

甘薯 sporamin 蛋白对结直肠癌的抑制作用 研究进展

李鹏高*

(首都医科大学公共卫生学院, 北京 100069)

摘要: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是结肠和直肠粘膜上皮在环境或遗传等致癌因素作用下发生的恶性病变。高脂、高能量、低纤维膳食、久坐不动的生活方式及肥胖等都是CRC的危险因素。Sporamin蛋白是甘薯块根中特有的一种胰蛋白酶抑制剂,具有抑制脂肪细胞分化和降低CRC细胞血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶表达的作用。近年来,胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)家族信号分子在肥胖及CRC发展过程中的作用引起了人们的重视。肥胖可导致IGF结合蛋白基因甲基化,并引起IGF1、IGF2等促癌因子分泌增多。反之,限制热量、减肥和增加体力活动则能逆转IGFs通路信号分子的不利改变,产生抑癌作用。本文分析了甘薯sporamin蛋白抑制CRC的可能机制,并将重点放在IGFs通路信号分子所起的作用上,为进一步阐明sporamin蛋白抗CRC的作用机制提出了新的研究方向。

关键词: 结直肠癌; 甘薯; sporamin蛋白; 胰岛素样生长因子; 肥胖

Research progress on the inhibition of colorectal cancer by sweet potato protein sporamin

LI Peng-Gao*

(School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

ABSTRACT: Colorectal cancer (CRC) is a malignance of the colon and rectal epithelium that usually occurs in the presence of a variety of environmental carcinogens and genetic factors. The high-fat, high-energy, low-fiber diet, the sedentary life style and obesity are the risk factors of CRC. Sporamin is a unique protein that is contained in the tuberous roots of sweet potato and is a kind of trypsin inhibitor. It has been shown to be able to inhibit the differentiation of preadipocyte and reduce the gene expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases in CRC cell lines. In recent years, signaling molecules of the insulin-like growth factor family (IGFs) and their role in the development of obesity and CRC have attracted much attention. Obesity has been shown to be able to lead to the methylation of IGF1R gene and increase the secretion of IGF1 and IGF2, resulting in tumor promotion. On the contrary, calorie restriction, weight loss and physical activity

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573128)、北京市属高等学校高层次人才引进与培养计划项目(CIT&TCD201304177)、首都医科大学“中青年骨干教师”国内交流培养项目

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (81573128), the Importation and Development of High-Caliber Talents Project of Beijing Municipal Institutions (CIT&TCD201304177) and Domestic Exchange Training Program of "Middle- and Young-Aged Backbone Teachers" of Capital Medical University

*通讯作者: 李鹏高, 博士, 副教授, 主要研究方向为营养与食品卫生。E-mail: penggao@ccmu.edu.cn

*Corresponding author: LI Peng-Gao, Associate Professor, School of Public Health, Capital Medical University, 10 Youanmenwai, Fengtai, Beijing 100069, China. E-mail: penggao@ccmu.edu.cn

have been reported to be able to reverse the adverse changes in IGFs signaling molecules and result in a tumor suppression effect. In this review, the mechanism of action by which the sporamin protein inhibits the development of CRC is analyzed, with an emphasis on the possible role played by the IGFs. As a result, new research direction for the clarification of the mechanism of action by which the sporamin inhibits the development of CRC is proposed.

KEY WORDS: colorectal cancer; sweet potato; sporamin; insulin like growth factors; obesity

1 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)又称大肠癌,包括结肠癌和直肠癌,是肠黏膜上皮在环境或遗传等多种致癌因素作用下发生的恶性病变。流行病学调查显示,CRC发病率居全球男性恶性肿瘤的第3位,女性恶性肿瘤第2位;全球每年新发病例数约120万,每年新增死亡病例数近61万;我国CRC发病率自20世纪70年代以来呈明显上升趋势,目前已和世界平均水平相当,在恶性肿瘤发病排名中居第3位^[1]。

