

海洋软体动物提取物抗肿瘤活性研究进展

黄芳芳, 杨永芳, 丁国芳*

(浙江海洋学院食品与药学院, 舟山 316004)

摘要 海洋软体动物鲍鱼、海兔、乌贼、泥蚶、青蛤、贻贝、扇贝、文蛤、牡蛎、缢蛏等的提取物肽类、多肽、糖肽、糖蛋白、糖胺聚糖具有抗肿瘤、抗衰老、抗菌等作用。由于癌症患者长期化疗会损害重要脏器, 而且会产生耐药性, 影响其化疗效果。因此, 寻找低毒、高效的新型抗肿瘤药物势在必行。目前对几种海洋软体动物药用活性正在研究中, 本文对常见的海洋软体动物的抗肿瘤活性进行综述, 为海洋抗肿瘤药物的研究开发提供参考。

关键词 海洋软体动物; 海洋药物; 抗肿瘤

中图分类号 R282.77; R965 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2009)03-0284-05

Advances in the study of antitumor activities of the marine mollusks extracts

HUANG Fang-fang, YANG Yong-fang, DING Guo-fang*

School of Food Science and Pharmacy, Zhejiang Ocean University, Zhoushan 316004, China

Abstract The extracts of marine mollusks (*Abalone*, *Aplysia*, *Sepia*, *Arcagranosa linnaeus*, *Cyclina sinensis*, *Mytilus coruscus*, *Chlamys farrei*, *Meretrix meretrix*, *Ostrea*, *Sinonovacula constricta* and *Solen gradis*) classified as polysaccharides, proteins and peptides, possess the antitumor, anti-aging, and anti-bacterial activities. Cancer patients undergoing long-term chemotherapy usually suffer from the damage to vital organs, and resistances affecting the outcomes of chemotherapy. Therefore, it is imperative to search for anti-cancer drugs with low toxicity and high efficiency. At present, several marine mollusks are being studied. Summary on the antitumor activities of the marine mollusks extracts is presented, which might provide a basis for the development of marine anti-cancer drugs.

Key words marine mollusks; marine drugs; antitumor

从20世纪80年代起, 国内外对癌症的研究和认识已深入到分子水平; 癌基因和抗肿瘤基因的发现、信号传导调控癌变规律渐被揭示, 基因诊断疗效有很大提高^[1]。但是, 肿瘤的发病率仍有增无减, 其发病率和死亡率仅次于心血管疾病。所以, 科学家们希望在了解癌变机制的基础上研制出有效抗肿瘤药物, 并把希望瞄准了海洋生物, 如海洋软体动物。

海洋软体动物包括鲍鱼、海兔、乌贼、泥蚶、青蛤、贻贝、扇贝、文蛤、牡蛎、缢蛏、竹蛏等, 含有丰富的多糖、蛋白质、多肽和萜类, 因为它们具有抗肿瘤、抗衰老、增强机体免疫力和抗氧化等功能, 成为研究开发的热点^[2], 也是新型的海洋药物和功能型保健食品资源。

软体动物的种类繁多, 有10万余种, 其中有一半以上生活在海洋中, 是海洋中最大的一个动物门类。近年来海洋软体动物的抗肿瘤研究有了进一步进展, 如鲍鱼提取多

糖能抑制肿瘤细胞的生长^[3]; 海兔提取物 dolastatin-10、tasidotin等^[4]都具有抗肿瘤活性。本文综述了近年来海洋软体动物抗肿瘤活性物质的研究进展, 为进一步了解海洋软体动物抗肿瘤作用提供参考。

1 鲍鱼提取物

鲍鱼 (*Abalone*) 属软体动物门原始腹足纲鲍科软体动物。蒋建敏等^[3]从杂色鲍中提取得到鲍鱼多糖, 作用于荷人鼻咽癌的裸鼠模型, 发现20 mg/kg组和40 mg/kg组, 肿瘤抑制率分别为35.75%~49.20%和36.58%~52.40%。鲍鱼多糖10, 20, 40 mg/kg连续给药30 d, 其瘤重抑制率分别为9.33%, 36.64%, 46.72%。此外, 实验中发现鲍鱼多糖的抗肿瘤作用不同于环磷酸酯对细胞的直接杀伤作用, 而且未见不良反应。所以鲍鱼多糖具有开发价值和应用前景。

