· 综述 ·

天然聚乙炔醇的研究进展

蔡锦贤, 荆 晶, 陆 阳*

(上海交通大学医学院 药理学系, 上海 200025)

摘要:含聚乙炔醇的多种植物为传统药用植物, 长期应用于中医药临床治疗。近年来国内外对聚乙炔醇开展了多方面的深入研究, 其提取分离方法、鉴定、合成途径等均得到改进和优化, 同时发现其具有神经保护、神经营养、抗肿瘤、抗炎、肝保护等多种药理活性。结合近期对聚乙炔醇药理研究的结果, 对其化学、药理及其作用机制等的研究进行综述, 以期对聚乙炔醇的进一步研究提供参考。

关键词:聚乙炔醇; 合成; 神经保护

中图分类号:R282.71

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)04-0620-04

Advances in studies on naturally occurring polyacetylene

CAI Jin-xian, JING Jing, LU Yang

(Department of Pharmacy, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

Key words: polyacetylene; synthesis; neuroprotection

聚乙炔醇(polyacetylene)简称炔醇, 是一类具有多种生物活性的亲脂性植物成分。含炔醇的药用植物应用于中医药临床治疗有悠久的历史, 在亚洲应用广泛。近 30 年来, 对炔醇的植物来源、结构类型、提取分离方法、鉴定、合成途径以及药理活性及其细胞分子机制等研究报道逐渐深入, 其中中国、日本、韩国等亚洲国家对炔醇研究较多。2002 年以前关于炔醇研究的综述较全面地总结了 4,6-二炔十七醇类的结构类型、分类、植物来源、生化作用和药理活性等^[1,2]。本文结合笔者所在单位近期对炔醇药理研究的结果^[3~11], 综述近几年对人参炔醇(panaxynol)、人参环氧炔醇(panaxydol)、人参炔三醇(panaxytriol)和镰叶芹二醇(发卡二醇, falcariindiol)等炔醇研究的最新进展。

1 炔醇的提取、分离、鉴定和合成

含炔醇的植物广泛分布于五加科(Araliaceae)、桔梗科(Campanulaceae)、菊科(Compositae)、海桐花科(Pittosporaceae)、木犀科(Oleaceae)、檀香科(Santalaceae)、伞形科(Umbelliferae, Apiaceae)^[12]和十字花科(Cruciferae)^[13]等。一般采用有机溶剂从植物材料中提取, 然后通过硅胶柱色谱、制备型薄层色谱(PTLC)、高效液相色谱(HPLC)等方法分离、纯化和分析炔醇, 通过 UV、IR、MS、¹H-NMR、¹³C-NMR、¹H-¹H COSY、¹H-¹³C COSY、HMQC、HMBC 等方法鉴定其结构。林琦等^[3]对五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的脂溶性部位进行化学成分研究, 以金黄色葡萄球菌的生长抑制实验为指导,

采用硅胶柱色谱和 HPLC 分离得到两种抑菌成分, 通过波谱技术鉴定为人参炔醇和人参环氧炔醇, 两者得率分别为 0.01% 和 0.033%。通过 HPLC 分析人参属植物人参(白参和红参) *P. ginseng* C. A. Meyer、西洋参 *P. quinquefolium* L.、竹节参 *P. japonicus* C. A. Meyer 和三七中的炔醇和人参皂苷, 发现产于日本的西洋参炔醇量最高(0.080%), 而产于中国云南的三七则人参皂苷量最高(9.176%)^[14]。通过加压热水粗提(PHWE)后液相精提(HS-LPME)浓缩和 GC-MS 快速分离、鉴定 4 个不同产地的防风 *Saposhnik divaricata* (Turcz.) 所含的人参炔醇, 结果显示 PHWE/LPME/GC-MS 是一种简单、快速、高效、低成本的鉴定人参炔醇的方法, 可用于传统中药的质量评定^[15]。有报道从科威特植物单子蒿 *Artemisia monosperma* Delile 中分离到炔醇代谢产物(3*R*, 8*R*) polyacetylene dehydrofalcariindiol^[16], 从植物 *Gymnaster koraiensis* (Nakai) Kitamura 叶中分离到新炔醇 *gymnasterkoreayne* G, 其结构为 erythro-8(*S*)-9(*Z*), 16-heptadecadinene-4,6-diyne-2,3,8-triol^[17]。Jung 等^[18]从植物 *G. koraiensis* 根中分离到 6 种新的炔醇 *gymnasterkoreaynes* A~F, 通过二维核磁共振谱鉴定其结构为人参炔醇、人参环氧炔醇和人参炔三醇的衍生物。

