

文章编号: 1004-0374(2011)07-0671-07

## 糖类药物

杜晓光, 耿美玉\*

(中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

**摘要:** 糖链作为重要的生物信息分子和高密度的信息载体, 参与细胞生物几乎所有的生命过程, 特别是在细胞分化、发育、免疫、老化、癌变、信息传递等生命基础活动和重大疾病过程中起着特异性的识别、介导与调控作用。由于糖类物质的多种多样的生物活性, 糖类药物在抗肿瘤、老年痴呆、免疫、抗病毒等多个重大疾病领域广泛应用, 而且其使用范围还在不断开拓中。因此, 糖类药物生物活性多样, 毒副作用低, 具有广阔的发展前景。

**关键词:** 糖类药物; 生物活性; 肿瘤; 老年痴呆; 抗病毒; 免疫调节

**中图分类号:** Q53; R979.1      **文献标志码:** A

## Carbohydrate drugs

DU Xiao-Guang, GENG Mei-Yu\*

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

**Abstract:** As an important biological information molecules and high-density information carriers, sugar chain involved in almost all life processes in living beings, especially in cell differentiation, development, immunity, aging, cancer, signal transduction and other basic life activities and diseases. For the bioactivities of carbohydrates, carbohydrate drugs had been widely used in anti-tumor, Alzheimer's disease, immune, anti-virus, and other diseases. And the use of carbohydrates is still expanding. Therefore, the various bioactivities and low toxicity endow carbohydrates broad prospects.

**Key words:** carbohydrate drugs; biological activity; cancer; Alzheimer's disease; anti-virus; immune regulation

糖类、蛋白质、核酸和脂类是涉及生命活动本质的重要生物分子。随着人类基因组测序工作的完成和蛋白质组学研究取得的重大进展, 后基因组时代已经到来。在后基因组时代生命科学面临的巨大挑战之一就是糖类物质的研究。天然存在的糖类化合物以单糖、寡糖、多糖及糖缀合物等多种形式存在于生物体内。对于生物体, 糖类物质是物质循环的中心, 提供生命所需的能量, 并同其他循环交叉。同时, 糖类物质是细胞维持形态和构架的结构骨架和支撑单元, 也可起到润滑和缓冲的作用。糖类物质作为能量物质及结构物质在生命活动过程中的作用早已被人们所熟悉。但是, 直到 20 世纪 60 年代, 糖类作为信息分子的诸多生物学功能才逐渐为人们所认识。越来越多的证据表明, 糖类不仅以多糖或游离寡糖的形式直接参与生命过程, 而且作为糖复

合物, 如糖蛋白、蛋白多糖及糖脂等, 参与细胞与细胞、细胞与活性分子之间的相互作用, 涉及众多重要的生命活动。糖链作为重要的生物信息分子和高密度的信息载体, 是基因信息的延续, 参与细胞生物几乎所有的生命过程, 特别是在细胞分化、发育、免疫、老化、癌变、信息传递等生命基础活动和重大疾病过程中起着特异性的识别、介导与调控作用<sup>[1]</sup>。因此, 糖类物质作为新药开发的重要来源已经纳入后基因组时代异军突起的前沿研究领域。近些年来, 随着糖生物学及分子药理学的发展, 在肿瘤、老年痴呆、免疫、抗病毒等重大疾病的新药

收稿日期: 2011-05-03

\*通信作者: E-mail: mygeng@mail.shnc.ac.cn

开发领域,都出现了糖类化合物的踪影。本文将介绍在各个重大疾病新药开发中的代表性糖类药物。

## 1 抗肿瘤

肿瘤是严重威胁人类生命的主要疾病之一,寻找高效低毒的抗肿瘤药物已成为当今生命科学和医药研究中极富挑战性且意义重大的课题。糖类药物在抗肿瘤药物研究中占有重要的地位。

香菇多糖是已经应用于临床的抗肿瘤糖类药物,是在20世纪60年代首先由日本学者千原吴郎从香菇子实体中提取分离出的一种具有抗肿瘤活性的葡聚糖。香菇多糖是一种新型的兼有抑制肿瘤和提高免疫功能的多糖类生物反应调节剂。诸多研究表明香菇多糖主要是通过调节宿主免疫功能发挥抗肿瘤作用,依赖于胸腺的免疫系统而无直接的细胞毒作用,如新生小鼠摘去胸腺后香菇多糖即失去抗肿瘤作用;注射抗淋巴细胞血清可使注射用香菇多糖抗肿瘤的效果下降;香菇多糖对免疫缺陷的裸鼠无抗癌作用。香菇多糖能够促进体内T淋巴细胞成熟化,诱导产生白介素-2(IL-2),激活并提高自然杀伤细胞(NK细胞)活性,直接杀伤肿瘤细胞;能够激活巨噬细胞,在IL-1及IL-2两种因子的共同作用下,促进杀伤性T淋巴细胞成熟,发挥杀伤肿瘤细胞的作用<sup>[2-3]</sup>。此外,还有多种多糖类化合物被发现能够通过调节免疫系统而发挥抗肿瘤作用,如五味子多糖能增强T淋巴细胞的细胞毒性作用,激活机体对肿瘤的免疫监督系统;当归多糖能激活小鼠腹腔巨噬细胞,提高小鼠腹腔巨噬细胞的过氧化物酶活性及其吞噬功能,从而抑制小鼠肉瘤S180的生长<sup>[4]</sup>;灵芝多糖能调节抗体应答,促进体液免疫功能,增强T细胞介导的免疫反应与NK细胞的活性,发挥抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>;黄独多糖和当归多糖也能够增强人体免疫机能,诱导IL-2和干扰素(IFN)的产生,通过影响肿瘤细胞的分裂、增殖、生长等多个环节而发挥抗肿瘤作用<sup>[4,6]</sup>。具有免疫调节功能的多糖类药物与细胞毒类药物的联合应用极有利于肿瘤的治疗。

