

橘络活性成分小分子果胶治疗非小细胞肺癌作用及机制研究

张雯珺¹, 屠凌岚¹, 吴丽梅¹, 高海峰², 黄萍萍², 郑晓亮¹, 王孝举^{1*}¹浙江省医学科学院 分子医学中心, 杭州 310013; ²杭州络通生物科技有限公司, 杭州 310052

摘要: 本文观察橘络活性成分小分子果胶在离体细胞水平及整体动物模型中对非小细胞肺癌的治疗作用并初步探索其作用机制。小分子果胶处理人非小细胞肺癌 PC-9 细胞 72 h 后, MTS 法检测细胞活率, 流式细胞仪检测细胞凋亡率; 以 PC-9 细胞裸小鼠皮下移植瘤模型观察小分子果胶体内对肿瘤生长的抑制作用, 免疫组化法检测肿瘤组织 Ki67 表达水平, TUNEL 法检测组织中肿瘤细胞凋亡程度。结果表明小分子果胶 (1.5 ~ 3 mg/mL) 可显著抑制 PC-9 细胞增殖, 与对照组相比细胞凋亡率显著升高, 且具有浓度依赖性; 小分子果胶 (56.25 mg/kg) 可显著抑制非小细胞肺癌小鼠体内肿瘤生长, 肿瘤组织中细胞凋亡率显著升高。研究证明小分子果胶可显著抑制非小细胞肺癌小鼠体内肿瘤生长, 该作用可能与小分子果胶抑制肿瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡有关。

关键词: 小分子果胶; 非小细胞肺癌; 细胞凋亡

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2018.4.007

Effect and Mechanism of Low-Molecular-Weight Citrus Pectin on Non-Small Cell Lung Cancer

ZHANG Wen-jun¹, TU Ling-lan¹, WU Li-mei¹, GAO Hai-feng²,
HUANG Ping-ping², ZHENG Xiao-liang¹, WANG Xiao-ju^{1*}

¹Center for Molecular Medicine, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China;

²Hangzhou Joyful Biotechnology Co., Ltd, Hangzhou 310052, China

Abstract: To observe the therapeutic effect of low-molecular-weight citrus pectin (LCP) on non-small cell lung cancer (NSCLC) and to explore its mechanism *in vitro* and *in vivo*. Viability of NSCLC PC-9 cell treated with LCP for 72h was measured by MTS assay, and cell apoptosis rate was determined by flow cytometric analysis. The inhibitory effect of LCP on tumor growth was observed by xenograft model of PC-9 cells. The expression level of Ki67 was detected by immunohistochemistry and the apoptosis of tumor cells was detected by TUNEL assay. LCP (1.5-3 mg/mL) can inhibit the proliferation of PC-9 cells, and the apoptotic rate was significantly higher than that of the control group *in vitro*. LCP (56.25 mg/kg) can inhibit the tumor growth of NSCLC, and tumor cells apoptosis rate were significantly increased *in vivo*. LCP can significantly inhibit tumor growth of NSCLC, which may be related to the inhibition of tumor cell proliferation and induction of apoptosis.

Key words: low-molecular-weight citrus pectin; non-small cell lung cancer; cell apoptosis

肺癌, 属中医学“咳嗽”、“咯血”、“胸痛”等范畴, 古又有“肺积”、“痞癖”、“息贲”、“肺壅”之称。近年来肺癌的发病率和死亡率明显升高, 全世界每年约有 120 万新增病例, 尤其发展中国家和地区的发病率和死亡率呈快速增长, 我国已成为世界第一肺癌大国, 其中约 80% 为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。针对不同临床分期

NSCLC 采用手术、化疗、放疗相结合的综合治疗模式已成为治疗的标准模式, 然而由于 NSCLC 生物学行为具有高侵袭性及高转移性的特点, 目前对于 NSCLC 治疗的整体效果仍不理想, 5 年生存率只有 10% ~ 15%^[2]。因此寻找全新结构和作用机理的抗肿瘤药物, 提高 NSCLC 的治疗效果, 防止肿瘤转移, 改善患者生活质量, 是一个急迫而又严峻的任务。从自然界寻找抗肿瘤化合物是研制抗肿瘤新药的一个重要来源。在已经批准上市的抗肿瘤药物中, 超过 60% 为天然药物或者是以天然产物为先导化合物的合成和半合成衍生物, 因此从药用植物中寻找

