金葡素 SEC2 改构蛋白 2M－118 对 AOM－DSS 诱导小鼠结肠癌的干预作用

王义山[1a,b,c;3a],李洪义[2],王雨纯[1a,b,c],潘 梦[1a,b,c;3b],张晓鑫[1a,b,c],钟小刚[1a,b,c],
曾海洋[1a,b,c],温志腾[1a,b,c],宋 宇[1a,b,c]

(1. 海南热带海洋学院 a. 热带海洋生物资源利用与保护教育部重点实验室; b. 海南热带海洋渔业资源保护与利用重点实验室;
c. 水产与生命学院, 海南 三亚 572022; 2. 沈阳协合生物制药股份有限公司,沈阳 110179;
3. 吉林大学 a. 动物科学学院; b. 生命科学学院,长春 130062)

摘要: 初步探究金葡素 SEC2 改构蛋白 2M-118 对 AOM-DSS 诱导的结肠癌模型小鼠的药效学作用。将小鼠分为正常组(CTL)、AOM-DSS 模型组(CRC)和 2M-118 腹腔注射给药组(2M-118),每组 10 只小鼠,以 AOM-DSS 诱导建立小鼠结肠癌模型,观察给药前后结肠癌小鼠状态变化及粪便状况,进行 DAI 评分; 通过 HE 染色观察小鼠肠组织病理学变化; 称取小鼠脾重及瘤重,计算免疫器官脾脏指数及抑瘤率; 采用 ELISA 法检测小鼠结肠组织中部分炎症因子的表达情况。结果显示,AOM-DSS 模型组小鼠腹泻,血便等肠炎症状明显,且后期部分小鼠出现肛外瘤情况,各项指标与正常组相比有明显变化; 2M-118 组腹泻、便血等肠炎症状明显减轻,与模型组相比促炎因子 IL-6 和 TNF-α 的表达量明显下降。研究结果表明,2M-118 对 AOM-DSS 诱导的小鼠结肠癌有一定的保护作用。

关键词: 结肠癌; SEC2; 2M-118; 细胞因子

中图分类号: R965; R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096－3122(2022)05－0111－07

DOI: 10.13307/j.issn.2096－3122.2022.05.15

0 引言

结肠癌(Colorectal cancer,CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,在世界癌症死亡率中排名第三位,是一种十分难以治愈的消化道疾病[1-2]。研究表明,患有炎症性肠病(Inflammatory bowel disease,IBD)或溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis,UC)的群体与未患相关肠道疾病的群体相比,更加容易患结肠癌,并且其患病概率与前期肠道疾病的持续时间和严重程度成正比。常规的化疗、放疗手段在杀伤癌细胞的同时,不可避免地对正常细胞造成不可恢复的损伤,导致患者生存率较低[3-4]。金葡素 C(Staphylococcal enterotoxins C,SEC)是由金黄色葡萄球菌产生的外源性超抗原,从葡萄球菌肠毒素中分离而来,它具有强大的 T 细胞活化能力。经检测,SEC 通过产生多种细胞因子参与身体免疫应答[5]。SEC 的临床应用经验主要来自金葡素注射液治疗,其主要活性成分为 SEC2,在中国用于临床癌症治疗已超过 20 年。研究表明,金葡素注射液治疗可显著增加与抗肿瘤相关的免疫细胞数量,改善局部免疫反应[6],但 SEC 作为一种天然肠毒素,具有一定的免疫毒性,可导致发热、呕吐、腹泻等不良反应[7],因此需要对其蛋白突变体进行深入研究。2M-118 是 SEC2 在其氨基酸序列的第 20、22 和 118 位氨基酸残基进行突变而得到的新型突变体,其毒性作用较低,具有良好的抗肿瘤疗效[8-9]。在前期研究中发现,SEC 对 AOM-DSS 诱导的结肠癌有一定的改善作用。本研究进一步探索其改构蛋白 2M-118 对结肠癌的药效学作用,以期为揭示改构蛋白 2M-118 的相关药理作用及机制提供新思路及新的治疗药物。

