

## • 药理与临床 •

## 薏苡仁油对人前列腺癌 PC-3 细胞的抑制作用

崔涛<sup>1,2</sup>, 高晶<sup>2</sup>, 曾勇<sup>2</sup>, 李薇<sup>2</sup>, 伊秀林<sup>2</sup>, 司端运<sup>2</sup>, 刘昌孝<sup>2\*</sup>, 李大鹏<sup>3\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

3. 浙江康莱特集团有限公司, 浙江 杭州 310018

**摘要:** 目的 探讨薏苡仁油对人前列腺癌 PC-3 细胞的抑制作用。方法 建立人前列腺癌 PC-3 细胞裸鼠移植瘤模型, 以 2、6 mL/kg 剂量的薏苡仁油连续 ig 给药 26 d, 绘制肿瘤生长曲线, 实验结束后摘除肿瘤组织, 称质量, 计算抑瘤率, 并采用紫外-可见分光光度法测定肿瘤组织中脂肪酸合成酶 (FAS) 活性。体外培养人前列腺癌 PC-3 细胞, 应用 SYBR Green I 实时荧光定量 RT-PCR 法测定各组 FAS mRNA 的相对表达量。结果 薏苡仁油 6 mL/kg 组抑瘤率为 43.9%, 肿瘤组织中 FAS 活性与模型组比较下降 44.7% ( $P < 0.05$ )。薏苡仁油 20  $\mu$ L/mL 水平上的 FAS mRNA 表达明显下降 ( $P < 0.05$ )。结论 薏苡仁油对人前列腺癌 PC-3 细胞的荷瘤裸鼠模型有明显的抑瘤作用, 该作用可能与下调 FAS mRNA 的表达和降低 FAS 的活性有关。

**关键词:** 薏苡仁油; 人前列腺癌; PC-3 细胞; 脂肪酸合成酶; RT-PCR

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)21-4460-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.21.015

Inhibition of *Coicis Semen* oil on human prostate cancer PC-3 cells

CUI Tao<sup>1,2</sup>, GAO Jing<sup>2</sup>, ZENG Yong<sup>2</sup>, LI Wei<sup>2</sup>, YI Xiu-lin<sup>2</sup>, SI Duan-yun<sup>2</sup>, LIU Chang-xiao<sup>2</sup>, LI Da-peng<sup>3</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Zhejiang Kanglaite Group Co., Ltd., Hangzhou 310018, China

**Abstract: Objective** To investigate the inhibitory effect of *Coicis Semen* oil on human prostate cancer PC-3 cell. **Methods** A Nude mice xenograft model was established with human prostate cancer PC-3 cells. Meanwhile, intragastric administration with *Coicis Semen* oil 2 mL/kg and 6 mL/kg was run for once daily and growth-curve was drawn through measuring the tumor volume until 26 d. At the end of the experiment, tumor weights were measured and the tumor inhibition rate of each group was calculated. The activity of fatty acid synthase (FAS) was determined through UV-VIS spectrophotometry. PC-3 cells were cultured *in vitro*. SYBR Green I real-time quantitative RT-PCR was used to determine the relative expression of FAS mRNA. **Results** The tumor inhibition rate of *Coicis Semen* oil 6 mL/kg group was 43.9%. Compared with model group, FAS activity in this tumor tissue decreased by 44.7% ( $P < 0.05$ ). The expression of FAS mRNA was significantly decreased at 20  $\mu$ L/mL of *Coicis Semen* oil group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** *Coicis Semen* oil on human prostate cancer PC-3 cells has a significant inhibitory effect. FAS activity and mRNA expression decline may be related to its main anti-cancer mechanism.

