

海藻多糖抗肿瘤作用的研究进展

刘秋英, 孟庆勇, 刘志辉

(广东医学院 分析中心, 广东 湛江 524023)

摘要: 综述国内外对海藻多糖抗肿瘤作用及其机理的研究进展。

关键词: 海藻多糖; 抗肿瘤作用

中图分类号: R282.77 R917.791 文献标识码: A 文章编号: 1002-3461 (2003) 04-0045-04

癌症严重危害着人类的健康, 攻克癌症是当今全球医学界的研究热点。手术、放疗和化疗方法尽管能延长肿瘤病人的生命, 但随之带来的各种副作用(如免疫功能抑制, 肝肾功能损害等), 使癌症病人的生活质量明显下降。如何阐明癌症的发病机理, 如何提高癌症病人的生活质量, 是当前研究者们需要着重解决的问题。在手术、放疗和化疗治疗肿瘤的基础上辅以各种生物反应调节剂, 走中西医结合之路, 给了研究者新的启发和新的思路。国内外研究日益表明, 在生命科学领域里, 海藻多糖的重要性和药用潜力正展现出巨大的诱人前景。

1 海藻多糖的抗肿瘤作用

海藻多糖, 属于植物多糖中的一种, 特指海藻中所含的各种高分子碳水化合物, 一般为水溶性, 多具有高粘度或凝固能力, 主要由D-半乳糖、3, 6-内醚-L-半乳糖、D-木糖、D-甘露糖、D-甘露糖醛酸、L-古罗糖醛酸、D-葡萄糖以及褐藻糖等单体构成。其抗肿瘤作用, 国内外学者报道很多: 卢睿春等 [1]报道从亨氏马尾藻提取的硫酸多糖对小鼠艾氏腹水瘤、腹水性肉瘤表现出明显的抑瘤效果。用红藻多糖对牛兔免疫缺陷病毒的生长进行研究, 发现其具有明显的抑制作用, 其抑制率分别为 85.96%和 88.65%, 与临床批准使用的抗AIDS药物叠氮脱氧胸腺嘧啶 (89.52%) 近似, 证实了其作为抗ADIS 药物的可行性[2]。邓志峰等[3]分别对采集于青岛的龙须菜和扁江蓼的琼胶型多糖进行抗肿瘤效果实验, 结果表明, 龙须菜的冷水提取多糖和扁江蓼的热水提取多糖, 初筛抑瘤率分别为 45%和 60%。高向东等[4]以钝顶螺旋藻为原料, 提取、纯化的平均相对分子质量约 15000 的钝顶螺旋藻多糖, 经口服或腹腔注射, 对S180 肉瘤、Herps实体瘤、EC 实体瘤等多种小鼠移植性肿瘤实验, 结果表明均有较好的抑制。Ellouali等[5]观察到相对低分子质量的海藻多糖能抑制CCL39 成纤维细胞瘤和COLO320DM的增生。Mishima等[6]研究发现绿藻多糖的Ca螯合物能抑制黑色素瘤B16-BL6 的侵袭与转移。国外亦有学者报道海藻多糖能预防人乳腺癌[7]及延长乳腺癌小鼠寿命 [8]。

2 海藻多糖抗肿瘤作用机理

2.1 免疫增强机制

海藻多糖的抗肿瘤作用机理，一般认为主要与免疫促进作用有关。作为一种重要的生物反应调节剂，海藻多糖对细胞免疫、体液免疫和非特异性免疫均起着不同程度的增强作用。不仅可以激活 T 细胞、B 细胞、M ϕ 、NK 细胞、CTL 细胞、LAK 细胞等免疫细胞的活性，促进 IL-1、TNF、NO、H₂O₂、C3 等效应因子的生成，还可调节血象，抑制红细胞膜上 Na⁺，K⁺-ATPase 活性，发挥强大的免疫网络功能，提高机体的整体抗肿瘤能力。

王庭欣等[9]研究证实海带多糖不仅能提高小鼠吞噬指数，增强巨噬细胞功能，而且还可释放 IL-1、TNF、NO 以及 H₂O₂ 等效应分子。魏文青等 [10]报道海藻硫酸多糖可以调节血象、增加胸腺指数、提高 CD8⁺T 淋巴细胞数目。NK 细胞对细胞免疫起着举足轻重的作用，钝顶螺旋藻多糖能提高不同病期白血病患者 NK 细胞活性[11]，Ren 等[12]报道海藻多糖可显著增加脾、肾等免疫器官的重量，提高辅助 T 细胞，细胞毒 T 细胞以及 NK 细胞的活性。

Shibata 等[13]发现墨角藻聚糖能激活 TNF- α 的分泌，增加巨噬细胞和多形核白细胞过氧化物酶的含量，拮抗胃癌。Yoshizawa 等 [14]从海藻中分别用酸和热水提取多糖，体外和体内试验均证实能促进巨噬细胞的活性，增加 TNF 和 IL-1 的分泌。Itoh 等[15]报道马尾藻多糖能激活巨噬细胞，增加补体 C3 的含量。

大量研究表明，机体患肿瘤后，无论是肿瘤细胞还是红细胞，其细胞膜上的 Na⁺，K⁺-ATPase 活性均显著升高。季宇彬等[16]报道了羊栖菜多糖能明显抑制 S180 小鼠，EAC 小鼠，L315 小鼠红细胞膜 Na⁺，K⁺-ATPase 的活性。另有报道，羊栖菜多糖对细胞免疫的某些方面，如诱导胸腺细胞的转化实验，杀伤细胞实验，也有加强作用[17]。