收稿日期: 2022－07－13

基金项目: 国家自然科学基金项目(81960742); 海南省高层次人才基金项目(2019RC244); 海南热带海洋学院科研启动项目(RHDXB201801); 海南省大学生创新创业训练计划项目(S202011100062)

第一作者: 王义山,男,河北廊坊人,硕士,研究方向为药物抗炎、抗病毒、抗肿瘤的作用及机制。

通信作者: 宋宇,女,吉林长春人,教授,博士,研究方向为中药、天然活性成分的应用。

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1 材料与方法

1.1 实验动物

45 只无特定病原体(Specefic pathogen free) SPF 级 C57BL/6 雄性小鼠购自江苏集萃药康生物科技有限公司(5 周龄,体质量为 17 ~ 19 g),动物许可证号:SCXK(苏)2018-0008。在吉林大学动物伦理福利委员会监督下,本研究在吉林大学实验动物中心屏障设施内开展实验,并遵守吉林大学及国家对于实验动物伦理福利的要求。实验过程中允许小鼠自由采食饮水。

1.2 主要实验试剂

超抗原 SEC 改构蛋白 2M-118 由沈阳协合生物制药股份有限公司提供;氧化偶氮甲烷(Azoxymethan,AOM)购自美国 Sigma 公司;葡聚糖硫酸钠(Dextran sodium sulfate,DSS)购自瑞典 TdB 公司;细胞因子 ELISA 检测试剂盒购自美国 Biolegend 生物技术有限公司;苏木素-伊红染色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司。

1.3 仪器

小型动物气体麻醉机(上海玉研科学仪器有限公司);石蜡包埋机,石蜡切片机(Thermo Fisher Scientific);全波长酶标仪(Biotek);组织匀浆机(M. P. Biomedicals)。

1.4 结肠癌模型建立与给药方法

小鼠自购入后于 SPF 实验动物设施中适应饲养一周,而后将小鼠随机分为 3 组,分别为正常对照组(CTL),AOM-DSS 模型组(CRC)和 2M-118 腹腔注射给药(2M-118)组,每组 10 只。CRC 组和 2M-118 组小鼠腹腔注射 AOM 10 mg·kg^{-1},CTL 组小鼠腹腔注射生理盐水 10 mL·kg^{-1}。恢复 7 d 后,CRC 组和 2M-118 组改用 2.5% DSS 饮用 7 d,恢复 14 d,以 21 d 为 DSS 周期。结肠癌模型的建立需要 3 个 DSS 周期,然后正常喂养直至肿瘤成熟,每日记录小鼠体质量。2M-118 组给药从第二个 DSS 周期的第 7 天开始,每 3 天按 2.5 mg·kg^{-1}体质量腹腔注射一次;正常组和模型组注射等量生理盐水,3 组给药同时进行,给药 7 次后停药 1 个月,再重复给药方案,反复至实验结束。

1.5 体质量变化率、免疫器官指数及抑瘤率计算

实验前后称小鼠体质量,并在实验结束后取各组小鼠脾脏及肿瘤称量,按公式(1) ~ 公式(3)分别计算体质量变化率 w(%)、脾脏指数 n 及抑瘤率 η(%)。

$$w = \frac{(m_1 - m_i)}{m_1} \times 100\%, \tag{1}$$

$$n = \frac{m_s}{m_r}, \tag{2}$$

$$\eta = \frac{(m_c - m_t)}{m_c} \times 100\%, \tag{3}$$

其中:m_1 为小鼠第一天体质量(g),m_i 为小鼠第 i 天体质量(g);m_s 为脾脏质量(mg),m_r 为小鼠体质量(g);m_c 为模型组平均瘤质量(g),m_t 为给药组平均瘤质量(g)。