2 海兔提取物

海兔(*Aplysia*)属软体动物门腹足纲后鳃亚纲无楯目海兔科。Dolastatin是从海兔中提取的抗肿瘤活性肽(dolastatin 1~18),是一系列缩肽类活性物质。其中dolastatin-10正在进行Ⅱ期临床试验。Dolastatin-10是一种天然细胞毒素蛋白,由海兔毒素类化合物特有的氨基酸dolavaline(Dov)、dolaisoleuine(Dil)、dolaproine(Dap)及缬氨酸(Val)4种氨基酸及特异的dolaphenine(Doe)缩合而成,相对分子质量为784。Dolastatin-10抗肿瘤机制为抑制微管聚合而使细胞周期阻滞在间期,但其作用位点不同于长春碱和喜树碱类有丝分裂药物,并能极大地影响微管的组装及微管依赖的三磷酸鸟苷水解。进一步研究表明,dolastatin-10可结合到微管蛋白上的根霉素/美登素交换三磷酸鸟苷结合位点,导致细胞阻滞在M期。但是,由于dolastatin-10在临床试验中导致40%的肿瘤患者发生中度周围神经病变,并且对激素抵抗的腺癌脑转移和铂类抗肿瘤药物敏感的复发性卵巢癌没有治疗效果^[5-9],所以未被单独用于临床试验。将其作用于人体DU-145前列腺癌中,发现其具有抑制肿瘤微血管和诱导细胞凋亡的作用。在Ⅱ期临床试验中,将dolastatin-10作用于15例激素抵抗型前列腺癌(HR-PC)患者,其中3例病情得到控制,肿瘤没有变大,亦未发生转移。

LU103793是一种稳定的水溶性的dolastatin-15同系物,具有显著的广谱抗肿瘤作用^[10]。与其他微管抑制剂相比,LU103793没有明显的外周神经病变的不良反应。Tasidotin^[11](*N,N*-二甲基-*L*-缬氨酰-*L*-缬氨酰-*N*-甲基-*L*-缬氨酰-*L*-脯氨酰-*L*-比咯氨酸-叔丁酰胺氯化物)也是dolastatin-15的同系物,可使细胞在G2和M期停滞,且其在体外抑制微管的药理作用与西马多丁相似。Tasidotin在低浓度(25~40 μmol/L)时,通过延长微血管聚集的滞后期,使微血管聚集恢复到正常水平,但当其浓度超过50 μmol/L时,tasidotin可以抑制微血管聚集的范围。Tasidotin还可以治疗人体MX-1乳腺癌,PC-3前列腺癌和LOX黑色素瘤^[1]。另外,tasidotin对LX-1非小细胞肺癌,HT-29结肠癌和P388小鼠血癌模型具有明显的生长抑制作用。

TZT-1027是dolastatin-10的半合成品。在细胞分裂期,它通过黏附微管蛋白来抑制微管聚合,使细胞在G2/M期凋亡^[12]。TZT-1027在M期黏附tsFT210细胞,使细胞在M期凋亡,而非G2期^[13]。TZT-1027作用于微管蛋白的位置与长春碱的作用位置重叠,但有两处作用方式不同^[14-15]。此外,它也表现出抑制血管生成的作用^[16]。将TZT-1027作用于小鼠模型,发现3 h后,在肿瘤的脉管系统中形成血栓,而且发生继发性血管断裂和坏死^[17]。TZT-1027可与VEGF相互作用,对肿瘤早期及晚期的SBC/Neo及SBC/VEGF肿瘤都有较强的抑制作用;并可诱导红细胞

显著增加,伤害肿瘤血管系统,最终导致肿瘤因缺氧而坏死^[16]。用cDNA生物芯片技术对基因表达进行研究,发现TZT-1027可以调节恶性和非恶性肿瘤细胞多种基因的表达^[18]。