目前,CRC的治疗以手术为主,化疗为辅,但仅凭手术和化疗并不能从根本上治愈CRC。由于CRC的发生与不合理膳食模式及肥胖有关,所以改变膳食模式、减轻体重是预防和控制CRC的重要环节^[2]。近年来,越来越多的研究发现天然植物性食物中含有许多生物活性成分可以抑制CRC细胞的生长和转移,具有化学预防(chemoprevention)和辅助治疗CRC的作用^[3,4]。甘薯(*Ipomoea batatas*)等植物中所含有的Kunitz型胰蛋白酶抑制剂(kunitz trypsin inhibitor, KTI)也被发现有预防多种癌细胞增殖、侵袭和转移的作用,已成为一个研究热点^[5,6]。甘薯中所含的KTI主要是其块根中特有的贮藏蛋白质——sporamin蛋白^[7]。研究表明,sporamin蛋白具有明显的KTI活性^[8],并在动物实验和细胞实验中表现出抑制肥胖和CRC的作用^[5,7],但相关的作用机制还需要通过进一步的实验阐明。

2 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)家族分子与CRC之间的关系

近年来,“IGF轴”(IGF axis)在CRC发生发展过程中所起的作用引起了人们的重视。IGFs家族由两种低分子多肽(IGF1、IGF2)、两类特异性受体(IGF1R、IGF2R)及6种结合蛋白(insulin-like growth factor-binding protein, IGFBP)组成,其中许多成分与CRC的发生有关^[9,10]。

2.1 胰岛素样生长因子1(IGF1)

IGF1是促进细胞生长、分化和存活的重要生长因子。目前,IGF1已被广泛接受为CRC的危险标志物,其水平与CRC严重程度呈正相关^[9]。Kushlinskii等^[11]发现,血清IGF1浓度在CRC患者和健康人中均随着年龄增长降低,

但前者的降低相比更不明显。而且,IGF1在CRC转移的主要器官——肝脏中的水平是其他器官的几十倍^[9]。此外还发现,与健康人相比,CRC患者血清IGF1、IGFBP2及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平均显著升高,IGFBP3水平显著下降,男性患者血清IGF2水平也升高。

2.2 胰岛素样生长因子2(IGF2)

Nosho等^[12]发现IGF1、IGF2及其主要受体IGF1R(type 1 IGF receptor)在早期CRC组织中的表达水平均显著升高。其中,37.8%的癌组织中IGF2的表达升高,且IGF2在腺瘤和癌组织中的表达水平差异最大,并与IGF1、环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)及基质金属蛋白酶7(metalloproteinase-7, MMP7)的表达呈正相关。此外,还有44.1%的CRC患者存在IGF2基因印记丢失(loss of imprinting, LOI)现象,表明IGF2可能在CRC早期起关键作用。表观遗传学研究^[13]表明,IGF2是一种母方印记基因,LOI可导致其再活化,这一现象存在于30%的CRC患者的正常结肠粘液中,而这一比例在健康人中仅为10%。因此,检测人血液中IGF2基因的LOI可以预测个体发生CRC的风险。

Zanella等^[14]则发现,IGF2与CRC患者对化疗药的耐药性有关。功能性试验证明,IGF2能降低西妥昔单抗(cetuximab)的疗效,而阻断IGF2信号传导通路则能使西妥昔单抗的疗效增强,表明IGF2升高与对西妥昔单抗的治疗敏感性下降有关,因此必须同时针对IGF2联合用药才能改善疗效。此外,IGF2过表达的情况存在于37.5%的对西妥昔单抗反应不佳的CRC患者的组织样本中。李鹏高^[15]发现甘薯sporamin蛋白可降低MMP7的表达,但尚不清楚其对IGF2有什么影响。考虑到CRC患者结肠组织中IGF2的表达与MMP7的表达呈正相关^[12],如果sporamin蛋白能抑制IGF2的过表达,就可能在降低CRC患者的耐药性方面发挥重要作用。

2.3 胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)

病例对照研究^[16]显示,CRC患者正常直肠粘膜组织中IGF1R表达水平下降及高胰岛素血症CRC患者体内胰岛素受体A/B比值升高可以预测其发生腺瘤的风险。Oshima等^[17]发现CRC组织中IGF1和IGF2的主要受体IGF1R及MMP7基因表达水平显著高于周围正常组织,并发现

