

# 花生四烯酸代谢通路与胰腺癌

周国雄, 丁晓凌

周国雄, 丁晓凌, 南通大学附属医院消化内科 江苏省南通市 226001

周国雄, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事胰腺疾病的基础与临床研究.

江苏省自然科学基金资助项目, No. BK2004049

江苏省卫生厅重大课题资助项目, No. K200602

通讯作者: 周国雄, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院消化内科. zhouguoxiong@medmail.com.cn

电话: 0513-85052079

收稿日期: 2007-11-21 修回日期: 2008-03-18

## Arachidonic acid metabolic pathways and pancreatic cancer

Guo-Xiong Zhou, Xiao-Ling Ding

Guo-Xiong Zhou, Xiao-Ling Ding, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK2004049, and the Major Programs of Health Department of Jiangsu Province, No. K200602

Correspondence to: Guo-Xiong Zhou, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. zhouguoxiong@medmail.com.cn

Received: 2007-11-21 Revised: 2008-03-18

## Abstract

Arachidonic acid (AA), one of the essential fatty acids, refers to icoso-5, 8, 11, 14-tetraenoic acid constituting 20 carbon atoms and 4 double bonds. There are two major pathways including the lipoxygenase (LOX) pathway to hydroxy derivatives and leukotrienes and the cyclooxygenase (COX) pathway to prostaglandins. Members of the AA metabolizing enzymes have been reported to play a significant role in carcinogenesis, because the modulation of these pathways results in suppression of tumor growth. The both pathways were reported recently to be important in the growth regulation of human pancreatic cancer cells, and COX and LOX metabolic pathways are emerging as key regulators of cell proliferation and neo-angiogenesis. COX and LOX inhibitors are being investigated as potential anticancer drugs and results from clinical trials seem to be encouraging.

**Key Words:** Arachidonic acid; Pancreatic cancer; Cyclooxygenase; Lipoxygenase

Zhou GX, Ding XL. Arachidonic acid metabolic pathways and pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(14): 1483-1486

## 摘要

花生四烯酸(arachidonic acid, AA)是人体一种必需脂肪酸, 该脂肪酸含有20个碳原子, 4个双键, 是5, 8, 11, 14-二十碳四烯酸. 其代谢有两条途径: 环氧化酶(COX)和脂氧合酶(LOX). 研究表明其代谢限速酶COX和LOX在胰腺癌中呈高表达, AA代谢产物抑制COX和LOX通路, 具有抑制肿瘤生长, 促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞转移等功能. 非选择性和选择性COX或LOX抑制剂被用来尝试治疗胰腺及其他肿瘤.

**关键词:** 花生四烯酸; 胰腺癌; 环氧化酶; 脂氧合酶

周国雄, 丁晓凌. 花生四烯酸代谢通路与胰腺癌. *世界华人消化杂志* 2008; 16(14): 1483-1486

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1483.asp>

## 0 引言

花生四烯酸(arachidonic acid, AA)是含二十碳的不饱和脂肪酸, 其代谢主要通过以下两条途径. 在环加氧酶(cyclooxygenase, COX)作用下, AA转化为前列腺素(prostaglandins, PG)和血栓素A2(thromboxane A2, TXA2), COX是PG合成的限速酶, 以膜结合蛋白的形式存在于核膜与微粒体膜上. 目前发现哺乳动物的COX至少有两个同功酶, 即COX-1和COX-2. COX-1组成性表达, 而COX-2在多种生长因子, 细胞因子刺激下诱导性表达. 虽然COX-1和COX-2的表达均可在多种组织器官上检测到, 但他们表达的调控机制, 生理功能以及和疾病的相关性都有明显的差异<sup>[1-2]</sup>. AA在脂加氧酶lipoxygenase催化下代谢终产物为白三烯(leukotrienes, LTs). LOXs是一组具有加氧酶和过氧化氢酶双重活性的同功酶, 根据其作用底物位置特异性分别命名为5-, 8-, 12-,

## ■背景资料

花生四烯酸(AA)是含二十碳的不饱和脂肪酸, 其代谢主要通过以下两条途径: 一是在环加氧酶(COX)作用下, AA转化为前列腺素(PG)和血栓素A2(TXA2), COX是PG合成的限速酶, 以膜结合蛋白的形式存在于核膜与微粒体膜上; 二是经过脂氧合酶(LOX)的催化形成5-, 8-, 12-, 15-羟基花生四烯酸, 并进一步转化成LTS.

