

乳酸菌抗癌作用的研究进展

林巧

(西昌学院 食品科学系, 四川 西昌 615013)

【摘要】 乳酸菌特别是双歧杆菌的“三抗”用早已为人们所认识,目前我国对抗感染的机理研究已取得了很大进展,但对抗肿瘤和抗衰老的研究还停留在动物实验阶段,本文通过对国内外在动物实验、流行病学调查及临床研究的结果的总结,概述了乳酸菌预防和治疗肿瘤的作用机理,以期人们能对乳酸菌制品的医用价值有更加深入的认识和了解。

【关键词】 乳酸菌; 肿瘤; 突变; 免疫

【中图分类号】S5261.1 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1673-1891(2005)04-0051-04

乳酸菌是自古以来就被人类作为食品微生物利用的一大类细菌。近30年来由于厌氧菌培养技术的日益发展,才引起了微生物学家、营养学家、病理学家、免疫学家、微生物生态学家等的普遍关注和重视。

乳酸菌是正常人肠道中极为重要的生理菌群之一。无毒、无害、无副作用,担负着人畜机体多种重要的生理功能,具有维持人体中微生态平衡的作用,与机体健康息息相关。

1 乳酸菌在食品中的应用

乳酸菌不是以亲缘关系、系统进化为依据进行分类的,它不是分类学上的名词,乳酸菌是通过发酵

糖类获得能量,产生大量乳酸的一类细菌的总称。它们都是革兰氏阳性菌,形态呈球状或杆状。有九个属其中五个属呈球状,如乳酸球菌(Lactococcus)、迷走球菌(Vaogococcus)、链球菌(Streptococcus)、明串珠菌(Leuconostoc)和片球菌(Pediococcus);四个属呈杆状,如肉食杆菌(Carobacterium)、乳酸杆菌(Lactobacillus)、双歧杆菌(Bifidobacterium)和孢子乳酸菌(Sporolactobacillus)。这些菌都和乳酸发酵有密切关系,其中乳酸杆菌和双歧杆菌与人畜机体保健更为密切。

乳酸菌是食品工业中的重要菌种,表1列举了一些著名的乳酸菌菌种及其在食品加工中的作用。

表1 一些重要的乳酸菌菌种及应用

菌种	产品种类	乳酸菌的作用
嗜热链球菌(S.thermophilus)	发酵乳及	产生爽口酸味和芳香物质,使乳蛋白凝固
保加利亚乳杆菌(L.bulgarius)	乳酸菌饮料	
乳酸链球菌(S.lactis)		有助于凝乳酶的凝固作用,并提供柔和酸味,抑制腐败菌生长
乳脂肪链球菌(S.cremoris)	乳酪	
乳脂明串珠菌(Leuc.cremoris)		
两歧双歧杆菌(B.bifidum)	发酵乳及乳	在肠道内定植,有多种保功效
嗜酸乳杆菌(L.acidophilus)	酸菌制品	
嗜热链球菌(S.thermophilus)		
嗜酸乳杆菌(L.acidophilus)		
肠膜明串珠菌(Leuc.mesenseroides)	发酵豆乳	去除大豆腥味,改善组织状态和风味
德氏乳杆菌(L.delbracckil)		
植物乳杆菌(L.plancarum)		
乳酸片杆菌(P.acidlatic)	香肠	降低PH植,抑制腐败菌生长
植物乳杆菌(L.plancarum)		
德氏乳杆菌(L.delbracckil)	苏打饼干	缩短发酵时间改善风味
植物乳杆菌(L.plancarum)		
肠膜明串珠菌(Leuc.mesenseroides)	泡菜,萝卜干酱黄瓜	柔和酸味抑制腐败菌生长
植物乳杆菌(L.plancarum)		

收稿日期:2005-10-16

作者简介:林巧(1978-),女,助教,主要从事食品科学的教学和科研工作。

2 乳酸菌抗癌作用的临床效果

保加利亚毒理学家D.措内夫斯基、微生物学家R.埃尼科娃和病理学家N.多切夫在10个月内研究了保加利亚乳酸菌不同菌种发酵产物对试验动物的抗肿瘤使用,试验用Vister雄性大白鼠,采用改型模型以1,2-二甲基胍(DMH)作为诱导剂诱导肿瘤,同时以约 $1/LD_{50}$ 的剂量,分别用砷、镉、铅,或与亚硝酸盐联合进行染毒。在试验动物饲料中加入不同菌种的乳酸菌发酵产物,其中LB3、LBb和LB5乳酸菌菌种的抗肿瘤作用最强,LB4、Lba、LBg、LBv的抗肿瘤作用中等。所有乳酸菌菌种对改型的DMH诱导的试验动物小肠和直肠肿瘤,均有抗肿瘤作用,试验结果具有统计学意义。^[2]