收稿日期: 2017-09-05 接受日期: 2017-10-13

基金项目: 浙江省自然科学基金 (LY13H310004)

* 通信作者 Tel: 86-571-88215563; E-mail: wangxj@zjams.com.cn

抗肿瘤活性成分依然是开发抗肿瘤药物的一条行之有效的办法^[3-5]。

中药橘络为芸香科植物橘及其栽培变种的果皮内层筋络,性平、味甘苦、无毒。《纲目拾遗》中记载橘络具有通经络滞气、脉胀,驱皮里膜外积痰、活血等功效。小分子果胶(Low-molecular-weight citrus pectin, LCP)是一种从柑橘橘络中直接提取出的水溶性多糖,具有多种生物活性。本文观察中药橘络活性成分LCP在离体细胞水平及整体动物模型中对非小细胞肺癌的治疗作用并初步探索其作用机制。

1 材料与方法

1.1 药品

小分子果胶由杭州络通生物科技有限公司提供,顺铂冻干粉(规格:20 mg/瓶)齐鲁制药有限公司生产。

1.2 细胞株及培养条件

人非小细胞肺癌 PC-9 细胞购自美国模式培养物集存库(American type culture collection, ATCC),用含 10% 胎牛血清、100 U/L 青霉素和 100 mg/L 链霉素的 RPMI 1640 培养液,于 37 °C、5% CO₂ 和饱和湿度的培养箱中传代培养,取对数生长期细胞用于实验。

1.3 动物及饲养条件

BALB/c(nu/nu)裸小鼠,雄性,SPF级,4~6周,体重 20 ± 2 g,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,实验动物生产许可证:SCXK(沪)2013-0016。每笼 6 只饲养,屏障系统饲养室温度 20~25 °C,相对湿度 40%~70%,中央空调集中通风 10~20 次/h,光照 12 h 暗,12 h 明。实验动物使用许可证:SYXK(浙)2014-0008。

1.4 细胞活率检测

取对数生长期 PC-9 细胞,调整细胞悬液浓度为 1 × 10⁵/mL,每孔 100 μL 细胞悬液接种于 96 孔细胞培养板中,接种后给药(100 μL/孔),分别设空白对照组、细胞对照组以及 5 个浓度受试药物处理组。继续培养 72 h 后,PBS 洗涤两遍,每孔加入 1:10 稀释的 CellTiter 96[®] Aqueous One Solution Reagent 试剂(Promega 公司)110 μL,37 °C 避光培养 2 h,多功能酶标仪(Biotek 公司)测定 490 nm 处吸光度,计算受试药物对 PC-9 细胞的增殖抑制率,并以 Graph-Pad Prism software(GraphPad[™] Software Inc.)计算

机程序拟合抑制曲线计算受试物对肿瘤细胞增殖(72 h)的半数抑制浓度(IC₅₀)。

1.5 流式细胞仪检测

取对数生长期肿瘤细胞,调整细胞悬液浓度,每孔 3 mL 细胞悬液接种于 6 孔细胞培养板中,接种 24 h 后给药(3 mL/孔),分别设细胞对照组及不同浓度受试药物处理组,继续培养 72 h 后收集细胞,2000 rpm × 5 min 离心,按凋亡检测试剂盒(碧云天公司)建议的实验流程操作,以结合缓冲液重悬细胞,调整细胞悬液浓度为 1 × 10⁶/mL,100 μL 细胞悬液加入 Annexin V 工作液 5 μL,PI 工作液 15 μL,室温孵育 15 min,再加入 400 μL 结合缓冲液混合均匀后上机(BD 公司)检测。

