

微生物学报 *Acta Microbiologica Sinica*  
55 (6) :667 - 674; 4 June 2015  
ISSN 0001 - 6209; CN 11 - 1995/Q  
http://journals.im.ac.cn/actamicrocn  
doi: 10.13343/j.cnki.wsxb.20140463

## 乳酸菌与结肠癌

王淑梅<sup>1,2</sup>, 张兰威<sup>1\*</sup>, 单毓娟<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 哈尔滨工业大学食品科学与工程学院, 黑龙江 哈尔滨 150090

<sup>2</sup> 哈尔滨学院工学院, 黑龙江 哈尔滨 150080

**摘要:** 流行病学调查表明, 结肠癌的发病率逐年增高。结肠癌的发病是多因素协同作用的结果, 这使得对结肠癌的预防和治疗都面临困境。研究普遍认为人体肠道微生物生态系统的平衡是预防结肠癌的关键, 而摄入乳酸菌可起到维持肠道微生物菌群平衡的作用。因此, 乳酸菌的生物学功能和抗肿瘤作用日渐受到研究人员的关注。本文结合我们课题组的研究成果, 从结肠癌的发病原因着手, 详述了乳酸菌抑制结肠癌的可能途径或机制, 最后总结了乳酸菌各成分及其代谢产物在潜在抑制结肠癌过程中发挥的作用。

**关键词:** 乳酸菌, 结肠癌, 致癌物, 菌体成分, 代谢产物

**中图分类号:** Q939.9      **文章编号:** 0001-6209(2015)06-0667-08

结肠癌是世界上第三大癌症, 其发病率和死亡率均很高<sup>[1]</sup>。结肠癌多数发生在大肠底部, 在直肠内或者附近的地方。结肠癌的致癌因素有很多, 如遗传因素、环境因素和饮食因素等, 这些因素通常是协同作用而引发癌症。研究显示, 人体摄入益生菌对结肠癌有一定的抑制作用。乳酸杆菌<sup>[2]</sup>和双歧杆菌作为益生菌的重要成员广泛存在于人体内。二者不仅是人体生理性细菌<sup>[3]</sup>, 维持宿主肠道的健康<sup>[4-5]</sup>, 还一定程度上抑制癌症的发生<sup>[6-8]</sup>。1978年首次报道了婴儿双歧杆菌 (*Bifidobacterium infantis*, *B. infantis*) 在小鼠体内的抗肿瘤功能, 此后, 大量的体内实验证实了富含乳酸菌的发酵食品对人体有益<sup>[9]</sup>, 且能抑制肿瘤的发生。如长期食用酸奶酪或发酵乳制品可降低结直肠癌或其他癌症的发生率<sup>[10]</sup>, 而摄入保加利亚酸乳则可抑制结肠肿瘤

的生长<sup>[4]</sup>。

### 1 诱发结肠癌的病因

诱发结肠癌的病因很多, 其中主要是环境因素。Theo 将诱发结肠癌的环境因素划分为自然环境因素(地理位置、辐射和空气污染等)和非自然环境因素(饮食习惯、吸烟、饮酒和吸食毒品等)<sup>[11]</sup>, 而环境因素中最主要的当属饮食因素<sup>[12]</sup>, 多种因素导致人体肠道菌群的失衡诱发结肠癌引起了人们高度关注。

#### 1.1 环境化学物质诱发的结肠癌

环境污染与人类疾病密切相关。人体一次大剂量或多次少量接触或摄入有毒有害环境化学物均可致癌。通常可诱发结肠癌的环境化学物有 1,2-二

基金项目: 国家“863 计划”(2011AA100902)

\* 通信作者。Tel: +86-451-86282901; E-mail: zhanglw@hit.edu.cn

作者简介: 王淑梅(1979-), 女, 黑龙江省桦南人, 讲师, 在职博士研究生, 从事食品科学与工程方面的研究。Tel: +86-451-86282901; E-mail: wangshumei24@126.com

收稿日期: 2014-09-28; 修回日期: 2015-01-04

甲基胍 (1,2-Dimethyl hydrazine, DMH)、亚硝基胍 (*N-methyl-N-nitro-N-nitroso-guanidine*, MNNG)、杂环胺 (Heterocyclic amines, HCA) 和多环芳烃 (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAH) 等。环境化合物在人体消化道内破坏肠道黏膜,可直接引发肠道癌症。体外实验结果表明 N-亚硝基吗啉 (*N-NitrosoMorpholine*, NMOR) 减少了大鼠 V79 细胞和人肠道黏膜细胞 (实验选用人结肠癌 Caco-2 细胞模拟人肠道细胞) 的活性<sup>[13]</sup>。而 1,2-二甲基胍对实验动物则有很强的致癌作用<sup>[11]</sup>。

