

- [9] Wu QL, Wang SP, Du LJ, *et al.* Xanthones from *Hypericum japonicum* and *H. Henryi* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49(5):1395.
- [10] Hu LH, Yip SC, Sim KY. Xanthones from *Hypericum ascyron* [J]. 1999, 52:1371.
- [11] Kyoko I, Satoko N, Hisae O, *et al.* Bisxanthones from *Hypericum japonicum*; Inhibitors of PAF-Induced Hypotension [J]. *Planta Med.* 2002, 68:258.
- [12] Hu LH, Yip SC. Complex Caged Polyisoprenylated Benzophenone Derivatives, Sampsoniones A and B, from *Hypericum sampsonii* [J]. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39:7999.
- [13] Hu LH, Yip SC. Sampsoniones C H, a Unique Family of Polyisoprenylated Benzophenone Derivatives with the Novel Tetracyclo[7.3.1.13,11.03,7]tetradecane-2,12,14-trione Skeleton, from *Hypericum sampsonii* (Guttiferae) [J]. *Tetrahedron Letters*, 1999, 40:759.
- [14] Hu LH, Khoo CW, Jagadee J, *et al.* Phloroglucinol derivatives from *Hypericum japonicum* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53:705.
- [15] 金辉喜, 李金荣. 田基黄对舌癌细胞株 TSCCa 裸鼠移植瘤抑制作用的研究 [J]. *口腔医学纵横杂志*, 1997, 13(3):131.
- [16] 陈丽云, 杨立伟, 苏薇薇等. 田基黄及其注射液的研究进展 [J]. *中药材*, 2002, 25(7):525.
- [17] 周小玲, 柯美珍, 宋志军. 田基黄对大鼠呼吸道及全身免疫功能的影响 [J]. *广西医科大学学报*, 2001, 18(2):211.
- [18] 张素芹, 邱海霞. 田基黄的研究概述 [J]. *中国中医药科技*, 1999, 6(5):351.

收稿日期:2003-10-17

海参多糖的生物活性研究概况

闫冰, 李玲, 易杨华 (第二军医大学药学院海洋药物研究中心, 上海 200433)

摘要 目的:综述海参多糖的生物活性研究概况。方法:查询国内外文献,探讨海参多糖近年来药理作用的研究进展。结果:海参多糖具有抗凝血、抗肿瘤、免疫调节、延缓衰老等多种生物活性。结论:对于海参多糖的研究较为深入,该成分显示出较强的生物活性。

关键词 海参多糖;生物活性;综述

中图分类号:R9282.74

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2004)02-0101-03

Biological activities of the polysaccharides from the sea cucumber

YAN Bing, LI Ling, YI Yang-hua (Research Center for Marine Drugs, School of pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To review the biological activities of the polysaccharides from the sea cucumber. **Methods:** The related literature reference was consulted. **Results:** The polysaccharides of the sea cucumber have many pharmacological functions, such as anti-tumor, antitumor, immune adjust, anticaducity activity. **Conclusion:** It is clear that the polysaccharides of the sea cucumber has many pharmacological functions. The polysaccharides of the sea cucumber has a better biological activity.

KEY WORDS the polysaccharides from the sea cucumber, biological activity; summarize

海参(Holothuria)为棘皮动物门(Echinodermata)海参纲(Holothuroidea)盾手目(Aspidochirota)生物。全世界有1100多种,我国海域有100多种,20余种可供食用^[1]。海参味美可口,营养丰富,具有较高的药用价值,在我国一向被视为佐膳珍品。明代以后,海参收入《本草纲目拾遗》,列为补益药。资料记载,海参具有补益精肾、养血润燥的功用。海参奇特的药理作用,引起了国内外医药工作者的广泛重视。早期研究表明,阿氏辐肛参(*Actinopyga agassizi*)的粗制剂对S-180肉瘤、Krebs-II型腹水癌有显著抑制作用^[2]。玉足海参(*Holothuria leucospilota*)

粗提物对Hela细胞株、小鼠S-180有一定的抑制作用。现代药理研究表明:海参体壁真皮结缔组织、体腔、内腺管及内脏均含有生物活性物质如粘多糖,并且具有药理活性,包括抗凝血、抗血栓、抗肿瘤、免疫调节等作用,本文就近年来海参多糖的药理作用及其有关机理研究综述如下。