## ■同行评议者

李淑德, 主任医师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

# ■ 研发前沿

COX-1和新近克隆的COX-3与肿瘤的关系还不十分明确,有待深入研究.

15-LOX. AA经过这4个酶的催化形成5-, 8-, 12-, 15-羟基花生四烯酸(hydroxy-eicosatetraenoic acid, HETEs), 并进一步转化成LTs. 除上述两条途径以外, AA还可以通过细胞色素P450途径生成环氧化二十碳四烯酸(EETs)上述AA代谢产物统称为类花生酸, 是有效的自分泌、旁分泌调节因素, 广泛参与炎症反应等多种生理病理过程<sup>[3-6]</sup>. 近年来大量资料表明, AA代谢产物肿瘤的病理形成与发展密切相关<sup>[7]</sup>, 其中, 在胰腺癌的研究中观察到明显的COX和LOX代谢途径异常, 大量的研究也已经证明花生四烯酸与胰腺癌的发生发展密切相关, 这使得许多研究者开始探讨以上两条通路能否成为胰腺癌预防或治疗的靶点.

## 1 COX和LOX在胰腺癌中的高表达

较早就发现, COX-2在大肠癌, 乳腺癌, 前列腺癌, 食道癌以及胰腺癌中有高表达<sup>[8]</sup>. 随后研究发现胰腺癌细胞中COX-2 mRNA和蛋白表达的量是正常胰腺细胞的60倍, 在体外实验使用肿瘤诱导剂产生的胰腺癌细胞中COX-2 mRNA和蛋白表达得到相似的结果. 有学者取术前未经过任何治疗的胰腺癌患者的胰腺癌组织通过ABC免疫组化分析COX-2和Bcl-2表达, 阳性率分别为73.3%和66.7%, 明显高于胰腺良性病变组织和正常胰腺组织. 另一方面, COX-2抑制剂能控制多种肿瘤细胞增殖和肿瘤组织生长. 来自COX-2转基因和基因敲除小鼠的实验结果也进一步支持: COX-2高表达促进肿瘤发生和肿瘤生长<sup>[9]</sup>. 除COX-2以外, COX-1和新近克隆的COX-3与肿瘤的关系还不十分明确. COX-1组成性表达肿瘤细胞上没有显著性增加, 但COX-1基因敲除小鼠肿瘤组织生长明显减弱, 提示COX-1可能也参与肿瘤病理过程<sup>[10]</sup>.

研究表明<sup>[11-12]</sup>, 在多种胰腺癌细胞系中, 可以检测到5-LOX mRNA以及蛋白的高表达. 此外, 在胰腺癌及其癌早期病变中均检测到5-LOX表达上调. 在人胰腺癌组织中, 免疫组化研究也证实5-LOX表达上调, 但在正常胰导管细胞中不表达5-LOX, 胰导管细胞分化越好, 5-LOX蛋白的表达越强. 5-LOX下游主要产物LTB4也在胰腺癌增殖, 而不是正常导管细胞中有高水平表达, 进一步证明5-LOX在胰腺中病理机制中可能具有关键地位. 12-LOX也被发现参与肿瘤的生长和肿瘤细胞存活, 有证据显示, 通过特异性抑制剂或RNA干扰的方法阻断12-LOX信号能

明显抑制肿瘤细胞的生长, 但其效应可被加入12-LOX的下游代谢产物12-HETE所阻断. 更有临床分析资料表明, 12-LOX表达水平与前列腺癌的恶性程度和疾病预后密切相关. 与5-LOX和12-LOX的效应不同, 15-LOX仅表达在正常多种正常组织和良性肿瘤组织中, 并且, 过表达15-LOX能抑制小鼠皮肤肿瘤和大肠癌的生长, 由此15-LOX被认为是在AA代谢网络中能发挥抑癌作用的LOX<sup>[13]</sup>. 然而, 至少在前列腺癌的研究中发现, 15-LOX及其产物促进肿瘤细胞增殖, 而且高表达15-LOX的前列腺癌细胞株与对应的野生株相比, 在小鼠中具有更强的成瘤性. 总的看来, 15-LOX在肿瘤, 包括胰腺癌形成中的地位有待深入研究.

