

# 中药多糖抗肿瘤作用研究进展

姜建芳,王思平,何新军(杭州市第三人民医院药剂科,杭州 310009)

摘要:本文主要从多糖提高宿主免疫功能,对肿瘤细胞的直接作用以及其构效关系对中药多糖抗肿瘤作用研究进展作一综述。

关键词:中药多糖;抗肿瘤;研究进展

中图分类号:R931.6;R962.1;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2008)07-0616-03

多糖是一类广泛存在于高等植物、真菌、藻类、细菌和动物细胞膜上的生物大分子,是构成生命的四大基本物质之一。随着传统中药的多糖成分被分离和纯化,对它们的化学结构、理化性质、药理功能以及作用机制进行了多方面的研究。研究表明,中药多糖具有免疫调节、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗氧化、抗辐射、降血糖、降血脂、保肝等多种功能,其中中药多糖的免疫调节活性及抗肿瘤作用倍受关注,是中药多糖研究的中心课题,现将近年来中药多糖抗肿瘤作用的研究概况综述如下。

## 1 增强宿主免疫功能而发挥抗肿瘤作用

### 1.1 活化巨噬细胞 M $\Phi$

M $\Phi$ 是具有多种功能的重要免疫细胞,可通过处理抗原和释放可溶性因子对免疫功能起重要的调节作用。关于多糖激活 M $\Phi$ 的机制,目前尚未完全清楚,但绝大多数中药多糖都能促进 M $\Phi$ 的吞噬功能。黎雪如<sup>[1]</sup>的研究表明,枸杞多糖能显著增加巨噬细胞 C3b 和 Fc 受体的数量和亲和力,从而增强巨噬细胞的吞噬功能。王玲<sup>[2]</sup>的研究表明,枸杞多糖体外能促进巨噬细胞合成和释放 IL-1、TNF。故多糖可能通过激活巨噬细胞,合成释放单核因子,活化淋巴细胞,从而激活对肿瘤细胞的免疫应答。

### 1.2 活化 T、B 淋巴细胞

许多研究表明,多糖对 ConA 活化的胸腺细胞有明显的促增殖作用,周勇等<sup>[3]</sup>的研究尚发现仙茅多糖对成熟的 T 细胞有明显的促增殖作用。香菇多糖是一种典型的 T 细胞激

活剂,可提高肿瘤患者 CD4/CD8 比值而逆转免疫抑制状态,具有调节肿瘤患者细胞免疫功能的作用<sup>[4]</sup>。云芝多糖 (PSK)可增强 T 淋巴细胞的功能,并可治疗肿瘤本身或药物所导致的 T 细胞功能下降。在日本 PSK 作为一种具有增强免疫作用的生物调节剂,已被广泛用于临床。

### 1.3 提高 NK

细胞和 LAK 细胞的活性: NK 细胞是生物体内天然存在的非特异的免疫杀伤细胞,它在宿主的免疫监视功能中与 M $\Phi$ 一起有着重要的作用。螺旋藻多糖 (SPP)的分子量约 21.95 kD, SPP 可提高不同病期的白血病患者 NK 细胞活性,但不影响正常人 NK 细胞活性,毒性试验表明 SPP 对白血病细胞无毒性作用, SPP 作为生物反应调节剂用于白血病治疗可提高 NK 细胞活性,值得进一步研究开发应用<sup>[5]</sup>。杨海贤等<sup>[6]</sup>证明,黄芪多糖具有不同程度地提高存活 LAK 细胞的体密度,减少坏死,尤其是减少凋亡细胞的体密度的作用。曹广文等<sup>[7]</sup>研究表明枸杞多糖 (LBP)体内应用可显著增强快速 LAK 活性。

### 1.4 促有丝分裂作用

赵武述<sup>[8]</sup>对 19 种植物中提取的 21 种多糖进行观察,发现 21 种植物多糖均有促有丝分裂作用,大部分对有丝分裂的反应尚有增强作用。中药多糖的促有丝分裂作用机理是一个非常值得研究的课题,推测多糖可能在淋巴细胞上有自己的受体外,凝集素与 LPS 在淋巴细胞上有特异受体,近年发现,云芝多糖 (PSK)在淋巴细胞上有相应的受体。多糖受

