

# 蜂毒素抗肿瘤作用的研究进展

王继军, 陶文华, 孔桂美, 卜平

## ■背景资料

在传统医学中使用蜂毒已经有数百年, 他可用于减轻疼痛和治疗慢性炎症性疾病, 如关节炎、风湿病和皮肤病, 近年来研究发现蜂毒还有其他多种作用如放射保护、抗诱变、抗肿瘤作用。蜂毒的抗肿瘤作用主要与蜂毒素有关, 随着提纯技术的发展, 对于蜂毒素作为潜在的抗肿瘤治疗手段已受到广泛关注。

王继军, 陶文华, 孔桂美, 卜平, 扬州大学医学院中西医结合系 江苏省扬州市 225001

王继军, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗消化系统肿瘤的研究。国家自然科学基金资助项目, No. 81272537  
江苏省高校自然科学基金项目, No. 11KJD360003

作者贡献分布: 本文由王继军、陶文华及卜平完成; 孔桂美负责审校。

通讯作者: 孔桂美, 讲师, 硕士生导师, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学医学院中西医结合系。gmkong@yzu.edu.cn  
电话: 0514-87978872

收稿日期: 2014-07-16 修回日期: 2014-08-12

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

## Anti-tumor effects of melittin

Ji-Jun Wang, Wen-Hua Tao, Gui-Mei Kong, Ping Bu

Ji-Jun Wang, Wen-Hua Tao, Gui-Mei Kong, Ping Bu, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Clinic College of Medicine of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272537; Natural Science Foundation of Jiangsu University, No. 11KJD360003

Correspondence to: Gui-Mei Kong, Lecturer, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Clinic College of Medicine of Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. gmkong@yzu.edu.cn

Received: 2014-07-16 Revised: 2014-08-12

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

## Abstract

Melittin is a major active component of bee venom, and it exhibits strong biological activity. Recent reports have demonstrated that melittin has anti-tumor effects on many kinds of tumor cells through direct interaction with cell transduction mediators and influencing cellular signaling pathways, induction of apoptotic or necrotic cell death, and inhibition of growth and proliferation *in vivo* or *in vitro*. Nanotechnology and genetic engineering provide technical support to the safe and targeted delivery of melittin to the body. This review summarizes recent findings on the anti-tumor potential of melittin in tumors of different types.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Melittin; Apoptosis; Necrosis; Anti-tumor

Wang JJ, Tao WH, Kong GM, Bu P. Anti-tumor effects of melittin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4288-4293  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4288.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4288>

## 摘要

蜂毒素是蜂毒的主要组分及活性成分, 具有很强的生物活性。近年来体内外多项研究显示蜂毒素对多种系统肿瘤细胞有抗肿瘤作用, 可直接作用于细胞转导介质, 影响细胞信号通路, 诱导肿瘤细胞凋亡或坏死性死亡, 抑制肿瘤生长增殖。纳米技术及基因工程更是为体内安全靶向输送蜂毒素提供了技术支持。本文将对国内外关于蜂毒素与不同系统的肿瘤细胞作用的相关研究进行综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 蜂毒素; 凋亡; 坏死; 抗肿瘤

**核心提示:** 本文概括了大量关于蜂毒素抗肿瘤作用机制及其新型制剂及基因构建制剂的研究进展, 蜂毒素作为抗癌药物是极有潜力的, 但进入临床使用前, 给药方式、精确剂量和对正常细胞的不良反应仍需进一步探索。

王继军, 陶文华, 孔桂美, 卜平. 蜂毒素抗肿瘤作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(28): 4288-4293 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4288.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4288>

## 0 引言

尽管现代医疗技术水平不断提高, 但全世界范围内癌症的发病率及死亡率仍明显上升。针对癌症的研究课题和各种治疗的可行性研究已成为当今科学发展的主要任务之一。当前癌症患者接受治疗的手段不外乎手术、放疗和化疗, 但治疗效果不甚理想。来源于天然的动植物的药物在预防和治疗包括癌症在内的多种疾病中发挥重要作用。对于有毒的动物, 特别是昆虫, 在科学研究中已有很长时间, 并已发现从多种动物体内分离出的毒素能杀死肿瘤细胞<sup>[1]</sup>。蜂毒

