

# 生物活性肽抗肿瘤机制研究进展

高 辉 欧阳晓晖 苏秀兰

**摘 要** 恶性肿瘤是全世界主要的慢性退行性疾病之一,其发生率的增高及发病年龄的年轻化对人们生活质量造成严重困扰。尽管当前临床用于治疗肿瘤的药物具有较好的治疗效果,但是,仍存在靶向性差、毒性不良反应、易产生耐药性等诸多问题。相对于传统治疗药物,生物活性肽(bioactive peptides,BP)作为一种新兴药物,由于其具有多种功能,包括对细菌、真菌、病毒和肿瘤的生物活性,而且具有高选择性、低毒性、高效性及广谱适用性。因此,成为药物研发的新热点。对于临床应用及基础研究具有广阔的研究与应用前景。本文结合国内外研究对 BP 抗肿瘤作用的相关机制进行总结并展望。

**关键词** 肿瘤 生物活性肽 机制  
**中图分类号** R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.002

根据世界卫生组织的报告,慢性病将成为未来 10 年人类死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。恶性肿瘤作为一种慢性病,2013 年我国新发恶性肿瘤病例约为 368.2 万例,死亡病例 222.9 万例<sup>[2]</sup>。其中肺癌、胃癌、肝癌、食管癌等为我国主要常见恶性肿瘤,占比约 66%。其中消化系统和呼吸系统恶性肿瘤作为肿瘤主要的死因,在全部肿瘤死亡病例中占比约 70%<sup>[2]</sup>。近年来研究表明,生物活性肽(BP)在抗肿瘤方面,尤其在提高患者生存质量方面具有独特性<sup>[3]</sup>。

BP 可由数个至数十个氨基酸组成,排列顺序呈多样性,生物活性及功能随排序组成的差异而各有不同。呈现为抗氧化、心血管保护、免疫调节等作用,同时也具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤等作用<sup>[4]</sup>。具有抗肿瘤作用的 BP 日益增多,其来源不同、结构不同,但在抗肿瘤机制方面均显示出较好的肿瘤细胞周期阻滞、诱导凋亡或通过信号转导通路的调控达到抑制肿瘤细胞增殖的作用(表 1)。

表 1 生物活性肽抗肿瘤机制

| BP      | 来源    | 肿瘤细胞                                | 抗肿瘤机制            | 参考文献 |
|---------|-------|-------------------------------------|------------------|------|
| Vglycin | 大豆衍生物 | CT-26、SW480 和 NCL-H716 结肠肿瘤细胞       | 抑制肿瘤细胞生长周期       | [5]  |
| ACBP    | 山羊肝脏  | 人胃肿瘤细胞系 BGC823                      | 抑制并诱导肿瘤细胞凋亡      | [6]  |
| CopA3   | 粪甲虫   | 人结肠肿瘤细胞 HCT116                      | 破坏细胞膜诱导细胞死亡      | [7]  |
| CSEI    | 牛脾脏   | 肝肿瘤细胞 HepG <sub>2</sub> 和 SMMC-7721 | 诱导肿瘤细胞凋亡         | [8]  |
| Lunasin | 大豆衍生物 | 黑色素瘤细胞和人类非小细胞肺肿瘤细胞                  | 抑制信号通路转导抑制肿瘤细胞增殖 | [9]  |

**一、BP 的来源**  
BP 种类繁多,现已有源于动物、植物、海洋生物的相关报道<sup>[10-12]</sup>。哺乳动物因其乳汁含有丰富的优质蛋白,经消化道酶解后以多肽形式吸收,所以成为 BP 最常见的来源之一。牛乳中具有多种活性蛋白,可以为人体提供丰富的营养,已得到公众的广泛认可

