

余甘果汁阻断胃癌高发区人群 内源性 N—亚硝基化合物合成

北京医科大学 徐国平^① 宋圆菊

本文观察了余甘果汁对胃癌高发区受试者内源性 N—亚硝基化合物(NOC)合成的阻断作用。受试者餐后服用 16.5ml 余甘果汁后,空腹胃液中挥发性亚硝酸(VNA)总量由平均 1.64 ± 1.18 ppb 显著下降至 0.25 ± 0.23 ppb ($p < 0.01$); 300mg 脯氨酸负荷后的 24 小时尿 N—亚硝基脯氨酸(NpRo)排出量由 7.5 ± 4.3 uy 下降至 1.8 ± 1.0 ug ($p < 0.001$), 达本底水平。受试者胃粘膜病变对上述阻断作用无明显影响($p > 0.1$)。研究结果表明,胃癌高发区人群合理饮用新鲜余甘果汁,对体内过高的亚硝化水平有较好的阻抑作用。

内源性合成的 N—亚硝基化合物(NOC)在胃癌(GC)发病中的作用已受到广泛重视^(1,2)。一些研究表明,GC 高发区人群膳食饮水中 NO_3^- , NO_2^- 等 NOC 前体物含量较高,并伴随新鲜蔬菜水果等摄入不足⁽³⁾。用 NPRO 方法已证实,日本 GC 高发区人群内源性亚硝化水平明显高于低发区⁽⁴⁾。我们在 GC 高发区山东省牟平县进行的研究表明,当地人经水摄入的 NO_3^- 水平较高⁽⁵⁾,在高危人群的胃液中可普遍检出挥发性亚硝酸(VNA)⁽⁶⁾。因此探讨阻断内源性 NOC 合成的途径在 GC 的病因预防中可能具有重大的理论意义和实践意义。

大量研究已确认新鲜蔬菜水果对 GC 有明显的预防作用⁽³⁾。我室的一系列研究表明,一些新鲜水果汁对动物、健康人体的内源性 NDC 合成有比 VC 更强的阻断效果⁽⁷⁾。为进一步证实这些天然食品在肿瘤预防中的意义,我们用胃液中 VNA 和尿中 NPRO 指标观察了余甘果汁对胃癌高发区人群内源性 NOC 合成的影响。

1 材料和方法

1.1 受试对象

受试者来源见以前报道⁽⁶⁾。根据胃镜检查 and 病理检验结果,按胃粘膜病变程度将受试者分为 3 组:

(1)N+SG 组:胃粘膜正常(N)或有轻度浅表性胃炎(SG);

(2)IM 组:胃粘膜中、重度肠化生(IM),可伴有慢性萎缩性胃炎(CAG);

(3)GC+Dys 组:胃粘膜有早中期腺癌(GC)或中重度不典型增生(Dys),可伴 CAG,IM。本组确证 GC 者 4 人。

GC+Dys 组受试者取自普查中的适用病便。余两组以该组的年龄、性别、居住地点等条件随匹配。受试者集中住宿,统一供膳和饮水。对受试者及膳食的具体要求见有关报道⁽⁸⁾。

1.2 材料

^① 现在中国儿童发展中心工作。

1.2.1 余甘果原汁,由云南紫胶所提供,含 VC453mg/100ml。

1.2.2 L-脯氨酸(L-Pro),层析纯,武汉大学生化实验厂产。

1.2.3 NPRO 和亚硝基哌可酸(NPIC),国际癌瘤研究机构实验用标准。

1.2.4 VC,北京红星化工厂产,AR。

1.2.5 亚硝酸标准,美国 Sigma 公司产。

1.2.6 乙酸乙酯,二氯甲烷(重蒸),无水乙醚等试剂均为 AR 级。

1.2.7 SP-2305 型气相色谱,北京分析仪器厂产。

1.2.8 543 型热能分析仪(TEA),美国热电子公司产。

1.3 方法

1.3.1 受试者在采取第一次空腹胃液后第 3 天,服余甘果汁.5ml×3(含 VC75mg),第二天晨 6~8 时取空腹胃液 20ml。胃液抽取方法及保存见有关报道⁽⁶⁾。

1.3.2 受试者进食统一膳两天后,收集 24 小时尿测定 NPRO 本底水平。第 2 天服 L-Pro 300mg,分 3 次于每餐后 1 小时服下,第 4 天服 300mgL-Pro 的同时服余甘果汁

6.5ml(含 VC75ml)。分别于服受试物当天晨 6 时起收集 24 小时尿。有关要求及尿样保存方法同前⁽⁸⁾。

1.3.3 胃液中 VNA 测定方法⁽⁶⁾和尿中 NPRO 测定方法⁽⁷⁾分别见以前的报道。

2 结果

2.1 余甘果汁对胃内 VNA 合成的阻断作用

受试者共 18 人,其年龄、性别及服用余甘果汁前后胃液中 VNA 含量变化见表 1。胃液中可检出 1~4 种 VNA,即二甲基亚硝酸胺,二乙基亚硝酸胺,二丁基亚硝酸胺及亚硝基吡咯烷。服用果汁前 VNA 总量平均为 1.64±1.18ppb,三组间未见明显差别(p>0.1)。服用含 75mgVC 的余甘果汁 6.5ml 后,次晨空腹胃液中 VNA 总量在三组受试者中都呈明显下降。N+SG 组由服用前的平均 2.14±2.11ppb 降至 0.12±0.11ppb(p<0.05),阻断率达 94.5%。IM 组由 1.37±0.76ppb 降至 0.37±0.31ppb(p<0.02),阻断率为 73.0%。GC+Dys 组也由 1.40±0.68 降至 0.25±0.23ppb,阻断率为 82.1%,受试者总的阻断率为 84.8%。