**Key words:** *Coicis Semen* oil; human prostate cancer; PC-3 cells; fatty acid synthetase (FAS); RT-PCR

薏苡仁, 别名草珠子、菩提珠、薏米等, 为禾本科植物薏苡 *Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-yuen* (Roman) Stapf 的干燥成熟种仁<sup>[1]</sup>。薏苡仁油是从薏苡仁中提取得到, 主要成分为三酰甘油。薏苡仁油对肝癌、胰腺癌、白血病、肾癌、肺癌、S<sub>180</sub> 肉瘤、

乳腺癌、鼻咽癌等多种恶性肿瘤均有抑制作用<sup>[2-8]</sup>。由薏苡仁油制备的注射剂不但在国内上市和应用于临床治疗肿瘤多年, 近年也被美国 FDA 批准进入临床研究之中。前列腺癌是常见的男性恶性肿瘤之一, 在发达国家, 前列腺癌是男性中发病率最

收稿日期: 2017-03-13

基金项目: 国家重点研发项目 (2016YFE0121400)

作者简介: 崔涛 (1986—), 女, 博士研究生, 研究方向为药理学。Tel: 18204668669 E-mail: cuitao0909@126.com

\*通信作者 刘昌孝, 博士生导师, 中国工程院院士, 主要从事药理学与药理学研究。E-mail: liuchangxiao@vip.163.com

李大鹏, 博士生导师, 中国工程院院士, 主要从事中药新药研制和开发研究。E-mail: lidaPeng@mail.hz.zj.cn

高的癌症<sup>[9]</sup>。在美国前列腺癌的发病率为男性肿瘤之首，且死亡率仅次于肺癌、结直肠癌，居第3位<sup>[10]</sup>。我国前列腺癌发病率较低，但近年随着人口老龄化及生活条件的改善，发病率有明显增加的趋势，或将成为威胁中老年男性健康的首要疾病<sup>[11]</sup>。对早期前列腺癌，可考虑行前列腺癌根治术，对于晚期前列腺癌患者一般首先采取内分泌治疗。在治疗早期肿瘤可逐渐缩小至一定程度，但平均12~18个月后，肿瘤可再次生长，转变为雄激素非依赖性前列腺癌，内分泌治疗失效<sup>[12]</sup>。目前对于雄激素非依赖性前列腺癌尚无有效的治疗方法，发现雄激素非依赖性前列腺癌有效治疗方法，对于前列腺癌的治疗意义重大。内源性脂肪酸是肿瘤细胞生长的能量和物质来源，而脂肪酸合成酶（FAS）是脂肪酸合成过程中的一种关键酶。FAS在乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、消化道肿瘤等多种肿瘤组织中呈过度表达，而正常组织中不表达或低表达。通过抑制FAS的功能，切断肿瘤细胞生长所需的能量和物质来源，可进一步抑制肿瘤生长。2006年以来，本课题组对薏苡仁油的生化药理作用和药动学也进行过研究<sup>[13-15]</sup>，同时发现其在体内及体外均可抑制FAS活性<sup>[16]</sup>。目前尚未见国内外对薏苡仁油在前列腺癌方面的研究。本研究将探讨薏苡仁油对体内、外人前列腺癌PC-3细胞的影响，并初步分析其机制是否与FAS的活性和mRNA表达有关。

## 1 材料

### 1.1 动物与细胞

雄性BALB/c裸鼠24只，体质量18~22g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，许可证号SCXK（京）2012-0001；人前列腺癌PC-3细胞购自中国医学科学院基础医学细胞中心。

### 1.2 药品与试剂

薏苡仁油（原料药，含三酰甘油>99%，浙江康莱特药业有限公司，批号120201）；薏苡仁油注射液及基质（浙江康莱特药业有限公司，批号1204141-1，规格为100 mL/瓶、10 g/瓶）；奥利司他原料药（阳性对照药，西安帅诺生物科技有限公司，批号SN20120213）；胎牛血清（Gibco公司，批号98926），RPMI 1640培养液（Hyclone公司，批号NWK0492）；丙二酰辅酶A（Sigma公司，批号021M5057V）；乙酰辅酶A（Sigma公司，批号091M5050V）；还原型辅酶A（NADPH，Sigma公司，批号20120224247）。Trizol总RNA提取试剂盒

