

[文章编号] 1007-385X(2005)03-0232-03

生物多糖复合物抗肿瘤作用机制研究进展

王 俊 综述; 冯伟华, 焦炳华 审阅(第二军医大学生物化学与分子生物学教研室, 上海 200433)

[摘要] 多糖通过影响胞膜组分、信号转导、核酸蛋白合成、肿瘤凋亡和癌基因表达来对肿瘤起杀伤或抑制作用;亦激活免疫细胞,促进细胞因子分泌、促进细胞因子分泌、补体活化达到增强机体免疫而抗肿瘤;还可发挥抗氧化与抑制血管生成来抑制肿瘤生长和转移。

[关键词] 多糖复合物; 抗肿瘤

[中图分类号] R284; R730.5 [文献标识码] A

多糖化合物是一类由醛糖或酮糖通过糖苷键连接而成的天然高分子多聚物。它广泛分布于多种生物体中,尤其是动物细胞膜、植物和微生物细胞壁中,广泛参与了细胞的各种生命现象,如细胞间信号传导、细胞转化、分裂及再生等活动。多糖除了具有抗病毒、抗凝、抗炎、抗衰老等生物活性外,还具有免疫调节与抗肿瘤的生物学功能,且具有毒副作用小、安全性高、抑瘤效果好等优点,因此多糖的抗肿瘤作用受到广泛关注,有的已在临床进行广泛地有效应用。

目前对于多糖的抗肿瘤作用机制的探索较多,且已经深入到了分子和受体水平。本文从四方面对多糖抗肿瘤机制研究进展作一阐述。

1 对肿瘤细胞的直接作用

1.1 改变细胞膜组分

茯苓多糖(PPS)、刺五加多糖(ASPS)、牛膝多糖(ABPS)对S180、K562细胞具有直接抑瘤作用,其机理是增加肿瘤细胞膜的唾液酸(SA),减少磷脂花生四烯酸和豆蔻酸,改变细胞膜磷脂脂肪酸的组成,干扰膜肌醇磷脂代谢,抑制磷脂酰肌醇(PI)转换,从而影响细胞表面电荷特性和物质转运及膜表面受体功能,抑制肿瘤细胞增殖^[1-2]。

1.2 影响信号转导

猪苓多糖(PBS)能降低磷酸二酯酶的活性,提高细胞内cAMP水平,香菇多糖(PSK)、茯苓多糖与猪苓多糖对HL-60细胞内酪氨酸蛋白激酶(TPK)有抑制作用,而对酪氨酸蛋白磷酸酶(RPTP)活力有明显激活作用,提示这三种多糖的抗肿瘤作用与酪氨酸蛋白的磷酸化水平下降有关^[3]。罗勒多糖可以通过造成细胞间通讯功能一定程度的恢复达到抗肿瘤转移作用^[4]。

1.3 诱导凋亡和抑制诱导分化

HL-60细胞为人早幼粒细胞性白血病细胞,具有向粒系细胞和单核巨噬细胞分化的潜能。体外实验证实灵芝菌多糖(MGLP)与小鼠腹腔巨噬细胞以及脾淋巴细胞共同培养的上清液能够诱导HL-60凋亡,说明MGLP通过促进淋巴细胞功能,分泌活性细胞因子进而诱导HL-60细胞的凋亡^[5]。根据细胞形态学研究及流式细胞仪检测结果显示,红毛五加多

糖(AGP)有诱导胃癌细胞SGC-7901凋亡的作用,并使SGC-7901明显阻滞于G0/G1期^[6]。

1.4 抑制核酸和蛋白质合成

树舌多糖使HepA癌细胞的DNA合成速度减慢,从而使癌细胞分裂减慢,抑制肿瘤细胞生长;猪苓多糖和茯苓多糖能干扰癌细胞RNA转录过程中肽链的延长,影响DNA拓扑异构酶II活性,促进泛酶介导的DNA断裂,引起肿瘤细胞死亡;刺参酸性粘多糖可明显抑制S180和乳腺癌细胞的DNA合成;银耳多糖在整体腹腔给药时可显著抑制肿瘤细胞DNA合成速率^[2]。

