发现维生素 A 缺乏小鼠表现出低级别发育不良、高级别发育不良和侵袭性癌以及严重结肠炎, 相反, 补充维生素 A 的小鼠, 除轻度结肠炎外, 仅出现少数肿瘤性病变[13]。他们在此项研究中还发现维生素 A 缺乏引起的树突状细胞和上皮肌成纤维细胞的功能障碍加速了 DSS 结肠炎, 也因此导致

了结直肠癌的发展。

2.2. 维生素 C

维生素 C 是一种强效的水溶性抗氧化剂[14]。早在 2003 年就有学者表示它可以通过清除氧自由基等机制抑制化学诱导的胃肠道肿瘤[15]。最近 Larsson 等[16]研究发现较高的循环维生素 C 与较低的结直肠癌风险呈现显著相关性, 因此他们推测维生素 C 对结直肠癌可能有预防作用。此外, 维生素 C 不仅可以对 CRC 起到预防作用, Wang 等[17]还发现高剂量维生素 C 可以增强免疫治疗在 RAS 突变的 mCRC 患者中的疗效。Zhang 等[18]认为分子机制和观察性研究发现, 饮食来源的抗氧化剂与消化系统癌症有关, 而缺乏随机临床试验的因果证据。于是他们通过孟德尔随机化研究来评估了这些关联的因果关系。研究结果表明, 维生素 C 对结直肠癌有保护作用, 但同时他们发现较高水平的抗氧化剂不一定是大多数消化系统癌症的保护因素。

2.3. 维生素 E

维生素 E 是一种人体必需的脂溶性抗氧化剂。维生素 E 家族由八种亲脂性抗氧化剂组成, 包括 α -、 β -、 γ -和 δ -生育酚(tocopherol, T)以及 α -、 β -、 γ 和 δ -生育三烯醇(tocotrienol, TE), 其中最著名的就是 α -生育酚(α -tocopherol, α T) [19]。它们通过抗增殖作用、促凋亡作用和减少不同癌症细胞的转移, 在许多癌症中发挥显著的抗肿瘤活性[20]。另有研究发现, 有些长链代谢产物, 如 α T-13'-COOH 和 δ T-13'-COOH, 分别是 α T 和 δ T 的代谢产物, 在抑制人结直肠癌细胞的增殖和诱导死亡方面, 已显示出比生育酚更强的能力[21]。早就知道 JAK/STAT 途径受到含有 Src 同源区 2 结构域的蛋白质酪氨酸磷酸酶-1 (SHP-1) 的负调控。特别是, SHP-1 的缺失已被证明可增强 JAK/STAT3 信号传导并减少 JAK3 68 的蛋白酶体降解。增强 SHP-1 被认为是治疗结直肠癌癌症的策略, 因为增加 SHP1 表达的药物已显示通过阻断 STAT3 激活在体内诱导细胞凋亡和抑制肿瘤发生[22]。有趣的是, Ye 等人发现了 δ TE 抑制了 ETK 磷酸化并诱导 SHP-1 [23]。

2.4. 类胡萝卜素

类胡萝卜素也是一种脂溶性色素, 存在于植物、真菌、细菌和藻类中, 也存在于许多食物中, 例如水果、蔬菜和鱼类[24]。它有 600 多种具有天然结构变体, 而在典型的人类饮食中只存在约 40 种, 在人类血液和组织中已鉴定出约 20 种[25]。流行病学研究表明, 饮食中高类胡萝卜素的摄入与结直肠癌的风险降低之间存在相关性。类胡萝卜素具有抗氧化特性、抑制恶性肿瘤生长和诱导细胞凋亡。补充类胡萝卜素可以影响细胞生长, 调节基因表达和免疫反应。Milani 等[26]总结了饮食类胡萝卜素对癌症的化学预防涉及多种机制, 包括对间隙连接细胞间通讯、生长因子信号传导、细胞周期进展、分化相关蛋白、类视黄醇受体、抗氧化反应元件、核受体、AP-1 转录复合物、Wnt/ β -catenin 途径和炎性细胞因子的影响。