体的发现对阐明其作用机理有重要的意义。

### 1.5 对 DC 细胞的影响

DC 细胞是目前发现的功能最强的抗原递呈细胞 (APC), 它能摄取各类抗原, 在机体细胞免疫和体液免疫调控中起着重要的作用。何彦丽等<sup>[9]</sup>综合分析得出枸杞多糖、香菇多糖、云芝多糖等多种中药多糖可增加淋巴细胞培养上清液中的 CSF (集落刺激因子) 活力, 促进骨髓有核细胞和粒/巨噬细胞集落 (CFU-GM) 数量的增加, 多糖的这些作用有可能部分就是通过促进 DC 细胞的功能成熟来实现的。

### 1.6 增强网状内皮系统

人参多糖能提高小鼠巨噬细胞的功能, 加速抗体的产生, 促进淋巴细胞转化, 增强网状内皮系统的功能, 提高机体免疫监视系统的功能<sup>[10]</sup>。虫草多糖对巨噬细胞有明显的激活作用, 提高小鼠网状内皮系统的吞噬功能, 促进淋巴细胞转化, 增强抗体形成细胞的活性, 抗体形成增多, 具有抗肿瘤作用<sup>[11]</sup>。香菇多糖能促进 B 细胞增生并能化为浆细胞, 抗体生成增多, 脾窦出现较多的多核细胞和网状细胞, 表明香菇多糖具有增强网状内皮系统, 提高识别抗原的功能, 从而提高机体的辨异能力<sup>[12]</sup>。

### 1.7 促进细胞因子分泌

许多研究表明, 多糖可促进 IL-1, IL-2, IL-6, INF, IFN 等细胞因子的产生与分泌。上述细胞因子一方面可激活 CTL, NK, LAK, MΦ 等, 一方面可诱导肿瘤细胞凋亡并通过破坏肿瘤细胞微血管杀灭多种肿瘤细胞。多糖尚能促进 MΦ 分泌 NO, NO 能阻断肿瘤细胞的能量代谢, 抑制其 DNA 的复制, 因而有明显的抑瘤效果。

### 1.8 对补体系统的影响

补体系统是机体重要的免疫系统, 补体固有成分可被经典和旁路途径所激活。茯苓多糖能激活肿瘤邻近的补体系统, 协同吞噬细胞、淋巴细胞杀灭肿瘤细胞。人参多糖可显著增强血清补体水平, 酵母细胞壁提取的多糖具有提高血清总抗体水平的活性, 茯苓多糖增强巨噬细胞吞噬功能的机制与激活补体有关<sup>[13]</sup>。

## 2 对肿瘤细胞的直接作用

### 2.1 改变瘤体细胞膜的生长特性

李宗错等<sup>[14]</sup>用牛膝多糖作用  $S_{180}$  细胞, 对  $S_{180}$  细胞膜成分的研究表明: 牛膝多糖与细胞接触 24 h, 引起细胞膜唾液酸显著升高, 膜磷脂蛋白显著降低, 但对细胞膜胆固醇含量、膜流动性无影响。提示牛膝多糖的抗肿瘤作用与其增强宿主免疫功能及改变细胞膜的生化特性有关。茯苓多糖使  $S_{180}$  与 K562 细胞膜磷脂脂肪酸组成发生明显改变, 茯苓多糖 (PPS) 干扰膜的肌醇磷脂代谢, 明显抑制磷脂酰肌醇转换, 推测 PPS 的抗癌机理与膜生化特性改变有关<sup>[15]</sup>。

### 2.2 抗突变作用

关于癌变机理存在多种学说, 最著名的为体细胞多次突变理论。实验研究表明, 许多中药多糖能减少染色体畸变、SCE 和微核的发生率, 可用于肿瘤的预防和治疗, 如人参多糖可使 CTX 诱变的小鼠活体骨髓细胞 SCE 频率明显下

