

活性乳清蛋白因子在恶性肿瘤治疗中的应用进展

蔡有余¹, 艾真², 孙海岚³

(1. 重庆市永川区计生集爱医院, 重庆 400042; 2. 美睿健康(重庆)有限公司, 重庆 400042;

3. 第三军医大学大坪医院, 重庆 400042)

摘要: 活性乳清蛋白因子(whey protein concentrate, WPC)作为安全有效的半胱氨酸载体, 可有效促进机体谷胱甘肽合成, 从而升高血清和组织中谷胱甘肽水平以及增强淋巴细胞增殖、吞噬作用和T辅助细胞和细胞毒性T细胞的天然杀伤活性, 改善免疫力低下状态; 同时WPC作为优质氮源能改善患者负氮平衡, 能刺激肌肉蛋白质的合成, 以避免或减缓发展到恶病质和由此产生的不良反应。在恶性肿瘤患者综合抗肿瘤治疗过程中, 联合或强化应用活性乳清蛋白因子可以改善患者的营养和免疫状态。

关键词: 乳清蛋白; 谷胱甘肽; 肿瘤; 营养治疗

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2015)12-1026-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.12.A015

Progress in Application of Whey Protein Concentrate in the Treatment for Malignancies

CAI You-yu¹, AI Zhen², SUN Hai-lan³

(1. Jisheng Jiai Hospital, Yongchuan Distric, Chongqing, Chongqing 400042, China;

2. Marry Health Enterprise (Chongqing) Inc., Chongqing 400042, China;

3. Daping Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: As a safe and effective cysteine carrier, whey protein concentrate (WPC) effectively promote the body's glutathione synthesis, thereby elevating glutathione level in serum and tissue and enhancing lymphocyte proliferation and phagocytosis, as well as T helper cells and cytotoxic activity of natural killer T cells, which finally improve the immune system. Second, as quality nitrogen source, WPC significantly improve the negative nitrogen balance of patients, stimulate muscle protein synthesis to avoid or slow down the development of the cachexia and the resulting adverse reactions. During the process of the integrated anti-tumor treatment, the application of whey protein concentrates for malignancies may improve the patients nutritional and immune status, reduce the stress reaction of anti-tumor treatments (surgery, radiation and chemotherapy), and reduce the risk of infectious complications, as well as prevent or slow down smooth muscle loss and improve the quality of life.

Key words: whey protein; glutathione; tumor; nutrition therapy

有研究报道, 40%~80%肿瘤患者均有不同程度营养不良, 20%恶性肿瘤病患死于营养不良, 主要是肿瘤导致的机体代谢功能紊乱, 包括细胞因子分泌异常, 胰岛素、肾上腺皮质激素代谢紊乱, 免疫功能抑制, 脂肪和蛋白质分解增加等^[1]。

合理的营养治疗已成为肿瘤综合治疗重要组成

部分, 现代临床营养支持已超越了单纯为恶性肿瘤患者提供营养底物、纠正负氮平衡的传统观念范畴。活性乳清蛋白因子以独特的萃取技术保留乳清蛋白活性, 属于优质蛋白, 其最基本的营养学作用是为机体提供蛋白质合成所需的氮源, 但因含有多种生物活性成分, 具有抗氧化、抗炎症、抗病毒、免疫调节和保护瘦体组织等作用^[2], 口服吸收使人体淋巴细胞中谷胱甘肽含量提高, 同时具有负反馈调节癌细胞