有研究发现, 富含类胡萝卜素的蔬菜和水果对降低某些疾病风险的作用归因于几种主要的类胡萝卜素: β -胡萝卜素、番茄红素、叶黄素、玉米黄质、番红花素和姜黄素, 因为它们具有抗氧化作用。其中, 番茄红素对人类结直肠癌细胞显示出强大的抗增殖作用。并通过线粒体信号通路诱导细胞凋亡, 如胱天蛋白酶-8 的激活、Bax 的上调、线粒体膜电位(MMP)的破坏和细胞色素 c 的释放[27]。还有近些年在美容圈很火爆的虾青素——ASTA, 它是一种酮式类胡萝卜素, 也是目前已知的强效抗氧化剂之一。低剂量的 ASTA 已被证明通过下调细胞周期蛋白 D 和增加 p21、p53 和 p27 的表达来调节增殖、G0/G1 期阻滞, 从而抑制小鼠结肠癌的发生。ASTA 通过抑制 PCNA 的表达, 显著降低了小鼠体内结肠腺癌的发病率, 并提高了其存活率[28]。

2.5. 锌

人体无法储存锌, 因此锌缺乏可能会相对较快地出现。严重缺锌是罕见的, 但轻度缺锌在世界各地很常见。许多流行病学研究表明, 饮食中的锌含量与癌症风险之间存在关系。锌的抗癌作用通常与其抗氧化特性有关。其机制包括锌对免疫系统、转录因子、细胞分化和增殖、DNA 和 RNA 合成和修复、酶激活或抑制、细胞信号传导的调节以及细胞结构和膜的稳定的影响[29]。锌缺乏会降低单核细胞与内皮的粘附、粒细胞趋化性、巨噬细胞吞噬作用、T 细胞和巨噬细胞分泌的细胞因子的活性、NK 活性、T 细胞分化以及某些白细胞介素和抗体的释放。而这些正是免疫系统抗癌活性的主要机制。锌还与许多金属酶有关, 如超氧化物歧化酶正属于抗氧化系统。它可以催化超氧化物阴离子自由基分解为过氧化氢, 从而防止其他有毒自由基及其衍生物的产生, 如羟基或过氧亚硝酸根[30]。有趣的是, 在组织培养中, 锌已被证明可以保护健康细胞免受过氧化氢的细胞毒性和遗传毒性, 但会增强 H_2O_2 在肿瘤组织中的毒性[31]。总而言之, 补充锌和最佳锌摄入量可恢复正常免疫反应, 降低感染风险。然而, 锌的最佳免疫刺激剂量尚未确定。同时, 已经证明过量的锌由于其免疫抑制作用而可能是危险的。需要了解锌的双重作用, 以评估其在癌症预防和治疗中的有益和负面作用。

