

天然活性多糖在生物医药领域中的研究进展

周永国¹, 杨越冬^{1*}, 王树元¹, 王莹²

(1 河北科技师范学院化学系, 昌黎 066600)

(2 河北建材职业技术学院, 秦皇岛 066004)

摘要:概述了活性多糖的分离纯化、结构表征、结构修饰及在生物医药领域中的应用, 并对今后多糖研究前景作了展望。

关键词:天然多糖; 活性; 生物医药

人类与疾病抗争, 不断探索疗效好、毒性低的新药, 以期寻找具有调节免疫系统功能的免疫活性物质, 但化学新药开发费用高、周期长, 近年来医药界更关注从天然产物中发现具有生理活性的有效成分直接用于临床药物, 或将其主结构作为先导化合物, 进一步研究其各种衍生物, 使其尽快发展成一类新药。

多糖是由醛糖或酮糖通过糖苷键连接成的一种天然高分子化合物, 来源于动物、植物及微生物, 是生物体维持生命活动的必须物质, 与生命的各种生理机能密切相关, 具有多种多样的生物学功能, 如: 免疫调节功能、抗感染、抗肿瘤、抗凝血、降血糖和抗病毒等。目前云芝多糖、猪苓多糖、香菇糖、裂褶多糖、茯苓多糖、肝素、壳聚糖等多糖已应用于临床, 在抗肿瘤、抗凝血、抗突变、降血脂、抗衰老、抗病毒等疑难病症的治疗中已显示出诱人的前景。

多糖的生物活性与其结构、构象、分子量、纯度等有着密切的关系, 有关多糖的构效关系也是当今医学界和化学界十分感兴趣的课题。多糖相对分子质量的不均一性、残基的种类和连接方式、链内和链间氢键因素等的影响, 使得多糖能够形成多种多样的一级结构或高级结构, 因此对多糖的结构表征及其构效关系的研究是一项十分复杂的工作。本文综述了活性多糖的分离纯化、结构表征、结构修饰及在生物医药领域中的应用等方面的研究概况, 并提出多糖研究的发展趋势。

1 天然活性多糖的研究现状

1.1 多糖的提取及纯化

多糖种类繁多, 广泛存在于动物、植物和微生物中。多糖是极性大分子化合物, 易溶于水, 不溶于乙醇, 一般采用温水、稀碱或稀盐溶液提取。由于水提取费时且效率低, 酸碱提取又易破坏多糖的立体结构导致活性降低或消失, 现用酶法提取多糖越来越受到重视。涂国云等^[1]将果胶酶、纤维素酶和中性蛋白酶按一定比例混合组成复合酶系提取竹荪深层发酵菌丝体多糖; 董彩霞等^[2]对纤维素酶、果胶酶和木瓜蛋白酶复合酶系提取香菇多糖进行了系统研究。酶法提取多糖具有条件温和, 杂质易除和收率较高等优点。多糖提取出来之后, 一般是利用多糖难溶于有机溶剂的特性, 用乙醇或丙酮反复洗涤除去一部分醇溶性杂质, 然后用 Sevag 法(即氯仿与正丁醇的比例为 3:1)、三氟三氯乙烷法(微生物多糖)或三氯乙酸法(植物多糖)除去游离蛋白质, 再用透析法除去小分子杂质。要获取均一多糖还需对多糖混合物进行分级纯化。常用的分级方法有分步沉淀法、盐析法、金属络合法、季铵盐沉淀法、纤维素柱层析法、超滤法、制备区域电泳法和制备高压液相色谱法。多糖的纯度不能用通常的化合物纯度标准来衡量, 即使是多糖纯品其微观也是不均一的。多糖的纯度只代表相似链长的平均分布。常用的多糖纯度鉴定方法有: 官能团

基金项目:河北省自然科学基金(B2004000402); 河北省教育厅科研基金(2004429);

