

- [21] Harland BF. [J]. J Food Comp Anal, 1988, 1: 202-205.
- [22] 刘胜杰, 等. [J]. 卫生研究, 1998, 27(3): 187-190.
- [23] Harland BF, et al. [J]. J Am Diet Assoc, 1988, 88(12): 1562-1566.
- [24] Nagi M, Mann SK. [J]. J Food Sci Technol (India), 1991, 28: 230-233.

043 植酸与疾病的关系

金 瑛, 马冠生 综述

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所, 北京 100050)

摘要: 植酸广泛存在于植物性食物中, 具有抗癌、抗氧化能力, 还具有抗脂肪肝、降血脂、防肾结石等多种生理活性, 与人类健康的关系密切, 可广泛应用于医药领域。本文着重综述植酸与癌症等疾病的关系, 及其在医药领域的研究现状。

关键词: 植酸; 抗癌; 抗氧化

中图分类号: Q946.82*9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-1226(2005)03-0148-04

植酸, 化学名环己六醇六磷酸酯(IP₆), 广泛存在于谷类、豆类、种子等植物性食物中。植酸的结构中含有六分子磷酸, 完全解离时负电性很强, 具有强烈的螯合能力, 能阻碍小肠对矿物质的吸收, 故在营养学上通常被视为抗营养因子。人们曾试图从膳食中减少植酸的摄入, 以期减少植酸对矿物质吸收利用的不利影响。

然而, 近年来许多研究表明, 植酸具有抑制脂质过氧化、抗脂质过氧化产物毒性的性能, 还具有抗癌、抗脂肪肝、抗炎症、降血脂、防肾结石等诸多生理活性作用。植酸在癌症、肾结石、糖尿病、心脏病等疾病中发挥的有利作用越来越受到人们的关注, 从而越来越多地被应用于医药行业。

1 植酸与癌症

1.1 植酸与结肠癌

许多研究表明, 在结肠癌的早期和进展

期, 植酸都能发挥一定的抗癌作用, 降低细胞增殖速度, 减少畸形病灶数。含 2% 植酸的饮水可降低大鼠正常结肠细胞的增殖速率 (-40%), 从而降低了出现异常增殖细胞和发生癌症的可能性, 并可促进对异常细胞的吞噬作用, 异常/正常细胞吞噬体的比例由 0.74 提高为 2.0^[1]。

Shamsuddin^[2] 的动物实验表明, 在氧化偶氮甲烷(AOM)致 F344 大鼠大肠癌过程中, 给 1% 的植酸饮水可减少肿瘤数目和体积; 给 2% 植酸饮水可使肿瘤发生率从 43% 降低至 10%, 即植酸的抑癌效应不仅表现在肿瘤起阶段也表现在促进阶段。1% 和 2% 植酸饮水能显著抑制 NIH 小鼠移植性 S180 生长, 其肿瘤抑制率分别为 40.0% ~ 63.0% 和 37.8% ~ 51.9%, 而植酸的水解物肌醇无抑癌效应; 在二甲胂诱发 ICR 小鼠大肠癌过程中, 1% 植酸饮水能使肿瘤浸润生长率和每鼠平均癌灶面积分别从 70.0% 和 3.1798mm² 下降到 10.0% 和 0.9040mm², 2% 植酸饮水能使肿瘤发生率和浸润生长发生率分别从 100.0% 和 70.0% 下降到 42.9% 和 14.3%; 证实植酸抑癌不仅作用于起阶段也作用于促

收稿日期: 2004-11-02; 修回日期: 2005-02-22

作者简介: 金瑛(1972-), 女, 硕士, 研究方向: 植酸与人类健康的关系。

进阶段^[3]。

米糠油与植酸共同作用可显著减少结肠肿瘤发生率、数量和体积;与对照组相比,还可显著抑制可诱导性一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化物酶(COX-2)的活性及 iNOS 和 COX-2 在结肠肿瘤中的表达^[4]。

