

海藻多糖生物活性研究新进展

ADVANCES IN STUDIES ON BIOLOGICAL ACTIVITIES OF ALGA POLYSACCHARIDE

王安利¹ 胡俊荣²

(¹ 华南师范大学生命科学学院 广州 510631)

(² 华南师范大学图书馆 广州 510631)

多糖是所有生命有机体的重要组分,并在控制细胞分裂和分化、调节细胞生长和衰老以及维持生命有机体的正常代谢等方面有重要作用。因此,关于多糖的研究越来越受到研究人员的关注。研究表明,海藻中含有丰富的多糖。例如,庞启深等1989年报道,从螺旋藻中分离纯化的螺旋藻多糖(polysaccharide of *Spirulina*, PS)其分子量为12 590,是由甘露糖、葡萄糖、半乳糖及葡萄糖醛酸等4种不同单糖构成的多糖,相对含量分别为31.2%, 29.7%, 22.6%和16.5%。从钝顶螺旋藻的热水分馏物中提取的一种硫酸化螺旋藻多糖(C α -SP)是由鼠李糖、核糖、甘露糖、果糖、岩藻糖、半乳糖、木糖、葡萄糖、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、硫酸酯和钙组成的多糖^[5]。周慧萍等1995年从浒苔(*Enteromorpha prolifera*)中提取的多糖,其糖醛酸含量为33.6%,单糖组成为L-阿拉伯糖、L-岩藻果糖、D-甘露糖、D-半乳糖及D-葡萄糖,它是一种酸性杂多糖。总之,由于海藻多糖是由多个相同的或不相同的单糖基通过糖苷键相连形成的高分子量碳水化合物,与其他多糖一样具有多种生物活性,诸如抗病毒、抗肿瘤、抗辐射、抗突变、抗氧化和增强免疫力等。

1 抗病毒

Beress等1993年研究表明,海藻多糖具有抗人类免疫缺陷病毒(HIV)等多种药物作用。C α -SP能够抑制少数有包膜病毒的复制。这些病毒包括单纯疱疹病毒1型、人巨细胞病毒、麻疹病毒、流行性腮腺炎病毒、流行性感病毒和HIV-1。C α -SP能选择性抑制病毒在宿主细胞中的复制与传播。其中,形成钙离子螯合物和硫酸根是C α -SP抗病毒效果所必需的^[5]。红藻多糖对牛免疫缺陷病毒(BIV)的复制具有明显的抑制作用,其抑制率分别为85.96%和88.65%,与抗爱滋病(AIDS)病毒药物叠脱氧胸腺嘧啶近似(相似率达89.52%),因而红藻多糖作为抗AIDS药物是可行

的^[1]。太平洋裂膜藻(*Schizymnia pacifica*)中的硫酸多糖是HIV病毒逆转录酶的特异性抑制剂。其浓度为2 000 IU/ml时,对病毒逆转录酶活性的抑制率高达92%,而对宿主细胞DNA和RNA的合成无影响。这一物质不仅可抑制HIV逆转录酶,而且对其它病毒的逆转录酶也有抑制作用^[2]。从鹿角藻(*Peltetia fastigiata*)及墨角藻(*Fucus disticus*)提纯的硫酸多糖可以在体外与肝病毒(HBV)作用^[3]。

2 抗肿瘤

螺旋藻及其多糖、多糖蛋白提取物对体外癌细胞生长均有抑制作用,其中以多糖效果最佳,多糖蛋白次之,藻粉或新鲜藻泥冻融裂解物效果较差^[4]。200 \times 10⁻⁶的螺旋藻多糖可显著抑制小鼠体内腹水肝癌细胞的增殖,对癌细胞DNA合成的抑制作用属于DNA代谢干扰型,并通过增强机体的免疫力而间接抑制癌细胞的增殖。刘力生等1991年指出,海藻多糖抑制肿瘤的效果,不是直接作用于肿瘤细胞,而可能是通过提高生物机体对肿瘤细胞的防御能力和增强宿主免疫系统的功能来实现的。螺旋藻多糖以0.3~1.5 g/L对B₇乳腺癌细胞的抑制率最高可达68.0%,对K₅₆₂白血病细胞抑制率为46.0%,对两细胞的IC₅₀分别为1.48和1.56 g/L;当螺旋藻多糖以300 \times 10⁻⁶,150 \times 10⁻⁶和75 \times 10⁻⁶灌胃给药时,对小鼠S₁₈₀肉瘤的抑瘤率分别为55.2%,44.6%和33.8%;对H₂₂小鼠肝癌的抑瘤率分别为47.1%,36.4%和31.0%;对EAC小鼠腹水癌的抑瘤率分别为56.9%,44.7%和22.8%,

