

· 专家论坛 ·

肿瘤新疗法—代谢调节治疗

石汉平 FACS (中山大学附属第一医院 外科, 广州 510080)

尽管恶性肿瘤的发病原因尚未阐明,但是,越来越多的证据提示:恶性肿瘤是一种代谢相关性疾病。早在1924年,德国科学家Otto Heinrich Warburg就发现了肿瘤细胞葡萄糖“有氧酵解”的代谢特征,并因此获得1931年诺贝尔生理学或医学奖。“有氧酵解”现象的发现直接导致了肿瘤诊断上的革命性变化—PET-CT的诞生。不仅葡萄糖如此,肿瘤细胞的其他物质如蛋白质、脂肪、维生素、矿物质等的代谢都有其鲜明的特点,这些发现转化为肿瘤治疗上的飞跃,肿瘤治疗的新方法—代谢调节治疗应运而生。

1 葡萄糖代谢调节

无限增殖的肿瘤细胞需要更多能量来驱动合成代谢和细胞分裂。正常细胞主要通过有氧氧化获得ATP,而肿瘤细胞50%ATP来自糖酵解,图1。肿瘤细胞的糖酵解能力是正常细胞的20~30倍。肿瘤细胞的这种代谢特点使葡萄糖成为肿瘤代谢调节治疗的重要靶点^[1]。

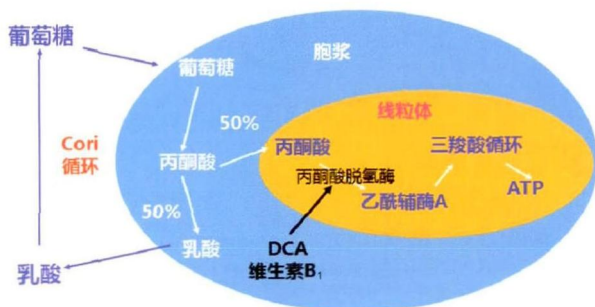


图1 肿瘤细胞的糖代谢特点及其调节
DCA, dichloroacetate, 二氯乙酸

1.1 减少葡萄糖供给 Foster R等^[2]将不同肿瘤细胞株细胞在25mmol/L、0.5mmol/L、0mmol/L葡萄糖浓度条件下培养120小时,发现:0.5mmol/L葡萄糖时多数肿瘤细胞生长抑制;没有葡萄糖(0mmol/L)时,所有肿瘤细胞株细胞的生长均得到显著抑制,图2。据此,减少葡萄糖供给成为荷瘤患者的重要治疗原则。

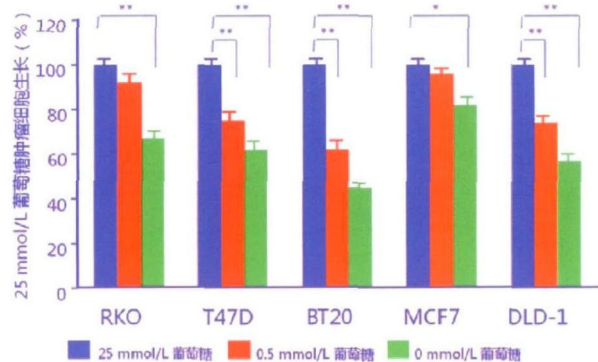


图2 不同肿瘤细胞株细胞在不同葡萄糖浓度条件下的生长情况

与25mmol/L葡萄糖生长情况相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

图2引自参考文献2,引用时有修改。

本图说明,随着葡萄糖供给减少,肿瘤细胞的生长得到显著抑制

1.2 维持血糖稳定 研究发现,肿瘤细胞在血糖浓度波动条件下生长更快、更加容易脱落而发生转移。Kim Y等^[3]在数学模型上证实:葡萄糖持续供应、血糖浓度稳定时,多形性胶质母细胞瘤病灶渐进性增大,但无细胞脱落;葡萄糖间断供应、血糖浓度波动时,肿瘤病灶增大更快,肿瘤细胞脱落,发生转移,图3。该研究提示,在肿瘤治疗过程中,不仅要减少葡萄糖供给,而且要稳定血糖浓度。