## ■同行评议者

郭俊明, 教授, 宁波大学医学院生物化学与分子生物学研究所

素是蜂毒的主要组分和毒性成分, 占蜂毒的50%。蜂毒素是小线状碱性多肽, 分子量2847.5 Da, 具有两性性<sup>[2]</sup>。近几十年来, 越来越多的人关注蜂毒素的药理特性及其特殊的抗癌作用。大量研究显示蜂毒素多靶点作用于肿瘤细胞, 作用效应呈多样性。

## 1 蜂毒素对肿瘤细胞的不良反应

蜂毒素与磷脂膜快速结合, 进入细胞膜内, 导致细胞膜结构缺损; 或者, 在胞内运输后, 他们以相似的方式作用细胞器的膜表面, 产生生化的改变导致细胞死亡<sup>[3]</sup>。Mihajlovic等<sup>[4]</sup>报道蜂毒素进入磷脂双层并表现表面活性, 影响了细胞膜的稳定性。蜂毒素和细胞膜的相互作用导致: (1) 磷脂的酰基族的不稳定; (2) 使得磷脂更易被磷脂酶水解; (3) 从磷脂中释放的花生四烯酸进而合成的前列腺素增加。研究表明蜂毒素对多种肿瘤细胞如白血病<sup>[5]</sup>、骨肉瘤<sup>[6]</sup>、肝癌<sup>[7]</sup>、乳腺癌<sup>[8]</sup>、结肠癌<sup>[9]</sup>、恶性胶质瘤<sup>[10]</sup>等细胞表现出直接的细胞不良反应。

## 2 蜂毒素抑制肿瘤细胞增殖和促凋亡作用

钙离子作为信号转到系统的第二信使, 在细胞凋亡中起着重要作用。钙超载-胞质内钙离子浓度升高介导凋亡的机制可能是: (1) 激活钙/镁离子依赖的核酸内切酶, 降解DNA链, 同时, 钙离子在ATP的配合下可使DNA链舒展, 使核小体之间连接区的酶切位点暴露, 导致细胞凋亡的发生; (2) 活化蛋白激酶C, 致G蛋白磷酸化, G蛋白表达下调, 胞内cAMP增加; (3) 激活核转录因子 $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)加速细胞凋亡相关的一些基因表达, 诱发细胞凋亡<sup>[11]</sup>。蜂毒素特异性选择高表达ras基因的培养细胞。他通过消除表达癌基因蛋白的细胞而发挥逆转转化作用, 转化细胞逆转为正常的形态学时有明显的药物剂量依赖关系。蜂毒素逆转ras转化细胞生化基础是由于蜂毒素促进钙离子内流而高度活化ras转化细胞的磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)的活性<sup>[12]</sup>。Tu等<sup>[13]</sup>发现蜂毒素作用人黑色素瘤细胞株A2058后, 细胞活力明显受抑, 且细胞内钙离子的上升水平与细胞杀伤作用一致。蜂毒素作用骨肉瘤细胞MG63后胞外钙离子通过L型钙离子通道内流增多过载, 导致细胞凋亡, 并没有激发胞内钙池内钙离子的释放<sup>[6]</sup>。

钙调蛋白(calmodulin, CaM)是钙结合蛋白, 他在细胞的增殖中起重要作用。研究显示CaM

抑制剂有潜在的DNA损伤和细胞不良反应<sup>[14]</sup>。蜂毒素是CaM最有效的活性抑制剂之一, 并能有效抑制细胞的生长和集落的生成。Hait等<sup>[15]</sup>首次披露蜂毒素在体外抑制CaM, 抑制人和鼠白血病细胞的生长和肿瘤形成, 与CaM抑制剂-吩噻嗪类药物相比, 抑制作用更强。Lee<sup>[5]</sup>也发现蜂毒素明显抑制C6星形细胞瘤细胞的生长, 并认为蜂毒素作为CaM抑制剂的药理活性与其抑制生长的作用具有极大的相关性。钙蛋白酶位于细胞质, 是一种中性蛋白酶, 他参与凋亡, 可导致胞影蛋白(细胞支架蛋白)的剪切。胞影蛋白剪切后减弱了细胞肌动蛋白丝的交联作用<sup>[16]</sup>。Arora等<sup>[17]</sup>报道蜂毒素在肝癌细胞株(N1S1和McARH7777细胞)中提高了钙蛋白酶的活性和促进细胞坏死。Saini等<sup>[18]</sup>发现蜂毒素激活磷脂酶D(phospholipase D, PLD)活性, 进而导致钙蛋白酶活化、胞影蛋白的剪切、肌动蛋白交联作用的减弱的一系列效应, 最终导致了U937细胞膜破坏或裂解。