我国海兔资源丰富,其中蓝斑背肛海兔(*Nota rchus leachiifreeri*)是我国特有的品种。林厚文等^[19]对蓝斑背肛海兔用乙醇提取获得两种多卤代单萜类活性成分,确定其结构为(7*E*)-1-乙氧基-8-氯-7-二氯甲基-7-烯-4-酮-3-甲基辛烷(Ⅰ)并和其(7*Z*)异构体(Ⅱ)。采用MTT法,测定化合物对早幼粒细胞白血病HL-60和人单核细胞白血病U937的抑制作用,两个化合物都表现出中等强度的细胞毒活性。他又从蓝斑背肛海兔中提取到新环氧甾醇(HEO)类化合物,发现HEO对人白血病细胞株HL-60的IC₅₀值为1.4 mg/L,在0.8 mg/L时已明显抑制HL-60细胞的对数生长,通过对HL-60细胞周期分布影响的分析,发现其部分细胞毒性作用可能是通过抑制细胞DNA的合成来完成的^[20]。

3 乌贼提取物

乌贼(*Sepia*)属于软体动物门头足纲乌贼目乌贼科。乌贼的营养丰富,除可食用外,还具有很好的药用价值^[21]。尤其是乌贼的墨汁,含有多糖类活性物质黑色素(岩藻糖的多糖-肽复合物),有明显的抗肿瘤活性。

乌贼墨由墨囊中的分泌腺合成,在墨囊中储存。研究人员从乌贼墨中分离出一组抗肿瘤活性的肽聚糖,分别是:SIPG02-A、SIPG02-B、SIPG02-C。多糖本身无抗肿瘤活性,其抗肿瘤活性来自多糖同其他组分的复合物,如肽聚糖和色素。食用乌贼墨可以使生物防御机构之一的噬菌体活性增强,以提高机体的免疫功能来抑制癌细胞。

王成斌等^[22]用乌贼墨给小鼠灌胃后,对H22癌细胞内Ca²⁺浓度、核膜Ca²⁺/Mg²⁺-ATP酶活性及*c-jun*表达的影响。结果发现,乌贼墨使H22癌细胞内Ca²⁺浓度和核膜Ca²⁺/Mg²⁺-ATP酶活性降低,减少了Ca²⁺向细胞核内的转运,明显降低*c-jun*表达,使Ca²⁺对*c-jun*表达的促进作用减弱,从而抑制了细胞的分裂增殖。

赫钰^[23]等用5%的乌贼墨给S180荷瘤小鼠灌胃,应用乳酪脱氢酶释放法检测乌贼墨组NK细胞杀伤活性明显高于对照组(*P* < 0.01),其杀伤活性在3~7d达到最高。研究结果表明活化的NK细胞可合成和分泌多种细胞因子,发挥调节免疫和直接杀伤靶细胞的作用,乌贼墨能够增强正常鼠及荷瘤鼠的NK细胞杀伤活性,活化的NK细胞合成和分泌多种细胞因子,直接抑制肿瘤细胞的分化增殖。

另外黄枚等^[24]将乌贼墨给皮下移植HHC15的小鼠灌胃35 d,称重,再剖瘤称重,对其瘤体进行病理切片,检测血清中甲胎蛋白(AFP)含量。结果发现高、中、低剂量组瘤重抑制率分别为82.2%、70.1%和35.5%,并呈明显的剂量

相关性。通过切片发现肿瘤组织中有大量淋巴细胞聚集及浸润,肿瘤组织中心有不同程度的灶性坏死,说明乌贼墨提高小鼠免疫功能的作用可能与诱生肿瘤坏死因子有关。此外,血清中 AFP 下降高达 85.6%,提示乌贼墨抗荷瘤人肝癌 HHC15 裸鼠作用的稳定性及可靠性。

