

· 最新医学综述 ·

丝胶蛋白在肿瘤治疗领域的应用研究进展

吴凤婷, 钟冰冰, 蒋岸风, 钟结清, 冯敏珍, 高玉秋*

(广西中医药大学公共卫生与管理学院, 广西 南宁 530000)

摘要: 丝胶蛋白是一种由家蚕分泌的天然水溶性蛋白, 含有 18 种氨基酸, 具有抗氧化、降血糖、抗癌等多种生物活性。近年来的研究发现, 丝胶蛋白在抗结肠癌、抗皮肤肿瘤、抗胃癌等方面具有较好的效果。此外, 丝胶蛋白及其重要氨基酸成分可用于合成纳米载体, 负载阿糖胞苷、姜黄素、SiRNA、阿霉素等抗肿瘤药物, 具有辅助抗肿瘤作用。本文对丝胶蛋白在肿瘤治疗领域的应用研究进行综述, 为丝胶蛋白的深度开发利用提供理论依据。

关键词: 丝胶蛋白; 纳米载体; 肿瘤治疗

中图分类号: R73

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.030.005

本文引用格式: 吴凤婷, 钟冰冰, 蒋岸风, 等. 丝胶蛋白在肿瘤治疗领域的应用研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(030): 20-23.

Research Progress in the Application of Sericin in Tumor Therapy

WU Feng-ting, ZHONG Bing-bing, JIANG An-feng, ZHONG Jie-qing, FENG Min-zhen, GAO Yu-qiu*

(School of public health and management, Guangxi University of traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530000)

ABSTRACT: Sericin is a mixture of natural water-soluble proteins excreted by silkworm, containing 18 kinds of amino acids, with a variety of biological activities including antioxidant, hypoglycemia and anti-cancer activity. Recent research found that sericin was effective in anti-colon cancer, anti-skin tumor and anti-gastric cancer. In addition, sericin and its amino acid components can be used in the synthesis of nano carriers loaded with anti-tumor components, such as ascytarabine, curcumin, siRNA and doxorubicin, playing an auxiliary anti-tumor effect. This paper summarizes the research on the application of sericin in the field of tumor therapy, so as to provide useful information for the utilization of sericin.

KEY WORDS: sericin; nanocarrier; cancer treatment

0 引言

丝胶蛋白是一种由家蚕 (*Bombyx mori* L.) 分泌的、包被在蚕丝表面的天然水溶性蛋白, 是蚕丝中的重要成分, 约占蚕丝总质量的 20%–30%^[1]。研究表明, 丝胶含有丝氨酸、天门冬氨酸、丙氨酸、谷氨酸、甘氨酸、苏氨酸、赖氨酸等十八种氨基酸 (包括人体必需的八种氨基酸), 其中丝氨酸、天门冬氨酸和甘氨酸含量较高, 其含量分别达到了 33.43%, 16.70% 和 13.49%^[2-4]。

丝胶蛋白来源丰富, 可以从天然茧蚕、家蚕幼虫中部丝腺、缫丝后的副产物及绢纺厂的精练液废水中提取获得^[2,5]。缫丝厂制丝生产过程中溶解下

来的丝胶蛋白随生产废水的排放而流失, 并成为缫丝生产废水中的主要污染物^[6-7]。缫丝废水含有大量氮、磷等营养物质, 直接排放易造成水体富营养化, 引起严重的环境污染。

Qin 等^[8]对丝胶水提物的毒理学安全性进行了评价, 提示丝胶水提物安全性较高, 无致畸、致突变性和急慢性毒作用。近几年来, 随着对丝胶蛋白研究的逐渐深入, 其生物活性也越来越被人们所重视。研究表明, 丝胶具有保湿^[9]、抗菌^[10]、抗氧化^[11]、抑制酪氨酸酶活性^[12]、抗炎^[13]、抗癌^[14]、抗凝血^[15]、降血糖和降血脂^[16]、抗菌^[17]、促进肠胃道消化^[17]等生物活性。同时, 丝胶蛋白也因其具有防晒、保