## 1.2 饮食因素诱发的结肠癌

经常食用高脂肪、高蛋白和低纤维含量的食物诱发结肠癌的几率明显增高<sup>[11]</sup>。研究指出西方发达国家的结肠癌发病率明显高于亚洲等不发达国家<sup>[14]</sup>,这就表明饮食习惯确实是诱发结肠癌的关键因素。高脂肪食物可促进肠道内一些厌氧细菌的生长,胆固醇和胆盐经厌氧菌的分解则次级胆酸 (如脱氧胆酸和石胆酸) 的含量增加,可诱发结肠癌<sup>[15]</sup>。腌制食品过程产生的亚硝酸盐类化合物<sup>[16]</sup>或烹饪、烧烤类食品产生的杂环胺类物质也均有诱发结肠癌的作用<sup>[11]</sup>。下面主要论述次级胆酸及 N-亚硝基化合物所诱发的结肠癌。

**1.2.1 次级胆酸:**胆汁酸是胆固醇在肝脏分解代谢的产物,是一类胆烷酸的总称,从来源上分类可分为初级胆汁酸和次级胆汁酸。肝细胞内以胆固醇为原料直接合成的胆汁酸是初级胆汁酸,初级胆汁酸到达大肠后受细菌的分解和脱羟作用就生成了次级胆汁酸<sup>[17]</sup>、脱氧胆酸和石胆酸。次级胆汁酸具有生物学毒性作用,如诱变、细胞溶解、DNA 带断裂等,是肠道肿瘤的诱导剂<sup>[18]</sup>。体内实验研究显示,在腺瘤性息肉和结肠癌病人的血清和结肠中的次级胆酸的含量明显增高。体外实验也证实结肠中的脱氧胆酸和鹅脱氧胆酸可促进人结肠腺瘤 AA/C1 细胞的增殖和减弱癌细胞凋亡的作用<sup>[12]</sup>。而人长期饮食高脂肪、高蛋白和低纤维食物,就会在结肠产生大量的次级胆酸和胆汁酸粪便酶,就可引发结肠癌<sup>[19]</sup>。

**1.2.2 亚硝盐类化合物:**1956 年二甲基亚硝胺被证实有致癌作用后,有 200 余种亚硝基化合物被证实可以致癌。亚硝基化合物有两类,N-亚硝胺和 N-亚硝酰胺<sup>[20]</sup>。N-亚硝胺多为挥发性,对器官和组织细胞没有直接的致突变作用。N-亚硝酰胺则可直接损伤 DNA,是直接的致癌物质。N-亚硝基类物质在

自然界中普遍存在,也可由食物中的硝酸盐类和亚硝酸盐类在人体内合成,而胃肠道则是内源合成亚硝盐类化合物的主要场所<sup>[20]</sup>。泡菜和酸菜等腌渍类食品中亚硝酸盐类物质含量很高,因此,其摄入量与人结肠癌发病率密切相关<sup>[21]</sup>。N-亚硝基化合物具有较强的致癌作用<sup>[13]</sup>,除了诱发人体消化道癌症外,还可诱发食管癌和膀胱癌等其他癌症<sup>[22]</sup>。

## 1.3 细菌酶诱发结肠癌

诱发结肠癌的还有肠道微生物群所产生的细菌酶,这些细菌酶在肠道释放致癌物<sup>[23]</sup>或将无毒的非致癌物质转化成有毒的致癌物质,从而间接地引发结肠癌<sup>[24]</sup>。人体肠道菌群的失衡是诱发结肠癌的重要因素。肠道微生物群产生的细菌酶主要有  $\beta$ -葡糖苷酸酶、硝基还原酶、偶氮还原酶、7- $\alpha$ -脱羟基酶、胆固醇脱氢酶和脲酶等,这些细菌酶类可间接地参与致癌物生成过程,在肠道释放致癌物<sup>[23, 25-26]</sup>。7- $\alpha$ -脱羟基酶可在结肠中将残留的胆汁酸转化为次级胆酸 (脱氧胆酸和石胆酸),次级胆汁酸可致癌<sup>[27]</sup>。而肠道中  $\beta$ -葡萄糖苷酶<sup>[25]</sup>和偶氮还原酶能促进致癌物质如二甲基胍和亚硝酸盐的形成,诱导肠道肿瘤的发生。

## 2 乳酸菌抑制结肠癌的可能途径

乳酸菌抑制结肠癌的可能途径如下:改变宿主肠道微生物群的数量或种类;结合或者降解潜在的致癌物质;产生抗肿瘤或者抗诱变的物质;对肿瘤生长的抑制;提高宿主的免疫应激和对宿主的生理代谢产生影响等<sup>[23, 28]</sup>。