（天根生化科技有限公司）；10×loading buffer、DNA marker（大连宝生物工程有限公司）；Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit及Fast Universal SYBR Green Master（ROX）（美国Roche公司）；PCR使用引物为上海生工生物工程有限公司合成，β-actin引物序列（203 bp）：上游为5'-GGCATCCTCACCTG-AAGTA-3'，下游为5'-GGGGTGTGAAGGTCTCAA-3'；FAS引物序列（216 bp）：上游为5'-CTGGCTACTGAGCATAGTGTG-3'，下游为5'-ACTGGTACACCTTCCCCTCAC-3'。实验用水均为双蒸水。

### 1.3 仪器

CO<sub>2</sub>培养箱（Thermo公司）；Sartorius BS系列电子天平（北京赛多利斯仪器系统有限公司）；SORVALL LEGEND MICRO 17R台式高速冷冻离心机（Thermo公司）；TU-1810紫外-可见分光光度计（北京普析通用仪器有限责任公司）；Mastercycler ep realplex2实时荧光定量PCR仪（德国Eppendorf公司）。

## 2 方法

### 2.1 薏苡仁油对裸鼠人前列腺癌PC-3细胞移植瘤的影响

**2.1.1 裸鼠移植瘤模型的制备及给药** 24只裸鼠随机分为模型组、奥利司他组、薏苡仁油（2、6 mL/kg）组，每组6只。将PC-3细胞在37℃、5%CO<sub>2</sub>的条件下培养于RPMI 1640培养液中（其中添加10%胎牛血清），每2天换1次培养液，细胞传代使用0.25%胰蛋白酶消化。收集对数生长期PC-3细胞，调整浓度为 $1.2 \times 10^7$ 个/mL，取0.2 mL细胞悬液分别接种于每只裸鼠右前肢腋下皮下。各组接种后即分别ig给予4%蛋黄水溶液（在研磨中加入0.4 mL蛋黄液，加入少量水研磨均匀，转移至10 mL量筒中，加水定容至10 mL，混匀）、奥利司他20 mg/mL的蛋黄水溶液（精密称取奥利司他200 mg置于研钵中研磨，加入0.4 mL蛋黄液充分研磨，加入少量水研磨均匀后转移至10 mL量筒中，加水定容至10 mL，混匀）、薏苡仁油0.1和0.3 mL/mL的蛋黄混悬液（在研钵中加入0.4 mL蛋黄液，然后分次加入1、3 mL薏苡仁油，充分研磨成乳状，加入少量水研磨成液体后转移至10 mL量筒中，加水定容至10 mL，混匀），给药体积为20 mL/kg，每天1次，连续给药26 d。给药结束后，裸鼠颈椎脱臼处死，取出肿瘤组织，称量湿质量，以生理盐水制成10%的肿瘤组织匀浆，-80℃保存，参考文献方法<sup>[17]</sup>测定FAS活性。

**2.1.2 实验指标的测量与计算方法** (1) 移植瘤生长测量: 裸鼠接种后约 10 d 腋下出现肿瘤实体, 于接种第 10、15、19、23、26 天用游标卡尺测量皮下肿瘤的最长径 ( $a$ ) 与最短径 ( $b$ ), 同时称量裸鼠的体质量。按照公式计算肿瘤体积 ( $V$ ,  $V=ab^2/2$ )<sup>[18]</sup>, 绘制接种 PC-3 细胞后 10~26 d 的肿瘤生长曲线。(2) 抑瘤率的计算: 抑瘤率=1-给药组平均瘤湿质量/模型组平均湿质量。(3) 肿瘤组织中 FAS 活性的测定<sup>[17]</sup>: 取 10% 肿瘤组织匀浆液离心, 取上清液, 测定 FAS 的活性, 酶活性单位(U) 规定为每分钟氧化 14 nmol NADPH 的酶量。