1 抗凝血作用

我国学者樊绘曾采用酶水解、乙醇沉淀、氧化脱色、二乙氨基纤维素分离等方法,从刺参体壁中提取得到刺参多糖的主要有效成分—刺参酸性粘多糖(stichopus japonicus acidic mucopolysaccharide,简称Sjamp)^[3]。国内外有关研究表明海参中酸性粘多糖

基本上由氨基己糖、己糖醛酸、岩藻糖及硫酸基组成,四者的分子比是1:1:1:4,平均分子量为55000,也有测得相对分子量为50000。

早期报道表明刺参提取液有抗凝血作用,但刺参体壁酸性粘多糖在体外有明显的抑制血小板解聚作用,由于它使血小板聚集性增高,产生血小板自发性聚集,在血液循环中的血小板聚集体不能通过脏器和组织中的毛细血管而被扣下出现血小板减少。药理研究表明,家兔注射 Sjamp 后,血循环中血小板数量明显减少,而血小板数量减少是由于 Sjamp 使血小板聚集性增高,导致血小板聚集体增多所致。由于血小板的粘附聚集在早期凝血过程中的重要作用,所以血循环中血小板数量的大量消耗造成动物早期凝血功能异常。Sjamp 对血小板的凝集作用并不引起血小板的活化和代谢,也不发生形态上的变化,这种凝集作用使血小板不能发挥应有的生理活性和功能,从而达到抗凝血和抗血栓的目的。

马西的研究表明:Sjamp 在外源凝血过程中以剂量依赖方式抑制最大凝血酶活性的生成和加速凝血酶活性的衰减过程,但都不影响凝血酶原活性,故 Sjamp 在外源凝血过程中对凝血酶生成的影响是直接作用于凝血酶的结果^[4]。Sjamp 不仅有抗凝血酶作用,还可以促进纤溶。机制是:提高纤溶酶活性,直接降解纤维蛋白原;使纤维蛋白凝胶中的纤维蛋白明显减少而易于被纤溶酶所清除;抑制纤维蛋白原的聚集功能,影响单体聚集过程;改变纤维蛋白凝胶结构,从而增强其对纤溶酶的敏感性而易于被清除^[5]。

岩藻糖化硫酸软骨素(fucosylated chondroitin sulfate, FCS)是从海参体壁中提取出的另一种多糖类成分,Suzuki 等在研究海参体壁中的多糖时发现 FCS 具有抗凝血活性,且在一定剂量下其抗凝效力比肝素更强烈,他们认为 FCS 可诱导血管内皮细胞膜糖胺聚糖活性的改变,从而改变血浆抗凝活性^[6]。Mourao 等从海参体壁中分离到的 FCS 在家兔身上实验后有明显的抗血栓的活性^[7]。Li 研究组也发现:海参中的粘多糖具有抗血栓的作用,主要是影响血液凝结的内在通路,粘多糖在的抗血栓作用是依靠加速血纤维蛋白酶的活力,以防止单位血纤维蛋白的聚合,并改变血纤维蛋白的构筑^[8]。

目前研究者们认为 Sjamp、FCS 的抗凝血、抗血栓的作用机制与传统抗凝药肝素有不同之处。抗凝血酶Ⅲ(antithrombinⅢ, AT-Ⅲ)是凝血酶等凝血因子的抑制剂,肝素的抗凝作用依赖 AT-Ⅲ。Sjamp 对凝血过程的影响主要表现为凝血酶时间延长,其抗凝血酶作用不依赖 AT-Ⅲ 而主要对肝素辅因子Ⅱ

(heparin cofactorⅡ, HC-Ⅱ)依赖性,HC-Ⅱ可专一性与凝血酶结合并水解,故 Sjamp 有可能用于治疗 AT-Ⅲ减少而需抗凝治疗的血栓性疾病,成为新型的抗凝药物。和 Sjamp 相同,FCS 抗凝活性亦呈 HC-Ⅱ依赖性。

