

- LKB1-AMPK pathway in suppressing tumorigenesis in PTEN-deficient mice[J]. *Biochem J*, 2008, 412 (2): 211-221.
- [14] Saitho M, Nagai K, Nakagawa K, *et al* Adenosine induces apoptosis in the human gastric cancer cells via an intrinsic pathway relevant to activation of AMP-activated protein kinase[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67 (10): 2005-2011.
- [15] Bos R, Zhong H, Hanrahan CF, *et al* Levels of hypoxia-inducible factor-1 α during breast carcinogenesis[J]. *Natl Cancer Inst*, 2001, 93 (15): 309-314.
- [16] Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, *et al* Overexpression of hypoxia inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases[J]. *Cancer Res*, 1999, 59 (22): 5830-5835.
- [17] Lee M, Hwang JT, Lee HJ, *et al* AMP-activated protein kinase activity is critical for hypoxia inducible factor-1 transcriptional activity and its target gene expression under hypoxic conditions in DU145 cells[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (41): 39653-39661.
- [18] Van de Castele M, Kefas BA, Cai Y, *et al* Prolonged culture in low glucose induces apoptosis of rat pancreatic β -cells through induction of c-myc[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312 (4): 937-944.
- [19] Garcia-Gil M, Pesi R, Pema S, *et al* 5'-aminoimidazole-4'-carboxamide riboside induces apoptosis in human neuroblastoma cells[J]. *Neuroscience*, 2003, 117 (4): 811-820.
- [20] Browne GJ, Finn SG, Proud CG Stimulation of the AMP-activated protein kinase leads to activation of eukaryotic elongation factor 2 kinase and to its phosphorylation at a novel site, serine 398[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (13): 12220-12231.

收稿日期: 2009-12-20 修回日期: 2010-04-06

不平衡氨基酸的研究进展

金玉坤¹ (综述), 陆伟², 罗雁³ (审校)

(1. 天津市职工医院内科, 天津 300050; 2. 天津市传染病医院肝病内科, 天津 300192; 3. 天津市海河医院内科, 天津 300350)

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084 (2010) 11-1647-03

摘要: 肿瘤组织比机体能更有效地夺取氨基酸, 目前临床各种氨基酸液均促进肿瘤生长, 利用不平衡氨基酸, 可达到抑制肿瘤生长的同时又改善机体的营养状况。大剂量精氨酸能抑制肿瘤生长; 亮氨酸能增强去缬氨酸的抑瘤效应, 并且能改善宿主的营养状况; 蛋氨酸缺乏, 将对抗肿瘤药物起着“增效剂”的作用; 去缬氨酸的不平衡氨基酸抑瘤效果最为显著; 谷氨酰胺浓度下降则肿瘤生长受抑制; 谷氨酰胺与天冬酰胺其拮抗剂由于阻碍核酸代谢而被试用于抑制癌的增殖。针对不同类型的肿瘤制定相应的不平衡氨基酸, 能更有效地抑制肿瘤生长, 并改善机体营养。

关键词: 不平衡氨基酸; 肿瘤; 营养; 抗癌治疗

Research Progress of Amino Acid Imbalance JIN Yu-kun¹, LU Wei², LUO Yan³. (1. Department of Internal Medicine, Tianjin Employee's Hospital, Tianjin 300050, China; 2. Department of Hepatology, Tianjin Hospital of Infectious Diseases, Tianjin 300192, China; 3. Department of Internal Medicine, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China)

Abstract: Tumor tissues are more likely to absorb amino acids from the body. At present, all types of amino acids used in clinical practice have obvious effects in promoting tumor growth. The amino acid imbalance will result in the overdose or deficiency of specific amino acids, both inhibiting the tumor growth and correcting the malnutrition. High-dose arginine inhibits the tumor growth; leucine boosts up the inhibitory effects of valine and improve the host's nutrition; the deficiency of methionine sensitizes the antineoplastic; the imbalanced valine has the most significantly antineoplastic effects; the decreased concentration of glutamine suppresses the tumor growth; glutamine and asparagine antagonist have been used in clinical trials due to their metabolic blockade of nuclear acids. Specific imbalanced amino acid regimens can effectively inhibit the proliferation of tumor and improve the nutritional status.

