

活性肽调节肿瘤细胞代谢途径的研究进展

李伟欣^{1,2}, 龚维¹, 吴磊燕¹, 穆利霞², 邹宇晓², 廖森泰²

Research Progress of Active Peptides Regulating Tumor Cells Metabolic Pathways

LI Weixin^{1,2}, GONG Wei¹, WU Leiyan¹, MU Lixia², ZOU Yuxiao², LIAO Sentai²

1. College of Food Science and Engineering, Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China; 2. Sericulture & Farm Produce Processing Research Institute, Guangdong Academy of Agricultural Sciences/Key Laboratory of Functional Foods, Ministry of Agriculture/Guangdong Key Laboratory of Agricultural Products Processing, Guangzhou 510610, China

Corresponding Authors: WU Leiyan, E-mail: fswuly@163.com; MU Lixia, E-mail: lisa1980119@126.com



Abstract: Bioactive peptides have a variety of biological functions. They can influence malignant tumor specifically, interact with signal transduction molecule about growth and metastasis, and inhibit the growth of tumour cells or accelerate the apoptosis. In order to provide a reference for researching the more purposeful anti-tumor bioactive peptides, this paper will overview the research progress of active peptides regulating tumor cells metabolic pathways from STAT3 signal pathway, TRAIL death receptor pathway, PKM2 aerobic glycoysis and NF- κ B signal pathway.

Key words: Active peptides; Proliferation inhibition; Mechanism; Metabolic pathways

摘 要: 生物活性肽具有多种生物学功能, 可特异性作用于恶性肿瘤, 与其生长转移相关的信号转导分子相互作用, 抑制肿瘤生长或促进肿瘤细胞凋亡。本文从活性肽对STAT3信号通路的调节、对TRAIL死亡受体信号通路的调控、PKM2调节有氧糖酵解以及对NF- κ B信号通路的调控来抑制肿瘤细胞生长代谢等几个方面进行概述, 为寻找更明确更具有针对性的抗肿瘤活性肽类药物提供参考。

关键词: 活性肽; 增殖抑制; 作用机制; 代谢通路

中图分类号: R730.1 **文献标识码:** A

0 引言

癌细胞是能快速繁殖再生的异常细胞, 与正常细胞不同的是癌细胞具有无限增殖、可转化、易转移三大特点, 并破坏正常细胞组织。为满足细胞自身增殖与迁移, 肿瘤细胞比正常细胞代谢旺盛, 细胞代谢在肿瘤细胞的发生、发展过程中发挥重要作用。肿瘤细胞唯一的能量获取方式是葡萄糖酵解, 它是恶性肿瘤细胞重要的代谢特征^[1-2]。基因突变和生长环境变化等因素会对细胞内的各种信号通路产生不同程度的影响, 致癌信号通路的表

达最终都汇聚到肿瘤细胞的糖代谢、脂代谢、固醇代谢、铁代谢等代谢途径的变化上来, 代谢变化在肿瘤细胞的发生、发展过程中不可或缺^[3]。癌细胞通过不同寻常的代谢途径获取维持不断增殖所必需的分子材料和能量, 因此, 研究其相关代谢途径与机制, 利于人为干扰肿瘤细胞的信号通路, 从而抑制肿瘤细胞的生长和转移, 促进肿瘤细胞凋亡^[4]。

生物活性肽是源于蛋白质的一类多功能化合物, 是指分子质量在6 kDa以下, 具有多种生物学功能的多肽, 是20种天然氨基酸脱水缩合后组成的从二肽到复杂线性和环形结构的低分子肽或多肽类物质的总称; 生物活性肽具有调节机体代谢的功能, 易被消化吸收, 有促进免疫、降血压、降血脂、抑菌、抗病毒等作用, 微量即发挥强大的生理活性^[5]。自然界中的生物活性肽不仅种类繁多, 生理功能也各异, 而且与生物体内的多种生理调节体系联系密切。当前研究表明, 生物活性肽对肿瘤细胞的生长代谢具有较好的调节作用, 例如乳清蛋白

