

海湾扇贝多肽对小鼠 H₂₂ 肝癌移植瘤的抑制机制研究

刘媛^{1,2}, 王健², 牟建楼¹, 刘亚琼¹, 孙剑锋¹, 王颀¹

(1. 河北农业大学食品科技学院, 河北保定 071000) (2. 河北北方学院食品科学系, 河北张家口 075000)

摘要: 探讨海湾扇贝多肽 (polypeptide from bay scallop, PBS) 对小鼠 H₂₂ 肝癌移植瘤的抑瘤作用及机制。将 50 只 KM 小鼠随机分为正常对照组、H₂₂ 肝癌模型组和 PBS 低、中、高剂量组共 5 组, 按试验设计进行体内灌胃试验。结果显示, 低、中、高剂量组的抑瘤率分别为 28.16%、41.93% 和 84.00%, 具有量效依赖趋势。与模型组相比, 三剂量组小鼠血清中突变型 p53、Survivin、8-iso-PGF2 α 和 MDA 的水平均有所降低, 而 IL-2、GSH-Px、SOD 和 TNF- α 的水平均有所升高, 且中剂量组较其他两组效果更明显; 三剂量组小鼠肝脏组织提取液呈现相同变化趋势。肿瘤组织病理学观察也表明 PBS 有较好的抗肿瘤生物学效应。PBS 对小鼠肝癌 H₂₂ 细胞具有明显的抑制作用。

关键词: 海湾扇贝多肽; H₂₂ 荷瘤小鼠; 肿瘤抑制率; p53 蛋白; Survivin 蛋白

文章编号: 1673-9078(2014)12-1-6

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2014.12.001

Mechanism of Inhibition by Polypeptide from Bay Scallop of H₂₂ Hepatocarcinoma Transplanted into Mice

LIU Yuan^{1,2}, WANG Jian², MU Jian-lou¹, LIU Ya-qiong¹, SUN Jian-feng¹, WANG Jie¹

(1. College of Food Science and Technology, Agriculture University of Hebei, Baoding 071000, China)

(2. Department of Food Science, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

Abstract: The aim of this study was to explore the inhibitory effect and the underlying mechanism of inhibition by polypeptide from bay scallop (PBS) on H₂₂ hepatocarcinoma transplanted in mice. A total of 50 Kunming (KM) mice were randomly divided into normal control group, H₂₂ hepatocarcinoma model group, low-dose PBS (500 mg/kg·bw) group, medium-dose PBS (1000 mg/kg·bw) group, and high-dose PBS (1500 mg/kg·bw) group. An *in vivo* gavage experiment was performed. The results showed that the tumor inhibition rate in low-, medium-, and high-dose groups were 28.16%, 41.93%, and 84.00%, respectively, showing a dose-dependent effect. Compared to the model group, serum levels of mutant p53, survivin, 8-iso-prostaglandin F2 α (PGF2 α), and malondialdehyde (MDA) in the three PBS groups showed a decrease, while that of interleukin-2, glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), and tumor necrosis factor- α showed an increase. Additionally, the effect seen in the medium-dose group was more obvious than that in the other two groups. The same trend was found in the liver extracts from the three dose groups. Pathological evaluations also showed visible antitumor effects by PBS. Thus, this study indicated that PBS exerts obvious inhibitory effects on mouse H₂₂ hepatocarcinoma cells.

Key words: polypeptide from bay scallop; H₂₂ tumor-bearing mice; tumor inhibiting rate; p53 protein; survivin protein

海洋生物多肽较陆生动植物多肽具有独特的结构和功能, 已成为新药开发及功能性食品研究领域的热点。现已证明, 很多海洋肽类具有抗肿瘤、抗氧化、抗真菌、抗病毒及免疫调节等生理活性^[1-3]。扇贝多肽 (polypeptide from *chlamys farreri*, PCF) 是海洋生物活性肽的一种, 我国学者王春波等^[4]早在 1998 年就证