## 2 AA代谢产物促进肿瘤生长的分子机制

受体结合, 促进肿瘤细胞分裂<sup>[14]</sup>. 此外, TXA2也能增强肿瘤细胞生长, 他们的作用与细胞有丝分裂活性上调有关. 另一方面, LOX代谢产物, 包括5-LOX和12-LOX也显示促进胰腺癌细胞增殖的作用. 5-HETE和12-HETE通过多条信号通路发挥作用, 如激活P44/22有丝分裂原活化蛋白激酶和PI3/AKT激酶途径, 可促进胰腺癌细胞内DNA合成. 5-LOX表达在核内, 其分子中具有SH3结构域, 这使得5-LOX具有与多种转录因子上对应的SH3功能区相结合的能力, 由此推测5-LOX在信号转导中有一定的作用. 核内生成的HETE和LTs可作为核受体的配基, 调节基因的表达, 如12-HETE可通过与12-HETE受体、类固醇受体辅助激活因子-1等天然配基相结合, 激活细胞生长相关基因的转录.

细胞生长, 存活与凋亡的平衡被打破, 被认为与肿瘤的发生密切相关. 从凋亡的角度看, 抑制COX和LOX途径能诱导肿瘤细胞凋亡, 而高表达COX和LOX均能抑制凋亡<sup>[15-16]</sup>. COX抑制剂能诱导线粒体释放细胞色素酶C, 后者激活Caspase信号级联反应, 导致细胞凋亡. 反之, PGE2却能阻止NS-398诱导的细胞色素酶C释放, 增强细胞对多种凋亡诱导因子的抵抗性. 另有研究显示, 过表达COX-2能增强Bcl-2的表达水平. Bcl-2能抑制线粒体释放细胞色素酶C, 而且, 过表达Bcl-2抑制TRAIL诱导的肿瘤细胞凋亡. 此外, 5-LOX代谢产物LTB4也能增强Bcl-2的表达水平以及促进肿瘤的转移过程. 由此可见, Bcl-2作为一种抗凋亡蛋白, 在COX和LOX促进肿瘤生长的过程中起了重要作用. 针对胰腺

癌的研究结果清楚的表明, LOX抑制剂能诱导胰腺癌细胞凋亡, 其效应与抗凋亡蛋白Bcl-2的Mcl-1的表达减弱, 而Caspase-3和Caspase-9的活性增强有关。

体内外实验均表明, COX和LOX途径与胰腺癌的侵袭, 转移和血管生成有关<sup>[17-18]</sup>。高表达COX-2的肿瘤细胞侵袭、转移能力明显增强, 研究发现这与COX-2上调基质金属蛋白酶-2(metalloproteinase-2, MMP-2)和抑制钙黏素E(E-cadherin)的表达有关。选择性和非选择性COX-2抑制剂明显减少肿瘤组织血管生成, 从而发挥抑制肿瘤生长和转移的效果。深入研究发现, COX-2通过MAPK信号转导途径, 激活血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达。在胰腺癌中, 绝大多数恶性肿瘤都存在组织缺氧现象, VEGF高表达, 可以促进肿瘤组织血管生成, 增强细胞对缺氧的抵抗能力, 与胰腺癌的生长和转移密切相关。另一方面, LOX通路代谢产物TXA2也能促进血管生成, 而其机制主要涉及到增强成纤维细胞生长因子bFGF的促血管生成作用有关。看来, COX和LOX途径通过不同的信号途径, 在促进肿瘤组织血管生成以及肿瘤的转移中, 可能具有相互协同的作用。

除上述机制以外, COX和LOX代谢对免疫系统功能的影响也越来越受到重视<sup>[19-20]</sup>。首先是观察到慢性炎症是胰腺肿瘤从良性到恶性转化的一个重要因素。局部增强的炎症因子促进COX-2表达, 后者导致PGs水平增高。PGE2是一个强烈的免疫抑制因子, 研究发现他不仅可以来源于胰腺肿瘤细胞, 还可能来源于肿瘤组织中的炎症细胞。PGE2能抑制T、B淋巴细胞的增殖和NK细胞对肿瘤的杀伤作用, 从而有利于肿瘤的生长。新近的研究表明, 胰腺癌患者免疫功能的抑制, 并不主要表现在肿瘤浸润淋巴细胞数量的减少, 而其功能变化可能具有更重要的意义, 一系列研究提示: 具有免疫抑制功能的T细胞亚群在胰腺癌组织中比例明显增加, 并在肿瘤发展中可能起了非常重要的作用。