多糖类物质不仅能够通过提高机体免疫功能发挥抗肿瘤作用,在抗肿瘤过程中还具有诱导细胞分化、抗转移、抗新生血管生成等生物活性,如灵芝多糖等能诱导THP-1分化<sup>[7]</sup>。事实上,肿瘤转移是造成癌症患者死亡的主要原因,大量资料表明90%的恶性肿瘤患者死于肿瘤的转移和复发。因此,抑制肿瘤转移是治疗恶性肿瘤的重要环节之一。众

所周知,肿瘤细胞侵袭和转移必须经历两个过程:新生血管形成和肿瘤细胞穿过由细胞外基质(extracellular matrix, ECM)与血管基底膜(basement membrane, BM)组成的屏障。硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPGs)是该屏障的主要构成成分之一<sup>[8-9]</sup>。HSPGs主要由一个蛋白核心和数个与之共价连接的线性硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)侧链组成。它能与细胞表面及ECM中的多种蛋白及因子结合,黏附于细胞表面,是ECM聚集和稳定的基础,并参与体内细胞黏附、迁移、分化和增殖过程,介导免疫反应和炎症发生、发展<sup>[10-11]</sup>。乙酰肝素酶(heparanase)是一种内源 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸酶,能特异性切断HSPG中的硫酸乙酰肝素侧链,引起细胞外基质和细胞基底膜的降解,破坏癌细胞转移的屏障,同时释放活性物质,产生链式反应,加快血管生成,通过多种途径促进肿瘤生长和转移,在肿瘤血管生成以及肿瘤生长、浸润和转移中起重要作用<sup>[12-13]</sup>。因此,通过外源性硫酸多糖抑制乙酰肝素酶的活性,从而抑制肿瘤细胞的转移成为抗肿瘤药物研究的重要靶点<sup>[14]</sup>。在现有的乙酰肝素酶抑制剂中,最为引人瞩目的是由澳大利亚Progen公司研发的磷酸甘露糖戊糖硫酸盐(phosphomannopentaose sulfate, PI-88),具有抗肿瘤转移和抗血管新生双重作用。PI-88具有与HS相似的结构,能够竞争性抑制乙酰肝素酶对HS的切割,从而抑制肿瘤细胞的转移<sup>[15]</sup>。同时PI-88主要是通过阻断血管生长因子,主要是成纤维细胞生长因子1(FGF-1)、FGF-2以及血管内皮生长因子(VEGF)与HS的相互作用而产生抑制血管生长的作用<sup>[16]</sup>。因此,PI-88兼具抗血管增生及防止癌细胞扩散的双重功能,而且毒性低。目前,正在进行以黑色素细胞癌、肺癌及多发性骨髓瘤等为主要临床应用的三期临床试验<sup>[17-18]</sup>。上海药物研究所开发出的乙酰肝素酶抑制剂JG3也是一种来源于海洋的寡糖药物。作为国际上第二个靶向乙酰肝素酶的抑制剂,JG3能够特异地与酶分子中KKDC、QPLK活性区域结合,竞争性抑制乙酰肝素酶,产生抗肿瘤转移作用。同时JG3可抑制heparanase对细胞外基质中生长因子bFGF的释放,与bFGF结合,进而拮抗bFGF介导的下游信号ERK1/2通路,最终发挥抑制肿瘤新生血管生成和肿瘤转移双重功能<sup>[19]</sup>。此外,从细菌*Escherichia coli* K5(K5PS)中分离得到的两种多糖氧硫酸酯和氮氧硫酸酯多糖可以有效地抑制细胞转移,抑制细胞浸润,也抑制体外乙酰

肝素酶的活性, 还可以降低肿瘤细胞与上皮细胞、胞内黏附分子以及P-选凝素(P-selectin)的黏附<sup>[20-21]</sup>。研究还发现修饰后的肝素同时具有抑制选凝素介导的黏附作用和抑制乙酰肝素酶的活性。