4 泥蚶提取物

泥蚶(*Arcagranosa linnaeus*),俗称血蚶,是一种双壳类海洋生物,主要生活在浅海,我国沿海均有分布。姚如永等^[25-26]用泥蚶多肽,对体外培养的两种人肿瘤细胞和对小鼠 S180, H22 实体瘤和艾氏腹水瘤进行治疗实验。用不同浓度的泥蚶多肽处理癌细胞 24 h。结果显示,随着药物浓度的增加,两种肿瘤细胞存活率逐渐降低。用流式细胞仪分别观察泥蚶多肽对两种肿瘤细胞的作用,各组细胞周期的变化,发现泥蚶多肽实验组对 A549 细胞发生 G2~M 期阻滞,而 Ketr23 细胞在不同的时期阻滞,提示泥蚶多肽对不同组织来源肿瘤细胞的抑制作用机制不同。另外泥蚶的提取物海生素对体外培养的人肺癌、乳癌和胃癌肿瘤细胞和对接种的小鼠肿瘤具有明显的抑制作用,且不良反应小。

5 青蛤提取物

青蛤(*Cyclina sinensis*)为帘蛤科海洋脊椎软体动物,属于双壳贝类,产于我国南北沿海地区,含有多种药理活性物质。桂桂兰等^[27]研究了青蛤提取液对老龄鼠淋巴器官内巨噬细胞和淋巴细胞中 α -醋酸萘酯酶活性的影响。其结果表明,青蛤肉提取液能显著提高脾脏巨噬细胞、淋巴细胞和淋巴结巨噬细胞酸性酯酶的活性,有促进免疫应答,提高机体免疫力和防病治病、延缓衰老等作用。

另外,刘翠等^[28]用青蛤提取液对成年小鼠和老龄小鼠进行注射,发现 T 淋巴细胞总数和辅助性 T 淋巴细胞均有显著增加,但辅助性 T 淋巴细胞增加更为明显。表明青蛤肉提取液能显著调节机体内淋巴细胞的数量及各亚群之间的比例,具有提高小鼠免疫功能的作用。

6 贻贝提取物

厚壳贻贝(*Mytilus coruscus*)属于海洋软体动物门,双壳纲,贻贝目,贻贝科,盛产于我国渤海、黄海等海域,在我国北方称海红,江浙一带称淡菜。已有研究表明,贻贝提取物有抗肿瘤、抗衰老、抗病毒和抗菌功能,具有增加机体免疫力、降血脂的功效。洪鹏志等^[29]提取贻贝糖胺聚糖以不同的剂量连续 7d 作用于移植肿瘤 S180 小鼠,结果显示抑瘤率为 52.4%。

另外,徐红丽等^[30]分离得粗多糖,用 MTT 法进行体外抗肿瘤活性的研究。发现贻贝多糖 MP2-I 其中高浓度组对 HO28910、MCF27 肿瘤细胞的抑制率分别达到 30.55%

和 36.38%。

7 扇贝提取物

栉孔扇贝(*Chlamys farrei*)是我国北方地区养殖的贝类。顾谦群等^[31]对于接种肿瘤后 24 h 的小鼠,注射扇贝糖蛋白。结果发现,扇贝糖蛋白对 S180 肉瘤有明显的抑制作用,抑瘤率最高可达 46.97%。通过对 S180 小鼠自然杀伤细胞(NK 细胞)活性和小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响,发现 40 mg/kg 扇贝多糖可明显提高 S180 小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬率。

邢军等^[32]提取的扇贝裙边糖胺聚糖可明显抑制 S180 实体瘤的生长,环磷酰胺联用可使化疗药物的抗肿瘤作用增强,并能提高白细胞数量;增强荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬能力,增强荷瘤小鼠脾淋巴细胞的转化增殖和 NK 细胞活性。王红兵等^[33]也发现扇贝多肽与环磷酰胺联合应用对肿瘤的抑制有较好的协同作用。