1.6 病理切片

将结肠组织保存于 10% 甲醛溶液中固定。实验时取出组织适当修剪,置于包埋盒中,用 70% 乙醇浸泡 3 次,每次 30 min,在第三次的乙醇中浸泡过夜。第二天分别用 80%、90%、95% 乙醇和无水乙醇梯度脱水 30、40 及 50 min。取出脱水后的组织置于无水乙醇与二甲苯体积比为 1∶1 的溶液中浸泡 1 h,然后用二甲苯浸泡 2 次,每次 7 min。取出组织,置于二甲苯和熔点 54 ~ 56 ℃的软蜡 1∶1 混合液中 50 min。取出组织,置于熔点 54 ~ 56 ℃的软蜡中浸泡。取出组织,置于熔点 58 ~ 60 ℃的硬蜡中浸泡。取出组织,在石蜡包埋机中进行包埋,得到蜡块后 4 ℃冷藏过夜。第二天进行切片染色,使用中性树脂封片,于显微镜下观察拍照。

1.7 ELISA 检测

取保存于 -80 ℃冰箱的结肠组织,提取蛋白,定量蛋白浓度后,按照 ELISA 试剂盒说明书检测小鼠结肠组织中细胞因子 TNF-α、IL-6、IL-17 及 IFN-γ 的表达量。

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.8 统计学分析

实验数据用 Mean ± SD 表示，采用 Graphpad Prism 8 软件对数据进行分析; 组间差异用 One-way ANOVA 比较，* /# $P<0.05$ 为有显著性差异，** /## $P<0.01$ 为差异性极显著。

2 结果

2.1 2M-118 对结肠癌小鼠体质量变化的影响

实验期间每 3 天记录一次小鼠体质量，每组小鼠平均体质量的变化情况见图 1。在整个实验过程中，正常组小鼠体质量变化率有些许波动，但总体比较平稳; 模型组小鼠体质量在注射 AOM 隔天急剧下降，后缓慢回升，在 DSS Ⅰ期结束时体质量持续下降，第二次 DSS 饮水后体质量下降到最低; 2M-118 干预组的体质量变化趋势在给药前与模型组基本一致，给药后体质量变化率趋于平稳，体质量下降率明显低于模型组，这种差异在 DSS Ⅲ期表现更为明显。

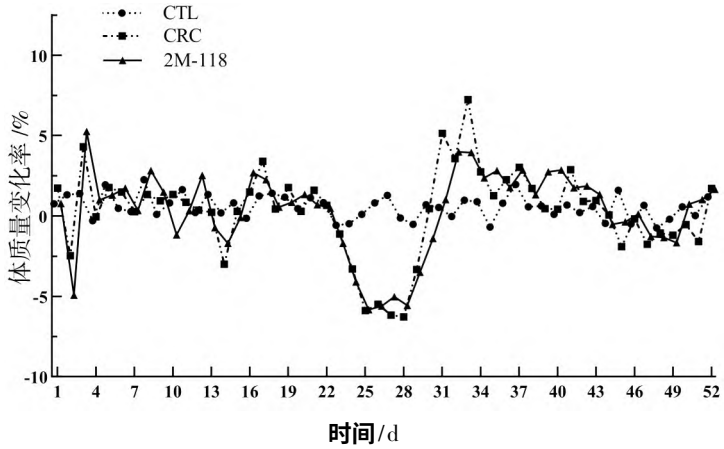


图 1　小鼠体质量变化率

2.2 2M-118 对结肠癌小鼠免疫器官指数及抑瘤率的影响

各组小鼠脾脏指数和抑瘤率计算结果如表 1 所示。与正常组 CTL 相比，模型组 CRC 的脾脏指数无明显升高，但呈现升高趋势; 2M-118 组的脾脏指数与正常组及模型组相比均有显著升高，且平均瘤质量明显低于模型组，计算得 2M-118 组的抑瘤率为 60.45% 。

表 1　小鼠脾脏指数及抑瘤率的比较

组别	脾脏指数 n/(mg·g^{-1})	瘤质量/g	抑瘤率 η/%
CTL	1.90 ± 0.25	—	—
CRC	2.55 ± 0.31	$0.26 \pm 0.09^{\#\#\#\#}$	—
2M-118	$5.36 \pm 1.8^{\#\#\#\#***}$	$0.10 \pm 0.06^{\#\#***}$	60.45