还有许多糖类物质被发现具有直接抑制肿瘤的作用, 但是其作用机理仍有待进一步的研究。

## 2 抗老年痴呆

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD), 也称之为老年痴呆, 是由多因素引起的原发性神经系统退行性疾病。临床以进行性记忆丧失、认知能力下降、行为异常, 直至失去生活自理能力为特征。随着医学的发展和社会的飞速进步, AD已引起全世界的关注。目前, AD的临床治疗药物主要为胆碱酯酶抑制剂和以维生素E为代表的抗氧化剂, 多存在疗效不确切、毒副作用大、口服吸收差的缺点, 不能有效防止AD的迅速发展。AD病人的医疗和照料给家庭和社会造成巨大的负担, 已经成为一个棘手的社会和医疗问题。因此开发特效、低毒、易透过血脑屏障的AD防治药物是目前医药界共同关注的热点课题, 开发抗AD药物势在必行。

现代研究发现, 糖胺聚糖(GAGs)类物质在老年痴呆发生发展过程中扮演着重要的角色。以A $\beta$ 为例。GAGs能够与APP序列中肝素结合位点VHHQKL结合, 掩盖 $\alpha$ 分泌酶的剪切位点, 抑制 $\alpha$ 分泌酶对APP的剪切, 从而促进APP的 $\beta$ 分泌酶代谢途径, 促进A $\beta$ 的产生。不仅如此, GAGs在A $\beta$ 的聚集、沉积过程中, 也发挥着重要的作用, 同时影响A $\beta$ 蛋白的生物学活性和/或其对蛋白水解酶的敏感性, 增强其稳定性。同样地, GAGs也可以增强蛋白激酶催化Tau蛋白磷酸化的作用, 抑制Tau蛋白与微管的结合, 为PHF的形成提供前提条件; GAGs还可改变Tau蛋白构象, 促进其形成二聚体, 为纤维缠结的形成提供“核化”种子, 并维持其聚集状态。因此, 在抗老年痴呆药物研发中, 糖类化合物吸引了众多目光。

971是中国海洋大学从海洋中提取分离并经降解获得的海洋寡糖类化合物, 是基于A $\beta$ 分子与糖类物质相互作用的构效关系规律, 通过理性药物设计, 借助特定降解技术, 经过A $\beta$ 生物芯片筛选, 得到的一个能与A $\beta$ 高亲和力结合、具有特定分子骨架的低分子海洋酸性寡糖类化合物。临床前药效学等生物学研究结果表明, 971对A $\beta$ 脑内注射、D-半乳糖皮下注射及东莨菪碱腹腔注射所致痴呆动物

模型的学习记忆功能均有明显改善作用, 并且具有易透过血脑屏障、毒副作用低等特点。初步作用机制探讨发现, 971能够通过同时靶向于A $\beta$ 的HHQK和SNK亚区域, 抑制A $\beta$ 纤维形成, 促进A $\beta$ 纤维解聚, 同时拮抗A $\beta$ 纤维毒性<sup>[22]</sup>。特别是在APP/PS1双转基因鼠模型中, 971表现出非常好的治疗效果, 不仅可以降低脑中可溶的A $\beta$ 1-40与A $\beta$ 1-42的含量, 而且能够降低脑中不可溶的A $\beta$ 1-40与A $\beta$ 1-42的含量, 同时还能够减少脑中老年斑的数量, 疗效明显优于Alzhemed。目前, 971正处于二期临床研究中。

AZD-103(scyllo-inositol)是由Elan公司和Transition Therapeutics公司联合开发的一个抗老年痴呆糖类药物。AZD-103能够通过靶向A $\beta$ 1-42的C-末端两位氨基酸(IA), 抑制A $\beta$ 1-42的聚集, 并且能够将已经聚集的A $\beta$ 1-42解聚, 减少A $\beta$ 1-42神经毒性结构的形成及其在脑部的集聚, 从而预防进一步的认知损坏或丧失记忆。APP/PS1转基因鼠研究发现, 不论是已经出现病状或尚未发病的转基因鼠, 口服药物后都能够改善AD的发展<sup>[23-24]</sup>。虽然在二期临床试验中AZD-103的两个较高剂量组由于副作用被取消, 但是这项研究将继续以低剂量进行下去。此外, 枸杞多糖和低相对分子质量肝素C3也被报道能够通过抑制A $\beta$ 毒性和Tau蛋白过度磷酸化而发挥神经保护作用<sup>[25-26]</sup>。

