

· 综述 ·

海带多糖抗肿瘤活性研究进展

张悦¹, 王静¹, 李铁军^{1,2} (1.安徽中医药大学药学院,安徽合肥 230031;2.第二军医大学药学院药理学教研室,上海200433)

[摘要] 海带多糖不仅对肿瘤细胞具有直接抑制作用,还可以通过增强机体的免疫功能、抑制肿瘤转移而对肿瘤细胞产生间接抑制作用。海带多糖可减轻肿瘤化疗药物耐药性,抑制自由基产生、加快自由基清除,显示抗突变、抗辐射作用,这可能也会在一定程度上抑制肿瘤细胞的生长及预防肿瘤的发生。此外,海带多糖对抗肿瘤化疗药物有增效作用,减轻抗肿瘤化疗药物的毒副作用;对放疗所致机体免疫细胞的损伤也显示一定对抗作用,可以作为临床抗肿瘤辅助治疗药物。笔者对近10年来海带多糖抗肿瘤活性及其作用机制研究进行了简要综述,涵盖了从2004年到2015年的28篇文献,期望对海带多糖的进一步研究及深度开发提供一定参考。

[关键词] 海带多糖;抗肿瘤;免疫增强;增效作用

[中图分类号] R286

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)05-0393-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.05.003

Progress on the anti-tumor activity of seaweed polysaccharides

ZHANG Yue¹, WANG Jing¹, LI Tiejun^{1,2} (1.School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;2.Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Seaweed polysaccharides are not only a direct inhibitory effect on tumor cells, but also an indirect therapeutic effect by enhancing immune function or inhibiting tumor cell metastasis. Seaweed polysaccharides could inhibit the growth of tumor cells due to reducing tumor chemotherapy drug resistance and inhibiting free radical generation, accelerating free radical scavenging. Moreover, seaweed polysaccharides have a synergistic effect with chemotherapy drugs to reduce their side effects and protect patients from radiotherapy-induced immune cell damage. Therefore, seaweed polysaccharide could be used as adjuvant therapeutic agents. The antitumor activity and mechanism of seaweed polysaccharides were summarized, covering 28 articles published in the years from 2004 to 2015.

[Key words] seaweed polysaccharide; antitumor; immune enhancement; synergy

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的重大疾病,全球每年死于恶性肿瘤的人数约840万,其中中国约有211万,占全球死亡人数的25.12%。抗肿瘤药物的研发一直是世界各国及医药公司最为关注的热点研究领域之一^[1]。

海洋生物种属多样,提取物结构新颖,是寻找新型抗肿瘤药物的天然宝库,近年来已从中发现多种抗肿瘤药物^[2]。海带又名海洋蔬菜、纶布、昆布、江白菜,作为中药入药时叫昆布,是一种多年生大型食用藻类,在我国具有悠久的药用历史^[3]。海带中含有大量的海带多糖,主要包括:褐藻糖胶、岩藻糖胶、褐藻淀粉,为海带中主要的生物活性成分^[4];海

带中还含有酸性聚糖类物质、岩藻半乳糖硫酸酯(FGS,又称海带素)、大叶藻素、半乳糖醛酸等其他多种糖类活性成分^[3]。研究发现,海带多糖可干预与肿瘤相关的多种生理过程,产生抗肿瘤活性^[5]。本文从与肿瘤发生相关的不同侧面就海带多糖抗肿瘤活性的研究进展进行简要综述。

1 海带多糖对肿瘤细胞的直接抑制作用

肿瘤产生的直接原因为细胞增殖与凋亡之间正常的调节失去了平衡。肿瘤的发生、发展、消退都与细胞凋亡有着密切的关系^[6]。在机体正常时,细胞凋亡会在体内复杂的信号调节下有控制地进行,如果这些信号调控异常,如抑癌基因p53失活或原癌基因bcl-2高度表达,都会阻止细胞凋亡的发生,从而延长了机体变异或受损细胞的寿命,最终发展为恶性肿瘤^[7]。

[作者简介] 张悦,硕士研究生.E-mail:18255187575@163.com

[通讯作者] 李铁军,副教授,硕士生导师.研究方向:心血管药理.