基金项目: 广西中医药大学广西一流学科建设开放课题 (2019XK081); 广西中医药大学国家级大学生创新创业训练项目 (202010600024)。

作者简介: 吴凤婷 (1999–), 女, 广西中医药大学学生, 研究方向为民族医药抗肿瘤治疗的研究。

通信作者*: 高玉秋, 女, 医学博士学位, 副主任医师, 从事保健食品的开发和利用的研究工作。

湿、美白淡斑、护肤的功能,在化妆品领域有广泛的应用前景^[18];在组织工程与再生医学领域^[19]中,丝胶蛋白可作为创伤敷料、药物递送载体、组织粘合剂、神经组织损伤修复材料、心肌损伤修复材料、骨组织修复材料。这表明丝胶在生物医学领域具有较广泛的应用价值。

2 丝胶抗肿瘤作用

据 2018 年我国癌症报告指出:全国癌症每年的新增病例数大约 380 万,每年约有 230 万人死于癌症,相当于平均每天超过 1 万人被确诊为癌症。也就是说,平均每分钟就有 7 个人被确诊为癌症,将近 5 个人死于癌症^[20]。显然,癌症是威胁居民健康的主要杀手,肿瘤治疗迫在眉睫,而数据论文表明肿瘤与丝胶存在一定的关系。

2.1 丝胶抗结肠癌的作用

Sasaki 等^[14]使用不同剂量的丝胶蛋白(经口灌胃)对皮下注射 1,2-二甲基胍(一种强力致肠癌剂,DMH)的小鼠进行干预,发现补充 3% 的丝胶蛋白可显著降低结肠的畸变隐窝灶数量和结肠的异常隐窝数量;进一步的研究发现,3% 的丝胶蛋白(饲喂)可显著降低 1,2-二甲基胍(DMH)诱导结肠肿瘤小鼠模型的结肠腺瘤和腺癌发生率,提示丝胶蛋白对结肠癌的发生有一定预防作用。

Zhaorigetu 等^[21]分别使用不同剂量的酪蛋白饲料、添加 3% 丝胶蛋白的饲料对 DMH(20mg / kg)的大鼠进行饲养干预,发现丝胶蛋白比单纯的酪蛋白对结肠黏膜匀浆脂质过氧化有更高的抑制性,进一步研究发现,结肠内容物中未消化的丝胶蛋白抑制了 DMH 处理大鼠的结肠氧化应激和结肠的畸变隐窝灶(ACF)。

Kaewkorn 等^[22]选用两种不同大小的丝胶——大丝胶蛋白(WM 191~339kDa)和小丝胶蛋白(WM 61~132kDa)分别培养人结直肠癌细胞(SW480)和正常黏膜细胞(FHC)。发现丝胶蛋白对 SW480 细胞的增殖具有明显地抑制作用,小丝胶蛋白抑制作用大于大丝胶。进一步研究发现,丝胶蛋白可能通过激活 caspase-3 和下调 Bcl-2 的表达,诱导细胞凋亡,从而降低 SW480 细胞活力。

2.2 丝胶抗皮肤肿瘤的作用

Zhaorigetu 等^[23]使用不同剂量的丝胶对二羟甲基丁酸(一种皮肤肿瘤诱导剂,DMBA)局部应用于皮肤的雌性 ICR 小鼠进行干预,在每次对苯二

甲酸(TPA)促进治疗前 30 分钟,局部应用于皮肤,发现丝胶的保护作用明显降低了肿瘤的发生率和肿瘤的多重性。进一步研究发现,5mg/kg 剂量的丝胶蛋白可减少皮肤肿瘤表皮过度增殖。

2.3 丝胶抗胃癌的作用

郭伟洪等^[24]分别使用相同剂量(700 μ g/mL)的丝胶蛋白和生理盐水对种植胃癌 MKN45 细胞的裸鼠进行干预(腹腔注射),发现丝胶蛋白在裸鼠体内有抗肿瘤效应和良好生物安全性。进一步的研究发现,不同浓度的丝胶蛋白与 MKN45 胃癌细胞共孵育 48h 后, MKN45 胃癌细胞的存活率明显下降,丝胶蛋白在一定程度上可以通过阻滞胃癌细胞周期抑制胃癌细胞的增殖,且具有剂量-反应关系。此外,该研究还证实了丝胶蛋白抑制胃癌细胞增殖的作用机制与自噬有关,但丝胶蛋白对胃癌细胞自噬的调节机制未明。