人们还从虾夷扇贝(*Patinopecteny essoensis*)中提取到一种糖蛋白,投喂小鼠,结果显示该糖蛋白有很强的肿瘤抑制作用,抑瘤率达 73.9%。此外,从扇贝闭壳肌中提取的糖蛋白也有抗肿瘤活性,当把它注射到小鼠瘤内 5 周后,肿瘤消失。从扇贝的卵巢中提取糖蛋白对白血病效果也较显著^[34]。

8 文蛤提取物

文蛤(*Meretrix meretrix*)为帘蛤科软体动物,主产于我国沿海。张铂^[35]提取的文蛤糖肽 MGPO501 对体外培养的人肺癌细胞株 A549,卵巢癌细胞株 HO8910,宫颈癌细胞株 HeLa,鼻咽癌细胞株 KB,肝癌细胞株 SMMC27721 的生长均有很强的抑制作用,并且对鼠源性癌细胞株 B16 有更强的抑制作用,并呈剂量相关性,在中性条件下抗肿瘤活性最强。这些糖肽主要是通过调节和增强机体免疫功能而产生抗肿瘤活性。

刘晓丹等^[36]将文蛤中粗提取物多肽 M2 作用于胃癌 BGC-823 细胞,观察该活性多肽在体外对几种与肿瘤代谢相关酶的效应。在实验中发现,随着文蛤多肽 M2 浓度的增加,SOD 的激活强度增强,而酪氨酸酶的活性则受到抑制。该实验结果预示着多肽 M2 是可能通过激活 SOD 酶等抗氧化酶的活性,从而提高细胞内抗氧化水平,清除活性氧自由基,抑制癌细胞的生长。

其中文蛤水提物 HS-72 已经应用于各种癌症的治疗,文蛤多糖、糖蛋白的抗肿瘤活性与免疫增强活性相关,将是寻找天然的免疫调节剂的一个重要领域。

9 牡蛎提取物

牡蛎(*Ostrea*)又名海蛎子,国外称其为“海上牛奶”。牡蛎的肉和壳都可供药用,其肉含有多种氨基酸、维生素,

具有滋补作用。李祺福等^[37]从僧帽牡蛎体内分离提取到牡蛎低分子活性多肽组分 BPO-L 用各种方法检测其对相关癌基因、抑癌基因的表达变化。在研究其对入肺癌基因 A549 细胞分化的生物学效应,和肺癌细胞的作用机制,发现 BPO-L 能有效抑制 A549 细胞增殖活动,促使细胞阻滞于 G0/G1 期。在此过程中, A549 细胞 *c-myc*, *Mtp53* 等癌基因蛋白表达减弱, *p21^{WAF1/CIP1}* 和 *Rb* 等抑癌基因蛋白表达活性增强。

梁盈等^[38]研究 BPO-L 其对入肺腺癌细胞形态和超微结构的影响。通过观察,发现 BPO-L 能有效改变入肺腺癌细胞的恶性形态与超微结构特征,对肺癌细胞具有一定的诱导分化作用。李鹏等^[39]将 BPO-L 作用于入胃腺癌 BGC-823, 观察细胞凋亡的生物学效应。结果表明, BPO-L 能有效抑制 BGC-823 细胞增殖活动,出现亚 G1 期细胞,细胞进入凋亡现象。通过对结果分析,认为牡蛎天然活性肽 BPO-L 对肿瘤细胞的生物学效应主要是通过凋亡的诱导而表现为对细胞增殖的抑制作用。

10 缢蛏提取物

缢蛏(*Sinonovacula constricta*)又名蛏子,为竹蛏科软体动物,主要分布于广东、浙江、福建等地沿海。雷晓凌等^[40]对缢蛏肉的酶解条件进行研究,并对提取得到的糖胺聚糖进行体外抗肿瘤试验。结果显示,不同剂量糖胺聚糖对 HL-60 细胞均有一定抑制作用,且随着用量增加抑制作用增强。0.5 mg/mL 的糖胺聚糖与 5-Fu 合用,能显著增加细胞的敏感性,提示其可能具有抗肿瘤作用。