收稿日期: 2014-05-17

基金项目: 国家海洋公益性行业科研专项 (201205031); 河北省科技计划项目 (14273205D)

作者简介: 刘媛 (1980-) 女, 博士, 讲师, 研究方向: 农产品加工及贮藏工程

通讯作者: 王颀 (1959-), 男, 博士, 教授, 研究方向为食品加工与利用

明了其能够有效清除超氧阴离子和羟自由基, 并可以抑制脂质过氧化反应, 从而发挥抗皮肤老化的作用。2000 年, 杜为等^[5]从栉孔扇贝中, 利用 RP-HPLC 分离得到了 4 个分子量 800~1000 Da 的小分子多肽, 并利用地塞米松 (DEX) 与脾脏和胸腺淋巴细胞共培养, 测试了 PCF 的药理活性, 证明其能缓解 DEX 引起的淋巴细胞抑制作用。2001 年, 姚如永^[6]通过建立紫外线 UVA 对 HeLa 上皮细胞和昆明无毛小鼠氧化损伤模型, 研究证明 PCF 能抵抗紫外线 UVA 对上述模型造成的氧化损伤。

此后, 国内多位学者^[7-9]通过构建动物模型和细胞试验, 对 PCF 的抗氧化活性及其具体机制进行了深

入探索,但这些研究均未揭示 PCF 的抗肿瘤活性及作用机制,且所用扇贝多肽均从栉孔扇贝中提取,未对其他种类扇贝多肽作相关研究。

海湾扇贝多肽(polypeptide from bay scallop, PBS)是首次由本课题组从海湾扇贝中酶解获得的海洋多肽类物质,经分析其包含 5 个多肽组分,分子量为 700~1000 Da,前期研究证明其具有较高的体外抗氧化活性及自由基清除能力^[10]。大量研究证明,自由基和肿瘤的发生、发展关系密切,在移植性荷瘤动物血液、肿瘤细胞及肿瘤组织中自由基的含量都可出现异常的变化^[11]。为了更加深入了解海湾扇贝多肽体内抗肿瘤的作用机制,本研究利用 KM 小鼠建立 H₂ 肝癌移植瘤动物模型,通过考察灌胃海湾扇贝多肽对小鼠的抑瘤率、病理学形态及血清学指标水平的影响,进而研究海湾扇贝多肽的抗肿瘤机制,为海湾扇贝多肽的进一步开发利用奠定理论基础。

1 材料与方 法

1.1 试验动物、瘤株及试剂

海湾扇贝,购自秦皇岛:SPF 级昆明鼠,雄性,体重 18~22 g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司(动物质量合格证号:SCXK(京)2009-0004);H₂ 小鼠肝癌腹水型瘤源鼠购自河北医科大学第四医院;突变型 p53、Survivin、IL-2、TNF- α 、小鼠 8 羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、小鼠 8 异前列腺素 F₂ α (8-iso-PGF₂ α)、小鼠谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、小鼠肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)检测试剂盒购自北京冬歌生物科技有限公司。

1.2 海湾扇贝多肽的制备

海湾扇贝→清洗→去内脏→绞成肉糜→按一定固液比加水调成匀浆→调节 pH→加入适量酸性蛋白酶→置于一定温度的水浴锅内酶解一定时间→沸水浴灭酶 10 min→冷却后离心 10000 r/min, 30 min→取上清液→冷冻干燥→海湾扇贝多肽

1.3 动物模型的建立

将已接种 10 d 的 2 只肝癌 H₂ 腹水型瘤源鼠,颈椎脱臼处死,腹部皮肤消毒后,无菌条件下,用空针管抽取乳白色腹水,以无菌生理盐水稀释至细胞活力为 2×10^7 个/mL 的 H₂ 肝癌细胞悬液,按 0.2 mL/只对各组小鼠右后肢腋窝皮下接种上述悬液造模。