2.2 抗氧化、抗自由基作用

自由基的研究属于新兴的亚分子生物学范畴。王炳岩等[18]研究发现羊栖菜多糖能减少白血病 L615 小鼠脂质过氧化物的含量，增加过氧化氢酶、超氧化物歧化酶的活力，表明海藻多糖能抑制自由基的产生和加快自由基的清除，减少或防止羟自由基和单线态氧的产生，使细胞分裂发生抑制，导致肿瘤生长抑制。

腾霞等[19]报道海藻多糖通过提高抗氧化酶的活性，清除过多的自由基，从而减轻活性自由基对免疫系统的损伤。或保护 DNA、蛋白质、脂类等生物大分子免受自由基的直接攻击而起到抗肿瘤作用。詹林盛等[20]采用敏感的单细胞凝胶电泳方法进一步证实褐藻多糖能明显降低 H₂O₂ 对细胞 DNA 损伤程度。海藻硫酸多糖 911 在发挥抗氧化的浓度范围内同时对细胞内 Ca²⁺浓度还有明显的升高

作用[21]。国外有学者预言，褐藻多糖有可能成为食品工业中一种自然抗氧化剂而大力开发[22]。

2.3 对肿瘤细胞膜泵活性的影响

许多报道都说明，随着肿瘤的发生，细胞膜泵的活性也随之升高。由于癌变过程中泵活性的增高，从而为酵解提供了所需的ADP和磷酸，维持了癌细胞的高酵解状态。而酵解所致细胞酸度的增高，必然会进一步改变细胞的内外环境，使细胞的正常代谢和生理功能失调，也使周围细胞受到损害，导致肿瘤的发生和发展。王志举等[23]通过观察海嘧啶对肿瘤细胞膜泵活性的影响，发现海嘧啶对小鼠S180，EAC及H22 肿瘤细胞膜泵活性有明显的抑制作用。认为海嘧啶抗肿瘤的药理机制与其能抑制细胞膜泵活性有关。

2.4 诱导细胞分化与诱导细胞凋亡机制

季宇彬等[24]采用流式细胞仪测定和激光扫描共聚焦技术观察到海嘧啶通过开放细胞膜钙通道和引起细胞内钙释放两条途径升高肿瘤细胞内 $[Ca^{2+}]$ ，启动细胞凋亡机制，从而诱导细胞凋亡。

野生型 P53 基因是一种抑癌基因，P53 对细胞周期起关卡（checkpoint）作用，能诱导维持基因稳定的细胞反应。P53 或诱导细胞短暂处于 G1 期以修复 DNA 的损伤，或通过启动凋亡来降低细胞损伤，它的失活对肿瘤形成起重要作用。羊栖菜多糖可显著诱导肿瘤细胞野生型 P53 水平的增加，从而达到抗肿瘤的作用[25]。

2.5 改变细胞膜的流动性

膜的流动性是细胞膜的重要力学特性，红细胞膜的所有正常生理功能都与细胞膜结构的完整性及膜脂双层的流动性有关。红细胞膜的流动性对通透性、变形性、脆性、物资运输、酶的活性都有影响，与血清特别是血清脂蛋白成分直接相关。细胞癌变与癌变逆转都与膜的流动性有关。季宇彬等[26]研究证明海嘧啶都降低荷瘤小鼠红细胞膜的微粘度，使膜流动性升高，有助于集体红细胞免疫功能的调整，有助于使损伤的跨膜信号传递链索恢复正常，提高对肿瘤细胞的杀伤能力。

2.6 影响细胞DNA和恢复细胞间通讯

细胞间信息传递是组织中细胞与细胞间相互影响和相互调控的生物学过程，在正常细胞增殖分化调控中起重要作用。细胞癌变或转换后，通讯传导功能减退或消失，被认为是癌变细胞增殖失控的主要原因之一。季宇彬等[27]采用化痕标记染料示踪技术观察海嘧啶对细胞间通讯的影响，结果显示海嘧啶可改变细胞形态，使细胞DNA缺损，促使细胞间通讯的恢复。由此认为通过影响细胞DNA和恢复细胞间通讯可能是海嘧啶抗肿瘤的作用机理之一。

3 影响海藻多糖抗肿瘤作用的药效因素

影响海藻多糖抗肿瘤作用药效的因素很多，如提取工艺；分子结构、构象、粘度、溶解度；给药方式与给药途径等。其临床意义较大的莫过于海藻多糖的联合作用：辛建杰等[28]研究发现海藻硒多糖对小鼠免疫功能的作用均强于同剂量的无机硒和单纯海藻多糖。海嘧啉是由抗肿瘤化疗药 5-FU 与海藻多糖等组成的复方抗癌制剂。季宇彬等[25]通过对海嘧啉抗癌作用的实验研究，结果表明海嘧啉的抗癌作用比组方中的化疗药 5-FU 单独使用效果好，同时海嘧啉的毒副作用也远远低于 5-FU。

4 展望

综上所述，海藻多糖抗肿瘤作用的研究正在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的研究深入；由细胞水平向分子水平、基因水平深入；由海藻多糖的单独应用向海藻多糖与其他多糖、抗癌药物、放疗、化疗的联合应用的方向发展；海藻多糖的硫酸化与硒化等新技术在研究中也逐步得到应用。

我国海域辽阔，海藻资源十分丰富，采集和养殖工艺简单。如能彻底阐明其多糖成分的抗癌机理，明确海藻多糖的构效与量效关系，简化其提取工艺，并对其进行有秩序的药理筛选和临床观察，海藻多糖将是一种非常有开发前景的抗癌辅助药，为提高癌症病人的生活质量发挥其应有的作用。