注: 与 CRC 组相比，*** $P<0.001$; 与 CTL 组相比，## $P<0.01$，#### $P<0.0001$; —表示无数值。

2.3 小鼠结肠癌情况评估

在实验期间，每天收集小鼠粪便，综合小鼠粪便性状及体质量变化率(w) 进行疾病活跃指数(Disease activity index) DAI 评分，共 3 个评分项，每项满分 4 分，3 项得分总和即为 DAI 得分，总分越高说明小鼠患病情况越严重，评分标准见表 2。

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 2　小鼠的 DAI 评分标准

评分	w/%	大便性状	便血
0	无	正常	隐血(－)
1	1～5	正常～松软	隐血(－)～隐血(＋)
2	6～10	松软	隐血(＋)
3	11～15	松软～腹泻	隐血(＋)～肉眼血便
4	＞15	腹泻	肉眼血便

根据表 2 统计所得小鼠 DAI 评分变化情况如图 2 所示。在整个实验周期中，正常组小鼠的 DAI 评分由于体质量变化率的变化而略有波动，总体评分为 0 分，说明小鼠未患病；模型组小鼠评分在 DSS Ⅱ期和Ⅲ期饮水过程中达到峰值，即患病情况最严重，与体质量变化基本保持一致；2M-118 组 DAI 评分达到峰值的时间与模型组基本保持一致，分数略高于模型组，但在饮水结束后的恢复期内，2M-118 组的评分明显低于模型组。综上所述，2M-118 对结肠癌小鼠有一定的治疗作用。

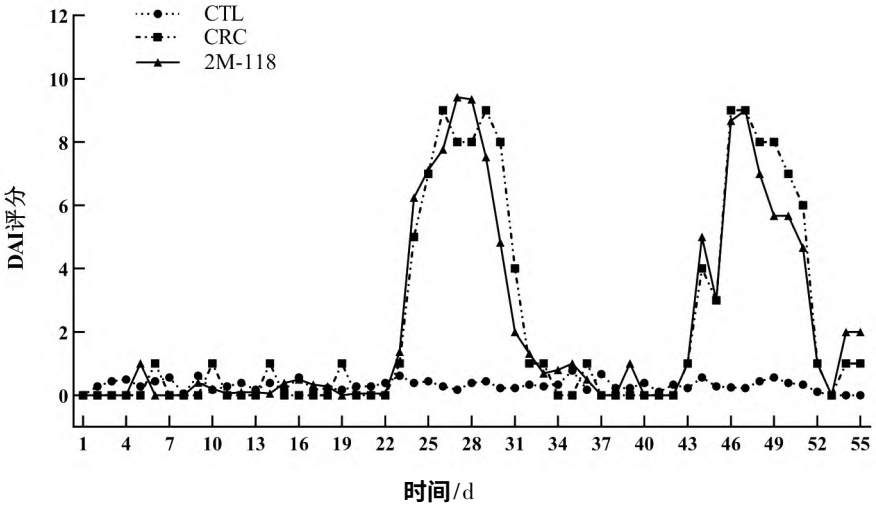
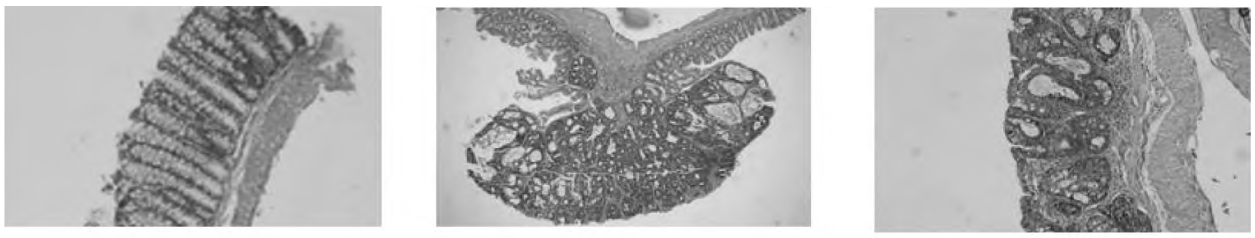