和关注。在幼儿成长阶段,乳源性蛋白发挥着重要作用。已有研究发现,牛乳所含有的酪蛋白和乳清蛋白两个蛋白组能够促进机体生长发育,因此成为备受人们关注的食源性蛋白<sup>[13]</sup>。此外,有些动物的脏器也是 BP 的重要来源之一。苏秀兰团队近 30 年的研究证实,动物脏器具有较高含量的 BP,且已证实具有显著的抗肿瘤提高免疫作用。新近研究发现,BP 还具有联合化疗药物减毒增敏的作用<sup>[10,14,15]</sup>。通过成熟的提取制备技术处理通常会被废弃的动物脏器,不仅能获得益于人体健康的 BP,还能减少传统处理方法对环境的污染。所以,动物源性 BP 是一类极具研发前景的 BP。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660468)  
作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医科大学(高辉);010055 呼和浩特,内蒙古自治区卫生健康委员会(欧阳晓晖);010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院临床医学研究中心(苏秀兰)  
通讯作者:欧阳晓晖,教授,硕士生导师,电子信箱:1050743678@qq.com;苏秀兰,教授,博士生导师,电子信箱:xlsu@hotmail.com

BP 在植物的根、种子、花、茎和叶中无处不在,从植物进化的角度来讲,这表明其在植物的生长过程中具有不可或缺的作用。在我国这样一个农业大国中,大豆、小麦、玉米等植物被广泛种植。传统加工方法使得一些副产物被大批量浪费,其中就包括富含 BP 的副产物。为了减少资源浪费,越来越多的研究着力于农作物副产物的利用价值,所以,具有降压作用的大豆肽、具有免疫调节作用的大米肽、具有抗肿瘤作用的菜籽肽以及其他植物活性肽逐一涌现<sup>[16]</sup>。与其他植物比较,豆科植物蛋白质均含量可高达 40%,是国内外最常研究的 BP 来源<sup>[11]</sup>。此外,另有研究显示,由独特的氨基酸序列组成的高品质的谷类蛋白质是 BP 的重要来源,且这类蛋白大都以酶解方式消化后释放 BP,释放出的 BP 可以发挥不同的功能<sup>[17]</sup>。现代营养学研究表明,小分子多肽比氨基酸易吸收<sup>[18]</sup>。现代生物代谢学研究发现,人类摄取的蛋白质经过消化道多种酶水解后,不像之前认为的只以氨基酸的形式吸收,而是更多的以低肽形式直接吸收,而且二肽和三肽的吸收效率比相同组成的氨基酸更快<sup>[12]</sup>。

地球表面 70% 被海洋覆盖,海洋中生物多样性远远超过陆地。由于海洋环境构成特殊使得海洋生物自成一统,其中大约 75% 的生物为人类提供了丰富的天然产物来源,具有潜在的研究应用价值。最近有不少关于海洋动物来源的肽类报道,包括来源于海绵、海鞘、被囊和软体动物的次级代谢产物。这些肽的共有结构特征是包含不同序列的特殊氨基酸残基,所以,笔者推测,这可能是它们发挥生物活性的活性部位<sup>[19]</sup>。此外,由于海洋生物的特殊性,许多 BP 只能在单一来源中找到。例如,海绵环缩肽只能在多孔动物门海绵中找到,而海洋被囊动物膜海鞘是膜海鞘素的唯一来源<sup>[19]</sup>。与其他来源的肽比较,海洋肽种类的多样化导致在海洋生物中发现了更多的环状肽或缩酚酸肽。已有研究显示,海洋肽对人类的几种肿瘤细胞系(HeLa、AGS 和 DLD-1)具有抗氧化活性和细胞毒性作用<sup>[20]</sup>。所以,海洋肽为生物医学研究及新药设计提供了丰富的资源与研究思路。

## 二、BP 的抗肿瘤机制

近 30 年来,抗肿瘤药物的研发主要攻克以下两个方面的难题。一方面是降低抗肿瘤药物的毒性不良反应,另一方面是增强药物对肿瘤细胞的靶向性,以达到最大程度杀死肿瘤细胞而不损伤正常细胞。BP 来源的广泛性以及结构的特殊性决定了其在抗肿瘤