对玉足海参(*Holothuria leucospilota*)酸性粘多糖(HL-P)的药理研究也较为深入。樊绘曾等^[9]应用碱法消化、钾盐和季铵盐分级纯化法,从玉足海参体壁中提取出 HL-P,与刺参多糖组分相同,只是各糖基比例有所差异,但二种酸性粘多糖的抗凝作用相似。药理研究表明 HL-P 能显著延长家兔凝血酶时间(TT)、白陶土部分凝血活酶时间(KPTT)、血浆凝血酶原时间(PT),呈现较强的抗凝活性,其抗凝效应与剂量显著相关^[10]。

2 抗肿瘤作用

近年来,有关海参酸性粘多糖抗肿瘤的研究取得了积极进展。一般认为抗肿瘤免疫主要是细胞免疫,单核-巨噬细胞系统的吞噬活性是机体免疫功能的重要指标之一,巨噬细胞是抗肿瘤的主要效应细胞。实验研究表明 HL-P 能明显增加小鼠免疫器官-脾脏的重量,提高腹腔巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数,增强机体单核-巨噬细胞系统的吞噬功能,并能对抗免疫抑制剂-环磷酰胺引起的免疫功能低下^[11]。DNA 的恶性复制是肿瘤细胞的显著特征,而 Sjamp 能显著抑制小鼠乳腺癌和 S180 肿瘤细胞 DNA 的合成,对荷瘤小鼠正常肝细胞 DNA 的合成有促进作用,说明 Sjamp 有利于正常肝细胞的增殖,从而推测 Sjamp 对荷瘤小鼠肿瘤细胞和正常细胞有一定的选择作用。

吴萍茹等采用二色桌片参鲜品经 95% 乙醇提取,透析除盐,Sephadex G-200 柱层析纯化,得糖蛋白 I(gpm I-I),经蛋白酶水解得含糖量较高的糖蛋白 II(gpm I-II)。该两种多糖为含有岩藻糖和岩藻糖硫酸酯的直链均一多糖,不含有其它糖基。药理活性研究表明:gpm I-II 明显抑制小鼠 S180 肿瘤细胞的生长,而 gpm I-I 的抑制作用不明显,gpm I-I 可增加荷瘤小鼠脾脏重量,但 gpm I-II 无此作用,推测 gpm I-II 抑瘤作用显著^[12]。

3 增强免疫力

海参多糖也能提高机体的细胞免疫功能,可改善使用抗癌药物引起的机体免疫功能低下状况。有资料表明,刺参酸性粘多糖能使人的白细胞悬浮物中的 E 花环数量增加,EAC 花环和 SmIg 的表达,因此推知它有增强细胞免疫作用。可能是因为它作用

于无活性细胞亚群,致使活性的T细胞增加,T抑制细胞数量也就增加,从而抑制了B细胞活化和SmIg表达^[13]。

玉足海参多糖能明显增加小鼠免疫器官脾脏的重量,促进机体对血中碳粒的吞噬速度,明显提高机体单核-巨噬细胞系统的吞噬功能,是一种作用较强的免疫促进剂,可用于肿瘤病人的辅助治疗^[14]。

二色桌片参经双酶水解、乙醇沉淀等步骤从干参体内分离得到均一多糖纯品 pmi-1。经化学反应测定和波谱数据分析,确定 pmi-1 是一种由 L-岩藻糖基和 L-岩藻糖基-4-硫酸酯构成的直链均一多糖。它能促进小鼠脾淋巴细胞增殖,显著增加脾淋巴细胞产生 IL-2 的水平,增强小鼠迟发性超敏反应(DTH),增加脾、胸腺指数,增强细胞免疫,具有较强免疫活性^[15]。

4 延缓衰老作用

一般认为氧自由基的增多是导致机体衰老的主要原因,而超氧化物歧化酶(SOD)通过清除氧自由基起到延缓衰老作用。药理研究表明花刺参(*Stichopus variegates Semper*)提取物能显著提高小鼠红细胞SOD活性,具有延缓衰老作用。同时,海参可以延长果蝇的寿命,增加小鼠免疫器官胸腺和脾脏的重量。

