

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

藻蓝蛋白抗肿瘤的应用现状

刘慧慧, 姜良乾, 王玉娟, 刘国祥, 姬欢欢, 任俊逸, 李冰

引用本文:

刘慧慧, 姜良乾, 王玉娟, 等. 藻蓝蛋白抗肿瘤的应用现状[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(06): 420-424.

LIU Huihui, JIANG Liangqian, WANG Yujuan, et al. Application Status of C-phycocyanin in Anti-tumor[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2018, 45(06): 420-424.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1464>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

IL-8及其受体在肿瘤进展与治疗中的研究进展

Research Advances of IL-8 and Its Receptors in Tumor Progression and Treatment

肿瘤防治研究. 2019, 46(01): 81-84 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0756>

肿瘤的光遗传学治疗

Optogenetics Therapy of Human Cancers

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1023-1026 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0642>

活性肽调节肿瘤细胞代谢途径的研究进展

Research Progress of Active Peptides Regulating Tumor Cells Metabolic Pathways

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 428-432 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.1611>

基于能量代谢的抗肿瘤药物研究进展

Research Progress of Tumor Metabolism for Antitumor Drugs

肿瘤防治研究. 2017, 44(3): 231-235 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.03.015>

靶向FGFR4的抗肿瘤药物研究进展

Research Progress of FGFR4 Targeted Anti-tumor Drug

肿瘤防治研究. 2017, 44(1): 61-65 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.01.013>



杂志官网



微信公众号

藻蓝蛋白抗肿瘤的应用现状

刘慧慧, 姜良乾, 王玉娟, 刘国祥, 姬欢欢, 任俊逸, 李冰

Application Status of C-phycocyanin in Anti-tumor

LIU Huihui, JIANG Liangqian, WANG Yujuan, LIU Guoxiang, JI Huanhuan, REN Junyi, LI Bing
Department of Cell Biology, Basic Medical College, Qingdao University, Qingdao 266021, China

Corresponding Author: LI Bing, E-mail: libing_516619@163.com



Abstract: In recent years, the search for anti-tumor drugs with high efficiency, low toxicity and little side effects in marine organisms has attracted the attention of scholars. C-phycocyanin (C-PC) has toxic and side effects on a variety of tumor cells, which can inhibit the growth of tumor cells and promote the apoptosis of tumor cells. Phycocyanin combined with other drugs can improve its anti-tumor activity. This review discusses the therapeutic use of phycocyanin and focuses on the latest advances of phycocyanin as a promising natural anti-cancer drug.

Key words: C-phycocyanin; Union; Anti-tumor; Tumor cells

摘 要: 近年来, 在海洋生物中寻找高效、低毒、不良反应小的抗肿瘤药物已引起了国内外学者的重视。藻蓝蛋白 (C-phycocyanin, C-PC) 对多种肿瘤细胞具有毒副作用, 可以抑制肿瘤细胞的生长, 促进肿瘤细胞的凋亡。联合其他药物可以提高藻蓝蛋白的抗肿瘤活性。现对藻蓝蛋白抗肿瘤作用的研究进展进行总结, 为新型天然药物的研发提供依据。

关键词: 藻蓝蛋白; 联合; 抗肿瘤; 肿瘤细胞

中图分类号: R73-36 **文献标识码:** A

0 引言

近年来, 海洋产品已被证实具有很好的抗癌活性, 并且几乎无毒副作用^[1]。藻蓝蛋白 (C-phycocyanin, C-PC) 是一种从螺旋藻^[2]、鞘丝藻^[3]、集胞藻^[4]等藻类中提取的生物活性营养化合物^[5-6], 其营养丰富, 可以补充人体蛋白质和维生素^[7]。藻蓝蛋白属于藻胆蛋白 (PBP) 家族^[8], 主要由 α 亚基和 β 亚基组成^[9]。

研究表明, 藻蓝蛋白在抗肿瘤中发挥重要的作用^[10-11], 且具有广泛的医药价值^[12]、抗肿瘤^[13]、抗氧化功效^[14], 还具有抗炎活性^[15], 是潜在的天然抗炎剂^[8,16]。藻蓝蛋白也可以清除受损的神经细胞自由基, 避免DNA氧化损伤^[17], 从而防止自由基引起的神经细胞凋亡^[18-19]。藻蓝蛋白还可以抑制上皮-间质转化 (EMT) ^[20]。此外, 藻蓝蛋白还具有光诱导细胞毒性^[21]和免疫刺激作用^[22], 促进动物血细胞的再生、提高淋巴细胞活性、提高机体的