大桥等在第58次日本癌症学会总会(1999年)报告了摄取乳酸菌与发生膀胱癌的危险性相关的病例对照研究的结果,面对面调查了全日本7个地区的病例(3年以内初发膀胱癌,无其他癌症既往史),除在性别、年龄等方面进行匹配对照比较外,还调查了吸烟和过去摄取含乳酸菌饮料的频率。被称为危险因子的吸烟的让步比(odds ratio)为1.61(95%CI: 1.10~2.36),可以说这一结果可信度很高。调整了的摄取含乳酸菌饮料10~15年者的让步比,其吸烟1周1~2次以上让步比为0.46(95%CI: 0.27~0.77),据报道,这个结果与含LcS的乳酸菌饮料的情况无很大差别。结论是认为可以在某种程度上寄希望于通过摄取含乳酸菌饮料的习惯来降低膀胱癌发病的危险。

在实施流行病学调查时,是以与人膀胱癌复发预防效果有关的随机比较实验和对照组双盲实验的结果为依据的。阿曾等以浅表性膀胱癌经尿道肿瘤切除术后的患者为对象,经口投予乳酸菌活菌制剂BLP(含LcS1010/g)。在对照组双盲试验中,BLP组的50%非复发期间为688天,而对照组为543天,由数据分析,可见对照组的复发率比以BLP组高2.58倍,BLP呈有意义地延反非复发期间的效果。^[3]

由此可见,在动物实验、流行病学调查和临床治疗上都显示出乳酸菌是人类预防癌症的有利因素。

3 乳酸菌抗癌作用的机理

3.1 去除致癌物质

人类的癌症发病与以食品为首的环境中的变异源有关,膳食中主要有两类突变物质,一类是真菌毒

素,另一类是杂环胺。常见的真菌毒素如黄曲霉素B₂(AFBI)和赭曲霉素A(OA),广泛存在于来自植物的食物,并通过二级污染进入肉用动物组织中。AFBI具有致癌、致畸、致突变作用,并可导致免疫抑制。而OA则会导致肾中毒。因此需要有效的方法去除食品和饲料中的毒性物质。杂环胺如3-氨基-1,4-二甲基-5H-吡啶[3,4-b]吡啶(Trp-P-1)和2-氨基-1-甲基-6-苯咪唑(PhIP)是高蛋白食物在烹饪过程中产生的。人体免疫学研究证明摄入的肉及肉制品的量与结肠癌呈正相关,这与杂环胺有很大关系。

近年来,许多研究报道了乳酸菌结合致突变物质和抗突变的特性。证明当细菌数量增加时,去除AFBI,Trp-P-1和PhIP的量随之增加。一些菌株无论死菌或活菌都有去除AFBI的能力,利用溶剂抽提可回收AFBI,意味着AFBI是通过与菌体结合去除的。

不同菌株之间、死菌与活菌之间,在去除能力上没有显著差异,但对特定的基质则明显不同,具有基质依赖性。菌株GG去除OA、维生素B₁₂和叶酸的量远大于LC-705,而去除Trp-P-1的量又远小于LC-705。对AFBI,OA,Trp-P-1,PhIP和咖啡因,灭活菌的去除量远大于活菌的去除量。

几种诱变剂与菌株结合时,会产生相互影响作用。在Trp-P-1存在时,GG或LC-705的活菌均能明显提高AFBI的去除率。使用活菌时,膳食中芳香物质的去除率增加最大。而在AFBI存在时,上述菌株对Trp-P-1的去除率明显降低。不论活菌或死菌,GG去除Trp-P-1的水平明显高于LC-705。去除水平最高的是活菌,其次为酸处理活菌,最小的是热处理灭活菌。^[4]

3.2 改善肠道菌群的代谢

动物实验已经证实,结肠中的细菌酶,特别是一些能催化致癌前体物质想致癌物质转化的粪便酶起源于粪便病原微生物菌群。乳酸菌通过胃部不利条件到达肠道后产生的代谢产物醋酸、乳酸等有机酸能降低肠道内的PH,从而抑制这些细菌的生长和繁殖,其作用形式包括:(1)代谢产生的乳酸、醋酸等有机酸,抑制病原微生物的生长和发育;(2)代谢产生的一些细菌素,抑制有害微生物的生长;(3)促进胃肠蠕动,减少致癌物质与上皮细胞的接触以及抑制黏膜上皮细胞的再生;(4)形成不利于粪便酶作用的环境;(5)抑制硝酸盐还原菌,阻断致癌物质亚硝酸盐的形成。因而能预防癌症特别是结肠癌的发生。^[5]

