地参多糖抗肿瘤作用研究进展

黄丽金　陈贵元

摘　要　地参多糖是从一种多年生草本植物地参中提取出来的生物活性大分子,具有抗肿瘤、抗氧化、抗凝血、免疫调节等多种活性。本文综述了近年来地参多糖的抗肿瘤作用及机制的研究进展,为多糖类抗恶性肿瘤药物的开发及应用研究提供基础。

关键词　地参多糖　抗肿瘤　作用及机制

中图分类号　R284　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.005

恶性肿瘤已成为继心脑血管疾病之后严重威胁人类生命健康的重大疾病。据美国癌症协会预测,到2050年全球每年将新增270万癌症病例,每年将有1750万人死于癌症[1]。手术、放疗和化疗是恶性肿瘤治疗的主要手段。对于丧失手术机会的晚期恶性肿瘤患者,化疗成为了必然选择。由于传统化疗药物通常会引起患者消化道反应,肝肾毒性等不良反应对恶性肿瘤患者身心健康造成二次伤害。因此,开发低廉且毒性不良反应小的新型抗肿瘤药物已成为当前亟待解决的问题。研究表明,天然产物抗肿瘤具有作用明显、不良反应小、疗效稳定等优点[3]。因此,从天然产物中寻找具有抗肿瘤新靶点的活性成分,阐明其抗肿瘤分子机制,研发相关的新型抗肿瘤药物成为医学和药物研究的热点。植物多糖具有毒性不良反应小、抗肿瘤、抗氧化、增强免疫功能等多种生物活性,有望成为抗肿瘤药物研发的一个方向[3~5]。

地参又名虫草参、银条菜、地蚕子,属唇形科地笋属多年生草本植物,为白族民间传统习用中草药,主要分布在我国云南省西北部的大理白族自治州剑川县和丽江市[6]。地参作为一种药食同源植物,具有活血通经、化瘀止血的作用。常用于治疗热病伤津、四肢浮肿、产后淤血等症[7]。地参中含有多糖、氨基酸、维生素等多种营养成分,多糖作为地参的主要活性成分之一,具有抗肿瘤、降血糖及免疫调节等多种作用[8]。本文综述了近年来地参多糖抗肿瘤作用及机制,为地参多糖抗肿瘤作用机制的阐明以及地参资源的开发利用提供基础。

一、抑制肿瘤细胞增殖

恶性肿瘤细胞的无限增殖主要与细胞周期调控紊乱以及对能量的过度摄取有关。由于肿瘤细胞的无限增殖,并侵入到周围组织器官中,引发恶性感染,导致器官功能衰竭[9]。另外,肿瘤细胞不断扩增,患者常常表现出免疫力低下,导致最终死于恶性感染。大量研究表明,多糖能抑制肿瘤细胞增殖活性[10]。熊伟等[11]研究了地参多糖抑制小鼠S180A肉瘤细胞和人肝癌BEL-7402细胞的增殖。结果表明,随着地参多糖浓度的逐渐增加,小鼠体内肉瘤细胞的抑瘤率也逐渐增加,且抑瘤率可达41.29%;同样对人肝肿瘤细胞的抑瘤率也随着浓度的增加而升高。从而证实了地参多糖具有抑制肿瘤细胞增殖的作用。

二、抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移

肿瘤侵袭又称肿瘤浸润,是指恶性肿瘤细胞从其起源部位出发,沿组织间隙向周围组织浸润的过程。肿瘤的迁移指肿瘤细胞脱离原发病灶并通过血液、淋巴等途径向远处靶器官扩散的过程。肿瘤细胞的侵袭和迁移作用机制与细胞外基质的降解、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)、肿瘤相关的新生血管的生成以及肿瘤相关的转移基因,如B淋巴细胞特异性莫洛尼鼠白血病病毒插入位点-1(B cell-specific Moloney murine leukemia virus insertion site 1, Bmi-1)基因、S100钙结合蛋白A4(S100 calcium binding protein A4, S100A4)基因和肿瘤转移抑制基因嘌呤结合因子(non-metastasis23, nm23)基因等有关[12,13]。此外,肿瘤细胞可通过分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)来降解细胞外基质,促进细胞的迁移、侵袭[14]。王岐等[15]研究香菇多糖对结肠肿瘤荷瘤小鼠抗肿瘤作

