

ω -3脂肪酸改善晚期肿瘤多种结局

----- 相关研究进展与思考

李苏宜

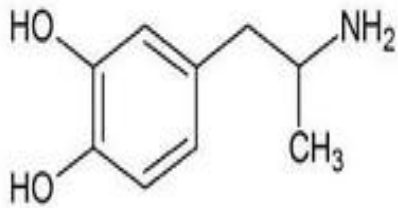
东南大学附属医院肿瘤内科 (南京 210009)

病例展示

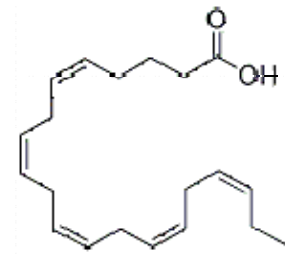
- 王 男 56岁
- 结肠癌术后复发+完全性慢性机械性肠梗阻
- 难治性癌性恶病质(III期) 3月未下床
- 化疗
- TPN+静脉用 ω -3脂肪酸
- 肠梗阻常规内科处理
- 自主进食
- 下床活动
- 体重增加+骨骼肌体积及弹性部分恢复

ω -3脂肪酸

- 长链多不饱和脂肪酸
- 人体两种必需脂肪酸之一
- 包括二十碳五烯酸（E P A）和二十二碳六烯酸（D H A）
- α 亚麻酸体内可少量生成 E P A、D H A



DHA分子结构式



E P A分子结构式

ω -3脂肪酸生理功能和应用

- 生命活动的必需营养素：调节血脂代谢, 智能及运动发育密切相关
- 调节炎症反应：静脉输入鱼油抑制炎症细胞因子产生，降低机体炎症反应及感染并发症
- 抑制血栓形成
- 特异的肿瘤细胞毒作用：胞膜改变，脂质过氧化

内 容

- 纠正营养不良，改善恶液质状况
- 抑制肿瘤生长
- 逆转化疗耐药
- ω -3脂肪酸抗血小板凝集

内 容

- 纠正营养不良，改善恶液质状况
- 抑制肿瘤生长
- 逆转化疗耐药
- ω -3脂肪酸抗血小板凝集

营养不良与肿瘤负面结局

- 营养摄入下降：肿瘤侵犯消化道
 - 营养摄入下降：肿瘤分泌细胞因子干扰消化功能
 - 机体异常分解代谢：肿瘤相关系统性炎症反应
-
- 致患者内脏组织结构和器官功能受损
 - 增多化疗并发症、降低化疗耐受
 - 增加患者疾病易感性，影响生活质量

Cancer cachexia

- multifactorial syndrome defined by an ongoing loss of skeletal muscle mass (with or without loss of fat mass) that cannot be fully reversed by conventional nutritional support and leads to progressive functional impairment.
- Its pathophysiology is characterised by a negative protein and energy balance driven by a variable combination of reduced food intake and abnormal metabolism.