3. 小结与展望

饮食是人类文化的重要组成部分, 不同的人群在不同的文化背景下养成了五花八门的饮食习惯, 并且随着社会和复杂文化互动的发展, 饮食习惯也在发生着演变。曾经遵循地中海饮食的国家和地区, 现如今也有越来越多的人喜爱高热量、高脂肪、几乎无纤维的饮食。况且, 建议不同人群只吃一种健康饮食可能会导致依从性低和预防效果不理想。所以, 应用立法和教育措施促进健康饮食或许才能真正阻止全球癌症日益恶化的紧迫问题。另外, 本文所述饮食所提供的抗氧化物质对结直肠癌的预防及其机制仅仅是冰山一角, 还有大量尚未明确的机制有待研究, 未来的研究还可考虑调查维生素和矿物质之间在预防癌症中的潜在相互作用等。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Cao, W., Chen, H.D., Yu, Y.W., Li, N. and Chen, W.Q. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal (England)*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [3] Islami, F., Goding, S.A., Miller, K.D., Siegel, R.L., Fedewa, S.A., Jacobs, E.J., McCullough, M.L. and Patel, A.V. (2018) Proportion and Number of Cancer Cases and Deaths Attributable to Potentially Modifiable Risk Factors in the United States. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 31-54. <https://doi.org/10.3322/caac.21440>
- [4] Carini, F., Mazzola, M., Rappa, F., Jurjus, A., Geagea, A.G., Al Kattar, S., Bou-Assi, T. and Jurjus, R. (2017) Colorectal Carcinogenesis: Role of Oxidative Stress and Antioxidants. *Anticancer Research*, **37**, 4759-4766.
- [5] Shimizu, Y., Tamura, T., Kemmochi, A., Owada, Y., Ozawa, Y., Hisakura, K., Matsuzaka, T. and Shimano, H. (2021) Oxidative Stress and Liver X Receptor Agonist Induce Hepatocellular Carcinoma in Non-Alcoholic Steatohepatitis Model. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 800-810. <https://doi.org/10.1111/jgh.15239>
- [6] Akbari, A., Majd, H.M., Rahnama, R., Heshmati, J., Morvaridzadeh, M., Agah, S., Amini, S.M. and Masoodi, M. (2020) Cross-Talk between Oxidative Stress Signaling and MicroRNA Regulatory Systems in Carcinogenesis: Focused on Gastrointestinal Cancers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **131**, Article ID: 110729. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110729>
- [7] Klaunig, J.E. (2018) Oxidative Stress and Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 4771-4778. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190215121712>
- [8] Zhou, E. and Rifkin, S. (2021) Colorectal Cancer and Diet: Risk versus Prevention, Is Diet an Intervention? *Gastroenterology Clinics of North America*, **50**, 101-111. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.10.012>