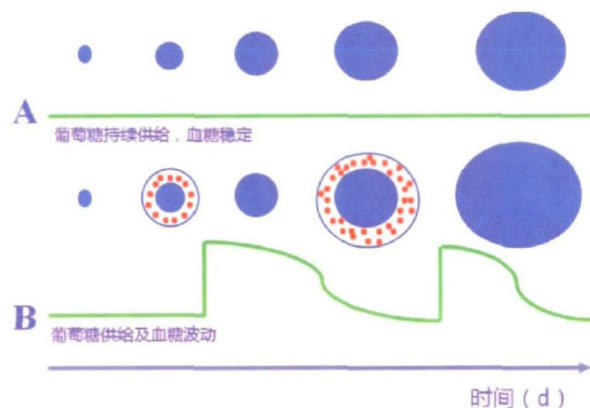


图3 血糖波动对肿瘤病灶的影响

A, 血糖稳定; B, 血糖波动。大小提示肿瘤病灶大小,红点代表细胞脱落

图3引自参考文献3,引用时有修改

本图说明:持续供给葡萄糖,肿瘤体积将不断增大;葡萄糖供给及血糖波动时,肿瘤体积增大更快,肿瘤细胞脱落而发生转移

通讯作者:石汉平,电子邮箱: shihp@mail.sysu.edu.cn

1.3 促进葡萄糖有氧氧化、抑制糖酵解 肿瘤细胞在氧供充足条件下也进行活跃的糖酵解,因此,抑制糖酵解、促进有氧氧化成为肿瘤代谢调节治疗的重要手段^[4]。二氯乙酸(dichloroacetate, DCA)作为丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)的抑制剂,通过抑制PDK去磷酸化激活丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)^[5],图4。维生素B₁作为丙酮酸脱氢酶复合物的重要组成成分,参与脱羧作用^[6];二者有效促进葡萄糖有氧氧化,从而促进肿瘤细胞的凋亡,抑制肿瘤生长。

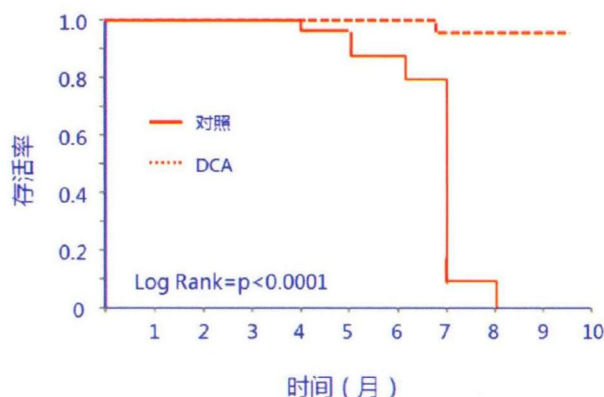


图4 DCA显著延长非小细胞肺癌大鼠的生存时间

图4引自参考文献4,引用时有修改

2 脂肪代谢调节

肿瘤患者脂肪代谢的主要特征是血浆脂蛋白、甘油三酯和胆固醇升高,外源性脂肪利用下降,脂肪动员增加。肿瘤细胞则主要表现为脂肪酸从头合成、磷脂和胆固醇合成增强。调节肿瘤宿主及肿瘤细胞的脂肪代谢同样可以达到肿瘤治疗作用。

2.1 提高脂肪供能比例、促进脂肪氧化 生理条件下,非蛋白质能量的分配一般为葡萄糖/脂肪=70%/30%。肿瘤条件下尤其是进展期、终末期肿瘤患者,推荐高脂肪低碳水化合物配方,二者比例可以达到50%:50%,甚至脂肪供能更多(70%)。与高糖配方相比,高脂肪配方不仅降低血糖浓度,而且显著减少了感染风险。不仅如此,Abdelwahab MG等^[7]、Zuccoli G等^[8]分别报告,高脂肪的生酮饮食,可以有效治疗恶性脑胶质瘤动物、多形性胶质母细胞瘤患者。与单纯放疗相比,放疗加生酮饮食疗效更加显著。