1.6 体内肿瘤抑制实验

收集对数生长期人非小细胞肺癌 PC-9 细胞,调整细胞悬液浓度 1 × 10⁷/mL,无菌条件下皮下注射接种于裸小鼠腋下,0.2 mL/只,SPF 级常规饲养 5 d,随机分组,分别设肿瘤模型对照组、顺铂对照组、3 个受试药物处理组^[6]。给药组经口灌胃给药,模型对照组给予超纯水,连续给药 5 周,每周给药 5 d。顺铂对照组于分组后第 9 天肿瘤平均体积达到 50 mm³ 以上后开始腹腔注射给药,每周两次。以瘤径为主要检测指标,每 3~4 d 测量 1 次,根据测量结果计算肿瘤体积和相对肿瘤体积。肿瘤体积(tumor volume, TV), $TV = \pi/6 \times a \times b^2$ (其中 a、b 分别为最长径和最短径);相对肿瘤体积(relative tumor volume, RTV), $RTV = V_t/V_0$ (其中 V₀ 为分组给药时 d₀ 测量所得肿瘤体积, V_t 为每一次测量时的肿瘤体积)。试验结束后处死动物,解剖剥离瘤块,称瘤重。根据称重结果计算肿瘤生长抑制率,肿瘤生长抑制率 = [(模型对照组平均瘤重 - 治疗组平均瘤重)/模型对照组平均瘤重] × 100%。解剖后取脾脏,称湿重,计算脏器指数,脏器指数 = 脏器湿重(g)/体重(g) × 1000。

1.7 免疫组化

将肿瘤样本放入 4% 多聚甲醛溶液中室温固定 12 h 以上,制备病理切片,脱蜡后按免疫组化试剂盒(SantaCruz 公司)建议的实验流程操作,以 30% H₂O₂ 与甲醇 1:50 混合液室温浸泡 10 min 以灭活内源性过氧化物酶,然后蒸馏水淋洗 3 次后滴加血清封闭液,室温封闭反应 1 h,甩去多余液体后滴加适当稀释的 Ki67 一抗(SantaCruz 公司),4 °C 反应过夜,PBS(pH7.2~7.6)洗 3 次后滴加 AB 酶溶液,

室温孵育 30 min, PBS (pH 7.2 ~ 7.6) 洗 3 次后滴加 DAB 显色试剂, 室温显色 5 min, 蒸馏水洗后常规脱水、透明、中性树脂封片、镜检。

1.8 TUNEL 法

肿瘤组织病理切片脱蜡后按显色法 TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒 (碧云天公司) 建议的实验流程操作, 滴加 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 不含 DNase 的蛋白酶 K, 37 $^{\circ}\text{C}$ 作用 30 min, PBS 洗涤 3 次后在 3% H_2O_2 溶液中室温孵育 20 min, 以灭活切片内源的过氧化物酶, PBS 洗涤 3 次后滴加 50 μL TUNEL 检测液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 60 min, PBS 洗涤 3 次后用抗荧光淬灭封片液封片后荧光显微镜下观察, 激发波长范围为 450 ~ 500 nm, 发射波长范围为 515 ~ 565 nm (绿色荧光)。

1.9 数据统计分析

所有计量数据均表示为均数 \pm 标准差, 采用 SPSS Statistics 17.0 软件进行统计分析, 组间比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 认为统计学差异有显著性。

2 实验结果

2.1 LCP 制备及分子量分布分析

柑橘橘络原料进入酸提罐, 加热至 40 ~ 50 $^{\circ}\text{C}$, 调节 pH 至 3.5 ~ 4.5, 保温 3 ~ 5 h; 浸提后的液体, 经过滤滤出残渣, 取滤液进入萃取罐, 滤渣进行二次浸提; 浸提后的液体进入萃取罐, 加入萃取液, 进行高分子果胶萃取, 萃取后的萃取液进入压榨装置, 将得高分子果胶; 萃取液经过萃取回收装置回收, 萃取液残留部分为 LCP 的原料液; 含有 LCP 的原料经过超滤后滤出大于 50 kDa 分子量的果胶和杂质; 选用 4 kDa 分子量的超滤分离和浓缩超滤 I 滤后的滤液, 得到 LCP 液。GPC 凝胶渗透色谱仪分析 LCP 分子量分布 (表 1)。