## 2.2 薏苡仁油对人前列腺癌 PC-3 细胞 FAS mRNA 表达的影响

**2.2.1 人前列腺癌 PC-3 细胞培养** 将生长至对数生长期的 PC-3 细胞浓度调整为  $3 \times 10^5$  个/mL, 每孔 2 mL 接种于 2 块 6 孔细胞培养板中, 每板接种 5 个孔, 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养 24 h; 吸弃培养基, 以无菌杜氏磷酸缓冲液 (DPBS) 漂洗细胞 1 次, 每孔加 3 mL 新鲜培养基。

**2.2.2 分组及给药** 以在细胞培养液中终浓度计, 取 2 块 6 孔细胞培养板各设薏苡仁油阴性对照组, 薏苡仁油溶剂对照组, 薏苡仁油 5、10、20  $\mu\text{L}/\text{mL}$  组, 分别加入培养基、薏苡仁油注射液基质、250  $\mu\text{L}/\text{mL}$  薏苡仁油注射液稀释液、500  $\mu\text{L}/\text{mL}$  薏苡仁油注射液稀释液及薏苡仁油注射液 60  $\mu\text{L}$ 。另取 2 块 6 孔细胞培养板各设奥利司他阴性对照组, 奥利司他溶剂对照组, 奥利司他 3、10、30  $\mu\text{mol}/\text{L}$  组, 分别加入培养基、无水乙醇和 180、600、1 800  $\mu\text{mol}/\text{L}$  奥利司他乙醇溶液 60  $\mu\text{L}$ , 十字交叉混匀, 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养 48 h。

**2.2.3 人前列腺癌 PC-3 细胞 mRNA 表达量的测定** 按 TRNzol 总 RNA 提取试剂盒说明书提取 PC-3 细胞的总 RNA, 并用琼脂糖凝胶检测其质量, 可见 28 S、18 S 和 5 S 3 条清晰的 RNA 条带, 表明所提取的总 RNA 可用。取 RNA 1  $\mu\text{L}$ , 加入 Oligo (dT) 1  $\mu\text{L}$ 、水 11  $\mu\text{L}$ 、5 $\times$ RTMix 4  $\mu\text{L}$ 、RNase 抑制剂 0.5  $\mu\text{L}$ 、dNTP 2  $\mu\text{L}$ 、逆转录酶 0.5  $\mu\text{L}$  组成逆转录体系, 按照 50 °C、60 min, 85 °C、5 min 的反应条件合成 cDNA, -80 °C 保存。使用 Real-time PCR 仪对 cDNA 进行扩增。根据美国 Roch 公司 Fast Universal SYBR Green Master (ROX) 说明书, FastStar-Master (Rox) 12.5  $\mu\text{L}$ , 上游引物 0.25  $\mu\text{L}$ , 下游引物 0.25  $\mu\text{L}$ , cDNA 1  $\mu\text{L}$  和 ddH<sub>2</sub>O 组成 24  $\mu\text{L}$  反应体系, 每个样

品平行设置 3 个复管。设定 95 °C 预变性 10 min, 95 °C 变性 15 s, 55 °C 退火 15 s, 72 °C 延伸 1 min, 40 个循环, 60~95 °C 溶解曲线分析的反应条件, PCR 产物于 -20 °C 保存。采用 Comparative Delta-delta Ct 法, 以  $\beta$ -actin 基因为内参, 对各样本 FAS mRNA 进行相对定量分析, 应用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方法计算 FAS 相对表达量。

## 2.3 数据处理

应用 SPSS 17.0 软件对结果进行统计和分析, 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验进行组间比较。

