

- immunosuppressive and trypanocidal activities of agrocybin, a polyacetylene produced by *Agrocybe perfecta* (Basidiomycota) [J]. *World J Microb Biot*, 2006, 22(6): 539-545.
- [26] Morten K L, Lars P C, Werner V, et al. Inhibitory effects of feeding with carrots or (-)-falcariol on development of azoxymethane-induced preneoplastic lesions in the rat colon [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(5): 1823-1827.
- [27] Czepa A, Hofmann T. Structural and sensory characterization of compounds contributing to the bitter off-taste of carrots (*Daucus carota* L.) and carrot puree [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(13): 3865-3873.
- [28] Calzado M A, Ludi K S, Fiebich B, et al. Inhibitor of NF- κ B activation and expression of inflammatory mediators by polyacetylene spiroketals from *Plagiopus flosculosus* [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1729(2): 88-93.
- [29] Yoshikawa M, Nishida N, Nionomiya K, et al. Inhibitory effects of coumarin and acetylene constituents from the roots of *Angelica furcijuga* on D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced liver injury in mice and on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated mouse peritoneal macrophages [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(2): 456-463.

多糖与细胞凋亡关系探讨

周 怡, 耿 越

(山东师范大学生命科学学院, 山东 济南 250014)

摘 要: 多糖是醛糖和(或)酮糖通过糖苷键连接在一起的聚合物, 具有抗病毒、抗肿瘤、抗辐射以及调节免疫等重要生物活性。植物、海洋生物及菌类等各种来源的多糖已作为有生物活性的天然产物中的一个重要类型出现。由于细胞凋亡在造血、免疫和肿瘤发生机制上具有重要作用, 细胞凋亡已成为当前生命科学中引人瞩目的研究热点。近年来, 对多糖的研究方兴未艾, 大量的研究表明, 多糖的抗肿瘤、免疫调节等多种活性均与细胞凋亡密切相关。结合细胞凋亡的相关理论, 对多糖与细胞凋亡的关系进行初步探讨。

关键词: 多糖; 细胞凋亡; 抗肿瘤活性

中图分类号: R282.710.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)04-0623-04

Study on relationship between polysaccharides and cell apoptosis

ZHOU Yi, GENG Yue

(College of Life Science, Shandong Normal University, Jinan 250014, China)

Key words: polysaccharides; cell apoptosis; antitumor activity

多糖是醛糖和(或)酮糖通过糖苷键连接在一起的聚合物, 是生物体内普遍存在的一类生物大分子, 具有许多重要的生理功能。近年来, 植物、海洋生物及菌类等各种来源的多糖已作为有生物活性的天然产物中的一个重要类型出现, 各国学者从各种生物体内提取研究了大量活性多糖, 发现多糖具有抗病毒、抗肿瘤、抗辐射、降血糖以及调节免疫等一系列作用。活性多糖以来源广泛、价格低廉、效果显著、天然无毒, 而受到人们的普遍重视和研究^[1]。研究发现, 多糖的抗肿瘤、免疫调节等多种活性均与细胞凋亡密切相关。细胞凋亡是细胞受到生理或病理信号刺激后通过启动自身内部机制, 主要是通过内源性核酸内切酶激活而发生的细胞死亡过程。细胞增殖、分化、死亡的动态平衡维持着多细胞生物的自身稳态, 细胞凋亡在维持个体动态平衡中起着重要作用, 通过细胞凋亡机体能及时地清除过多的、受损的或“危险”的细胞, 并且能介导肿瘤细胞发生“自杀性”死亡。细胞凋亡机制失调, 可以诱发肿瘤、自身免疫性疾病等许多疾病。