表 2 LCP 处理 NSCLC PC-9 细胞 72 h 后细胞凋亡率 ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Apoptosis rate of NSCLC PC-9 cells treated with LCP for 72 h ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

| 组别 Group | 浓度 Concentration (mg/mL) | 早期凋亡率 Early apoptotic rate (%) | 晚期凋亡率 Late apoptotic rate (%) | 总凋亡率 Total apoptotic rate (%) |
|---------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 空白对照 Control | - | 2.17 \pm 1.15 | 1.70 \pm 0.09 | 3.87 \pm 1.97 |
| LCP 低剂量 LCP-L | 0.75 | 3.28 \pm 1.18 | 5.25 \pm 3.46 | 8.53 \pm 4.32 |
| LCP 中剂量 LCP-M | 1.50 | 6.34 \pm 2.51 * | 9.32 \pm 4.31 * | 15.66 \pm 7.76 ** |
| LCP 高剂量 LCP-H | 3.00 | 12.24 \pm 4.41 ** | 19.57 \pm 9.76 *** | 31.81 \pm 11.28 *** |

注: 与空白对照组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

Note: Compared with control, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

表 1 LCP 分子量分布

Table 1 Molecular weight distribution of LCP

| LCP 分子量范围 Molecular weight range of LCP | 分布 Distribution (%) |
|--|------------------------|
| 4 ~ 7 kDa | 29.03 |
| 7 ~ 10 kDa | 16.17 |
| 10 ~ 20 kDa | 39.45 |
| 20 ~ 50 kDa | 10.64 |
| 50 ~ 150 kDa | 3.69 |
| 150 ~ 350 kDa | 1.02 |

2.2 LCP 体外抑制 NSCLC PC-9 细胞增殖

实验中 LCP 给药浓度为 0.1875、0.375、0.75、1.5 和 3.0 mg/mL (以半乳糖醛酸计), 给药 72 h 后 LCP 1.5 ~ 3.0 mg/mL 可显著抑制 NSCLC PC-9 细胞活率 (图 1), 72 h LCP 对 PC-9 细胞的半数抑制浓度 (IC_{50}) 值为 1.81 mg/mL。

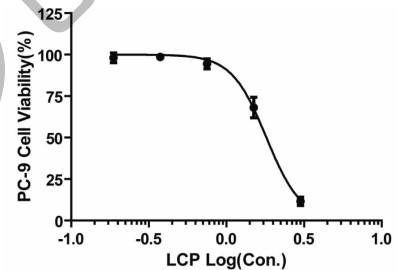


图 1 不同浓度 LCP 对 NSCLC PC-9 细胞活率的影响

Fig. 1 Effects of different concentrations of LCP on the viability of NSCLC PC-9 cells

2.3 LCP 体外诱导 PC-9 细胞凋亡作用

不同浓度 LCP (0.75、1.5 和 3.0 mg/mL) 处理 NSCLC PC-9 细胞 72 h 后, 诱导细胞发生显著凋亡, 并具有浓度依赖性 (表 2)。

2.4 LCP 对 NSCLC PC-9 细胞裸小鼠移植瘤生长的抑制作用

皮下移植 NSCLC PC-9 细胞的裸小鼠连续 35 d 灌胃给予 LCP 高剂量 (56.25 mg/kg), 对肿瘤生长具有显著抑制作用 ($P < 0.05$), 抑制率达 53.9%; 给予 LCP 中剂量 (28.13 mg/kg), 对肿瘤生长无显著抑制作用 ($P > 0.05$), 抑制率为 23.3%; 给予 LCP 低剂量 (14.06 mg/kg), 对肿瘤生长无显著抑制作用 ($P > 0.05$), 抑制率为 5.0% (图 2、图 3 和表 3)。

2.5 LCP 对 NSCLC PC-9 细胞裸小鼠移植瘤组织 Ki67 表达水平及细胞凋亡的影响

裸小鼠连续灌胃给予 LCP (14.06 ~ 56.25 mg/

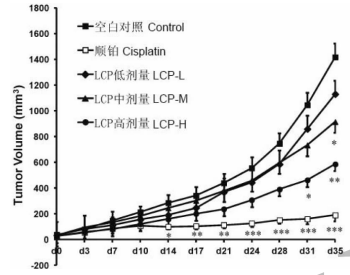


图 2 LCP 连续灌胃给药 5 周裸小鼠移植瘤生长曲线图
Fig. 2 Growth curve of transplanted tumor in nude mice for 5 weeks treated with LCP