越来越多的证据表明, 线粒体形态结构和功能变化在AD的发生发展中起着重要的作用。脑的质量只占人体总量的2%, 却是高耗能组织, 对血流量和氧的需求分别占全身总量的20%和25%。因此, 一旦脑组织能量代谢失衡, 将导致老年痴呆的发生或恶化。然而, PS、A $\beta$ 以及Bax等蛋白均可以作用于线粒体膜上, 使线粒体膜电位降低或消失, 导致钙内流和ROS形成增多, 特别是细胞色素C释放的增加, 激活凋亡相关基因, 如Caspase-3, 引起神经细胞凋亡。此外, 线粒体中的遗传基因突变、细胞内钙超载、兴奋性氨基酸释放过量、自由基(包括NO)生成过多, 均能引起线粒体能量代谢障碍, 诱发神经细胞变性和坏死。因此, 越来越多的学者主张, 线粒体功能障碍是老年痴呆发病的重要原因之一。研究发现, 人参多糖能够显著提高衰老模型大鼠ATP/ADP比率, 显著降低肝线粒体MDA含量、PLA2活性, 抑制线粒体的肿胀和损伤, 表明人参多糖能提高衰老模型大鼠肝线粒体抗氧化能力, 改善线粒体能量代谢, 具有抗衰老作用<sup>[27]</sup>。黑木耳多

糖可明显抑制 MDA 生成及脑线粒体肿胀,并能明显清除超氧阴离子,具有保护线粒体的功能<sup>[28]</sup>。茜草多糖可有效地减轻线粒体过氧化损伤,通过抑制线粒体的过氧化损伤和改善呼吸链酶的活性以及提高细胞色素的含量,改善老年心肌线粒体的能量代谢,达到延缓衰老的作用<sup>[29]</sup>。

此外,还有诸多的多糖类物质也被发现具有抗衰老及抗老年痴呆作用。随着研究的深入,糖类物质将为抗老年痴呆新药开发带来新的希望。

### 3 抗病毒

病毒感染是人类健康的巨大威胁之一,其中艾滋病,又称获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS),是感染人类免疫缺陷病毒(HIV)而引起的破坏人体免疫系统的致死性疾病。自发现该病以来,该病在全球范围内迅速蔓延,曾被称为“20世纪的瘟疫”。在该病的治疗问题上,人类至今仍处于探索阶段。由于病毒的复制过程与细胞诸多代谢过程密切相关,因此寻找能选择性地抑制病毒复制而不影响宿主细胞功能的化合物相当困难。目前,临床用来抗病毒的药物主要有核苷类化合物、非核苷类化合物、取代嘧啶酮类化合物等,这些药物对人体均有一定的毒副作用。因此,安全、有效、特异的抗病毒药物一直是人们关注的热点。多糖具有良好的抗病毒活性,且具有低毒和低耐药性等特点,因而糖类物质在抗病毒领域越来越受到重视,具有广阔的药用前景。

在人类免疫缺陷综合征研究中发现,HIV-1进入人体后能选择性地侵犯CD4<sup>+</sup>的淋巴细胞,以CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞为主。HIV-1通过外膜蛋白gp120与细胞表面的CD4受体相互作用而吸附于细胞上。当HIV-1的包膜蛋白gp120与CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞表面的CD4分子结合后,在gp41透膜蛋白的协助下,HIV-1的膜与细胞膜相融合,病毒从而进入宿主细胞。该环节是HIV感染的关键步骤,病毒感染细胞首先要靠静电力吸附在细胞表面,再通过表面的糖蛋白与细胞表面蛋白特异结合<sup>[30]</sup>。研究发现,多糖的衍生物,尤其是硫酸多糖具有良好的抗HIV-1病毒作用,可干扰HIV-1对宿主靶细胞(CD4<sup>+</sup>)的黏附,抑制合胞体的形成,抑制逆转录酶活性和增强免疫系统功能,作为抗HIV-1病毒药物能从多个环节和步骤上干扰HIV-1对宿主细胞的侵袭,不易产生耐药性<sup>[31]</sup>。国家一类新药新型抗艾滋病海洋药物911,是中国海洋大学从褐藻中提取分离并经化学

修饰得到的一种聚阴离子直链硫酸多糖,平均相对分子质量为10 000。临床前研究表明,911可与gp120,特别是gp120 V3区(28 aa),存在极强的相互作用,在细胞及分子水平明显抑制gp120与CD4的结合。同时,911与宿主细胞膜上作为gp120受体的CD4分子,也存在较高的特异性结合。因此,911可以分别通过与病毒gp120蛋白及宿主细胞的CD4受体结合,抑制两者的有效相互作用,实现对病毒复制的抑制作用。此外,911可以以较高的作用力与gp120-CD4复合物相结合。在gp120与CD4受体结合诱使gp120 V3区充分暴露,进而与化学趋化因子受体结合启动融合的过程中,完全暴露的V3区成为911在gp120与CD4结合后通过抑制病毒与宿主细胞的融合启动进一步抑制HIV复制的又一重要靶点<sup>[32]</sup>。911抗HIV-1的多靶向性作用,不仅体现在抑制病毒的吸附及进入过程,而且还表现在进入后过程。由HIV-1感染细胞释放的转录反式激活因子Tat蛋白,作为肝素连接的多效生长因子,参与了艾滋病的发病及其相关疾病的发生。911能够与Tat结合,从而有效抑制其各种生物活性。作为Tat拮抗剂,911可以用于治疗艾滋病及其相关疾病<sup>[33]</sup>。