免疫功能^[23-24], 全面提高机体的抗病能力^[25], 具有药物开发潜力^[26]。大量研究表明, 藻蓝蛋白对多种肿瘤具有抑制作用, 如乳腺癌^[10]、肝癌^[27]等。

1 藻蓝蛋白单独作用

藻蓝蛋白是存在于藻类细胞中的光合辅助色素蛋白, 并且具有显著的抗肿瘤活性。Ying等^[28]将藻蓝蛋白作用于卵巢癌 (SKOV-3) 细胞, 发现细胞阻滞于G₂/M期, 表明藻蓝蛋白能够抑制卵巢癌细胞的增殖。Liao等^[29]将藻蓝蛋白作用于胰腺癌 (PDA) 细胞, 发现随着藻蓝蛋白浓度的增加, 细胞活性逐渐减弱, 流式细胞仪检测发现藻蓝蛋白能够将细胞周期阻滞于G₂/M期。藻蓝蛋白作用于胰腺癌小鼠模型, 随藻蓝蛋白浓度的增加, 小鼠瘤块组织逐渐减小。应俊等^[30]将不同浓度的藻蓝蛋白处理喉癌HEP-2细胞。MTT结果显示藻蓝蛋白能够抑制喉癌HEP-2的细胞活力, 且呈时间和剂量依赖性; 流式细胞术实验证实藻蓝蛋白可显著诱导HEP-2细胞的凋亡; 藻蓝蛋白处理后细胞内活性氧 (ROS) 含量增加, caspase-3、-8、-9被激活; 实时定量PCR (RT-PCR) 结果表明, 藻蓝蛋白作用后促凋亡蛋白Bax、Fas、P53、caspase-3和caspase-9的表达显著上调, 抗凋亡蛋白Bcl-2表

收稿日期: 2017-11-20; 修回日期: 2017-12-25

基金项目: 国家自然科学基金 (81471546, 81001346, 81273206)

作者单位: 266021 青岛, 青岛大学医学部生物教研室

通信作者: 李冰, E-mail: libing_516619@163.com

作者简介: 刘慧慧 (1991-), 女, 硕士, 主要从事肿瘤靶向治疗研究

达显著下调；从而使凋亡细胞的bcl-2/bax比率下降、诱导细胞的凋亡。李冰等^[31-32]构建得到含有CD59基因的HeLa细胞，以不同剂量的藻蓝蛋白作用于体外培养的HeLa细胞，通过MTT法检测发现藻蓝蛋白能抑制HeLa细胞的增殖并存在浓度剂量效应；采用流式细胞仪检测藻蓝蛋白对HeLa细胞的细胞周期变化及细胞凋亡的影响，结果表明，经藻蓝蛋白处理后细胞抗凋亡蛋白Bcl-2下调，但是促凋亡蛋白Bax上调或没有任何变化，因此，Bcl-2/Bax的比率倾向于引起细胞凋亡。

上述文献对藻蓝蛋白的抗肿瘤作用和机制进行了研究，为下一步研究奠定了基础。

2 藻蓝蛋白联合光动力疗法

Morcos等^[33]发现激光诱导藻蓝蛋白能够对细胞产生毒性，当He-Ne激光联合应用于肿瘤细胞时，藻蓝蛋白可以作为光敏化剂在光动力治疗中发挥重要作用。Li等发现，藻蓝蛋白联合光动力疗法（PDT）能促进荷MCF-7瘤小鼠体内癌细胞凋亡，为肿瘤的治疗提供了新的方向^[22]。藻蓝蛋白作为光敏剂，在625 nm激光照射下，藻蓝蛋白诱导活性氧（ROS）产生细胞毒性反应，诱导MDA-MB-231细胞凋亡^[34]。

当藻蓝蛋白联合He-Ne激光对肝癌细胞HepG2进行治疗时，藻蓝蛋白可作为光敏剂诱导线粒体膜电位降低，增加活性氧（ROS）的含量，释放细胞色素C，促进Caspase-3蛋白的表达，引起细胞周期阻滞，激发HepG2细胞激活内源性途径启动细胞凋亡，而对健康者肝细胞系HL7702细胞没有任何毒副作用^[21]。