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$
Note: Compared with control, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

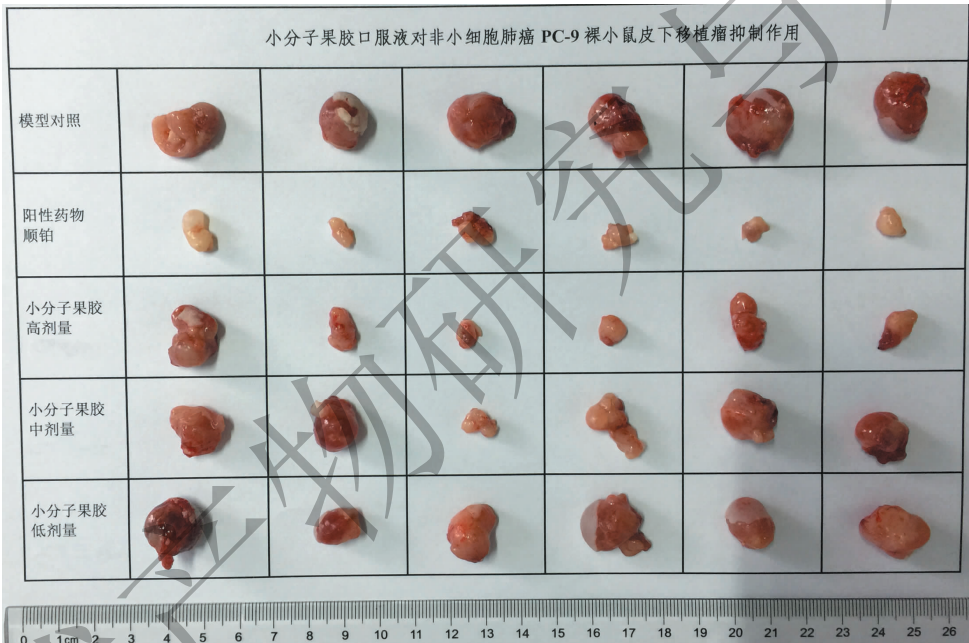


图 3 LCP 连续灌胃给药 5 周后裸小鼠皮下移植瘤

Fig. 3 Subcutaneously transplanted tumor in nude mice for 5 weeks treated with LCP

表 3 LCP 对 NSCLC PC-9 细胞裸小鼠移植瘤生长的抑制作用 ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Inhibitory effect of LCP on the growth of transplanted tumor in nude mice ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

| 组别 Group | 剂量 Dose (mg/kg) | 平均瘤重 Mean tumor weight (g) | 抑瘤率 Inhibition rate (%) |
|---------------|--------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 空白对照 Control | - | 1.23 ± 0.07 | - |
| 顺铂组 Cisplatin | 3.00 | 0.18 ± 0.04 *** | 85.2 |
| LCP 低剂量 LCP-L | 14.06 | 1.17 ± 0.19 | 5.0 |
| LCP 中剂量 LCP-M | 28.13 | 0.94 ± 0.17 | 23.3 |
| LCP 高剂量 LCP-H | 56.25 | 0.57 ± 0.20 * | 53.9 |

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。
Note: Compared with control, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

kg) 35 d 后,剖取肿瘤进行免疫组化检测,结果显示 LCP 处理组 Ki67 阳性细胞显著减少,而 TUNEL 检测结果 LCP 处理组阳性细胞显著增加,提示 LCP 处理组动物肿瘤组织细胞增殖能力减弱而细胞