E-mail:ltj204@163.com

海带多糖具有直接抑制肿瘤作用,体内或体外实验发现海带多糖对小鼠 Heps 肿瘤、S180 肉瘤、H22 实体瘤、Lewis 肺癌和 B16 黑色素瘤细胞具有抑制作用。体外实验表明海带多糖对人类的胃癌细胞 NKM-45、肝癌细胞 SMMC-7721 和慢性髓系白血病细胞 K562、卵巢癌细胞 SK-OV、食管癌细胞 TE-13、宫颈癌细胞 HeLa 具有抑制作用^[8]。研究发现,海带多糖可能对 NKM-45 和 SMMC-7721 细胞的 DNA、RNA 和蛋白质的合成有抑制作用^[8]。孙文忠等^[9]报道了海带多糖能够通过调控凋亡细胞相关基因 Bax 和 Bcl-2 的表达,促进人鼻咽癌 HONE1 细胞凋亡。孙冬岩等^[7]研究结果显示,海带多糖对人宫颈癌细胞 HeLa 的生长具有明显的抑制作用,使肿瘤细胞增殖能力降低,细胞周期受到阻滞,并通过影响 bcl-2、NF- κ B p65 基因蛋白的表达促进宫颈癌细胞凋亡。另外,海带硫酸多糖对大鼠胶质瘤细胞增殖也具有显著抑制效果,并能够将肿瘤细胞阻滞在 G0/G1 期,促进大鼠胶质瘤细胞凋亡^[10]。

2 海带多糖增强机体免疫功能的作用

巨噬细胞是机体内一种能够分泌细胞毒效应分子并对肿瘤细胞与入侵到机体的外来病原微生物具有抑制或清除作用的免疫效应细胞。但是,没有活化的巨噬细胞,其吞噬杀伤作用是有限的^[11]。

海带多糖具有增强机体免疫功能的作用^[12]。Robertson 等^[11]通过实验证实,海带多糖可以激活实验小鼠腹腔巨噬细胞,对巨噬细胞的吞噬功能具有增强的作用。王庭欣等^[13]探究结果显示,海带多糖对正常和免疫抑制小鼠 T 淋巴细胞增殖能力具有明显的增强作用,且可以使自然杀伤细胞(NK)的活性增强。另有实验得出海带多糖具有增强小鼠细胞免疫和体液免疫的作用^[14]。海带多糖对小鼠环磷酰胺导致的白细胞减少症状具有明显改善作用;海带硫酸多糖(LPS)能够刺激小鼠分泌 IL-1 和诱导胸腺细胞的增生,促进免疫细胞增殖及增强免疫功能,同时,海带硫酸多糖也可以明显激活实验小鼠腹腔巨噬细胞,并且对 S180 肿瘤细胞有较强的杀伤作用^[15-17]。海带多糖在增强机体免疫功能方面的作用机制是:海带多糖与组织巨噬细胞上的甘露糖受体结合,以此来激活巨噬细胞、促进巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子和通过对淋巴细胞的影响释放细胞毒性因子,致敏的淋巴细胞又可以促进吞噬细胞对肿瘤的杀伤作用^[8]。

肿瘤患者通过放疗抑制和消除肿瘤的同时,放

疗辐射线严重损伤机体免疫系统的毒副作用正是临床所面临的重大难题。在采取相应措施对机体进行放射线防护过程中,增强机体自身免疫功能是重要的治疗环节。辐射造成的损伤其自然修复很慢,如果临床上能给予适当的药物辅助治疗,以预防辐射损害并促进机体免疫功能恢复将具有重大意义。梁杰珍等^[18]探究出海带多糖对颌下腺放射性损伤具有保护作用。这种保护作用是通过调节颌下腺组织细胞 Bcl-2 基因的表达,调控细胞凋亡来实现的。