由于肿瘤细胞特征性依赖葡萄糖供能,正常细胞可以依靠葡萄糖及脂肪酸供能。高脂低糖配方可以选择性饥饿肿瘤细胞,而不影响正常细

胞。补充肉碱、促进脂肪酸氧化利用,可以显著改善肿瘤患者的疲劳感,从而提高肿瘤患者的生活质量^[9]。

2.2 选择合适脂肪 Vanek VW等^[10]根据脂肪酸与炎症的关系,将脂肪酸分为三类:致炎脂肪酸如 ω -6脂肪酸、抑炎脂肪酸如 ω -3脂肪酸及中性脂肪酸如 ω -9脂肪酸。由于恶性肿瘤本质上是一种慢性低度炎症,所以 ω -3及 ω -9脂肪酸的应用受到特别重视。动物及细胞研究证明, ω -3脂肪酸可以治疗动物乳腺癌骨转移病灶,抑制肿瘤细胞的转移^[11]。我们自己的研究发现, ω -3脂肪酸可以提高化疗药物的疗效,促进肿瘤干细胞的凋亡,抑制其增殖^[12]。临床研究发现, ω -3脂肪酸可以抑制甚至逆转胰腺癌患者的体重下降,增加瘦体重,改善体能^[13],图5。

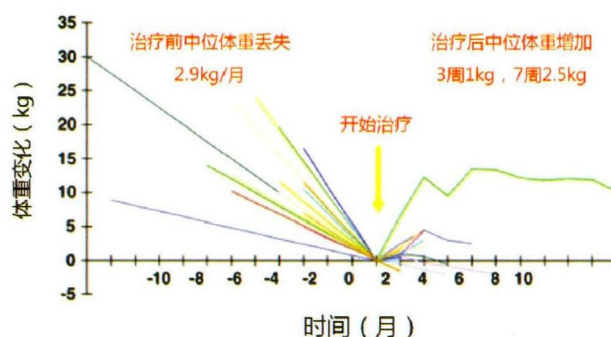


图5 口服 ω -3脂肪酸对胰腺癌患者体重的影响

20例不可切除胰腺癌患者每天口服2罐肠内营养剂(每罐含310 kcal, 16.1 g蛋白质, 1.09 g EPA)后,患者中位体重明显增加,与不含EPA的肠内营养剂相比,差异显著。

图5引自参考文献13,引用时有修改

3 蛋白质代谢调节

肿瘤患者蛋白质代谢的特点主要表现为骨骼肌不断降解、瘦体重下降、内脏蛋白消耗和低蛋白血症。肿瘤细胞常常加强蛋白质合成和增加一些氨基酸的摄取和代谢,包括谷氨酰胺摄取和分解代谢加强,蛋氨酸依赖性增强,支链氨基酸(branched chain amino acid, BCAA)摄取和氧化分解增加,精氨酸需求增加而再合成能力下降等。

3.1 提高蛋白质供给 骨骼肌是人体最大的蛋白质库,机体60%的蛋白质都以各种形式储存在骨骼肌内。肿瘤患者的肌肉消耗不可避免地导致明显的蛋白质丢失,因此,提高蛋白质供给成为自然而然的选项。2009年ESPEN指南提出:肿瘤患者的氨基酸需要量推荐范围为最少1.0g/(kg·d)到目标需要量的(1.2~2.0)g/(kg·d)之间。Bozzetti F等^[14]认为,肿瘤恶液质患者蛋白质的总摄入量(静脉+口服)

应该达到(1.8 ~ 2.0)g/(kg·d), BCAA应该达到 ≥ 0.6 g/(kg·d), 必需氨基酸应该增加到 ≥ 1.2 g/(kg·d)。严重营养不良肿瘤患者的短期冲击营养治疗阶段, 蛋白质供给量应该达到2.0g/(kg·d); 轻中度营养不良肿瘤患者的长期营养补充治疗阶段, 蛋白质供给量应该达到1.5g/(kg·d)[(1.25 ~ 1.7)g/(kg·d)]。日常饮食不足时, 应该口服营养补充, 口服营养补充仍然不足时, 应该由静脉补充。动物研究发现^[15]: 高蛋白配方喂养动物体重增加, 肿瘤体积缩小, 生存时间延长; 与普通配方相比, 差异非常显著。

3.2 选择合适蛋白质 富含($\geq 35\%$)BCAA的氨基酸制剂被很多专家推荐用于肿瘤患者, 认为可以改善肿瘤患者的肌肉减少, 维护肝脏功能, 平衡芳香族氨基酸, 改善厌食与早饱。整蛋白型制剂适用于绝大多数肿瘤患者; 短肽制剂含水解蛋白, 无需消化, 吸收较快, 改善氮平衡更快, 对消化功能受损伤患者如手术后早期、放化疗、老年患者更加有益。Attaallah W等^[16]发现, 用乳清蛋白水解物喂养动物, 可以显著抑制致癌剂的成瘤率, 乳清蛋白整蛋白则无此作用, 表1。