细胞凋亡途径主要包括膜受体通路和线粒体介导的凋

亡通路, 其调控涉及许多蛋白及基因, 其中主要有 Caspase、Apaf-1、Bcl-2、Fas、p53、c-myc 等^[2]。此外, 还发现许多与细胞凋亡的信息调控体系, 包括: Ca²⁺ 在导致凋亡的早期信号中起关键作用; 蛋白激酶 C 是一个与凋亡有关的信使; Zn²⁺ 有阻止凋亡作用; 细胞内有依赖 Ca²⁺、Mg²⁺ 的核酸酶, 可使 DNA 降解等。可见, 细胞凋亡的调控机制十分复杂, 各种因素构成一个错综复杂的网络来发挥对凋亡的调控作用。本文结合细胞凋亡的相关理论, 仅就多糖与细胞凋亡的关系作初步探讨。

1 多糖诱导/促进细胞凋亡

1.1 诱导肿瘤细胞凋亡: 从细胞凋亡的角度看, 肿瘤的发生是肿瘤细胞凋亡机制受到抑制, 不能正常进行细胞死亡清除的结果。肿瘤细胞中有一系列的癌基因和原癌基因被激活, 并呈过表达状态, 许多种类的癌基因表达以后, 即阻断了肿瘤细胞的凋亡过程, 使肿瘤细胞数目增加。多糖通过重建肿瘤细胞的凋亡信号转递系统, 诱导肿瘤细胞凋亡以达到抗肿瘤的疗效。

收稿日期: 2006-07-12

作者简介: 周 怡(1982—), 女, 山东省莱州市人, 细胞生物学专业硕士研究生。 Tel: 13006598410, (0531)86184759

E-mail: zy-1008@163.com

许爱华等^[3]研究发现,银杏外种皮多糖(GBEP)能体内诱导小鼠肝癌(Heps)实体瘤细胞凋亡,且随着 GBEP 剂量增大,细胞凋亡率不断增加。同时,GBEP 可体外诱导人胃癌 SGC-7901 细胞的凋亡,具有量效关系和时效关系。GBEP 在诱导凋亡的同时也促进 bax 基因的表达,其作用与剂量呈正相关。诱导细胞凋亡可能是 GBEP 抗肿瘤作用机制之一, bax 基因参与了 GBEP 对凋亡影响的调控机制^[4]。陈群等^[5]的研究也发现,GBEP 能诱导肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡。甘露等^[6]从宁夏枸杞中提取了枸杞多糖,其能诱导人白血病 HL-60 细胞凋亡,且呈剂量依赖关系。巴西菇多糖能诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡,凋亡细胞发生率与药物浓度和作用时间均呈正相关,其抑制细胞内 Bcl-2 蛋白的表达是诱发肿瘤细胞凋亡的主要机制之一^[7]。王月颖等^[8]报道,梁金菇多糖(ABPS)能诱导 K562 细胞发生凋亡,细胞核碎裂、核溶解并形成凋亡小体;增殖细胞核抗原(PCNA)表达受抑与 ABPS 抑制 K562 细胞增殖有关; bcl-6 基因表达水平上调,可能参与促使人白血病细胞 K562 凋亡过程; ABPS 增强了 fas mRNA 的表达,其诱导细胞凋亡的作用与 Fas 途径相关。灵芝菌丝体多糖与小鼠脾细胞共同培养的上清液作用于 HL-60 细胞,可间接诱导其凋亡^[9];灵芝菌丝体多糖可通过小鼠腹腔巨噬细胞,促进 TNF 分泌,诱导 HL-60 细胞凋亡^[10]。羊栖菜多糖能通过引起人胃癌 SGC-7901 细胞内钙库 Ca^{2+} 的释放而升高肿瘤细胞内 Ca^{2+} 浓度,激活核内核酸内切酶,从而诱导肿瘤细胞凋亡^[11,12]。Chauhan 等^[13,14]从柑桔果胶中提取到一种治疗用多糖 GCS-100,能诱导多种发生性骨髓瘤细胞凋亡,包括那些耐药性细胞,凋亡与 Caspase-8、Caspase-3 的活化相关。GCS-100 和地塞米松联合作用,能显著下调抗凋亡蛋白 Galectin-3 水平,活化 Caspase-3,释放细胞色素 c 和 caspase 的二级线粒体激活蛋白(Smac),诱导多发性骨髓瘤细胞通过线粒体途径凋亡。