收稿日期: 2015-08-11; 修回日期: 2015-10-13

通讯作者: 孙海岚, E-mail: sunhl_cq@qq.com

中谷胱甘肽含量作用,发挥出内源性谷胱甘肽对肿瘤的抑制作用。本文就乳清蛋白因子的研发、特性、功效作用及临床应用等研究进展作一综述。

1 活性乳清蛋白因子

1.1 活性乳清蛋白因子

活性乳清蛋白因子(whey protein concentrate, WPC)又叫浓缩乳清蛋白或分离乳清蛋白,源自天然新鲜牛奶,经超滤→杀菌→浓缩→喷雾干燥,采用低温专利萃取技术(双硫键技术、蛋白活性保存技术^[3])保留了生牛奶中的活性乳清蛋白,其必需氨基酸种类齐全,氨基酸模式接近人体,生物价(BV)高,富含人体所需要的Ca、K、Mg、Fe等多种微量元素,加上多种生物活性成分^[2-5],能有效改善营养状况,是一种优质蛋白质资源^[2]。

1.2 活性乳清蛋白因子的吸收和蛋白质合成

乳清蛋白在胃酸作用下形成的乳凝块较小,基本处于溶解状态,使其在胃中快速排空,有助于增加其在肠道的吸收速率^[6]。Sindayikengera等^[7]就乳清蛋白及其水解产物与酪蛋白的营养质量,从水解度、灰分和蛋白质含量、质量(包括氨基酸组成、化学评分、必需氨基酸指数、生物价和营养指数)等进行详细对比,表明乳清蛋白及其水解产物的营养质量明显优于酪蛋白。另外,WPC较好的胃肠耐受性和口服生物利用度高,可为肠内营养制剂提供优质氮源,也可单独作为营养组分口服补充。WPC可以补充营养标准疗法,以提高临床营养治疗对癌症预防和化疗保护效果^[8]。

1.3 活性乳清蛋白因子与肌肉合成

Franceschelli等^[9]对262例管饲病人进行乳清蛋白干预的回顾性研究,发现WPC能有效提升患者体细胞量(BCM)和肌肉组织水平。而Katsanos等^[10]随机将15名老年人分成乳清蛋白组、必需氨基酸(EAA)组、非必需氨基酸(NEAA)组,检测肌肉苯丙氨酸平衡(反映正氮平衡)及胰岛素反应,结果发现仅EAA或NEAA不能有效纠正负氮平衡,而WPC补充剂有助于维持正氮平衡,可以增加阻力训练下的肌肉力量,促进机体肌肉蛋白合成。WPC除了有效调节运动后肌肉蛋白的合成,还具有免疫调节性能,包括抗氧化剂谷胱甘肽的合成,减轻手术对机体蛋

白的分解代谢作用^[11,12]。

2 活性乳清蛋白因子在免疫功能中的作用

氧化自由基是诱发癌症的一个常见因素,谷胱甘肽能够抗氧化并排出自由基,对癌症发生和发展起到重要的抑制作用^[13,14]。谷胱甘肽是一种普遍存在的细胞抗氧化活性物,解毒致癌物,保持蛋白质在还原状态并确保免疫系统正常运作。

Fletcher等^[15]的一项研究显示,当机体启动免疫应答机制,淋巴细胞消耗大量谷胱甘肽。人体内谷胱甘肽浓度随着人体健康程度下降和衰老而减弱,直接关系到免疫功能。而半胱氨酸是细胞内谷胱甘肽合成的决定因素,WPC的作用机制在于作为安全有效的半胱氨酸载体,可有效促进谷胱甘肽合成,改善免疫力低下状态下的谷胱甘肽缺乏^[13]。实验表明,肿瘤预防或治疗中服用WPC可升高血清和组织中谷胱甘肽水平,增强淋巴细胞增殖、吞噬作用,增强T辅助细胞和细胞毒性T细胞的天然杀伤活性^[16]。癌细胞中谷胱甘肽的浓度也是化疗和放疗对癌细胞杀伤力的决定性因素。