- [9] Norat, T., Bingham, S., Ferrari, P., *et al.* (2005) Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **97**, 906-916. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji164>
- [10] Yang, J., Qian, S., Na, X. and Zhao, A. (2023) Association between Dietary and Supplemental Antioxidants Intake and Lung Cancer Risk: Evidence from a Cancer Screening Trial. *Antioxidants (Basel)*, **12**, Article No. 338. <https://doi.org/10.3390/antiox12020338>
- [11] Bohn, T., Böhm, V., Dulińska-Litewka, J., *et al.* (2023) Is Vitamin A an Antioxidant? *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, **93**, 481-482.
- [12] Blaner, W.S., Shmarakov, I.O. and Traber, M.G. (2021) Vitamin A and Vitamin E: Will the Real Antioxidant Please Stand up? *Annual Review of Nutrition*, **41**, 105-131. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124228>
- [13] Okayasu, I., Hana, K., Nemoto, N., Yoshida, T., Saegusa, M., Yokota-Nakatsuma, A., Song, S.Y. and Iwata, M. (2016) Vitamin A Inhibits Development of Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis and Colon Cancer in a Mouse Model. *BioMed Research International*, **2016**, Article ID: 4874809. <https://doi.org/10.1155/2016/4874809>
- [14] Abdullah, M., Jamil, R.T. and Attia, F.N. (2023) Vitamin C (Ascorbic Acid). StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [15] Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M. and Mazur, M. (2006) Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress-Induced Cancer. *Chemico-Biological Interactions*, **160**, 1-40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>
- [16] Larsson, S.C., Mason, A.M., Vithayathil, M., *et al.* (2022) Circulating Vitamin C and Digestive System Cancers: Mendelian Randomization Study. *Clinical Nutrition*, **41**, 2031-2035. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.07.040>
- [17] Wang, F., He, M.M., Xiao, J., *et al.* (2022) A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study of High-Dose Vitamin C plus FOLFOX ± Bevacizumab versus FOLFOX ± Bevacizumab in Unresectable Untreated Metastatic Colorectal Cancer (VITALITY Study). *Clinical Cancer Research*, **28**, 4232-4239. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0655>
- [18] Zhang, X., Zhao, H., Man, J., *et al.* (2022) Investigating Causal Associations of Diet-Derived Circulating Antioxidants with the Risk of Digestive System Cancers: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*, **14**, Article No. 3237. <https://doi.org/10.3390/nu14153237>
- [19] Zhang, Q., Meng, Y., Du, M., *et al.* (2021) Evaluation of Common Genetic Variants in Vitamin E-Related Pathway Genes and Colorectal Cancer Susceptibility. *Archives of Toxicology*, **95**, 2523-2532. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03078-0>
- [20] MontagnaniMarelli, M., Marzagalli, M., Fontana, F., *et al.* (2019) Anticancer Properties of Tocotrienols: A Review of Cellular Mechanisms and Molecular Targets. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 1147-1164. <https://doi.org/10.1002/jcp.27075>
- [21] Jiang, Q. (2019) Natural Forms of Vitamin E and Metabolites-Regulation of Cancer Cell Death and Underlying Mechanisms. *IUBMB Life*, **71**, 495-506. <https://doi.org/10.1002/iub.1978>
- [22] Fan, L.C., Teng, H.W., Shiau, C.W., *et al.* (2015) Pharmacological Targeting SHP-1-STAT3 Signaling Is a Promising Therapeutic Approach for the Treatment of Colorectal Cancer. *Neoplasia*, **17**, 687-696. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2015.08.007>
- [23] Ye, C., Zhao, W., Li, M., *et al.* (2015) δ -Tocotrienol Induces Human Bladder Cancer Cell Growth Arrest, Apoptosis and Chemosensitization through Inhibition of STAT3 Pathway. *PLOS ONE*, **10**, E0122712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122712>
- [24] El-Agamey, A., Lowe, G.M., McGarvey, D.J., *et al.* (2004) Carotenoid Radical Chemistry and Antioxidant/Pro-Oxidant Properties. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **430**, 37-48. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2004.03.007>
- [25] Rutz, J.K., Borges, C.D., Zambiasi, R.C., Da Rosa, C.G. and Da Silva, M.M. (2016) Elaboration of Microparticles of Carotenoids from Natural and Synthetic Sources for Applications in Food. *Food Chemistry*, **202**, 324-333. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.01.140>
- [26] Milani, A., Basirnejad, M., Shahbazi, S. and Bolhassani, A. (2017) Carotenoids: Biochemistry, Pharmacology and Treatment. *British Journal of Pharmacology*, **174**, 1290-1324. <https://doi.org/10.1111/bph.13625>
- [27] Lu, P., Lin, H., Gu, Y., *et al.* (2015) Antitumor Effects of Crocin on Human Breast Cancer Cells. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 20316-20322.
- [28] Niranjana, R., Gayathri, R., Nimish, Mol, S., Sugawara, T., Hirata, T., Miyashita, K., *et al.* (2015) Carotenoids Modulate the Hallmarks of Cancer Cells. *Journal of Functional Foods*, **18**, 968-985. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.10.017>
- [29] Skrajnowska, D. and Bobrowska-Korczak, B. (2019) Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. *Nutrients*, **11**, Article No. 2273. <https://doi.org/10.3390/nu11102273>

- [30] Strange, R.W., Antonyuk, S., Hough, M.A., *et al.* (2003) The Structure of Holo and Metal-Deficient Wild-Type Human Cu, Zn Superoxide Dismutase and Its Relevance to Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Molecular Biology*, **328**, 877-891. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(03\)00355-3](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(03)00355-3)
- [31] Sliwinski, T., Czechowska, A., Kolodziejczak, M., Jajte, J., Wisniewska-Jarosinska, M. and Blasiak, J. (2009) Zinc Salts Differentially Modulate DNA Damage in Normal and Cancer Cells. *Cell Biology International*, **33**, 542-547. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2009.02.004>