11 竹蛏提取物

大竹蛏(*Solen grandis*)为竹蛏科软体动物。范秋领等^[41]对浙江舟山群岛 12 种海洋动物中的生物活性物质进行了筛选。结果显示,其中大竹蛏醇提取物对入肝癌细胞 SMMU-7721 有明显的细胞毒活性, IC_{50} 为 89 μ g/mL。

12 展望与结语

有“蓝色药业”之称的海洋药物研究与开发已经成为 21 世纪新药开发的重要领域。我国海洋天然产物研究起始于 20 世纪 70 年代,至今已有 30 多年的历史。迄今已研究的海洋生物估计有 500 多种,申请获得的发明专利约 50 余件,并有多项海洋药物获得新药证书或进入临床研究。同时,从 2007 年起国家自然科学基金也增设了海洋药物项目,国家“863”高技术研究发展基金以及各省、市的重点基金都逐年加大了对海洋药物研究的资助,这必将促进我国的海洋药物研究赶上甚至超过国际先进水平。

参考文献

- [1] Ebbinghaus S, Rubin E, Hersh E, et al. A phase I study of the dolastatin-15 analogue tasidotin (ILX651) administered Intravenously daily for 5 consecutive days every 3 weeks in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, **11** (21): 7 807-7 816.
- [2] 吴杰连(Wu JL), 朱学春(Zhu XC), 吴梧桐(Wu WT), 等. 海洋贝类抗癌免疫活性的研究进展[J]. *水利渔业(Rer Fis)*, 2006, **26**(3): 16-18.
- [3] 蒋建敏(Jiang JM), 许东晖(Xu DH), 许实波(Xu SB), 等. 鲍鱼多糖对荷人鼻咽癌裸鼠抗癌作用的研究[J]. *中草药(Chin Trait Herb Drugs)*, 2000, **31**(8): 597-599.
- [4] Vaishampayan U, Glode M, Wei D, et al. Phase II study of dolastatin-10 in patients with hormone-refractory metastatic prostate adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, **6** (11): 4 205-4 208.
- [5] Simmons TL, Andrianasolo E, McPhail K, et al. Marine natural products as anticancer drugs [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, **4**(2): 333-342.
- [6] Kanzaki A, Takebayashi Y, Ren XQ, et al. Overcoming multidrug drug resistance in P-glycoprotein/MDR1-overexpressing cell lines by ecteinascidin 743 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, **1** (6): 1 327-1 334.
- [7] Fayette J, Coquard IR, Alberti L, et al. ET-743: A novel agent with activity in soft-tissue sarcomas [J]. *Curr Opin Oncol*, 2006, **18**(4): 347-353.
- [8] Zelek L, Yovine A, Brain E, et al. A phase II study of Yondelis (trabectedin, ET-743) as a 24 h continuous intravenous infusion in pretreated advanced breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2006, **94** (11): 1 610-1 614.
- [9] Hoffman MA, Blessing JA, Lentz SS. A phase II trial of dolastatin-10 in recurrent platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, **89**(1): 95-98.
- [10] Lamdaor ML, Nimeno J, Paz-Ares L, et al. Progress in the development and acquisition of anticancer agents from marine sources [J]. *Ann Oncol*, 2003, **14**(11): 1 610-1 615.
- [11] Stephenson K, Prasad V, Weitman S, et al. ILX651 disrupts microtubule assembly by two mechanisms [J]. *Proc Amer Assoc Cancer Res*, 2004, **45**: 1 297.
- [12] Watanabe J, Natsume T, Fuijo N, et al. Induction of apoptosis in human cancer cells by TZZT-1027, an antimicrotubule agent [J]. *Apoptosis*, 2000, **5**(4): 345-353.
- [13] Akashi Y, Okamoto I, Suzuki M, et al. The novel microtubule-interfering agent TZZT-1027 enhances the anticancer effect of radiation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Br J Cancer*, 2007, **96**(10): 1 532-1 539.
- [14] Natsume T, Watanabe J, Tamaoki S, et al. Characterization of the interaction of TZZT-1027, a potent anti-tumor agent, with tubulin [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2000, **91**(7): 737-747.
- [15] Natsume T, Kobayashi M, Fujimoto S. Association of p53 gene mutations with sensitivity to TZZT-1027 in patients with clinical