炔醇绝对构型主要通过旋光结合波谱进行研究以及通过立体选择性合成。Mayer 等^[19]用酶法全合成具有抗肿瘤活性的(3*R*, 9*R*, 10*R*)和(3*S*, 9*R*, 10*R*)人参炔三醇, 以及(*R*)-和(*S*)-falcariinol, 通过旋光度值证实天然人参炔三醇的绝对

收稿日期: 2006-09-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30371731, 30672441); 教育部高等学校博士点基金资助项目(20050266003); 上海第二医科大学博士点基金资助项目(BXJ0503)

作者简介: 蔡锦贤(1982—), 福建省诏安人, 在读研究生。

* 通讯作者 陆 阳 Tel: (021)53065329 E-mail: huaxue@shsmu.edu.cn

构型为(3*R*, 9*R*, 10*R*)。这种生物转化法可以避免产生不需要的立体异构体,是天然炔醇全合成的一种重要方法。利用一种简单易得的双甲硅烷化二炔[1,4-bis(trimethylsilyl)-1,3-butadiyne]可直接合成一系列炔醇,如有细胞毒活性的 montiporynes A 和 C,有抗菌活性的 atractyloidin 和有杀虫活性的 triynes 等^[20]。

2 炔醇药理活性研究

曾报道炔醇具有多种药理活性,如抗肿瘤、降压、调血脂、抗凝、调节机体免疫和抗菌等^[1,2,12]。近年来,对炔醇药理活性及其细胞分子机制的研究在进一步深入。笔者所在实验室对这一领域的研究也有一些新的发现。现重点综述人参炔醇和人参环氧炔醇对神经细胞的营养和保护作用及其机制的研究。

2.1 神经保护作用 and 神经营养作用:日本学者 Yamazaki 等^[21]发现人参炔醇具有促进 PC12 细胞(大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤)轴索生长和减轻东莨菪碱损伤小鼠记忆的作用。王泽剑等^[4-9]对人参炔醇及其类似物人参环氧炔醇的神经保护和神经营养作用及其细胞分子机制进行了大量研究。

在神经保护方面,通过孵育的大鼠大脑皮质和海马脑片建立缺氧缺糖、谷氨酸和过氧化氢 3 种损伤模型,采用新鲜脑片 TTC 染色酶标比色法,定量考察人参炔醇对不同类型损伤的保护作用。结果发现,2~4 μmol/L 人参炔醇虽然对谷氨酸所致损伤无保护作用,但可显著减轻缺氧缺糖及过氧化氢所致的脑片组织损伤,且 3 μmol/L cAMP 依赖激酶阻断剂 RP-cAMPs 可显著减弱该保护作用,提示其保护活性可能与提高神经细胞内 cAMP 的量有关^[4]。在细胞水平上,发现 2~16 μmol/L 人参炔醇可剂量依赖性地保护过氧化氢损伤的神经细胞;8 μmol/L 人参炔醇可显著减少细胞的坏死率和凋亡率;2~8 μmol/L 人参炔醇还可显著提高过氧化氢损伤细胞内 SOD 和 GSH-Px 的活性并抑制 MDA 的生成。说明人参炔醇具有保护神经细胞对抗氧化应激的活性,该活性与细胞内 SOD 活性增高有关^[5]。人参炔醇对叠氮钠所致的 PC12 细胞损伤也有剂量依赖性的保护作用^[6]。硝普钠(SNP)是外源性 NO 供体。人参炔醇和人参环氧炔醇对 SNP 诱导的大鼠大脑皮层神经元凋亡具有保护作用,5 μmol/L 人参炔醇和人参环氧炔醇可减少凋亡基因 bax 的表达并增加抗凋亡基因 bcl-2 的表达,提示人参炔醇和人参环氧炔醇通过调节凋亡相关基因对抗 SNP 诱导的细胞凋亡,从而保护神经元,说明其可能减缓阿尔茨海默病过程中神经退行性变^[7]。