综上所述,多糖通过 Fas-Caspase 诱导肿瘤细胞凋亡,在诱导凋亡过程中,多糖促进 bax 基因的表达,而抑制 bcl-2 基因的表达,促进 TNF 分泌,调节细胞内 Ca^{2+} 浓度,活化 Caspase,激活核内核酸内切酶,从而诱导肿瘤细胞凋亡。

1.2 促进非瘤细胞凋亡:王瑾雯等^[15]研究表明,云芝多糖(PSK)能诱导巨噬细胞诱生型一氧化氮合酶表达,增进巨噬细胞表达 p53 蛋白,进一步下调 Bcl-2 蛋白的表达,从而促进 NO 诱导的巨噬细胞凋亡。巨噬细胞来源的泡沫细胞的死亡导致进展性动脉粥样硬化损伤早期病变的脂质中心形成,推测细胞死亡的发生是通过凋亡,则云芝多糖可能对防治进展性动脉粥样硬化起到一定效果。李昌崇等^[16]发现,牛膝多糖(ABPS)通过调节嗜酸性粒细胞(EOS)上调 fas 及 bcl-2 基因的表达,进而促进 EOS 在哮喘气道的凋亡,以减轻或预防哮喘气道炎症的形成。

1.3 抑制免疫系统:Pericolini 等从 *Cryptococcus neoformans* 荚膜中提取了两种多糖 glucuronoxylomannan (GXM) 和 galactoxylomannan (GalXM),这两种多糖通过不同的机制干扰细胞免疫系统。GXM 诱导抗原递呈细胞单核细胞和

巨噬细胞表面 FasL 的表达,间接引起表达 Fas 的 T 细胞凋亡^[17]。GalXM 上调 T 细胞 Fas/FasL 的表达,引起 caspase-8 募集并活化,通过 Fas-caspase 诱导细胞凋亡^[18]。

2 多糖抑制细胞凋亡

2.1 抑制细胞凋亡,增强机体抗辐射功能:放射性损伤对机体危害极大,易出现细胞增殖活性降低,微核率升高,染色体畸变,细胞凋亡,从而引起骨髓抑制、造血组织功能障碍和周围血白细胞下降以及免疫功能降低。目前,辐射防护剂多为巯基类化合物,在有效剂量内普遍毒性较大,因此,从天然产物中寻求具有放射防护作用的有效成分成为研究热点。多糖能有效抑制辐射后细胞凋亡,不同程度恢复辐射损伤后的机体免疫功能,具有一定的辐射防护作用。

中华芦荟多糖(AP)可以有效降低辐射后小鼠胸腺细胞凋亡率,改善细胞周期紊乱^[19];研究还发现,AP 预处理可使经 X 射线照射的人正常肝细胞株 C Liver 细胞和人正常胚肾细胞株 293 细胞凋亡率下降,同时, p53、Bad、Bax 蛋白表达量下调, Bcl-2 和 survivin 蛋白表达则上调, AP 通过调节凋亡相关蛋白表达,抑制射线辐射后人正常细胞凋亡^[20]。李德远等^[21]报道,枸杞多糖可使辐射引起的微核率、染色体畸变及精子畸形率显著降低,骨髓细胞增殖活性提高,调控细胞 bcl-2 基因表达,凋亡率降低,具有良好的抗辐射作用,罗琼等^[22]研究也表明,海带多糖能使 Bcl-2 蛋白表达上调、Bax 蛋白表达下调, Bcl-2/Bax 比值明显增高,抑制脾淋巴细胞凋亡,促进免疫功能恢复,以达到防辐射之功效。

2.2 抑制病理性细胞凋亡:淋巴细胞凋亡涉及免疫系统自稳以及与免疫相关疾病的发生和治疗。夏洪生等研究发现,黄芪多糖(APS)通过影响细胞因子白细胞介素-2(IL-2)的生成,调节脾淋巴细胞凋亡,可明显抑制地塞米松磷酸钠所诱导的小鼠脾淋巴细胞凋亡,同时对生理情况下的脾淋巴细胞凋亡无明显影响^[23]。