凋亡程度增加(图 4)。

2.6 LCP 对 NSCLC PC-9 细胞裸小鼠体重及脾脏湿重指数的影响

在本试验剂量条件下,各给药组裸小鼠体重与

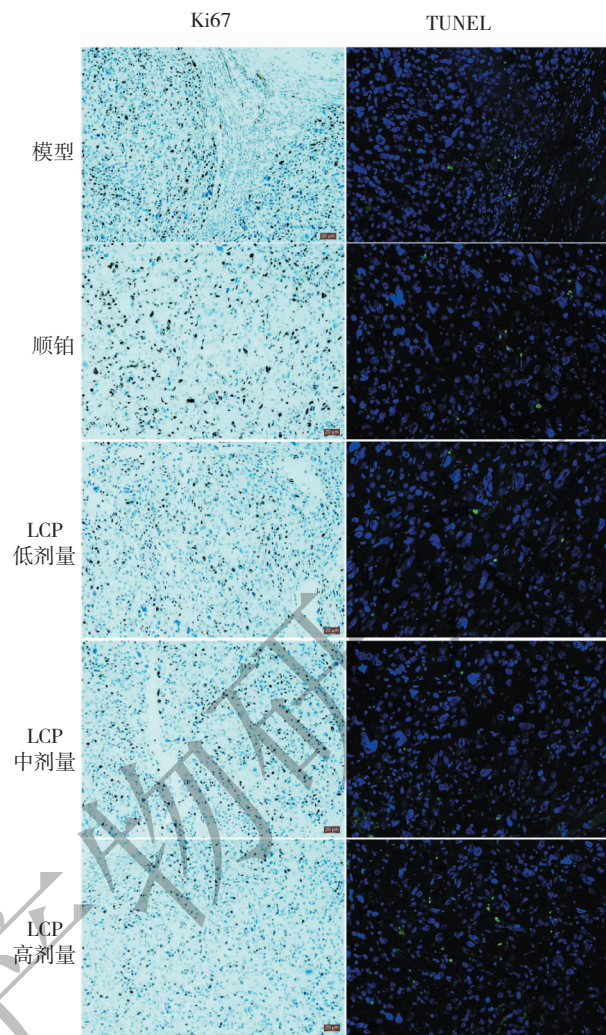


图 4 LCP 对 NSCLC PC-9 细胞裸小鼠移植瘤组织 Ki67 表达水平及细胞凋亡的影响

Fig. 4 Effects of LCP on expression level of Ki67 and apoptosis in NSCLC PC-9 nude mice Xenografts

模型对照组相比均无显著性差异($P > 0.05$)。试验结束,剖检所有试验小鼠,各脏器未发现任何肉眼可见的异常病变,所有给药组裸小鼠脾脏湿重指数与模型对照组相比无显著性差异($P > 0.05$),提示 LCP 灌胃给药 5 周对动物无明显毒副作用(表 4、表 5)。

3 讨论

肿瘤的发生是一个非常复杂的过程,是癌基因(oncogene)的激活与抑癌基因(tumor suppressor

gene)的抑制或失活共同作用的结果。同时,细胞周期调控异常也是肿瘤发生的重要原因之一。此外,肿瘤的发生、发展可能直接与细胞增殖与死亡之间的失衡有关。细胞凋亡又称细胞程序化死亡,是多细胞生物生命过程中的正常生理过程,对维持细胞增殖与死亡的平衡具有重要意义。在人类免疫系统淋巴细胞分化成熟、机体清除受损或衰老细胞、动物的机体发育等过程中,细胞凋亡都起着无可替代的作用。许多疾病的发生与细胞凋亡异常也密切相关。如神经变性疾病、获得性免疫缺陷综合征、缺

表4 LCP对荷瘤裸小鼠体重的影响($n = 6, \bar{x} \pm s$)Table 4 Effect of LCP on body weight of nude mice ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