李冰等^[35]将HeLa细胞荷瘤小鼠局部皮下注射藻蓝蛋白液，经氩氦激光照射后，产生一种具有毒性作用的活性态氧离子，从而破坏肿瘤细胞。激光能够增强NK细胞的活性及T细胞的增殖活性，表明激光照射具有抗肿瘤及提高免疫细胞活性的作用。而C-PC和激光联合作用后，抗肿瘤免疫效应明显增强。激光照射肿瘤细胞区，可促进肿瘤死亡信号的传递，并提高荷瘤机体的抗肿瘤免疫力。

3 藻蓝蛋白联合全反式维甲酸

全反式维甲酸（ATRA）对肿瘤细胞的生长有抑制作用^[36]。然而由于高浓度ATRA的毒副作用较大，使得该药物的临床使用受到很大的限制^[37]。目前，联合用药是临床上治疗肿瘤的重要策略之一，

其治疗原则是减少耐药性的产生，减轻患者的不良反应，延长用药时间从而提高疗效。李冰^[38]将C-PC和ATRA联合用药，探寻两种药物的最佳作用浓度。体内采用MTT检测两种药物单独及联合使用时HeLa和A549细胞的增殖情况。体外利用NU/NU裸鼠构建荷瘤小鼠模型，经C-PC和ATRA药物处理后，用MTT法检测T淋巴细胞和脾脏细胞的活性。结果表明，两种药物单独使用均具有肿瘤抑制效果，且抑制率随着药物浓度的升高而增加。C-PC能够增强机体免疫力，当C-PC和ATRA联合用药时，能够有效降低ATRA的毒副作用且抑瘤效果更加显著。

Yang等^[39]发现全反式维甲酸和藻蓝蛋白对HeLa细胞联合治疗能显著降低全反式维甲酸的剂量和毒副作用。联合用药可显著下调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达，上调促凋亡蛋白Caspase-3的表达，抑制细胞周期相关蛋白CDK-4和cyclin D1蛋白的表达，抑制补体调节蛋白CD59的表达和诱导细胞凋亡。

Li等^[40]将A549细胞分为对照组、C-PC组、ATRA组、C-PC联合ATRA组，培养24 h后用MTT比色法检测A549细胞的生长情况。结果显示C-PC和ATRA都能抑制A549的生长，并与剂量呈正相关，两者联合时，抑制作用明显加强。

藻蓝蛋白联合全反式维甲酸抗肿瘤的效果明显增强，C-PC和ATRA两者都能抑制肿瘤细胞的生长，两者联合能降低ATRA的浓度，减少毒副作用，延长用药时间，增加了C-PC抗肿瘤的能力。

4 藻蓝蛋白联合其他药物

Gantar^[41]用10%常规剂量的拓扑替康和藻蓝蛋白联合作用治疗前列腺癌（LNCaP），结果表明，两者联合用药的效果远远高于两者单独作用。藻蓝蛋白和拓扑替康联合使用激活了Caspase-9和Caspase-3的表达活性，增加了氧自由基（ROS）的表达水平，诱导肿瘤细胞的凋亡，并且降低了拓扑替康单独使用时的副作用。

Saini等^[42]用吡罗昔康（传统的非甾体类抗炎药）和藻蓝蛋白联合用药治疗DMH诱导的大鼠结肠癌，结果表明，联合用药使DNA片段化，环氧合酶-2（COX-2）及前列腺素E2（PGE2）的表达水平明显降低。此外，肿瘤细胞的数量和体积也明显减少。

Bingula等^[43]对肺癌A549细胞联合甜菜碱和藻蓝蛋白用药时，A549细胞的活力下降了60%，

远远高于甜菜碱或藻蓝蛋白单独使用时的细胞活力。甜菜碱和藻蓝蛋白的联合用药降低了NF- κ B的表达,增加了促凋亡蛋白p38的表达,引起细胞G₂/M细胞周期阻滞。

阿霉素联合藻蓝蛋白作用于成年大鼠,结果表明,阿霉素能显著降低活性氧(ROS)的形成并减少DNA的片段化,其细胞凋亡率明显降低。因此,藻蓝蛋白能降低阿霉素引起的氧化应激与心肌细胞凋亡^[44]。