许多化疗药物通过启动凋亡机制杀伤肿瘤细胞,由于目前临床所用的抗癌药物选择性不高,在杀伤肿瘤细胞的同时对机体正常细胞也具有杀伤作用,特别对骨髓细胞等增殖旺盛的细胞杀伤作用明显。刘晓梅等^[24]实验显示环磷酰胺在明显抑制肿瘤生长的同时可抑制单核细胞集落(CFU-GM)增殖及诱导骨髓细胞凋亡,明显降低荷瘤小鼠血清中 IL-1、IL-2 水平,也使单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)量轻度减少;还明显抑制了荷瘤小鼠造血细胞 Bcl-2 表达。螺旋藻多糖(PSP)在不降低环磷酰胺抗癌作用的同时,促进 CFU-GM 增殖,提升血清中 IL-1、IL-3、GM-CSF 水平,上调 Bcl-2 表达,抑制凋亡,减轻化疗引起的骨髓细胞凋亡。阿霉素(ADR)临床上广泛应用于治疗多种恶性肿瘤,但是其在治疗肿瘤的同时,存在着剂量依赖性心脏毒性,进而导致中毒性心肌炎。研究证实,ADR 导致肌细胞凋亡在其对心肌的毒性损伤机制中起重要的作用。吴基良研究发现,大蒜多糖能降低 Bax 蛋白表达同时增加 Bcl-2 表达,使 Bcl-2/Bax 的比值增加,改善其在病理刺激作用下表达的失衡状态,从而达到抑制 ADR 所致的细胞凋亡^[25]。

晶状体上皮细胞(LEC)的凋亡是非先天性白内障形成的共同基础,汪朝阳等发现枸杞多糖(LBP)对 LEC 凋亡有着较强的抑制作用,明显强于传统抗白内障药物白内停。LBP 明显上调 Bcl-2 蛋白表达,下调 Bax 蛋白表达,Bcl-2/Bax 比率上升,是抑制 LEC 凋亡的可能机制^[26]。溃疡性结肠炎病理表现为上皮表浅而广泛的缺失和固有层的炎症改变,结肠上皮细胞凋亡增多和外周血中性粒细胞(PMN)凋亡的抑制是溃疡性结肠炎发病的两个重要因素。大黄多糖通过降低 caspase 3 表达,从而抑制 Fas/FasL 途径来阻遏结肠上皮细胞的凋亡,同时增加 PMN 凋亡率,减轻其对结肠组织的浸润,从而缓解肠道局部免疫反应,起到治疗溃疡性结肠炎的作用^[27]。

2.3 抑制细胞凋亡以延缓衰老: Miler 提出免疫衰老与 T 细胞过度凋亡有关,Phelouzat 等报道老年人 T 细胞呈过度凋亡,且与 fas,fasl,bcl-2 等多个基因表达的改变密切相关。枸杞多糖可以下调促凋亡的 fas,fasl,TNFR1 基因 mRNA 表达,并上调抗凋亡 bcl-2 基因 mRNA 表达,从而重塑凋亡调控基因表达的平衡状态,逆转衰老时 T 细胞过度凋亡的趋势,有助于衰老时免疫稳态的恢复和重建^[28]。

肺组织直接与外界相通,并且接近来自全身的循环血液,容易受到各种有害因素的攻击,是机体最先衰老的器官之一,NO 与氧化过程皆参与肺衰老过程^[51]。肉苁蓉多糖可以明显提高机体血清和肺的 SOD 活力、降低 NO 浓度,明显抑制肺组织细胞凋亡,对衰老小鼠肺组织细胞退化性变化具有保护和改善作用,从而达到延缓肺衰老的效果^[29]。