第一作者:王安利,出生于1957年,理学博士,教授,主要从事水生生物学研究。电话:020-85214537-857

收稿日期:2001-04-11;修回日期:2001-08-20

同时具有明显提高荷瘤小鼠脾指数和胸腺指数的作用^[5]。从亨氏马尾藻(*Sargassum hirsutum*)中提取的硫酸多糖对小鼠艾氏腹水癌和腹水型肉瘤 S₁₈₀表现出明显的抑瘤效果,分别达 33.07%和 30.27%^[6]。Itoh 等 1993 年报道,从鼠尾藻(*Sargassum thunbergii*)中分离的多糖 GLVA 可抑制埃利希腹水癌。张尔贤等 1989 年研究表明,鼠尾藻多糖并非通过阻碍 DNA 的合成致使细胞减少而抑制肿瘤细胞增殖的。海带和裙带菜等褐藻类中含有一种能诱导癌细胞“自杀”的物质,将从海带等褐藻中提取的高纯度 β-岩藻多糖类物质注入人工培养的骨髓性白血病细胞和胃癌细胞后,其细胞内的染色体就会被自有酶所分解,而正常细胞不受伤害^[7]。海带多糖对肝癌 H₂₂ 的抑制率为 43.8%,其抑瘤的最佳剂量为 $1\ 000 \times 10^{-6}$ ^[8]。给小鼠腹腔注射海带多糖(40×10^{-6})能明显激活小鼠腹腔内的巨噬细胞,增强其细胞溶解作用。海带多糖激活小鼠腹腔巨噬细胞,在脂多糖(LPS) $10\ \mu\text{g/L}$ 存在的条件下,能在体外分泌肿瘤坏死因子^[9]。

3 抗辐射

范曼芳和陈琼华 1988 年指出,螺旋藻多糖具有抗辐射能力。郭宝江等 1992 年研究表明,这种天然物质除能增强骨髓细胞的增殖活性外,还能显著减轻小鼠骨髓细胞和蚕豆根尖细胞的辐射遗传损伤,大大降低辐射引起的突变频率。庞启深等 1988 年通过用多糖作照射前和照射后处理的比较,表明多糖有明显提高核酸内切酶对损伤 DNA 的切除活性和增强 DNA 修复合成的作用。用钝顶螺旋藻多糖 125×10^{-6} 处理的小鼠其抗辐射能力大大提高,在受到致死剂量 $^{60}\text{Co}\ \gamma$ 射线照射后的存活率比对照组提高 33%,并表明螺旋藻多糖能促进照射后小鼠造血功能的恢复^[10]。以 10×10^{-6} 、 150×10^{-6} 和 300×10^{-6} 剂量腹腔注射岩藻糖胶,可使受 $4.5\ \text{Gy}\ ^{60}\text{Co}\ \gamma$ 射线照射的小鼠白细胞分别增加 19.1%、47.6% 和 61.3%,使淋巴细胞分别增加 24.2%、58.3% 和 66.9%^[11]。

4 抗突变

刘力生等 1991 年指出,螺旋藻多糖能消除免疫抑制剂(环磷酰胺)对机体免疫系统的抑制作用。螺旋藻多糖对环磷酰胺(CY)引起的 BALB/C 小鼠造血功能等损伤具保护作用。当给小鼠 CY 时,若能同时给予 100×10^{-6} 螺旋藻多糖,就能大大减轻 CY 引起的造血功能障碍($P < 0.01$)、体重下降的程度($P < 0.02$)并能明显降低动物的死亡率($P < 0.05$)^[12]。对不同培养阶段的 CD₃AK 细胞具有明显的刺激增殖作用,使培养 23 d 的 CD₃AK 细胞仍具较高的杀伤肿瘤细胞(K562 cell)的活性(46.5%~50%)^[13]。海带多糖对 CY 诱发