5 新型藻蓝蛋白/羧甲基壳聚糖-CD59配体肽纳米微球靶向作用

Li等^[45-46]发现藻蓝蛋白具有抗肿瘤和提高机体免疫力的功效,但其稳定性较差、在体内易降解,限制了它在生物医学领域的应用。吕丛仪^[47]利用羧甲基壳聚糖(CMC)包埋水溶性藻蓝蛋白,通过CaCl₂介导的离子交联法制备藻蓝蛋白/羧甲基壳聚糖纳米微球(C-PC/CMC-NPs)。利用流式细胞术检测加药前后HeLa细胞的凋亡状况,发现C-PC、CMC和C-PC/CMC-NPs均可以诱导细胞发生凋亡,其中C-PC/CMC-NPs的凋亡效果更为明显。进一步实验表明C-PC、CMC和C-PC/CMC-NPs均可以抑制抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,促进促凋亡蛋白JNK和Caspase-3的表达,其中C-PC/CMC-NPs的作用效果最为明显。C-PC/CMC-NPs诱导HeLa细胞发生凋亡的分子机制可能是通过抑制Bcl-2蛋白的表达,促进JNK蛋白和Caspase-3蛋白的表达,从而实现凋亡信号在JNK信号转导通路中的传递,诱导肿瘤细胞发生凋亡。

殷启风等^[48]以C-PC为抗肿瘤的模式药物,CMC为载体,CD59配体肽(CD59sp)为靶向分子,将C-PC包裹在CMC中,制备出C-PC/CMC-NPs,再将CD59sp连接到纳米微球上,合成靶向纳米药物C-PC/CMC-CD59sp-NPs,实现纳米微球的靶向输送,并对靶向纳米药物在肿瘤细胞的靶向性、安全性、抗肿瘤效果进行研究。将CD59sp连接到纳米微球上,制备出靶向纳米药物,旨在利用CD59配体肽和肿瘤细胞表面的CD59蛋白的特异性结合,在CD59sp的引导下实现药物的靶向停靠和摄入。在CD59sp的引导作用下,C-PC/CMC-CD59sp-NPs能靶向高效抵达HeLa细胞表面,并对HeLa细胞增殖有明显抑制作用。该微球可促进Caspase-3和PARP蛋白的表达,抑制Bcl-2蛋白的表达,促进凋亡信号在胞内的转导,同时发现该纳米微球能明显抑制细胞周期的进程,出现G₁期阻

滞现象。Wang等^[49]发现新型C-PC/CMC-CD59sp纳米微球能促进肿瘤细胞的凋亡、抑制肿瘤细胞的增殖。

新型C-PC/CMC-CD59sp-NPs纳米微球以C-PC为抗肿瘤的模式药物,CMC为载体,CD59sp为靶向分子进行肿瘤靶向治疗。该纳米微球可以显著减少C-PC的降解,增加C-PC的稳定性,改变药物的溶出率,提高药物的利用率,能够长时间保持药物的有效浓度,从而提高药物的疗效、降低毒副作用。利用CD59sp特异性与CD59结合,既可作为靶向引导分子连接在纳米药物上,实现靶向给药,又可封闭CD59,促进MAC的形成,增强抗肿瘤效果。

6 结论

藻蓝蛋白用途广泛,具有明显抑制肿瘤生长的作用,无毒、高效,但其含量较低、稳定性差,在体内易降解、利用率低,限制了其应用。以天然藻蓝蛋白为对象进行药物开发存在着许多问题,比如成本高、杂质多、周期长等。其联合其他药物的抗肿瘤效应有待于进一步开发,其中靶向抗肿瘤载体系统的构建为药物研发提供了新思路。

参考文献:

- [1] Jung IL. Soluble extract from *Moringa oleifera* leaves with a new anticancer activity[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95492.
- [2] Madamwar D, Patel DK, Desai SN, *et al.* Apoptotic potential of C-phycoerythrin from *Phormidium* sp. A27DM and *Halomicronema* sp. A32DM on human lung carcinoma cells[J]. EXCLI J, 2015, 14: 527-39.
- [3] Rastogi RP, Sonani RR, Madamwar D. Effects of PAR and UV Radiation on the Structural and Functional Integrity of Phycocyanin, Phycoerythrin and Allophycocyanin Isolated from the Marine Cyanobacterium *Lyngbya* sp. A09DM[J]. Photochem Photobiol, 2015, 91(4): 837-44.
- [4] Chen Z, Zhan J, Chen Y, *et al.* Effects of Phosphorylation of beta Subunits of Phycocyanins on State Transition in the Model Cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803[J]. Plant Cell Physiol, 2015, 56(10): 1997-2013.
- [5] de Jesus Raposo MF, de Moraes RM, de Moraes AM. Health applications of bioactive compounds from marine microalgae[J]. Life Sci, 2013, 93(15): 479-86.
- [6] Kissoudi M, Sarakatsianos I, Samanidou V. Isolation and purification of food-grade C-phycoerythrin from *Arthrospira platensis* and its determination in confectionery by HPLC with Diode Array Detection[J]. J Sep Sci, 2017. [Epub ahead of print]
- [7] 张军, 邹宁, 孙东红, 等. 螺旋藻抗肿瘤组分的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(14): 214-6. [Zhang J, Zou N, Sun DH, *et al.*