IGF1R 水平升高与静脉侵袭和肝脏转移相关, 可作为预测肝转移的一个有意义的指标。与之相对应, Leiphakpam 等^[18]发现 IGF1R 的单克隆抗体 MK-0646 和小分子抑制物 OSI-906 可使皮下移植瘤组织中凋亡癌细胞数增加 45%~55%, 并发现这与其下调 X 染色体连锁凋亡抑制蛋白 (X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 水平并抑制癌细胞生存、促进其死亡有关。李鹏高^[15]也发现 sporamin 蛋白有诱导癌细胞凋亡和降低 MMP7 表达的作用, 但它对 IGF1R 的表达及活性有何影响则尚不清楚。

2.4 胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP3)

IGFBP3 可以降低血循环中 IGF1 的生物利用度, 与 CRC 的严重程度呈负相关^[9]。添加 IGFBP3 能抑制 IGF1 引起的 COLO201 和 HT29 细胞 IGF1R 的磷酸化和对蛋白激酶 B(Akt)的激活^[19]。但是, MMP7 能降解 IGFBP3 并提高 IGF1 的生物利用度, 使 3T3-IGFIR 细胞中 IGF1 抗细胞失巢凋亡(anoikis)作用恢复并促进癌细胞的生存和对基底膜的降解、破坏, 促进转移的发生。这提示我们, sporamin 蛋白可能通过抑制 MMP7 提高了 IGFBP3 水平, 并降低了 IGF1 的生物利用度, 但还需要经过实验的验证。

3 高脂饮食和肥胖与 CRC 之间的关系

CRC 的发病原因复杂, 调查显示其危险因素主要包括高脂、高能量、低纤维膳食, 久坐不动的生活方式及由此导致的肥胖等^[3]。CRC 高发区的居民常以肉食为主, 食物脂肪含量较高^[3]。中国和日本本土居民 CRC 发病率均较低, 但随着在美国长时期生活的两国侨民膳食脂肪含量和体型逐渐接近美国人, CRC 的发病率也逐渐相近。反过来, 限制膳食能量摄入量和减轻体重则可以降低患 CRC 的风险, 这些研究结果均说明 CRC 的发生与人种无关, 而主要与膳食模式及生活习惯有关^[2]。此外, 有研究表明 CRC 的死亡率也与膳食脂肪消耗量成正比^[3]。肥胖者患 CRC 和预后不良的几率均升高^[20]。虽然目前并不完全清楚其原因, 但一般认为和以下两方面因素有关。首先, 高脂饮食者肠道中的脂类代谢产物可直接或间接作用于肠粘膜, 产生致癌作用^[20]。其次, 肥胖和代谢综合征导致的体内代谢环境的改变及慢性炎症状态也会促进 CRC 的发生^[21]。肥胖者常伴有高胰岛素血症、胰岛素抵抗等代谢异常。脂肪细胞还能分泌 IGF1、瘦素等脂肪细胞因子和白介素 IL-1 β (interleukin-1 β)、IL-6(interleukin-6)等促炎症细胞因子。其分泌的核因子 NF- κ B(nuclear factor κ B)、转化生长因子 TGF- β (transforming growth factor- β)等炎症相关转录因子可以进一步诱导 IGF1 和 VEGF 的表达, 促进癌的发生^[20, 21]。反过来, 采取抑制炎症的措施则可以降低 IGF1 和 VEGF 的表达, 起到抗癌作用^[21]。虽然甘薯 sporamin 蛋白可抑制脂肪细胞的分化和增殖, 但尚不清楚它是否可以抑制脂肪细胞分泌 IGF1、IGF2 等脂肪细胞因子, 也不清楚它