表 1 余甘果汁对受试者胃液中 VNA 总量的影响

实验组	受试人数	年龄(̄x±SD)	性别(男/女)	胃液中 VNA 总量(̄x±,ppb) ^a		P 值	阻断率 ^b (%)
				服样品前 ^c	服样品后 ^d		
N+SG 组	6	46±7	5/1	2.14±2.11	0.12±0.11	<0.05	94.5
IM 组	6	46±7	5/1	1.37±0.76	0.37±0.31	<0.02	73.0
GC+Dys 组	6	47±8	5/1	1.40±0.68	0.25±0.27	<0.005	82.1
平均	18	46±7	15/1	1.64±1.18	0.25±0.23	<0.01	84.8

a. 同期三组间比较, P>0.1

b. 阻断率计算方法: $\frac{c-d}{c} \times 100\%$

2.2 余甘果汁对试者体内 NPRO 合成的影响,

本实验受试者共 31 人,其中包括上述实验的 18 人。实验结果见表 2。未经处理的本

底期尿中 NPRO 排出水平以 N+SG 组较高,平均为 3.0±1.2ug/天,但三组间差异无显著性(p>0.1)。餐后服用 300mgL-Pro 后,各组受试者尿 NPRO 排出量均显著升高(P<0.001)平均达 7.5±4.3μg/天,为本底(2.2±1.μg/天)的 3.4 倍。其中以 IM 组排

出量最高,达 $9.6 \pm 6.4 \mu\text{g}/\text{天}$,但与其它两组比较,差异无显著性($p > 0.1$)。结果显示受试者体内有较高水平的亚硝化潜力,但与胃粘膜病变程度没有明显的联系。受试者在服用 L-Pro 的同时服用含 75mgVC 的余甘果

汁 6.5ml 后,尿 NPRO 排出量显著降低($P < 0.01$)至本底水平($1.8 \pm 1.0 \mu\text{g}/\text{天}$)。这说明受试者体内过高的亚硝化潜力已被果汁完全阻。三组受试者向亦未见显著性差异($P > 0.1$)。

表 2 余甘果汁对受试者体内 NPRO 合成的影响

实验组	受试人数	年龄($\bar{x} \pm \text{sd}$)	性 别 (男/女)	尿中 NPRO 排出量($\bar{x} \pm \text{SD}, \mu\text{g}/\text{天}$) ^a		
				本底期	L-Pro 期	L-Pro+余甘果汁期
N+SG 组	10	54 ± 12	8/2	3.0 ± 1.2	6.8 ± 3.5	2.1 ± 1.1
IM 组	12	55 ± 11	9/3	2.0 ± 1.1	9.6 ± 6.4	1.8 ± 0.9
GC+Dys	9	54 ± 12	7/2	2.2 ± 1.2	5.6 ± 2.5	1.6 ± 1.0
平均	31	54 ± 12	24/7	2.2 ± 1.2^b	7.5 ± 4.3^c	1.8 ± 1.0^d

a. 同期三组人君向比较, $P > 0.1$

b. 与 C 比较, $P < 0.001$, b 与 c 比较, $P > 0.1$

c. 与 d 比较, $P < 0.001$

讨 论

我们曾报道 GC 高发区牟平县人空腹胃液中可检出较高水平的 VNA, 它们主要系内源性合成⁽⁶⁾。日本学者 Kamiyama 用 NPRO 指标观察到高发区人群内源性亚硝化水平明显高于低发区⁽⁴⁾。本研究用 NPRO 指标证实烟台 GC 高发区受试者内源性亚硝化水平与日本的高发区相近。而且受试者体内的 NOC 合成水平与胃粘膜病变程度无直接关系。研究结果提示, 胃内亚硝化水平可能主要取决于食物、饮水等外环境因素。

在动物实验和健康人体研究中, 我们观察到余甘果汁有显著的播制体内 NPRO 合成的效果(未发表资料)。本研究在 GC 高发区人群中进一步验证了余甘果汁的上述作用。我们曾探讨过相当于成人每日供给量的 VC(75mg)对 GC 高危人群内源性亚硝化作用的影响, 它对 300mgL-Pro 负荷后的 NPRO 合成的阻断率为 62% ⁽⁸⁾。本研究结果显示, 余甘果汁的阻断作用强于同量 VC 含 75mgVC 的余甘果汁可完全播制 300mgL-Pro 负荷后的内源性 NPRO 合成。

余甘果为生长在我国西南地区的一种野生植物的果实, 可作药用。果酸、甘、苦、凉, 肺化痰、生津。除含有丰富的 VC($1.0 \sim 1.8\text{g}/100\text{g}$)外, 多酚类化合物的含量高达 45% , 其中有没食子酸、鞣花酸、余甘子酚等多种活性成分⁽⁹⁾。余甘果汁的阻断效果显著强于同量 VC, 可能 VC 与各种有效成分发挥综合作用的结果。余甘果资源丰富, 可制果汁饮料, 用量小, 作为 GC 高发区人群阻断体内过高的 NOC 合成的措施, 对胃癌进行早期病固性预防, 是很有开发价值的。

参 考 文 献

1. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554.
2. Mirvish ss. The etiology of gastric cancer; Intragastic nitrosamide formation ovnd other theories. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71:629
3. 徐国平. 胃癌的病因学预防. 国外医学卫生分册 1989; 6:354.
4. Kamiyama S, et d. The Relerance of N-itoso Compounds to Human Cancer: Exposure and Mechanism (IARC Sci Publ NO. 84) Lyon, France: IARC, 1987: 497-502.
5. 徐国平, 宋圃菊. 胃癌高发区居民饮水中硝酸盐、亚硝酸盐含量测定, 中国食品卫生杂志 1990; 4:285.