在对健康年轻人的一项对照临床研究^[17]也表明,WPC可以有效提高淋巴细胞内谷胱甘肽含量,提升率在35.5%,且可以明显提升肌肉表现力,两组30秒大腿活动能力检测WPC组提升13.0%($P<0.02$),而安慰剂组提升1%($P<0.02$)。李文华等^[18]在对田径运动员口服补充WPC的对比研究中发现,乳清蛋白补充剂能够通过增强抗氧化酶,尤其是谷胱甘肽相关酶的活性来减少自由基代谢产物的生成,明显提高运动员抗氧化能力。

另一项免疫反应强度实验研究^[19]证实,WPC对免疫提升效果大于补充游离半胱氨酸。该实验将小鼠分为3组,分别喂食20%WPC,酪蛋白(C)和酪蛋白、WPC相同浓度半胱氨酸(C+Cys),在对绵羊红细胞产生免疫反应后的第3、4、5、6天,检测小鼠脾脏斑块生成细胞数量,结果显示,WPC组免疫反应强于C组和C+Cys组,活性乳清蛋白对免疫提升的效果优于补充游离半胱氨酸。可能原因为WPC并不是单纯补充半胱氨酸,还与其余活性乳清蛋白成分联合提高相关组织中的谷胱甘肽浓度相关,从而提升免疫力^[20]。

3 活性乳清蛋白因子与恶性肿瘤

癌症一个关键特点是肌肉损耗在恶病质中比预期会更快速的发生,除了食欲不振、早饱,发生在癌症患者中的代谢变化(炎症,胰岛素抵抗)可能加大了肌肉消耗^[21]。目前公认经癌症治疗的患者肌肉质量的维持对改善其生存时间和生活质量是至关重要的^[22,23]。一项随机、对照、双盲、平行组设计的研究发现^[23],在癌症患者正常的饮食摄入量中,基础蛋白质摄入对肌肉蛋白的合成少,常规营养补充无效,而在治疗中添加或提高 WPC 能刺激肌肉蛋白质的合成,以避免或减缓发展到恶病质和由此产生的不良反应。

研究认为 WPC 中的 β -乳球蛋白、 α -乳白蛋白等成分具有先天调节能力和适应性免疫功能,可直接通过激活患者中性粒细胞生产和某些细胞因子和趋化因子(如 IL-8,IL-6)的积聚,以增强抗炎效果和免疫力^[24]。

Gillis 团队的一项双盲、随机、安慰剂对照试验^[25],研究对结直肠癌围手术期患者行乳清蛋白补充与康复训练的干预,除了单独营养咨询,通过间接量热法,个人蛋白质需求计算为总能量的 20%支出(约 1.2~1.5g/kg/d),以符合确定由 ESPEN 设定为手术患者的临床营养治疗指南;手术前后对患者进行 6min 步行实验测定,以评估营养治疗和康复训练对患者围手术期功能性行走能力和机体恢复。该研究证明,运动康复训练作用主要在于刺激合成代谢,乳清蛋白补充则提供最佳增益蛋白质以支持术后合成代谢,有效促进功能性运动能力和恢复。

关毅^[26]对术前口服乳清蛋白对胃肠道肿瘤手术患者胰岛素抵抗和应激反应的影响进行了报道,认为术前口服乳清蛋白可有效降低胃肠肿瘤患者术后初期炎症水平和并发症发生率,且有效改善临床结局如减少抗生素使用、缩短术后发热时间、肛门排气时间及平均住院日等,值得临床推广应用。

WPC 除对谷胱甘肽的双向调节作用外,研究发现,还可以明显提高肿瘤细胞的凋亡率。一项将人体肝癌细胞 HepG2 分成 4 组,不同培养基培养 4 天后,对照组为普通培养基,第二组为 WPC(1mg/ml)组,第三组使用黄芩苷元(25 μ M 和 50 μ M)作为培养基,第四组使用 WPC(1mg/ml)混合不同浓度黄芩苷元