3.3 调节机体免疫功能

在抗肿瘤免疫反应中,巨噬细胞的杀瘤作用具有重要意义,许多研究表明,乳酸菌及其发酵产品均能激活机体的免疫系统,特别是巨噬细胞、NK细胞和B淋巴细胞。

3.3.1 乳酸菌可提高巨噬细胞的吞噬能力 马桂荣等人(1994)用乳酸菌饲料添加剂(LABFA)对小鼠的免疫功能的研究中发现,在饲喂不同含量的LABFA都能是小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数均显著增大,表明LABFA能激活腹腔巨噬细胞系统的吞噬活性,促进吞噬作用。氢化考的松Hyd对免疫系统有抑制作用,它抑制巨噬细胞对抗原的处理和摄取,在饲喂LABFA后,LABFA+Hyd的各组均可使其吞噬百分率和吞噬指数增加并有显著性差异,表明LABFA对免疫抑制剂Hyd所致巨噬细胞吞噬功能的抑制有显著的拮抗作用。^[6]

3.3.2 乳酸菌可加强干扰素的疗效 根据日本“亚克勒特”和“蜜尔蜜尔”公司联合对乳酸菌YIT-9018菌株抗癌性的报道中指出,乳酸菌YIT-9018免疫机能的作用是通过细胞、巨噬细胞对干扰素、NK细胞的关系而得出,研究的结果表明乳酸菌YIT-9018能加强干扰素的活化力。

在对BALB/C小白鼠给以乳酸菌YIT-9018后,其血清状况是:在给以10毫克,24小时后,血清中的干扰素活化力是357毫升单位,在给以1毫克的8小时后是147毫升单位。前者的干扰素,在2小时后虽能出现较高的活化力,但在6~7小时后则恢复了未给以前的水平,而后者则是缓缓地提高,在24小时后才展开了其活化力,因而前者的持续性低,有迅速出现较高的活化力,而后者则和其有相反的结果。但不论何者,乳酸菌YIT-9018在任何条件下,都可对干扰素有增强其作用的功效。^[7]

3.3.3 乳酸菌可提高NK细胞的活力 乳酸菌同时还具有增强机体中原有NK细胞的活力的作用。在用乳酸菌YIT-9018对患有YAC-1癌的小白鼠进行试验后的结果也表明了NK细胞活力的被增强,可以抑制癌,而且在试验中也证实了乳酸菌YIT-9018具有加强机体中能防卫和排斥病原菌等外敌或异物的巨噬细胞的吞噬力,并从试验中更可知其吞噬能力已被提高20~50倍。

在试验中也曾对机体内异物的处理作过研究。从用乳酸菌YIT-9018和不用乳酸菌YIT-9018两组来参明显地可得出由原来需要13分钟才能处理的,

已被缩短到3~4分钟,这就意味着乳酸菌YIT-9018可以增强机体对感染的防卫能力。机体一旦患癌后,可以因为二次复发而丧失生命由此可知抑制复发也是延续生命的重要一环。^[7]

3.4 参加或干扰癌细胞物质的代谢途径

3.4.1 影响血液供应 有证据表明乳酸菌的细菌素能引起肿瘤细胞的出血性坏死,估计细菌多糖的抗肿瘤作用可能是通过影响肿瘤细胞的血液供应,使肿瘤细胞“饿死”或“中毒”。

3.4.2 对细胞体积和空胞化的影响 多糖分子可以从腹膜腔吸收进入血液循环,然后活化多糖分子;其活化的部分扩散回到腹膜腔内直接影响肿瘤细胞。多糖分子或其中一部分可以刺激一种器官或组织(如肾上腺和网状内皮系统),在分泌一种物质作用于肿瘤细胞。

3.4.3 细胞膜接触抑制的功能 部分乳酸菌产生的DEAE-右旋糖苷,对腹水肿瘤细胞在体内和体外实验表明有抑制效应。早期的研究表明,肿瘤细胞表面具有强的负电荷,DEAE-右旋糖苷可能结合这些电荷,使细胞表面部分的电荷中和,有利于细胞间的接触,接受信号以停止分裂。细胞表面电荷的中和,以来于分子量的大小和取代程度,最大的效应是具有高分子量(2000000)和最高取代度(50%)。因此推断多糖的负电荷与抗肿瘤活性有关。^[8]