## 3 结果

### 3.1 对人前列腺癌 PC-3 细胞移植瘤生长的影响

各组裸鼠接种 PC-3 细胞 10 d 左右均出现肿瘤实体, 至给药 26 d 的肿瘤生长曲线见图 1。裸鼠接种 PC-3 细胞前与给药 26 d 后的体质量无明显差异 ( $P>0.05$ )。薏苡仁油 6 mL/kg 组、奥利司他组的肿瘤质量与模型组比较明显减轻 ( $P<0.05$ ), 抑瘤率分别为 43.90% 和 47.90%, 见表 1。

### 3.2 对人前列腺癌 PC-3 细胞移植瘤组织中 FAS 活性的影响

与模型组比较, 薏苡仁油 6 mL/kg 组肿瘤组织中的 FAS 活性下降 44.7%, 差异显著 ( $P<0.05$ ), 见表 1。

### 3.3 对人前列腺癌 PC-3 细胞 FAS mRNA 的影响

如图 2 所示, 作用 48 h 后, 与奥利司他阴性对照组比较, 奥利司他溶剂对照组及奥利司他 3、10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  组 PC-3 细胞 FAS mRNA 表达水平无显著性差异; 而奥利司他 30  $\mu\text{mol}/\text{L}$  组 PC-3 细胞的 FAS mRNA 表达水平显著下降 ( $P<0.05$ )。与奥利司他溶剂对照组比较, 奥利司他 3、10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  组 PC-3

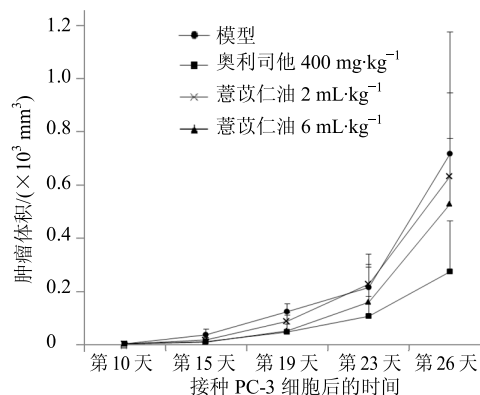


图 1 各组裸鼠肿瘤生长曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 1 Tumor growth curves of nude mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

表 1 薏苡仁油对裸鼠 PC-3 细胞移植瘤生长和瘤组织中 FAS 活性的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1 Effect of *Coicis Semen* oil on growth of transplanted tumor and FAS activity in tumor tissue in mice implanted with PC-3 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/(mL·kg <sup>-1</sup> )	体质量/g		肿瘤质量/mg	抑瘤率/%	FAS 活性/(U·L <sup>-1</sup> )	FAS 活性下降率/%
		给药 0 d	给药 26 d				
模型	—	24.10±0.92	24.80±1.60	384±111	—	18 193±4 844	—
奥利司他	400 mg·kg <sup>-1</sup>	23.90±2.18	24.30±1.64	200±121*	47.90	10 675±4 374*	41.3
薏苡仁油	2	24.30±1.81	24.20±1.78	394±265	-2.52	12 850±7 251	29.4
	6	23.90±1.91	24.80±1.94	216±144*	43.90	10 066±4 631*	44.7