作者简介:周永国(1964-), 男, 教授, 主要从事天然高分子化学研究。

* **通讯联系人,** Tel: 0335-2039148, Email: kycyyd@yahoo.com.cn

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

分析、超离心、比旋光度、纸色谱和高效液相色谱(HPLC)、高压电泳和超滤法等。其中色谱法和电泳法较常用。通常需用三种以上鉴定结果证明后才可确定其为纯品。

1.2 多糖的表征

多糖的各种生物活性与其结构、构象等有着密切的关系。多糖相对分子量的不均一性、残基的种类和连接方式多样、链内和链间氢键等因素的影响,使得多糖能形成多种多样的一级结构或高级结构,因此多糖结构表征工作复杂,但这是研究多糖构效关系中最重要的一环。多糖的结构分为初级结构和高级结构,一级结构为初级结构,二、三、四级结构为高级结构。多糖的一级结构是指糖基的组成,糖基排列顺序,相邻糖基的连接方式,异头碳构型以及糖链有无分支,分支的位置与长短等。多糖的二级结构是指多糖主链间以氢键为主要次级键而形成的有规则的构象。多糖的三级结构和四级结构是指以二级结构为基础,由于糖单位之间的非共价相互作用,导致二级结构在有序的空间里产生的有规则的构象。

1.2.1 多糖一级结构分析 多糖的分子量分布比较分散,所以一般测得的分子量是一种统计平均值。多糖相对分子质量测定最常用的方法是凝胶色谱法^[3],在测定过程中尽量使用与被测多糖结构相似的标准样品,因为不同结构的标准样品虽然其绝对分子质量相同,但在一定的条件下所表现的相对分子质量则有所不同。也有人利用蒸汽压渗透计法、端基法、粘度法、光散射法、渗透压法和超滤法等测定多糖的相对分子质量。此外丙酰胺凝胶电泳也可用于多糖相对分子质量测定。随着近年来质谱技术的发展,各种质谱技术正成为多糖分子量测试的首选方法。

多糖一级结构的分析方法主要分为三大类,即化学分析法、仪器分析法和生物学方法^[4]。化学分析法仍然是不可缺少的重要手段,如酸水解法,甲基化法,高碘酸氧化法,过碘酸裂解反应(Smith 降解法),碱降解法。仪器分析方法主要有红外光谱(IR)、核磁共振波谱(NMR)、质谱(MS)、圆二色谱(CD)法等。红外光谱法可利用某些糖链中的特殊官能团的特征红外吸收,可判断糖苷键的构型和糖环的大小,如 890cm^{-1} 吸收是 β -吡喃糖苷键的特征峰;吡喃糖苷在 $1100\sim 1010\text{cm}^{-1}$ 间有三个强吸收峰,呋喃糖苷在此区间只出现二个吸收峰。NMR 技术自上世纪 70 年代被引入多糖结构研究以来,已成为多糖结构研究的常规手段。糖链的结构特征可以通过化学位移、耦合常数、积分面积、核的 Overhauser 效应(NOE)及弛豫时间表现出来。一维 NMR,尤其是 ^{13}C NMR,可以给出诸如糖单元序列、糖苷键的构型等信息。近年来随着 NMR 技术的发展和完善,用分辨 ^{13}C NMR、二维 NMR 和多维 NMR 技术可确定多糖的一级结构、二级结构及多糖之间的相互作用^[5,6]。MS 法研究糖类始于上世纪 50 年代末。MS 法在糖链结构分析中具有快速灵敏,样品用量少,结构信息直观等优点,特别是近年来各种软电离技术的诞生,出现了如快原子轰击质谱(FAB-MS)、串联质谱技术(MS-MS)、电喷雾质谱(ESI-MS)、基质辅助激光解吸电离质谱(MALDI-MS)等,使糖结构分析研究取得日新月异的成就。利用 FAB-MS 方法对高极性、难挥发和热不稳定的样品可直接进行质谱分析,测得寡糖及其衍生物甚至聚合度超过 30 的糖的分子量及糖链中糖残基的连接位点及序列;ESI-MS 法可以测定的分子量范围大大扩展,可以分析 25 个甚至更多单糖残基组成的含有羧基或硫酸根等官能团的多糖^[7];MALDI-MS 方法也是一种软电离方式,产生的分子离子十分稳定,不易裂解,所以适用于检测大分子量的生物样品^[8],而且不受样品中所含添加剂、缓冲液或盐类的影响,其灵敏度也是各种电离方式中最高的;利用 HPLC-MS 技术不需将待测物进行彻底的色谱分离即可实施微量多糖的定性定量分析^[9]。生物学方法主要是酶学^[10]方法和免疫学方法。酶法利用各种特异性糖苷酶水解多糖分子得到寡糖片段,再与其它定性、定量方法联用推测多糖的结构。现已分离出数十种糖苷酶,它们分别对不同的糖基、不同的连接方式和不同的异头碳立体构型具有专一性。内切酶可以选择性切断糖链内某些糖苷键,使复杂分子简化为分子片段;外切酶可以从糖链分子一端开始逐一切下单糖,再根据外切酶和切下单糖的种类判断该糖与糖链的连接点,及连接的立体构型,从而获得糖链分子结构的信息。糖苷酶已成为糖序列分析中常用的工具酶。免疫学法利用某种未知结构的糖链对抗原抗体的结合产生抑制,通过测定其抑制常数与已知结构的糖链相比较,有相近抑制常数的多糖具有相似的结构。