降<sup>[16]</sup>。黄芪多糖、天冬多糖等均有抗突变作用<sup>[17]</sup>。

### 2.3 抗自由基作用

海藻多糖 (SFPS) 能减少白血病 L615 小鼠脂质过氧化物含量而增加过氧化氢酶、超氧化物歧化酶的活力, 表明 SFPS 能抑制自由基的产生和加快自由基的清除, 减少或防止原初氢氧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<sup>[18]</sup>。

### 2.4 诱导分化与诱导凋亡

地黄低聚多糖 (LRPS) 能使 Lewis 肿瘤细胞内的  $P_{53}$  基因表达增加, 故 LRPS 可能通过调控  $P_{53}$  基因的表达而影响肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡<sup>[19]</sup>。吕晓英等<sup>[20]</sup>发现, 红毛五家多糖能诱导胃癌细胞的凋亡。

### 2.5 中药多糖抑制肿瘤血管形成

现已证实, 实体瘤的生长和转移与新生血管的形成有密切关系<sup>[21]</sup>, 肿瘤的血管系统已成为一个崭新的有希望的抗肿瘤治疗靶点。中药抑制肿瘤血管形成有一定理论基础, 有些中药或其有效成分有诱生 TNF、IFN 作用, TNF 是抑制肿瘤生长的有效物质, 其抗癌机理之一是能抑制肿瘤血管形成。IFN 能抑制体外血管内皮细胞的增殖和体内血管形成, 因而抑制肿瘤生长, 如云芝多糖、香菇多糖、虫草多糖等均能诱生 TNF<sup>[22]</sup>; 中药黄芪多糖、当归多糖、党参多糖、猪苓多糖等皆可诱生 IFN<sup>[23]</sup>。

## 3 多糖的构效关系

多糖的分子量、取代基、溶解度、黏度及给药途径等都对其生物学活性有影响。目前发现中等分子量多糖活性较强, 抗肿瘤活性多糖的分子量多在  $10^5 \sim 10^6$ , 随着分子量的增大或减少多糖活性迅速降低。多糖分子中的取代基对多糖活性影响很大, 在牛膝多糖分子中引入一定量的硫酸基团, 生物学活性大大提高。多糖的溶解度也影响其抗肿瘤活性, 如  $\beta$ -(1,3)-D-葡聚糖 Cardlan 将其部分羟甲基化使水溶性增加, 则抗肿瘤活性明显增加。另外, 多糖的黏度影响实际应用, 如裂褶多糖是很有应用前景的抗肿瘤药, 但由于其黏度过大, 难以用于临床。有报道通过部分解聚使基本重复结构不变, 保持了抗肿瘤活性而分子量降低、黏度减少, 现已提供临床应用。

综上所述, 中药多糖抗肿瘤的作用机制是多方位、多环节的, 借助于先进的分离和分析技术, 对多糖的研究和开发利用, 不仅具有广阔的前景, 而且充满挑战和机遇, “21 世纪是多糖的世纪”, 相信在不久的将来, 中药多糖作为一类新型高效低毒的抗肿瘤药物, 必将在很大程度上推动医学理论和临床的发展, 为保障人类健康发挥更大的作用。

## 参考文献

- [1] 黎雪如. 枸杞多糖对小鼠腹腔巨噬细胞 C36 和 FC 受体的影响 [J]. 中国实验临床免疫学杂志, 1990, 16 (5): 29-31.
- [2] 王玲, 王国燕, 赵羽中, 等. 枸杞多糖在体外对大鼠腹腔巨噬细胞功能的影响 [J]. 上海免疫学杂志, 1998, 18 (4): 219.
- [3] 周勇, 张丽, 赵高原, 等. 仙茅多糖对小鼠免疫功能调节作用实验研究 [J]. 上海免疫学杂志, 1996, 16 (5): 338.
- [4] 郑应馨, 徐恒卫. 具有抗肿瘤活性的多糖及其作用机理研究