在艾滋病的发生发展中,病毒逆转录酶发挥着重要作用,因此抑制逆转录酶活性是抗HIV复制的关键环节。来源于食用菌杂色云芝的多糖肽(PSP)不但能抑制HIV-1的gp120与CD4受体的相互作用,抑制病毒与细胞的结合,而且能遮蔽HIV-1逆转录酶的活性位点,明显抑制HIV-1逆转录酶活性,从而抑制病毒的复制<sup>[34]</sup>。此外,从海藻中分离的各种硫酸糖酯、卡拉胶、岩藻聚糖等多糖类化合物被发现具有抗逆转录病毒的活性<sup>[35]</sup>。香菇多糖、右旋糖酐、裂褶菌多糖、木糖等经硫酸酯化后也均有明显的HIV-1抑制活性。

另外,硫酸多糖类化合物不仅仅能够抑制HIV,对于其他病毒也具有抑制作用。不同来源的多糖往往具有对抗各种不同类型病毒的活性,如黄芪多糖可以抑制乙型肝炎病毒(HBV)的复制<sup>[35]</sup>;海藻多糖能通过抑制病毒的黏附产生发挥抗HSV-1病毒的作用<sup>[36]</sup>;香菇多糖对单纯疱疹病毒表现出抑制活性<sup>[31]</sup>。

鉴于多糖能够从多个环节抑制干扰病毒对宿主细胞的侵袭,同时又能提高机体免疫力,并且具有低毒和低耐药性等特点,因此多糖类物质已经成为开发抗病毒药物的重要来源。

## 4 降血糖

糖尿病是一种常见的代谢紊乱疾病, 病因和发病机理目前尚未完全清楚, 但其基本病理生理为绝对或相对性胰岛素分泌不足, 引起糖代谢紊乱。迄今全世界患病人数在 1.2 亿以上, 并以每年 0.1% 的惊人速度在增长, 对人类的危害仅次于心血管疾病和肿瘤。糖尿病治疗除注射胰岛素外, 主要口服磺脲类和双肌类降血糖药物, 但存在许多副作用, 人们正在积极探索治疗糖尿病效果好、毒副作用低的药品。

多糖与单糖、寡糖的性质不同, 不但不会升高血糖, 而且能降低血糖, 有望成为一类新的降糖药。仙人掌果多糖可提高糖尿病小鼠的免疫功能, 通过调节胰岛素与其受体的结合, 提高机体对胰岛素的敏感性, 同时促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素, 从而显著降低糖尿病大鼠的血糖和血脂<sup>[37]</sup>。桑叶多糖通过促进胰岛素分泌增加, 同时提高肝 HK、PK 活性等综合作用, 促使血糖进入肝细胞, 使肝糖元合成增加, 葡萄糖氧化分解加快, 从而达到调节糖代谢、降低血糖、改善糖尿病症状的作用<sup>[38]</sup>。黄芪多糖通过抑制胰岛细胞凋亡, 下调 Caspase-3 表达, 提高胰岛素表达, 从而降低 STZ 糖尿病大鼠血糖<sup>[39]</sup>。此外, 灵芝多糖能增加胰岛素的分泌, 修复胰岛细胞, 增加葡萄糖激酶的活性<sup>[40]</sup>。银耳多糖、桑黄多糖能够降低糖尿病小鼠血糖, 促进肝糖原合成, 对糖尿病小鼠胰岛组织损伤有修复作用<sup>[41-42]</sup>。海藻多糖可通过调节糖代谢、促进肝糖原合成、减少肝糖原分解而发挥显著的降血糖、改善糖耐量、增加体内肝糖原的作用<sup>[43]</sup>。具有降血糖、降血脂活性的多糖还有南瓜多糖、西洋参多糖、豆豉多糖、虫草多糖、猴头多糖、木耳多糖、灰树花多糖、羊肚菌多糖、云芝多糖和姬松茸多糖等。

多糖能够提高机体对胰岛素的敏感性, 促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素, 调节糖的代谢, 从而发挥降血糖的作用。同时多糖还具有免疫调节、抗氧化等功能, 是糖尿病药物开发的优秀来源。

## 5 增强免疫功能

糖类物质能维持机体免疫系统的动态平衡, 当机体免疫系统受损或功能低下时多糖和寡糖能刺激各种免疫细胞成熟、分化和繁殖, 使机体免疫系统恢复平衡, 免疫系统又能行使正常的监视、消灭外源性异物的功能。多糖可以激活免疫细胞, 如巨噬