与各炎症因子之间的关系。对肥胖 CRC 患者来说, sporamin 蛋白的主要靶细胞是脂肪细胞还是肠细胞? 这些问题都有待研究。

4 高脂饮食和肥胖与 IGFs 通路信号分子之间的关系

高脂饮食和肥胖促进癌症的作用可能与 IGFs 通路信号分子有关。首先, 肥胖者体内 IGF1、IGF2 水平均升高^[9]。D'Esposito 等^[22]发现, 与未分化的 3T3 前脂肪细胞相比, 把分化后的脂肪细胞与乳腺癌细胞共培养会增加后者的细胞活力。给脂肪细胞添加葡萄糖、棕榈酸和油酸均可增强脂肪细胞促癌细胞生长的作用。此外, 脂肪细胞可分泌 IGF1、角质细胞源趋化因子(keratinocyte-derived chemokine, KC)/IL-8 及受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子(RANTES)等炎症因子。但是, 如果抑制 IGF1, 就可以几乎完全阻断脂肪细胞促癌细胞生长的作用, 这表明 IGF1 是脂肪细胞与癌细胞之间的一个重要介导分子, 在肥胖相关性癌症的发展过程中起重要作用, 可作为一个重要的治疗靶点。Simons 等^[10]的队列研究则表明, 体重增加和肥胖与某些 CRC 患者 IGFBP 基因被甲基化有关, 导致其抑癌作用丧失, 这可能也是肥胖者体内 IGF1 水平高的原因之一。

反过来, 减轻体重和提高体力活动水平可以提高 CRC 患者的存活率。导致这种负相关的机制也被认为与 IGFs 轴有关。首先, 减轻体重和增加体力活动水平能升高 IGFBP3 水平, 降低 IGF1 的利用度, 改善 CRC 的预后^[9]。此外, 研究还发现血清中 IGF2/M6P-R(6 磷酸甘露糖受体)的水平受营养因素调控, 重度肥胖者和中度肥胖的 2 型糖尿病患者血清中 IGF2/M6P-R 水平明显升高, 但通过减轻体重可以降低 IGF2/M6P-R 的水平^[23]。Olivo-Marston 等^[2]用氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)致小鼠 CRC 模型也发现肥胖可导致小鼠肿瘤数量增加, IGF1 水平升高, IGFBP3 水平降低, 癌细胞凋亡减少, 但限制膳食能量组小鼠的这些指标均改善, 且多种 microRNAs 的表达也与肥胖小鼠不同, 表明限制膳食能量降低化学致癌物导致的 CRC 风险的生物学机制也与 IGFs 轴有关^[2]。

总之, IGFs 通路的许多信号分子同时与 CRC 和肥胖相关, 其在肥胖和 CRC 的发展过程中均起重要作用, 三者之间的关系可以用图 1 表示, 其与肥胖相关性 CRC 的关系尤其值得研究。

5 IGFs 通路信号分子与 VEGF 之间的关系

大量研究表明, CRC 患者血清和癌组织中 VEGF 的表达水平均明显升高^[11, 21]。目前已知, VEGF 高表达与癌的生长、侵袭、扩散、转移、复发及预后不良均显著相关, 因此如何抑制 VEGF 的基因表达和活性是目前抗癌研究的热点^[24]。

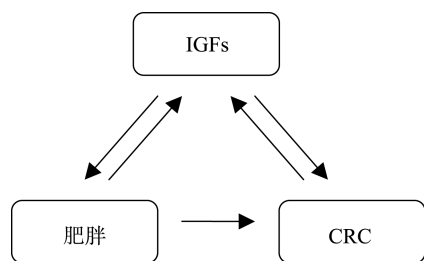


图1 IGFs 通路信号分子与肥胖和 CRC 之间的关系示意图
Fig. 1 Relationship among the signaling molecules of the IGFs family, obesity and CRC

IGFs 通路信号分子与 VEGF 的促癌机制也密切相关。首先, IGF1 和 IGF2 可通过磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/PKB)途径激活缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α)及其下游的 VEGF 基因表达, 使肿瘤组织的新血管生成作用增强。此外, 肿瘤组织缺氧除了诱导 VEGF 表达升高之外, 还能导致 IGF1R 的合成增多^[25]。与之相反, 通过提高 IGFBP3 水平可以使 VEGF 诱导的新血管生成作用被阻断^[9, 11]。

目前, 直接拮抗 VEGF 分子的单克隆抗体——贝伐单抗已被用于辅助治疗转移性 CRC, 但这种抗体也存在着耐药性问题^[26]。如前所述, IGF2 与西妥昔单抗的耐药性有关。那么, 贝伐单抗的耐药性是否也与 IGF2 过表达有关呢? 目前尚没有人研究^[14]。此外, sporamin 蛋白等植物化学物是否可以通过抑制 IGFs 通路信号分子进而抑制 VEGF 的表达及活性, 并减轻对贝伐单抗的耐药性呢? 这些问题都还有待进一步的实验验证。