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31860252);云南省自然科学基金高校联合面上项目(2017FH001-084)

作者单位:671000　大理大学基础医学院(黄丽金、陈贵元);671000　大理,云南省昆虫生物医药研发重点实验室(陈贵元)

通信作者:陈贵元,硕士生导师,电子信箱:cgylxy@163.com

用,酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)结果显示,香菇多糖低、中、高剂量均能减少血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)、基质金属蛋白酶 7(matrix metalloproteinase 7, MMP7)的含量,而增加 nm23 的含量,且以中剂量组最为显著。程婷婷等[16]通过体外侵袭实验、划痕试验检测地参多糖对非小细胞肺癌 A549 细胞侵袭和迁移能力的影响。结果表明,地参多糖组随着剂量浓度以及时间的增加,其划痕宽度较空白组宽,表明迁移距离减少;其侵袭率随着剂量浓度的增加也逐渐下降,提示地参多糖对肿瘤细胞具有抑制迁移和侵袭的能力。

三、阻滞肿瘤细胞周期诱导细胞凋亡

细胞周期的异常可能会引发细胞增殖异常,往往是导致细胞恶变的因素之一。肿瘤的发生、发展与细胞周期的调控密切相关。而细胞周期的调控失调原因有两个方面:①驱动力过强,周期蛋白依赖性激酶(Cyclin - dependent kinases, CDKs)和细胞周期蛋白(Cyclins)表达过高;②检查与刹车系统失灵(检查点机制障碍)。CDK - 4、CDK - 6、Cyclin D1 是 G_0/G_1 期关键点调节蛋白,CDK - 1、Cyclin B1 是 G_2/M 期关键点调节蛋白[17,18]。李岩等[19]在研究不同浓度地参多糖对恶性黑色素瘤 A375 和非小细胞肺肿瘤 A549 细胞周期抑制作用中发现,地参多糖能显著下调细胞周期相关蛋白 Cyclin D1、CDK - 4、CDK - 6 的表达,并将细胞周期阻滞在 G_0/G_1 期。

细胞周期受到阻滞后,通常会引发细胞的凋亡。细胞凋亡可分为内源性和外源性两种途径,两种途径可通过激活半胱氨酸蛋白酶(caspase)家族中的 caspase - 3 而相互联系[20]。此外 Bcl - 2(B 细胞淋巴瘤/白血病 - 2)基因家族的两个成员 Bax(凋亡诱导因子)和 Bcl - 2(凋亡抑制因子)也参与了细胞细胞凋亡调控。Bax 能引起细胞色素 c 从线粒体细胞膜释放到细胞质,激活 caspase 家族的凋亡系统,引发细胞凋亡;Bcl - 2 的作用则是抑制细胞色素 c 从线粒体细胞膜释放到细胞质,抑制细胞凋亡[21]。程婷婷等[16]研究发现,地参多糖能显著上调非小细胞肺癌 A549 细胞中的促凋亡蛋白 caspase - 3、caspase - 8、caspase - 9、Bax 的表达,下调 Bcl - 2 的表达,并诱导 A549 细胞凋亡。

四、增强免疫功能

免疫系统对肿瘤细胞起着免疫监视、清除作用。研究表明,一些先天性免疫系统缺陷的患者更容易患肿瘤[22]。肿瘤细胞对免疫系统的逃逸是恶性肿瘤形成的主要原因之一,其机制主要涉及肿瘤细胞诱导的免疫抑制作用,抗原调变作用、低免疫原性,从而将肿瘤细胞识别为自身抗原等[23]。因此恢复机体的免疫能力,增强机体的特异性免疫应答以及非特异性免疫应答抵抗肿瘤的免疫抑制作用对于治疗肿瘤疾病至关重要。