### 2.1 提高机体的免疫力

免疫系统在机体肿瘤的发生与发展过程中起着至关重要的调控作用,近期的研究显示乳酸菌的抗结直肠癌功能与其对机体的免疫调控密切相关<sup>[29]</sup>。研究显示乳酸菌可使巨噬细胞活性增加,小鼠的 NK 细胞活化<sup>[30]</sup>,促进人外周血单核细胞释放肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$ <sup>[31]</sup>、白介素 IL-10<sup>[32]</sup>、IL-12<sup>[31-32]</sup>等,并且刺激树突状细胞释放 IL-12、调控 IL-10 的释放<sup>[29]</sup>。这就说明乳酸菌可通过提高机体免疫力来实现抗肿瘤功能。本实验室前期在对分离自天然发酵乳制品和婴儿粪便的乳酸菌研究显示,副干酪乳杆菌 (*Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, *L. paracasei* subsp. *paracasei*) M5<sup>[31]</sup>、*L. coryniformis*

subsp. *torquens* T3<sup>[31]</sup>、鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*, *L. rhamnosus*) SB5、SB31、J5、INI 的活菌体、细胞壁和菌体 DNA 在体外可促进血液单核细胞 (PBMCs) 的增殖, 并促进 IL-12、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的释放, 从而实现了其促免疫功能<sup>[33]</sup>。以上研究结果均说明乳酸菌对机体具有一定益生功效, 尤其可提高机体的免疫力, 但目前此部分研究仅停留在体外及动物体内试验基础上, 缺少临床验证及相应机理性研究。

## 2.2 抑制癌细胞生长及诱导癌细胞凋亡

乳酸菌抗肿瘤作用也可通过诱导癌细胞的凋亡来实现。细胞凋亡是细胞在各种死亡信号刺激后发生的一系列级联式的主动性细胞死亡的过程。细胞凋亡调控着细胞有序的增殖, 肿瘤发生的本质原因就是细胞凋亡系统紊乱, 导致了细胞的无序繁殖。研究显示乳酸菌就是通过内源性或外源性凋亡途径诱导癌细胞凋亡, 从而抑制结肠癌<sup>[29]</sup>。双歧杆菌 (*Bifidobacterium adolescentis*, *B. adolescentis*) 抑制肿瘤的生长, 还可诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[34]</sup>。*L. reuteri* 通过下调 NF- $\kappa$ B 基因的表达, 抑制肿瘤坏死因子 (TNF) 对 NF- $\kappa$ B 的激活诱导作用, NF- $\kappa$ B 基因调控着细胞增殖与生长<sup>[29]</sup>。本课题组对分离自中国西部地区发酵食品的乳酸菌及其成分做了研究, 发现其中的 *L. paracasei* subsp. *paracasei* M5、J23、G15, *L. coryniformis* subsp. *torquens* T3 和 *L. rhamnosus* J5、SB5、SB31 有抑制人结肠癌 HT-29 细胞增殖的能力<sup>[35]</sup>, 而副干酪乳杆菌 M5、X12 和干酪乳杆菌 (*L. casei*) K14 的细胞壁还可诱导 HT-29 细胞发生凋亡<sup>[36]</sup>, *L. fermentum* K11、*L. casei* X11 还可通过对 HT-29 细胞周期的阻滞来诱导细胞的凋亡<sup>[37]</sup>。这些结果说明在肿瘤细胞培养等体外研究中乳酸菌具有一定抗癌功效, 但是截止目前尚缺乏体内研究的支撑与验证, 今后该领域的研究重点还应集中在体内研究或临床试验上, 并明确乳酸菌抗癌的详细机制。

## 2.3 益生菌对潜在致癌物质致癌作用的阻断

人体在接触致癌物之前摄入乳酸菌可起到一定保护作用。小鼠在接触致癌物前摄入 *Lactobacillus* GG (LGG) 可减少结肠癌发生率<sup>[38]</sup>。给予实验小鼠 *L. plantarum* 299v, 保护了小鼠因外源性辐射而造成肠道损伤及粘膜炎症的发生, 并有助于结肠术后的康复<sup>[39]</sup>。因此表明, 乳酸菌可抑制致癌物在体内的

代谢及保护机体免受致癌因素的损伤。

**2.3.1 对环境化学致癌物的阻断:** 不同的乳酸菌在结肠均有抗 1,2-二甲胂对肠道的损伤作用<sup>[28]</sup>。产过氧化氢酶乳酸菌<sup>[40]</sup>、尿肠球菌 (*Enterococcus faecium*) CRL 183<sup>[41]</sup> 和嗜酸乳杆菌均能抑制由 1,2-二甲胂诱导的小鼠结肠癌。对已用 1,2-二甲基胂诱发肠道癌的小鼠和大鼠喂食保加利亚乳酸杆菌发酵的奶制品后, 也有明显抑癌作用<sup>[42]</sup>。乳酸菌 *L. casei shirota* 可抑制由亚硝基胂诱导的小鼠结肠损伤<sup>[28]</sup>。另外, 双歧杆菌、鼠李糖乳酪乳杆菌等可有效降低氧化偶氮甲烷诱发大鼠结肠癌的致癌率<sup>[43]</sup>。

**2.3.2 对肠道细菌酶致癌作用的阻断:** 乳酸菌和双歧杆菌不仅产生的肠道有害菌要比梭菌属和拟杆菌属少<sup>[26]</sup>, 而且还降低了可引发结肠癌的粪便酶的水平, 并有降解亚硝基化合物的能力<sup>[24]</sup>。健康的成年人摄入 *L. rhamnosus* LC705 与费氏丙酸杆菌 (*Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii*) JS 的混合物就可降低肠道致病菌  $\beta$ -(葡萄糖) 糖甙酶的活性<sup>[26]</sup>。体外研究也显示, 双歧杆菌 SPM0212 可明显抑制肠道细菌酶的活性<sup>[44]</sup>。因此, 保持或提高肠道内乳酸菌和双歧杆菌的数量对维持肠道微生态平衡, 预防癌症的发生有一定作用<sup>[25]</sup>。