收稿日期: 2016-12-28; 修回日期: 2017-02-08

基金项目: 国家自然科学基金(31401643); 国家现代农业产业技术体系建设专项资金(CARS-22-ZJ0501); 广东省省级科技计划项目(2013B090600060)

作者单位: 1. 330045 南昌, 江西农业大学食品科学与工程学院; 2. 510610 广州, 广东省农业科学院蚕业与农产品加工研究所, 农业部功能食品重点实验室, 广东省农产品加工重点实验室

通信作者: 吴磊燕, E-mail: fswuly@163.com; 穆利霞, E-mail: lisa1980119@126.com

作者简介: 李伟欣(1991-), 男, 硕士在读, 主要从事活性肽抗肿瘤研究

活性肽、螺旋藻活性肽、太平洋牡蛎多肽和泥蚶多肽等^[6-7]。相关学者也从病理、细胞分子、基因与蛋白等角度对活性肽抗肿瘤机制进行了大量研究。肿瘤细胞有以下几种主要的代谢通路：MAPK通路、STAT通路、应激通路（热激通路、DNA损伤通路、p53通路、缺氧通路及p38/JNK通路）、炎症因子通路（Cox-2通路与NF- κ B通路）、survival通路（NF- κ B通路与PI3K/AKT通路）、TNF细胞凋亡通路以及抗细胞增殖通路（TGF- β 通路）等^[8-12]。生物活性肽在肿瘤细胞代谢中影响的主要是STAT3信号通路、TRAIL死亡受体信号通路、PKM2有氧糖酵解和NF- κ B等通路。

本文就活性肽对STAT3信号通路的调控、对TRAIL死亡受体信号通路的调控、对肿瘤细胞PKM2有氧糖酵解的调控、对NF- κ B信号通路的调控等方面进行总结分析，以期对生物活性肽抑制肿瘤细胞增殖机制的研究及抗肿瘤功能食品和药物的开发提供参考。

1 活性肽对STAT3信号通路的调节

信号转导和转录激活因子（signal transducer and activator of transcription, STAT）家族为一类兼具信号转导功能又有转录活化功能的胞质蛋白，可与不同的细胞因子受体相结合，将胞外信号传递至核内，从而引发相应靶基因的转录与翻译^[13]。STAT蛋白家族目前已经发现7个成员：STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6^[14]。其中STAT3具有调节细胞生长、分化和程序性死亡及血管形成等作用，STAT3被证实与实体瘤和血液系统肿瘤的发展有密切关系^[15]。研究表明：白细胞介素类（Interleukin, IL）、生长因子类及某些癌蛋白等能引发STAT3的磷酸化，致癌基因在STAT3的过度激活后随即表达出来，磷酸化的STAT3（p-STAT3）进入细胞核并直接结合DNA，诱导抗凋亡蛋白（Bcl-x_L、Mcl-1、survivin）、细胞周期蛋白（cyclin D1/D2）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）等的表达^[16]。

目前，在靶向抑制STAT3治疗肿瘤的研究中，从理论上讲可通过以下策略进行：抑制STAT3上游的蛋白激酶；抑制炎症因子及其受体偶联复合物（如IL-6，IL-6R/gp130复合物）；抑制STAT3的二聚化进程；阻断STAT3的核转位；增强STAT3上游的磷酸酶活性；降低STAT3的DNA结合能力及转录活性^[17-18]。Barbieri等^[19]研究发现，酪氨酸

磷酸化短肽等生物活性肽类抑制剂作用在STAT3的SH2域后，可以显著降低STAT3的活性，从而避免IL-6等炎症因子的刺激导致STAT3活性增强；在下调Cyclin-D、CDC25A、c-Myc、Pim1等细胞周期蛋白及癌蛋白表达的同时，下调Bcl-2、Bcl-x_L、c-IAP、Mcl-1、survivin等抗凋亡及细胞生存相关蛋白的表达。