5 降血脂作用

Liu等最近在研究海参粘多糖发现:给已服了胆甾醇的小鼠喂了粘多糖,实验表明粘多糖有一定的降血脂的作用。在使用DEAE柱层析技术时有两个主要的峰,P-1峰主要包含粘多糖(含有己糖醛酸和氨基己糖),P-2峰主要包含岩藻糖并含有少量的己糖醛酸和氨基己糖,所以使用P-1峰(分子量范围在200~500KDa)来评价降血脂作用的影响。结果显示:1%的胆甾醇会显著的增加等离子总胆甾醇和LDL-胆甾醇。当已服了1%胆甾醇的小鼠又服了粘多糖后,总胆甾醇和LDL-胆甾醇会显著的降低,而HDL-胆甾醇则有了显著的增加。因而研究表明,海参中的粘多糖在防止动脉粥样硬化疾病方面有着广阔的发展前景^[16]。

综上所述,海参中所含有效成分-粘多糖、蛋白多糖,具有多方面的生物活性,在医学中有广泛的应用前景。随着研究的逐步深入,海参很有可能成为

开发新型药物的资源。

参考文献:

- [1] 廖玉麟编著:《中国动物志棘皮动物门海参纲》[M].北京:科学出版社,1997年版。
- [2] Nigrelli RF. Some biological characteristics of holothurin [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1952, (81):375.
- [3] 樊绘曾,陈菊娣,林克忠. 刺参酸性粘多糖的分离及其理化性质[J].药理学报,1980,15(5):263.
- [4] 马西. 刺参酸性粘多糖抑制血浆凝血酶生成的作用方式[J].中华血液学杂志,1990,11(5):237.
- [5] 高存记,李家增,彭林,等. 刺参酸性粘多糖对纤维蛋白凝胶结构及其溶解性的影响[J].中华血液学杂志,1996,17(9):458.
- [6] Pacheco RG, Viente CP, Zancan P, et al. Different antithrombotic mechanisms among glycosaminoglycans revealed with a new fucosylated chondroitin sulfate from an echinoderm [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2000;11(6):563.
- [7] Mourao PA, Giumaraes B, Mulloy B. Antithrombotic activity of a fucosylated chondroitin sulphate from echinoderm: sulphated fucose branches on the polysaccharide account for its antithrombotic action [J]. Br J Haematol, 1998 Jun;101(4):647.
- [8] Li Z, Wang H, Li J. Basic and clinical study on the antithrombotic mechanism of glycosaminoglycan extracted from the cucumber [J]. Chin Med J (Engl), 2000;113(8):706.
- [9] 樊绘曾,陈菊娣,吕培宏,等. 玉足海参酸性多糖的研究[J].药理学报,1983,18(3):203.
- [10] 张佩文,骆苏芳,钟春,等. 玉足海参酸性粘多糖的抗凝血作用[J].中国药理学与毒理学杂志,1988,5(2):98.
- [11] 王强基,李春艳. 玉足海参粘多糖对小鼠免疫功能的影响[J].海洋药物,1984,(1):12.
- [12] 吴萍茹,陈粤,方金瑞,等. 二色桌片参的化学成分的研究IV二色桌片参糖蛋白的分离性质及抗肿瘤活性的研究[J].中国海洋药物,2000,(5):4.
- [13] 孙玲,徐迎,许华临. 刺参酸性粘多糖对细胞免疫的增强作用[J].生物化学与生物物理进展,1991,18(5):394.
- [14] 王强基,李春艳. 玉足海参酸性粘多糖对小鼠免疫功能的影响[J].海洋药物,1984,(1):12.
- [15] 黄益利,郑忠辉,苏文金,等. 二色桌片参的化学成分研究III,二色桌片参多糖-I的免疫调节作用[C].全国第三届海洋生命活性物质与天然生化药物学术讨论会论文集[C].海南,2000:129.
- [16] Liu His Hsien, Ko Wen Ching, Hu Miao Lin. Hypolipidemic effect of glycosaminoglycans from the cucumber *Metriatyla scabra* in rats fed a cholesterol-supplemented diet [J]. J Agric Food Chem, 2002; 50(12):3602.

收稿日期:2003-11-7