**2.3.3 对饮食诱发结肠癌作用的阻断:** 饮食所产生的致癌物主要包括亚硝酸盐类化合物, 次级胆酸和杂环胺类等物质。研究显示乳酸菌在体内可结合由饮食产生的致癌物, 对宿主起到一定的保护作用<sup>[28]</sup>。消化烤肉类食品会使人体尿液中致癌诱变剂的含量提高, 但摄入 *L. casei* 后, 可明显减少尿液中诱变剂的含量<sup>[45]</sup>。Franceschi<sup>[46]</sup> 给予 C57/BL6 实验小鼠乳酸杆菌, 则抑制了致癌物 N-亚硝基甲脒 (NMU) 对小鼠结肠的致癌作用。不同的乳酸菌结合致癌物的能力不同, 而且环境等方面因素也影响其结合能力。Daniel<sup>[28]</sup> 研究就显示同一菌株结合不同杂环胺的能力差异显著, 但不同乳酸菌株结合同一致癌物杂环胺的能力差异不大。

## 3 具有抗结肠癌功能的乳酸菌成分或其代谢产物

目前研究显示具有抗结肠癌功能的益生菌并不多, 而且益生菌不同成分抗结肠癌的功能也不同。一般来说, 益生菌是通过其完整菌体细胞、热灭活菌

体、菌体成分和培养液中的某些代谢产物来发挥抗结肠癌作用的。

### 3.1 菌体细胞

乳酸菌的活菌体细胞有激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶的功能,可导致结肠癌细胞的凋亡,还可抑制肿瘤细胞 Caco-2 增殖的作用<sup>[47]</sup>。而 *L. acidophilus* 的活菌体细胞具有抗细胞遗传毒性作用<sup>[28]</sup>。虽然热致死后可能会影响乳酸菌在肠道中的整肠作用,但是热致死后的乳酸菌仍可保存部分活性并有强激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶的功能。Tuo 和 Wang 等的研究均表明,副干酪乳杆菌 M5 的活菌体在体外发挥免疫调节作用<sup>[31]</sup>和抗结肠癌功能<sup>[36]</sup>,M5 的热致死菌体可抑制结肠癌细胞 HT-29 的增殖<sup>[35]</sup>,而其细胞成分还可诱导 HT-29 细胞凋亡<sup>[36,47]</sup>。另外也有报道显示 LGG 和 *B. longum*<sup>[24]</sup>经过冻干后仍可抑制实验小鼠结肠癌腺瘤的生长;而分离自发酵乳制品的乳酸菌活菌体可抑制结肠癌 HT-29 细胞的生长<sup>[48]</sup>。

### 3.2 菌体细胞壁成分

乳酸菌等革兰氏阳性菌的细胞壁具有免疫和抗肿瘤功能,可诱导血液单核细胞(BMC)产生大量 IFN- $\gamma$  和 IL-12<sup>[31]</sup>。如从婴儿粪便中分离出的 RBL64、RBL81 和 RBL82 三株双歧杆菌,其细胞壁成分能刺激淋巴细胞的增殖和细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-10 的释放<sup>[49]</sup>。分离自发酵乳制品的 M5 和 T3 的细胞壁可促进 PBMCs 的增殖和 IL-12、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  的释放<sup>[31]</sup>;而菌株 M5 抑制了结肠癌 HT-29 细胞生长,并可诱导其凋亡<sup>[42]</sup>。乳酸菌的细胞壁主要由肽聚糖、多糖和脂磷壁酸组成。研究普遍认为乳酸菌细胞壁的抗肿瘤作用是通过肽聚糖和脂磷壁酸等成分来激活免疫系统中的巨噬细胞、NK 细胞及 B 细胞等免疫效应细胞,使之分泌免疫效应因子来实现的。

肽聚糖(Peptidoglycan, PG)占细胞壁干重的 40% - 90%,具有多种重要生理功能,研究表明乳酸菌的益生作用与肽聚糖有关<sup>[50]</sup>。乳酸菌细胞壁肽聚糖能激活小鼠腹腔巨噬细胞,使之分泌免疫因子,并使 IL-1、IL-12 和 TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达增强,从而提高小鼠的免疫功能。乳酸菌肽聚糖可显著抑制人

结肠腺癌细胞( LS-174T)的增殖,还能抑制由 1,2-二甲胂诱导的小鼠结肠癌<sup>[51]</sup>。我们课题组成员 Wang 等研究也表明,副干酪乳杆菌 M5 肽聚糖也具有抗肿瘤功能,抑制 HT-29 增殖,并通过激活凋亡线粒体途径诱导 HT-29 细胞的凋亡<sup>△</sup>。