瘤方面具有广阔的应用前景。目前抗肿瘤药物的作用机制主要包含干扰核酸生成和合成、破坏 DNA 的结构和功能、嵌入 DNA 内干扰 DNA 转录、影响蛋白质合成及体内激素平衡等<sup>[21]</sup>。目前研究发现,BP 主要通过诱导细胞凋亡、破坏细胞膜结构、抑制肿瘤细胞增殖等发挥抗肿瘤作用<sup>[22]</sup>。

1. BP 诱导细胞凋亡:细胞凋亡与 caspase 的活化或凋亡蛋白的表达相关。其中 caspase-2、caspase-8、caspase-9 和 caspase-10 作为凋亡启动因子,caspase-3、caspase-6 和 caspase-7 作为凋亡执行因子都参与到细胞凋亡的过程中<sup>[23]</sup>。而 Bcl-2 则是细胞凋亡蛋白中最重要调控蛋白,Bcl-2 家族可分为抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w 等和促凋亡蛋白 Bax、Bak、Bid、Bim 和 Bad 等两类<sup>[24]</sup>。BP 在诱导细胞凋亡过程中多数是通过激活 caspase 途径或改变 Bcl-2 家族蛋白表达途径达到抗肿瘤目的。

玉米肽是一种从植物中提取出来的 BP。Margarita Ortiz-Martinez 等研究表明,从 Asgrow-773 和 CML-502 两种不同基因型的玉米中提取出来的玉米肽,通过影响抗凋亡因子 Livin、存活蛋白、cIAP、XIAP 和 HIF-1 $\alpha$  的表达来诱导 HepG<sub>2</sub> 人肝癌细胞凋亡。此外,小牛脾提取注射液(CSEI)是从牛脾脏中提取出的一种 BP,通常作为免疫调节剂用于治疗再生性障碍性贫血、放射线引起的白细胞减少症等。Jia 等还发现,CSEI 可以降低 HepG<sub>2</sub> 和 SMMC-7721 肝癌细胞活力、增加凋亡率、诱导 caspases 级联反应,而对人上皮细胞 HEK 293T 无显著影响。体内研究表明,与空白组比较,CSEI 处理组小鼠肿瘤体积减少 29.6%,且 CSEI 通过 ROS/MAPKs 依赖的线粒体途径精确诱导人肝细胞肿瘤细胞凋亡<sup>[8]</sup>。Vglycin 作为一种从豌豆种子中分离出来的 BP,不仅可以诱导人结肠腺瘤细胞分化,还能显著性降低 CT-26、SW480 和 NCL-H716 结肠肿瘤细胞的生长、存活和集落形成,同时下调增殖细胞核抗原的表达;体外研究也证实,Vglycin 处理的 3 种结肠肿瘤细胞中 CDK2 和 Cyclin D1 的表达均下调,凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 和 Mcl-1 的表达水平发生改变,caspase-3 活性增加<sup>[5]</sup>。这些研究表明,BP 主要通过激活 caspase 途径及改变凋亡调节蛋白或因子表达诱导细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用。