图 2　小鼠的 DAI 评分

2.4 2M-118 对结肠癌小鼠病理变化的影响

取各组小鼠的结肠组织进行 HE 染色制成切片，在显微镜下观察肠道病理变化情况。如图 3(a) 所示，正常组小鼠结肠肌层和黏膜层形态完整，且隐窝排列整齐，无病变情况。图 3(b) 中模型组小鼠的结肠内壁呈菜花状突起，肿瘤向下浸润至黏膜层，腺体增生活跃，有背靠背及共壁现象，造成局部结构不清晰，肿瘤位置的肌层出现纤维化的情况，并且明显增厚，肿瘤恶性程度较高。如图 3(c) 所示，2M-118 组小鼠结肠组织有部分炎症细胞浸润，但黏膜层基本完整，隐窝轻度扩张，但仍可见完整的隐窝腔，肌层轻度增厚，肿瘤恶性程度明显低于模型组。上述结果说明，2M-118 在一定程度上可以改善小鼠结肠癌。



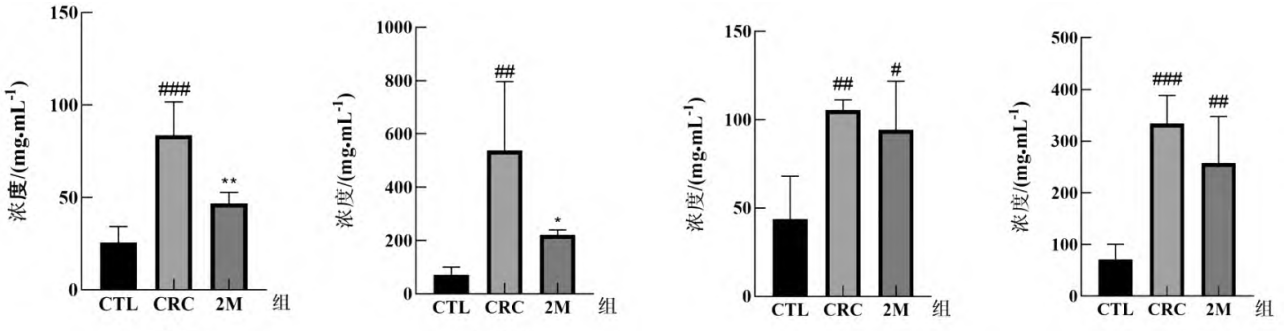
(a) 正常组(CTL)　(b) 模型组(CRC)　(c) 给药组(2M-118)

图 3　小鼠结肠组织病理切片(50×)

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.5 2M-118 对小鼠结肠组织细胞因子表达水平的影响

在实验结束后提取小鼠结肠组织蛋白，采用 ELISA 法检测各组小鼠结肠组织中 TNF-α、IL-6、IL-17 和 IFN-γ 的分泌情况，结果如图 4 所示。与正常组相比，经 AOM-DSS 诱导造模的模型组小鼠结肠组织中的 4 个细胞因子的表达均显著升高。如图 4(a) 及图 4(b) 所示，与模型组相比，2M-118 组的小鼠结肠癌组织中 TNF-α 及 IL-6 这两种炎症因子的表达均被显著的下调，炎症因子 IL-17 的表达也有下降的趋势［图 4(c) ］；而 IFN-γ 的表达与模型组并未产生显著性差异，但与正常组有极显著性差异［图 4(d) ］。上述结果表明，2M-118 不仅能够通过抑制结肠癌发展过程中某些相关炎症性细胞因子的分泌以改善小鼠结肠癌，也可能通过提高机体自身免疫这一途径达到抑制肿瘤的效果。



与 CRC 组相比，* $P<0.05$，** $P<0.01$；与 CTL 组相比，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$，$^{\#\#\#}P<0.001$。