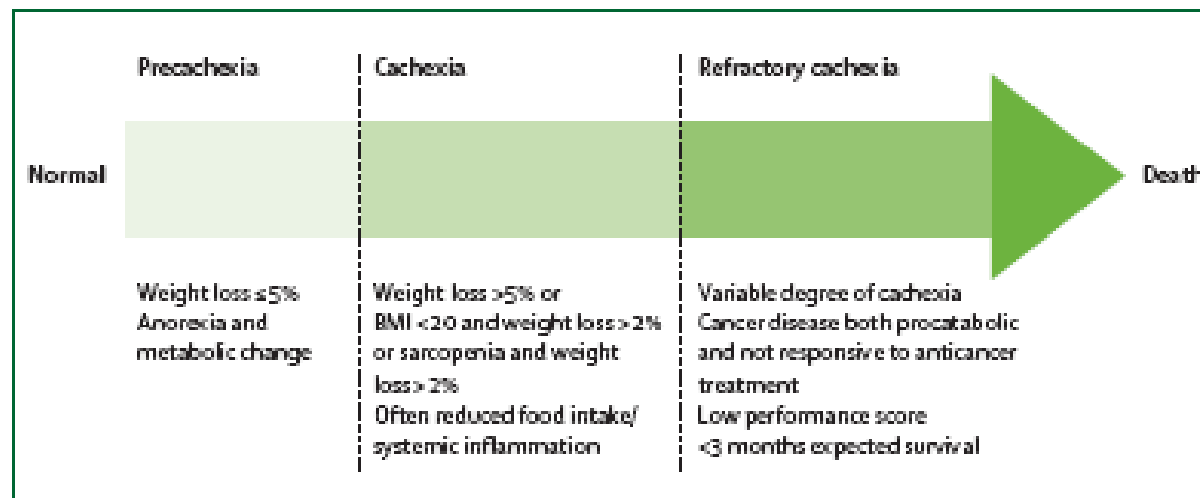


Figure 2: Stages of cancer cachexia

Cachexia represents a spectrum through which not all patients will progress. At present there are no robust biomarkers to identify those precachectic patients who are likely to progress further or the rate at which they will do so. Refractory cachexia is defined essentially on the basis of the patient's clinical characteristics and circumstances. BMI=body-mass index.

ω -3脂肪酸与癌性恶病质

肿瘤/荷瘤机体产生：肿瘤坏死因子、干扰素 γ 、脂肪动员因子、蛋白质动员因子、白介素6、白介素1等，导致厌食、脂肪消耗、无脂体重降低

ω -3脂肪酸以抑制多种相关因子分泌和表达，改善异常代谢、缓解恶病质症状

证据来自临床研究、动物体内和体外细胞水平实验结果

预防/缓解癌性恶病质临床证据

- 干预胰腺癌恶液质病人IL-6表达、分泌和功能发挥 (Moses et al. Clin Nutr 2002)
- 改善实体瘤患者预后 (Gogos CA, et al. Cancer, 1998; Heller AR, et al. Crit Care Med, 2006)
- 避免食管癌术后患者瘦体重丢失 (Ryan AM et al. Ann Surg; 2009)
- 增加患者体重和LBM (Fearon et al, GUT 2003)
- 缓解/逆转胰腺癌患者体重丢失 (Barber et al, Br J Cancer 1999; Wigmore et al, BJC 1997)
- 改善恶病质患者体能 (Moses et al. BJC 2004)

预防/缓解癌性恶病质机制

- 弱化机体应激状态： 干预NF- κ B 活化及表达，降低体内TNF- α 、IL-1、IL-6等炎性细胞因子水平，减少机体消耗(Babcock T, et al. Nutrition, 2000),
- EPA抑制蛋白/脂肪分解： 下调蛋白动员因子(PMF) 表达，阻止脂肪动员因子(LMF) 作用(Russell ST, et al. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2005)
- 改善食欲： 调整脑内促进/降低食欲神经肽活性和浓度变化, 包括神经肽Y、 α - 黑色素刺激激素和5 - 羟色胺及多巴胺
(Concalves CG, et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care ,2005)

癌性恶液质治疗思路

- 减少肿瘤负荷：平稳积极地抗肿瘤治疗
- 代谢支持治疗：PN EN PN+EN
- 代谢调节治疗： ω -3脂肪酸 非甾体消炎药
- 调理胃肠功能：甲地孕酮 胃肠动力药

内 容

- 纠正营养不良，改善恶液质状况
- 抑制肿瘤生长
- 逆转化疗耐药
- ω -3脂肪酸抗血小板凝集

抑制肿瘤生长

抑制动物移植瘤生长

多项动物实验结果提示,
 ω -3脂肪酸可以:

- 减少动物移植瘤组织体积
- 明显降低移植瘤转移率
- 改善动物状况延长生存

临床研究提示:

ω -3脂肪酸延长恶性实体瘤患者
生存期

(Gogos CA, *et al.* Cancer, 1998, 82 (3))

ω -3脂肪酸似可减少结肠癌复发

(Courtney ED, *et al.*, Int J Colorectal Dis.
2007; Huang YC , *et al.*, Lipids ,1996)