虽然酪氨酸磷酸化短肽可显著促进正常细胞增殖并减少细胞死亡，但是这种短肽难以直接通过细胞膜，从而限制了其广泛应用。目前，多数研究者正尝试使用苯甲酰基类药物对其进行筛选、修饰和改性，提高这些短肽的抑制效率、生物构效与活性，以期达到治疗目的^[20-21]。Nagel-Wolfrum等^[22]利用传统酵母双杂交系统筛选出有特异性作用的STAT3肽适配子，作用于肿瘤细胞后发现，整个STAT3通路中的Bcl-x_L蛋白表达水平下调，促使肿瘤细胞凋亡。Borghouts等^[23]使用Western blot与凝胶电泳相结合，用组氨酸抗体Anti-His tag作筛选，获得的特异性STAT3适配子可有效抑制人胶质瘤细胞MZ-54中STAT3的信号表达，抑制肿瘤细胞增殖。

2 活性肽对TRAIL死亡受体信号通路的调控

正常细胞内，细胞的代谢凋亡进程受到严格调控，在肿瘤细胞的凋亡机制中，肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体TRAIL（TNF-related apoptosis inducing ligand），属于肿瘤坏死因子TNF家族的一员，它优先作用于肿瘤细胞并诱导其凋亡，但对正常细胞低毒性或无毒，是肿瘤细胞凋亡过程中蛋白—蛋白相互作用的主要调节因素。

当TRAIL与细胞膜上的死亡受体DR4、DR5结合，死亡受体蛋白三维构象随即发生异变，从而启动细胞凋亡过程；主要是因为TRAIL配体与DR相结合后，接头蛋白FADD（fas-associated death domain）的C末端死亡结构域DD和N末端的死亡效应器DED分别与DR及凋亡起始因子胱冬酶原pro-caspase-8结合，形成死亡信号复合体（death-inducing signaling complex, DISC），开启下游联级信号通路，诱导细胞凋亡^[24]。具体凋亡过程包括DR受体接受凋亡信号→凋亡调控信号分子间的相互作用→蛋白水解酶的活化（caspase）→进入连续反应，因此caspase基因家族的表达与否是细胞凋亡过程的关键因素之一^[25]。在TRAIL诱导的细胞凋亡信号传递与表达过程中，caspase-8作为起始位点发挥关键作用，它的激活或超常表达均可引起细胞凋亡，从而推测人为阻断caspase-8的信

号表达可以选择性抑制肿瘤细胞的生长和转移、甚至促进肿瘤细胞凋亡^[26]。

Mahmood等^[27]研究发现,许多肿瘤细胞通过对TRAIL配体产生耐受或者抑制信号转导通路来对抗凋亡,主要包括通过上调各种凋亡抑制因子,如凋亡抑制蛋白(IAPs)、抗凋亡Bcl-2家族蛋白、Caspase家族蛋白、c-FLIP、细胞色素C和Smac线粒体物质等的表达。Wilson等^[28]在利用噬菌体展示技术鉴定PLVAP多肽中的研究发现,这种多肽具有保守区的硫化物结构,能阻止死亡受体DR5在肺癌细胞中的信号传递从而对抗凋亡,但是DR死亡受体蛋白还有多个不同功能的结合点,如果能够使得其他类似小分子肽与DR5相结合,则可引发死亡受体DR构象变化和信号通路活化,触发TRAIL凋亡信号,引发细胞凋亡。沈家骢院士带领的课题组以低剂量的谷胱甘肽氧化物酶模拟物2-TeCD与TRAIL协同杀伤乳腺癌细胞,发现2-TeCD在TRAIL通路中能适度上调死亡受体DR蛋白表达,并阻断NF- κ B通路的活化,对乳腺癌细胞的代谢起到抑制作用。他们也推测:在调节模拟物2-TeCD的剂量后,可通过激活caspase途径而实现2-TeCD敏化TRAIL通路,诱导细胞凋亡^[29]。