的小鼠骨髓细胞微核率有明显的抑制效果,其抑制率达 60.7%,这说明海带多糖能拮抗小鼠染色体的突变。且随着浓度的增加抑制率有所增强^[14]。

5 抗氧化

近年来的研究表明,过多的活性氧自由基对吞噬细胞本身及其他细胞、组织及生物大分子有破坏作用,而脂质过氧化加速又可造成正常细胞的破坏和死亡。海藻硫酸多糖(SPS)具有清除活性氧的作用,是有效的自由基清除剂。低浓度的 SPS($1\ \text{g/L}$ 和 $5\ \text{g/L}$)对多形核白细胞(PMN)呼吸爆发产生的活性 $\cdot\text{O}_2^-$ 的作用是直接清除;而高浓度的 SPS($10\ \text{g/L}$)除直接清除 PMN 呼吸爆发产生的 $\cdot\text{O}_2^-$ 外,尚能部分抑制 PMN 的活性,阻止 $\cdot\text{O}_2^-$ 的生成^[15]。极大螺旋藻多糖具有显著的清除羟自由基($\cdot\text{OH}$)的活性,但对超氧阴自由基($\cdot\text{O}_2^-$)没有显著作用,这说明极大螺旋藻多糖的显著抗氧化作用主要表现在清除活性氧中最活泼的 $\cdot\text{OH}$ 方面^[16]。鼠尾藻和铜藻多糖经远紫外线照射 24 h 后,清除超氧阴离子的水平明显下降,但却能显著抑制氧自由基对过饱和脂肪酸的氧化作用^[17]。季宇彬等 1994 年研究表明,羊栖菜(*Sargassum fijiense*)多糖(SFPS)可显著降低 L₆₁₅ 小鼠全血及肝脾脂质过氧化物(LPO)的含量,提高过氧化物酶(CAT)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性,具有清除过多自由基与抗脂质过氧化的作用。用 ESR 和自旋捕集技术观察到褐藻多糖(BSP)在体外具有较强的清除 Fenton 反应和光照 H₂O₂ 产生的 $\cdot\text{OH}$ 及次黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶和光照核黄素产生的 $\cdot\text{O}_2^-$ 的作用,是一种很好的抗氧化剂;同时它还能明显清除白细胞呼吸爆发时产生的 $\cdot\text{O}_2^-$;而且较大浓度时也能部分抑制白细胞呼吸爆发,抑制自由基对免疫系统的损伤而增强免疫功能^[18]。BSP 可使体内 SOD、GSH-Px 活性增加,并使脂质过氧化程度降低,同时使移植瘤生长受到抑制^[19]。 $100\ \text{mg/L}$ 和 $200\ \text{mg/L}$ 的大分子量多糖(BSP_H)和小分子量多糖(BSP_S)都能明显降低 H₂O₂ 对细胞 DNA 损伤程度。这表明 BSP 能够清除自由基,减低氧化应激所致的细胞 DNA 损伤程度,有利于维护细胞的正常结构和功能。因此,BSP 可作为一种预防性抗氧化营养素,用于预防氧化应激引起的疾病^[20]。季宇彬等 1994 年指出,褐藻多糖复方海藻多糖合剂的部分抗肿瘤作用也是通过抑制肿瘤组织中脂质过氧化物(LPO)的生成,提高肿瘤组织中 CAT 和 SOD 活性的作用而发挥的。这些都显示出海藻多糖在癌症化疗中的新前景。钝顶螺旋藻多糖能显著增强机体抗氧化及抗自由基损伤的能力,其机制可能是通过促进机体对 SOD、GSH-Px 及 GSH 等的生物合成而增强机体清除自由基的能力^[20]。海藻多糖作为人体的抗氧化剂,具有抗衰老与防治疾病的作用^[20,21]。