1.2.2 多糖高级结构分析 分析多糖二级结构常用的手段是 NMR 技术^[11,12]。如 2D-NMR、 ^{13}C -NMR 谱。多糖的不同连接方式使得糖苷键两端氢原子的化学位移、耦合常数及 NOE 强度有一定的特征。缪振春

等^[13]采用一维 SEMDY 和旋转坐标 NOE 差谱 NMR 新技术相结合的方法对从四川九节龙的正丁醇提取物中分离得到的一个四糖皂苷进行了分析,证明其结构为 3-*O*-[β -D-吡喃葡萄糖-(1 $\rightarrow$ 2)][α -L-吡喃鼠李糖(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-吡喃葡萄糖-(1 $\rightarrow$ 3)]- β -L-吡喃阿拉伯糖-仙客来亭 A。X 射线衍射技术中的纤维衍射是测定多糖的三维结构较好的方法^[14],它已成功地用于蛋白质和核酸的三维结构测定。CD 也可用于糖的构象分析,张丽萍等^[15]应用 CD 谱测定了金顶侧耳多糖在水溶液中的构象。原子力显微镜(AFM)是近年发展起来的研究生物高分子构象的有力工具,它首先把高分子溶液涂敷在云母片上,然后用连接特殊原子探针的电子显微镜直接观察生物高分子的形态和构象。利用此项技术已成功观察到线型刚性链的三螺旋 β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-菌核葡聚糖经 150℃ 高温处理后转变为弯曲构象、Gellan 胶在凝胶化过程中的构象变化和果胶的支化情况和侧链长度等。荧光探针法也可用于多糖结构的测定^[16]。多糖结构鉴定和分析,虽已取得了很大的进展,但仍然有诸多问题尚未解决,仍需科学工作者的继续努力。

1.3 多糖的化学修饰

多糖分子中含有一NH₂,一OH,可通过降解、羧甲基化、硫酸酯化、乙酰化、烷基化、磷酸酯化、二乙基氨基乙基化、碘化、氨化等引入活性官能团。多糖中的官能团对其生物活性有极大的影响,在多糖分子上引入某些基团,一方面可能增强其原有的生物活性;另一方面还有可能赋予其某些新的生物活性,因此多糖的化学修饰已成为多糖研究的热点之一。

大多数通过硫酸酯化的多糖具有明显的抗病毒作用、抗肿瘤和抗凝血等活性,如硫酸葡聚糖、硫酸戊聚糖、硫酸香菇多糖等^[17]。目前认为硫酸根对抗艾滋病病毒(HIV)是必须的,并且其抑制 HIV 病毒的作用同分子中硫酸根含量和位置有关。硫酸多糖能有效的抑制 HIV 的感染和复制,对其它囊膜病毒也有明显的抑制作用。硫酸多糖还能抑制 HIV 诱导的合胞体的形成^[18]。香菇多糖在浓度 500 μ g/mL 时对 HIV 无抑制作用,但硫酸酯化的香菇多糖 10 μ g/mL 时就能强烈抑制 HIV 抗原的合成。卡拉胶对 HIV 等病毒有显著的抑制作用,脱去硫酸根后活性消失。卡拉胶中硫酸根的数目和位置对其抗病毒、抗凝血活性有着显著的影响,如 λ -卡拉胶中 α -D-半乳糖 2、6 位的两个硫酸根在其抗凝血活性中起决定作用^[19]。王兆梅等^[20]研究了硫酸酯基的位置与纤维素硫酸酯抗凝血活性的关系,发现 C₆、C₂ 位的纤维素硫酸酯延长凝血酶时间和抑制凝血因子 IIa 的活性突出,C₂ 纤维素硫酸酯具有较强延长部分凝血活酶时间和抑制凝血因子 Xa 的活性,而 C₆ 的抗凝血效果和对凝血因子的抑制作用均不如前两者。