Key words: Amino acid imbalance; Tumor; Nutrition; Anticancer therapy

肿瘤患者常因伴有营养不良, 导致体力下降, 免疫力低下, 乃至代谢紊乱, 产生各种并发症, 加速患者的死亡。因此, 营养支持对肿瘤患者非常重要。营养支持虽然能改变肿瘤患者的营养状况, 但亦能促进肿瘤的生长。在营养支持促进肿瘤生长的诸多因素中, 主要与氨基酸制剂的组成密切相关^[1]。利用氨基酸平衡障碍原理, 人为地改变氨基酸液的常规剂量, 制成某种氨基酸过量或减少乃至缺失的不平衡氨基酸, 可导致肿瘤细胞内蛋白质代谢紊乱、合成障碍, 从而达到既能抑制肿瘤生长, 又能改善患者营养状况的目的^[2]。

1 肿瘤氨基酸的代谢

陆伟等^[3]曾对人肝癌细胞系 SMMC-7721 体外培养, 观察培养液氨基酸成分的动态变化, 结果发现肝癌细胞体外增殖过程对谷氨酰胺、苏氨酸、牛磺酸、精氨酸的消耗明显增加。精氨酸在大多数研究中被认为具有抑制瘤细胞增殖、降低转移和复发率的作用, Wheatley 等^[4]的研究结果提示, 精氨酸在体内通过调节免疫机制而具有一定的抗肿瘤作用。血浆氨基酸池被认为是肿瘤氨基酸主要来源, 从而导致了机体氨基酸代谢紊乱,

肿瘤因此被称为“氮的陷阱”。因此人为地改变氨基酸液的常规剂量, 可导致肿瘤细胞内蛋白质代谢紊乱、合成障碍, 从而抑制肿瘤代谢、阻止肿瘤生长。

2 平衡氨基酸与肿瘤

平衡氨基酸的营养支持, 在改变肿瘤患者营养状况的同时能促进肿瘤生长, 可导致肿瘤细胞蛋白合成加速, S 期细胞百分比增加, 有丝分裂活动增强, 肿瘤细胞 DNA、RNA 含量增加, 肿瘤体积增长迅速^[5]。

3 不平衡氨基酸与肿瘤

许多学者利用“氨基酸平衡障碍”理论, 通过改变完全胃肠外营养中氨基酸的量及比例, 进行了大

量的氨基酸与肿瘤生长的研究,积累了不平衡氨基酸抑制肿瘤生长的实验资料。刘权焰等^[5]的研究结果表明,平衡氨基酸促进肿瘤生长;增量精氨酸、去蛋氨酸、去缬氨酸抑制肿瘤生长。由于平衡氨基酸的营养支持对肿瘤的促增殖作用,以及不平衡氨基酸对肿瘤细胞的抑制作用,使得更多的关于不平衡氨基酸与肿瘤生长的实验研究逐步深入。

近年来,通过改变氨基酸成分或含量的“不平衡氨基酸”的抗癌疗法日益受到重视。基于某些氨基酸在肿瘤生长中具有的特殊作用,人为改变氨基酸制剂谱,造成体内某种或某几种氨基酸含量过剩或减少、缺失以达到既能抑制肿瘤生长,又能改善宿主营养状况的目的。因此,一些学者应用“不平衡氨基酸”的理论,通过改变氨基酸的量和比例,进行了大量氨基酸与肿瘤生长的研究,主要集中在以下几种。