1.5 对癌基因的影响

癌症的发生、发展与转归是多基因共同作用,并受多种细胞因子调控的结果。魏小龙^[7]等利用Northern杂交和狭线杂交的定量检测方法,发现低分子量地黄多糖(LRPS)在体内可使小鼠Lewis肺癌细胞内的正调控基因c-fos基因表达明显增加,负调控基因c-myc基因表达明显减少。Bcl-2与Bax是一对作用相反的基因,Bcl-2通过阻断凋亡信号传递系统的最后共同通道而抑制凋亡,Bax过表达则拮抗Bcl-2的促进细胞增殖及抑制凋亡的作用。红毛五加多糖作用SGC-7901细胞后,Bax表达增加而Bcl-2表达降低,提示其抑癌机制可能是各种癌基因与抑癌基因及细胞因子共同作用的结果^[8]。

2 增强机体免疫功能,提高机体的抗肿瘤作用

2.1 激活巨噬细胞

Zhang等^[9]研究证实芦荟多糖能促进小鼠脾脏、胸腺重量增加,提高小鼠M ϕ 吞噬能力,刺激M ϕ 、脾细胞剂量依赖性分泌细胞因子(IL-1,IL-2,TNF- α 等)和M ϕ 表面分子的表达,增强单核细胞、脾细胞分泌NO的能力以及脾细胞对T细胞有丝分裂原的反应,持久而有效地增强机体免疫力。防风多糖体内应用能明显提高S180瘤免疫小鼠腹腔M ϕ 的吞噬活性,并能提高S180免疫小鼠腹腔M ϕ 与S180瘤细胞混合接种时的抗肿瘤活性;但是,用硅胶阻断M ϕ 机能后,防风多糖的抑瘤率由52.92%降到11.82%,表明防风多糖抗肿瘤作用与M ϕ 密切相关^[10]。海藻硫酸多糖(SPA)通过增加

小鼠网状内皮系统的吞噬功能,增加溶血素水平增强迟发超敏反应,促进 IL-1, IL-2 分泌抑制肺癌增殖^[11]。

2.2 活化淋巴细胞

香菇多糖是理想的免疫促进剂,具有高度特异性免疫增强作用,它作为 T 细胞定位的佐剂和辅助 T 细胞刺激参与机体免疫反应,能使体内毒性 T 细胞和辅助 T 细胞增加,抑制性 T 细胞减少, CD4⁺/CD8⁺ 升高,外周 ϵ , φ , NK, LAK 细胞活性增加,增加 IL-2 对 CTL 的扩增作用和对癌细胞的杀伤活性。通常肿瘤患者存在免疫应答向 Th2 型偏离,猪苓多糖能明显促进异型脾细胞激活的 CTL 对靶细胞的杀伤作用,多糖可能通过活化 T 细胞,分泌细胞因子,活化 CTL 而诱导 Th1 型应答发挥免疫抗肿瘤作用。BRD-glucan 可以引起 B 细胞、NKC、M ϕ 增殖。在 B16 黑色素瘤模型和 C57BL/6 小鼠体内试验发现 BRD-glucan 和阿霉素合用有效减少了转移灶的数量和大小^[12]。

2.3 促进细胞因子分泌

黄芪多糖能诱导干扰素,茯苓多糖能刺激淋巴细胞产生 IL-2 增强 TNF 基因的转系,从而增加 M ϕ 释放 TNF,枸杞多糖能明显增加 IL-2 的产生和增加 IL-2R 的表达,显著增加 M ϕ C3b 和 Fc 受体的数量和亲和力,促进合成 IL-1 和 TNF,从而发挥其免疫增强和调节作用^[13]。Liu 等^[14]研究 PSK 对小鼠腹腔滤液细胞(PEC)和脾细胞中细胞因子基因表达的调节作用,发现 PSK 在 PEC 和脾细胞中均诱导并提高两种细胞中 IL-1 β , TNF- α , IFN- γ 和 M-CSF mRNA 的表达,并有时相性区别。这种动态研究对阐明多糖如何影响复杂的细胞因子网络调节有一定意义。

2.4 活化补体

补体是血液中一组具有酶原活性的蛋白质系列,能协同抗体杀死病原微生物或协助吞噬细胞来杀灭病原微生物。许多实验证实多糖能通过替代和经典途径激活补体,激活宿主非特异性免疫功能。补体蛋白上存在的识别点可识别多糖的结构,从甘草、艾叶、柴胡、甘草、紫根等植物中提取出的多糖组分对正常豚鼠无影响,但对经过处理补体下降、吞噬率下降的豚鼠有促进补体恢复的功能,并能促进中性粒细胞吞噬率提高和恢复^[2]。