2. BP 破坏细胞膜:正常哺乳动物细胞膜为不对称分布的磷脂双分子层,其中磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇主要分布在细胞膜近胞质的

内层,而磷脂酰胆碱的大部分和糖脂都分布在膜的外层,所以细胞膜表面的净电荷呈中性。PS 的双层运动由多种酶介导,包括氨基磷脂移位酶和限制酶,它们分别负责双层不对称膜的维持和崩解<sup>[22]</sup>。与真核细胞相比,肿瘤细胞膜外层带负电荷的 PS 和 O-糖基化黏蛋白过渡表达,导致肿瘤细胞膜所带电荷呈负性。诱导坏死的肽是一类细胞膜裂解肽,作为一类新型的抗癌剂成为 21 世纪肿瘤学研究的热点<sup>[25]</sup>。坏死肽对肿瘤细胞的选择性比传统化疗药物高,而且能通过膜裂解杀死具有耐药性的癌细胞。天然抗菌肽(AMP)是诱导坏死肽大家族中的一类,多为 5~40 个氨基酸残基组成,其多为带正电荷的残基[通常是赖氨酸(Lys)和精氨酸(Arg)]<sup>[26]</sup>。当 AMP 与肿瘤细胞膜外层相结合,肿瘤细胞表面阴离子电荷与 AMP 阳离子电荷相互吸引,进而 AMP 插入到肿瘤细胞膜双层的脂质中,最终破坏膜结构的完整性,导致肿瘤细胞死亡<sup>[27]</sup>。此外,有研究从澳大利亚青蛙和蟾蜍皮肤腺中鉴定出一组坏死肽,这些肽对多种人类恶性肿瘤,包括白血病、黑素瘤和肺癌、结肠癌、中枢神经系统(CNS)、卵巢癌、肾癌、前列腺癌和乳腺癌,具有抗癌特性,成为治疗癌症更具吸引力的候选药物<sup>[28]</sup>。

3. BP 抑制增殖:针对某些肿瘤,BP 可以通过抑制信号转导或抑制细胞周期达到抑制肿瘤细胞增殖的作用。Lunasin 是一种来源于大豆种子和大豆衍生食品中的储存蛋白质组分。既往研究表明,Lunasin 既具有抑制致癌物或致癌基因细胞转化的化学预防活性,又具有抗多种人类恶性肿瘤的化学治疗活性<sup>[9]</sup>。Elizabeth 等研究发现,Lunasin 可以通过改变 G<sub>1</sub> 期蛋白依赖性激酶复合物成分的表达、增加 p27Kip1 水平、降低磷酸化 Akt 水平,最终抑制了视网膜细胞瘤蛋白(RB)连续磷酸化,从而抑制 NSCLC H661 细胞 G<sub>1</sub>/S 期的细胞周期进程而不诱导细胞凋亡。国外研究也表明,来源于南美肉豆蔻蜘蛛血细胞的蜘蛛肽 gomesin 通过将袋獾面部肿瘤 DFTD 细胞细胞阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,同时上调 p53 和 Bcl-2 的表达发挥抗肿瘤效应<sup>[29]</sup>。BP 大多数是通过影响细胞周期进程发挥抑制增殖的作用,且一方面其可单独通过抑制增殖发挥抗肿瘤效应,另一方面可协同促凋亡作用诱导肿瘤细胞死亡。

### 三、展望

在探索肿瘤更好治疗方法的同时,BP 作为一类具有巨大潜力的抗肿瘤药物已经备受人们青睐。任何靶向治疗药物的有效性在很大程度上取决于是否

可以将适当的药物以足够的量及时地输送到所需的位置。当前抗肿瘤药物存在许多技术障碍(诸如体内效率低、耐药性频发和毒性不良反应严重),但是肽由于其吸收利用效率高、来源丰富、易获取、对肿瘤细胞特异性高、具有低免疫原性并且相对容易修饰和设计。几种天然肽及其修饰衍生物已进入临床试验阶段。为了提高 BP 的抗肿瘤效率,当前开发了多种新方法,如将氨基酸的 D 异构体掺入天然分子的新技术、研发拟肽和应用肽工程。也有将 BP 作为药物递送载体以进一步增强其抗肿瘤的潜力,如把 BP 作为一种包衣,将某些具有特殊作用的靶向病毒通过 BP 携带至肿瘤细胞内,通过病毒精准杀死肿瘤细胞。