(25 μ M 和 50 μ M)作为培养基。WPC 提升黄芩苷元对 HepG2 的杀灭作用显著:黄芩苷元(25 μ M)混合 WPC 组和单用黄芩苷元(50 μ M)组效果几乎一致,黄芩苷元浓度 50 μ M 混合 WPC 组对 HepG2 的杀灭效果提高近 1 倍^[27]。从这个实验结论可以看出,WPC 联合药物可以提升对肿瘤细胞的杀灭作用。

有一项对生存质量和生存时间临床应用研究^[28],将 66 例非小细胞肺癌患者随机分为两组,分别服用 WPC 和酪蛋白(13g/day)。两组病人体重都下降超过 3%,对比发现口服 WPC 改善放化疗病人生存质量,扭转体重骤减,恢复握力。石学新^[29]、陈燕波等^[30]通过对肺癌围手术期患者进行 WPC 营养支持的临床效果也表明,口服乳清蛋白对肺癌患者术后营养状况明显改善。

沈颖等^[31]研究认为肿瘤患者化疗期间,肠内营养联合 WPC 应用有利于机体营养状况和免疫功能的维持和改善,促进化疗患者蛋白质的合成和有效发挥化疗抗肿瘤作用,且无服用胃肠不良反应。

4 展 望

营养支持可提高恶性肿瘤患者对放化治疗的耐受性及敏感性、减少并发症,提高生存质量,而且可望调节肿瘤异常代谢、抑制肿瘤生长、延长生存时间。因此,营养支持应该成为肿瘤最基本、最必需的治疗措施、抗肿瘤治疗的重要环节以及肿瘤综合治疗的重要组成部分。肿瘤营养疗法是与手术、化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等肿瘤基本治疗方法并重的另外一种治疗方法,它贯穿于肿瘤治疗的全过程,融汇于其他治疗方法之中^[22,33]。

WPC 在恶性肿瘤治疗过程中能提供优质蛋白质,且能抑制癌细胞扩散转移,辅助药物杀死癌细胞,以及改善患者生存质量和生存时间,为癌症营养治疗提供了一种选择思路。

参考文献:

- [1] Chinese Cancer Society.Guidelines and standards for the diagnosis and treatment of breast cancer in Chinese cancer society (2013)[J]. China Oncology,2013,23 (8):637-693.[中国抗癌协会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)[J].中国癌症杂志,2013,23(8):637-693.]