### 3 抑制COX和LOX通路以预防和治疗胰腺癌

在胰腺癌中, 过度激活的COX和LOX代谢通路使其成为令人注目的潜在治疗靶点。有大量的体外证据表明, 抑制COX和LOX通路具有抑制肿瘤生长, 促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞转移等功能。更为有利的是, COX和LOX基因敲除小鼠仅表现为丧失炎症反应, 而没有明显干扰

到其他细胞的功能。由此, 目前主要通过动物实验, 多种非选择性和选择性COX或LOX抑制剂被用来尝试对胰腺及其他肿瘤的治疗效果。此外, 目前临床上已经使用COX-2抑制剂预防大肠癌的发生, 而特异的LOX抑制剂最近才应用于临床, 对其治疗和预防肿瘤的效应的探索才刚开始<sup>[21]</sup>。Ferrari *et al*<sup>[22]</sup>已对COX-2特异性拮抗剂进行二期临床实验, 将celecoxib和gemcitabine对42名胰腺癌患者(其中26名已发生转移, 16名为局限性)联合化疗, 临床资料统计有效率为54.7%, 中位生存率为9.1 mo, 副作用方面: 7%引起肝脏毒性, 2.3%出现恶心, 7%出现轻微的肌酐升高, 12%出现轻度水肿, 认为celecoxib和gemcitabine联合使用对胰腺癌的治疗临床效果明显, 而且副作用较小。近来发现从海参中的提取的极脂(polar lipid)可抑制LTB4的分泌, 明显阻滞胰腺癌细胞增殖和诱导凋亡; 海参中的另一提取物Cacumaria Frondsia是一种强力的LOX抑制剂, 可减少胰腺癌的形成。目前具有代表性的5-LOX抑制剂大约有20余个, 在美国5-LOX抑制剂已用于哮喘的临床研究, 并未发现不良反应, 治疗炎症性疾病的人工合成5-LOX抑制剂都显示出抗肿瘤效应。我们发现, 中药成分雷公藤内酯醇(triptolide, TL)可以抑制胰腺癌细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 其抗肿瘤活性与抑制细胞5-LOX代谢通路有直接的关系<sup>[23]</sup>。

分子研究表明肿瘤的形成是多步骤(遗传和遗传外改变的累积)、多途径和多病灶的过程, 或许针对不同靶点分子的药物联合应用可提高肿瘤的治疗和预防效率。设计并检验新的胰腺癌综合治疗策略, 比如联合应用COX和LOX抑制剂以增强抗肿瘤效果; 以雷公藤内酯醇来辅助常规胰腺癌化疗或手术治疗; 以及通过激活胰腺癌患者抗肿瘤免疫功能的手段提升常规治疗的效果和预后, 都将为胰腺癌的治疗提供更多实验证据和有益的思路。

### 4 参考文献

- 1 Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J Cell Physiol* 2002; 190: 279-286
- 2 Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001; 294: 1871-1875
- 3 Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13926-13931
- 4 Yamamoto S, Suzuki H, Nakamura M, Ishimura K.

### ■相关报道

近年来大量资料表明, AA代谢产物肿瘤的病理形成与发展密切相关, 其中, 在胰腺癌的研究中观察到明显的COX和LOX代谢途径异常, 大量的研究也已经证明花生四烯酸与胰腺癌的发生发展密切相关。