图 4　小鼠结肠因子表达量

3 讨论

结肠癌通常由长期的慢性炎性肠病发展而来，慢性肠病如不能及时得到恢复、治疗，将会大大增加癌变概率。然而，结肠癌的治疗方法极其有限，当进行治疗时，很难避免对正常细胞造成损伤，使患者长期承受患病带来的巨大痛苦。因此需要从机体天然免疫方面寻求突破，如何激发机体自身免疫对肿瘤细胞进行有效的杀伤与抑制作用是治疗结肠癌的热点之一[11]。有研究表明，超抗原对机体免疫细胞具有强烈的激活作用，并且在临床上已有辅助放疗、化疗，改善癌症患者生活质量的应用[12-14]。

本研究采用 AOM-DSS 诱导发生的结肠癌小鼠模型，并通过腹腔注射 2M-118 进行干预，以探究 2M-118 对结肠癌的作用情况。以这种方式诱发的结肠癌是与结肠炎相关的癌症，类似于人类由长期慢性肠道炎症形成的结肠癌[15]。病理切片的结果显示，2M-118 对肠道黏膜有一定的保护作用，能减轻炎症并降低隐窝细胞的损伤程度，从而改善肿瘤的恶性程度。结肠癌的发展过程由诸多因素共同调控，主要与免疫应答和促炎、抗炎细胞因子的分泌有关[16]。在肠道损伤和修复过程中，细胞因子主要由免疫细胞产生，主要包括 IL-6、IL-17和 TNF-α、IFN-γ 等等。这些细胞因子通过控制细胞的增殖和凋亡，调控血管的生成，从而促进肿瘤的发生[17-22]。NF-κB-IL-6-STAT3 通路是炎症因子表达的核心通路[23]，对结肠癌的发生有重要影响，编码 IL-6 的基因受到 NF-κB 核转录因子的调控，活化的 NF-κB 提高 IL-6 的表达，进而影响 STAT3，促进结肠癌肿瘤细胞的生长[24-25]。而本研究中，2M-118 显著降低了小鼠结肠组织中促炎因子 IL-6 的表达。因此我们推测，这可能与 NF-κB-IL-6-STAT3 通路中下游 STAT3 被抑制有关，具体的作用机制还需进一步实验验证。有研究已明确，超抗原的作用机制为 SE 依赖的细胞介导细胞毒作用(SE dependent cell mediated cycotoxity，SDCC)[26]，SE 激活的 $CD4^+$ T 细胞能分泌足够的细胞因子，如 IFN-γ、TNF-α、TNF-γ、IL-2、IL-6、IL-12 等。这些细胞因子可以进一步激活 NK 细胞发挥自然杀伤作用。而 IFN-γ、TNF 还可促进肿瘤细胞 MHCⅡ类分子的表达，从而增强 SE 的抗肿瘤作用[27]。在本研究中，2M-118 仅有下调 IFN-γ 分泌的趋势，结果与模型组相比并无显著差异，但与正常组存在极显著差异。因此，我们推测 2M-118 可能促进 IFN-γ 的表达，激活 NK 细胞的自然杀伤作用，通过增强 SDCC 以达到抑制肿瘤的效果。这一推测是否正确需要进一步加以验证。肿瘤坏死因子一方面能调节机体免疫，使肿瘤细胞凋亡; 另一方面也能作为炎症因子介导炎症的发生，其中 TNF-α 主要由巨噬细胞与 T 细胞产生[28-29]。有研究表明，TNF-α 可以通过维持肠道干细胞的存活，刺激肿瘤相关巨噬细胞的增殖，

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

从而导致晚期 CRC 患者肿瘤的浸润与扩散[30]。在本研究中，2M-118 显著下调了结肠组织内 TNF-α 的表达，且表达量远低于模型组，并与正常组无明显差异，但本实验并未检测脾脏、淋巴等免疫器官中细胞因子的表达量。因此，本实验的结果仅能证明 2M-118 能够抑制 TNF-α 的促炎作用，尚不明确其是否通过参与 SDCC 途径以改善结肠肿瘤症状，需要后续实验加以验证。

本研究通过建立 AOM-DSS 诱导的小鼠结肠癌模型，初步探究 2M-118 对溃疡性结肠癌的药效学作用及作用机制。2M-118 能够抑制促炎因子 TNF-α、IL-6 和 IL-17 的表达，并可能促进 IFN-γ 的表达，通过调节免疫改善结肠癌。本研究明确了 2M-118 对 AOM-DSS 诱导的小鼠结肠癌具有显著的改善作用，为 2M-118 抗小鼠结肠癌发生机制的后续研究奠定了基础，为结肠癌的治疗提供了一种新的治疗药物。

参考文献:

[1] SIEGEL R L,MILLER K D,JEMAL A. Cancer statistics,2016 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians,2016(1):7.