细胞、NK 细胞以及 T、B 淋巴细胞等; 调控免疫分子, 如促进细胞因子生成、激活补体系统、促进抗体产生等; 调节免疫信息, 如一氧化氮、钙离子、前列腺素等, 从而实现对机体特异性免疫与非特异性免疫、细胞免疫与体液免疫的调控。

研究表明, 多糖可通过影响免疫细胞数量、比例以及形态和结构, 增强免疫细胞功能, 促进免疫细胞活化和增殖等途径发挥免疫调节作用。研究发现, 来源于各种植物的植物多糖, 包括高等植物、菌类、苔藓和藻类, 几乎均能增强或激活巨噬细胞, 引发免疫调节作用, 从而发挥抗肿瘤、抗病毒等治疗作用<sup>[44]</sup>。例如, 枸杞多糖对 T、B 淋巴细胞增殖和 T 细胞亚群具有调节作用, 能够促进活化的 T、B 淋巴细胞增殖, 下调 CD8/CD4 淋巴细胞比率, 使 CD4 淋巴细胞亚群比率上升, 从而激活机体的免疫功能<sup>[45]</sup>。川牛膝多糖能够剂量依赖性地促进 B 淋巴细胞增殖, 增强小鼠 NK 细胞活性和腹腔巨噬细胞吞噬活性。因此, 川牛膝多糖既能增强体液免疫功能, 又能提高 NK 细胞活性和小鼠巨噬细胞的吞噬能力。此外, 人参多糖可提高巨噬细胞的吞噬活性<sup>[46]</sup>; 香菇、商陆、松果、柴胡、芸芝多糖可激活巨噬细胞, 使 T 淋巴细胞增生, 从而发挥免疫增强作用<sup>[47]</sup>。

多糖还可以通过调控免疫信息及免疫因子的分泌发挥免疫增强功能。例如, 巴戟多糖通过诱导 NO、IL-1 和 TNF 的生成, 发挥细胞毒性作用<sup>[48]</sup>; 灵芝多糖的免疫增强和抗肿瘤作用与灵芝多糖能够促进 MAPK 和 Syk 依赖性的白介素和 TNF- $\alpha$  的基因表达相关<sup>[49-51]</sup>; 芦荟多糖能促进体外培养的小鼠巨噬细胞产生细胞毒效应分子 NO, 可直接活化巨噬细胞, 促进抑制和杀伤病毒、细菌、寄生虫等的免疫应答<sup>[52]</sup>。此外, 具有免疫调节活性的多糖还有当归多糖、玉米须多糖、夏枯草多糖、无花果多糖、冬虫夏草多糖、分支杆菌多糖、黄豆芽多糖等。

到目前为止已对 100 余种中药多糖进行了活性研究, 香菇多糖、猪苓多糖、云芝多糖等一批质量稳定、疗效确切、毒性和不良反应小的多糖类新药已用于临床。

## 6 总结

多糖具有促进免疫等多种生物活性, 且毒性非常小, 是一种理想的药物来源。随着对糖类物质研究的深入, 糖药物的研究与开发必将成为今后新药开发的一个重要领域。特别是我国中草药、真菌等