6 甘薯 sporamin 蛋白在预防和治疗肥胖相关性 CRC 中的作用及可能的生物学机制

大量研究表明, 植物化学物可以在调控 IGFs, 降低 VEGF 表达及预防 CRC 方面发挥重要作用。例如, Saini 等^[4]发现, 螺旋藻中的藻青蛋白(C-phycocyanin)能预防 1,2-二甲基胍(1,2-dimethylhydrazine, DMH)诱导的大鼠 CRC, 并降低 VEGF、MMP2 和 MMP9 的水平。Wang 等^[27]发现马尾藻中的天然类胡萝卜素岩藻黄质(fucoanthin)能抑制人 CRC 细胞增殖, 降低小鼠肉瘤组织中生存素(survivin)和 VEGF 表达, 诱导细胞凋亡。Park 等^[28]发现绿茶中的表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)能降低 CRC 细胞 VEGF 和 MMP9 的表达, 抑制细胞迁移。Soboj 等^[29]发现芦荟大黄素(aloe emodin, AE)能抑制丙二醇甲醚醋酸酯(propylene glycol monomethyl ether acetate, PMA)诱导的结肠癌 WiDr 细胞的迁移和侵袭, 降低 VEGF 表达和 MMP-2/9 的酶解活性及小 G 蛋白 RhoB 的表达, 并抑制 NF- κ B 的核转位和 DNA 结合。Fang 等^[30]发现膳食类黄酮芹菜素(apigenin)能

通过 PI3K/AKT/p70S6K1 途径和 HDM2/p53 途径抑制人卵巢癌细胞 HIF-1 α 和 VEGF 表达, 并促进 HIF-1 α 蛋白降解, 抑制缺氧诱导的血管内皮细胞 VEGF 和促红细胞生成素 mRNA 的表达, 有抗血管生成作用^[31]。总之, 这些研究均表明植物性食物是天然 VEGF 抑制剂的一个良好来源, 可以在防治 CRC 方面发挥重要作用。

Li 等^[5]发现 sporamin 蛋白能显著抑制人结肠癌 SW480 细胞的增殖和侵袭, 抑制皮下接种的 Lewis 肺癌细胞向 C57 小鼠肺部自发性转移, 并抑制裸鼠腹腔接种的 HCT-8 结肠癌细胞的生长和扩散。而且, 它还可以抑制 PMA 刺激引起的人结肠癌 HT-29 细胞 VEGF、MMP7、MMP9 和 MMP13 基因表达水平的升高。但目前尚不清楚 sporamin 蛋白是如何抑制 VEGF 基因表达的? 也不清楚这些作用与 IGFs 通路信号分子之间的关系。大量研究表明 IGF1、IGF2 是引起 VEGF 表达的重要的外源性刺激因子, IGFs 轴的其他成员也对 VEGF 的表达及活性有重要调控作用^[9, 11]。此外 Miyamoto 等^[19]的研究也表明 MMP7 能降解 IGFBP3 并提高 IGF1 的生物利用度, 所以 sporamin 蛋白有可能是通过抑制 MMP7 而提高了 IGF1 的生物利用度。同时, VEGF 也是介导 MMPs 表达的强力因素, 所以 sporamin 蛋白也有可能先抑制了 VEGF 信号通路进而抑制了下游的 MMPs 表达及癌细胞的生长、浸润和转移^[15]。总之, 还需要通过进一步的实验才能探明 sporamin 蛋白与 VEGF 和 IGFs 通路信号分子之间的关系。

由于口服 sporamin 蛋白能预防昆明小鼠肥胖和血脂升高, 并显著抑制 3T3 前脂肪细胞的分化和增殖, 使细胞内的脂肪减少^[7], 所以 sporamin 蛋白也可能抑制脂肪细胞中 IGF1 和 VEGF 等细胞因子的表达和分泌。那么, sporamin 蛋白抑癌作用的主要靶点是癌细胞还是脂肪细胞? 肿瘤组织中的 IGFs 主要来自哪种细胞? 其活性是如何被 sporamin 蛋白影响的? 此外, 在 IGFs 信号分子与 VEGF 表达之间还有 PI3K/Akt/、人类双微体基因 2/p53 抑癌基因(HDM2/p53)、Janus 激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)等多个信号通路可能参与其中。sporamin 蛋白究竟是通过其中哪个(哪些)通路起作用? 这些疑问都有待解答。当然, 作为一种小分子量食物蛋白质, sporamin 经口摄入后是否可以被吸收入血? 目前也无人研究。要回答这一系列问题, 都必须进行系统、深入的实验探索。