此外, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)活化肿瘤细胞内PLA2是导致细胞死亡信号通路的重要组成部分<sup>[19]</sup>。Wu等<sup>[20]</sup>发现蜂毒素能活化抗TNF- $\alpha$ 的KG1a和CEM/VLB100白血病细胞株内低水平的PLA2活性, 增强了TNF的细胞毒性。

蜂毒素能作用于细胞内多个信号通路, 抑制肿瘤细胞的生长和增殖, 诱导凋亡。Zhu等<sup>[21]</sup>报道, 蜂毒素对肺癌细胞株增殖抑制时的某一浓度点并不对正常细胞的生长和集落形成有抑制作用。这可能是不同生长信号通路的激发所致。Moon等<sup>[22]</sup>发现蜂毒素上调Bax和Caspase3活性, 下调Bcl2及凋亡蛋白家族成员的抑制因子(他们受Akt信号通路所控制), 诱导U937细胞凋亡。蜂毒素也能上调线粒体膜蛋白7A6和Fas蛋白表达, 诱导肝癌细胞株、骨肉瘤细胞U2OS凋亡<sup>[23,24]</sup>。Jo等<sup>[25]</sup>报道蜂毒素能促进死亡受体的表达抑制STAT3通路诱导细胞凋亡, 抑制卵巢癌细胞SKOV3和PA-1的生长。陶文华等<sup>[26]</sup>研究发现蜂毒素可激活活性氧, 下调线粒体膜电位, 调节线粒体相关蛋白表达, 通过线粒体通路诱导胃癌SGC7901细胞株凋亡。

人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)可引起凋亡信号的活化, 还可以通过激活TNF受体相关因子2(TNF receptor-associated factor 2, TRAF2), 最后引起MAPK和NF- $\kappa$ B信号通路的活化<sup>[27]</sup>。大

## ■研发前沿

研究发现, 蜂毒素不仅具有强大的穿膜作用, 导致细胞膜极性形成及电位改变, 而且在细胞内可与多种信号转导介质作用, 抑制增殖生长、侵袭转移、肿瘤血管生成信号通路, 这使得蜂毒素成为极有吸引力的抗肿瘤候选药物。

## ■相关报道

国内外研究显示, 蜂毒素对不同类型肿瘤细胞有细胞不良反应, 而对正常细胞的不良反应报道较少。蜂毒素的这种作用与活化肿瘤细胞的磷脂酶A2(phospholipase A2)及钙离子通道等有关, 也与肿瘤细胞的异常信号通路有关。从而更有效抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞死亡。

## ■创新盘点

本文概括了大量关于蜂毒素抗肿瘤作用机制及其新型制剂及基因构建制剂的研究进展,对蜂毒素作用机制的深入研究,为临床应用提供了理论依据。

多数人肝癌细胞对TRAIL诱导的凋亡并不敏感。蜂毒素和TRAIL共同作用后,肝癌细胞凋亡明显增加,显著高于蜂毒素及TRAIL组,体内实验中联合组肿瘤体积明显缩小。其机制为蜂毒素激活CaMKII-TAK1-MKK-JNK/p38信号通路并抑制I $\kappa$ B激酶(inhibitor kappa B kinase, I $\kappa$ K)-NF- $\kappa$ B信号通路,能与TRAIL协同作用诱导人肝癌细胞凋亡<sup>[28]</sup>。研究发现可溶性TRAIL蜂毒素融合蛋白(sTRAIL-melittin),与单独使用sTRAIL相比,能明显抑制白血病细胞K562、HepG2细胞活力,诱导凋亡作用更明显<sup>[29]</sup>。

## 3 蜂毒素的抑制肿瘤血管生成作用

钙离子/钙调蛋白激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )进而诱导促血管生成因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达。低氧时胞内钙离子浓度增加使钙离子/CaM依赖酶的活性改变并导致HIF1 $\alpha$ 表达和转录活性增加。钙离子/CaM拮抗剂如蜂毒素抑制其活性后可抑制肿瘤血管形成<sup>[30]</sup>。报道显示蜂毒素能抑制骨肉瘤UMR-106细胞裸鼠胫骨移植瘤、裸鼠BEL7402移植瘤、卵巢癌细胞CaSki及高转移性Lewis肺癌细胞荷瘤鼠的肿瘤血管生成<sup>[31-34]</sup>。