| 组别 Group | 空白对照 Control | 顺铂组 Cisplatin | LCP低剂量 LCP-L | LCP中剂量 LCP-M | LCP高剂量 LCP-H |
|--------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 剂量 Dose (mg/kg) | 3 | 14.06 | 28.13 | 56.25 | |
| 体重 Body weight (g) | | | | | |
| d0 | 20.9 ± 0.2 | 20.3 ± 0.4 | 21.4 ± 0.3 | 20.9 ± 0.4 | 20.4 ± 0.2 |
| d3 | 22.8 ± 0.4 | 22.9 ± 0.2 | 23.8 ± 0.4 | 22.2 ± 0.3 | 23.1 ± 0.5 |
| d7 | 23.5 ± 0.5 | 23.7 ± 0.3 | 24.1 ± 0.3 | 22.9 ± 0.4 | 23.5 ± 0.5 |
| d10 | 23.8 ± 0.4 | 23.8 ± 0.4 | 24.3 ± 0.3 | 23.0 ± 0.4 | 23.1 ± 0.3 |
| d14 | 23.6 ± 0.5 | 22.5 ± 0.3 | 23.8 ± 0.3 | 22.8 ± 0.4 | 22.1 ± 0.5 |
| d17 | 23.7 ± 0.4 | 19.5 ± 0.4*** | 24.2 ± 0.4 | 23.2 ± 0.4 | 23.0 ± 0.5 |
| d21 | 25.3 ± 0.6 | 20.7 ± 0.7*** | 25.5 ± 0.4 | 23.9 ± 0.3 | 24.4 ± 0.5 |
| d24 | 24.1 ± 0.6 | 20.0 ± 0.6*** | 24.8 ± 0.4 | 23.5 ± 0.4 | 24.0 ± 0.5 |
| d28 | 25.2 ± 0.6 | 20.9 ± 0.6*** | 25.8 ± 0.4 | 24.3 ± 0.4 | 24.8 ± 0.5 |
| d31 | 25.6 ± 0.6 | 21.2 ± 0.7*** | 26.1 ± 0.5 | 24.8 ± 0.4 | 24.8 ± 0.5 |
| d35 | 26.2 ± 0.6 | 21.0 ± 0.5*** | 26.8 ± 0.4 | 25.5 ± 0.5 | 25.4 ± 0.5 |

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

Note: Compared with control, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

表5 LCP对荷瘤裸小鼠脾脏指数的影响($n = 6, \bar{x} \pm s$)Table 5 Effects of LCP on spleen index of nude mice ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

| 组别 Group | 剂量 Dose (mg/kg) | 脾脏指数 Spleen index |
|---------------|--------------------|----------------------|
| 空白对照 Control | — | 0.48 ± 0.09 |
| 顺铂组 Cisplatin | 3.00 | 0.51 ± 0.08 |
| LCP低剂量 LCP-L | 14.06 | 0.45 ± 0.06 |
| LCP中剂量 LCP-M | 28.13 | 0.46 ± 0.04 |
| LCP高剂量 LCP-H | 56.25 | 0.49 ± 0.03 |

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

Note: Compared with control, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

血性损伤、骨髓发育不全综合征、酒精中毒性肝病等都与细胞凋亡异常增多有关;而当细胞凋亡受到抑制时,易发生恶性肿瘤、自身免疫性疾病以及病毒感染性疾病等,其中尤以恶性肿瘤的发生更为常见,其后果更为严重。诱导肿瘤细胞凋亡,加速肿瘤细胞死亡已成为一种治疗癌症的新思路,为筛选更为安全有效的抗癌药物提供了新的方向。

本文首次证明橘络活性成分 LCP 可显著抑制 NSCLC PC-9 细胞体外增殖以及体内实体瘤生长,诱导肿瘤细胞凋亡,并且该抑制作用具有剂量依赖性。目前国内外已有多项临床前研究表明 LCP 在离体细胞水平或整体动物体内,单独或联合抗肿瘤药物使用对多种肿瘤具有抑制作用,包括乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃癌、结肠癌以及白血病等。美国韦

恩州立大学医学院 P. Nangia-Makker 等研究发现 LCP 通过影响 galectin-3 蛋白功能,抑制乳腺癌和结肠癌肿瘤生长、血管新生以及肿瘤细胞的远端转移^[7]。浙江癌症研究所凌志强等研究发现 LCP 能通过下调凋亡抑制蛋白 Bcl-XL 和周期相关蛋白 Cyclin B 表达促进肿瘤细胞凋亡,显著降低胃癌 AGS 和结肠癌 SW-480 细胞活率,并能通过降低 galectin-3 蛋白表达水平有效抑制肿瘤细胞转移,且和一线化疗药物 5-氟尿嘧啶联合用药发挥协同作用,可作为一种胃肠道肿瘤的新型临床治疗策略^[8]。美国癌症研究实验室 Daniel Sliva 等研究发现虽然低浓度 LCP 不能直接影响乳腺癌和前列腺癌细胞的黏附能力,但与植物来源的化合物联合用药时可显著降低乳腺癌和前列腺癌细胞的侵袭能力^[9]。