4 乳酸菌抗癌功能的应用展望

要使乳酸菌在营养和保健方面发挥更大的作用。应从以下几方面深入研究。

4.1 加强乳酸菌抗癌机理方面的研究

虽然乳酸菌的抗肿瘤、抗突变和提高机体免疫离等方面的医用价值,已经得到了广泛的认可,但国内在这方面的研究仅仅停留在动物学实验上,在临床应用和流行病学研究上与国外同行有相当大的差距,这样就大大制约了乳酸菌的研究和发展。加强乳酸菌抗癌机理的研究特别干扰癌细胞物质的代谢途径方面的研究,有利于乳酸菌制品从食品向药品方向的转化。

4.2 加强对高抗癌性乳酸菌菌株的选育

从目前的研究结果来看,不同的乳酸菌菌株其抗癌性是不一样的,如乳酸菌YIT-9081在提高机体的免疫力上效果显著,而乳酸菌Ln、Lc、Lp等菌株能明显抑制发酵食品中的亚硝酸盐的生成^[9]。所以应

对现有的乳酸菌菌株进行有意识的筛选，一是选出抗癌效果明显的菌株应用于生产；二是通过研究将抗癌功能不同的菌株应用于合适的生产和加工领域，发挥其最佳的功效。

4.3 分离耐酸能力强并能在体内定植的菌株

虽然从理论上讲乳酸菌的死菌和活菌都具有抗癌效果，但也有实验证明，当乳酸菌活菌株耐受住胃部的不利因素进入肠道定植后，能持续发挥去除致癌物质，调节肠道菌群的作用。因而深入研究乳酸菌定植的种属特异性和人类的生理状态、膳食结构和应激反应对定植的影响，选育耐酸性高定植性强的菌株是十分重要和必要的。

4.4 加大宣传力度提高消费者对乳酸菌抗癌功能的认知度

我国的乳酸菌保健品市场与日本120亿日元的市场规模差距巨大，整个行业应该通过媒体、网络、报纸杂志等多种形式加强乳酸菌在医疗、保健、营养方面的宣传力度，让广大消费者了解认识乳酸菌的价值，有利于产业的发展和市场份额的提高。

综上所述，动物实验、流行病学调查以及临床研究都提示乳酸菌对人体有特殊的生理作用，尤其在预防和治疗肿瘤方面有一定的疗效。考虑到今后老龄化社会的到来，加强对乳酸菌在防治肿瘤机理方面的研究，明确乳酸菌的疗效和使用方法，会对人类产生深远的影响，乳酸菌制品会越来越受到人们的青睐。

致谢：感谢张旭东副教授的指导！

参考文献：

- [1] 孟 涛,郭兴华.乳酸菌及其生长因子对人畜健康的作用.生物工程进展.1993,(4),64-68.
- [2] 李建峰等.保加利亚乳酸菌具有抗肿瘤作用[J].全球科技经济瞭望.2002,(1),64.
- [3] 绵贯雅章等.发挥乳酸菌在疾病预防中的作用[J].日本医学介绍.2001,(1-12),578-580.
- [4] 苏 伟,鲁郁生.乳酸菌抗突变活性的研究进展[J].中国乳品工业.2003,31(1),26-29.
- [5] 王 娇.乳酸菌生理功能的研究进展[J].四川食品与发酵.2005,(2),43-46.
- [6] 马桂荣,郑宝灿,陈志科,王渭,王鑫.乳酸菌饲料添加剂对小鼠免疫功能的影响[J].山东大学学报,自然科学版.1994(1-4),351-360.
- [7] 张瑞霖译.乳酸饮料中乳酸菌的抗癌疗效[J].食品工业科技.1981,(3),58-61.
- [8] 顾瑞霞,伊萌.乳酸菌抗肿瘤特性的研究进展[J].中国微生物学杂志.1999,11(4),253-255.
- [9] 张庆芳,迟乃玉,郑燕.乳酸菌降解亚硝酸盐机理的研究[J].食品与发酵工业.2002,28(8),28-31.

A Report on the Resistance Tumor of Lactobacillus

LIN Qiao

(food Science Department, Xichang College, Xichang 615013, Sichuan)

Abstract: The “three-anti” of the lactobacillus, especially the bifid-bacterium has been well known for a long time. Though the mechanism research in resisting the infection field has achieved great progress in our country, the resistance tumor and the anti-senile research still paused in the animal experiment stage. Through analyzing the animal experiment, the epidemiology investigation and the clinical research result of domestic and external. In the hope that we could have a further understanding of the medical value of the lactic acid fungus products, an outline has been made on the lactic acid fungus prevention and the mechanism of treatment tumor action.

Key words: Lactobacillus tumour; Mutation; Immunity

(责任编辑:李道华)