1.4 分组及受试方式

将 40 只 KM 小鼠,在试验条件下适应喂养 7 d 后,随机分为 4 组:模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组,每组 10 只。除正常饲喂外,模型组按每只 0.2 mL/d 灌胃生理盐水,其余 3 组分别按 500 mg/(kg·d)、1000 mg/(kg·d)、1500 mg/(kg·d)灌胃海湾扇贝多肽,第 11 d 于各组小鼠后肢腋下注射 H₂ 肝癌细胞悬液,建立皮下移植瘤模型,再继续灌胃 10 d。

1.5 样品采集

末次灌胃 24 h 后,称体重,摘除小鼠眼球采血。采集的血液在室温放置 30 min,4 °C 离心(20 min, 3000 r/min),分离血清,置 -20 °C 保存,用于各血清指标的测定。采血后将各组小鼠脱颈致死,剥离实体瘤、脾脏及胸腺,在滤纸上浸干血液后称重。按下式计算各组小鼠抑瘤率及免疫器官指数。

$$\text{抑瘤率} / \% = \frac{\text{阴性对照组平均瘤重}(C) - \text{试验组平均瘤重}(T)}{\text{阴性对照组平均瘤重}(C)} \times 100\%$$

$$\text{胸腺(脾脏)指数} = \frac{\text{胸腺(脾脏)重}(mg)}{\text{小鼠体重}(g)}$$

1.6 海湾扇贝多肽对小鼠血清免疫指标的影响

取各组小鼠血清及组织提取液样品,采用 ELISA 试剂盒检测 Survivin、突变型 p53、IL-2、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、小鼠 8 羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、小鼠 8 异前列腺素 F₂ α (8-iso-PGF₂ α)、小鼠谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、小鼠肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 各项指标水平。

1.7 小鼠肿瘤组织病理学观察

取肿瘤组织,立即用 10% 中性福尔马林液固定,进行常规石蜡包埋、切片(5 μ m)、HE 染色和树脂胶封片,在光学显微镜下观察组织切片病理学变化并拍照。

1.8 统计学处理

采用 SAS9.1 软件进行数据统计学处理和分析。采用 t 检验分析两组间差异,方差不齐者采用秩和检验分析, P < 0.05 为有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 试验小鼠成瘤及生长情况

模型组小鼠 7 d 即可成瘤,且生长迅速。与模型

组比较,海湾扇贝多肽各剂量组小鼠9~10 d成瘤,肿瘤生长缓慢。各组小鼠成瘤率为100%。试验结束后,剥离肿瘤称重,结果见图1。

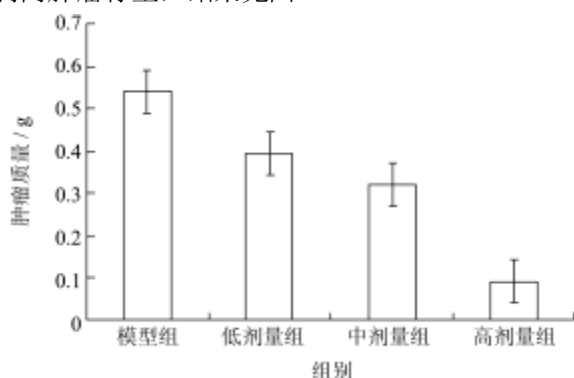


图1 海湾扇贝多肽对荷瘤小鼠肿瘤质量的影响

Fig.1 Effect of PBS on tumor weight in tumor-bearing mice

由图1可知,模型组小鼠肿瘤质量较大,达到(0.54±0.63)g;低、中、高各剂量组小鼠H₂肿瘤生长均明显受到抑制,分别达到(0.39±0.61)g、(0.32±0.20)g和(0.09±0.11)g,高剂量组与模型组比较,差异有显著统计学意义(P<0.05)。

2.2 灌胃海湾扇贝多肽对小鼠肿瘤抑制率的影响

随着海湾扇贝多肽灌胃剂量的增加,肿瘤抑制率逐渐升高,分别达到28.16%、41.93%和84.00%,具

表1 海湾扇贝多肽对荷瘤小鼠脏器的影响(n=10, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of PBS on the organs of tumor-bearing mice (n=10, $\bar{x} \pm s$)