## 4 蜂毒素的抗侵袭和转移作用

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)在肿瘤的侵袭和演进中起重要作用,激活后可导致细胞外基质的降解,也是瘤细胞迁移、浸润基质的前提<sup>[35]</sup>。蜂毒素能特异性抑制MMP-9酶活性,对乳腺癌MCF-7细胞具有抗侵袭和迁移作用<sup>[36]</sup>。乙酸佛波豆蔻酯(phorbol myristate acetate, PMA)能致人肾癌细胞株Caki-1的磷酸化ERK和JNK的水平升高,进而活化激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)和NF- $\kappa$ B,促进MMP9的表达。蜂毒素能抑制PMA对Caki-1、乳腺癌细胞株SKBR-3的诱导作用,抑制MMP9的表达。这也提示蜂毒素有抗侵袭和转移的抗肿瘤特性<sup>[37]</sup>。Rac1是小GTP结合蛋白的Ras超家族中的一员,在促进肿瘤细胞迁移和侵袭发挥重要作用。在高侵袭性MHCC97L和MHCC97H肝癌细胞株及裸鼠模型中,蜂毒素能阻遏Rac1依赖的通路,降低肿瘤细胞的活力和迁移能力,抑制肿瘤细胞侵袭和转移<sup>[38]</sup>。

## 5 蜂毒素的新型制剂及基因靶向制剂的抗肿瘤作用

蜂毒素和他的衍生物在形成免疫交联物后他们的细胞毒性特点是有优势的。Russell等<sup>[39]</sup>在体内外实验中发现含有蜂毒素的免疫交联物能显著抑制人前列腺癌细胞移植瘤生长。蜂毒素/亲和素结合物对高表达MMP2的癌细胞有强的细胞裂解活性,如DU145和SKOV3,肿瘤体积明显缩小<sup>[40]</sup>。蜂毒素片段hecate能选择性破坏癌细胞膜。Gawronska等<sup>[41]</sup>研究发现hecate与人绒毛膜促性腺激素(beta-chain of human chorionic gonadotropin,  $\beta$ hCG)形成结合物hecate- $\beta$ hCG后,能对表达黄体生成素受体(luteinizing hormone receptor, LHR)的性腺细胞如多种乳腺癌细胞和鼠睾丸间质瘤细胞株、人卵巢癌细胞株、前列腺癌细胞等产生迅速和特异性的细胞膜通透作用,比单用hecate表现出更强的细胞毒性。研究发现细胞的LHR的数量不同,细胞作用效应也不一致。这提示LHR可能参与蜂毒素和/或他的结合物的抗肿瘤作用。这也对靶向治疗表达黄体生成素受体的性腺肿瘤细胞提供一个新的特异性治疗方法。

肿瘤附近组织的渗透性比正常组织大,大分子物质较易进入并积聚到肿瘤细胞附近,实现肿瘤的被动靶向。这种作用被称为高通透性和滞留效应<sup>[42]</sup>。Soman等<sup>[43]</sup>分别构建了蜂毒素全氟碳纳米颗粒和 $\alpha$ v $\beta$ 3整合素靶向性蜂毒素全氟碳纳米颗粒,后者对表达 $\alpha$ v $\beta$ 3整合素的人黑色素瘤细胞株C32的抑制作用较前者提高了4倍。分别用两种纳米颗粒对荷B16F10小鼠、人乳腺癌细胞MDA-MB-435裸鼠及K14-HPV16转基因FVB/N小鼠作用后,他们通过在异常的肿瘤血管系统非特异性的游走或结合过表达整合素的血管内皮细胞上都能产生抗肿瘤作用,并发现对早期癌灶效果更佳。Barrajón-Catalán等<sup>[44]</sup>用抗HER2免疫脂质体(负有蜂毒素的赫赛汀脂质体)作用表达HER2水平不同的人类乳腺癌细胞MCF7和SKBR-3后发现,癌细胞活力降低,与癌细胞的HER2表达水平相关。亮视野显微镜检视发现短时间内细胞学形态明显改变,这与蜂毒素导致的细胞膜极性形成有关。作者认为,耐曲妥珠单抗的乳腺癌细胞(JIMT-1)用此药后也有效。

Liu等<sup>[45]</sup>构建的蜂毒素与变构人白介素2嵌合体蛋白,保留了蜂毒素和IL-2的生物活性,体内外实验表明能直接抑制SKOV3的生长。由于蜂毒素的编码基因序列较短,因此,在进行靶向