1.2 植酸与乳腺癌

Shamsuddin 等^[5]研究发现,以纯植酸处理不同的人乳腺癌细胞,在雌激素受体阳性(MCF-7)和雌激素受体阴性(MDA-MB-231)的细胞中都可观察到剂量依赖性的生长抑制。受体状态不同的两组在以 1mmol/L 植酸处理后第一天就出现显著的细胞生长抑制,该抑制作用持续 6 天;DNA 合成抑制从处理后 3h 开始出现,并持续 48h;与未处理组相比,以 1mmol/L 和 5mmol/L 植酸处理 48h 后,标志细胞分化的乳白蛋白的表达分别是未处理组的 5 倍和 22 倍。表明纯植酸可抑制乳腺癌细胞的生长,并促进其分化与成熟,该抑制作用呈剂量依赖性且与雌激素受体的状态无关。

1.3 植酸与其他癌症

植酸可降低多种癌细胞的生长速度,并促进细胞分化。

Shamsuddin 等^[6]还发现,植酸对前列腺癌细胞 PC-3 的生长抑制作用呈剂量依赖、时间依赖关系,以 1mmol/L 植酸处理 24h 后和以 0.1mmol/L 植酸处理 3 天后可观察到显著的生长抑制;植酸对 DNA 的合成抑制也呈剂量依赖,1mmol/L 处理 3h 后出现抑制并持续 48h;与肿瘤免疫监测和细胞分化相关的 HLA-I 分子表达增加 9 ~ 10 倍;0.5 ~ 5 mmol/L 植酸处理后 48h,前列腺细胞分化标志物——前列腺酸磷酸酶显著增加。

与其他癌细胞相比,人肝癌细胞 HepG2 细胞对植酸非常敏感,植酸对人肝癌细胞 HepG2 的 50% 抑制浓度(IC₅₀) < 1.0mmol/L (0.338mmol/L),植酸对 HepG2 的生长抑制呈剂量依赖关系,可显著降低肝细胞癌标志物——甲胎蛋白(AFP)的生成,同时促进细胞分化,提示其对肝癌有治疗功效^[7]。Vucenik

等^[8]以 5.0mmol/L 植酸处理 HepG2 细胞,48h 后移植至裸鼠皮下,处理组未发生肿瘤,而接种未接受植酸处理的 HepG2 细胞的对照组在接种部位发生实质性肿瘤,肿瘤发生率为 71%;当肿瘤生长至直径为 8 ~ 10mm 时,在瘤体内注射植酸 40mg/kg 连续 12 天,注射组的瘤体重量比未注射组的低 86% ~ 1180% (平均为 340%)(注射组 0.33g ± 0.12g,未注射组 1.13g ± 0.25g, P = 0.016)。

Vucenik 等^[9]还发现,植酸抑制横纹肌肉瘤的作用亦呈剂量依赖性,植酸的 IC₅₀ (50% 细胞生长抑制剂量) < 1.0mmol/L;在植酸处理 72h 后由介质中移除植酸可使肿瘤细胞恢复其对数增长速度;同时,植酸促进横纹肌肉瘤细胞的分化,促进高水平的肌肉特异性肌动蛋白的表达。在异种移植肿瘤的裸鼠模型中,以植酸处理 2 周的处理组的肿瘤体积是未经植酸处理的对照组的 1/25,在以植酸处理 5 周的实验中则为 1/49。这些数据提示了植酸这种抑制细胞生长的、非细胞毒素的化合物在抗肿瘤方面的更广阔的应用前景。

Deliliers 等^[10]运用细胞学及分子学手段对慢性骨髓性白血病(CML)起源细胞进行研究发现,植酸对所研究的细胞系都呈剂量依赖的细胞毒性作用;植酸处理后对 cDNA 的序列分析发现,与转录及细胞增殖周期调节相关的基因显著下调,并出现相应的细胞周期抑制因子上调;此外,与正常骨髓相比,植酸对白血病骨髓 CD34⁺ CML 起源细胞的处理可明显抑制粒细胞-巨噬细胞集落形成单位(CFU)的形成。证实了植酸可通过基因调节作用抑制细胞增殖周期而发挥抗增殖作用。

此外,研究证明植酸可通过抑制活化蛋白质-1(AP-1)及核因子 κB(NF-κB)的转录活性而抑制紫外线 B(UVB)介导的致癌作用。AP-1 和 NF-κB 是与肿瘤发展相关的重要核转录因子,UVB 介导的信号转导的改变与 UVB 诱导的癌症相关,植酸强烈阻滞 UVB 诱导的 AP-1 和 NF-κB 的转录活性,其作用呈剂量依赖性,并抑制 UVB 介导的细胞外磷酸化