- A Summary of the Document on Anticancer Activity of Spirulina Component[J]. Shi Pin Yan Jiu Yu Kai Fa, 2016, 37(14): 214-6.
- [8] Stadnichuk IN, Krasil'nikov PM, Zlenko DV. Cyanobacterial Phycobilisomes and Phycobiliproteins[J]. Mikrobiologiya, 2015, 84(2): 131-43.
- [9] Adir N, Lerner N. The crystal structure of a novel unmethylated form of C-phycocyanin, a possible connector between cores and rods in phycobilisomes[J]. J Biol Chem, 2003, 278(28): 25926-32.
- [10] Ravi M, Tentu S, Baskar G, *et al.* Molecular mechanism of anti-cancer activity of phycocyanin in triple-negative breast cancer cells[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 768.
- [11] Bechelli J, Coppage M, Rosell K, *et al.* Cytotoxicity of algae extracts on normal and malignant cells[J]. Leuk Res Treatment, 2011, 2011: 373519.
- [12] Pleonsil P, Soogarun S, Suwanwong Y. Anti-oxidant activity of holo- and apo-c-phycocyanin and their protective effects on human erythrocytes[J]. Int J Biol Macromol, 2013, 60: 393-8.
- [13] Thangam R, Suresh V, Asenath Princy W, *et al.* C-Phycocyanin from *Oscillatoria tenuis* exhibited an antioxidant and in vitro antiproliferative activity through induction of apoptosis and G0/G1 cell cycle arrest [J]. Food Chem, 2013, 140(1-2): 262-72.
- [14] 夏冬, 孙军燕, 刘娜娜, 等. 藻蓝蛋白抗氧化作用及其药理活性研究进展[J]. 海洋科学, 2015, 39(7): 130-5. [Xia D, Sun JY, Liu NN, *et al.* Research progress of the antioxidant activity of Phycocyanin and its application[J]. Hai Yang Ke Xue, 2015, 39(7): 130-5.]
- [15] Zhu C, Ling Q, Cai Z, *et al.* Selenium-Containing Phycocyanin from Se-Enriched *Spirulina platensis* Reduces Inflammation in Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis by Inhibiting NF-kappaB Activation[J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(24): 5060-70.
- [16] Shen G, Schluchter WM, Bryant DA. Biogenesis of phycobiliproteins: I. cpcS-I and cpcU mutants of the cyanobacterium *Synechococcus* sp. PCC 7002 define a heterodimeric phycocyanobilin lyase specific for beta-phycocyanin and allophycocyanin subunits[J]. J Biol Chem, 2008, 283(12): 7503-12.
- [17] Niu YJ, Zhou W, Guo J, *et al.* C-Phycocyanin protects against mitochondrial dysfunction and oxidative stress in parthenogenetic porcine embryos[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16992.
- [18] Rimbau V, Camins A, Romay C, *et al.* Protective effects of C-phycocyanin against kainic acid-induced neuronal damage in rat hippocampus[J]. Neurosci Lett, 1999, 276(2): 75-8.
- [19] Rimbau V, Camins A, Pubill D, *et al.* C-phycocyanin protects cerebellar granule cells from low potassium/serum deprivation-induced apoptosis[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2001, 364(2): 96-104.
- [20] Pattarayan D, Rajarajan D, Ayyanar S, *et al.* C-phycocyanin suppresses transforming growth factor-beta1-induced epithelial mesenchymal transition in human epithelial cells[J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(3): 426-31.