海带多糖具有增强机体免疫细胞功能和促进机体免疫功能恢复的作用,有助于恢复肿瘤化学治疗所致的免疫损伤,提高患者的生活质量。

3 海带多糖抑制肿瘤细胞转移的作用

肿瘤转移的原因主要有:肿瘤细胞之间吸附作用下降,肿瘤细胞表面电荷密度增大和肿瘤细胞之间相互排斥力增强。这些因素会导致癌细胞从原发部位脱落并发生转移。糖醛酸内切酶能在特定位置裂解硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPG),以此使得肿瘤细胞之间的吸附力下降,肿瘤细胞开始从原发部位脱落,并促使肿瘤细胞浸润和转移。肝素酶(heparanase,为体内唯一可以降解细胞外基质中硫酸乙酰肝素蛋白多糖的一种 β -D-葡萄糖醛酸内切酶)可与碱性成纤维细胞的生长因子发挥协同作用,促进肿瘤细胞的产生和转移。肝素酶的底物硫酸乙酰肝素蛋白多糖的分子结构特点为:含硫酸基团与糖链,且带负电荷,能够同硫酸乙酰肝素蛋白多糖竞争性地结合肝素酶,使得肝素酶不会同其底物发生上述裂解作用,从而抑制肿瘤细胞的转移。研究表明,海带多糖分子结构中具有硫酸基团,对肝素酶降解硫酸乙酰肝素蛋白多糖具有明显抑制作用,并且能够通过阻碍肿瘤细胞入侵基底膜与阻碍形成肿瘤灶来达到抑制肿瘤细胞转移的作用^[8]。

4 海带多糖预防肿瘤的作用

海带多糖具有抗氧化和抗突变作用,可预防肿瘤的发生。

活性氧自由基(ROS)包括羟基自由基(\cdot OH)、超氧阴离子(\cdot O⁻²)等,是人体内细胞新陈代谢正常的中间产物^[19]。但是人体内产生过多的自由基,就会通过脂质过氧化反应破坏细胞内 DNA 和抑制蛋白质的合成等途径破坏多种生物大分子。随着体内自由基的积累,会加速机体的老化和诱导癌症、动脉硬化症和肝脏损伤等多种疾病的产生。因此,通过药物抑制自由基的产生和加快自

由基的清除,就可在一定程度上预防癌症及其他疾病的发生^[8]。研究表明,海带多糖抗氧化作用与抗肿瘤作用间可能有着一定关系,在食物里添加褐藻糖胶可以提高某些抗氧化酶的生物活性,减少自由基的生成^[20]。体外实验显示,海带多糖对 $\cdot\text{OH}$ 和 $\cdot\text{O}^{2-}$ 均具有清除作用,并且在其浓度为 10 mg/ml 时,可以有效地抑制 $\cdot\text{O}^{2-}$ 的产生^[21]。彭臻菲等^[22]研究发现海带多糖纯化组分WPS-1-1(主要含有岩藻糖、半乳糖、甘露糖和木糖)对 $\cdot\text{O}^{2-}$ 清除率与相同浓度下维生素C(Vc)的清除率相当,对自由基的清除效果显著。海带多糖的抗氧化活性与其浓度相关,随着海带多糖浓度的增加,对 $\cdot\text{OH}$ 的清除率呈上升趋势,当质量浓度增加到 2 mg/ml 时,对 $\cdot\text{OH}$ 的清除率达到 46% ^[23]。Ye等^[24]的研究表明,只要低分子量的海带岩藻聚糖硫酸酯组分,就有清除活性氧自由基的效果,它们清除活性氧自由基的能力随体系中多糖浓度的增加而增强。自由基与海带多糖的反应机制可能是氧自由基先将糖链上糖醛酸部分氧化降解,然后再断裂糖链上甘露糖、半乳糖和葡萄糖形成的糖苷键,从而将海带硫酸多糖降解^[20]。

癌症的发生与癌症相关基因的突变有直接的关系。诱发基因突变的因素有:物理(辐射线等)、化学(环磷酰胺等诱变剂)和生物等多个方面。因此,具有抗突变作用的海带多糖在一定程度上能够起到预防肿瘤的作用。研究表明,海带多糖对受辐射线照射的大鼠脾淋巴细胞凋亡具有明显抑制作用,致使细胞的凋亡反应下降,从而对辐射引起的免疫功能损伤起到一定的保护作用^[25]。罗琼等^[26]实验研究结果显示,海带多糖能够对抗 $^{60}\text{Co}\gamma$ 射线照射对T、B淋巴细胞增殖的抑制作用。海带多糖可以显著增加照射后巨噬细胞数目,提高巨噬细胞吞噬功能。海带多糖的抗辐射作用机制之一可能是通过抑制免疫细胞凋亡来实现的^[25]。海带多糖使凋亡抑制基因Bcl-2表达水平上调和促凋亡基因Bax蛋白表达水平下调,导致Bcl-2/Bax比值明显增大,从而防止脾淋巴细胞发生凋亡,有助于恢复免疫细胞的功能。

环磷酰胺是一种诱变剂,能够导致小鼠骨髓细胞的染色体发生改变。研究发现,海带多糖可明显拮抗环磷酰胺所致的小鼠染色体突变的症状,并对环磷酰胺所致的小鼠体细胞遗传损伤的抑制作用明显^[15]。