信号调节蛋白激酶活性^[11]。

1.4 抑癌机制

植酸的抑癌机制不甚清楚。可能是植酸络合 Fe^{2+} 减少致癌剂代谢转化成终致癌物时的氧自由基生成,而减少过氧化损害、减轻了致癌剂的致癌作用。虽然植酸不能直接清除 H_2O_2 ,但植酸可抑制 8-氧-7,8 二氢-2-脱氧鸟嘌呤(8-oxodG)的形成,植酸与 $Cu(II)$ 的结合比 $Cu(II)$ 与 DNA 的结合更加紧密,从而阻止了 $Cu(II)$ 介导的 H_2O_2 对 DNA 的 GG 和 GGG 序列位点特异的氧化损伤^[12]。膳食中的外源植酸可显著影响其在大脑和血浆中的浓度;以肌醇六磷酸酯(IP_6)处理的人体恶性上皮细胞和间叶细胞(MDA-MB231 和 K562)可使细胞内肌醇三磷酸酯(IP_3)的浓度增加 2 倍,而 IP_3 是细胞信号传递的重要分子,提示 IP_6 可能通过影响细胞内 IP_3 的浓度而发挥抗癌作用^[13]。

2 植酸与肾结石

植酸具有与矿物质螯合的特性,因而对预防肾结石也有一定功效。羟磷灰石和透钙磷石是草酸钙尿石症中最常见的钙的磷酸盐,抑制透钙磷石结晶能力由强到弱依次为:植酸 > 多磷酸盐 > EDTPO > 焦磷酸盐 > 三磷酸盐;而抑制羟磷灰石结晶能力由强到弱的顺序为:EDTPO > 焦磷酸盐 > 三磷酸盐 > 多磷酸盐 > 植酸^[14]。在大鼠肾结石模型中,植酸水溶液或植酸/Zn 混合物的处理组中,肾乳头尖端及乳头组织的钙化数量较仅以乙二醇或乙二醇/Zn 处理的对照组明显减少;因此,植酸和植酸与 Zn 的混合物可能被用来治疗尿结石症^[15]。给 Wistar 雌鼠喂饲无植酸的 AIN-76 A 饲料、加 1% 植酸的 AIN-76 A 饲料及普通饲料,喂饲无植酸 AIN-76 A 饲料组的雌鼠尿中不含植酸,而且肾脏中钙、磷浓度高于其他两组,并在骨髓质部交界处出现沉积,提示饲料及尿中缺乏植酸是引起肾钙化的重要因素^[16]。

Grases 等^[17]在对活动性草酸钙结石者及健康者尿中植酸水平的研究中发现,尿结石者尿中的植酸显著低于健康者;提示如果可抑制结晶的钙盐的量不足是与钙结石形成的重要相关因素的话,那么尿中低植酸排泄则是该型肾结石的重要危险因子;无植酸饮食可显著降低尿中植酸的分泌(36h 后降低约 50%),说明膳食中的植酸在维持尿中足够水平以防止钙盐结晶从而防止肾结石发展过程中的重要性;尿中正常浓度的植酸($0.77 \times 10^{-6} \text{ mol/L} \sim 1.54 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$)^[18]可发挥重要的抑制结晶的作用。关于植酸盐的种类的研究发现,与喂饲植酸镁-钾盐和植酸钠盐组的大鼠相比,植酸钾盐组降低尿钙的程度更加明显,说明植酸钾盐在防止结石方面可能更加有效^[19]。

3 植酸与心脏疾病

在 SD 鼠缺血-再灌注模型中,在以 7.5mg/100g 和 15mg/100g 植酸静脉注射的处理组中,植酸发挥心肌保护作用,如肌酸激酶释放减少、左室功能增强、冠脉血流增加及脂质过氧化减少;而对照组的肌酸激酶释放增加、冠脉血流减少、心室功能减退及脂质过氧化增加。这些实验数据提示植酸潜在的抗氧化功能在抢救心肌缺血及缺血-再灌注损伤时应用的可能性^[20]。植酸与钙离子结合的特性还可能有助于减少动脉钙化。

4 植酸与糖尿病

植酸抑制淀粉酶或酶的辅基 Ca^{2+} , 延缓淀粉的消化、吸收。Yoon 等^[21]发现,植酸的摄入量与血糖生成指数(GI)呈负相关;在人体生理 pH 值和生理温度下,植酸钠(相当于 2% 的植酸)的存在可使小麦淀粉的消化速率降低 50%;当加入钙剂与植酸形成复合物后这种效应可被逆转;同样,将植酸钠加入未发酵的面包中,面包的消化率也降低,高植酸含量的面包可产生平缓的血糖反应曲线。