与模型组比较: \* $P < 0.05$   
 $P < 0.05$  vs model group

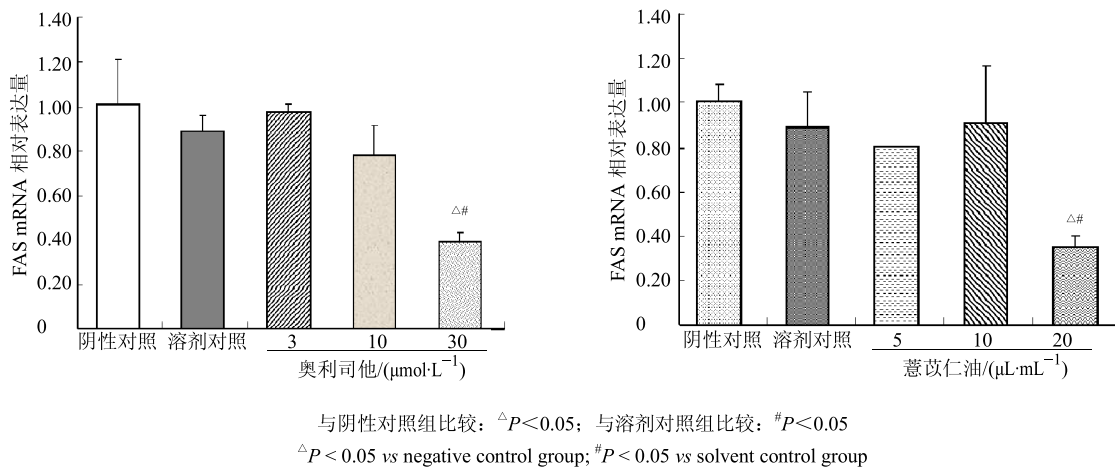


图 2 奥利司他和薏苡仁油对 PC-3 细胞 FAS mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 2$ )

Fig. 2 Effects of orlistat and *Coicis Semen* oil on expression of FAS mRNA in PC-3 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 2$ )

细胞 FAS mRNA 表达水平无显著性差异;而奥利司他 30  $\mu\text{mol/L}$  组 PC-3 细胞的 FAS mRNA 表达水平显著下降 ( $P < 0.05$ )。

如图 2 所示,作用 48 h 后,与薏苡仁油阴性对照组比较,薏苡仁油溶剂对照组及薏苡仁油 5、10  $\mu\text{L/mL}$  组 PC-3 细胞的 FAS mRNA 表达水平无显著性差异;而薏苡仁油 20  $\mu\text{L/mL}$  组 PC-3 细胞的 FAS mRNA 表达水平显著下降 ( $P < 0.05$ )。与薏苡仁油溶剂对照组比较,薏苡仁油 5、10  $\mu\text{L/mL}$  组 PC-3 细胞的 FAS mRNA 表达水平无显著性差异;而薏苡仁油 20  $\mu\text{L/mL}$  组 PC-3 细胞的 FAS mRNA 表达水平显著下降 ( $P < 0.05$ )。

#### 4 讨论

FAS 在肿瘤组织中过度表达,合成内源性脂肪酸的能力增强,导致肿瘤组织的恶性行为与其特殊的能量和物质代谢。而且,FAS 的高表达与肿瘤的发生、发展、病变级别、恶性程度及预后等相关<sup>[19-21]</sup>。FAS 也被更广泛地认为是一个比较理想的肿瘤治疗靶点,发现其抑制剂也成为肿瘤治疗的新思路。FAS 抑制剂奥利司他可通过作用于 FAS 的硫酸酯酶结构

域,抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡,也可抑制 PC-3 细胞裸鼠移植瘤的生长<sup>[22-23]</sup>。因此,本研究选取奥利司他为阳性对照药。

本研究结果显示,在 PC-3 细胞裸鼠移植瘤实验中,薏苡仁油 6 mL/kg 剂量组的抑瘤率为 43.9%、肿瘤组织中 FAS 活性与模型组比较下降 44.7% ( $P < 0.05$ ),抑瘤效果和对 FAS 活性的影响均与奥利司他 400 mg/kg 接近。为进一步探讨薏苡仁油对 PC-3 细胞的作用机制,又测定了 PC-3 细胞体外接触薏苡仁油后 FAS mRNA 表达情况,结果显示薏苡仁油 20  $\mu\text{L/mL}$  处理后的 PC-3 细胞的 FAS mRNA 表达水平显著下降 ( $P < 0.05$ )。本研究表明薏苡仁油对人前列腺癌 PC-3 细胞有抑制作用,与其可降低 FAS 的活性和下调 FAS mRNA 表达有关,提示薏苡仁油有望成为雄激素非依赖性前列腺癌预防治疗药物,对于开发前列腺癌新的治疗方法非常有意义。