	平均胸腺重/g	平均脾重/g	胸腺指数/(mg/g)	脾脏指数/(mg/g)
模型组	0.11±0.03	0.18±0.05	2.31±4.10	4.71±7.84
低剂量组	0.10±0.02	0.17±0.02	2.69±5.96*	4.62±5.66
中剂量组	0.11±0.03	0.18±0.02	2.79±8.14*	4.76±8.35
高剂量组	0.09±0.02	0.18±0.03	2.45±6.20	4.36±8.32*

注: *P<0.05 与模型组相比。

由表1可知,与模型组相比,PBS各剂量组的胸腺指数均有所升高,低、中剂量组差异显著(P<0.05),高剂量组变化不明显(P>0.05);低剂量组的脾脏指数与模型组相比变化不明显(P>0.05),中剂量组的脾脏指数与模型组相比略有升高但不明显(P>0.05),但高剂量组的脾脏指数显著降低(P<0.05)。

胸腺和脾脏均是机体重要的免疫器官,免疫功能低下时,免疫器官会异常变大,故观察免疫器官重量及其免疫器官指数的改变,可以用来衡量小鼠免疫功能的变化。研究发现,荷瘤小鼠的胸腺常出现萎缩,而免疫促进剂可使其重量恢复至正常水平。在癌变过程中,因肝脏正常血管结构被破坏,门脉高压形成及

有量效依赖趋势,结果如图2所示。

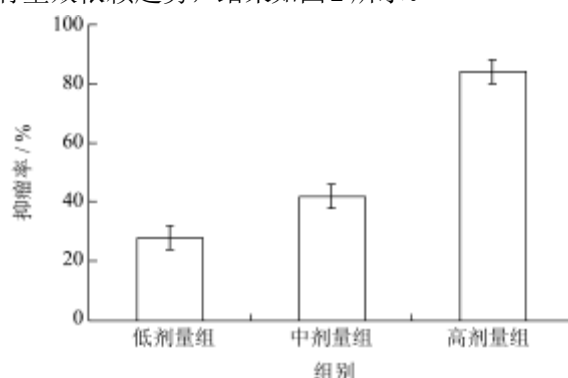


图2 海湾扇贝多肽对小鼠抑瘤率的影响

Fig.2 Effect of PBS on tumor inhibition rate in tumor-bearing mice

由图2可知,中、高剂量组PBS对肿瘤的抑制效果都较明显,尤其是高剂量组效果异常明显。分析原因:(1)本试验采用的中、高剂量分别为1000 mg/kg·bw和1500 mg/kg·bw,高于一般研究选用的剂量,以致抑瘤率异常高。(2)本试验接种瘤株后仅饲养了10 d就测定了相关指标,试验结束时,高剂量组小鼠因受到抑制而延迟了成瘤,从而达到异常高的抑瘤率,所以,该结果仅适用于本次试验条件下。

2.3 灌胃海湾扇贝多肽对小鼠体重及免疫器官指数的影响

机体免疫应答反应的影响,最终会造成脾脏增大^[12]。本试验结果表明,灌胃海湾扇贝多肽后有一定免疫增强作用,但可能因为高剂量组剂量偏高,所以对免疫功能产生了一定的抑制作用。

2.4 灌胃海湾扇贝多肽对小鼠血清学指标的影响

由表2可知,与模型组相比,PBS三剂量组小鼠血清中SOD的水平均显著升高(P<0.05);低、中剂量组的GSH-Px水平显著升高(P<0.05),高剂量组差异不显著(P>0.05);中剂量组8-iso-PGF_{2α}的水平显著降低(P<0.05),其他两剂量组差异不显著(P>0.05);

中、高剂量组的 MDA 水平显著降低 ($P<0.05$), 低剂量组差异不显著 ($P>0.05$)。说明 PBS 有较强的抗氧化能力, 这可能是 PBS 发挥抑瘤作用的一条途径, 但其灌胃剂量大小对其活性有影响。