抑制肿瘤生长机制

- **影响细胞膜构成和功能** 增加流动性增敏化疗，改变生物特性降低侵袭力，影响表面酶活性、受体表达，干扰信号转导和周期调控
- **脂质过氧化代谢产物的细胞毒作用** 结合肿瘤细胞膜并产生脂质过氧化产物和活性基团，损伤胞膜及线粒体膜致穿孔，选择地杀伤肿瘤细胞（正常细胞有效清除过氧化产物，肿瘤细胞抗氧化屏障缺陷）
- **抑制癌细胞与内皮细胞粘附** DHA 下降癌细胞粘附率，减低内皮细胞活性并下调其粘附分子表达

抑制肿瘤生长机制

- 促肿瘤细胞凋亡：阻断NF- κ B活化可促凋亡发生；促凋亡抑制基因失活，增加促凋亡因子表达
- 抑制肿瘤增殖：抑制ras蛋白、COX-2表达与活性
- 抑制肿瘤血管生成：EPA下调VEGF- α 的mRNA表达，EPA与DHA减少人结肠癌细胞HT-29的VEGF表达

内 容

- 纠正营养不良，改善恶液质状况
- 抑制肿瘤生长
- 逆转化疗耐药
- ω -3脂肪酸抗血小板凝集

逆转化疗耐药：研究前景良好

体内研究：

- ω -3脂肪酸逆转大鼠耐药细胞株的表阿霉素敏感性
- DHA增敏阿霉素抗大鼠乳腺癌作用

体外研究

- ω -3脂肪酸有效逆转胰腺癌细胞株吉西他滨耐药
- DHA有效逆转成纤维神经瘤细胞株顺铂、阿霉素及伊立替康耐药
- ω -3脂肪酸可拓宽三氧化二砷抑瘤谱
- EPA提高结肠腺癌细胞对5-FU的敏感性

逆转化疗耐药可能机制

- 增加胞膜流动性，促使药物向胞内聚集，增敏化疗
- 抑制NF- κ B途径活化逆转耐药
- 减少耐药基因活化及表达
- 增加氧化损伤肿瘤细胞
- 阻断细胞周期

一项体外实验：ω 3脂肪酸增敏放疗

- 目的：评估ω-3脂肪酸增强人结肠腺癌细胞放疗敏感性
- 方法：3天EPA预处理后，LS174T、C0112和Caco-2细胞株暴露于4 GyX射线后，测量肿瘤细胞生长和活力
- 结果：EPA可显著增强X射线杀伤肿瘤细胞作用 ($P < 0.05$)，且呈剂量依赖性。
- 结论：EPA可能增敏放疗

内 容

- 纠正营养不良，改善恶液质状况
- 抑制肿瘤生长
- 逆转化疗耐药
- ω -3脂肪酸抗血小板凝集

血液高粘度与肿瘤转移

- 肿瘤细胞分泌血小板凝激活性因子促血小板在肿瘤细胞表面聚集、遮掩肿瘤细胞表面，保护肿瘤细胞不破坏
- 高粘血液易形成癌栓，与血管壁接近和粘附
- 促使癌细胞滞留毛细血管床
- 进展期患者血粘度增高及血小板增多
- 血粘度增高与肿瘤临床分期呈正相关

高粘血液是癌转移重要因素之一

抗血小板聚集机制

干预花生四烯酸 (Eicosatetraenoic acid, EA) 代谢:

- EA代谢物前列环素 (PGI₂) : 抗血小板聚集
- EA代谢物血栓素 (TXA₂) : 促血小板聚集
- ω -3脂肪酸生成类似物PGI₃及TXA₃。 PGI₃作用与PGI₂相同; TXA₃却不具TXA₂的作用

因此, 具有抗血小板聚集和抗血栓作用

小 结

- 有效缓解肿瘤宿主异常代谢状态
- 有效逆转癌性恶液质症状
- 潜在具有抑制肿瘤作用
- 逆转化疗耐药研究前景令人憧憬
- 较多有待发掘肿瘤临床相关效用



感谢您的关注