7 总结与展望

如前所述, CRC 的发生发展与高脂饮食和肥胖有密切关系, 改变生活方式, 增加植物性食物的摄入并减肥是预防和治疗 CRC 的重要一环^[3]。IGFs 通路信号分子在 CRC 和肥胖的发生发展过程中均起重要作用, 与 CRC 的发生及预后密切相关。甘薯 sporamin 蛋白对肥胖和 CRC 均有明显的抑制作用, 其对 VEGF、MMPs 等促癌因子的抑制作

用机制令人关注。IGFs 通路信号分子可能在这个过程中起着非常重要的作用, 对这个问题的研究不仅有助于探明 sporamin 蛋白的作用靶点, 阐明其在预防和治疗肥胖及 CRC 中的作用, 还有助于深化我们对肥胖及 CRC 本身及二者关系的认识。此外, 未来的研究在阐明 sporamin 蛋白对肥胖及肿瘤生长、转移和新血管生成的抑制作用及对 IGFs 通路信号分子的调控机制的基础上, 还有必要通过动物实验或者人体试验了解机体对 sporamin 蛋白的吸收利用情况。在此基础上, 筛选出最佳的 sporamin 蛋白摄入方式, 更好地发挥其在化学预防肥胖相关性 CRC 中的作用。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87–108.
- [2] Olivo-Marston SE, Hursting SD, Perkins SN, *et al.* Effects of calorie restriction and diet-induced obesity on murine colon carcinogenesis, growth and inflammatory factors, and microRNA expression [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94765.
- [3] Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer [J]. *Maturitas*, 2015, 80(3): 258–264.
- [4] Saini MK, Sanyal SN. Targeting angiogenic pathway for chemoprevention of experimental colon cancer using C-phycoerythrin as cyclooxygenase-2 inhibitor [J]. *Biochem Cell Biol*, 2014, 92(3): 206–218.
- [5] Li PG, Mu TH, Deng L. Anticancer effects of sweet potato protein on human colorectal cancer cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(21): 3300–3308.
- [6] Yao J, Qian C. Sporamin induce apoptosis in human tongue carcinoma cells by down-regulating Akt/GSK-3 signaling [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2011, 25(2): 229–236.
- [7] Xiong Z, Li P, Mu T. The differentiation- and proliferation-inhibitory effects of sporamin from sweet potato in 3T3-L1 preadipocytes [J]. *Agric Sci China*, 2009, 8(6): 671–677.
- [8] Li P, Mu T. Recovery of sporamin from naturally fermented sweet potato starch slurry by foam fractionation [J]. *Int J Food Sci Technol*, 2012, 47(9): 1889–1895.
- [9] Sax AT, Jenkins DG, Devin JL, *et al.* The insulin-like growth factor axis: A biological mechanism linking physical activity to colorectal cancer survival [J]. *Cancer Epidemiol*, 2014, 38(4): 455–459.
- [10] Simons CC, van den Brandt PA, Stehouwer CD, *et al.* Body size, physical activity, early-life energy restriction, and associations with methylated insulin-like growth factor-binding protein genes in colorectal cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(9): 1852–1862.
- [11] Kushlinskii NE, Gershtein ES, Nikolaev AA, *et al.* Insulin-like growth factors (IGF), IGF-binding proteins (IGFBP), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum of patients with colorectal cancer [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2014, 156(5): 684–688.
- [12] Noshio K, Yamamoto H, Taniguchi H, *et al.* Interplay of insulin-like growth factor-II, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I receptor, COX-2, and matrix metalloproteinase-7, play key roles in the early stage of colorectal carcinogenesis [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(23): 7950–7957.
- [13] Cui H, Cruz-Correa M, Giardiello FM, *et al.* Loss of IGF2 imprinting: a potential marker of colorectal cancer risk [J]. *Science*, 2003, 299(5613): 1753–1755.
- [14] Zanella ER, Galimi F, Sassi F, *et al.* IGF2 is an actionable target that identifies a distinct subpopulation of colorectal cancer patients with marginal response to anti-EGFR therapies [J]. *Sci Trans Med*, 2015, 7(272): 212r–272r.
- [15] 李鹏高. 甘薯贮藏蛋白的抗癌活性及其机制研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2012.
Li PG. Research on the antitumor activity and mechanism of sweet potato protein sporamin [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2012.
- [16] Santoro MA, Andres SF, Galanko JA, *et al.* Reduced insulin-like growth factor I receptor and altered insulin receptor isoform mRNAs in normal mucosa predict colorectal adenoma risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(10): 2093–2100.
- [17] Oshima T, Akaike M, Yoshihara K, *et al.* Clinicopathological significance of the gene expression of matrix metalloproteinase-7, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-2 and insulin-like growth factor-1 receptor in patients with colorectal cancer: insulin-like growth factor-1 receptor gene expression is a useful predictor of liver metastasis from colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(2): 359–364.
- [18] Leiphrahpam PD, Agarwal E, Mathiesen M, *et al.* *In vivo* analysis of insulin-like growth factor type 1 receptor humanized monoclonal antibody MK-0646 and small molecule kinase inhibitor OSI-906 in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(1): 87–94.
- [19] Miyamoto S, Yano K, Sugimoto S, *et al.* Matrix metalloproteinase-7 facilitates insulin-like growth factor bioavailability through its proteinase activity on insulin-like growth factor binding protein 3 [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(2): 665–671.
- [20] Park J, Morley TS, Kim M, *et al.* Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(8): 455–465.
- [21] Hursting SD, Hursting MJ. Growth signals, inflammation, and vascular perturbations: mechanistic links between obesity, metabolic syndrome, and cancer [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): 1766–1770.
- [22] D'Esposito V, Passaretti F, Hammarstedt A, *et al.* Adipocyte-released insulin-like growth factor-1 is regulated by glucose and fatty acids and controls breast cancer cell growth *in vitro* [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10): 2811–2822.
- [23] Michaelsen KF, Larnkjaer A, Molgaard C. Early diet, insulin-like growth factor-1, growth and later obesity [J]. *World Rev Nutr Diet*, 2013, 106: 113–118.
- [24] Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5): 1011–1027.
- [25] Nurwidya F, Takahashi F, Kobayashi I, *et al.* Treatment with insulin-like growth factor 1 receptor inhibitor reverses hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 455(3–4): 332–338.
- [26] Marien KM, Croons V, Martinet W, *et al.* Predictive tissue biomarkers for bevacizumab-containing therapy in metastatic colorectal cancer: an update [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2015, 15(3): 399–414.

