

◇综述◇

5-脂氧合酶和结直肠癌关系的研究进展

李波涛,刘模荣

(遵义医学院附属医院消化内科, 贵州 遵义 563000)

摘要:结直肠癌是我国最常见的胃肠道恶性肿瘤之一,发病率仅次于食管癌和胃癌,且发病率和病死率呈逐年升高趋势。花生四烯酸代谢通路在肿瘤的发生发展中起着重要作用。环氧合酶(cyclooxygenase, COX)及脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)是催化体内花生四烯酸代谢通路的两个关键酶,花生四烯酸可通过环氧合酶(COX)通路代谢,主要生成血栓素 A₂(TXA₂)、前列环素(PGI₂)、前列腺素 E₂(PGE₂)、前列腺素 D₂(PGD₂)、前列腺素 F₂α(PGF₂α),参与多种疾病的发生;亦可通过脂氧合酶(LOX)途径生成具有生物活性的多种物质,如炎症介质 LTD₄等。大量实验证明,脂氧合酶代谢途径中的代谢产物在肿瘤中表达升高,其表达水平与肿瘤的分期、分级、转移、预后生存相关,其代谢途径通过影响细胞的增殖、凋亡、血管生成、细胞的侵袭和迁移等机制参与肿瘤的发生发展。使用脂氧合酶抑制剂(lipoxygenase inhibitors)特别是5-脂氧合酶抑制剂(5-lipoxygenase inhibitors)可预防及抑制肿瘤的发生、发展。

关键词:结直肠肿瘤;5-脂氧合酶活化蛋白类;5-脂氧合酶活化蛋白抑制剂

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.001

Latest progress of 5-lipoxygenase and colorectal cancer

LI Botao, LIU Morong

(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China)

Abstract Colorectal cancer (colorectal cancer) is one of the most common gastrointestinal malignancies. The incidence rate after esophageal cancer and gastric cancer, and morbidity and mortality was increasing year by year. Arachidonic acid (AA) metabolic pathway plays an important role in the development and progression of the tumor. Cyclooxygenase (COX) and lipoxygenase (LOX) are the key enzyme in arachidonic acid (AA) pathway. AA can be metabolized by cyclooxygenase (COX) mainly producing thromboxane A₂ (TXA₂), prostacyclin (PGI₂), prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin D₂ (PGD₂), prostaglandin F₂α (PGF₂α), involved in the occurrence of a variety of diseases. Also through the lipoxygenase (LOX) pathway, AA produce a variety of biological activity of substances, such as LTD₄. A large number of experiments show that the expression of metabolites in the metabolic pathway of the synthase is elevated in the tumor, which level is related to the stage, grade, metastasis and prognosis of the tumor. The metabolic pathway is affected by cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, cell invasion and migration and other mechanisms involved in the development of tumors. The use of lipoxygenase inhibitors (lipoxygenase inhibitors) can prevent and inhibit the occurrence and development of tumors, especially 5-lipoxygenase inhibitors (5-lipoxygenase inhibitors).

Key words: Colorectal neoplasms; 5-Lipoxygenase-activating proteins; 5-Lipoxygenase-activating protein inhibitors

结直肠癌(colorectal cancer)的发病机制很多,其中环氧合酶(COX)和脂氧合酶(LOX)代谢通路在大肠腺瘤、大肠癌中的发生、发展及恶变方面相当重要^[1-3]。以往,以环氧合酶代谢通路的研究较为深入,已证实环氧合酶2(COX-2)与结直肠腺瘤和结直肠癌的关系十分密切,部分研究使用特异性COX-2抑制剂预防结肠腺瘤发生已取得一定疗效^[4-7]。与环氧合酶代谢通路相比,脂氧合酶通路

与结肠腺瘤是否相关的研究较少,5-脂氧合酶(5-LOX)及其反向产物与结肠腺瘤性息肉发生、发展及恶变之间的有无相互关系,以及在结肠腺瘤-腺癌途径中环氧合酶和脂氧合酶代谢通路之间有无关联,目前尚不清楚。本研究主要讲述5-LOX与大肠腺瘤、大肠癌发生、发展的关系。

1 5-LOX 简介

LOX是一组由含有血红素铁的加双氧酶构成,人体内的很多器官组织中存在LOX^[8],大多存在于细胞质中,少量分布在线粒体、微粒体和核膜上,其分型主要根据氧分子添加在花生四烯酸(arachidon-

基金项目:贵州省科技厅基金项目(fz120141201)