熊伟等[24]研究发现,地参多糖能够显著提高小鼠胸腺和脾脏指数、单核 - 吞噬细胞的吞噬能力以及血清溶血素含量,并通过促进小鼠的特异性与非特异性免疫功能来抵抗环磷酰胺引起的免疫抑制作用。Yang 等[25]评估地参多糖对小鼠免疫系统的调节作用。结果表明,与对照组比较,地参多糖以剂量依赖性方式显著增强血清溶血素水平和绵羊红细胞(sheep red blood cells, SRBC)的迟发性超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH)。此外,中、高剂量的地参多糖能显著提高小鼠胸腺和脾脏指数。提示地参多糖可以改善免疫系统,在肿瘤症治疗中可拮抗化疗药物引起的免疫功能下降。

五、抗氧化功能

生物氧化产生的自由基可导致细胞膜损伤、DNA 损伤、蛋白质变性等,从而导致各种疾病的发生。活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的生成是肿瘤细胞生长与转移的机制之一,ROS 可能与肿瘤细胞的增殖、基因突变以及抗肿瘤药物的敏感度下降有关[26,27]。研究证实,通过抗氧氧化剂的使用可减少 ROS,削弱 ROS 带来的肿瘤生存优势,可以有效抑制肿瘤细胞的增殖[28]。王文净等[29]研究发现,地参多糖具有较强的抗氧化活性,对 1,1 - 二苯基 - 2 - 苦基肼(1,1 - diphenyl - 2 - picrylhydrazide, DPPH)自由基的清除率可达 76.38%。杨申明等[30]研究地参多糖对羟基自由基(·OH)和超氧自由基(O^{2-}·)的清除作用。结果表明,当地参多糖的质量浓度为 0.420mg/ml 时,对·OH 和 O^{2-}·的清除率分别为 74.56% 和 69.98%。表明地参多糖具有较好的抗氧化活性,有作为抗肿瘤药物的潜在开发应用价值。

六、展　　望

多糖是生物体内一类重要的生物大分子,在细胞识别、细胞信号转导等过程中发挥着重要作用。植物多糖因其安全、高效、低毒等优势已成为医药学研究的一个热点。研究表明,植物多糖具有多种生物活性,特别是植物多糖抗肿瘤活性已受到广泛认可,由

于其毒性不良反应小,具有潜在的抗肿瘤药物开发应用价值[3]。

地参多糖是地参中的活性成分之一,研究发现,地参多糖具有抗氧化、抗肿瘤、降血糖、增强机体免疫力等生物学活性[31]。虽然近些年在地参多糖的提取及抗氧化活性的研究方面取得了一些进展,但是有关地参多糖抗肿瘤的研究报道较少。特别是地参多糖的结构与抗肿瘤活性之间的构效关系的研究鲜见报道,地参多糖抗肿瘤作用机制也尚未得到完全阐明。生物大分子的活性通常与其结构有关,随着现代生物技术的不断发展,地参多糖的结构将得到解析,地参多糖抗肿瘤作用机制也会得到阐明。地参多糖亦会逐渐用于抗肿瘤的临床应用研究,为新型毒性不良反应的多糖类抗肿瘤药物的研发提供广阔的应用前景。

参考文献

1 American Cancer Society. Global cancer facts and figures 2017[M]. Atlanta : American Cancer Society, 2017

2 陶李蕙苹, 赖岳阳, 沈政洁, 等. 中医肿瘤学现代化发展的现状及思考[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2021, 23(3): 905 - 910

3 王伟, 王永花. 植物多糖抗肿瘤作用研究进展[J]. 山东畜牧兽医, 2019, 40(5): 68 - 72

4 Slusarczyk S, Hajnos M, Skalicka - Wozniak K, *et al*. Anti - oxidant activity of polyphenols from Lycopus lucidus Turcz[J]. Food Chem, 2009, 113: 134 - 138

5 杨许花, 赵梦潇, 陈红, 等. 植物多糖免疫调节作用机制研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(13): 5349 - 5355

6 罗孟禹, 董开居. 浅析名特珍稀野菜"地参"种植与开发[J]. 中国野生植物资源, 2006, 5: 64 - 65

7 国家中医药管理局. 中草药大辞典[K]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 1381

8 黄小兰, 何旭峰, 周祥德, 等. 地参主要化学成分及生物活性研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2021, 40(2): 51 - 56