- [2] Miclo, Laurent Perrin, Emmanuel, et al. Use of a decapeptide with benzodiazepine-type activity for preparing medicines and food supplements. United States Patent; 5846939, 2015.
- [3] Sun HL, Xu HX, Jiang BQ. Research progress and clinical application of whey protein and whey protein hydrolysate, inspection medicine and clinic[J]. Lab Med Clin, 2014, 11 (23): 3364–3366. [孙海岚, 许红霞, 蒋宝泉. 乳清蛋白与水解乳清蛋白的研究进展与临床应用现状[J]. 检验医学与临床, 2014, 11 (23): 3364–3366.]
- [4] [No authors listed]. Whey protein. Monograph [J]. Altern Med Rev, 2008, 13(4): 341–347.
- [5] Papenburg R, Bounous G, Fleischer D, et al. Dietary milk proteins inhibit the development of dimethylhydrazine-induced Malignancy [J]. Tumor Biology, 1990, 11(3): 129–136.
- [6] Feng XH, Cai DL. The application of whey protein in clinical nutrition [J]. Amino Acids and Biological Resource, 2010, 32(2): 55–58. [冯晓慧, 蔡东联. 乳清蛋白在临床营养中的应用[J]. 氨基酸和生物资源, 2010, 32(2): 55–58.]
- [7] Sindayikengera S, Xia WS. Nutritional evaluation of caseins and whey proteins and their hydrolysates from proteame[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2006, 7(2): 90–98.
- [8] Chen HY, Mollstedt O, Tsai MH, et al. Potential clinical applications of multi-functional milk proteins and peptides in cancer management [J]. Curr Med Chem, 2014, 21(21): 2424–2437.
- [9] Franceschelli A, Cappello A, Cappello G. Retrospective study on the effects of a whey protein concentrate on body composition in 262 sarcopenic tube fed patients [J]. Minerva Med, 2013, 104(1): 103–112.
- [10] Katsanos CS, Chinkes DL, Paddon-Jones D, et al. Whey protein ingestion in elderly persons results in greater muscle protein accrual than ingestion of its constituent essential amino acid content[J]. Nutr Res, 2008, 28(10): 651–658.
- [11] Burke LM, Hawley JA, Ross ML, et al. Preexercise aminoacidemia and muscle protein synthesis after resistance exercise[J]. Med Sci Sports Exerc, 2012, 44(10): 1968–1977.
- [12] Piccolomini AF, Iskandar M, Lands L, et al. High hydrostatic pressure pre-treatment of whey proteins enhances whey protein hydrolysate inhibition of oxidative stress and IL-8 secretion in intestinal epithelial cells[J]. Food Nutr Res, 2012, 56: 10–18.
- [13] Bounous G. Whey protein concentrate (WPC) and glutathione modulation in cancer treatment [J]. Anticancer Res, 2000, 20(6C): 4785–4792.
- [14] Bounous G, Molson JH. The antioxidant system [J]. Anti-cancer Res, 2003, 23(2B): 1411–1416.
- [15] Fletcher RH, Fletcher SW. GSH and aging: ideas and evidence[J]. Lancet, 1994, 344: 1379–1380.
- [16] Parodi PW. A role for milk proteins and their peptides in cancer prevention[J]. Curr Pharm Des, 2007, 13(8): 813–828.
- [17] Lands LC, Grey VL, Smountas AA. Effect of supplementation with a cysteine donor on muscular performance [J]. J Appl Physiol, 1999, 87(4): 1381–1385.
- [18] Li WH, Yang XG. The effect of whey protein separation on training phase before games and antioxidant function of elite athletes[J]. Henan Normal University Journal (Natural Science Volume), 2015, 43(3): 172–177. [李文华, 杨贤罡. 分离乳清蛋白对优秀田径运动员赛前训练阶段免疫和抗氧化机能的影响[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2015, 43(3): 172–177.]
- [19] Bounous G, Batist G, Gold P. Immunoenhancing property of dietary whey protein in mice: role of glutathione [J]. Clin Invest Med, 1989, 12(3): 154–161.
- [20] Li WH, Yang XG. Effect of WPI on immune function and antioxidant capacity during specific training period before competition in elite track and field athletes[J]. Journal of Henan Normal University (Natural Science), 2015(3): 172–177. [李文华, 杨贤罡. 分离乳清蛋白对优秀田径运动员赛前训练阶段免疫和抗氧化机能的影响[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2015(3): 172–177.]
- [21] Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition[J]. Clin Nutr, 2008, 27(6): 793–799.
- [22] Shi HP. New treatment for tumour-metabolic regulation treatment[J]. Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer, 2014, 1(1): 3–5. [石汉平. 肿瘤新疗法—代谢调节治疗[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2014, 1(1): 3–5.]
- [23] Deutz NE, Safar A, Schutzler S, et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food[J]. Clin Nutr, 2011, 30(6): 759–768.
- [24] Rusu D, Drouin R, Pouliot Y, et al. A bovine whey protein extract stimulates human neutrophils to generate bioactive IL-1Ra through a NF-kappaB- and MAPK-dependent mechanism[J]. J Nutr, 2010, 140(2): 382–391.
- [25] Gillis C, Loiselle SE, Fiore JF Jr, et al. Prehabilitation with whey protein supplementation on perioperative functional exercise capacity in patients undergoing colorectal resection for cancer: a pilot double-blinded randomized placebo-controlled trial[J]. J Acad Nutr Diet, 2015, S2212–2672.
- [26] Guan Y. Effect of preoperative oral whey protein on insulin resistance and stress response in patients with gastroin-

testinal cancer surgery[J]. Chinese General Medicine , 2012,15(11):3875-3877.[关毅.术前口服乳清蛋白对胃肠道肿瘤手术患者胰岛素抵抗和应激反应的影响研究[J].中国全科医学,2012,15(11):3875-3877.]