壳聚糖烷基化改性,可赋予壳聚糖多种新的功能。将甲壳素在冷冻下用十二烷基硫酸钠(SDS)碱化后,悬浮于异丙醇中,室温下与氯乙酸反应可得到羧甲基壳聚糖(CM-chitosan)。在医药方面,CM-chitin 能够有效地诱导细胞毒性巨嗜细胞^[21];N-CM-chitosan 能够抑制口腔细菌^[22];O-N-CM-chitosan 与双醛试剂交联形成凝胶,可作创可贴,止血剂^[23];羧甲基甲壳素与一个三肽(精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸)的缩合物能够抑制癌细胞的转移;羧甲基壳聚糖能抗心率失常^[24],壳聚糖磷酸甘油酯可促进伤口感染愈合^[25]。

壳聚糖分子中 C₂ 位上的一NH₂,C₃、C₆ 位上的一OH,都易被氧化剂氧化。周永国等^[26,27]利用二氧化氮均相氧化壳聚糖,制备了两性高分子 6-羧基壳聚糖,其血液相容性远远高于壳聚糖。

地衣类多糖石介素是 β -(1 $\rightarrow$ 6)-葡萄糖,因部分乙酰化而具有水溶性,表现出抗肿瘤活性,当脱乙酰化或全乙酰化后其水溶性降低,就失去了抑瘤活性。茯苓多糖无抗肿瘤作用,但将其进行 Smith 裂解除去 β -(1 $\rightarrow$ 6)分支结构后,将获得具有抗肿瘤活性的新茯苓多糖。

1.4 多糖的活性及在医药领域中的应用

随着对多糖研究的深入,已发现越来越多的多糖在抗癌、提高免疫、抗病毒、抗炎、降血糖、降血脂、抗氧化作用、抗衰老、抗凝血、抗血栓等方面呈现出较强的活性。

1.4.1 抗肿瘤多糖 大多数的抗癌药物在杀死癌细胞的同时也损伤正常细胞,对患者免疫系统造成损害,临床上表现出很多副作用。多糖作为抗肿瘤药物的最大优点是毒副作用小,与化疗药物有协同效应,并能抵抗化疗药物对骨髓的抑制等毒副作用。多糖的抗肿瘤作用主要是通过两种途径实现的,一是具有细胞毒性的多糖直接杀死了肿瘤细胞,这类多糖有牛膝多糖、刺五加多糖、灰树花多糖等;二是作为生物免疫反应调节剂通过增强机体的免疫功能而间接抑制或杀死肿瘤细胞,如促进杀伤细胞(LAK)活性、诱

导巨噬细胞产生肿瘤坏死因子。具有抗肿瘤活性的多糖大多是通过后一途径起作用的,也就是常说的宿主介导抗肿瘤活性^[28]。如灵芝多糖具有一定的抑制肿瘤细胞增殖的活性,且对人鼻咽癌细胞(KB)、人黑色素细胞(B16)的抑制呈剂量依赖性,对人宫颈癌细胞(Hela)、人红白血病细胞(K562)无直接抑制作用^[29]。Wei^[30]报道,灵芝多糖对小鼠正常组织SOD的活力有促进作用,而对肿瘤细胞中SOD的活力产生抑制,促进肿瘤细胞的脂质过氧化,加速肿瘤细胞的死亡,而对正常组织起到保护作用。赵国华等^[31]报道,山药多糖150mg/kg对Lewis肺癌与B16黑色素瘤有最佳的抑制作用。此外,已发现螺旋藻多糖、银杏叶多糖、云芝多糖、枸杞多糖、猪苓多糖等均具有抗肿瘤活性。随着多糖研究技术的深入,筛选出高效低毒、对实体瘤有直接杀伤作用的抗肿瘤多糖药物是研究的目标。