2.4 丝胶抗人类体外培养癌细胞的作用

Kumar 等^[25]使用 4 mg/mL 的丝胶蛋白对人类癌细胞(A431),人舌癌(SAS)和乳腺癌(MCF-7)细胞作用,发现丝胶蛋白对 MCF-7 细胞具有一定的细胞毒性,细胞活力降低 50% 以上,丝胶蛋白升高了细胞内 ROS 水平,导致亚周期 G1 期细胞周期停滞并导致细胞凋亡。进一步研究发现,丝胶蛋白处理的 A431 和 SAS 细胞显示出 p53 的上调以及 Bax 和 Bcl-2 基因表达的失调,而 MCF-7 细胞显示 Bax 上调和 Bcl-2 基因表达下调,从而推测出丝胶蛋白的氧化作用抑制了癌症细胞的生长。

3 丝胶作为抗肿瘤药物的载体的作用

丝胶蛋白作为从天然蚕丝中提取的一种高分子材料,具有价格低廉、生物相容性良好和安全的优势,目前研究发现,丝胶蛋白作为药物释放载体,运输肿瘤药物进入机体,以辅助抗肿瘤。

3.1 负载阿糖胞苷

Zhang 等^[26]将 2.0 mg/mL N-月桂酰氨基酸钠(丝胶蛋白表面活性剂,SSS)和阳离子药物阿糖胞苷(CH)按照一定的比例合成阳离子聚集物或囊泡(SSS/CH)。发现当 CH 的质量分数小于或等于 0.3 时,聚集体溶液能够形成稳定的囊泡结构,控制 CH 的质量分数为 0.2 时,SSS/CH 聚集物累计释放液体速度在 18 小时达到最大值,约为纯阿糖胞苷的 9 倍。与对照组相比,SSS/CH 聚集物具有显著的持续释放作用,而且,SSS/CH 形成的囊泡与纯阿糖

胞苷组相比具有更好的抗肿瘤作用。该结果表明,丝胶具有运载阿糖胞苷辅助抗肿瘤的应用潜能。

3.2 负载姜黄素

Jahanshahi 等^[27]结合丝胶、聚乙烯亚胺、氟化石墨烯的优势,合成一种纳米载体(FPS),实验发现,FPS中含有两种不同的pH敏感酰胺键,在血液(pH=7.4)中带有负电荷,可延长血液循环时间,酰胺键一旦达到中度酸性条件(pH \approx 6.5,对应于肿瘤细胞外基质)即发生水解,随后一旦达到较低酸性条件(pH \approx 5.5,对应于内体/溶酶体微环境),FPS电荷可为切换到正电压(\approx 28 mV),有助于核释放。FPS负载姜黄素(天然抗肿瘤药物, Cur),合成抗癌药物载体(FPS-Cur),其可选择性增强姜黄素在 HeLa、SkBr3 和 PC-3 癌细胞中的细胞内在化和细胞核靶向递送,且 FPS-Cur 在 HeLa、SkBr3 和 PC-3 细胞中表现出较高的姜黄素负载能力,延缓姜黄素的释放并促进细胞凋亡。

3.3 负载 siRNA

Yalcin 等^[28]将白蛋白和丝胶按 2:1 的比例脱溶合成纳米颗粒,应用聚-L-赖氨酸(PLL)和透明质酸(HA)修饰,合成载体 HA/PLL-siRNA/Alb-Ser(2:1)NPs。该载体负载 siRNA,发现 siRNA 捕获效率在 36.8 至 61.3% 之间,而 siRNA 介导的基因沉默可显著抑制细胞生长并诱导细胞凋亡。因此,新型白蛋白-丝胶蛋白纳米粒可作为喉癌治疗的 siRNA 递送载体。丝胶具有辅助 siRNA 抗喉癌治疗的应用潜能。