3.1 精氨酸增量的不平衡氨基酸 精氨酸是半必需氨基酸,其营养与免疫调节作用已日益受到人们的重视。精氨酸对肿瘤生长的影响,各学者研究的不同结果,可能与所采用的瘤株以及精氨酸用量大小有关:精氨酸对免疫源性或肿瘤相关抗原阳性肿瘤具有抑制作用,而对弱免疫源性肿瘤则可刺激生长;大剂量精氨酸抑制肿瘤生长,小剂量则有促进作用^[6]。Reynolds等^[7]证实,精氨酸对荷瘤动物有很好的抑癌作用。精氨酸抗肿瘤机制主要为:通过抑制多胺合成,抑制肿瘤细胞的核酸和蛋白质合成;增强免疫系统的功能,诱导胸腺和脾产生T细胞,激活巨噬细胞的细胞毒作用;精氨酸是一氧化氮前体,通过生成一氧化氮可直接抑制肿瘤细胞线粒体呼吸、三羧酸循环和核酸合成,使肿瘤细胞产生细胞内酸中毒而死亡。

3.2 亮氨酸增量的不平衡氨基酸 亮氨酸是肿瘤生长所必需的,它与缬氨酸同属支链氨基酸,存在类似的分子结构,使用共同膜转运系统和支链氨基酸转氨酶系,拥有类似的代谢途径,因此二者在跨膜转运、细胞内代谢等多个方面相互竞争。体外实验已发现肿瘤细胞摄入缬氨酸与细胞外亮氨酸的浓度呈反比,且亮氨酸能增强缺乏缬氨酸的氨基酸失衡液的抑制肿瘤效应。增加亮氨酸,则肿瘤细胞对缬氨酸的摄取和利用进一步减少,增强了细胞内的缬氨酸缺乏状态,而缬氨酸与肝癌生长的关系较亮氨酸更为密切^[8]。由于亮氨酸的结构与缬氨酸相类似,使得亮氨酸与缬氨酸在进入细胞时存在跨膜的竞争和入胞后代谢的竞争,去缬氨酸及增量亮氨酸不平衡支链氨基酸溶液,有抑制肿瘤增殖的作用。亮氨酸可以改善宿主营养状况,提高机体对各种抗癌治疗的耐受力^[9]。亮氨酸作为机体蛋白质代谢的调节

剂,能调节机体蛋白质合成、促进正氮平衡。亮氨酸能增强去缬氨酸的抑瘤效应,并且能改善宿主的营养状况,从而延长宿主的生存时间^[9]。

3.3 去蛋氨酸的不平衡氨基酸 蛋氨酸为含硫必需氨基酸,是体内物质代谢的主要甲基供体,参与多种活性物质的甲基化反应。去蛋氨酸不平衡氨基酸通过阻止甲基化、抑制多胺合成造成蛋白质合成原料缺乏、抑制多肽链翻译的启动等,起到抑制肿瘤增殖的作用。去蛋氨酸的不平衡氨基酸使肿瘤体积缩小,S期细胞减少, G_0/G_1 期细胞增多^[10]。

去蛋氨酸的不平衡氨基酸抑制肿瘤生长的机制为:缺乏蛋氨酸不能提供活性甲基供细胞增殖;缺乏蛋氨酸不能参与多胺合成;蛋白质合成过程中多肽链启动因子是AUG,位于mRNA启动部位,不仅是肽链合成的信号,也是编码蛋氨酸的遗传密码子,即每条肽链的起始端都是蛋氨酸或甲酰蛋氨酸^[11]。

3.4 去缬氨酸的不平衡氨基酸 缬氨酸是一种必需的支链氨基酸,为肿瘤生长所必需。体外实验研究表明,对荷瘤小鼠应用缺乏若干种氨基酸的全胃肠外营养,以去缬氨酸的不平衡氨基酸抑瘤效果最为显著^[12]。

3.5 芳香族氨基酸的不平衡氨基酸 苯丙氨酸和酪氨酸均为芳香族氨基酸,分别去除这两种氨基酸均可抑制肿瘤细胞增殖抗原的表达,使肿瘤细胞分裂周期停滞在 G_0/G_1 期,达到抑制肿瘤生长的作用^[13]。