化能力, 这可能是 PBS 发挥抑瘤作用的一条途径, 但其灌胃剂量大小对其活性有影响。

表 2 海湾扇贝多肽对荷瘤小鼠血清指标的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of PBS on serum markers of tumor-bearing mice ($n=10, \bar{x} \pm s$)

指标	空白组	模型组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
p53/($\mu\text{g/mL}$)	67.36 \pm 3.88	92.39 \pm 2.72	89.54 \pm 3.92	75.67 \pm 4.26 [*]	70.31 \pm 3.36 [*]
Survivin/(pg/mL)	213.84 \pm 8.53	328.16 \pm 14.55	250.64 \pm 13.40 [*]	223.17 \pm 12.77 [*]	231.83 \pm 16.52 [*]
MDA/(nmol/mL)	4.05 \pm 0.13	5.19 \pm 0.18	4.21 \pm 0.10	4.18 \pm 0.09 [*]	4.05 \pm 0.18 [*]
SOD/(U/mL)	151.51 \pm 6.17	106.81 \pm 4.77	143.90 \pm 4.37 [*]	151.16 \pm 4.81 [*]	145.62 \pm 17.88 [*]
IL-2/(pg/mL)	14.89 \pm 0.97	16.45 \pm 0.10	22.93 \pm 0.12 [*]	23.12 \pm 0.09 [*]	19.35 \pm 0.98
8-iso-PGF2 α /($\mu\text{g/mL}$)	18.51 \pm 1.01	29.06 \pm 1.18	26.07 \pm 0.62	23.43 \pm 1.03 [*]	26.17 \pm 0.98
GSH-Px/(U/L)	177.25 \pm 5.57	161.66 \pm 4.16	208.79 \pm 5.64 [*]	195.13 \pm 8.16 [*]	172.70 \pm 7.47
TNF- α /(ng/mL)	1.89 \pm 0.09	1.65 \pm 0.10	1.90 \pm 1.22	2.03 \pm 0.09 [*]	1.95 \pm 0.09

注: ^{*} $P<0.05$, 与模型组相比。

与模型组相比, PBS 低、中剂量组 IL-2 的水平显著升高 ($P<0.05$), 高剂量组差异不显著 ($P>0.05$); 中剂量组 TNF- α 的水平显著升高 ($P<0.05$), 其他两剂量组差异不显著 ($P>0.05$)。说明 PBS 能通过调节细胞因子的水平, 间接诱导肿瘤细胞凋亡, 达到抑瘤的效果, 但灌胃剂量也对其活性有影响。

剂量组 p53 的水平显著降低 ($P<0.05$), 低剂量组差异不显著 ($P>0.05$)。说明 PBS 可通过下调突变型 p53 和 Survivin 等凋亡相关蛋白的表达, 限制肿瘤组织的侵袭和转移能力, 抑制小鼠 H₂ 肿瘤组织生长。

2.5 灌胃海湾扇贝多肽对小鼠肝脏组织提取液各指标的影响

由表 2 可知, 与模型组相比, PBS 三剂量组小鼠血清中 Survivin 的水平均显著降低 ($P<0.05$); 中、高

表 3 抗氧化肽对荷瘤小鼠肝脏组织提取液免疫指标的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of PBS on serum markers of tumor-bearing mice ($n=10, \bar{x} \pm s$)