# ■同行评价

本文内容新颖, 结构完整, 文笔流畅, 参考文献恰当, 具有重要的临床意义。

- Arachidonate 12-lipoxygenase isozymes. *Adv Exp Med Biol* 1999; 447: 37-44
- 5 Schewe T. 15-lipoxygenase-1: a prooxidant enzyme. *Biol Chem* 2002; 383: 365-374
- 6 Iversen L, Kragballe K. Arachidonic acid metabolism in skin health and disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000; 63: 25-42
- 7 Dannenberg AJ, Subbaramaiah K. Targeting cyclooxygenase-2 in human neoplasia: rationale and promise. *Cancer Cell* 2003; 4: 431-436
- 8 O'Neill GP, Ford-Hutchinson AW. Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. *FEBS Lett* 1993; 330: 156-160
- 9 Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 1999; 18: 7908-7916
- 10 Narko K, Ristimaki A, MacPhee M, Smith E, Haudenschild CC, Hla T. Tumorigenic transformation of immortalized ECV endothelial cells by cyclooxygenase-1 overexpression. *J Biol Chem* 1997; 272: 21455-21460
- 11 Ding XZ, Iversen P, Cluck MW, Knezetic JA, Adrian TE. Lipoxygenase inhibitors abolish proliferation of human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 218-223
- 12 Hennig R, Ding XZ, Tong WG, Schneider MB, Standop J, Friess H, Buchler MW, Pour PM, Adrian TE. 5-Lipoxygenase and leukotriene B(4) receptor are expressed in human pancreatic cancers but not in pancreatic ducts in normal tissue. *Am J Pathol* 2002; 161: 421-428
- 13 Subbarayan V, Xu XC, Kim J, Yang P, Hoque A, Sabichi AL, Llansa N, Mendoza G, Logothetis CJ, Newman RA, Lippman SM, Menter DG. Inverse relationship between 15-lipoxygenase-2 and PPAR-gamma gene expression in normal epithelia compared with tumor epithelia. *Neoplasia* 2005; 7: 280-293
- 14 Wang D, Dubois RN. Prostaglandins and cancer. *Gut* 2006; 55: 115-122
- 15 Aggarwal S, Taneja N, Lin L, Orringer MB, Rehemtulla A, Beer DG. Indomethacin-induced apoptosis in esophageal adenocarcinoma cells involves upregulation of Bax and translocation of mitochondrial cytochrome C independent of COX-2 expression. *Neoplasia* 2000; 2: 346-356
- 16 He Q, Luo X, Huang Y, Sheikh MS. Apo2L/TRAIL differentially modulates the apoptotic effects of sulindac and a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory agent in Bax-deficient cells. *Oncogene* 2002; 21: 6032-6040
- 17 Dohadwala M, Batra RK, Luo J, Lin Y, Krysan K, Pold M, Sharma S, Dubinett SM. Autocrine/paracrine prostaglandin E2 production by non-small cell lung cancer cells regulates matrix metalloproteinase-2 and CD44 in cyclooxygenase-2-dependent invasion. *J Biol Chem* 2002; 277: 50828-50833
- 18 Pan MR, Chuang LY, Hung WC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit matrix metalloproteinase-2 expression via repression of transcription in lung cancer cells. *FEBS Lett* 2001; 508: 365-368
- 19 Farrow B, Evers BM. Inflammation and the development of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2002; 10: 153-169
- 20 Liyanage UK, Moore TT, Joo HG, Tanaka Y, Herrmann V, Doherty G, Drebin JA, Strasberg SM, Eberlein TJ, Goedegebuure PS, Linehan DC. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma. *J Immunol* 2002; 169: 2756-2761
- 21 Ding XZ, Hennig R, Adrian TE. Lipoxygenase and cyclooxygenase metabolism: new insights in treatment and chemoprevention of pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003; 2: 10
- 22 Ferrari V, Valcamonica F, Amoroso V, Simoncini E, Vassalli L, Marpicati P, Rangoni G, Grisanti S, Tiberio GA, Nodari F, Strina C, Marini G. Gemcitabine plus celecoxib (GECO) in advanced pancreatic cancer: a phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 185-190
- 23 Zhou GX, Ding XL, Huang JF, Zhang H, Wu SB. Suppression of 5-lipoxygenase gene is involved in triptolide-induced apoptosis in pancreatic tumor cell lines. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770: 1021-1027

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 世界华人消化杂志被收录情况

本刊讯 世界华人消化杂志被国际权威检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录。国内为中国科技论文统计与分析(科技部列选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国学术期刊文摘、中国生物医学文献光盘数据库、中文科技资料目录医药卫生、解放军医学图书馆CMCC系统、中国医学文摘外科学分册(英文版)、中国医学文摘内科学分册(英文版)收录。(常务副总编辑: 张海宁 2008-05-18)