3 活性肽对肿瘤细胞PKM2有氧糖酵解的调节

早在1920年,Warburg就提出肿瘤的能量代谢过程通常是利用糖酵解,而并非利用效率更高的线粒体有氧代谢,肿瘤细胞的这种代谢模式会消耗大量糖分,产生的乳酸会在内环境大量堆积,该现象被称为Warburg效应或者有氧糖酵解^[30]。PKM2是一种由人类PKM2基因编码的重要蛋白,PKM2往往在肿瘤细胞的糖酵解途径中优势表达,从而促进其摄取葡萄糖并转换成乳酸的过程,加快肿瘤细胞的生长速度^[31]。

Mazurek等^[32]研究发现,乳腺癌和结肠癌细胞等大多数癌细胞系中都只存在PKM2,而PKM1只存在于正常组织中,如果能够将肿瘤细胞中PKM2替换成PKM1,则可使Warburg效应发生逆转,即乳酸生成减少,氧耗增加。在糖酵解过程中,关键部位信号蛋白的异常表达或者活化也可以促进肿瘤细胞的糖酵解,如mTOR信号通路中,若诱导PKM2酶和其他一些糖酵解酶的活化与表达对Warburg效应有促进作用^[33-34],而抑制mTOR即可下调PKM2的表达水平^[35]。因此,如果能够通过对PKM1与PKM2进行替换,或通过介导调控糖酵解酶的活化则在理论上就能够调节细胞的代谢。

Luo等^[36]在目前的体外酶活实验中,发现许多含羟基化合物,如丝氨酸、磷脂酰丝氨酸等可以上调PKM2的表达水平;某些含有丙氨酸、苯丙氨酸、色氨酸等氨基酸的多肽则会对PKM2进行下调。因此他们推测可以选择性的使用含有上述氨基酸的生物活性肽作用于肿瘤细胞,对PKM2的表达进行适度调控,从而人为影响肿瘤的代谢过程。

Gao等^[37]研究发现,PKM2与酪氨酸磷酸化多肽结合后,活性受到抑制,其受体酪氨酸激酶引发的酪氨酸磷酸化事件在肿瘤中较常见,利用这一现象可以对糖代谢进行调控。为此,进一步明确生物活性肽在何种条件下激活或者抑制PKM2的活性或表达水平,对利用糖代谢途径调控肿瘤生长具有非常重要的意义。

4 生物活性肽调节NF- κ B信号通路

NF- κ B是一个由复杂的多肽亚单位组成的蛋白家族,同时也是信号转导中的枢纽,存在于免疫、肿瘤的发生发展等过程中,是调节细胞凋亡的重要的核转录因子^[38]。NF- κ B被发现于成熟B细胞与细胞质中,其信号通路的激活机制有3种:经典的NF- κ B信号通路^[39]、NF- κ B信号通路旁路途径和前体蛋白p105参与的NF- κ B活化途径^[40-41]。这三种机制都是将外界信息分子与肿瘤细胞内相应受体结合的信号转变为细胞内部可识别的信号,并最终通过NF- κ B引起细胞内蛋白质活性、功能等发生相应的变化。

感觉神经肽P物质(SP)是广泛分布于中枢神经系统的一种生物活性肽,它不仅增强单核巨噬细胞的吞噬活性,促进T细胞增生、B细胞合成和分泌免疫球蛋白,而且能与信号受体NK-1结合,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)从而启动NF- κ B信号通路^[42]。Lieb等^[43]研究发现,在NF- κ B信号通路中,SP可以将外界信息分子与受体结合的信号转变为肿瘤细胞内部可以识别的信号,进而刺激细胞生长因子的表达、DNA的合成,促进肿瘤细胞增殖与迁移;另外,细胞在未过度活化NF- κ B通路之前,细胞内p65蛋白含量极少,所以p65大量表达及p65的核移位是NF- κ B通路活化的重要标志,也是NF- κ B炎症因子通路的开端。Shahrokhi等^[44]用Western blot法对破骨瘤细胞中p65蛋白进行高效辨识,发现感觉神经肽SP促进瘤细胞中p65的表达,激活核转录因子NF- κ B,这种机制主要是通过促进p65蛋白的核移位而发生,并且p65对瘤细胞DNA有着非常高的亲和力,因此它可以作为高效识别肿瘤细胞的特异性靶位。