在神经营养方面,8 μmol/L 人参炔醇可与 5 μg/L 神经生长因子协同促进大鼠脊髓背根神经轴索的延长^[6]。人参炔醇还可以促进 PC12D 细胞轴突生长,浓度依赖性地减少细胞分裂,上调该细胞中 MAP-1B 的表达,诱导细胞内 cAMP 水平的提高。其作用可被 cAMP 依赖激酶阻断剂 RP-cAMPs 和 MAPKK1/2 抑制剂 U0126 所阻断。这些现象揭示人参炔醇具有神经生长因子样作用,可以促进 PC12D 细胞分化、轴突生长。但其机制与神经生长因子不同,人参炔醇

是通过 cAMP 和 MAPK 依赖性信号转导途径起作用的^[8]。

人参炔醇还可以上调 CHO_{m1} 细胞(转染人类 M₁ 受体亚型基因的中国仓鼠卵巢细胞)M₁ 受体水平,其机制是通过 cAMP 介导的途径刺激 M₁ 受体基因转录过程,上调 M₁ 受体的表达。此发现为进一步揭示人参炔醇对神经细胞 M₁ 受体水平的影响及其机制奠定了基础^[9]。

以上研究结果表明,人参炔醇和人参环氧炔醇具有神经保护和神经营养作用,对退行性神经疾病如阿尔茨海默病等,具有潜在的应用价值。

2.2 抑制细胞增殖和诱导分化作用:人参炔醇可降低多种肿瘤细胞中细胞周期蛋白 E(cyclinE,一种调控 G₁ 期进入 S 期的关键蛋白)mRNA 的水平,减少 cyclinE 的表达,从而阻断细胞周期从 G₁ 期进入 S 期,抑制肿瘤细胞增殖^[22]。海绵中的炔醇 dideoxypetrosynol A 抗 U937 人类单核细胞性白血病细胞增殖的机制是阻断细胞周期于 G₁ 期,同时浓度依赖性地上调 cyclin D₁、下调 cyclin E 表达,但对细胞周期蛋白依赖激酶(Cdks)的表达无影响^[23]。该化合物可显著诱导 Cdk 抑制物 p16/INK4a 的表达,并通过增强 RB 蛋白(pRB)和转录因子 E2F-1 结合,下调 pRB 的磷酸化。此发现有助于进一步阐明 dideoxypetrosynol A 抗肿瘤效应的机制。Dideoxypetrosynol A 对人类 SK-MEL-2 上皮黑色素瘤细胞的凋亡也有诱导作用^[24]。通过 MTT 法、荧光显微镜和流式细胞计量术发现该化合物对 SK-MEL-2 具有剂量依赖性的抑制生长和诱导凋亡作用,同时剂量依赖性也引起前凋亡基因 bax 表达上调和抗凋亡基因 bcl-2 表达下调。其诱导凋亡的浓度可激活 caspase-3 和 caspase-9,并伴有 ADP 聚合酶的降解和 cIAP-1 的选择性下调。从植物 *G. koraiensis* 根中新分离到的 6 种炔醇 gymnasterkoreayns A~F 对 L1210 肿瘤细胞株具有强烈细胞毒性^[18]。科威特植物单子蒿的炔醇类代谢产物(3*R*, 8*R*)polyacetylene dehydrofcalcarindiol 可抑制结肠、直肠癌和乳腺癌细胞株,半抑制质量浓度为 5.8~37.6 μg/mL^[16]。真菌类植物 *Agrocybe perfecta* (Rick) Siger 中的炔醇 agrocybin 具有显著的抗人类肿瘤细胞株黑色素瘤(UACC-62)、乳腺癌(MCF-7)和肾癌(TK-10)的活性,半抑制浓度为 9~24.5 μmol/L^[25]。流式细胞计量术检测 DNA 碎片提示 agrocybin 通过诱导凋亡促进肿瘤细胞死亡。通过观察进食胡萝卜和发卡二醇对氧化偶氮甲烷诱导的大鼠结肠癌前病变进展的抑制效应,发现胡萝卜和发卡二醇等可以推迟或减缓肿瘤的进展^[26]。细胞形态学和增殖动力学研究表明,人参炔醇对 HL-60 细胞有诱导分化作用^[10],使 HL-60 细胞倍增时间延长,诱导 HL-60 细胞向单核细胞分化,使细胞集中于 G₁ 期,同时显著上调细胞表面 CD14 分子表达,并中度上调 CD11b 分子表达;信号通路阻断剂 H7 及 RpcAMPs 均可使人参炔醇诱导的 HL-60 细胞硝基四氮唑蓝(NBT)阳性率降低,提示人参炔醇对 HL-60 细胞的诱导分化作用与细胞内腺苷酸环化酶(cAMP)、蛋白激酶 C(PKC)信号通路的活化有关。