[27] Tsai WY,Chang WH,Chen CH,et al. Enhancing effect of patented whey protein isolate on the cytotoxicity of anti-cancer drug[J]. Nutr Cancer,2000,38(2):200-208.

[28] Tozer RG,Tai P,Falconer W,et al. Cysteine-rich protein reverses weight loss in lung cancer patients receiving chemotherapy or radiotherapy [J]. Antioxid Redox Signal, 2008,10(2):395-402.

[29] Shi XX. The changes of whey protein level in people with lung cancer and effects analysis on nutrition of perioperative period[D]. QingDao:Shan Dong University Medical School,2014.[石学新.肺癌血清蛋白水平的变化以及围手术期营养干预效果分析[D].青岛:山东大学医学院,2014.]

[30] Chen YB,Shi XX,Chen B. Isolated whey protein support the clinical effect study in perioperative period for people with lung cancer[J]. Chinese Food and Nutrition,2015,21(5):86-89.[陈燕波,石学新,程博.分离乳清蛋白支持治疗在肺癌患者围手术期的临床疗效研究[J].中国食物与营养,2015,21(5):86-89.]

[31] Shen Y,Han T,Zhang YL,et al.Observation on the effect of enteral nutrition combined with whey protein on patients with cancer chemotherapy[J]. Tongji University Journal(Medical Volume),2012,33(6):108-115.[沈颖,韩婷,张玉兰,等.肠内营养制剂联合乳清蛋白对肿瘤化疗患者的营养效果观察[J].同济大学学报(医学版),2012,33(6):108-115.]

[32] Baruchel S,Viau G. In vitro selective modulation of cellular glutathione by a humanized native milk protein isolate in normal cells and rat mammary carcinoma model [J]. Anticancer Res,1996,16(3A):1095-1100.

[33] Shi HP. Nutritional treatment for tumor[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology,2014,41(18):1141-1144.[石汉平.肿瘤营养疗法[J].中国肿瘤临床,2014,41(18):1141-1144.]

《肺癌可防可治》征订单

肺癌虽然是癌症死亡中的“第一杀手”,但它却是各种癌症中病因最为明确,因而是最可以预防的一种癌症。

本书内容及特色:①汇国内外新成果;②聚数十年临床功力;③析肺癌攀升发病原因;④解诊断新方法和新技术;④提切实有效防控措施;⑤讲家属关心的问题;⑥选肺癌典型病例。

主编:毛伟敏 男,主任医师,教授,博士生导师,浙江省胸外科学科带头人;从事肿瘤外科临床、科研、教学工作三十余年。擅长胸部、消化道肿瘤的转化性研究和临床诊治。

许沈华 女,研究员,从事肿瘤的基础与临床研究。1996年获国务院颁发国家政府特殊津贴的荣誉,获得浙江省政府科技成果奖9项。出版的科普读物有:《癌症浅谈》、《认识基因》等6本。

回 执 单

书 名	肺癌可防可治		
定 价	定价:30元 征订价:200本起订,每本22元,免运费	订 数	
单 位			
单位地址			
联 系 人		电 话	

汇款后请务必将汇款凭证及回执单传真至 010-59787033,款到发书。

订购200本以下的读者,请到我社官网购买 www.pmph.com,邮费自付。

银行转账方式:户名:北京人卫文化传播中心 开户银行:农业银行北京先农坛支行 银行账号:200101040001467

征订负责人:王中阳 电话:010-59787033

地址:北京市朝阳区潘家园南里19号 人民卫生出版社销售部 邮编:100021