此外,研究人员正在开发利用多功能肽或将不同 BP 混合在一起(例如诱导坏死、细胞凋亡或免疫刺激)联合治疗的方法,以成为代替传统疗法的新治疗方法,且有望发展成为解决耐药问题的创新方法。目前,该领域所面临的挑战是具有优化性能抗肿瘤肽的设计,所以,有必要了解肿瘤生物学和肿瘤微环境的最新进展,并掌握所涉及相关化学、生物学、高通量仪器和制剂科学的多学科方法,以利用多学科相结合的方法开发出更有效的新型肿瘤靶向肽。有研究设想,肿瘤的成长需要不断汲取机体养分,BP 具有良好的吸收性,它的吸收效率远高于蛋白质。是否存在某些 BP 在正常细胞中可以被吸收,而在肿瘤细胞中被摄入细胞膜内,不能被完全吸收而沉积在肿瘤细胞中,随着 BP 持续处理,肿瘤细胞中大量未吸收的 BP 沉积下来,占据肿瘤细胞内空间导致其无法摄取机体的营养物质限制其增殖分化,最终导致肿瘤细胞营养不足而死亡,这为抗肿瘤 BP 的开发与筛选提供了研究思路。

### 参考文献

- 1 张勇,白雅敏,邵月琴,等. 新千年发展目标框架下的全球慢性病防控政策的回顾与建议[J]. 中国慢性预防与控制, 2016, 24(8):629-632
- 2 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 25(1):1-8
- 3 Su X, Dong C, Zhang J, et al. Combination therapy of anti-cancer bioactive peptide with Cisplatin decreases chemotherapy dosing and toxicity to improve the quality of life in xenograft nude mice bearing human gastric cancer[J]. Cell Biosci, 2014, 4(1):7-22
- 4 陈彩霞,苏秀兰,韩瑞兰. BP 调节免疫功能的研究现状[J]. 现代预防医学,2016,43(15):2798-2801
- 5 Gao C, Sun R, Xie YR, et al. The soy-derived peptide Vglycin inhibits the growth of colon cancer cells in vitro and in vivo[J]. Exp Biol Med, 2017, 242(10):1034-1039