通信作者:刘模荣,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为胃肠道肿瘤的早期诊治, E-mail: zylmr@163.com

ic acid, AA) 上的位置不同,其主要由 5-LOX、8-LOX、12-LOX 和 15-LOX 四种同工酶亚型构成,在这几种亚型中,5-LOX 是最常见和研究最透彻的一种同工酶,人类的 5-LOX 基因存在于 10 号染色体上,5-LOX 蛋白由 674 个氨基酸构成,其分子质量大约为 72 000 ~ 80 000 KD。花生四烯酸(AA)在细胞膜通过胞浆磷脂酶 A2 (cPLA2)的参与分解成为游离的 AA,游离的 AA 通过 5-LOX 活化蛋白转运至核膜上,使游离的 AA 与 5-LOX 结合引发酶促反应;5-LOX 少量分布于胞浆及细胞核内,在细胞被激活的时候,其转移到核膜上发挥催化反应,5-LOX 将花生四烯酸转化为不稳定的白三烯 A4 (LTA4),LTA4 可进一步转化为人 5 羟二十碳四烯酸(5-HETE),亦可被 LTA4 水解酶水解为 LTB3,或通过与谷胱甘肽结合转化成半胱氨酰白三烯 (CysLTs),主要为 LTC4、LTD4y 以及 LTE4^[6-8]。

2 5-LOX 代谢产物参与结直肠癌血管生成

肿瘤的形成及生长依赖于新生血管的生成,肿瘤血管的生成成为肿瘤的形成及生长提供营养物质和为肿瘤细胞提供转移通道,是肿瘤形成生长和转移的重要条件,肿瘤的生长与肿瘤中及其周围丰富的血管密切联系,近年来发现血管内皮生长因子(VEGF)与肿瘤的血管形成相关^[9];5-脂氧合酶抑制剂(5-lipoxygenase inhibitors)可抑制体外血管内皮生长因子(VEGF)诱导的血管形成和内皮细胞(ECs)的化学侵入,5-脂氧合酶抑制剂亦可以减少内皮细胞(Ecs)中 VEGF 诱导的细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化^[10]。血管内皮生长因子 A (VEGF-A)是最主要的血管内皮生长因子之一,在肿瘤血管生成中起主要作用^[11],VEGF-A 通过促进大多实体恶性肿瘤的血管生成,包括结直肠癌等,其主要通过内皮细胞的增殖,促使内皮细胞的凋亡和迁移,因此在肿瘤血管的生成中起着重要的作用;VEGF 还可以刺激血管内皮细胞产生一氧化氮,起到维持血管平衡的作用。由于血管在各种肿瘤的发生、发展中起着重要作用,局部血管的生成与降解的平衡被打破之后,给肿瘤细胞的浸润、转移提供了有利的条件,因此,其 VEGF-A 与结直肠癌患者中肿瘤的形成、转移和不良预后相关。同时,5-LOX 反向激活的产物 AKT 和 ERK(细胞外信号调节激酶)在肿瘤细胞血管形成中扮演着重要的作用^[12]。

3 5-脂氧合酶代谢产物参与结直肠癌细胞增殖

结直肠肿瘤是常见胃肠道恶性肿瘤之一^[13],正常结直肠粘膜组织、腺瘤、癌中 5-LOX 的表达显示正常结直肠粘膜组织中 5-LOX 的表达低于结直肠

腺瘤,结直肠腺瘤中 5-LOX 的表达又低于结直肠癌,5-LOX 在结直肠癌中的表达同结直肠癌的分期、分级、浸润深度、转移密切相关^[14-15],5-LOX 抑制剂可以选择性抑制 P53 依赖的促凋亡基因的转录^[16-17],BCL-2 蛋白是程序性细胞死亡的关键调节剂,可促使细胞凋亡,结直肠癌组织中高表达的 5-LOX 可促使促凋亡蛋白/抗凋亡蛋白比例发生改变,使促凋亡蛋白表达增加,抗凋亡蛋白降低,导致癌细胞增殖;使用 5-LOX 抑制剂,使 5-LOX 的表达降低,进一步下调肿瘤细胞抗凋亡蛋白(Bcl-2、Mcl-1 等)的表达,上调促凋亡蛋白(Bax、caspase-3 等)的表达^[18],从而抑制肿瘤细胞增殖,触发线粒体释放细胞色素 C (Cytochrome C),最终促进级联反应导致细胞凋亡^[19-20]。最近研究发现 LTB4 还可诱导 MEK 和 ERK1/2 激酶活化,MEK 抑制剂可阻断 LTB4 激活的 ERK1/2 活化和细胞增殖,LTB4 也可诱导 Akt 磷酸化,该过程可被 PI3 激酶抑制剂阻断,后者参与部分阻断 LTB4 诱导的细胞增殖^[8, 21]。WNT/ β -catenin 代谢通路的激活也与结直肠癌细胞增殖密切相关。