我国有着非常丰富的天然药物资源,在临床应用等方面更积累了丰富的经验。大量从天然药物中提取分离得到的成分具有很强的生理或药理活性,其中已有许多化合物被证明可诱导肿瘤细胞凋亡,具有明显的抗癌活性,如生物碱类、萜类、木脂素类等^[10]。橘络活性成分 LCP 的抗肿瘤作用及其深入机制还有待于进一步研究,为 LCP 更为广泛的临床应用提供理论依据。

参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62:10-29.
- 2 Ramalingam S, Belani CP. State-of-the-art chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 2004, 31: 68-74.
- 3 Tu LL (屠凌岚), Zheng XL (郑晓亮), Yan DM (颜冬梅), et al. Anti-tumor effects of *Chrysomya megacephala* (Fab.) extracts in S180 tumor-bearing mice [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中华中医药学刊), 2015, 33:182-185.
- 4 Zheng XL (郑晓亮), Tu LL (屠凌岚), Yan DM (颜冬梅), et al. Protective effects of *Chrysomya megacephala* (Fab.) extracts on hepatic carcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2014, 26: 494-498.
- 5 Tu LL (屠凌岚), Zheng XL (郑晓亮), Yan DM (颜冬梅), et al. Apoptosis induced by *Chrysomya megacephala* Fab extracts in human promyelocytic leukemia cells [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中华中医药学刊), 2014, 32: 2237-2239.
- 6 Zhang SR, Zheng XL, Huang HH, et al. Afatinib increases sensitivity to radiation in non-small cell lung cancer cells with acquired EGFR T790M mutation [J]. *Oncotarget*, 2015, 6:5832-5845.
- 7 Nangia-Makker P, Hogan V, Honjo Y, et al. Inhibition of human cancer cell growth and metastasis in nude mice by oral intake of modified citrus pectin [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94:1854-1862.
- 8 Wang S, Li P, Lu SM, et al. Chemoprevention of Low-Molecular-Weight Citrus Pectin (LCP) in Gastrointestinal Cancer Cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12:746-756.
- 9 Jiang J, Eliaz I, Sliva D. Synergistic and additive effects of modified citrus pectin with two polybotanical compounds, in the suppression of invasive behavior of human breast and prostate cancer cells [J]. *Integr Cancer Ther*, 2013, 12: 145-152.
- 10 Zheng XL (郑晓亮), Liu XL (刘雪莉), Qian BC (钱伯初). Progress in tumor cell apoptosis induced by plant extracts [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2004, 20:1201-1205.

《天然产物研究与开发》青年编委会

青年编委(以姓氏笔划为序)

Members

| | | | | | |
|------------------|---------------|--------------|----------------|-------------|---------------|
| 丁克 | 王红兵 | 戈惠明 | 尹文兵 | 尹胜 | 吕兆林 |
| DING Ke | WANG Hongbing | GE Huiming | YIN Wenbing | YIN Sheng | LV Zhaolin |
| 伍婉卿 | 刘相国 | 孙昊鹏 | 孙桂波 | 孙黔云 | 李芸霞 |
| WU Wanqing | LIU Xiangguo | SUN Haopeng | SUN Guibo | SUN Qianyun | LI Yunxia |
| 李良成 | 李国友 | 邱莉 | 汪海波 | 沐万孟 | 张炳火 |
| LI Liangcheng | LI Guoyou | QIU Li | WANG Haibo | MU Wanmeng | ZHANG Binghuo |
| 陈益华 | 林茂祥 | 林昌俊 | 欧阳杰 | 易华西 | 罗应刚 |
| CHEN Yihua | LIN Maoxiang | LIN Changjun | OU Yangjie | YI Huaxi | LUO Yinggang |
| 周文 | 胡友财 | 袁涛 | 夏永刚 | 高慧敏 | 唐金山 |
| ZHOU Wen | HU Youcai | YUAN Tao | XIA Yonggang | GAO Huimin | TANG Jinshan |
| 黄胜雄 | 韩淑燕 | 蓝蔚青 | 廖晨钟 | 潘卫东 | 薛永波 |
| HUANG Shengxiong | HAN Shuyan | LAN Weiqing | LIAO Chenzhong | PAN Weidong | XUE Yongbo |