3.4 负载 IR780

Deng 等^[29]研究发现,用疏水性胆固醇修饰亲水性丝胶,在水环境中组装成两亲性大分子缀合物(Ser-Chol),Ser-Chol与肿瘤靶向药物叶酸(FA)偶联,合成胶束(FA-Ser-Chol/IR780)。FA-Ser-Chol/IR780胶束可通过FA受体被FA阳性胃癌细胞(BGC-823)有效吸收,而摄取的胶束在808nm激光照射下对BGC-823细胞显示出显著的光动力疗法(PDT)和光热疗法(PTT)细胞毒性。FA-Ser-Chol/IR78胶束可能作为一种有前途的光敏剂用于癌症治疗,丝胶的亲水性发挥着非常重要的作用。

3.5 负载阿霉素

Guo 等^[30]将亲水丝胶多肽(Sericin)与聚(γ -苄基-L-谷氨酸)(PBLG)开环聚合(ROP)制成两亲性聚合物(Sericin-PBLG胶束),Sericin-PBLG负载阿霉素(DOX)制成Sericin-PBLG-DOX。发

现 Sericin-PBLG 胶束具有高载药能力、高稳定性及良好的细胞膜穿透性,有助于延长循环时间,负载 DOX,提高了细胞对 DOX 的吸收。Sericin-PBLG-DOX 进入细胞内,被转移至细胞核周溶酶体中,在溶酶体中 DOX 的释放速度加快。Sericin-PBLG-DOX 与相同剂量的 DOX 相比,具有逆转癌症耐药性,可以在体内外产生更有效的抗肿瘤作用。

4 总结与展望

人口老龄化、空气污染、生活环境、饮食习惯、经济压力等因素为肿瘤患病常见因素,近年来恶性肿瘤的患病率逐渐上升,肿瘤的治疗一直是医学研究的重要领域,因此不断探寻对肿瘤产生有效作用的药物至关重要。作为一种天然高分子蛋白,丝胶具有独特的抗肿瘤的生物学性能以及良好的生物相容性,已被证实对皮肤肿瘤、结肠肿瘤、胃癌等肿瘤细胞的生长有一定抑制作用,同时,它还可作为载体与抗肿瘤药物结合进入机体以发挥治疗肿瘤的作用。但目前对于丝胶蛋白的抗肿瘤研究尚在起步阶段,今后,需深入加强临床实验研究,加强丝胶抗癌机理方面的研究,同时也能促进丝胶的回收及合理利用,减少其对环境造成的污染。

参考文献

- [1] 肖肖,陈昌盛,刘伟强,等.丝胶蛋白的结构、性能及生物医学应用[J].化学进展,2017,29(05):513-523.
- [2] 万慧琪,刘晓娟,许光辉,等.丝胶的提取工艺、生物活性与应用进展[J].海峡药学,2019,31(10):1-5.
- [3] Kunz R I, Brancalhão R M, Ribeiro L F, et al. Silk worm Sericin: Properties and Biomedical Applications[J]. Biomed Res Int,2016:8175701.
- [4] 杨祖凤,余卫华,杨晓瑜,等.丝胶的特性及其应用[J].纺织科技进展,2016(06):12-14+17.
- [5] 韦博允,张桂征,黄玲莉,等.家蚕丝胶的功能、应用和生产研究概述[J].广西蚕业,2013,50(03):22-26.
- [6] 董照明,张艳,杨佩,等.蚕丝的基础研究与应用:从纤维到蛋白质的转型[J].蚕业科学,2015,41(03):395-404.
- [7] 崔萍,安慧,刘旭辉,等.缫丝企业废水处理技术研究进展[J].安徽农学,2009,37(14):6573-6576.
- [8] QIN H, ZHANG J, YANG H, et al. Safety Assessment of Water-Extract Sericin from Silkworm (*Bombyx mori*) Cocoons Using Different Model Approaches[J]. Biomed Res Int,2020:9689386.
- [9] 叶崇军,李冰,陈复生.丝胶蛋白及其木瓜蛋白酶