多糖的构效关系是药物研究者最感兴趣的课题。Kulicake等^[32]认为,包含单螺旋结构的(1→3)-β-D-葡聚糖具有生物活性;而(1→3)-α-D-葡聚糖具有带状的单链构象,沿着纤维轴伸展而不呈螺旋状,不具有抗肿瘤活性。Matsuoka^[33]报道经X射线分析得知香菇多糖具有β-三股绳状螺旋型立体结构,对胃癌、直肠癌等有抑制作用,与白细胞介素2(L-2)联合可抗3-甲基胆蒽诱发的纤维肉瘤的转移;如果加入尿素、二甲亚砜使分子的立体构型发生改变,则活性消失^[34];但如果向水不溶性的裂褶多糖中添加尿素或氢氧化钠,则可诱导其产生规则的空间构象,从而表现出抗肿瘤活性^[35]。

不同多糖的抑瘤活性与其相对分子质量也有一定的关系,有一最佳的相对分子质量范围。Galarzans^[36]从细菌中分离出的果聚多糖Levans,相对分子质量达到 2.1×10^5 时抑制肿瘤生长的活性最强;相对分子质量为9000左右的右旋糖酐具有一定的活性,其活性大小随着大于或小于此相对分子质量而迅速降低。

1.4.2 抗病毒多糖 研究表明,许多不同来源的多糖具有抗病毒的功能。Witvrouw等^[37]从红藻中分离的硫酸半乳聚糖能在体外抑制HIV-1和HIV-2引起细胞病变,同时也抑制合胞体的形成,另外还可抑制其它病毒如疱疹病毒、砂粒病毒、弹状病毒、粘病毒等。李丹等^[38]报道,香菇多糖能促进感染HIV的人外周血单个核细胞(PBMC)分泌白介素(IL-2、IL-12)、干扰素(IFN-γ),抑制IL-4、IL-10、TNF-α的分泌,感染HIV组表现更为明显,并且表现出浓度依赖关系,表明香菇多糖促进感染/未感染HIV的PBMC分泌I类细胞因子,抑制分泌II类细胞因子。章红梅^[39]报道,黄精多糖具有明显的抗单纯疱疹病毒的作用。目前,抗病毒黄精多糖滴眼液及抗病毒黄精多糖乳膏等已开始进行临床试验。刘石生等^[40]研究表明紫球藻胞外多糖具有良好的抗病毒活性,而对细胞的毒性极低。另外,甘草多糖、板兰根多糖、硫酸葡聚糖、硫酸戊聚糖、卡拉胶等都具有抗病毒的作用。值得注意的是在多糖分子上引入硫酸基团可明显提高多糖的抗病毒活性。硫酸多糖类能通过静电作用抑制病毒体与细胞接触以及病毒表面位点(蛋白质结构)与宿主细胞膜上相应受体结合,从而达到抗病毒的作用。陈春英等^[41]从箬叶中分离得到2种箬叶多糖,并对其进行了硫酸酯化,发现硫酸酯化箬叶多糖比箬叶多糖具有更高的抑制HIV引起的细胞病变作用。牛膝多糖有免疫增强作用而无抗病毒作用,但在牛膝多糖中引入部分硫酸基团后就具有较强的抗乙肝病毒HBs和HbeAg的活性^[42]。多糖组份抑制HIV的作用随分子中硫酸根含量增多而加强,在平均每单位糖残基含1.5~2.0个硫酸根为最佳范围^[43],超过这一范围会产生抗凝血等不良反应。