4 5-LOX 代谢产物参与结直肠癌侵袭、转移

侵袭、转移是肿瘤致死的重要因素,肿瘤的侵袭转移是一个需要多因素和多机制参与的生物学过程,5-LOX 表达与肿瘤细胞活力、增殖、细胞迁移相关^[22],5-LOX 的表达增加,上调反向代谢产物 EGFR 和 OXER1 等,通过细胞外基质破坏,转移和抗凋亡信号传导级联的激活促进癌细胞扩散;肿瘤细胞的转移过程中需要一些细胞间粘附分子(ICAM)、基质金属蛋白酶(MMP)等的参与。5-LOX 代谢物通过上调 MMP-2、7/9 表达,增强肿瘤坏死因子(TNF- α)和肝素结合表皮生长因子样生长因子的释放,促进肿瘤的发生、发展及迁移^[23-25];MMPs 家族与结直肠癌的发生、发展及转移起着重要重要作用^[26],MMP-2、7/9 属于 MMPs 家族的重要成员,所有级别的结直肠癌中 MMP-2、7/9 表达显著较高,相比之下,PTEN 表达显著低于正常直肠组织中的水平,结直肠癌中 MMP-7 和 PTEN 表达呈显著负相关,MMPs 家族与淋巴结转移,浆膜浸润和 Duke's 分期相关,但与性别、年龄或肿瘤大小无关^[27-30]。MMPs 家族几乎能降解 ECM 中的各种蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,破坏抑制肿瘤转移的跨膜蛋白,在肿瘤侵袭转移中起关键性作用。5-LOX 抑制剂还可以抑制 ICAM-1 表达从而减少细胞的粘附作用^[31];5-LOX 还能通过调节 uPA、整合素等提高肿瘤的侵袭力。

5 5-LOX 代谢产物与结直肠癌诊断

结直肠癌是危害人类健康的恶性肿瘤之一,结直肠癌的发病率和死亡率在恶性肿瘤中占有很大的成分,在大多明确诊断结肠癌的患者中,已属晚期,从而降低了结直肠患者的生存率。因此,早期对于结直肠癌的诊断是必要的,现目前常见的检查包括B超、电子结肠镜、螺旋CT扫描、血清肿瘤标志物等。LTD4是由从经5-LOX途径代谢生成的一类重要的炎症介质,作为炎性细胞趋化因子中作用最强的半胱氨酰白三烯分子。因此,5-LOX及其代谢产物LTD4可以作为结直肠癌发生、发展过程中的重要检测指标^[32],为结直肠癌早期诊断及预防提供重要依据。

6 5-LOX 抑制剂与结直肠癌预防、治疗

花生四烯酸通过5-LOX途径生成多种有生物活性的物质,5-LOX及其产物在结直肠癌的形成过程中所起的关键作用。在小鼠大肠息肉造模过程中,添加5-LOX特异性抑制剂(齐留通)能减少大肠息肉的发生,并表明5-LOX抑制剂(齐留通)可以降低结直肠癌发生发展的风险^[33];5-LOX抑制剂可对5-LOX基因过度表达型肿瘤和体外培养的肿瘤细胞施加强大的细胞毒作用,为该酶产物直接刺激肿瘤细胞增殖的结论奠定了重要基础^[14];5-LOX可促进肿瘤浸润性巨噬细胞,嗜中性粒细胞和肥大细胞的增殖,进而促进结直肠肿瘤发生发展,使用5-LOX抑制剂下调5-LOX表达,可减少上述细胞的浸润,减少结直肠息肉病和癌症发生发展^[34];因此5-LOX抑制剂可作为结直肠癌预防、治疗的重要手段。

7 结语

综上所述,结直肠癌中5-LOX表达水平与肿瘤体积、临床分期、病理分级、病灶浸润转移紧密关联;使用5-LOX抑制剂后,可有效减少抗凋亡蛋白的表达,加快肿瘤细胞凋亡和分化,从而抑制癌细胞的增殖。肿瘤病灶组织中血管内皮生长因子阳性表达程度和组织中5-LOX表达水平呈正相关,5-LOX表达可促使新血管形成,加快肿瘤细胞浸润和转移,使用5-LOX抑制剂后,可减少肿瘤新生血管的生成。5-LOX抑制剂是一种新型抗肿瘤药物,具有良好的抗肿瘤效果。既往已有研究表明,COX-抑制剂与大肠癌的发生发展相关,当联合使用COX-2/5-LOX双重抑制剂时可阻断炎症介质前列腺素和白三烯等产物的形成,产生抗炎、抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、抑制新生血管形成、抑制肿瘤侵袭和转移的协同作用,从而预防及减少结直肠癌的发生、发展。