- 酶解产物的保湿性与抗氧化活性[J]. 安徽农业大学学报, 2016,43(05):682-685.
- [10] 李冰, 叶崇军, 陈复生. 全天然丝胶抗菌性研究[A]. 中国蚕学会. 中国蚕学会第八届青年学术研讨会论文集[C]. 中国蚕学会: 中国蚕学会, 2014:3.
- [11] 赵林, 朱义旺, 谢艳招, 等. 蚕丝丝胶蛋白及其水解产物的抗氧化性能研究[J]. 江西化工, 2014(01): 108-111.
- [12] 叶崇军, 李冰, 陈复生. 天然丝胶蛋白及其酶解产物抑制酪氨酸酶活性研究[J]. 北方蚕业, 2016,37(03):4-8.
- [13] 马雅. 不同来源的丝胶蛋白对溃疡性结肠炎口服治疗效果及机制研究[D]. 西南大学, 2020.
- [14] SASAKI M, KATO N, WATANABE H, et al. Silk protein, sericin, suppresses colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in mice[J]. *Oncol Rep*, 2000,7(5):1049-52.
- [15] SANO M, TAMODAY, NIWA K, et al. Sulfated sericin is a novel anticoagulant influencing the blood coagulation cascade[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2009,20(5-6):773-83.
- [16] 付秀美, 钟美蓉, 付文亮, 等. 丝胶对 2 型糖尿病大鼠血糖和血脂的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011,31(01):103-105.
- [17] 陈楠楠, 陈珍, 卜黎明, 等. 丝胶枸杞保健饮料的研制[J]. 食品科学技术学报, 2016,34(04):85-90.
- [18] 李梅, 叶晶, 濮佳艳, 等. 蚕丝丝胶蛋白在化妆品领域的开发与应用[J]. 轻纺工业与技术, 2018, 47(12):10-13.
- [19] 赵玉瑛, 江茹兰, 张业顺, 等. 丝胶蛋白的生物活性及应用研究进展[J]. 蚕业科学, 2019,45(05):759-768.
- [20] 2018 年全国最新癌症报告: 每分钟有 7 人被确诊为癌症[J]. 新民周刊, 2018,(14):53.
- [21] ZHAOROGETU S, SASAKI M, KATO N. Consumption of sericin suppresses colon oxidative stress and aberrant crypt foci in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats by colon undigested sericin[J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2007,53(3):297-300.
- [22] KAEWKORN W, LIMPEANCHOB N, TIYABOONCHAI W, et al. Effects of silk sericin on the proliferation and apoptosis of colon cancer cells[J]. *Biol Res*, 2012,45(1):45-50.
- [23] ZHAORIGETU S, YANAKA N, SASAKI M, Watanabe H, et al. Silk protein, sericin, suppresses DMBA-TPA-induced mouse skin tumorigenesis by reducing oxidative stress, inflammatory responses and endogenous tumor promoter TNF-alpha[J]. *Oncol Rep*, 2003,10(3):537-43.
- [24] 郭伟洪, 陈昭宇, 陈豪, 等. 丝胶蛋白通过自噬通路调控人胃癌 MKN45 细胞的增殖[J]. 南方医科大学学报, 2018,38(02):148-154.
- [25] KUMAR J P, MANDAL B. Silk sericin induced pro-oxidative stress leads to apoptosis in human cancer cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019,123:275-287.
- [26] ZHANG M, ZHAO S X, DING B, et al. Sodium N-lauryl amino acids derived from silk protein can form cationic aggregates with cytarabine as novel anti-tumor drug delivery systems[J]. *Drug Deliv*, 2020,27(1):482-490.
- [27] JAHANSHAHI M, KOWSARIE, Haddadi-Asl V, et al. Sericin grafted multifunctional curcumin loaded fluorinated graphene oxide nanomedicines with charge switching properties for effective cancer cell targeting[J]. *Int J Pharm*, 2019,572:118791.
- [28] YALCIN E, KARA G, CELIKE, et al. Preparation and characterization of novel albumin-sericin nanoparticles as siRNA delivery vehicle for laryngeal cancer treatment[J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2019, 49(7):659-670.
- [29] DENG L, GUO W, LI G, et al. Hydrophobic IR780 loaded sericin nanomicelles for phototherapy with enhanced antitumor efficiency[J]. *Int J Pharm*, 2019, 566:549-556.
- [30] GUO W, DENG L, YU J, et al. Sericin nanomicelles with enhanced cellular uptake and pH-triggered release of doxorubicin reverse cancer drug resistance[J]. *Drug Deliv*, 2018,25(1):1103-1116.