此外,人参炔醇可浓度依赖性地抑制血清及 PDGF-BB

(血小板来源的生长因子)诱导的大鼠主动脉平滑肌细胞(RASMC)增殖和 DNA 合成^[11]。人参炔醇 9 $\mu\text{mol/L}$ 预处理 RASMC 能抑制 PDGF-BB 引起的细胞内游离 Ca^{2+} 浓度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 升高和 RASMC 中线粒体转录因子 1 (mtTF₁) mRNA 表达上调。说明人参炔醇具有抗 RASMC 增殖的作用,该作用与降低 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 和抑制 mtTF₁ mRNA 的表达有关。

从上述研究可以看出,炔醇通过调控细胞周期、调节凋亡相关基因的水平或影响细胞信号通路等,抑制肿瘤细胞增殖,诱导其凋亡或分化,从而起到推迟或减缓肿瘤进展的作用。同时,人参炔醇对 RASMC 的增殖也有抑制作用。

2.3 其他作用:Czepa^[27]分析了胡萝卜内各种成分的浓度和苦味阈,发现其苦味是多因素造成的,其中发卡二醇是胡萝卜类植物有苦味的重要因素。植物 *Plagius flosculosus* (L.) 中所含的聚乙炔螺酮缩醇可抑制细胞中 I κ B(核因子 κ B 的抑制剂)的磷酸化和蛋白酶的降解,从而防止核因子 κ B (NF- κ B) 进入细胞核内并与 DNA 结合,故认为该化合物可抑制 NF- κ B 的活性^[28]。同时还发现,该化合物可抑制脂多糖 (LPS) 诱导的原代人类单核细胞中 IL-1、IL-6、TNF 和 PGE2 等炎症介质的表达。Gymnasterkoreayne G 等对 NFAT 转录因子的抑制活性研究发现,gymnasterkoreayne B 抑制活性最强 [IC_{50} (1.44 $\pm$ 0.59) $\mu\text{mol/L}$],而赤藓(糖)构型的化合物 [IC_{50} (43.9 $\pm$ 2.24) $\mu\text{mol/L}$] 比苏(糖)构型的化合物 [IC_{50} (7.24 $\pm$ 0.42) $\mu\text{mol/L}$] 抑制活性弱^[17]。植物 *Angelica furcijuga* Kitagawa 根中的发卡二醇对 D-氨基半乳糖或 LPS 诱导小鼠肝损伤有保护作用,体外实验发现其可显著抑制 LPS 引起的小鼠腹膜巨噬细胞中 NO 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的产生,抑制 D-氨基半乳糖对原代培养肝细胞的毒性^[29]。

3 结语

随着理论水平的发展,研究经验的积累,技术方法的改进和优化,以及新的、更为先进的设备的运用,炔醇的提取、分离、鉴定和合成等均有了快速发展。这使其药理活性的进一步研究成为可能,也为其他天然产物或传统中药有效成分的提取、分离、合成和质量鉴定等提供了新的思路和方法。炔醇具有多方面的药理活性,特别是对神经系统的营养和保护作用,提示其可能成为治疗老年退行性病变药物的候选药物或新的先导化合物,故进一步阐明其神经药理活性及其细胞分子机制具有重要意义。

References:

- [1] Lene H, Per M B. Polyacetylenes in Araliaceae: their chemistry, biosynthesis and biological significance [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(2): 285-293.
- [2] Nie B M, Lu Y, Chen Z N. Progress in studies on naturally occurring polyacetylenes [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(11): 1050-1053.
- [3] Lin Q, Zhao X, Lu Y, et al. Study on the lipophilic components of *Panax notoginseng* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(6): 490-492.
- [4] Wang Z J, Lu Y, Chen H Z. The influence of panaxynol on different injury models of rat brain slices [J]. *Acta Univ Med Second Shanghai* (上海第二医科大学学报), 2003, 23(6): 485-488, 507.
- [5] Wang Z J, Chen H Z, Xue Q S, et al. Effect of panaxynol on rat primary cultured neuron injured by H_2O_2 [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(1): 72-75.
- [6] Wang Z J, Chen H Z, Lu Y. Neurotrophic and neuroprotective effects of panaxynol on PC12 cells [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2005, 40(14): 1073-1076.
- [7] Nie B M, Yang L M, Fu S L, et al. Protective effect of panaxydol and panaxynol on sodium nitroprusside-induced apoptosis in cortical neurons [J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 160(3): 225-231.
- [8] Wang Z J, Nie B M, Chen H Z, et al. Panaxynol induces neurite outgrowth in PC12D cells via cAMP-and MAP kinase-dependent mechanisms [J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 159(1): 58-64.
- [9] Wang H, Wu X J, Cui Y Y, et al. Up-regulation of M₁ muscarinic receptors expressed in CHOM₁ cells by panaxynol via cAMP pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 383(1-2): 121-126.
- [10] Wang Z J, Wu Y L, Lin Q, et al. Effect of panaxynol on differentiation of HP-60 cells line *in vitro* induced [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(8): 736-738.
- [11] Jiang L P, Nie B M, Lu H M, et al. Inhibitory effect of panaxynol on the proliferation of rat aortic smooth muscle cell and its mechanisms [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2005, 21(11): 1313-1319.
- [12] Christensen L P, Brandt K. Bioactive polyacetylenes in food plants of the Apiaceae family: Occurrence, bioactivity, and analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, 41(3): 683-693.
- [13] Kim S I, Lee Y H, Ahn B Z. Synthesis of ginseng diene analogues and their antiproliferative activity against L1210 cells [J]. *Arch Pharm*, 1999, 332(4): 133-136.
- [14] Washida D, Kitanaka S. Determination of polyacetylenes and ginsenosides in *Panax* species using high performance liquid chromatography [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(11): 1314-1317.
- [15] Deng C H, Yang X H, Zhang X M. Rapid determination of panaxynol in a traditional Chinese medicine of *Saposhnikovia divaricata* by pressurized hot water extraction followed by liquid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Talanta*, 2005, 68: 6-11.
- [16] Stavri M, Ford C H, Bucar F, et al. Bioactive constituents of *Artemisia monosperma* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(2): 233-239.
- [17] Dat N T, Cai X F, Shen Q, et al. Gymnasterkoreayne G, a new inhibitory polyacetylene against NFAT transcription factor from *Gymnaster koraensis* [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2005, 53(9): 1194-1196.
- [18] Jung H J, Min B S, Park J K, et al. Gymnasterkoreaynes A-F, cytotoxic polyacetylenes from *Gymnaster koraensis* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(6): 897-901.
- [19] Mayer S F, Steinreiber A, Orru R V, et al. Chemoenzymatic asymmetric total syntheses of antitumor agents (3R, 9R, 10R)- and (3S, 9R, 10R)-panaxytriol and (R)- and (S)-falcariol from *Panax ginseng* using an enantioconvergent enzyme-triggered cascade reaction [J]. *J Org Chem*, 2002, 67(26): 9115-9121.
- [20] Fiandanes V, Botalico D, Marchese G, et al. Synthesis of naturally occurring polyacetylenes via a bis-silylated diene [J]. *Tetrahedron*, 2006, 62(21): 5126-5132.
- [21] Yamazaki M, Hirakura K, Miyaichi Y, et al. Effect of polyacetylenes on the neurite outgrowth of neuronal culture cells and scopolamine-induced memory impairment in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(12): 1434-1436.
- [22] Kuo Y C, Lin Y L, Huang C P, et al. A tumor cell growth inhibitor from *Saposhnikovia divaricata* [J]. *Cancer Invest*, 2002, 20(7-8): 955-964.
- [23] Park C, Kim G Y, Kim G D, et al. Suppression of U937 human monocytic leukemia cell growth by dideoxypetrosynol A, a polyacetylene from the sponge *Petrosia* sp., via induction of Cdk inhibitor p16 and down-regulation of pRB phosphorylation [J]. *Oncol Rep*, 2006, 16(1): 171-176.
- [24] Choi H J, Bae S J, Kim N D, et al. Induction of apoptosis by dideoxypetrosynol A, a polyacetylene from the sponge *Petrosia* sp., in human skin melanoma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2004, 14(6): 1091-1096.
- [25] Luiz R, Elaine S F Kátia M, et al. Cytotoxic,

- 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 *Plagiush 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注目的研究热点。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