#### 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 徐俊丽,张明丽. 细胞免疫治疗联合注射用薏苡仁油对老年肝癌患者 T 细胞亚群及疾病预后的影响 [J]. 中

- 国临床研究, 2016, 29(8): 1054-1056.
- [3] 许健, 沈雯, 孙金权, 等. 薏苡仁油对人原位胰腺癌 BxPC-3 细胞生长及 VEGF 和 bFGF 表达的影响 [J]. 中草药, 2012, 43(4): 724-728.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁油抗白血病和肾癌药理作用的研究近况 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(4): 252-256.
- [5] 谭兵, 吴府容, 白玉, 等. 注射用薏苡仁油在晚期非小细胞肺癌化疗中的作用 [J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(6): 460-463.
- [6] Yu Y L, Lu Y, Tang X, *et al.* Formulation, preparation and evaluation of an intravenous emulsion containing *Brucea javanica* oil and Coix Seed oil for anti-tumor application [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(4): 673-680.
- [7] Woo J H, Dapeng L, Orita H, *et al.* Coix seed extract, A commonly used treatment for cancer in china, inhibits NF $\kappa$ B and protein kinase C signaling [J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(12): 2005-2011.
- [8] 李毓, 胡笑克, 吴棣华, 等. 薏苡仁酯对人鼻咽癌细胞裸鼠移植瘤的治疗作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2001, 28(5): 356-358.
- [9] Torre L, Bray F, Siegel R, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [10] Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [11] Chen W, Zheng R, Baade P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [12] Haag P, Bektic J, Bartsch G, *et al.* Androgen receptor down regulation by small interference RNA induces cell growth inhibition in androgen sensitive as well as in androgen independent prostate cancer cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 96(3/4): 251-258.
- [13] Yu F, Gao J, Zeng Y, *et al.* Effects of adlay seed oil on blood lipids and antioxidant capacity in hyperlipidemic rats [J]. *J Sci Food Agric*, 2011, 91(10): 1843-1848.
- [14] Yu F, Zhang J, Li Y Z, *et al.* Research and application of Adlay in medicinal field [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(2): 1-8.
- [15] Yu F, Gao J, Zeng Y, *et al.* Pharmacokinetics of Kanglaite Injection by intravenous administration in rats [J]. *Drug Eval Res*, 2009, 32(2): 92-95.
- [16] Yu F, Gao J, Zeng Y, *et al.* Inhibition of Coix seed extract on fatty acid synthase, a novel target for anticancer activity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 119(2): 252-258.
- [17] 田维熙, 董妍, 权晖, 等. 不同生长期蛋鸡的体脂水平和肝脏脂肪酸合成酶活性的关系 [J]. 生物化学杂志, 1996, 12(2): 234-236.
- [18] 魏伟, 吴希梅, 李元建. 药理实验方法学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [19] da Silva S D, Cunha I W, Nishimoto I N, *et al.* Clinicopathological significance of ubiquitin-specific protease 2a (USP2a), fatty acid synthase (FASN), and ErbB2 expression in oral squamous cell carcinomas [J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(10): 134-139.
- [20] Ueda S M, Yap K L, Davidson B, *et al.* Expression of fatty acid synthase depends on NAC1 and is associated with recurrent ovarian serous carcinomas [J]. *J Oncol*, 2010, doi: 10.1155/2010/285191.
- [21] Walter K, Hong S M, Nyhan S, *et al.* Serum fatty acid synthase as a marker of pancreatic neoplasia [J]. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2009, 18(9): 2380-2385.
- [22] Pemble C W, Johnson L C, Kridel S J, *et al.* Crystal structure of the thioesterase domain of human fatty acid synthase inhibited by orlistat [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14(8): 704-709.
- [23] Kridel S J, Axelrod F, Rozenkrantz N, *et al.* Orlistat is a novel inhibitor of fatty acid synthase with antitumor activity [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(6): 2070-2075.