资源丰富, 在阐明多糖药理作用的分子机制、构效关系的基础上, 多糖将会广泛应用于临床, 造福人类。

### [参 考 文 献]

- [1] Dove A. The bittersweet promise of glycobiology. *Nat Biotechnol*, 2001, 19(10): 913-7
- [2] Sasaki T, Takasuka N. Further study of the structure of lentinan, an anti-tumor polysaccharide from *Lentinus edodes*. *Carbohydr Res*, 1976, 47(1): 99-104
- [3] Haba S, Hamaoka T, Takatsu K, et al. Selective suppression of T-cell activity in tumor-bearing mice and its improvement by lentinan, a potent anti-tumor polysaccharide. *Int J Cancer*, 1976, 18(1): 93-104
- [4] Shang P, Qian AR, Yang TH, et al. Experimental study of anti-tumor effects of polysaccharides from *Angelica sinensis*. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(9): 1963-7
- [5] Li WJ, Chen Y, Nie SP, et al. *Ganoderma atrum* polysaccharide induces anti-tumor activity via the mitochondrial apoptotic pathway related to activation of host immune response. *J Cell Biochem*, 2011, 112(3): 860-71
- [6] Cao W, Li XQ, Wang X, et al. Characterizations and anti-tumor activities of three acidic polysaccharides from *Angelica sinensis* (Oliv.) diels. *Int J Biol Macromol*, 2010, 46(1): 115-22
- [7] Hsu JW, Huang HC, Chen ST, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides induce macrophage-like differentiation in human leukemia THP-1 cells via caspase and p53 activation. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2009 [Epub ahead of print]
- [8] Fujiwara S, Wiedemann H, Timpl R, et al. Structure and interactions of heparan sulfate proteoglycans from a mouse tumor basement membrane. *Eur J Biochem*, 1984, 143(1): 145-57
- [9] Raman K, Kuberan B. Chemical tumor biology of heparan sulfate proteoglycans. *Curr Chem Biol*, 2010, 4(1): 20-31
- [10] Sanderson RD, Yang Y, Kelly T, et al. Enzymatic remodeling of heparan sulfate proteoglycans within the tumor microenvironment: growth regulation and the prospect of new cancer therapies. *J Cell Biochem*, 2005, 96(5): 897-905
- [11] Sanderson RD, Yang Y, Suva LJ, et al. Heparan sulfate proteoglycans and heparanase-partners in osteolytic tumor growth and metastasis. *Matrix Biol*, 2004, 23(6): 341-52
- [12] Tang W, Nakamura Y, Tsujimoto M, et al. Heparanase: a key enzyme in invasion and metastasis of gastric carcinoma. *Mod Pathol*, 2002, 15(6): 593-8
- [13] Dutta U, Poornachandra KS. Heparanase and gallbladder cancer: new insights into understanding tumor growth and invasion. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(3): 343-4
- [14] Joyce JA, Freeman C, Meyer-Morse N, et al. A functional heparan sulfate mimetic implicates both heparanase and heparan sulfate in tumor angiogenesis and invasion in a mouse model of multistage cancer. *Oncogene*, 2005, 24(25): 4037-51
- [15] Parish CR, Freeman C, Brown KJ, et al. Identification of sulfated oligosaccharide-based inhibitors of tumor growth and metastasis using novel in vitro assays for angiogenesis and heparanase activity. *Cancer Res*, 1999, 59(14): 3433-41
- [16] Hazel SJ. A novel early chorioallantoic membrane assay demonstrates quantitative and qualitative changes caused by antiangiogenic substances. *J Lab Clin Med*, 2003, 141(3): 217-28
- [17] Cochran S, Li C, Fairweather JK, et al. Probing the interactions of phosphosulfomannans with angiogenic growth factors by surface plasmon resonance. *J Med Chem*, 2003, 46(21): 4601-8
- [18] Khachigian LM, Parish CR. Phosphomannopentaose sulfate (PI-88): heparan sulfate mimetic with clinical potential in multiple vascular pathologies. *Cardiovasc Drug Rev*, 2004, 22(1): 1-6
- [19] Li QN, Liu HY, Xin XL, et al. Marine-derived oligosaccharide sulfate (JG3) suppresses heparanase-driven cell adhesion events in heparanase over-expressing CHO-K1 cells. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(7): 1033-8
- [20] Borgenstrom M, Jalkanen M, Salmivirta M. Sulfated derivatives of Escherichia coli K5 polysaccharides as modulators of fibroblast growth factor signaling. *J Biol Chem*, 2003, 278(50): 49882-9
- [21] Borgenstrom M, Warri A, Hiilesvuo K, et al. O-sulfated bacterial polysaccharides with low anticoagulant activity inhibit metastasis. *Semin Thromb Hemost*, 2007, 33(5): 547-56
- [22] 杜晓光, 辛现良, 耿美玉. 新型抗老年痴呆候选寡糖药物971通过靶向HHQK和SNK位点将A $\beta$ 纤维解聚成无毒的状态[C]. 中国科学技术协会青年科学家论坛第178次会议, 2008: 41-70
- [23] Townsend M, Cleary JP, Mehta T, et al. Orally available compound prevents deficits in memory caused by the Alzheimer amyloid- $\beta$  oligomers. *Ann Neurol*, 2006, 60(6): 668-76
- [24] Hawkes CA, Deng LH, Shaw JE, et al. Small molecule beta-amyloid inhibitors that stabilize protofibrillar structures in vitro improve cognition and pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci*, 2010, 31(2): 203-13
- [25] Ho YS, Yu MS, Yang XF, et al. Neuroprotective effects of polysaccharides from wolfberry, the fruits of *Lycium barbarum*, against homocysteine-induced toxicity in rat cortical neurons. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(3): 813-27
- [26] Dudas B, Cornelli U, Lee JM, et al. Oral and subcutaneous administration of the glycosaminoglycan C3 attenuates Abeta(25-35)-induced abnormal tau protein immunoreactivity in rat brain. *Neurobiol Aging*, 2002, 23(1): 97-104
- [27] Li XT, Chen R, Jin LM, et al. Regulation on energy metabolism and protection on mitochondria of *Panax ginseng* polysaccharide. *Am J Chin Med*, 2009, 37(6): 1139-52
- [28] 周慧萍, 陈琼华, 王淑如. 黑木耳多糖和银耳多糖的抗衰老作用. *中国药科大学学报*, 1989(5): 303-6
- [29] 王明富, 张涛, 江旭东, 等. 茜草多糖对衰老模型小鼠心