脂磷壁酸也具有免疫功能,可刺激单核细胞产生 IL-1、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和 IL-6。*L. acidophilus* 就是通过其细胞壁脂磷壁酸发挥免疫调节作用的。乳酸菌脂磷壁酸通过 Toll-2 刺激树突状细胞释放免疫细胞因子,而当细胞壁脂磷壁酸被去除后 *L. acidophilus* (NCK2025) 的免疫调节机能丧失,不能有效地刺激树突状细胞释放免疫因子 IL-12 和 TNF- $\alpha$ ,也不能调控 IL-10 的释放<sup>[29]</sup>。此外,乳酸菌的细胞壁肽聚糖和脂磷壁酸是 NO 合成酶的诱导剂,能刺激小鼠巨噬细胞和其他免疫细胞产生 NO<sup>[48, 52]</sup>。NO 在机体物质代谢、信息传递、疾病防御等方面起重要作用。

### 3.3 细胞质成分

乳酸菌的抗肿瘤作用也可通过其细胞质成分来实现<sup>[53]</sup>,婴儿粪便中分离出的双歧杆菌 RBL64、RBL81 和 RBL82 的细胞质可刺激淋巴细胞的增殖和细胞因子 IFN- $\gamma$  (干扰素)和 IL-10 的释放<sup>[49]</sup>,乳酸菌的细胞破碎液(完整菌体已除去)可激活巨噬细胞,这些说明细胞质成分可通过机体免疫作用来实现抗肿瘤功能。本课题组的研究发现,M5 和 K14 的细胞质成分也具有一定的抗癌作用<sup>[36]</sup>。

### 3.4 乳酸菌的代谢产物

乳酸菌的培养液可抑制结肠癌细胞 Caco-2<sup>[48, 54]</sup>和 HT-29<sup>[54]</sup>的生长,并且诱导 Caco-2 和 HT-29 细胞的凋亡<sup>[54]</sup>。而 *L. acidophilus* 和 *Bifidobacterium* 的发酵上清液也具有激活巨噬细胞活性的功效<sup>[47]</sup>。一般来说,乳酸菌培养液的抗癌功效是由其代谢所产生的多糖、有机酸(乳酸、乙酸、丙酮酸等)、细菌素和过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)等物质所发挥的。这些代谢产物可抑制肠道病原菌的生长,结合致癌物质并随粪便排出,减少致癌物与肠道黏膜的接触,提高机体的免疫力并诱导肿瘤细胞的凋亡。青春双歧杆菌和保加利亚乳杆菌<sup>[55]</sup>所产生的胞外多糖具有免疫调节作用,诱导巨噬细胞释放干扰素

<sup>△</sup> Wang SM, Shan YJ, Zhang LW. Whole peptidoglycan extracts from *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* exert anticancer activity *in vitro*. *Journal of Food Protection*, 2014, in submitted.

和 IL-1 等细胞因子<sup>[49]</sup>。早在 20 世纪 80 年代就有报道瑞士乳杆菌产生的胞外多糖具有抗肿瘤活性。*L. cau-casicus*、粪链球菌 (*Streptococcus faecalis*)<sup>[56]</sup> 代谢产生的多糖能提高荷瘤鼠的迟发型超敏反应<sup>[39]</sup>。而 *L. acidophilus* 和 *L. rhamnosus* 的胞外多糖通过促进 GRP78、Bcl-2 和 Bak 的表达而诱导结肠癌 HT-29 细胞的凋亡<sup>[29]</sup>。然而也有研究显示双歧杆菌的胞外多糖对机体免疫系统没有明显的作用<sup>[49]</sup>。

## 4 结语

乳酸菌与人体健康有着密切的联系。近年来,人们对乳酸菌的特性、分类和营养等方面的研究很多,尤其是乳酸菌在抗肿瘤方面的研究更是引起了国内外学者的广泛关注。大量的体内和体外实验研究为乳酸菌应用于肠道肿瘤的预防和治疗提供了一定的理论支持。目前对乳酸菌抗肿瘤功能的具体作用机制仍缺乏较系统和全面的阐述,未来在乳酸菌抗肿瘤功能研究的方向应该集中于乳酸菌实施抗肿瘤功能的具体成分及其系统、完善的作用途径或机制。同时,随着发酵食品及乳制品的加工工艺以及其他相关领域技术的不断发展,预防癌症的功能性乳酸菌制品必将广泛地被人们所接受。