- lung and renal carcinoma[J]. *Cancer*, 2001, **92**(2): 386-394.
- [16] Natsume T, Watanabe J, Koh Y, et al. Antitumor activity of TZT-1027 (soblidotin) against vascular endothelial growth factor-secreting human lung cancer *in vivo* [J]. *Cancer Sci*, 2003, **94**(9): 826-833.
- [17] Hashiguchi N, Kubota T, Koh J, et al. TZT-1027 elucidates anti-tumor activity through direct cytotoxicity and selective blockade of blood supply [J]. *Anticancer Res*, 2004, **24**(4): 201-208.
- [18] Natsume T, Nakamura T, Koh Y, et al. Gene expression profiling of exposure to TZT-1027, a novel microtubule-interfering agent, in non-small cell lung cancer PC-14 cells and astrocytes [J]. *Invest New Drugs*, 2001, **19**(4): 292-302.
- [19] 林厚文(Li HW), 张纯(Zhang C), 易杨华(Yi YH), 等. 中国产海兔抗肿瘤活性成分研究(I) [J]. *中国海洋药物 (Chin J Mar Drugs)*, 2001, **20**(3): 3-6.
- [20] 林厚文(Li HW), 高勇(Gao Y), 刘皋林(Liu GL), 等. 海兔中新环氧甾醇的体外抗肿瘤活性研究 [J]. *第二军医大学学报 (Acad J Second Mil Med Univ)*, 2004, **25**(5): 479-481.
- [21] 蔡祖花(Cai ZH), 王凤山(Wang FS). 乌贼墨的药用研究概况 [J]. *中国海洋药物 (Chin J Mar Drugs)*, 2000, **19**(5): 46-49.
- [22] 王成斌(Wang CB), 孙克任(Shun KR), 谢克勤(Xie KQ), 等. 乌贼墨对 H₂₂ 癌细胞内 Ca²⁺ 浓度、核膜 Ca²⁺/Mg²⁺-ATP 酶活性及 c-jun 表达的影响 [J]. *卫生研究 (J Hygiene Res)*, 2000, **29**(2): 96-98.
- [23] 赫姓(He S), 谢光麟(Xie GL), 赫明昌(He MC). 乌贼墨对小鼠 NK 细胞杀伤活性的影响和抑瘤作用的研究 [J]. *中国海洋药物 (Chin J Mar Drugs)*, 2002, **89**(5): 37-39.
- [24] 黄枚(Huang M). 乌贼墨抗癌活性的实验研究 [J]. *福建中医学院学报 (J Fujian Univ Trad Chin Med)*, 2004, **14**(1): 23-24.
- [25] 姚如永(Yao RY), 初晓(Chu X), 陈守国(Chen SG), 等. 海洋泥蚶多肽抗肿瘤作用的实验研究 [J]. *中国药理学杂志 (Chin Pharm J)*, 2006, **41**(11): 868-870.
- [26] 姚如永(Yao RY), 初晓(Chu X), 张玉江(Zhang YJ), 等. 泥蚶提取物-海生素抗肿瘤作用的实验研究 [J]. *中国海洋药物 (Chin J Mar Drugs)*, 2005, **24**(1): 33-36.
- [27] 张桂兰(Zhang GL), 刘翠(Liu C), 侯秋凤(Hou QF), 等. 青蛤、扇贝肉提取液对老龄鼠免疫器官巨噬细胞、淋巴细胞 ANAE 活性影响 [J]. *空军医学专学报 (J Air Force Med Coll)*, 1997, **19**(1): 4-6.