- 肌线粒体酶活性影响的实验研究. 中国老年学杂志, 2005(3): 308-9
- [30] Pettoello-Mantovani M, Casadevall A, Kollmann TR, et al. Enhancement of HIV-1 infection by the capsular polysaccharide of *Cryptococcus neoformans*. Lancet, 1992, 339(8784): 21-3
- [31] Yoshida O, Nakashima H, Yoshida T, et al. Sulfation of the immunomodulating polysaccharide lentinan: a novel strategy for antivirals to human immunodeficiency virus (HIV). Biochem Pharmacol, 1988, 37(15): 2887-91
- [32] Meiyu G, Fuchuan L, Xianliang X, et al. The potential molecular targets of marine sulfated polymannuronate interfering with HIV-1 entry. Interaction between SPMG and HIV-1 rgp120 and CD4 molecule. Antiviral Res, 2003, 59(2): 127-35
- [33] Lu CX, Li J, Sun YX, et al. Sulfated polymannuronate, a novel anti-AIDS drug candidate, inhibits HIV-1 Tat-induced angiogenesis in Kaposi's sarcoma cells. Biochem Pharmacol, 2007, 74(9): 1330-9
- [34] Conway T, Sewell GW, Osman YA, et al. Cloning and sequencing of the alcohol dehydrogenase II gene from *Zymomonas mobilis*. J Bacteriol, 1987, 169(6): 2591-7
- [35] Schaeffer DJ, Krylov VS. Anti-HIV activity of extracts and compounds from algae and cyanobacteria. Ecotoxicol Environ Saf, 2000, 45(3): 208-27
- [36] Damonte E, Neyts J, Pujol CA, et al. Antiviral activity of a sulphated polysaccharide from the red seaweed *Nothogenia fastigiata*. Biochem Pharmacol, 1994, 47(12): 2187-92
- [37] 梁秋云, 蒙华琳, 刘华钢, 等. 仙人掌果多糖降血糖作用及其机制. 中国新药杂志, 2010(14): 1252-4+9
- [38] 陈建国, 步文磊, 来伟旗, 等. 桑叶多糖降血糖作用及其机制研究. 中草药, 2011(3): 515-20
- [39] Hu F, Li X, Zhao L, et al. Antidiabetic properties of purified polysaccharide from *Hedysarum polybotrys*. Can J Physiol Pharmacol, 2010, 88(1): 64-72
- [40] 黄智璇, 欧阳蒲月. 灵芝多糖降血糖作用的研究. 亚太传统医药, 2008(8): 24-5
- [41] Kiho T, Kochi M, Usui S, et al. Antidiabetic effect of an acidic polysaccharide (TAP) from *Tremella aurantia* and its degradation product (TAP-H). Biol Pharm Bull, 2001, 24(12): 1400-3
- [42] Kim HM, Kang JS, Kim JY, et al. Evaluation of antidiabetic activity of polysaccharide isolated from *Phellinus linteus* in non-obese diabetic mouse. Int Immunopharmacol, 2010, 10(1): 72-8
- [43] Zhang J, Tiller C, Shen J, et al. Antidiabetic properties of polysaccharide- and polyphenolic-enriched fractions from the brown seaweed *Ascophyllum nodosum*. Can J Physiol Pharmacol, 2007, 85(11): 1116-23
- [44] Shchepetkin IA. Activation of macrophages by plant polysaccharides. Antibiot Khimioter, 2004, 49(1): 35-42
- [45] Wang J, Hu Y, Wang D, et al. Sulfated modification can enhance the immune-enhancing activity of lycium barbarum polysaccharides. Cell Immunol, 2010, 263(2): 219-23
- [46] Shin JY, Song JY, Yun YS, et al. Immunostimulating effects of acidic polysaccharides extract of *Panax ginseng* on macrophage function. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2002, 24(3): 469-82
- [47] 金京顺, 刘正, 王飞, 等. 多糖对巨噬细胞的影响. 中成药, 2006(12): 1799-801
- [48] 陈小娟, 李爱华, 陈再智. 巴戟多糖免疫药理研究. 实用医学杂志, 1995(5)
- [49] Lin YL, Lee SS, Hou SM, et al. Polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum* induces gene expression changes in human dendritic cells and promotes T helper 1 immune response in BALB/c mice. Mol Pharmacol, 2006, 70(2): 637-44
- [50] Guo L, Xie J, Ruan Y, et al. Characterization and immunostimulatory activity of a polysaccharide from the spores of *Ganoderma lucidum*. Int Immunopharmacol, 2009, 9(10): 1175-82
- [51] Lai CY, Hung JT, Lin HH, et al. Immunomodulatory and adjuvant activities of a polysaccharide extract of *Ganoderma lucidum* in vivo and in vitro. Vaccine, 2010, 28(31): 4945-54
- [52] Im SA, Oh ST, Song S, et al. Identification of optimal molecular size of modified Aloe polysaccharides with maximum immunomodulatory activity. Int Immunopharmacol, 2005, 5(2): 271-9