治疗时其合成及转染相对容易<sup>[46]</sup>。蜂毒素的基因治疗在体内的抗肿瘤效应也有报道。Winder等<sup>[47]</sup>对人膀胱癌细胞株EJ引入和表达蜂毒素后,与对照组相比,当注入表达蜂毒素的EJ细胞后,能减缓或导致无肿瘤生长。Ling等<sup>[48]</sup>通过细菌同源重组系统成功构建携带蜂毒素基因和甲胎蛋白启动子的重组腺病毒(Ad-rAFP-Mel), Ad-rAFP-Mel作用后,肝癌细胞增殖明显受抑,肿瘤细胞成瘤率显著降低,对裸鼠移植瘤瘤内注射 Ad-rAFP-Mel后肿瘤缩小。

## 6 结论

蜂毒素对多系统肿瘤细胞有抗肿瘤作用。蜂毒素能多靶点作用肿瘤细胞:钙离子通道、CaM、PLA2和PLD、Rac1等。体内外研究显示蜂毒素作用肿瘤细胞后,能影响多种细胞信号通路,表现出细胞毒性、细胞周期阻滞、增殖受抑、凋亡、免疫调节、抗侵袭和转移、抑制血管形成、恶性表型的转化<sup>[49]</sup>等多种效应,诱导肿瘤细胞凋亡或坏死性死亡。蜂毒素能减少抗肿瘤药物从细胞内外流或改变化疗药物对胞内靶点亲和作用,增加抗肿瘤药物细胞毒性,逆转肿瘤耐药,也减少化疗药物的常规剂量<sup>[50]</sup>。蜂毒素有溶血作用<sup>[51]</sup>,生物医学和基因工程技术的发展提供了新的药物输送载体:激素受体免疫交联物、纳米颗粒及基因编码的靶向制剂,他们能持久有效安全的输送蜂毒素至肿瘤细胞或组织,对正常组织毒性小,同时保留了蜂毒素的抗癌活性。总之,蜂毒素作为抗癌药物是极有潜力的。但进入临床使用前,给药方式、精确剂量和对正常细胞的不良反应仍需进一步探索。