1.4.3 提高免疫活性多糖 多糖对机体的免疫调节作用可以通过激活巨噬细胞、激活网状内皮系统、激活补体、促进干扰素生成、诱生肿瘤坏死因子等方式得以实现^[44~46]。Nose等^[46]利用无菌培养获得的甘草根作为原材料,发现甘草多糖可以诱导小鼠腹腔巨噬细胞产生一氧化氮,避免了脂多糖的干扰,从而发挥免疫调节作用。银耳多糖、黄芪多糖、灵芝多糖等有激活巨噬细胞作用,从而达到抵抗各种感染和抗肿瘤作用。Ismael等^[47]从真菌细胞壁中发现的一种壳聚糖能以剂量、时间依赖方式通过增强花生四烯的活动激活巨噬细胞。陈伟等^[48]研究表明库拉索芦荟多糖对小鼠腹腔巨噬细胞具有激活作用。Schepetkin等^[49]从落矶山原柏中提取的多糖能激活巨噬细胞,促进被感染的细胞分泌IL-1、IL-6、TNF-α、IL-12,抑制IL-10的分泌。厚壳贻贝多糖能从细胞免疫功能、体液免疫功能、单核-巨噬细胞功能及自然杀伤(NK)细胞活性方面促进正常小鼠的免疫活性作用,并具有明显的抗肿瘤作用。

生物体中的网状内皮系统具有吞噬、排除老化细胞和异物及病原体的作用。目前报道的具有激活网状内皮系统的多糖有防风多糖、桂皮多糖、刺五加多糖等。根据对它们进行结构分析,一般认为1,3位

结合的阿拉伯吡喃糖、 α -1,4 结合的聚半乳糖醛酸、 α -阿拉伯-3,6-半乳糖、鼠李半乳糖结构可能为活性的结构基础。

某些多糖通过激活补体系统来发挥免疫促进作用。裂褶多糖、茯苓多糖等通过替代途径激活补体；而柴胡多糖、人参多糖等则通过经典通路激活补体；香菇多糖能通过替代和经典两途径激活补体。

多糖的相对分子质量大小也影响其免疫活性，古尼虫草多糖解聚后能明显提高免疫活性。

1.4.4 抗凝血多糖 多糖抗凝血作用的机制可能为：(1)同抗凝血酶结合，诱导其改变构型，从而将其激活；(2)对一种血清蛋白酶抑制因子(肝素辅因子 II)的激活^[50]。朱焱等^[51]制备了魔芋葡甘聚糖硫酸酯，当其浓度为 $70\mu\text{g/mL}$ 时，其凝血酶时间 APTT 值可达 337s，在浓度为 $50\mu\text{g/mL}$ 时，其凝血酶时间 TT 值可达 45s，具有显著的抗凝血活性。金伟等^[52]从虻虫体内分离得到具有抗凝血活性的粘多糖，分子量 15000 左右。该多糖能显著延长凝血时间，并能够降低内、外源凝血系统因子的活性，增加纤溶系统活力，显著的抑制血小板聚集，进而防止血栓的形成和发展。从银耳中分离得到一种具有抗凝血活性的多糖在体内、外应用均有明显的抗凝血作用，它对凝血酶原时间无影响，但可明显延长部分凝血活酶时间，表明其可能是通过影响内源性凝血系统而发挥抗凝血作用的。灵芝多糖能降低纤维蛋白原含量，减弱部分凝血活酶的活性使其影响内源性凝血途径，并能抗血栓和抗凝血。从海带中提取的褐藻多糖硫酸酯对内源性和外源性凝血途径均有较强的抑制作用，并且能够增强纤溶系统的活性，推测其作用靶点可能类似于肝素，即抑制凝血酶原的激活。杨越冬等^[53]选择性氧化壳聚糖 6 位羟基成羧基制得 6-羧基壳聚糖，其抗凝血活性明显高于壳聚糖。Itton 等^[54]发现从海带等褐藻中分离提取的多糖经化学修饰而成的多糖硫酸酯(PSS)，具有明显的抗凝血、降低血黏度、降低血脂、抑制红细胞和血小板聚集，以及改善微循环的作用。此外，甲壳类肝素化合物、紫菜多糖、枝管藻多糖、怀牛膝多糖、玉米芯多糖、猴头菇多糖、毛木耳多糖、麻黄果多糖，也都具有抗凝血活性，只是尚未弄清它们的作用机制。