- [21] Wang CY, Wang X, Wang Y, *et al.* Photosensitization of phycocyanin extracted from *Microcystis* in human hepatocellular carcinoma cells: implication of mitochondria-dependent apoptosis[J]. J Photochem Photobiol B, 2012, 117: 70-9.
- [22] Li B, Chu X, Gao M, *et al.* Apoptotic mechanism of MCF-7 breast cells in vivo and in vitro induced by photodynamic therapy with C-phycocyanin[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2010, 42(1): 80-9.
- [23] Chang CJ, Yang YH, Liang YC, *et al.* A novel phycobiliprotein alleviates allergic airway inflammation by modulating immune responses[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1): 15-25.
- [24] Nemoto-Kawamura C, Hirahashi T, Nagai T, *et al.* Phycocyanin enhances secretory IgA antibody response and suppresses allergic IgE antibody response in mice immunized with antigen-entrapped biodegradable microparticles[J]. J Nutr Sci Vitaminol(Tokyo), 2004, 50(2): 129-36.
- [25] Marín-Prida J, Pavón-Fuentes N, Llópiz-Arzuaga A, *et al.* Phycocyanobilin promotes PC12 cell survival and modulates immune and inflammatory genes and oxidative stress markers in acute cerebral hypoperfusion in rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 272(1): 49-60.
- [26] Iijima T, Saitoh N, Nobutomo K, *et al.* A prospective cohort study of hepatitis B surface antigen carriers in a working population[J]. Gan, 1984, 75(7): 571-3.
- [27] Kunte M, Desai K. The Inhibitory Effect of C-phycocyanin Containing Protein Extract (C-PC Extract) on Human Matrix Metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in Hepatocellular Cancer Cell Line (HepG2)[J]. Protein J, 2017, 36(3): 186-95.
- [28] Ying J, Wang J, Ji H, *et al.* Transcriptome analysis of phycocyanin inhibitory effects on SKOV-3 cell proliferation[J]. Gene, 2016, 585(1): 58-64.
- [29] Liao G, Gao B, Gao Y, *et al.* Phycocyanin Inhibits Tumorigenic Potential of Pancreatic Cancer Cells: Role of Apoptosis and Autophagy[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34564.
- [30] 应俊, 潘若望, 王茂峰, 等. 藻蓝蛋白诱导喉癌HEP-2细胞凋亡的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(7): 1189-96. [Ying J, Pan RW, Wang MF, *et al.* Effects of phycocyanin on apoptosis of human laryngeal cancer HEP-2 cells[J]. Zhongguo Bing Li Sheng Li Za Zhi, 2015, 31(7): 1189-96.]
- [31] 李冰, 张学成, 高美华, 等. 藻蓝蛋白对HeLa细胞CD59基因表达调控作用的研究[J]. 高技术通讯, 2006, 16(2): 196-200. [Li B, Zhang XC, Gao MH, *et al.* Study of regulatory effect of phycocyanin on CD59 gene expression of HeLa cells[J]. Gao Ji Shu Tong Xun, 2006, 16(2): 196-200.]
- [32] 李冰, 褚现明, 高美华, 等. 钝顶螺旋藻藻蓝蛋白诱导HeLa细胞凋亡的分子机制研究[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(8): 1045-50. [Li B, Chu XM, Gao MH, *et al.* Study on the molecular mechanism of C-phycocyanin from *Spirulina platensis* induced apoptosis in HeLa cells[J]. Zhongguo Yao Li Xue Tong Bao, 2009, 25(8): 1045-50.]
- [33] Morcos NC, Berns M, Henry WL. Phycocyanin: laser activation, cytotoxic effects, and uptake in human atherosclerotic plaque[J].