[2] ZHANG L,REN X Y,ALT E,et al. Chemoprevention of colorectal cancer by targeting APC-deficient cells for apoptosis [J]. Nature,2010(7291):1058.

[3] JEMAL A,FREDDIE B,MELISSA M C,et al. Global cancer statistics [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians,2011(2):69.

[4] EKBOM A,HELMICK C,ZACK M,et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. a population-based study [J]. The New England Journal of Medicine,1990(18):1228.

[5] TORRES J,BILLIOUD V,SACHAR D B,et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence [J]. Inflammatory Bowel Diseases,2012(7):1356.

[6] HϕIVIK M L,MOUM B,SOLBERG I C,et al. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN study [J]. Gut,2013(3):368.

[7] REISER R F,ROBBINS R N,NOLETO A L et al. Identification,purification,and some physicochemical properties of staphylococcal enterotoxin C3 [J]. Infection and Immunity,1984(3):625.

[8] MU P,DONG B,LIANG P,et al. Clinical research on ultrasonically guided intrahepatic injections of HAS in interventional treatment of liver carcinomas [J]. Journal of BUON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology,2016(6):1394.

[9] 陈欣林，施明杰，林泽桁，等. 金黄色葡萄球菌肠毒素 C 及其突变体在抗肿瘤和骨科治疗中的应用进展 [J]. 医学综述，2019(10):1936.

[10] ZHANG J,CAI Y M,XU M K,et al. Anti-tumor activity and immunogenicity of a mutated staphylococcal enterotoxin C2 [J]. Die Pharmazie,2013(5):359.

[11] ALEXANDROV L B,NIK-ZAINAL S,WEDGE D C,et al. Signatures of mutational processes in human cancer [J]. Nature,2013,500:415.

[12] 崔琳，高善玲. 腹腔注射高聚生治疗腹水前后肿瘤标志物的变化及临床意义 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2015(11):1401.

[13] 王永杰. 高聚生联合顺铂治疗恶性胸腔积液的临床效果探讨 [J]. 中国医药指南，2018(2):126.

[14] 倪秉强，黄健辉，陈日新，等. 葡萄球菌肠毒素联合热化疗治疗晚期恶性肿瘤的临床研究 [DB]. CHKD 国家科技成果数据库，2010.

[15] THAKER A I,SHAKER A,RAO M S,et al. Modeling colitis-associated cancer with azoxymethane (AOM) and dextran sulfate sodium (DSS) [J]. Journal of Visualized Experiments,2012(67):4100.

[16] 张笑笛. 四逆汤对 AOM-DSS 诱导小鼠结肠癌的作用及对小鼠肠道菌群的影响 [D]. 长春: 吉林大学，2018.

[17] SCHÄFER M,WERNER S. Cancer as an overhealing wound: an old hypothesis revisited [J]. Nature Reviews: Molecular Cell Biology,2008(8):628.

[18] TANIGUCHI K,KARIN M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer [J]. Seminars in Immunology,2014(1):54.

[19] POPIVANOVA B K,KITAMURA K,WU Y,et al. Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis [J]. Journal of Clinical Investigation,2008(2):560.

[20] HYUN Y S,HAN D S,LEE A R,et al. Role of IL-17A in the development of colitis-associated cancer [J]. Carcinogenesis,2012(4):931.

[21] CHAN I H,JAIN R,TESSMER M S,et al. Interleukin-23 is sufficient to induce rapid denovo gut tumorigenesis,independent of carcinogens,through activation of innate lymphoid cells [J]. Mucosal Immunology,2014(4):842.