谷胱甘肽 (glutathione) 是由谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸组成的含有巯基 (—SH) 的三肽物质, 分为还原型谷胱甘肽 (GSH) 和氧化型谷胱甘肽 (GSSG), 广泛分布于人体肝、肾细胞和红细胞。GSH参与细胞抗氧化反应, 维持机体的氧化还原平衡进程, 还参与调节细胞增殖、机体免疫应答, 在神经系统中充当神经递质的作用^[45]。细胞内GSH含量降低是一种潜在的凋亡激活信号, 随后产生的氧自由基则会促使细胞凋亡; 在氧化应激条件下, NF1 (细胞核转录因子) 的DNA结合活性呈GSH依赖性, 其机制可能是GSH参与脂多糖诱导的细胞因子转录以及在NF- κ B信号通路中影响NF1的表达, 使得GSH在巯基转移酶的作用下维持着NF1的氧化敏感半胱氨酸状态^[46]。赵兵等^[47]研究发现, GSH能够显著降低成年雄性SD大鼠肺组织细胞中NF- κ B的表达量和活化水平, 其机制可能是GSH直接消除氧自由基、过氧化氢以及自由基 (ROS), 或是GSH阻止ROS参与氧自由基生成, 而GSH自身则被氧化成GSSG, 在消除氧自由基的过程中GSH含量会迅速降低。尽管如此, 正常细胞中的GSH通常会维持在稳定水平, 若细胞异常导致GSH含量过少, 随后因代谢产生的氧自由基 (ROS) 会引起细胞发生异变, GSH这种活性也为肿瘤诊断及治疗提供新思路——通过检测GSH含量来判定药物或活性成分对肿瘤细胞内NF- κ B通路表达水平的影响。

5 结语

肿瘤细胞代谢途径的研究在抗肿瘤药物开发方面具有举足轻重的作用, 寻找能够调节肿瘤细胞代谢的天然生物活性肽的研究将成为抗肿瘤药物开发的一个重要方向。本课题组目前采用Alcalase、Trypsin、Papain、Flavourzyme、Neutrase和Protamex这6种蛋白酶分别对缂丝蚕蛹蛋白进行水解, 结合膜超滤、葡聚糖凝胶层析、制备液相等方法获得目标活性肽段; 研究酶种类、水解度 (DH) 对蚕蛹活性肽的氧自由基吸收能力 (ORAC)、还原力 (FRAP)、清除DPPH自由基能力和体外细胞抗氧化活性 (CAA) 等抗氧化能力的影响, 分析抗氧化能力与抗肿瘤之间的关系; 另外细胞实验表明: 蚕蛹活性肽对人肝癌细胞HepG-2、人肺癌细胞A549、人胃腺癌细胞MGC-803有一定的增殖抑制作用。对比同行的科研工作者已经得出的成果, 本课题组综合阐述蚕蛹活性肽抗氧化能力与抗肿瘤能力之间的关联以及可能的影响因素^[48], 但活性肽的抗肿瘤机制、调节代谢途径复杂且各不相同, 多种活性肽联合应用对肿瘤

细胞生长和转移的作用也可能会有所增强, 我们的工作重心将会从活性肽对细胞的周期、代谢途径以及模拟体内消化对活性肽保健产品的稳定性及活性的影响等方面展开相关研究^[49]。进一步深入研究并确定天然活性肽对各种肿瘤细胞不同代谢途径的影响, 在此基础上明确其构效—量效关系, 进而获得靶向显明、药效显著、不良反应小的天然活性药物是接下来的科研重点。随着研究的不断深入, 靶向显著的天然抗肿瘤药物研发已经翻开新的篇章, 应用前景广阔!