5 植酸与脂肪代谢

植酸还可促进机体内脂肪代谢,降低血脂、抑制胆固醇的生成。过高的 Zn:Cu 比值与高胆固醇血症密切相关,植酸可与这些阳离子螯合并改变它们的平衡及可利用度,从而影响血清中的胆固醇水平。喂饲蔗糖可引起大鼠肝重、肝内总脂肪及甘油三酯、G-6-PD、NADP⁺ 及脂肪酸合成酶活性显著升高^[22],而喂饲 0.5% 植酸钠可显著抑制蔗糖饲料对大鼠肝脏脂肪代谢的影响。植酸钙镁盐与植酸钠具有相同的功效;植酸盐并不影响肠道内酶的活性,其对蔗糖饲料致脂肪肝的抑制作用可能并不是通过改变蔗糖在肠道内的吸收状况这一途径^[23]。

6 其他

植酸的钠盐和铋盐能减少胃分泌物,可用于治疗胃炎、十二指肠疾病及腹泻等症^[24]。植酸的钙盐含有易被人体吸收的有机磷和钙,可用于治疗佝偻病、骨疾病、钙缺乏等症状,并能促进人体的新陈代谢,改善细胞营养。

我国对植酸的生产 and 研究起步较晚,应用范围还比较小,仅限于医药和食品工业等行业的初级应用,还有很多领域有待于开发。植酸这种纯天然、多功能的新型抗癌剂、抗氧化剂在我国的开发和利用前景十分广阔。

参考文献:

- [1] Corpet D, et al. [J]. *Cancer Lett*, 1997, 114: 135-138.
- [2] Shamsuddin A, et al. [J]. *Carcinogen*, 1988, 9 (4): 577-581.
- [3] 李国熊,等. [J]. *河南肿瘤学杂志*, 1996, 9 (1): 14-16.
- [4] Reddy B, et al. [J]. *Cancer Res*, 2000, 60 (17): 4792-4797.
- [5] Shamsuddin A, et al. [J]. *Anticancer Res*, 1996, 16(6A): 3287-3292.
- [6] Shamsuddin A, Yang G. [J]. *Carcinogen*, 1995, 16: 1975-1979.
- [7] Vucenik I, et al. [J]. *Anticancer Res*, 1998, 18(6A): 4083-4090.
- [8] Vucenik I, et al. [J]. *Anticancer Res*, 1998, 18(6A): 4091-4096.
- [9] Vucenik I, et al. [J]. *Anticancer Res*, 1998, 18(3): 1377-1384.
- [10] Deliliers G, et al. [J]. *Br J Heamatol*, 2002, 117(3): 577-587.
- [11] Chen N, et al. [J]. *Mol Carcinog*, 2001, 31 (3): 139-144.
- [12] Midorikawa K, et al. [J]. *Biochem Biophys Res Com*, 2001, 288: 552-557.
- [13] Grases F, et al. [J]. *Life Sci*, 2002, 71: 1535-1546.
- [14] Grases F, et al. [J]. *Urological Res*, 2000, 28 (2): 136-140.
- [15] Grases F, et al. [J]. *Scand J Urol Nephrol*, 1998, 32(4): 261-265.
- [16] Grases F, et al. [J]. *Biofactors*, 2000, 11(3): 171-177.
- [17] Grases F, et al. [J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2000, 34(3): 162-164.
- [18] Grases F, Lobera AL. [J]. *Micron*, 1998, 29 (2/3): 105-111.
- [19] Grases F, et al. [J]. *Urologia Intan*, 2004, 72: 237-243.
- [20] Rao P, et al. [J]. *Ann Thorac Surg*, 1991, 52 (4): 908-912.
- [21] Yoon J, et al. [J]. *Am J Clin Nutr*, 1983, 38: 835-842.
- [22] Katayama T, et al. [J]. *Nutr Res*, 1997, 17 (4): 721-728.
- [23] Onomi S, et al. [J]. *Nutr Res*, 1999, 19(9): 1401-1409.
- [24] Slavin J, et al. [J]. *J Am Coll Nutr*, 2000, 19 (90003): 300-307.