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[22] PESTKA S,KRAUSE C D,SARKAR D,et al. Interleukin-10 and related cytokines and receptors [J]. Annual Review of Immunology,2004(1):929.
[23] 张莲珠,宋颖,马军,等. 四逆汤对 DSS 诱导的小鼠溃疡性结肠炎的抗炎作用 [J]. 海南热带海洋学院学报,2020(2):92.
[24] 马俊方,陈平南,孔超美,等. 靶向 NF-κB 治疗炎症性肠病的研究进展 [J]. 国际消化病杂志,2012(4):222.
[25] MARUSAWA H,JENKINS B J. Inflammation and gastrointestinal cancer: an overview [J]. Cancer Letters,2014(2):153.
[26] 徐振波,刘晓晨,李琳,等. 金黄色葡萄球菌肠毒素在食源性微生物中的研究进展 [J]. 现代食品科技,2013(9):2317.
[27] 陈廷祚. 金黄色葡萄球菌肠毒素、超级抗原及其抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 微生物学免疫学进展,2005(3):66.
[28] 金叶,秦丽娟. 肿瘤坏死因子 α 的生物学作用 [J]. 科技视界,2017(5):39.
[29] 刘尧,彭方兴. TNF-α 在结直肠癌中的表达及其作用 [J]. 医学信息,2020(10):40.
[30] CHUNG S S,WU Y,OKOBI Q,et al. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF-α increased telomerase activity through NF-κB/STAT1/STAT3 activation,and Withaferin A inhibited the signaling in colorectal cancer cells [J]. Mediators of Inflammation,2017(4):1.

(责任编辑: 何节玉)

Effect of Staphylococcin SEC2 Modified Protein 2M－118 on AOM－DSS Induced Colon Cancer in Mice

WANG Yishan[1a,b,c;3a],LI Hongyi[2],WANG Yuchun[1a,b,c],PAN Meng[1a,b,c;3b],ZHANG Xiaoxin[1a,b,c],
ZHONG Xiaogang[1a,b,c],ZENG Haiyang[1a,b,c],WEN Zhiteng[1a,b,c],SONG Yu[1a,b,c]
(1a. Key Laboratory of Utilization and Conservation for Tropical Marine Bio-resources;
b. Hainan Key Laboratory for Conservation and Utilization of Tropical Marine Fishery Resources,Ministry of Education;
c. College of Fishery and Life Science,Hainan Tropical Ocean University,Sanya Hainan 572022,China;
2. Shenyang Xiehe Biopharmaceutical Co. Ltd,Shenyang 130052,China;
3a. College of Animal Science; b. College of Life Science,Jilin University,Changchun 130062,China)

Abstract: To initially explore the pharmacodynamics effect of Staphylococcus aureus enterotoxin SEC2 modified protein 2M-118 on colon cancer model mice induced by AOM-DSS,C57BL/6 male mice were randomly divided into three groups,namely,the control group (CTL),AOM-DSS model group (CRC) and 2M-118 intraperitoneal injection group (2M-118),with 10 mice in each group. The colon cancer in mice was induced by AOM-DSS,and the changes of colon cancer status and feces were observed before and after administration. Then disease activity index (DAI) score was performed. HE staining was used to observe the colon histopathological changes,spleen weight and tumor weight of mice were weighed,and immune organ index and tumor inhibition rate were calculated. The expression of IL-6,IL-17,TNF-α and IFN-γ were detected by ELISA. The results showed that the symptoms of diarrhea and bloody stool were obvious in the AOM-DSS model group,and some mice developed extra-anal tumors at the later stage. The indicators showed significant changes compared with the control group. The symptoms of diarrhea,hematochezia and other enteritis in 2M-118 group were significantly alleviated. Compared with the model group,the levels of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF-α significantly decreased. It was indicated that 2M-118 had a significantly protective effect on colon cancer mice induced by AOM-DSS.

Keywords: colon cancer; SEC2; 2M-118; cytokine

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net