## 7 参考文献

- Amin AR, Kucuk O, Khuri FR, Shin DM. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2712-2725 [PMID: 19414669 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6235]
- Terra RM, Guimarães JA, Verli H. Structural and functional behavior of biologically active monomeric melittin. *J Mol Graph Model* 2007; 25: 767-772 [PMID: 16905347 DOI: 10.1016/j.jmgm.2006.06.006]
- Leuschner C, Hansel W. Membrane disrupting lytic peptides for cancer treatments. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2299-2310 [PMID: 15279610 DOI: 10.2174/1381612043383971]
- Mihajlovic M, Lazaridis T. Antimicrobial peptides in toroidal and cylindrical pores. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1798: 1485-1493 [PMID: 20403332 DOI: 10.1016/j.bbame.2010.04.004]
- Lee SY, Yeo EJ, Choi MU. Phospholipase D activity in L1210 cells: a model for oleate-activated phospholipase D in intact mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 825-831 [PMID: 9535751 DOI: 10.1016/j.bbame.2010.04.004]
- Chu ST, Cheng HH, Huang CJ, Chang HC, Chi CC, Su HH, Hsu SS, Wang JL, Chen IS, Liu SI, Lu YC, Huang JK, Ho CM, Jan CR. Phospholipase A2-independent Ca<sup>2+</sup> entry and subsequent apoptosis induced by melittin in human MG63 osteosarcoma cells. *Life Sci* 2007; 80: 364-369 [PMID: 17054998 DOI: 10.1016/j.lfs.2006.09.024]
- Li B, Gu W, Zhang C, Huang XQ, Han KQ, Ling CQ. Growth arrest and apoptosis of the human hepatocellular carcinoma cell line BEL-7402 induced by melittin. *Onkologie* 2006; 29: 367-371 [PMID: 16974113 DOI: 10.1159/000094711]
- Ip SW, Liao SS, Lin SY, Lin JP, Yang JS, Lin ML, Chen GW, Lu HF, Lin MW, Han SM, Chung JG. The role of mitochondria in bee venom-induced apoptosis in human breast cancer MCF7 cells. *In Vivo* 2008; 22: 237-245 [PMID: 18468409]
- Maher S, McClean S. Melittin exhibits necrotic cytotoxicity in gastrointestinal cells which is attenuated by cholesterol. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 1104-1114 [PMID: 18068148 DOI: 10.1016/j.bcp.2007.10.029]
- Yang ZL, Ke YQ, Xu RX, Peng P. [Melittin inhibits proliferation and induces apoptosis of malignant human glioma cells]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2007; 27: 1775-1777 [PMID: 18024312]
- 郭静, 蒲咏梅, 张东才. 钙离子信号与细胞凋亡. *生物物理学报* 2005; 21: 1-18
- Sharma SV. Melittin resistance: a counterselection for ras transformation. *Oncogene* 1992; 7: 193-201 [PMID: 1549345]
- Tu WC, Wu CC, Hsieh HL, Chen CY, Hsu SL. Honeybee venom induces calcium-dependent but caspase-independent apoptotic cell death in human melanoma A2058 cells. *Toxicon* 2008; 52: 318-329 [PMID: 18602939 DOI: 10.1016/j.toxicon.2008.06.007]
- Lakshmikuttyamma A, Selvakumar P, Kanthan R, Kanthan SC, Sharma RK. Increased expression of calcineurin in human colorectal adenocarcinomas. *J Cell Biochem* 2005; 95: 731-739 [PMID: 15832371 DOI: 10.1002/jcb.20437]
- Hait WN, Lee GL. Characteristics of the cytotoxic effects of the phenothiazine class of calmodulin antagonists. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 3973-3978 [PMID: 4062971]
- Squier MK, Miller AC, Malkinson AM, Cohen JJ. Calpain activation in apoptosis. *J Cell Physiol* 1994; 159: 229-237 [PMID: 8163563 DOI: 10.1002/jcp.1041590206]
- Arora AS, de Groen P, Emori Y, Gores GJ. A cascade of degradative hydrolase activity contributes to hepatocyte necrosis during anoxia. *Am J Physiol* 1996; 270: G238-G245 [PMID: 8779964]
- Saini SS, Chopra AK, Peterson JW. Melittin activates endogenous phospholipase D during cytolysis of human monocytic leukemia cells. *Toxicon* 1999; 37: 1605-1619 [PMID: 10482394 DOI: 10.1016/S0041-0101(99)00110-5]
- Hayakawa M, Ishida N, Takeuchi K, Shibamoto S, Hori T, Oku N, Ito F, Tsujimoto M. Arachidonic acid-selective cytosolic phospholipase A2 is crucial in the cytotoxic action of tumor necrosis factor. *J Biol Chem* 1993; 268: 11290-11295 [PMID: 7684376]

## ■应用要点

蜂毒素不仅具有细胞不良反应,诱导肿瘤细胞死亡,同时他的穿膜作用及钙离子抑制作用,可以逆转肿瘤细胞的化疗耐药,减少化疗药物的常规剂量同时减轻不良反应。新型的制剂又为安全有效的药物输送提供了保证。

## ■名词解释

I $\kappa$ B-核转录因子 (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 经典信号通路: 当细胞受到刺激后, I $\kappa$ B激酶被激活, 从而导致I $\kappa$ B蛋白磷酸化、泛素化, 然后I $\kappa$ B蛋白被降解, NF- $\kappa$ B二聚体释放, 经过各种翻译后修饰作用被激活, 转至核内, 结合目的基因, 促进目的基因转录。