目前,具有COX-2/5-LOX双重抑制剂的药物已

经被设计合成,在不久的将来,可用于临床。研究表明,该类具有COX-2/5-LOX双重抑制剂的药物具有较强的抗炎、预防肿瘤发生及发展的作用,且副作用少,具有良好的胃肠耐受性;同时可能具有较好的心血管安全性,为结直肠癌的预防及治疗提供重要的依据^[35]。

参考文献

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386. DOI:10.1002/ijc.29210.
- [2] RODRIGUEZ-BLANCO G, BURGERS P C, DEKKER L J, et al. Serum levels of arachidonic acid metabolites change during prostate cancer progression [J]. The Prostate, 2014, 74(6): 618-627.
- [3] LEPAGE C, LIAGRE B, COOK-MOREAU J, et al. Cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways in diosgenin-induced apoptosis in HT-29 and HCT-116 colon cancer cells [J]. Int J Oncol, 2010, 36(5): 1183-1191.
- [4] WASILEWICZ MP, KOŁODZIEJ B, BOJULKO T, et al. Overexpression of 5-lipoxygenase in sporadic colonic adenomas and a possible new aspect of colon carcinogenesis [J]. Int J Colorectal Dis, 2010, 25(9): 1079-1085.
- [5] RADMARK O, SAMUELSSON B. Regulation of the activity of 5-lipoxygenase, a key enzyme in leukotriene biosynthesis [J]. Biochemical Biophysical Res Commun, 2010, 396(1): 105-110.
- [6] ZHANG Z, CHEN CQ, MANEV H. DNA methylation as an epigenetic regulator of neural 5-lipoxygenase expression: evidence in human NT2 and NT2-N cells [J]. J Neurochem, 2004, 88(6): 1424-1430.
- [7] KARELINA TA, ZHUDENKOV KV, DEMIN OO, et al. Regulation of leukotriene and 5oxo ETE synthesis and the effect of 5-lipoxygenase inhibitors: a mathematical modeling approach [J]. BMC Syst Biol, 2012, 6:141.
- [8] 施海韵,张澍田. 5-脂氧合酶代谢通路与肿瘤[J]. 北京医学, 2012, 34(1): 52-55.
- [9] ČUBRANIĆ A, DOBRILA-DINTINJANA R, REDŽOVIĆ A, et al. Endogenous erythropoietin and erythropoietin receptors in colorectal cancer; can we answer the questions[J]. Med Hypotheses, 2016, 96:16-19.
- [10] KIM TY, KIM J, CHOO HY, et al. Inhibition of 5-lipoxygenase suppresses vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in endothelial cells [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016, 478(3): 1117-1122.
- [11] CANAVESE M, NGO DT, MADDERN GJ, et al. Biology and therapeutic implications of VEGF-A splice isoforms and single-nucleotide polymorphisms in colorectal cancer [J]. Int J Cancer, 2017, 140(10): 2183-2191.
- [12] LI Y, ZHAO H, WANG Y, et al. Isoliquiritigenin induces growth inhibition and apoptosis through downregulating arachidonic acid metabolic network and the deactivation of PI3K/Akt in human