6 增强免疫机能

螺旋藻多糖能够非常明显地促进小鼠脾细胞对丝裂原刀豆素 A 的增殖反应,提高小鼠机体的免疫功能^[22]。极大螺旋藻胞外多糖可提高小鼠自然杀伤(NK)细胞的活力,促进白细胞介素产生及增强淋巴细胞和混合淋巴细胞的转化功能^[23]。用螺旋藻多糖($150 \times 10^{-6} \sim 300 \times 10^{-6}$)灌胃或腹腔注射,均能提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬率和吞噬指数,并且还能提高外周血中 T 淋巴细胞的百分数和血清溶血素的含量^[24]。这显示出螺旋藻多糖不仅能提高动物非特异性的细胞免疫功能,而且还能促进机体特异性的体液免疫功能,它的作用机理似与螺旋藻多糖能增强骨髓细胞增殖能力,促进胸腺和脾脏等器官的生长和促进血清蛋白的生物合成有关,同时还与其能消除免疫抑制剂(环磷酰胺)对机体免疫系统的抑制作用有关^[12]。用钝顶螺旋藻(SPP) 10 mg/L 加入不同浓度的白细胞介素-2(rIL-2)诱导淋巴因子激活杀伤细胞(LAK 细胞)的培养体系中显示 SPP 可提高病人 LAK 细胞活性($15.3\% \sim 30.5\%$),而且可减少 rIL-2 用量^[25]。目前,临床上已将螺旋藻多糖作为放疗与化疗的重要辅助治疗剂之一。范曼芳和陈琼华 1988 年实验证明,由海带中提取的褐藻糖胶是一种酸性多糖,它是小鼠 B 细胞淋巴细胞的有丝分裂原,对 B 细胞的增殖有激活作用,并能增强小鼠的体液免疫与腹腔巨噬细胞的吞噬功能,促进淋巴细胞转化,对大鼠红细胞凝集也有明显的促进作用。据向道斌 1991 年和 Tellan 等 1987 年报道,角叉菜多糖能提高小鼠胸腺细胞和脾细胞内 Ca^{2+} 浓度。推测该多糖能与胞外 Ca^{2+} 络合形成复合物,然后与淋巴细胞膜表面特异性多糖受体结合,通过“胞内化”过程将 Ca^{2+} 带入细胞内。羊栖菜多糖(SFPS)具有提高机体免疫功能的作用, SFPS 增强淋巴细胞白血病 P₃₈₈ 小鼠红细胞免疫功能的机制与其降低 P₃₈₈ 小鼠红细胞膜过氧化脂质含量,抑制红细胞膜蛋白与收缩蛋白交联高聚物的形成,增加红细胞膜封闭度与唾液酸含量,增强红细胞膜超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、 Na^+ 、 K^+ 与 ATP 酶活性有关^[26]。海带多糖在 $500 \times 10^{-6} \sim 2000 \times 10^{-6}$ 剂量范围内能明显提高小鼠的巨噬细胞吞噬指数,增强小鼠的非特异性免疫功能^[14]; 增加小鼠的足跖肿胀度和抗体生成细胞数,提高小鼠的细胞免疫和体液免疫功能^[27]。

7 其他

McLellan 和 Jurd 1992 年研究了海藻硫酸多糖的抗凝血剂特性。海藻硫酸多糖表现出一些蛋白多糖的特性,这些硫酸多糖/蛋白多糖发挥抗凝血酶作用,主要通过肝素辅助因子 II 传递。秦松等 1995 年指出,聚岩藻糖具有抗凝血作用,从中提纯的褐藻糖胶具有抗血栓活性,并且它与补体相互作用的效果优于肝素。螺旋藻多糖能有效地降低蛋白质和含氮化合物的分