指标	空白组	模型组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
p53/($\mu\text{g/mL}$)	67.34 \pm 4.60	98.01 \pm 3.80	75.90 \pm 4.13 [*]	70.11 \pm 4.03 [*]	78.50 \pm 4.79 [*]
Survivin/(pg/mL)	215.55 \pm 11.49	343.77 \pm 11.12	324.86 \pm 8.46	309.40 \pm 8.24 [*]	301.82 \pm 11.82 [*]
MDA/(nmol/mL)	4.27 \pm 0.09	5.36 \pm 0.12	4.98 \pm 0.15	4.34 \pm 0.12 [*]	4.89 \pm 0.18
SOD/(U/mL)	154.14 \pm 4.04	113.71 \pm 5.69	146.24 \pm 4.47	152.41 \pm 4.66 [*]	149.49 \pm 9.55
IL-2/(pg/mL)	15.44 \pm 4.51	16.42 \pm 1.04	21.75 \pm 1.94	26.39 \pm 1.45 [*]	20.53 \pm 1.18
8-OHdG/(ng/L)	50.53 \pm 1.27	70.77 \pm 1.50	69.54 \pm 1.63	52.44 \pm 2.16 [*]	60.06 \pm 1.62 [*]
8-iso-PGF2 α /($\mu\text{g/mL}$)	17.87 \pm 0.60	30.33 \pm 0.64	25.64 \pm 0.70 [*]	26.46 \pm 0.83	25.36 \pm 1.18 [*]
GSH-Px/(U/L)	149.00 \pm 3.11	142.50 \pm 5.10	209.46 \pm 6.51 [*]	211.36 \pm 2.52 [*]	212.27 \pm 4.47 [*]
TNF- α /(ng/mL)	4.67 \pm 0.13	4.37 \pm 0.24	5.08 \pm 0.17	5.18 \pm 0.11 [*]	5.09 \pm 0.16

注: ^{*} $P<0.05$ 与模型组相比。

由表 3 可知, 与模型组相比, PBS 三剂量组小鼠血清中 GSH-Px 的水平均显著升高 ($P<0.05$); 中剂量组 SOD 的水平显著升高 ($P<0.05$), 其他两组差异不显著 ($P<0.05$); 中剂量组 MDA 水平显著降低 ($P<0.05$), 其他两组差异不显著 ($P>0.05$); 低、高剂量组 8-iso-PGF2 α 的水平显著降低 ($P<0.05$), 中剂量组差异不显著 ($P>0.05$)。说明 PBS 有较强的清除自由基和抗脂质过氧化的抗氧化能力, 这与试验中小

鼠血清指标的结果相符。

与模型组相比, PBS 中剂量组 IL-2 的水平显著升高 ($P<0.05$), 另两组差异不显著 ($P>0.05$); 中、高剂量组 8-OHdG 的水平显著降低 ($P<0.05$), 低剂量组差异不显著 ($P>0.05$); 中剂量组 TNF- α 的水平显著升高 ($P<0.05$), 其他两剂量组差异不显著 ($P>0.05$)。说明 PBS 具有间接诱导肿瘤细胞凋亡的作用, 这与以上试验结果也相符。

与模型组相比, PBS 三剂量组小鼠血清中突变型 p53 的水平显著降低 ($P < 0.05$); 中、高剂量组 Survivin 的水平显著降低 ($P < 0.05$), 低剂量组差异不显著 ($P > 0.05$); 说明 PBS 能下调细胞凋亡相关蛋白: 突变型 p53 和 Survivin 的表达, 限制肿瘤组织的侵袭和转移能力, 抑制小鼠 H₂ 肿瘤组织生长。

2.6 肿瘤组织病理学观察

肿瘤组织石蜡切片经 HE 染色后, 正常细胞核被染成蓝紫色, 胞浆被染成红色。由于癌细胞核染色质增多, 颗粒变粗, 核深染, 有的可呈墨水滴样, 同时因核内染色质分布不均, 核的染色深浅不一。组织中幼稚细胞越多, DNA 密度越大, 表明细胞分裂越旺盛, 蓝紫色越深。组织生长异常时, 可能出现胞核聚集, 则出现局部深染、不均匀。