参考文献:

- [1] Mayevsky A. Mitochondrial function and energy metabolism in cancer cells: past overview and future perspectives[J]. Mitochondrion, 2009, 9(3): 165-79.
- [2] Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel[J]. Cancer Cell, 2008, 13(6): 472-82.
- [3] Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(2): 85-95.
- [4] Loud JT, Peters JA, Fraser M, *et al.* Applications of advances in molecular biology and genomics to clinical cancer care[J]. Cancer Nurs, 2002, 25(2): 110-22.
- [5] Giessen TW, Marahiel MA. Ribosome-independent biosynthesis of biologically active peptides: Application of synthetic biology to generate structural diversity[J]. FEBS Lett, 2012, 586(15): 2065-75.
- [6] Cheong SH, Kim EK, Hwang JW, *et al.* Purification of a novel peptide derived from a shellfish, *Crassostrea gigas*, and evaluation of its anticancer property[J]. J Agric Food Chem, 2013, 61(47): 11442-6.
- [7] Lv S, Gao J, Liu T, *et al.* Purification and partial characterization of a new antitumor protein from *Tegillarca granosa*[J]. Mar Drugs, 2015, 13(3): 1466-80.
- [8] Martincuks A, Fahrenkamp D, Haan S, *et al.* Dissecting functions of the N-terminal domain and GAS-site recognition in STAT3 nuclear trafficking[J]. Cell Signal, 2016, 28(8): 810-25.
- [9] Yan W, Fan W, Chen C, *et al.* IL-15 up-regulates the MMP-9 expression levels and induces inflammatory infiltration of macrophages in polymyositis through regulating the NF- κ B pathway[J]. Gene, 2016, 591(1): 137-47.
- [10] Alenzi FQ. The significance and occurrence of TNF receptor polymorphisms in the Saudi population[J]. Saudi J Biol Sci, 2016, 23(6): 767-72.
- [11] Hou Y, Nie Y, Cheng B, *et al.* Qingfei Xiaoyan Wan, a traditional Chinese medicine formula, ameliorates *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute lung inflammation by regulation of PI3K/AKT and Ras/MAPK pathways[J]. Acta Pharm Sin B, 2016, 6(3): 212-21.
- [12] Bi CL, Wang H, Wang YJ, *et al.* Selenium inhibits *Staphylococcus aureus*-induced inflammation by suppressing the activation of the NF- κ B and MAPK signalling pathways in RAW264.7 macrophages[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 780: 159-65.
- [13] Erkasap N, Özyurt R, Özkurt M, *et al.* The role of JAK/STAT signaling pathway and TNF- α crosstalk in human colorectal cancer[J]. Gene Reports, 2016, 3: 1-4.
- [14] Papatriantafyllou M. Gene regulation: STATs control subset-specific enhancer activation[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(1): 7.
- [15] Zare F, Dehghan-Manshadi M, Mirshafiey A. The signal transducer and activator of transcription factors lodge in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Reumatismo, 2015, 67(4): 127-37.