5 海带多糖与化疗药物联用的增效减毒作用

肿瘤细胞中的谷胱甘肽-S-转移酶(GSTs)为具

有多功能的一组药物代谢酶,对亲电子物质与谷胱甘肽(GSH)结合具有催化作用,并能够和亲脂性细胞毒药物结合以增强水溶性,促进药物排泄,可降低抗肿瘤药物的疗效。当长期使用抗肿瘤化疗药物时,GSTs水平就会升高,将会导致肿瘤细胞产生耐药性,这也是肿瘤细胞适应环境的一种表现。李晓等^[10]研究显示,海带多糖能够抑制产生自由基和加快清除自由基,降低GSTs的生成量。因此,海带多糖可以在一定程度上防止肿瘤化疗药物耐药性的产生。

目前的观点认为,综合疗法和联合用药可增强药物的抗肿瘤作用^[15]。有实验研究表明,海带多糖能够在一定程度上抑制肿瘤细胞,并且对肿瘤化疗药物有增效作用,减轻肿瘤化疗药物的毒副作用^[27]。张洪建等^[28]研究发现海带多糖和卡铂联用时可以增强卡铂对肿瘤细胞的杀伤作用,即海带多糖对卡铂具有增效作用。因此,如果将海带多糖和肿瘤化疗药物联合使用,就有可能在不降低原有治疗效果的同时,减少肿瘤化疗药物的用量,减轻毒副作用。

6 讨论

综上所述,海带多糖在直接抑制肿瘤、增强机体自身免疫功能间接抑制肿瘤等方面均具有一定的作用。但实际上海带多糖的这些作用都具有很大的局限性。例如,在预防方面,诱发机体产生癌症的因素很多,各种致癌因素强度又是不可知的。在肿瘤治疗方面,海带多糖可以用于辅助治疗,但这种辅助治疗的作用也是有局限的,其还是不能完全取代目前临床放化疗的主要用药。

【参考文献】

- [1] Ding J, Wen W, Xiang DM. ψ -Bufarenogin, a novel anti-tumor compound, suppresses liver cancer growth by inhibiting receptor tyrosine kinase-mediated signaling[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13):11627-11639.
- [2] 刘继筑,李光耀.海洋抗肿瘤活性物质的研究进展[J]. *山东医药*, 2008, 48(44):114-115.
- [3] Wang LC, Wang XY, Wu H, et al. Overview on biological activities and molecular characteristics of sulfated polysaccharides from marine green algae in recent years[J]. *Mar Drugs*, 2014, 12(10):4984-5020.
- [4] 王庭欣,夏立娅,吴广臣,等.海带多糖对小鼠T淋巴细胞及NK细胞活性的影响[J]. *河北大学学报*, 2008, 6(28):656-658.

(下转第473页)