- [28] 刘翠(Liu C), 张桂兰(Zhang GL), 郭平章(Guo PZ), 等. 青蛤肉提取液对老龄小鼠外周血 T 细胞及亚群影响的研究 [J]. *中国老年学杂志 (Chin J Gerontol)*, 1997, **17**(6): 374-375.
- [29] 洪鹏志(Hong PZ), 章超桦(Zhang CH), 吴红棉(Wu HM), 等. 翡翠贻贝糖胺聚糖的制备及其生理活性初探 [J]. *上海水产大学学报 (J Shanghai Fis Univ)*, 2001, **10**(2): 158-162.
- [30] 徐红丽(Xu HL), 郭婷婷(Guo TT), 郭一峰(Guo YF), 等. 贻贝水溶性多糖 MP-1 的分离纯化及体外抗肿瘤活性研究 [J]. *第二军医大学学报 (Acad J Second Mil Med Univ)*, 2006, **27**(9): 998-1001.
- [31] 顾谦群(Gu QQ), 方玉春(Fang YC), 辛现良(Xin XL), 等. 栉孔扇贝糖蛋白的肿瘤抑制活性和对免疫功能的影响 [J]. *营养学报 (Acta Nut Sin)*, 2001, **23**(3): 200-202.
- [32] 邢军(Xin Q), 刘赛(Liu S), 王海桃(Wang HT), 等. 扇贝裙边糖胺聚糖抗肿瘤作用和对荷瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. *中国医院药学杂志 (Chin Hosp Pharm J)*, 2008, **28**(2): 90-93.
- [33] 王红兵(Wang HB), 阎春玲(Yan CL), 王春波(Wang CB). 扇贝多肽对环磷酰胺抗肿瘤的增效作用 [J]. *中国海洋药物 (Chin J Mar Drugs)*, 2007, **26**(5): 38-40.
- [34] 李翊(Li Y), 王继业(Wang JY), 毛文君(Mao WJ), 等. 海洋生物抗肿瘤作用研究现状 [J]. *海洋科学 (Marine Sci)*, 1997, **1**(6): 23-24.
- [35] 张铂(Zhang B), 吴梧桐(Wu WT), 吴杰连(Wu JL). 文蛤糖肽(MGP0405)的抗肿瘤活性及稳定性研究 [J]. *药物生物技术 (Pharm Biotechnol)*, 2006, **13**(1): 24-27.
- [36] 刘晓丹(Liu XD), 邱凌(Qiu L), 吴乔(Wu Q), 等. 文蛤抗癌活性多肽的生理活性研究 [J]. *厦门大学学报(自然科学版) (J Xiamen Univ (Nat Sci))*, 2004, **43**(4): 432-435.
- [37] 李祺福(Li QF), 黄大川(Huang DC), 石松林(Shi SL), 等. 牡蛎低分子活性肽 BPO-L 对人肺腺癌 A549 细胞周期和相关癌基因、抑癌基因表达的调控作用 [J]. *厦门大学学报(自然科学版) [J Xiamen Univ (Nat Sci)]*, 2008, **47**(1): 104-110.
- [38] 梁盈(Liang Y), 黄大川(Huang DC), 石松林(Shi SL), 等. 牡蛎低分子活性肽对人肺腺癌 A549 细胞形态与超微结构变化的影响 [J]. *厦门大学学报(自然科学版) [J Xiamen Univ (Nat Sci)]*, 2006, **45**(S1): 177-180.
- [39] 李鹏(Li P), 石松林(Shi SL), 梁盈(Liang Y), 等. 牡蛎天然活性肽对人胃腺癌 BGC-823 细胞周期与基因表达的调控 [J]. *中国海洋药物 (Chin J Mar Drugs)*, 2007, **26**(3): 1-8.
- [40] 雷晓凌(Lei XL), 吴红棉(Wu HM), 范秀萍(Fan XP), 等. 缢蛏糖胺聚糖的提取分离及其体外抗肿瘤活性的初步研究 [J]. *药物生物技术 (Pharm Biotechnol)*, 2004, **11**(3): 146-149.
- [41] 范秋领(Fan QL), 黄才国(Huang CG), 缪辉南(Miao HN), 等. 浙江舟山群岛 12 种海洋动物中生物活性物质的初步筛选 [J]. *中国海洋药物 (Chin J Mar Drugs)*, 2005, **24**(1): 37-39.