- 6 Su LY, Shi YX, Yan MR, *et al.* Anticancer bioactive peptides suppress human colorectal tumor cell growth and induce apoptosis via modulating the PARP – p53 – Mcl – 1 signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sinica*, 2015, 36(12):1514 – 1519
- 7 Lee JH, Kim IW, Kim SH, *et al.* Anticancer activity of CopA3 dimer peptide in human gastric cancer cells[J]. *BMB Rep*, 2015, 48(6):324 – 329
- 8 Jia D, Lu W, Zhang X, *et al.* Calf Spleen Extractive Injection (CSEI), a small peptides enriched extraction, induces human hepatocellular carcinoma cell apoptosis via ROS/MAPKs dependent mitochondrial pathway[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 132(2):122 – 130
- 9 Devapatla B, Shidal C, Yaddanapudi K, *et al.* Validation of syngeneic mouse models of melanoma and non – small cell lung cancer for investigating the anticancer effects of the soy – derived peptide Lunasin [J]. *F1000research*, 2016, 5(1):2432 – 2443
- 10 Lan YU, Wei AN, Xiulan SU, *et al.* Anticancer bioactive peptide – 3 inhibits human gastric cancer growth by suppressing gastric cancer stem cells[J]. *Cell Biosci*, 2014, 115(4):697 – 711
- 11 Celay J, Lozano T, Concepcion AR, *et al.* Targeting the anion exchanger 2 with specific peptides as a new therapeutic approach in B lymphoid neoplasms[J]. *Haematologica*, 2017, 14(22):1 – 33
- 12 梁陈冲, 陈宝江. 小肽的营养作用及其吸收转运研究进展[J]. *饲料与畜牧*, 2012, 7(5):14 – 17
- 13 包晓宇, 陈美霞, 王加启, 等. 牛乳中活性蛋白生物学功能研究进展[J]. *食品科学*, 2017, 38(19):315 – 324
- 14 Xing Z, Lan Y, Xian L, *et al.* Anticancer bioactive peptide – 3 inhibits human gastric cancer growth by targeting miR – 338 – 5p[J]. *Cell Biosci*, 2016, 6(1):53 – 64
- 15 Li X, Wu H, Ouyang X, *et al.* New bioactive peptide reduces the toxicity of chemotherapy drugs and increases drug sensitivity[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1):129 – 140
- 16 Salas CE, Badillo – Corona JA, Ramírez – Sotelo G, *et al.* Biologically active and antimicrobial peptides from plants[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 15(1):1 – 11
- 17 Zambrowicz A, Timmer M, Polanowski A, *et al.* Manufacturing of peptides exhibiting biological activity[J]. *Amino Acids*, 2013, 44(2):315 – 320
- 18 兰欣怡, 张彬. 大豆多肽的研究进展[J]. *饲料博览*, 2008, 12(10):19 – 22
- 19 Zheng LH, Wang YJ, Sheng J, *et al.* Antitumor peptides from marine organisms[J]. *Marine Drugs*, 2011, 9(10):1840 – 1859
- 20 Suarez – Jimenez GM, Burgos – Hernandez A, Ezquerra – Brauer JM. Bioactive peptides and decapeptides with anticancer potential: Sources from marine animals[J]. *Marine Drugs*, 2012, 10(5):963 – 986
- 21 程春旭, 高颜茹. 抗肿瘤药物作用机制的研究进展[J]. *吉林医学*, 2009, 30(23):3080 – 3083
- 22 Sinthuvanich C, Veiga AS, Gupta K, *et al.* Anticancer  $\beta$  – hairpin peptides: membrane – induced folding triggers activity[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(14):6210 – 6217
- 23 Moya A, Sakamaki K, Mason BM, *et al.* Functional conservation of the apoptotic machinery from coral to man: the diverse and complex Bcl – 2 and caspase repertoires of *Acropora millepora*[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1):62 – 81
- 24 李芮, 薛东华, 商雪纯, 等. 解毒胶囊对乳腺增生大鼠 PCNA 和 Bcl – 2 表达影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 3(5):23 – 26
- 25 Bhutia SK, Maiti TK. Targeting tumors with peptides from natural sources[J]. *Trends Biotechnol*, 2008, 26(4):210 – 217
- 26 Roudi R, Syn NL, Roudbary M. Antimicrobial peptides as biologic and immunotherapeutic agents against cancer: a comprehensive overview[J]. *Front Immunol*, 2017, 8(8):1320 – 1329
- 27 Lee JH, Kim IW, Kim SH, *et al.* Anticancer activity of CopA3 dimer peptide in human gastric cancer cells[J]. *BMB Rep*, 2015, 48(6):324 – 329
- 28 Apponyi MA, Pukala TL, Brinkworth CS, *et al.* Host – defence peptides of Australian anurans: structure, mechanism of action and evolutionary significance[J]. *Peptides*, 2004, 25(6):1035 – 1054
- 29 Fernandezrojo MA, Deplazes E, Pineda SS, *et al.* Gomesin peptides prevent proliferation and lead to the cell death of devil facial tumour disease cells[J]. *Cell Death Discovery*, 2018, 4(1):19 – 29

(收稿日期:2018 – 06 – 12)

(修回日期:2018 – 06 – 29)

(上接第4页)

- 20 Hasan AA, Makhoulf HA. B – lines: Transthoracic chest ultrasound signs useful in assessment of interstitial lung diseases[J]. *Ann Thorac Med*, 2014, 9(2):99 – 103
- 21 Marwin G, Fausto S, Marina C, *et al.* Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders – preliminary results[J]. *Arthr Res Ther*, 2011, 13(4):R134
- 22 李晨, 徐军, 于学忠. 肺部超声评估血管外肺水研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2013, 11:559 – 562
- 23 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23):2526
- 24 Picano E, Frassi F, Agricola E, *et al.* Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006, 19(3):356 – 363
- 25 Moser KM. Venous thromboembolism[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 141(1):235 – 249
- 26 朱然, 马晓春. 超声诊断重症患者肺栓塞临床价值[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(8):694 – 697

(收稿日期:2018 – 12 – 21)

(修回日期:2018 – 12 – 29)