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用管理办法[S]. 卫生部令[2012]84号.
- [2] 中华人民共和国卫生部, 国家中医药管理局, 总后卫生部. 卫生部办公厅关于做好全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知[Z]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2012.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[S]. 卫办医政发[2009]38号.
- [4] 段丹丹, 程晶晶, 丁建强. 等. 我院 I、II、III 类切口手术围手术期应用抗菌药物调查分析[J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16(5): 22-26.
- [5] 任建安. 手术部位感染的预防[J]. 临床外科杂志, 2007, 15(9): 590-591.
- [6] 赵轲, 陈宝钧, 詹燊. 心胸外科医院感染的临床现状及病原菌耐药性探讨[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(7): 1372-1374.
- [7] 中华医学会外科学分会. 围手术期预防应用抗菌药物指南[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(33): 1594-1596.
- [收稿日期] 2015-08-23 [修回日期] 2015-10-21
[本文编辑] 顾文华
- (上接第 395 页)
- [5] 薛磊. 海带多糖的药用研究进展[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(17): 388-390.
- [6] Ding J, Wang HY. Multiple interactive factors in hepatocarcinogenesis[J]. Cancer Lett, 2014, 346(2014): 17-23.
- [7] 孙冬岩, 林虹, 史玉霞. 海带硫酸多糖对人宫颈癌细胞株增殖和凋亡的影响[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(12): 1241-1243.
- [8] 王琪琳, 桑青, 曲爱琴. 海带多糖在诱导肿瘤细胞凋亡机制方面的研究[J]. 安徽农业科学, 2009, 37(9): 4128-4130.
- [9] 孙文忠, 魏媛媛, 曾曼丽, 等. 海带多糖对人鼻咽癌 HONE1 细胞裸鼠移植瘤的抑制及凋亡相关基因的调控[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(4): 535-537.
- [10] 李晓, 徐承水, 赵云峰. 海带硫酸多糖对胶质瘤细胞增殖的抑制作用[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(4): 399-401.
- [11] Robertson RC, Guihéneuf F, Bahar B, et al. The anti-inflammatory effect of algae-derived lipid extracts on lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human THP-1 macrophages [J]. Mar Drugs, 2015, 13(8): 5402-5424.
- [12] Zhang W, Oda T, Yu Q, et al. Fucoidan from macrocystis pyrifera has powerful immune-modulatory effects compared to three other fucoidans [J]. Mar Drugs, 2015, 13(2): 1084-1104.
- [13] 王庭欣, 夏立娅, 吴广臣, 等. 海带多糖对小鼠 T 淋巴细胞及 NK 细胞活性的影响[J]. 河北大学学报, 2008, 28(6): 656-658.
- [14] Aguilar-Briseno JA, Cruz-Suarez LE, Sassi JF, et al. Sulphated polysaccharides from ulva clathrata and cladosiphon okamuranus seaweeds both inhibit viral attachment/entry and cell-cell fusion, in NDV infection [J]. Mar Drugs, 2015, 13(7): 697-712.
- [15] 王琪琳, 桑青, 曲爱琴. 海带多糖对环磷酰胺所致白细胞减少保护作用的实验研究[J]. 山东医药, 2009, 49(11): 48-49.
- [16] 王琪琳. 海带硫酸多糖对小鼠腹腔巨噬细胞 IL-1 分泌功能的研究[J]. 聊城大学学报, 2007, 20(4): 51-53.
- [17] 王琪琳, 赵子鹏. 海带硫酸多糖对小鼠腹腔巨噬细胞激活及细胞毒作用的影响[J]. 聊城大学学报, 2004, 17(2): 56-57.
- [18] 梁杰珍, 孙文忠, 徐志文, 等. 海带多糖对放疗后颌下腺细胞凋亡的影响[J]. 重庆医学, 2011, 40(15): 1466-1470.
- [19] 杨莉莉, 梁孝东, 程斌, 等. 海带硫酸多糖降解产物的抗氧化活性研究[J]. 曲阜师范大学学报, 2011, 37(4): 99-102.
- [20] Zhang ZY, Teruya K, Eto H, et al. Fucoidan extract induces apoptosis in MCF-7 cells via a mechanism involving the ROS-dependent JNK activation and mitochondria-mediated pathways [J]. Plos One, 2011, 6(11): 1-14.
- [21] 周娟, 吴宏, 刘青, 等. 海带多糖的体外抗氧化活性研究[J]. 广东药学院学报, 2009, 25(4): 397-400.
- [22] 彭臻菲, 方哲翔, 刘敏, 等. 海带多糖纯化及清除自由基活性研究[J]. 食品工业科技, 2013, 34(15): 80-83.
- [23] 贾彦明, 闵伟红. 海带多糖的分离纯化及体外抗氧化作用的研究[J]. 农产品加工: 学刊, 2010, 26(8): 26-29.
- [24] Ye J, Li YP, Teruya K. Enzyme-digested fucoidan extracts derived from seaweed mozuku of cladosiphon novae-caledoniae kylin inhibit invasion and angiogenesis of tumor cells [J]. Cytotechnology, 2005(3): 47-117-126.
- [25] Ale MT, Mikkelsen JD, Meyer AS. Important determinants for fucoidan bioactivity: a critical review of structure-function relations and extraction methods for fucose-containing sulfated polysaccharides from brown seaweeds [J]. Mar Drugs, 2011, 9(10): 2106-2130.
- [26] 罗琼, 吴晓旻, 杨明亮, 等. 海带多糖的抗辐射作用与淋巴细胞凋亡关系研究[J]. 营养学报, 2004, 26(6): 471-473.
- [27] 谭雯文, 秦宇. 海带多糖生物活性的研究进展[J]. 广西轻工业, 2009, 3(7): 5-7.
- [28] 张洪建, 杨琳, 李劲平. 海带多糖药理作用研究进展[J]. 现代药物与临床, 2009, 24(4): 217-219.
- [收稿日期] 2015-12-01 [修回日期] 2016-06-21
[本文编辑] 顾文华