3 酯化多糖与细胞凋亡

成人 T 细胞白血病(ATL)是由 1 型人 T 细胞白血病病毒(HTLV-1)引起的,目前尚不能治愈。Haneji 等从冲绳褐藻 *Cladosiphon okamuranus* Tokida 中提取了 fucoidan,为一种硫酸酯化多糖。实验发现,fucoidan 明显抑制 ATL 患者外周血单核细胞和 HTLV-1 病毒感染的 T 细胞增殖,但不影响正常的外周血单核细胞。Fucoidan 通过下调细胞凋亡抑制蛋白-2(C-IAP2)和 Survivin 蛋白诱导 HTLV-1 病毒感染的 T 细胞凋亡,并通过下调周期蛋白 D2、c-Myc 等使细胞聚集在 G₁ 期^[30]。

天然多糖成分有时疗效不尽人意,研究人员将其结构改造以合成更高效的新型药物。军事医学科学院放射医学研究所研制了一种硫酸酯多糖—海藻硫酸多糖(SPS),可以通过抑制 p53 和 NF- κ B 的表达,从而抑制氧化应激诱导的淋巴细胞凋亡^[31]。研究表明,SPS 对肝癌 HepG2 细胞没有直接的细胞毒性,但可通过促进巨噬细胞产生 NO 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),增强巨噬细胞对 HepG2 细胞的细胞毒性,并明显促进 HepG2 细胞的凋亡,即 SPS 可间接促进肝癌细胞凋亡^[32]。

硒酸酯多糖是一种新型的硒与卡拉胶合成的一种生物活性多糖,可以体外诱导人骨肉瘤、人肝癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞凋亡^[33]。白血病细胞对化学药物产生抗药性是目前临床治疗白血病的主要障碍之一,白血病细胞耐药性的发生几乎都伴随着凋亡的抑制现象,抑制 caspase 细胞凋亡途径。

张哲文等研究表明^[34],硒酸酯多糖能诱导白血病多药耐药 K562/ADM 细胞凋亡,凋亡过程中 Fas 蛋白表达水平增高,但 p53 蛋白无明显的变化,硒酸酯多糖主要是通过 Fas-caspase 途径诱导 K562/ADM 细胞凋亡,Bcl-2 参与凋亡过程的调控。

4 展望

多糖作为一种重要生命物质,具有广泛的生物活性,并且多糖在自然界广泛存在,资源丰富,具有广阔的开发前景。近 20 年来,国内外各类多糖类药物不断进入临床,主要集中在抗感染、抗肿瘤和增进免疫功能等方面,其报道的临床药理和适应症各有异同,多糖的基本结构也不尽相同。现在有关多糖的大多数研究是基于体内外病理模型的药效学实验,而缺乏其糖链的基本结构、体内代谢以及体内相应作用机制的研究。因此每种多糖物质的药效作用过于笼统、不明确,构效关系的研究仍是薄弱环节,结构基础与药理机制研究有待发展。

利用细胞凋亡研究多糖作用机制的工作刚刚起步,尤其分子机制的研究甚少,而且目前多为体外实验,体内机制更为复杂,需进一步研究。核酸、蛋白质和多糖是 3 类重要的生物大分子,但多糖研究层次与水平远远落后于核酸和蛋白质。引进现代分子生物学技术手段,加强对多糖结构与功能关系的研究,阐明多糖的生物效应与立体构象及作用机制具有重要意义。

我国各种多糖资源丰富,尤其是来源于中草药的多糖具有巨大开发潜力。现在有关多糖活性的研究正逐步由现象的观察向机制的研究深入;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、放化疗的联合应用深入;多糖的硫酸化与硒化、多糖脂质体、多糖微球与生物素化等新技术在研究中也逐步应用。随着研究的不断深入,多糖的活性及机制研究将日趋完善,相信在不远的将来,多糖作为一类新型高效低毒的药物,必将在很大程度上推动医学理论与临床的发展。

References:

- [1] Wei W. Research progress of the plant polysaccharides [J]. *Foreign Med Sci; Sect Pharm* (国外医学:药学分册), 2005, 32(3): 179-184.
- [2] Alfons L. Apoptosis-an introduction [J]. *Bio Essays*, 2003, 25(9): 888-896.
- [3] Xu A H, Jia Y Q, Chen H S, et al. Influence of *Ginkgo biloba* exocarp polysaccharides (GBEP) on apoptosis in hepatoma cells [J]. *Tradit Chin Drugs Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2001, 12(5): 340-341.
- [4] Xu A H, Chen H S, Sun B C, et al. Influence of *Ginkgo biloba* exocarp polysaccharides (GBEP) on apoptosis and expression in inducing apoptosis gene in human gastric-cancer SGC-7901 cell [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2003, 19(3): 11-13.
- [5] Chen Q, Yang G W, An L G. Apoptosis of hepatoma cells SMMC-7721 induced by *Ginkgo biloba* seed polysaccharide [J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(5): 832-836.
- [6] Gan L, Wang J H, Zhang S H. Inhibition the growth of human leukemia cells by *Lycium barbarum* polysaccharide [J]. *J Hyg Res* (卫生研究), 2001, 30(6): 333-335.
- [7] Yang D L, Zhang X X. Apoptosis induction of *Agaricus*