- 概况 [ J ]. 中国药师, 2003, 6 ( 6 ): 368-369.
- [ 5 ] 郭锡勇. 代氏虫草与冬虫夏草化学成分的比较 [ J ]. 中药材, 1995, 18 ( 8 ): 403- 405.
- [ 6 ] 杨海贤, 赵钢. 免疫杀伤中 I AK 细胞的坏死和凋亡及黄芪多糖的影响 [ J ]. 中国肿瘤临床, 1998, 25 ( 9 ): 669.
- [ 7 ] 曹广文, 杜平. 枸杞多糖和白细胞介素 2 对 9 月龄小鼠两种 I AK 细胞抗肿瘤活性的调节作用 [ J ]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1992, 12 ( 6 ): 390-392.
- [ 8 ] 赵武述, 张玉琴, 李洁, 等. 植物多糖提取物致有丝分裂反应的分析 [ J ]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1991, 11 ( 6 ): 381.
- [ 9 ] 何彦丽, 苏俊若. 中医多糖抗肿瘤免疫药理研究的新思路——对树突状细胞的影响 [ J ]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23 ( 1 ): 73.
- [ 10 ] 杨桦. 人参多糖抗肿瘤活性的实验研究 [ J ]. 中国药理学通报, 1992, 8 ( 3 ): 218.
- [ 11 ] 刘杰麟, 费樱. 戴氏虫草和粉被虫草多糖对巨噬细胞等活性的影响 [ J ]. 免疫学杂志, 2001, 17 ( 3 ): 189.
- [ 12 ] 袁静, 王平全. 香菇多糖抗肿瘤作用的研究进展 [ J ]. 中国药房, 1999, 10 ( 5 ): 233.
- [ 13 ] 陶拮, 程建明. 中药多糖抗肿瘤机制探讨 [ J ]. 江苏中医药, 2003, 24 ( 6 ): 47- 49.
- [ 14 ] 李宗锴, 李电东. 牛膝的化学成分与药理作用研究进展 [ J ]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18 ( 2 ): 756.
- [ 15 ] 吴波, 梁谋, 佟丽, 等. 茯苓多糖抗肿瘤作用与机理的实验 [ J ]. 中国药理学通报, 1994, 10 ( 4 ): 30.
- [ 16 ] 宋为民, 法京. 人参和绞股蓝的抗突变作用 [ J ]. 中草药, 1992, 23 ( 3 ): 136.
- [ 17 ] 丁健. 抗肿瘤药物的研究新进展 [ J ]. 中国新药杂志, 2000, 17 ( 3 ): 150.
- [ 18 ] 王炳岩, 季宇彬. 海藻多糖对白细胞 L615 小鼠 LP0 含量及 GR、GSH、PX、CAT、SOD、酶活性影响 [ J ]. 中医药信息, 1994, ( 5 ): 43.
- [ 19 ] 魏小龙, 茹祥斌. 低分子质量地黄多糖体外对 LEWIS 肿瘤细胞 P 基因表达的影响 [ J ]. 中国药理学通报, 1998, 14 ( 3 ): 245- 248.
- [ 20 ] 吕晓英, 曾令福, 杨培全, 等. 红毛豆加多糖诱导胃癌细胞凋亡研究 [ J ]. 中国新药杂志, 2000, 9 ( 3 ): 166-167.
- [ 21 ] Takahashi, Y, Kitadai Y, Bucana C D, *et al*. Expression of VEGF and its receptor KDR. Correlates with vascularity metastasis and proliferation of human colon cancer [ J ]. Cancer Research, 1995, 55: 3964.
- [ 22 ] Geng YJ, Hellstrand K. Apoptotic death of human leukemia cells induced by vascular cells expressing nitric oxide synthases in response to gamma-interferon and tumor necrosis factor alpha [ J ]. Cancer Res, 1996, 56 ( 4 ): 866.
- [ 23 ] 李家琦, 夏英. 中药诱导干扰素作用的探索 [ J ]. 上海中医药杂志, 1994, 28 ( 1 ): 34.

收稿日期: 2008-04-17