表1 乳清蛋白及其水解物喂养动物的成瘤率

分组	动物数量	处理	肿瘤形成率
假处理组	10	盐水注射	0
肿瘤组	11	AOM+DSS	91.9%
肿瘤+WP	11	AOM+DSS+WP	91.9%
WP	10	WP	0
肿瘤+WPH	10	AOM+DSS+WPH	33.3%
WPH	10	WPH	0

注: WP, whey protein, 乳清蛋白; WPH, whey protein hydrolyzate, 乳清蛋白水解物; AOM, azoxymethane, 氧化偶氮甲烷; DSS, dextran sodium sulfate, 硫酸葡聚糖钠

4 小结

荷瘤状态肿瘤患者的营养治疗具有特殊性, 除了提供营养素及能量外, 还应该注重代谢调节作用。代谢调节治疗是肿瘤治疗的一个新方向, 是肿瘤代谢研究向临床应用转化的一个实证。代谢调节治疗的基本原则为: 减少葡萄糖供给, 维持血糖稳定, 促进葡萄糖氧化, 抑制葡萄糖酵解; 提高脂肪供能比例, 促进脂肪氧化, 优先选择 $\omega-3$ 及 $\omega-9$ 脂肪酸; 提高蛋白质供给, 酌情选择高BCAA制剂及短肽配方。

参考文献

1. 石汉平, 凌文华, 李薇. 肿瘤营养学. 北京: 人民卫生出版社. 2012
2. Foster R, Griffin S, Grooby S, et al. Multiple metabolic alterations exist in mutant PI3K cancers, but only glucose is essential as a nutrient source. PLoS One. 2012;7(9):e45061.
3. Kim Y, Roh S, Lawler S, et al. miR451 and AMPK mutual antagonism in glioma cell migration and proliferation: a mathematical model. PLoS One. 2011;6(12):e28293.
4. Sutendra G, Michelakis ED. Pyruvate dehydrogenase kinase as a novel therapeutic target in oncology. Front Oncol. 2013;3:38.
5. Michelakis ED, Webster L, Mackey JR. Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer. Br J Cancer. 2008;99(7):989-994.
6. Hanberry BS, Berger R, Zastre JA. High-dose vitamin B1 reduces proliferation in cancer cell lines analogous to dichloroacetate. Cancer Chemother Pharmacol. 2014;73(3):585-594.
7. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, et al. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. PLoS One. 2012;7(5):e36197.
8. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, et al. Metabolic management of glioblastomamultiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. Nutr Metab (Lond). 2010;7:33.
9. Silverio R, LavianoA, Rossi Fanelli F, et al. L-carnitine and cancer cachexia: Clinical and experimental aspects. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2011;2(1):37-44.
10. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, et al. Novel Nutrient Task Force, Intravenous Fat Emulsions Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. Nutr Clin Pract. 2012;27(2):150-192.
11. Mandal CC, Ghosh-Choudhury T, Yoneda T,et al. Fish oil prevents breast cancer cell metastasis to bone. Biochem Biophys Res Commun. 2010;402(4):602-607.
12. Yang T, Fang S, Zhang HX, et al. N-3 PUFAs have antiproliferative and apoptotic effects on human colorectal cancer stem-like cells in vitro. J Nutr Biochem. 2013;24(5):744-753.
13. Barber MD, Ross JA, Voss AC, et al. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. Br J Cancer. 1999;81(1):80-86.
14. Bozzetti F, Bozzetti V. Is the intravenous supplementation of amino acid to cancer patients adequate? A critical appraisal of literature. Clin Nutr. 2013;32(1):142-146.
15. Ho VW, Leung K, Hsu A, et al. A low carbohydrate, high protein diet slows tumor growth and prevents cancer initiation. Cancer Res. 2011;71(13):4484-4493.
16. Attaallah W, YilmazAM, Erdogan N. et al. Whey protein versus whey protein hydrolyzate for the protection of azoxymethane and dextran sodium sulfate induced colonic tumors in rats. Pathol Oncol Res. 2012;18(4):817-822

收稿日期:2014年4月10日
本文编辑:鲁运新