- blazei* Murill polysaccharide in human hepatocarcinoma cells [J]. *J Guangdong Med Coll* (广东医学院学报), 2002, 20(2): 418-419.
- [8] Wang Y Y, Liu Z G, Li X Y. Influence of *Rehmannia glutinosa* on model mice of deficiency of blood [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(12): 1170-1173.
- [9] Hu Y H, Lin Z B. Effects of polysaccharides isolated from mycelia of *Ganoderma lucidum* induced on HL-60 cell apoptosis [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1999, 34(4): 264-267.
- [10] Hu Y H, Lin Z B, Heng Y Q, et al. Polysaccharides isolated from mycelia of *Ganoderma lucidum* induced on HL-60 cell apoptosis by enhancing macrophage activity [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 1999, 15: 27-32.
- [11] Ji Y B, Gao S Y, Zhang X J. Studies on antitumor activities and apoptosis of *Sargassum fusiforme* polysaccharide *in vitro* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(3): 245-247.
- [12] Ji Y B, Gao S Y. Studies on antitumor activities of *Sargassum fusiforme* polysaccharide *in vitro* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(7): 638-640.
- [13] Chauhan D, Li G L. Mitochondria and caspase-independent cell-death triggered by GCS-100, a novel carbohydrate-based therapeutic in multiple myeloma (MM) cells [J]. *Blood*, 2004, 104: 2456-2461.
- [14] Chauhan D, Li G L. A novel carbohydrate-based therapeutic GCS-100 overcomes bortezomib resistance and enhances dexamethasone-induced apoptosis in multiple myeloma cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 8350-8358.
- [15] Wang J W, Chen Y, Wang Z. Molecular mechanism of effects of PSK on the apoptosis on macrophages induced by NO [J]. *Acta Sci Nat Univ Sunyatseni: Nat Sci* (中山大学学报: 自然科学版), 2001, 40(2): 68-71.
- [16] Li C C, Hu X G, Zhang W X, et al. Eosinophils apoptosis, fas mRNA and bcl-2 mRNA expressions in asthma model of young rat and effects of *achyranthes bidentata* polysaccharides [J]. *Chin J Pediat* (中华儿科杂志), 2003, 41(9): 557-560.
- [17] Monari C, Pericolini E. *Cryptococcus neoformans* capsular glucuronoxylomannan induces expression of fas ligand in macrophages [J]. *J Immunol*, 2005, 174: 3461-3468.
- [18] Pericolini E, Cenci E. *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharide component Galactoxylomannan induces apoptosis of human T-cells through activation of caspase-8 [J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(2): 267-275.
- [19] Wang Z W, Yang A P, Wu Q G, et al. Modulation of aloe polysaccharides on X-ray irradiated thymus cells in apoptosis and cell cycle [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2005, 16(4): 240-243.
- [20] Wang Z W, Huang Z S, Luo X S, et al. Modulation of aloe polysaccharides on X-ray irradiated nonmalignant cells in apoptosis and apoptotic regulating protein expression [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2004, 20(5): 544-549.
- [21] Li D Y, Tang J, Xu X B, et al. Effects of polysaccharide from *Lycium barbarum* on cell apoptosis and bcl-2 gene expression in irradiated mice [J]. *Acta Nutr Sin* (营养学报), 2005, 27(3): 235-237.
- [22] Luo Q, Wu X M, Yang M L, et al. Relation of antiradiation effect of *Laminaria japonica* polysaccharides and lymphocyte apoptosis [J]. *Acta Nutr Sin* (营养学报), 2004, 26(6): 471-473.
- [23] Xia H S, Li K S, Zhang Y F, et al. Effect of *Astragalus* polysaccharide on DXM-induced spleen lymphocyte apoptosis [J]. *Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med* (深圳中西医结合杂志), 2001, 11(4): 193-199.
- [24] Liu X M, Zhang H Q. Effect of polysaccharide from *Spirulina platensis* on hematopoietic cells proliferation, apoptosis and Bcl-2 expression in mice bearing tumor treated with chemotherapy [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2002, 37(8): 616-620.
- [25] Wu J L, Yu W, Wang H, et al. Effects of Garlic polysaccharides on myocyto apoptosis and expression of apoptosis-associated genes in Adriamycin-induced cardiotoxicity in mice [J]. *China Biotechnol* (中国生物工程杂志), 2005, 25(3): 40-43.
- [26] Wang S Y, Huang X R, Qi M X, et al. The regulation of *Lycium barbarum* polysaccharides on the expression of apoptosis-related genes bcl-2 and bax in SD rat lens epithelial cell induced by oxidative injuries [J]. *Chin J Optom Ophthalmol* (眼视光学杂志), 2003, 5(3): 147-149.
- [27] Wang Z P, Zhang R, Liu L, et al. Effects of *rhubarb* polysaccharides on apoptosis of colonic epithelial cells and peripheral blood polymorphonuclear neutrophils in mice with ulcerative colitis [J]. *World Gastroenterol* (世界华人消化杂志), 2006, 14(1): 29-34.
- [28] Shen Z Y, Guo W M, Chen Y. Regulatory study of LBP on the expression of T cells apoptosis-related genes in aged rats [J]. *Chin J Immunol* (中国免疫学杂志), 2002(18): 628-630.
- [29] Sun Y, Xu F, Yang X X, et al. Effects of cistanche desertica polysaccharides on the nitric oxides and apoptosis of lung in aging mice [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2003, 19(6): 683-686.
- [30] Haneji K, Matsuda T. Fucoidan extracted from *Cladosiphon okamuranus* Tokida induces apoptosis of human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells [J]. *Nutr Cancer*, 2005, 52(2): 189-201.
- [30] Wei W Q, Cong J B, Xian H, et al. Inhibitory effects and its mechanism of sulfated polysaccharides from seaweed (SPS) on the lymphocyte apoptosis induced by oxidative stress [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2002, 37(9): 664-667.
- [32] Xian H, Cong J B, Wu K, et al. Regulation of sulfated polysaccharides from seaweed on apoptosis of tumor cells caused by macrophages [J]. *Chin J Cell Molecular Immunol* (细胞与分子免疫学杂志), 2002, 18(3): 288-291.
- [33] Wu X, Chen Z Z, Chen Z W. Effect of kappa-selenocarrageenan-inducing apoptosis of osteosarcoma cell line *in vitro* [J]. *Chin J Cancer Prevent Treatm* (肿瘤防治杂志), 2004, 11(9): 927-930.
- [34] Zhang Z W, Wei H L, Su H X, et al. Kappa-selenocarrageenan-induced apoptosis of multidrug-resistant human leukemia cell and its mechanisms [J]. *Chin J Clin Pharmacol Therap* (中国临床与药理学与治疗学), 2005, 10(5): 505-508.