H₂ 荷瘤模型组、PBS 各剂量组肿瘤组织切片显微照片如图 3 所示。

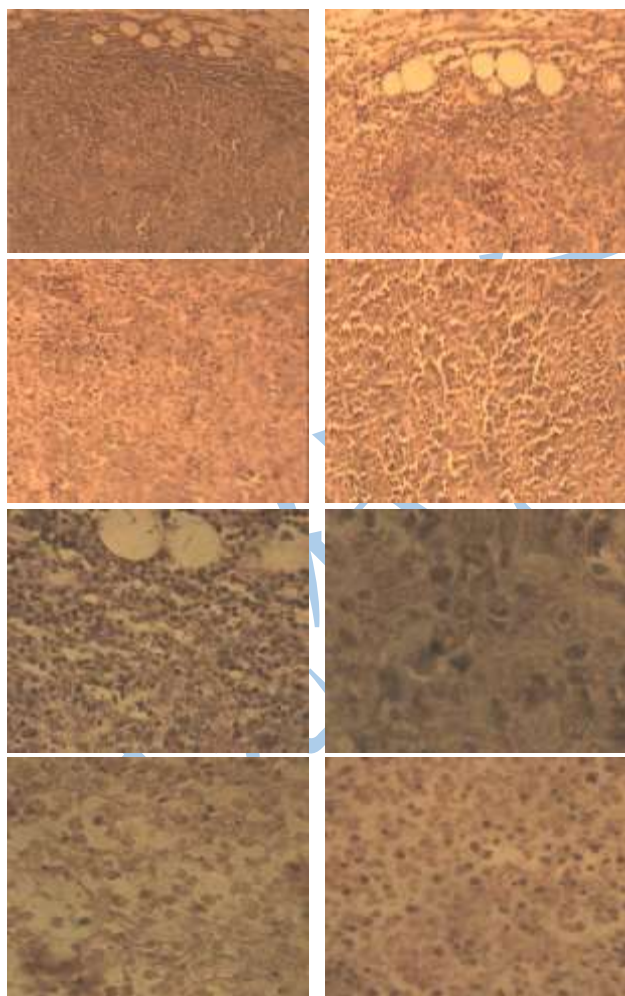


图 3 H₂ 荷瘤模型组、PBS 各剂量组肿瘤组织切片显微照片
Fig.3 Micrographs of tumortissue in H₂ tumor-bearing mice model and different doses of PBS treatment group.

由图 3 可见, 肿瘤细胞生长旺盛, 且因皮下脂肪

球溶出形成了白色空泡。其中深蓝紫色(核染色)为幼小、旺盛生长的肿瘤细胞, 这些细胞排列紧密、胞浆少、核多, 还可见双核的分裂相。低剂量组肿瘤细胞排列较紧密, 结构模糊, 组织生长较旺盛; 中剂量组肿瘤细胞肿大、排列紧密现象得到一定改善, 小部分肿瘤细胞变性、坏死; 高剂量组可见大部分肿瘤细胞生长不良, 出现大小不一的坏死, 且细胞分布较均匀。

总之, PBS 各剂量组与模型组相比, 细胞核聚集现象得到改善, 核分裂像降低, 且随着灌胃剂量的增加, 整体表现为细胞分布逐渐均匀。

3 结论

3.1 本研究制备的海湾扇贝多肽冻干粉为棕黄色粉末, 水溶性较强。经体内抑瘤试验发现, 灌胃 500 mg/(kg·d)、1000 mg/(kg·d)和 1500 mg/(kg·d)的海湾扇贝多肽均能显著抑制小鼠肝癌移植瘤的生长, 且抑瘤率具有量效关系。肿瘤组织病理学观察也表明所提海湾扇贝多肽有明显的抗肿瘤生物学效应。

3.2 海湾扇贝多肽抑制 H₂ 移植瘤生长的同时, 还伴随着突变型 p53 和 Survivin 水平的显著降低。表明海湾扇贝多肽可通过下调突变型 p53 和 Survivin 等凋亡相关蛋白的表达, 限制肿瘤组织的侵袭和转移能力, 抑制小鼠 H₂ 肿瘤组织生长。同时, 其他指标检测结果显示, 海湾扇贝多肽具有较强的氧自由基清除能力, 能有效阻止脂质过氧化反应, 且具有间接诱导肿瘤细胞凋亡的作用, 这些也可能是其发挥抑瘤作用的途径之一。