## 参考文献

- [1] Constantine IF, Christos NS, Basileios GS, Eleftherios DZ. Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterol*, 2008, 14 (42): 6453-6457.
- [2] Guo CF, Li JY. Hypocholesterolaemic action of *Lactobacillus casei* F0822 in rats fed a cholesterol-enriched diet. *International Dairy Journal*, 2013, 32:144-149.
- [3] Hoarau C, Lagaraine C, Martin L, Roussel FV, Lebranchu Y. Supernatant of *Bifidobacterium breve* induces dendritic cell maturation, activation, and survival through a Toll-like receptor 2 pathway. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006, 117 (3): 696-702.
- [4] Xue CH, Zhang LW, Li HB, Wang SM, Li Q, Luo X, Liu WL, Du M, Yi HX, Han X. Functionality of the S-layer proteins from lactobacillus in the competitive against enteropathogens infection. *European Food Research and Technology*, 2013, 236: 249-255.
- [5] Minelli EB, Benini A, Marzotto M, Sbarbati A, Ruzzenente O, Ferrario R. Assessment of novel probiotic *Lactobacillus casei* strains for the production of functional dairy foods. *International Dairy Journal*, 2004, 14: 723-736.
- [6] Leblanc AM, Matar C, Perdigón G. The application of probiotics in cancer. *British Journal of Nutrition*, 2007, 98: S105-S110.
- [7] Linsalata M, Russo F. Nutritional factors and polyamine metabolism in colorectal cancer. *Nutrition*, 2008, 24: 382-389.
- [8] Russo F, Orlando A, Linsalata M, Cavallini A, Messa C. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG on the cell growth and polyamine metabolism in HGC-27 human gastric cancer cells. *Nutrition and Cancer*, 2007, 59 (1): 106-114.
- [9] Zhang YC, Zhang LW, Ma W, Yi HX, Yang X, Du M, Shan YJ, Han X, Zhang LL. Screening of probiotic lactobacilli for inhibition of *Shigella sonnei* and the macromolecules involved in inhibition. *Anaerobe*, 2012, 18: 498-503.
- [10] Ohashi Y, Nakai S, Tsukamoto T, Naoya M, Hideyuki A, Naoto M, Tadaichi K, Kazuki K, Toshihiko K, Masao K, Seiji N, Hirofumi K, Yutaka S, Koichiro N, Motoaki K, Yoshio A. Habitual intake of lactic acid bacteria and risk reduction of bladder cancer. *Urologia Internationalis*, 2002, 68 (4): 273-280.
- [11] Theo M, Maanen J. Evaluation of fecal mutagenicity and colorectal cancer risk. *Mutation Research*, 2000, 463: 53-101.
- [12] Lorna MM, Butcher S, Wallis Y, Neoptolemos JP, Lord JM. Bile Acids reduce the apoptosis-inducing effects of sodium butyrate on human colon adenoma (AA/C1) cells: Implications for colon carcinogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 273: 45-49.
- [13] Son ě R, Darina S. Effects of vitamins C and E on cytotoxicity induced by *N-nitroso* compounds, *N-nitrosomorpholine* and *N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine* in Caco-2 and V79 cell lines. *Cancer Letters*, 2002, 182: 11-18.
- [14] Irigaray P. Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: An overview. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2007, 61: 640-658.
- [15] Cara L, Crowley W, Katerina D. Nicotine increases oxidative stress, activates NF-κB and GRP78, induces apoptosis and sensitizes cells to genotoxic/xenobiotic stresses by a multiple stress inducer, deoxycholate:

- relevance to colon carcinogenesis. *Chemico-Biological Interactions*, 2003, 145: 53-66.
- [16] Gunter GC, Kuhnle A, Giles W, Reda T, Mani A, Moore K, Lunn JC, Bingham SA. Diet-induced endogenous formation of nitroso compounds in the GI tract. *Free Radical Biology & Medicine*, 2007, 43:1040-1047.
- [17] Lucas MBW, Ulrich B. Bile salts and cholestasis. *Digestive and Liver Disease*, 2010, 42: 409-418.
- [18] Mahmoud N. Administration of an unconjugated bile acid increases duodenal tumors in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Carcinogenesis*, 1999, 20: 299-303.
- [19] Debruyne PR, Bruyneel EA, Li X, Zimber A, Gespach C, Mareel MM. The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutation Research*, 2001, (480-481): 359-369.
- [20] Dennie GA, Jennen DG, Kleinjans JCS, Kok TM. Molecular signatures of *N-nitroso* compounds in Caco-2 cells: Implications for Colon Carcinogenesis. *Toxicological Sciences*, 2009, 108(2): 290-300.
- [21] Daniël D, Honikel K, Smet SD. A challenge for the meat processing industry. *Meat Science*, 2008, 80: 953-959.
- [22] Michelle HL, Bailey N, Bandaletova T, Bowman R, Cross AJ, Pollock J. Red meat enhances the colonic formation of the DNA adduct O6-Carboxymethyl Guanine: Implications for colorectal cancer risk. *Cancer Research*, 2006, 66: 1859-1865.
- [23] Rafter J. Probiotics and colon cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2003, 17: 849-859.
- [24] Barbara M, Gismondo MR. The use of probiotics in medical practice. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2000, 16: 531-536.
- [25] Burns AJ, Rowland IR. Antigenotoxicity of probiotics and prebiotics on faecal water-induced DNA damage in human colon adenocarcinoma cells. *Mutation Research*, 2004, 551: 233-243.
- [26] Katja H, Holma R, EI-Nezami H, Suomalainen T, Kuisma M, Saxelin M, Poussa T, Mykkänen H, Korpela R. The influence of *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS on potentially carcinogenic bacterial activity in human colon. *International Journal of Food Microbiology*, 2008, 128: 406-410.
- [27] Stephen JD. Why do African Americans get more colon cancer than native Africans? *The Journal of Nutrition*, 2007, 137: 175S-182S.
- [28] Commane D, Hughes R, Shortt C, Rowland L. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutation Research*, 2005, 591: 276-289.
- [29] Zhong L, Zhang XF, Covasa M. Emerging roles of lactic acid bacteria in protection against colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterol*, 2014, 20(24): 7878-7886.
- [30] Takagi A, Matsuzaki T, Sato M, Nomoto K, Morotomi M, Yokokura T. Enhancement of natural killer cytotoxicity delayed murine carcinogenesis by a probiotic microorganism. *Carcinogenesis*, 2001, 22(4): 599-605.
- [31] Tuo YF, Zhang LW, Han X, Du M, Yi HX, Zhang WQ, Jiao YH. *In vitro* assessment of immunomodulating activity of the two lactobacillus strains isolated from traditional fermented milk. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, 2011, 27: 505-511.
- [32] Christina H, Bengt A, Agnes EW. Gram-positive bacteria are potent inducers of monocytic interleukin-12 (IL-12) while gram-negative bacteria preferentially stimulate IL-10 production. *Infection and Immunity*, 2000, 3581-3586.
- [33] Tuo YF, Zhang WQ, Zhang LW, Ai LZ, Zhang YC, Han X, Yi HX. Study of probiotic potential of four wild *Lactobacillus rhamnosus* strains. *Anaerobe*, 2013, 21: 22-27.
- [34] Fu GF, Li X, Hou YY, Fan YR, Liu WH, Xu GX. *Bifidobacterium longum* as an oral delivery system of endostatin for gene therapy on solid liver cancer. *Cancer Gene Therapy*, 2005, 12(2): 133-140.
- [35] Tuo YF, Zhang LW, Yi HX, Zhang YC, Zhang WQ, Han X, Du M, Jiao YH, Wang SM. Antiproliferative effect of wild lactobacillus strains isolated from fermented foods on HT-29 cells. *Journal of Dairy Science*, 2010, 93(6): 2362-2366.
- [36] Wang S, Zhang L, Fan R, Han X, Yi H, Zhang L, Xue C, Li H, Zhang Y, Nditange, S. Induction of HT-29 cells apoptosis by lactobacilli isolated from fermented products. *Research in Microbiology*, 2014, 165: 202-214.
- [37] Wang S, Zhang L, Gu W. Effects of lactobacillus strains on colon cancer cell proliferation and cell cycle blockage. *International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology*, 2012, 1015-1018.
- [38] Goldin BR, Gualtieri LJ, Moore RP. The effect of *Lactobacillus GG* on the initiation and promotion of DMH-