9 Harbeck N, Gnant M. Breast cancer[J]. Lancet, 2017, 389(10074): 1134 - 1150

10 林俊, 李萍, 陈靠山. 近5年多糖抗肿瘤活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1116 - 1125

11 熊伟, 焦扬, 罗永会, 等. 地参多糖对实验肿瘤细胞体内外增殖的影响[J]. 生物加工过程, 2012, 10(4): 64 - 69

12 陈圣霖, 陈念平. Bmi - 1 基因与恶性肿瘤相关性研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(7): 626 - 629

13 林名岛, 林洁. S100A4 基因在肿瘤中作用机制的研究进展[J]. 广东医学, 2016, 37(8): 1251 - 1253

14 伊日贵, 徐晓艳, 李时荣. 肿瘤侵袭转移机制研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(10): 937 - 939

15 王岐, 薛伟, 周玉峰, 等. 香菇多糖对结肠肿瘤荷瘤小鼠抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中医临床研究, 2020, 12(35): 7 - 10

16 程婷婷, 李岩, 陈贵元. 地参多糖对非小细胞肺肿瘤 A549 细胞抗肿瘤作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 83 - 90

17 Xing L, Gao L, Jia J, *et al*. Effects of tazarotine on the expression of Cyclin D1/CDK4/CDK6 in keratinocytes[J]. Journal of Clinical Dermatology, 2017, 46(3): 165 - 168

18 Ji XX, Zeng Y, He J, *et al*. DADS by Chk1/Cdc25C/CyclinB1/CDK1 pathway of inducing leukemia HL 60 cells in G2/M phase retardation[J]. Chinese Bulletin of Pharmacology, 2015, 31(2): 221 - 226

19 李岩. 地参多糖的分离提取及其对黑色素瘤 A375 细胞和肺肿瘤 A549 细胞的增殖抑制与促凋亡作用研究[D]. 大理: 大理大学, 2021

20 李新, 王晓兴, 王丽薇, 等. 多拉菌素通过线粒体信号通路诱导食管肿瘤细胞凋亡[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14): 1410 - 1416

21 Xu X, Liu Y, Wang L, *et al*. Gambogic acid induces apoptosis by regulating the expression of Bax and Bcl - 2 and enhancing caspase - 3 activity in human malignant melanoma A375 cells[J]. Int J Dermatol, 2009, 48(2): 186 - 192

22 Bao X, Yuan H, Wang C, *et al*. Antitumor and immunomodulatory activities of a polysaccharide from Artemisia argyi[J]. Carbohydrate Polymers, 2013, 98(1): 1236 - 1243

23 Bai L, Zhu LY, Yang BS, *et al*. Antitumor and immunomodulating activity of a polysaccharide from Sophora flavescens Ait[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2012, 51(5): 705 - 709

24 熊伟, 谭德勇, 陈贵元, 等. 地参多糖对小鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(1): 11 - 13

25 Yang X, Lv Y, Tian L, *et al*. Composition and systemic immune activity of the polysaccharides from an herbal tea (Lycopus lucidus Turcz). J Agric Food Chem, 2010, 58(10): 6075 - 6080

26 Hileman Eo, Liu J, Albitar M, *et al*. Intrinsic oxidative stress in cancer cells: a biochemical basis for therapeutic selectivity[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2004, 53(3): 209 - 219

27 Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, *et al*. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress - induced cancer[J]. Chem Biol Interact, 2006, 160(1): 1 - 40

28 秦勇. 细胞内 ROS 水平改变对细胞活性及相关信号传导途径的影响[D]. 杭州: 浙江大学, 2012

29 王文净, 高春燕. 地参多糖抗氧化活性的研究[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(13): 19 - 22

30 杨申明, 杜云, 王振吉, 等. 响应面法优化大孔树脂对地参多糖脱色工艺及抗氧化活性分析[J]. 离子交换与吸附, 2021, 37(2): 143 - 153

31 李倩, 陈贵元. 地参多糖的生物活性研究进展[J]. 农业科技与信息, 2022, 4: 88 - 90, 98

(收稿日期: 2022 - 05 - 04)
(修回日期: 2022 - 06 - 23)