- breast cancer [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2013, 272(1):37-48.
- [13] MLN D. JAMA Oncology-The Year in Review, 2016[J]. *JAMA Oncol*, 2017,3(4):450-451.
- [14] BISHAYEE K, KHUDA-BUKHSR AR. 5-lipoxygenase antagonist therapy: a new approach towards targeted cancer chemotherapy [J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2013, 45(9): 709-719.
- [15] 李月春,王东霞,李莱特,等. 结直肠癌组织5-脂氧合酶的表达与患者临床病理因素的关系. *中华胃肠外科杂志*, 2013,16(9):895-897.
- [16] BATTISTA N, MELONI MA, BARI M, et al. 5-Lipoxygenase-dependent apoptosis of human lymphocytes in the International Space Station: data from the ROALD experiment [J]. *FASEB J*, 2012, 26(5): 1791-1798.
- [17] TOROSYAN Y, DOBI A, NAGA S, et al. Distinct effects of annexin A7 and p53 on arachidonate lipoxygenation in prostate cancer cells involve 5-lipoxygenase transcription [J]. *Cancer Research*, 2006, 66(19): 9609-9616.
- [18] WANG Q, LI H, SUN Z, et al. Kukoamine A inhibits human glioblastoma cell growth and migration through apoptosis induction and epithelial-mesenchymal transition attenuation[J]. *Sci Rep*, 2016,6:36543.
- [19] MACCARRONE M, BATTISTA N, MELONI M, et al. Creating conditions similar to those that occur during exposure of cells to microgravity induces apoptosis in human lymphocytes by 5-lipoxygenase-mediated mitochondrial uncoupling and cytochrome c release [J]. *J Leukocyte Biology*, 2003, 73(4): 472-481.
- [20] ZUO L, CHRISTOFI FL, WRIGHT VP, et al. Lipoxygenase-dependent superoxide release in skeletal muscle [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2004, 97(2): 661-668.
- [21] TONG WG, DING XZ, TALAMONTI MS, et al. LTB4 stimulates growth of human pancreatic cancer cells via MAPK and PI-3 kinase pathways [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 335(3): 949-956.
- [22] PIDGEON GP, LYSAGHT J, KRISHNAMOORTHY S, et al. Lipoxygenase metabolism: roles in tumor progression and survival [J]. *Cancer Metastasis Reviews*, 2007, 26(3/4): 503-524.
- [23] WEN Z, LIU H, LI M, et al. Increased metabolites of 5-lipoxygenase from hypoxic ovarian cancer cells promote tumor-associated macrophage infiltration [J]. *Oncogene*, 2015, 34(10): 1241-1252.
- [24] CHATTERJEE M, DAS S, ROY K, et al. Overexpression of 5-lipoxygenase and its relation with cell proliferation and angiogenesis in 7, 12-dimethylbenz (alpha) anthracene-induced rat mammary carcinogenesis [J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2013, 52(5): 359-369.
- [25] SHIN VY, JIN HC, NG EK, et al. Activation of 5-lipoxygenase is required for nicotine mediated epithelial-mesenchymal transition and tumor cell growth [J]. *Cancer Letters*, 2010, 292(2): 237-245.
- [26] ARAUJO RF JR, LIRA GA, VILACA JA, et al. Prognostic and diagnostic implications of MMP-2, MMP-9, and VEGF-alpha expressions in colorectal cancer [J]. *Pathology Research and Practice*, 2015, 211(1): 71-77.
- [27] BI Z, DONG LD, GU XM. Clinical significance of MMP-7 and PTEN expression in colorectal cancer [J]. *Hepato-gastroenterology*, 2013, 60(121): 32-36.
- [28] KIM EY, SONG HY, KIM JC, et al. Mmp-9 expression after metallic stent placement in patients with colorectal cancer: association with in-stent restenosis [J]. *Radiology*, 2014, 271(3): 901-908.
- [29] SCHWEGMANN K, BETTENWORTH D, HERMANN S, et al. Detection of Early Murine Colorectal Cancer by MMP-2/-9-Guided Fluorescence Endoscopy [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2016, 22(1): 82-91.
- [30] SUN DW, ZHANG YY, QI Y, et al. Prognostic significance of MMP-7 expression in colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiology*, 2015, 39(2): 135-142.
- [31] MURPHY CC, CLAIRE YANG Y, SHAHEEN NJ, et al. An age-period-cohort analysis of obesity and incident esophageal adenocarcinoma among white males[J]. *Dis Esophagus*, 2017,30(3):1-8.
- [32] SAVARI S, VINNAKOTA K, ZHANG Y, et al. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: bridging inflammation and colorectal cancer [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(4): 968-977.
- [33] GOUNARIS E, HEIFERMAN MJ, HEIFERMAN JR, et al. Zileuton, 5-lipoxygenase inhibitor, acts as a chemopreventive agent in intestinal polyposis, by modulating polyp and systemic inflammation[J]. *PLoS One*, 2015,10(3):e0121402. DOI: 10.1371/journal.pone.0121402.
- [34] CHEON EC, STROUCH MJ, KRANTZ SB, et al. Genetic deletion of 5-lipoxygenase increases tumor-infiltrating macrophages in Apc(Delta468) mice [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(2): 389-393.
- [35] RAO CV, JANAKIRAM NB, MOHAMMED A. Lipoxygenase and Cyclooxygenase Pathways and Colorectal Cancer Prevention [J]. *Current Colorectal Cancer Reports*, 2012, 8(4): 316-324.

(收稿日期:2017-02-23,修回日期:2018-04-16)