3.3 综上所述, 灌胃海湾扇贝多肽对 H₂ 荷瘤小鼠具有较好的抑瘤作用, 其作用机制可能有两个: 一是 PBS 抗氧化能力较强, 对肿瘤免疫有一定的调节作用; 二是 PBS 能通过调节细胞因子水平, 间接诱导肿瘤细胞凋亡; 三是 PBS 通过下调细胞凋亡相关蛋白的表达, 发挥抑瘤作用。但该海湾扇贝多肽中 5 个组分的具体抑瘤机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Dai-Hung Ngo, Thanh-Sang Vo, Dai-Nghiep Ngo, et al. Biological activities and potential health benefits of bioactive peptides derived from marine organisms [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2012, 51(4): 378-383
- [2] G Rameshkumar, S Ravichandran, G Kaliyavarathan, et al. Antimicrobial peptide from the crab, thalamita crenata (Latreille, 1829) [J]. World Journal of Fish and Marine Sciences, 2009, 1(2): 74-79

- [3] Abel Aneiros, Anoland Garateix. Bioactive peptides from marine sources: pharmacological properties and isolation procedures [J]. *Journal of Chromatography B*, 2004, 803(1): 41-53
- [4] 王春波,贺孟泉,秦守哲,等.海洋肽的体外抗氧化作用[J].*中国海洋药物*,1998,17(3):15-17
WANG Chun-bo, HE Meng-quan, QIN Shou-zhe, et al. Antioxidative Effect of Polypeptides from the *Chlamys Farreri* in Vitro [J]. *Chinese Journal of Marine Drugs*, 1998, 17(3): 15-17
- [5] 杜为,刘晓萍,梁惠,等.扇贝多肽对淋巴细胞的保护作用 and 反相液相色谱分析[J].*中国海洋药物*,2000,19(5):27-29
DU Wei, LIU Xiao-ping, LIANG Hui, et al. The protective action of PCF on lymphocyte and the analysis of it by a reversed phase high performance liquid chromatography (RPLC) [J]. *Chinese Journal of Marine Drugs*, 2000, 19(5): 27-29
- [6] 于业军.扇贝多肽对中波紫外线氧化损伤的 HeLa 上皮细胞和小鼠皮肤保护作用的研究[D].青岛:青岛大学,2002
YU Ye-jun. The protective effects of polypeptides from *chlamys farreri* on hela cells and hairless mice damaged by ultraviolet B [D]. Qingdao: Qingdao University, 2002
- [7] HAN Zhi-wu, CHU Xiao, LIU Cheng-juan, et al. Free radical scavenging abilities of polypeptide from *chlamys farreri* [J]. *Chinese Journal of Oceanology and Limnology*, 2006, 24(3): 325-328
- [8] CHEN Hai-ying, CHU Xiao, YAN Chun-ling, et al. Polypeptide from *Chlamys farreri* attenuates murine thymocytes damage induced by ultraviolet B1 [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2007, 28(10): 1665-1670
- [9] LIU Xiao-jin, WANG Wen-cheng, WANG Hong-jiang, et al. A polypeptide from *Chlamys farreri* inhibits UVB-induced HaCaT cells apoptosis via the Apaf-1/caspase-9 and Smac/XIAP signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Oceanology and Limnology*, 2009, 27(3): 587-593
- [10] 刘媛,王健,牟建楼,等.扇贝贝肉抗氧化肽制备及体外抗氧化实验研究[J].*食品工业科技*,2014,35(8):206-209
LIU Yuan, WANG Jian, MU Jian-lou, et al. Research on the optimum conditions and the effect of antioxidant peptide from scallop protein [J]. *Science and Technology of Food Science*, 2014, 35(8): 206-209
- [11] Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(4): 276-285
- [12] 胡筱波.油菜花粉谷蛋白酶解肽的制备及其抗肿瘤活性研究[D].武汉:华中农业大学,2007
HU Xiao-bo. Studies on preparation and the antitumor activity of peptides from rape pollen glutelins [D]. Wuhan: Huazhong Agriculture University, 2007