3.6 谷氨酰胺 谷氨酰胺是肿瘤细胞能量的主要来源,谷氨酰胺浓度下降则肿瘤生长受抑制^[14]。瘤细胞对谷氨酰胺的摄取率比其他任何一种氨基酸均高。谷氨酰胺浓度下降则肿瘤生长受抑制。完全胃肠外营养中谷氨酰胺增量,可使荷瘤动物瘤细胞非整倍体、双倍体比率上升约20%,导致癌细胞生长周期改变,利于应用周期特异性化疗药物。荷瘤鼠口服谷氨酰胺+甲氨蝶呤,瘤细胞内甲氨蝶呤浓度增高,有利于防止癌细胞产生耐药。

3.7 氨基酸拮抗物 谷氨酰胺与天冬酰胺均在核酸代谢中起着限速酶的作用,其拮抗剂由于阻碍核酸代谢而被试用于抑制癌的增殖^[14]。使用氨基酸拮抗物,会造成肿瘤细胞生长必需氨基酸的缺乏或不足,从而抑制肿瘤生长。目前,谷氨酰胺的拮抗剂为重氮氧代正亮氨酸、重氧乙酰丝氨酸及阿西维辛;天冬酰胺的拮抗剂主要为亚硝基羧基丙氨酸。然而这些拮抗剂因不良反应较大而难以在临床上单独使用。阿西维辛与完全胃肠外营养合用较单用完全胃肠外营养能明显减慢肿瘤生长,其机制为阻滞了谷

氨酰胺转化酶,使谷氨酰胺转化为嘌呤、嘧啶核苷酸过程受阻。

4 不平衡氨基酸的临床应用

利用不平衡氨基酸对肿瘤的抑制作用,越来越多的学者使用不平衡氨基酸取代常规的平衡氨基酸。欧敬民等^[15]应用去甲硫氨酸环境加化疗药物,研究发现人胃癌原代细胞生长受到抑制。氨基酸的缺乏或过剩,尤其是必需氨基酸的缺失,必将对宿主物质代谢产生不利影响,如体重减轻、腹泻、低蛋白血症、脂肪肝及骨髓抑制等。必须在通过改变肿瘤氨基酸代谢、抑制肿瘤生长的同时,改善机体营养状况或至少对机体不产生明显的不利影响,才能成为可实际应用的治疗手段。去除蛋氨酸的不平衡氨基酸与促进机体蛋白质合成物质联合应用,有助于减轻不利影响。通过双输液系统,可能会减轻去除缬氨酸的不平衡氨基酸对肝脏的不良影响,同时保持抑瘤作用。阿西维辛的不良反应主要为引起宿主食欲下降,若与胰岛素或代谢合剂克仑特罗合用,可保证疗效,并促使宿主体重上升,骨骼肌及肠体积增加。

针对不同类型的肿瘤制定相应的不平衡氨基酸,能更有效地抑制肿瘤生长,并改善机体营养^[16],为肿瘤患者提供治疗及改善肿瘤患者的生存质量带来新的希望。

参考文献

- [1] 杨晶,陆伟,孙慧,等.氨基酸失衡液对荷肝癌 H22肿瘤影响的研究[J].天津医药,2008,36(1):38-40.
- [2] 王倩.肿瘤与氨基酸失衡液[J].消化外科,2002,1(3):

219-221.