- 20 Wu YL, Jiang XR, Newland AC, Kelsey SM. Failure to activate cytosolic phospholipase A2 causes TNF resistance in human leukemic cells. *J Immunol* 1998; 160: 5929-5935 [PMID: 9637506]
- 21 Zhu HG, Tayeh I, Israel L, Castagna M. Different susceptibility of lung cell lines to inhibitors of tumor promotion and inducers of differentiation. *J Biol Regul Homeost Agents* 1999; 5: 52-58 [PMID: 1910248]
- 22 Moon DO, Park SY, Choi YH, Kim ND, Lee C, Kim GY. Melittin induces Bcl-2 and caspase-3-dependent apoptosis through downregulation of Akt phosphorylation in human leukemic U937 cells. *Toxicon* 2008; 51: 112-120 [PMID: 17936321 DOI: 10.1016/j.toxicon.2007.08.015]
- 23 Zhang C, Li B, Lu SQ, Li Y, Su YH, Ling CQ. [Effects of melittin on expressions of mitochondria membrane protein 7A6, cell apoptosis-related gene products Fas and Fas ligand in hepatocarcinoma cells]. *Zhongxiyi Jiehe Xuebao* 2007; 5: 559-563 [PMID: 17854560]
- 24 Chen YQ, Zhu ZA, Hao YQ, Dai KR, Zhang C. [Effect of melittin on apoptosis and necrosis of U2 OS cells]. *Zhongxiyi Jiehe Xuebao* 2004; 2: 208-209 [PMID: 15339447]
- 25 Jo M, Park MH, Kollipara PS, An BJ, Song HS, Han SB, Kim JH, Song MJ, Hong JT. Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 258: 72-81 [PMID: 22027265 DOI: 10.1016/j.taap.2011.10.009]
- 26 陶文华, 孔桂美, 卜平, 王继军, 胡茂志, 张强. 蜂毒素调节人胃癌细胞线粒体相关蛋白表达. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1400-1404
- 27 Carlo-Stella C, Lavazza C, Locatelli A, Viganò L, Gianni AM, Gianni L. Targeting TRAIL agonistic receptors for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2313-2317 [PMID: 17438088 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2774]
- 28 Wang C, Chen T, Zhang N, Yang M, Li B, Lü X, Cao X, Ling C. Melittin, a major component of bee venom, sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by activating CaMKII-TAK1-JNK/p38 and inhibiting IkappaB $\alpha$  kinase-NF $\kappa$ B. *J Biol Chem* 2009; 284: 3804-3813 [PMID: 19074436 DOI: 10.1074/jbc.M807191200]
- 29 Liu H, Han Y, Fu H, Liu M, Wu J, Chen X, Zhang S, Chen Y. Construction and expression of sTRAIL-melittin combining enhanced anticancer activity with antibacterial activity in Escherichia coli. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97: 2877-2884 [PMID: 23149754 DOI: 10.1007/s00253-012-4541-y]
- 30 Huh JE, Baek YH, Lee MH, Choi DY, Park DS, Lee JD. Bee venom inhibits tumor angiogenesis and metastasis by inhibiting tyrosine phosphorylation of VEGFR-2 in LLC-tumor-bearing mice. *Cancer Lett* 2010; 292: 98-110 [PMID: 20188461 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.11.013]
- 31 高启龙, 杨峰, 姚亚民, 王怀章, 刘怀民, 陈永强. 蜂毒素对裸鼠骨肉瘤治疗作用及安全性的实验研究. *辽宁中医药杂志* 2011; 38: 1300-1304
- 32 Song CC, Lu X, Cheng BB, DU J, Li B, Ling CQ. [Effects of melittin on growth and angiogenesis of human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cell xenografts in nude mice]. *Ai Zheng* 2007; 26: 1315-1322 [PMID: 18076793]
- 33 Shin JM, Jeong YJ, Cho HJ, Park KK, Chung IK, Lee IK, Kwak JY, Chang HW, Kim CH, Moon SK, Kim WJ, Choi YH, Chang YC. Melittin suppresses HIF-1 $\alpha$ /VEGF expression through inhibition of ERK and mTOR/p70S6K pathway in human cervical carcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e69380 [PMID: 23936001 DOI: 10.1371/journal.pone.0069380]
- 34 Huh JE, Kang JW, Nam D, Baek YH, Choi DY, Park DS, Lee JD. Melittin suppresses VEGF-A-induced tumor growth by blocking VEGFR-2 and the COX-2-mediated MAPK signaling pathway. *J Nat Prod* 2012; 75: 1922-1929 [PMID: 23110475 DOI: 10.1021/np300446c]
- 35 Chambers AF, Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1260-1270 [PMID: 9293916 DOI: 10.1093/jnci/89.17.1260]
- 36 Cho HJ, Jeong YJ, Park KK, Park YY, Chung IK, Lee KG, Yeo JH, Han SM, Bae YS, Chang YC. Bee venom suppresses PMA-mediated MMP-9 gene activation via JNK/p38 and NF- $\kappa$ B-dependent mechanisms. *J Ethnopharmacol* 2010; 127: 662-668 [PMID: 19969058 DOI: 10.1016/j.jep.2009.12.007]
- 37 Park JH, Jeong YJ, Park KK, Cho HJ, Chung IK, Min KS, Kim M, Lee KG, Yeo JH, Park KK, Chang YC. Melittin suppresses PMA-induced tumor cell invasion by inhibiting NF- $\kappa$ B and AP-1-dependent MMP-9 expression. *Mol Cells* 2010; 29: 209-215 [PMID: 20082219 DOI: 10.1007/s10059-010-0028-9]
- 38 Liu S, Yu M, He Y, Xiao L, Wang F, Song C, Sun S, Ling C, Xu Z. Melittin prevents liver cancer cell metastasis through inhibition of the Rac1-dependent pathway. *Hepatology* 2008; 47: 1964-1973 [PMID: 18506888 DOI: 10.1002/hep.22240]
- 39 Russell PJ, Hewish D, Carter T, Sterling-Levis K, Ow K, Hattarki M, Doughty L, Guthrie R, Shapira D, Molloy PL, Werkmeister JA, Kortt AA. Cytotoxic properties of immunoconjugates containing melittin-like peptide 101 against prostate cancer: in vitro and in vivo studies. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 411-421 [PMID: 14722668 DOI: 10.1007/s00262-003-0457-9]
- 40 Holle L, Song W, Holle E, Wei Y, Li J, Wagner TE, Yu X. In vitro- and in vivo-targeted tumor lysis by an MMP2 cleavable melittin-LAP fusion protein. *Int J Oncol* 2009; 35: 829-835 [PMID: 19724919 DOI: 10.3892/ijo.00000396]
- 41 Gawronska B, Leuschner C, Enright FM, Hansel W. Effects of a lytic peptide conjugated to beta HCG on ovarian cancer: studies in vitro and in vivo. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 45-52 [PMID: 11925119 DOI: 10.1006/gyno.2001.6558]
- 42 Baban DF, Seymour LW. Control of tumour vascular permeability. *Adv Drug Deliv Rev* 1998; 34: 109-119 [PMID: 10837673 DOI: 10.1016/S0169-409X(98)00003-9]
- 43 Soman NR, Baldwin SL, Hu G, Marsh JN, Lanza GM, Heuser JE, Arbeit JM, Wickline SA, Schlesinger PH. Molecularly targeted nanocarriers deliver the cytolytic peptide melittin specifically to tumor cells in mice, reducing tumor growth. *J Clin Invest* 2009; 119: 2830-2842 [PMID: 19726870 DOI: 10.1172/JCI38842]
- 44 Barraón-Catalán E, Menéndez-Gutiérrez MP, Falco A, Carrato A, Saceda M, Micol V. Selective death