- [16] Przanowski P, Dabrowski M, Ellert-Miklaszewska A, *et al.* The signal transducers Stat1 and Stat3 and their novel target Jmjd3 drive the expression of inflammatory genes in microglia[J]. *J Mol Med(Berl)*, 2014, 92(3): 239-54.
- [17] Kuang S, Qi C, Liu J, *et al.* 2-Methoxystyrylpyridone inhibits signal transducer and activator of transcription 3 and nuclear factor- κ B signaling by inhibiting Janus kinase 2 and I κ B kinase[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(4): 473-80.
- [18] Nelson EA, Sharma SV, Settleman J, *et al.* A chemical biology approach to developing STAT inhibitors: molecular strategies for accelerating clinical translation[J]. *Oncotarget*, 2011, 2(6): 518-24.
- [19] Barbieri I, Pensa S, Pannellini T, *et al.* Constitutively active Stat3 enhances neu-mediated migration and metastasis in mammary tumors via upregulation of Cten[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(6): 2558-67.
- [20] Fletcher S, Turkson J, Gunning PT. Molecular Approaches towards the Inhibition of the Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (Stat3) Protein[J]. *Chem Med Chem*, 2008, 3(3): 1159-68.
- [21] Turkson J, Ryan D, Kim JS, *et al.* Phosphotyrosyl peptides block Stat3-mediated DNA binding activity, gene regulation, and cell transformation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(48): 45443-55.
- [22] Nagel-Wolfrum K, Buerger C, Wittig I, *et al.* The interaction of specific peptide aptamers with the DNA binding domain and the dimerization domain of the transcription factor Stat3 inhibits transactivation and induces apoptosis in tumor cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2004, 2(3): 170-82.
- [23] Borghouts C, Kunz C, Delis N, *et al.* Monomeric recombinant peptide aptamers are required for efficient intracellular uptake and target inhibition[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(2): 267-81.
- [24] Abdelsalam RM, Safar MM. Neuroprotective effects of vildagliptin in rat rotenone Parkinson's disease model: role of RAGE-NF κ B and Nrf2-antioxidant signaling pathways[J]. *J Neurochem*, 2015, 133(5): 700-7.
- [25] Barnhart BC, Alappat EC, Peter ME. The CD95 type I /type II model[J]. *Semin Immunol*, 2003, 15(3): 185-93.
- [26] Carrillo I, Droguett D, Castillo C, *et al.* Caspase-8 activity is part of the BeWo trophoblast cell defense mechanisms against *Trypanosoma cruzi* infection[J]. *Exp Parasitol*, 2016, 168: 9-15.
- [27] Mahmood Z, Shukla Y. Death receptors: targets for cancer therapy[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(6): 887-99.
- [28] Wilson NS, Yang A, Yang B, *et al.* Proapoptotic activation of death receptor 5 on tumor endothelial cells disrupts the vasculature and reduces tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(1): 80-90.
- [29] 林婷婷. TRAIL联合谷胱甘肽过氧化物酶模拟物治疗乳腺癌的实验研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2010. [Lin TT. Experimental study on treatment of human breast cancer cells with combination of TRAIL and glutathione peroxidase mimics[D]. Jilin: Jilin Da Xue, 2010.]
- [30] Diaz-Ruiz R, Rigoulet M, Devin A. The Warburg and Crabtree effects: On the origin of cancer cell energy metabolism and of yeast glucose repression[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1807(6): 568-76.
- [31] Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(5): 325-37.
- [32] Mazurek S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 43(7): 969-80.
- [33] Anastasiou D, Poulgiannis G, Asara JM, *et al.* Inhibition of pyruvate kinase M2 by reactive oxygen species contributes to cellular antioxidant responses[J]. *Science*, 2011, 334(6060): 1278-83.