- [3] 陆伟,钱绍诚,王凤梅,等.人肝癌细胞体外氨基酸代谢[J].天津医药,2002,30(4):643-645.
- [4] Wheatley DN, Scott L, Lamb J, et al. Single amino acid (arginine) deprivation: rapid and selective death of cultured transformed and malignant cells[J]. Br J Cell Physiol Biochem, 2000, 10(1/2): 37-55.
- [5] 刘权焰,周亚魁,贺银成,等.不平衡氨基酸对肿瘤生长的影响[J].肠内与肠外营养,2001,8(2):83-85.
- [6] Senkal M, Kemen M, Homann HH, et al. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with adiet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acid in patients with upper gastrointestinal cancer[J]. Eur J Surg, 1995, 161(2): 115-122.
- [7] Reynolds JV, Daly ZM, Shou J, et al. Immunologic effects of arginine supplementation in tumor-bearing and nontumor-bearing hosts[J]. Ann surg, 1990, 211(2): 202-210.
- [8] Holtsberg FW, Ensor CM, Bomalaski JS. Formulation of arginine deiminase with polyethylene glycol(peg): effects of different linkers and molecular weight of PEG on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and immunogenicity of this enzyme[J]. J Controlled Release, 2002, 23, 80(1/3): 259-271.
- [9] 陆伟,钱绍诚,孙慧,等.不平衡氨基酸抑制肝癌增殖的动物实验[J].营养学报,2001,23(3):234-236.
- [10] 查文良,陈纪伟,白育庭.不平衡支链氨基酸对化疗荷瘤大鼠营养及生存状况的影响[J].肠内与肠外营养,2005,12(5):146-149.
- [11] Hoshiya Y, Guo H, Kubota T, et al. Human tumor are methionine dependent in vivo[J]. Anticancer Res, 1995, 15(5): 717-718.
- [12] 吴成林.不平衡氨基酸对肿瘤细胞生长和细胞凋亡的影响[J].广东药学院学报,2005,21(6):724-726.
- [13] Fu YM, Yu ZX, Ferrans VJ, et al. Tyrosine and phenylalanine restriction induces G₀/G₁ cell cycle arrest in murine melanoma in vitro and in vivo[J]. Nutr Cancer, 1997, 29(1): 104-113.
- [14] 望月英隆.谷氨酰胺[J].日本医学介绍,1996,17(1):11.
- [15] 欧敬民,曹伟新,朱正纲,等.去甲硫氨酸环境加化疗药物对人胃癌原代细胞生长的抑制[J].肠内与肠外营养,2001,8(2):80-83.
- [16] 杨晶,陆伟,孙慧,等.氨基酸失衡液对荷肝癌宿主营养状况影响的研究[J].营养学报,2007,29(5):516-517.

收稿日期:2009-12-21 修回日期:2010-05-07

浸润肌层膀胱癌新辅助化疗的研究进展

吴富广 (综述),王 坚 (审校)

(广东医学院附属医院泌尿外科,广东 湛江 524001)

中图分类号:R737.14

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2010)11-1649-03

摘要:新辅助化疗在治疗浸润肌层膀胱癌中的应用目前还存在争议。以顺铂为基础的联合新辅助化疗被考虑作为那些浸润肌层或局限晚期,但仍是可手术患者的一种标准治疗。那些不合适或拒绝做根治性膀胱切除术的患者,新辅助化疗联合或不联合放疗可使保留膀胱的患者获得很好的临床疗效。现主要综述局限晚期膀胱癌患者新辅助化疗的研究进展。

关键词:膀胱癌;化疗;保留膀胱

Research of Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder WU Fu-guang, WANG Jian. (Department of Urology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: The use of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer is still controversial. The evidence currently available suggests that neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy should be considered as the standard regimen for patients with muscle-invasive or locally advanced operable bladder cancer. In patients who are either unsuitable for or refuse radical cystectomy, neoadjuvant chemotherapy with or without radiation can render bladder preservation possible for patients who attain an excellent clinical response. This paper mainly reviews the research of neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced bladder cancer.

Key words: Bladder cancer; Chemotherapy; Bladder preservation

膀胱癌是最常见的泌尿生殖系统恶性肿瘤。浸润肌层膀胱癌(临床分期 cT₂ ~ cT_{4a})是一种侵犯性高的上皮肿瘤,早期全身扩散发生率高,5年生存率主要依赖病理分期和淋巴结是否受侵。新辅助化疗可以消除隐匿的微小转移灶而提高生存率。以往尝试在手术期间化疗的临床试验大部分是无效的化疗,或是方法上有漏洞。一些充分且很好实施的研究和最近的 Meta