- of human breast cancer cells by lytic immunoliposomes: Correlation with their HER2 expression level. *Cancer Lett* 2010; 290: 192-203 [PMID: 19896266 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.09.010]
- 45 Liu M, Zong J, Liu Z, Li L, Zheng X, Wang B, Sun G. A novel melittin-MhIL-2 fusion protein inhibits the growth of human ovarian cancer SKOV3 cells in vitro and in vivo tumor growth. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 889-895 [PMID: 23443963 DOI: 10.1007/s00262-013-1401-2]
- 46 Lariviere WR, Melzack R. The bee venom test: a new tonic-pain test. *Pain* 1996; 66: 271-277 [PMID: 8880850 DOI: 10.1016/0304-3959(96)03075-8]
- 47 Winder D, Günzburg WH, Erfle V, Salmons B. Expression of antimicrobial peptides has an anti-tumour effect in human cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 242: 608-612 [PMID: 9464264 DOI: 10.1006/bbrc.1997.8014]
- 48 Ling CQ, Li B, Zhang C, Zhu DZ, Huang XQ, Gu W, Li SX. Inhibitory effect of recombinant adenovirus carrying melittin gene on hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 109-115 [PMID: 15598947 DOI: 10.1093/annonc/mdi019]
- 49 翟东霞. 蜂毒素诱导人肝癌细胞株Bel-7402恶性表型转化的实验研究. 上海: 第二军医大学, 2004
- 50 Rahmanzadeh R, Rai P, Celli JP, Rizvi I, Baron-Lühr B, Gerdes J, Hasan T. Ki-67 as a molecular target for therapy in an in vitro three-dimensional model for ovarian cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 9234-9242 [PMID: 21045152 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1190]
- 51 Giuliani A, Pirri G, Nicoletto SF. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Cent Eur J Biol* 2007; 2: 1-33 [DOI: 10.2478/s11535-007-0010-5]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



## ■同行评价

本文对国内外有关蜂毒素与肿瘤作用的相关研究进行了综述, 有一定的研究价值。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

**本刊讯** 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种, 参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (《世界华人消化杂志》编辑部)