解代谢,减少血清尿素氮形成,提高小鼠肝糖原和肌精原的贮备能力,从而提高机体的耐力和速度^[28]。经酶与季胺盐及乙醇分级沉淀、离子交换、凝胶层析等处理,从海带中逐级分离出 3 种多糖:粗多糖、岩藻半乳糖硫酸酯(FGS)和 FGS 的高纯组分之一 F₄。经口服 FGS 一次,对正常小鼠及四氧嘧啶致高血糖小鼠降糖作用不明显。但长期给药(20 d)剂量为每天 800×10^{-6} 时,粗多糖和 FGS 分别可使四氧嘧啶致糖尿病小鼠的血糖水平降到 82.3% ($P < 0.05$) 和 76.2% ($P < 0.01$)。腹注 F₄ 剂量为 500×10^{-6} 时,对正常小鼠及四氧嘧啶致高血糖小鼠分别在给药 3 h 与 7 h 时使血糖水平降到 68.5% 和 52.8% ,并可在 2 h 内维持降糖作用。这说明随纯度提高多糖的降糖作用增强。之所以在灌胃与短时间给药条件下,FGS 对健康小鼠和糖尿病小鼠的降糖作用不显著,而长期给药则疗效明显,可能是由于多糖分子量太大,不宜吸收所致。急毒实验证明,FGS 对小鼠无毒性作用^[29]。螺旋藻多糖能有效地降低血糖, PSP 100×10^{-6} , 200×10^{-6} 血糖降低率分别为 23.6% 与 30.1% ^[30]。羊栖菜多糖不仅具有良好的降血糖作用^[31],而且可作为降血脂药物的功能成分对高脂血症患者以及由高血脂引起的动脉粥样硬化、肥胖和冠心病患者产生极为有益的影响^[32]。此外螺旋藻多糖还具有抗衰老作用^[21, 33],海藻多糖品种多样来源丰富,进一步研究海藻多糖和寻找新的活性多糖意义重大。

海洋蕴涵着生物种类的 80% 以上,是生物多样性的巨大储存库^[34]。我国海藻资源十分丰富,急待人们去认识与开发。因此,以廉价海藻为物质基础,以生物工程为技术手段,在医药、食品、饲料、化工和化妆品等行业生产出大批量有重要价值的产品,应该成为学术界和产业界共同奋斗的方向与目标。总之,藻类活性物质的研究已经受到人们的极大关注,在科学技术高度发达的 21 世纪,海藻多糖的研究、开发与利用必将具有更加广阔的前景。

参考文献

- 1 陈家童,张斌,白玉华等.红藻多糖抗 AIDS 病毒作用的体外实验研究,南开大学学报(自然科学版),1998,31(4):21~25
- 2 徐明芳,高孔荣,刘婉乔.海藻多糖及其生物活性,水产科学,1996,15(6):8~10
- 3 黄志峰,李新萍,秦松等.基因工程与海洋药物研究,海洋科学,1998,1:16~20
- 4 张以芳,段刚,刘旭川.螺旋藻及其多糖多糖蛋白提取物对体外癌细胞的抑制作用,海洋科学,2000,3:16~18
- 5 曲显俊,崔淑香,解砚英等.螺旋藻多糖抗癌作用的实验研究,中国海洋药物,2000,4:10~14
- 6 卢睿春,侯振建,刘婉乔等.亨氏马尾藻硫酸多糖抗肿瘤活性的研究,海洋科学,1998,3:63~64
- 7 丁文.日本发现海带含有强抗癌物,食品信息,1997,15:48
- 8 王庭欣,马晓彤,蒋东升等.海带多糖的抑瘤作用及其免疫学机制,河北预防医学,1999,5(2):21~23
- 9 薛静波,刘希英,张鸿芬.海带多糖对小鼠腹腔巨噬细胞