- Lasers Surg Med, 1988, 8(1): 10-7.
- [34] Bharathiraja S, Seo H, Manivasagan P, *et al.* In Vitro Photodynamic Effect of Phycocyanin against Breast Cancer Cells[J]. *Molecules*, 2016, 21(11): pii: E1470.
- [35] 李冰, 褚现明, 高美华. 藻蓝蛋白-光动力疗法治疗小鼠HeLa细胞瘤的免疫和凋亡机制研究[J]. *中国激光医学杂志*, 2011, 20(1): 1-6. [Li B, Chu XM, Gao MH. Treatment of HeLa Tumor in mice with C-phycocyanin Mediated Photodynamic Therapy and Its Immune Mechanism Underlying Apoptosis[J]. *Zhongguo Ji Guang Yi Xue Za Zhi*, 2011, 20(1): 1-6.]
- [36] Sun DF, Gao ZH, Liu HP, *et al.* Sphingosine 1-phosphate antagonizes the effect of all-trans retinoic acid (ATRA) in a human colon cancer cell line by modulation of RARbeta expression[J]. *Cancer Lett*, 2012, 319(2): 182-9.
- [37] Siddikuzzaman, Grace VM. Inhibition of metastatic lung cancer in C57BL/6 mice by liposome encapsulated all trans retinoic acid (ATRA)[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 570-9.
- [38] 李冰, 杨帆, 吕丛仪, 等. 藻蓝蛋白协同全反式维甲酸影响人宫颈癌HeLa细胞的增殖和凋亡[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2014, 21(5): 516-20. [Li B, Yang F, Lyu CY, *et al.* Effects of C-phycocyanin combined with all-trans retinoic acid on cervical cancer cells proliferation and apoptosis[J]. *Zhongguo Zhong Liu Sheng Wu Zhi Liao Za Zhi*, 2014, 21(5): 516-20.]
- [39] Yang F, Li B, Chu XM, *et al.* Molecular mechanism of inhibitory effects of C-phycocyanin combined with all-trans-retinoic acid on the growth of HeLa cells *in vitro*[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6): 5619-28.
- [40] Li B, Gao MH, Chu XM, *et al.* The synergistic antitumor effects of all-trans retinoic acid and C-phycocyanin on the lung cancer A549 cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 749: 107-14.
- [41] Gantar M, Dhandayuthapani S, Rathinavelu A. Phycocyanin induces apoptosis and enhances the effect of topotecan on prostate cell line LNCaP[J]. *J Med Food*, 2012, 15(12): 1091-5.
- [42] Saini MK, Vaiphei K, Sanyal SN. Chemoprevention of DMH-induced rat colon carcinoma initiation by combination administration of piroxicam and C-phycocyanin[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 361(1-2): 217-28.
- [43] Bingula R, Dupuis C, Pichon C, *et al.* Study of the Effects of Betaine and/or C-Phycocyanin on the Growth of Lung Cancer A549 Cells *In Vitro* and *In Vivo*[J]. *J Oncol*, 2016, 2016: 8162952.
- [44] Khan M, Varadharaj S, Shobha JC, *et al.* C-phycocyanin ameliorates doxorubicin-induced oxidative stress and apoptosis in adult rat cardiomyocytes[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47(1): 9-20.
- [45] Li B, Zhang X, Gao M, *et al.* Effects of CD59 on antitumoral activities of phycocyanin from *Spirulina platensis*[J]. *Biomed Pharmacother*, 2005, 59(10): 551-60.
- [46] Li B, Gao MH, Zhang XC, *et al.* Molecular immune mechanism of C-phycocyanin from *Spirulina platensis* induces apoptosis in HeLa cells *in vitro*[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2006, 43(Pt 3): 155-64.
- [47] 吕丛仪, 李冰, 杨鹏. 藻蓝蛋白/羧甲基壳聚糖纳米微球的制备及其对人宫颈癌HeLa细胞增殖的抑制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(1): 34-40. [Lyu CY, Li B, Yang P. Optimized preparation of novel C-phycocyanin-carboxymethyl chitosan nanoparticles and its inhibitory effects on human cervical carcinoma HeLa cells proliferation[J]. *Zhongguo Zhong Liu Sheng Wu Zhi Liao Za Zhi*, 2015, 22(1): 34-40.]
- [48] 殷启凤, 杨鹏, 王玉娟, 等. 新型羧甲基壳聚糖包裹C-藻蓝蛋白负载CD59配体的靶向纳米微球的制备及其对HeLa细胞的杀伤作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(2): 127-33. [Yin QF, Yang P, Wang YJ, *et al.* Preparation of novel nanoparticles of carboxymethyl chitosan covered with C-phycocyanin carrying CD59sp and its killing effect on HeLa cells[J]. *Zhongguo Zhong Liu Sheng Wu Zhi Liao Za Zhi*, 2017, 24(2): 127-33.]
- [49] Wang Y, Jiang L, Yin Q, *et al.* The Targeted Antitumor Effects of C-PC/CMC-CD59sp Nanoparticles on HeLa Cells *in Vitro* and *in Vivo*[J]. *J Cancer*, 2017, 8(15): 3001-13.

[编辑: 刘红武; 校对: 杨卉]