3 抗氧化、清除自由基作用

细胞的氧化状态在肿瘤发生、发展中起着重要作用,这是由于肿瘤启动因子使细胞产生过多的活性氧或者细胞缺乏清除活性氧的能力,而 DNA 的氧化性损伤是突变和致癌的始发原因。通过提高机体内源性超氧化物歧化酶 SOD 活性,减轻 O²⁻ 对机体的损伤,可能是多糖抗肿瘤、延缓衰老的重要机制之一。铁簇子多糖(HFPS)抑癌实验结果显示,它能显著增加 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性。此外,波叶大黄多糖可增加 12 月龄小鼠红细胞和脑组织 SOD 活性,降低肝组织中脂质过氧化物(LPO)和心肌中脂褐素(LF)的含量^[15]。

4 抑制肿瘤组织血管生成

实体瘤具有血管依赖性,如果没有宿主新生血管的生成,小鼠的肿瘤只限在 1-2 mm 内便停止生长,使其处在无血管期状态,但如果肿瘤组织周围产生大量的新生血管,能使得潜在的肿瘤迅速生长,并游走、植入。Lin 等^[16]的初步研究提示 Ganoderma lucidum 的抗肿瘤作用与其抑制瘤组织血管生长密切相关。海带中的岩藻多糖能抑制 VEGF165 与细胞表面受体的结合,从而抑制肿瘤血管的生长,具有明显抗肿瘤作用。徐中平等^[17]的研究证实昆布多糖硫酸酯是碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)附着和 bFGF 依赖性细胞增殖的抑制剂,能够抑制内皮细胞形成管状结构,抑制鸡绒毛膜尿囊膜的形成。

5 小结

有关多糖抗肿瘤作用的研究正由现象的观察向机理的研究深入;由单纯增加宿主免疫功能的研究向对肿瘤细胞的直接作用研究以及影响多糖抗肿瘤作用的因素的研究深入;由细胞水平向分子水平、基因水平深入;由多糖的单独应用向多糖与多糖、细胞因子、肿瘤杀伤效应细胞、放疗、化疗的联合应用深入^[18]。然而,多糖由于结构复杂、质量标准难控制、结构测定及合成困难、含量偏低而不易分离等特点给多糖的研究和临床应用带来很大限制。但是我们相信,经过我们不懈的努力,多糖作为一类新型高效低毒的抗肿瘤药物,其研究和应用会有广阔的发展前景。

[参考文献]

- [1] 吴波,梁谋,佟丽,等. 茯苓多糖抗肿瘤作用与机理的实验研究[J]. 中国药理学通报, 1994, 10(4): 300-304.
- [2] 吴梧桐,高美凤,吴文俊. 多糖的抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国天然药物, 2003, 1(3): 182-186.
- [3] 杨红苏,秦旭平,张娜,等. 两种真菌多糖对 HL-60 细胞酪氨酸蛋白磷酸化作用的影响[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(5): 303-305.
- [4] 胡映辉,林志彬. 灵芝菌丝体多糖对 HL-60 细胞凋亡的影响[J]. 药学报, 1999, 34(4): 264-268.
- [5] 曲迅,杨美香,郑广娟,等. 罗勒多糖对肿瘤转移行为的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2004, 11(1): 31-35.
- [6] 吕晓英,李由,孙菊华,等. 红毛五加多糖诱导体外人胃癌细胞凋亡的研究[J]. 实用癌症杂志, 2001, 16(1): 6-8.
- [7] 魏小龙,茹祥斌. 低分子量地黄多糖体外对 p53 基因表达的影响[J]. 中国药理学通报, 1997, 18(5): 471-474.
- [8] 吕晓英,马东瑞,李由,等. 红毛五加多糖对体外人胃癌细胞基因及细胞因子表达的影响[J]. 实用肿瘤杂志, 2001, 16(1): 45-46.
- [9] Djeraba A, Quere P. *In vivo* macrophage activation in chickens with acemannan, a complex carbohydrate extracted from Aloe vera [J]. Int J Immunopharmacol, 2000, 22(5): 365-372.
- [10] 李莉,周勇,张丽,等. 防风多糖增强巨噬细胞抗肿瘤作用的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 1999, 22(3): 38-40.