- [27] Wang J, Chen S, Xu S, *et al.* *In vivo* induction of apoptosis by fucoxanthin, a marine carotenoid, associated with down-regulating STAT3/EGFR signaling in sarcoma 180 (S180) xenografts-bearing mice [J]. *Mar Drugs*, 2012, 10(9): 2055–2068.
- [28] Park SY, Jung CH, Song B, *et al.* Pro-apoptotic and migration-suppressing potential of EGCG, and the involvement of AMPK in the p53-mediated modulation of VEGF and MMP-9 expression [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(5): 1346–1350.
- [29] Suboj P, Babykutty S, Valiyaparambil GD, *et al.* Aloe emodin inhibits colon cancer cell migration/angiogenesis by downregulating MMP-2/9, RhoB and VEGF via reduced DNA binding activity of NF-kappaB [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 45(5): 581–591.
- [30] Fang J, Xia C, Cao Z, *et al.* Apigenin inhibits VEGF and HIF-1 expression via PI3K/AKT/p70S6K1 and HDM2/p53 pathways [J]. *FASEB J*, 2005, 19(3): 342–353.
- [31] Osada M, Imaoka S, Funae Y. Apigenin suppresses the expression of VEGF, an important factor for angiogenesis, in endothelial cells via degradation of HIF-1alpha protein [J]. *FEBS Lett*, 2004, 575(1–3): 59–63.

(责任编辑: 杨翠娜)

作者简介



李鹏高, 博士, 副教授, 主要研究方向为营养与食品卫生。

E-mail: penggao@ccmu.edu.cn