- 的激活作用,中国海洋药物,1999,18(3):23~25
- 10 张成武,曾昭琪,张媛贞等.钝顶螺旋藻多糖和藻蓝蛋白对小鼠急性放射病的防护作用,营养学报,1996,3:327~331
 - 11 李德远,王海滨,张声华等.海带岩藻糖胶及褐藻胶抗辐射效应研究,武汉食品工业学院学报,1999,2:18~22
 - 12 王友顺,黎露刚,吴侃等.螺旋藻多糖对给予环磷酰胺 BALB/C 小鼠的保护作用,海洋科学,1997,6:36~38
 - 13 王友顺,黎露刚等.螺旋藻多糖对 CD₃AK 细胞增殖能力的影响,海洋科学,1998,3:37~39
 - 14 王庭欣,秦淑贞,赵文等.海带多糖对环磷酰胺诱发小鼠骨髓细胞微核率的抑制作用,癌变·畸变·突变,1999,11(2):106~107
 - 15 李妍,田晓华,丛建波等.海藻多糖抑制白细胞呼吸暴发作用研究,生物化学与生物物理进展,1999,26(2):162~164
 - 16 周志刚.极大螺旋藻多糖的分离、纯化及其抗氧化特性的研究,植物学报,1997,39(1):77~81
 - 17 张尔贤,俞丽君.鼠尾藻多糖清除氧自由基作用的研究,中国海洋药物,1997,3:1~4
 - 18 田晓华,丛建波,施定基等.褐藻硫酸多糖清除活性氧自由基作用及动力学的 ESR 研究,营养学报,1997,19(1):32~37
 - 19 滕霞,丛建波,田晓华等.海藻硫酸多糖抗氧化与抗肿瘤作用的实验研究,营养研究,1998,20(1):48
 - 20 詹林盛,张新生,吴小红等.褐藻多糖对氧化应激诱导的淋巴细胞 DNA 损伤的保护作用,中国海洋药物,1999,18(4):4~7
 - 21 左绍远,朱振宇,马润泉.云南产钝顶螺旋藻多糖对 D 半乳糖所致衰老小鼠的作用,中国海洋药物,1998,17(3):18~22
 - 22 徐惠,于志洁等.螺旋藻粘多糖的分离及其免疫学作用,中国生化药物杂志,1997,18(2):72~74
 - 23 吴洁.极大螺旋藻胞外多糖 EP II 的分离、纯化及免疫学研究,药物生物技术,1999,6(2):99~102
 - 24 郭朝华等.钝顶螺旋藻多糖对正常小鼠髓造血干细胞和粒-单核细胞系祖细胞的影响,中华血液学杂志,1996,17(1):32~33
 - 25 曾波航,王光明,曾亚仑.钝顶螺旋藻多糖对白血病患者外周血 LAK 细胞活性的影响,中国海洋药物,2000,2:39~41
 - 26 季宇彬,孔琪,孙红等.羊栖菜多糖对 P₈₈ 小鼠红细胞免疫促进作用的机制研究,中国海洋药物,1998,2:14~18
 - 27 王庭欣,蒋东升,赵文等.海带多糖对小鼠免疫功能的影响,中国老年学杂志,1999,19(专刊):12
 - 28 张以芳.螺旋藻及其多糖、多糖蛋白质提取物抗疲劳作用试验研究,海洋通报,1999,18(3):89~91
 - 29 李福川,唐志红,崔博文等.三种海带多糖的降糖作用,中国海洋药物,2000,5:12~15
 - 30 左绍远,钱金,万顺康等.螺旋藻多糖降血糖活性实验研究,时珍国医国药,2000,8:677~678
 - 31 王兵,李靖,马舒冰等.羊栖菜多糖降血糖的实验研究,中国海洋药物,2000,3:33~35
 - 32 李八方,毛文君,曹立民.羊栖菜多糖对高血脂模型大鼠血脂的影响,中国水产科学,2000,7(2):56~58
 - 33 刘玉兰,牟孝硕,颜鸣等.螺旋藻多糖的抗衰老作用,中国药理学通报,1998,14(4):362~364
 - 34 秦松.新世纪海洋生命科学发展若干可能走向的思考,海洋科学,2000,24(9):56
 - 35 刘力生,郭宝江,阮继红等.螺旋藻多糖对移植性癌细胞的抑制作用及其机理的研究,海洋科学,1991,5:33~38
 - 36 Hayashi T., Hayashi K.. Calcium spirulan, an inhibitor of enveloped virus replication from a blue-green alga *Spirulina platensis*, *Journal of Natural Products*, 1996, 59(1):83~87

(本文编辑:张培新)