- induced intestinal tumors in the rat. *Nutrition and Cancer*, 1996, 25: 197-204.
- [39] Liu Q, Nobaek S, Adawi D, Mao Y, Wang M, Molin G, Ekelund M, Jeppsson B. Administration of *Lactobacillus plantarum* 299v reduces side-effects of external radiation on colon anastomotic healing in an experimental model. *Colorectal Disease*, 2001, 3: 245-252.
- [40] Alejandra ML, Leblanc JG, Perdigón G, Miyoshi A, Langella P, Azevedo V, Sesma F. Oral administration of a catalase-producing *Lactococcus lactis* can prevent a chemically induced colon cancer in mice. *Journal of Medical Microbiology*, 2008, 57: 100-105.
- [41] Sivieri K, Spinardi-Barbisan ALT, Barbisan LF, Bedani R, Pauly ND, Carios IZ, Benzatti F, Vendramini RC, Rossli EA. Probiotic *Enterococcus faecium* CRL 183 inhibit chemically induced colon cancer in male wistar rats. *European Food Research and Technology*, 2008, 228: 231-237.
- [42] Balansky R, Gyosheva B, Ganchev G. Inhibitory effects of freeze-dried milk fermented by selected *Lactobacillus bulgaricus* strains on carcinogenesis induced by 1, 2-dimethylhydrazine in rats and by diethylnitrosamine in hamsters. *Cancer Letter*, 1999, 147 (1-2): 125-137.
- [43] Femia AP, Luceri C, Dolara P, Giannini A, Biggeri A, Salvadori M, Clune Y, Collins KJ, Paglierani M, Caderni G. Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*, 2002, 23 (11): 1953-1960.
- [44] Yuna K, Dokyung L, Donghyun K, Cho JY, Yang J, Chung M, Kim K, Ha N. Inhibition of proliferation in colon cancer cell Lines and harmful enzyme activity of colon Bacteria by *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212. *Archives of Pharmacal Research*, 2008, 31 (4): 468-473.
- [45] Hayatsu H, Hayatsu T. Suppressing effect of *Lactobacillus casei* administration on the urinary mutagenicity arising from ingestion of fried ground beef in the human. *Cancer Letter*, 1993, 73: 173-179.
- [46] Franceschi F, Marini M, Piscaglia A, Soulier N, Puglisi A, Ricci R, Giupponi B, Marco GD, Roccarina D, Gigante G, Barbaro F, Mancini F, Silveri NG, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Effect of *bacillus clausii* administration in the rectal mucosa of mice treated with intrarectal instillation of the carcinogen *N-methylnitrosurea*. *Digestive and Liver Disease*, 2010, 42: S61-S192.
- [47] Mongkol T. Probiotic potential of lactic acid bacteria isolated from fermented dairy milks on antiproliferation of colon cancer cells. *Biotechnology Letter*, 2009, 31: 571-576.
- [48] Wang SM, Zhang LW, Xue CH, Zhang YC, Zhang LL, Luo X, and Li HB. Screening for antiproliferative effect of lactobacillus strains against colon cancer HT-29 cells. *Advanced Materials Research*, 2012, 573:1039-1043.
- [49] Amrouche T. Effects of bifidobacterial cytoplasm, cell wall and exopolysaccharide on mouse lymphocyte proliferation and cytokine production. *International Dairy Journal*, 2006, 16: 70-80.
- [50] Sekine K, Ohta J, Onishi M, et al. Analysis of antitumor properties of effect or cells stimulated with a cell wall preparation of *Bifidobacterium infantis*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 1995, 18: 148-153.
- [51] Cai LZ, Li SJ, Guan CN. *In vitro* and *in vivo* antitumor effects of whole peptidoglycan from *bifidobacterium* on colon carcinoma. *Journal of Guangdong Medical College*, 2005, 23 (5): 500-502.
- [52] Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Gionchetti P, Rizzello F, Caramelli E, Matteuzzi D, Campieri M. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA:IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003, 38 (2): 165-172.
- [53] Kim JY, Woo HJ, Kim YS, Kim KH, Lee HJ. Cell cycle dysregulation induced by cytoplasm of *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* in SNUC2A, a colon cancer cell line. *Nutrition and Cancer*, 2003, 46 (2): 197-201.
- [54] Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterol*, 2006, 12 (37): 5941-5950.
- [55] Kitazawah, Ishii Y, Uemura J, Kawai Y, Saito T, Kaneko T, Noda K, Itoh T. Augmentation of macrophage functions by an extracellular phosphopoly saccharide from *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus*. *Food Microbiology*, 2000, 17: 109-118.
- [56] Mukai T, Toba T, Itoh T. Structural investigation of the cap-sular polysaccharide from *L. kefirano-faciens* K1. *Carbohydrate Research*, 1990, 204: 227-232.

# Lactobacilli and colon carcinoma — A review

Shumei Wang<sup>1,2</sup>, Lanwei Zhang<sup>1\*</sup>, Yujuan Shan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Food Science and Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150090, Heilongjiang Province, China

<sup>2</sup>School of Technology, Harbin University, Harbin 150080, Heilongjiang Province, China

**Abstract:** Epidemiological studies showed that incidence of colon carcinoma is increased in the world. There are many difficulties to inhibit colon carcinoma because the causes of inducing colon carcinoma were various and interactive each other. Previous evidence supported the balance of the colonic microflora was critical in inhibiting colon carcinoma and the protection by colonic microflora could be improved by ingesting lactobacilli. Therefore, the biological functions and anticancer effects of lactobacilli attract attention of researchers. In this review we discussed the causes of colon carcinoma; the anticancer mechanisms of lactobacilli on the basis of our own studies. Eventually, we summarized the effects of anticancer of different components and metabolic products extracted from lactobacilli.

**Keywords:** lactobacilli, colon carcinoma, carcinogenic substance, components from lactobacilli, metabolic products

(本文责编:王晋芳)

Supported by the National Programs for High Technology Research and Development of China (2011AA100902)

\* Corresponding author. Tel: + 86-451-86282901; E-mail: zhanglw@hit.edu.cn

Received: 28 September 2014 / Revice: 4 January 2015

## 1953 年创刊以来所有文章全文上网

从 2008 年 1 月开始,《微生物学报》将创刊以来所有文章全文上网。欢迎广大读者登陆本刊主页(<http://journals.im.ac.cn/actamicrocn>)浏览、查询、免费下载!由于《微生物学报》历史久远,期间多次调整刊期以及停、复刊,故将变化情况列表如下,以方便读者查阅。

### 《微生物学报》刊、卷、期变化情况一览表

2015 年 6 月统计

时间	刊期	卷号	期号
1953 - 1956	半年刊	1 - 4	1 - 2
1957 - 1958	季刊	5 - 6	1 - 4
1959	季刊	7	1 - 2
1959 - 1962	停刊 3 年		
1962	季刊	8	3 - 4
1963 - 1965	季刊	9 - 11	1 - 4
1966	季刊	12	1 - 2
1966 - 1972	停刊 6 年半		
1973 - 1988	季刊	13 - 28	1 - 4
1989 - 2007	双月刊	29 - 47	1 - 6
2008 - 2014	月刊	48 - 54	1 - 12
2015	月刊	55	1 - 6