- [34] Guo D, Gu J, Jiang H, *et al.* Inhibition of pyruvate kinase M2 by reactive oxygen species contributes to the development of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 91: 179-87.
- [35] Sadri H, Giallongo F, Hristov AN, *et al.* Effects of slow-release urea and rumen-protected methionine and histidine on mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling and ubiquitin proteasome-related gene expression in skeletal muscle of dairy cows[J]. *J Dairy Sci*, 2016, 99(8): 6702-13.
- [36] Luo W, Semenza GL. Pyruvate kinase M2 regulates glucose metabolism by functioning as a coactivator for hypoxia-inducible factor 1 in cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2011, 2(7): 551-6.
- [37] Gao X, Wang H, Yang JJ, *et al.* Pyruvate kinase M2 regulates gene transcription by acting as a protein kinase[J]. *Mol Cell*, 2012, 45(5): 598-609.
- [38] Visekruna A, Volkov A, Steinhoff U. A key role for NF- κ B transcription factor c-Rel in T-lymphocyte-differentiation and effector functions[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 239368.
- [39] Park JM, Greten FR, Wong A, *et al.* Signaling pathways and genes that inhibit pathogen-induced macrophage apoptosis-CREB and NF- κ B as key regulators[J]. *Immunity*, 2005, 23(3): 319-29.
- [40] Yamamoto Y, Gaynor RB. I κ B kinases: key regulators of the NF- κ B pathway[J]. *Trends Biochem Sci*, 2004, 29(2): 72-9.
- [41] Fili A. Business angel-venture negotiation in the post-investment relationship: the use of the good cop, bad cop strategy[J]. *Venture Capital*, 2015, 16(4): 309-25.
- [42] 蒋伟, 王正国, 赖西南. 感觉神经肽SP在伤口愈合细胞因子网络调控中的作用[J]. *创伤外科杂志*, 2002, 4(4): 250-2. [Jiang W, Wang ZG, Lai XN. Effects of neuropeptide substance P on cellular factor net in wound healing[J]. *Chuang Shang Wai Ke Za Zhi*, 2002, 4(4): 250-2.]
- [43] Lieb K, Fiebich BL, Berger M, *et al.* The neuropeptide substance P activates transcription factor NF- κ B and κ B-dependent gene expression in human astrocytoma cells[J]. *J Immunol*, 1997, 159(10): 4952-8.
- [44] Shahrokhi S, Ebtekar M, Alimoghaddam K, *et al.* Substance P and calcitonin gene-related neuropeptides as novel growth factors for ex vivo expansion of cord blood CD34(+) hematopoietic stem cells[J]. *Growth Factors*, 2009, 28(1): 66-73.
- [45] 袁平戈, 张大志. 还原型谷胱甘肽的作用机制及临床应用[J]. *药品评价*, 2006, 3(5): 385-90. [Yuan PG, Zhang DZ. The mechanism and clinical application of reduced glutathione[J]. *Yao Pin Ping Jia*, 2006, 3(5): 385-90.]
- [46] Radosavljević T, Mladenović D, Vucević D, *et al.* The role of oxidative/nitrosative stress in pathogenesis of paracetamol-induced toxic hepatitis[J]. *Med Pregl*, 2011, 63(11-12): 827-32.
- [47] 赵兵, 张华茹, 李海明, 等. 还原型谷胱甘肽对大鼠不同潮气量机械通气NF- κ B、TNF- α 蛋白表达影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18(13): 1853-5. [Zhao B, Zhang HR, Li HM, *et al.* Effects of reduced glutathione on TNF- α , NF- κ B expression on different tidal volume mechanical ventilation in rats[J]. *Zhongguo Xian Dai Yi Xue Za Zhi*, 2008, 18(13): 1853-5.]
- [48] 谢书越. 蚕蛹蛋白酶解产物的抗氧化活性和功能特性研究: “食品工业新技术与新进展”学术研讨会暨2014年广东省食品学会年会论文集[C]. 广州: 2014. [Xie SY. Antioxidant Activities and Functional Properties of the Hydrolysates of Silkworm Pupae(Bombyx mori)Protein: Proceedings of symposium on new technology and new progress of food industry and annual meeting of Guang Dong Institute of Food Science and Technology in 2014[C]. Guangzhou: 2014.]
- [49] 谢书越. 蚕蛹蛋白酶解产物抗氧化和抑制肿瘤增殖活性研究[D]. 湛江: 广东海洋大学, 2015. [Xie SY. Antioxidant and tumor growth inhibition activity of peptides prepared from silkworm pupae protein[D]. Zhanjiang: Guang Dong Hai Yang Da Xue, 2015.]

[编辑: 刘红武; 校对: 安凤]