1.4.5 降血糖多糖 研究发现多糖与细胞膜上的特定受体结合，通过第二信使 CAMP 将信息传至线粒体，提高糖代谢酶系的活性，加速糖的氧化分解。如金耳多糖能增加葡萄糖激酶、己糖激酶、6-磷酸葡萄糖脱氢酶的活性，同时降低葡萄糖 6-磷酸酶的活性，从而降低血糖的水平。有研究表明多糖能够促进胰岛分泌胰岛素，影响糖代谢酶的活性，促使外周组织对葡萄糖的利用，抑制糖异生^[55]。人参多糖能降低正常及实验性糖尿病小鼠高血糖，其降血糖作用呈明显的剂量效应关系。茶多糖降血糖的机制与其提高肝脏抗氧化能力、增强肝葡萄糖激酶活性有关。细茎石斛多糖能降低肾上腺素与四氧嘧啶引起的糖尿病小鼠高血糖，但对正常小鼠无明显影响。此外，据报道乌头多糖、薏苡仁多糖、苍术多糖、黄芪多糖、百合多糖、枸杞多糖、虫草多糖等均具有比较强的降血糖活性。

2 天然活性多糖研究发展趋势

随着糖生物学的兴起，人们逐渐认识到多糖具有丰富的生物活性且毒副作用较小，目前已成为研究的热点之一，尤其在以下几方面尚待深入研究。

2.1 多糖的结构及构效关系研究

人类健康与医药工业的发展密切相关，世界各国在医药工业上均有巨额投资用以发展新药。在合成化合物中筛选药物命中率愈来愈低的今天，人们又回到从天然产物中寻找新药的研究道路。天然多糖的种类繁多、化学结构复杂，使其结构尤其是高级结构的研究难度较大，而这是研究多糖构效关系、以其为先导化合物开发新药不可逾越的步骤。目前多糖研究侧重于分离、纯化、化学组成及生物活性测定等方面，对多糖的结构特别是高级结构的研究、多糖构效关系的研究都未及深入，有很多问题有待阐明。

2.2 模拟生命过程和生命体系的合成

多糖及糖缀合物是生物体内的重要信息物质。寡糖的序列分析也仍比较复杂费时，而合成方法也不如核酸和蛋白质研究的深入。要深入研究多糖结构和功能的关系，必须首先在其分离、分析和合成方法上有所突破，进而进行全合成和作为先导化合物的衍生物合成研究，这是一块有待开垦的处女地。

2.3 制备活性更强的天然多糖的衍生物

自然界中存在许多具有各种生物活性的多糖，但并不是所有的多糖都具有活性，多糖的活性直接或

间接地受到其结构的制约。有的多糖由于结构或理化性质等障碍而不利于其生物学活性的发挥;有的多糖尽管药效良好,但同时也会产生一些不良反应,甚至毒副作用;还有的从天然生物体内分离的多糖活性较弱。通过一定的方法对多糖进行适当的结构修饰,可以提高或赋予其新的生物活性,或消除其某些毒副作用,以获取高活性多糖衍生物。

总之,应利用现代科学技术手段和多学科交叉的方法,深入研究多糖的结构、构型、及其与多糖活性之间的关系,从分子水平深化药理研究,为进一步明确多糖的构效关系,进而筛选“活性结构”多糖或对多糖进行化学改性,从而开发出活性更高、毒副作用更小的新药提供理论基础。

参考文献:

- [1] 涂国去,卜宗式,杜丽光. 中国食用菌,1998,17(1):36.
- [2] 董彩霞,黄建华,祝永,等. 光谱实验室,2005,25(5):947.
- [3] 刘羿君,蒋英,封云芳,等. 功能高分子学报,2004,17(4):671.
- [4] 高小荣,刘培勋. 天津药学,2003,15(6):67.
- [5] 王莹,于广利,赵霞,等. 高等学校化学学报,2005,26(1):179.
- [6] 林雨露,张俐娜,金勇,等. 高分子学报,2003,(1):97.
- [7] Shen X, Perreaul T. J Mass Spectrom, 1999,34:502.
- [8] 郝春燕,马秀丽,刘志强,等. 高等学校化学学报,1998,19(7):1090.
- [9] 司瑞远,钟大放. 药学报,2002,37(6):485.
- [10] Weitzhandler M, Kadlecck D, A vdalovic N, et al. J Biol Chem, 1993,268(7): 5121.
- [11] Vinogradov E, Wasser S P. Carbohydr Res,2005,340(18):2821.
- [12] Jun T, Shigeyoshi K, Hiroshi S. Carbohydr Res, 2001, 335(2):133.
- [13] 缪振春,冯锐,周永新,等. 有机化学,2000,20(3):361.
- [14] 王顺春,方积年. 天然产物研究与开发,2000,12(2):75.
- [15] 张丽萍,张翼伸. 生物化学杂志,1994,10(5):633.
- [16] 强俊超,王明珍,房喻,等. 化学学报,2000,58(6):627.
- [17] 王长云,管华诗. 生物工程进展,2000,20(1):17.
- [18] 周靓,蒙文艺. 应用与环境生物学报,1997,3(1):82.
- [19] Carlucci M, Pujol C, Cancia M, et al. Int J Biol Macromol,1997,20(4):97.
- [20] 王兆梅,李琳,陈玲,等. 化工学报,2005,56(9):1738.
- [21] Pabaas S,Urakt Y. Chitin. New York,1989,703.
- [22] Muzzarelli R A A. Carbohydr Polym,1988,(8):1.
- [23] Carolan C A,Blair H S,Allen S J,et al. Chem Eng Res Des,1991,69(3):195.
- [24] 张沈丽,王丽娟,肖庆恒,等. 中国海洋药物,2000,(1):11.
- [25] Hoemann C D, Hurtig M, Rossomacha E, et al. J Bone Joint Surg Am. 2005,87(12):2671.
- [26] Zhou Y G,Yang Y D,Wang D J,et al. Chem Lett,2003,32(8):682.
- [27] Zhou Y G,Yang Y D,Chuo H M,et al. J Appl Polym Sci,2004,94(3):1126.
- [28] Heijden R. Carbohydr Eur, 1998,23:48.
- [29] 黄纯,高向东,庞秀炳,等. 中国生化药物杂志,2005,26(4):221.
- [30] Wei W S,Tan J Q,Guo F,et al. Acta Pharm Sin, 1996,17(2):174.
- [31] 赵国华. 药学报,2003,(381):37.
- [32] Kulicake W M. Carbohydr Res, 1997,297:135.
- [33] Matsuoka H. Anticancer Res, 1997,17(4A): 2751.
- [34] Zhang P, Zhang L, Cheng S. Carbohydr Res, 2000,327(2):431.
- [35] Young S H, Jacobs R R. Carbohydr Res, 1998, 310(1):91.
- [36] Galanzans G M T, Lima R C, Franca F P, et al. Int J Biol Macromol, 2000, 27(1):245.
- [37] Witvrouw M. Antiviral Chem Chemother,1994,5(5):297.
- [38] 李丹. 中国免疫学杂志,2004,20(4):253.
- [39] 章红梅. 应用与环境生物学报,2003,9(1):100.
- [40] 刘石生,魏东,朱桂芳,等. 华南理工大学学报(自然科学版),2005,33(2):82.
- [41] Chen C Y, Huang X H, Zhou J Y, et al. Acta Pharm Sin, 1998, 33(4):264.

- [42] 田庚元, 李寿桐, 宋麦力, 等. 药学报, 1995, 30(2):107.
- [43] Yoshida O, Nakashima H, Yoshida T, et al. Biochem Pharm, 1998, 37(7):2887.
- [44] Shimizu N, Tomoda M, Kanari M, et al. Chen Pharm Bull, 1992, 39(11):2969.
- [45] Yamaoka Y, Kawakita T, Kaneko M, et al. Biol Pharm Bull, 1995, 18(6):846.
- [46] Nose M, Terawaki K, Oguri K, et al. Biol Pharm Bull, 1998, 21(10):1110.
- [47] Ismael D, Balsindeb J, Beltramo D, et al. Ferbs Lett, 2000, 466(2-3):292.
- [48] 陈伟, 林新华, 陈俊, 等. 中国药学杂志, 2005, 40(1):35.
- [49] Schepetkin I A, Faulkner C L, Nelson-Overton L K, et al. Int Immunopharmacol, 2005, 5(13-14):1783.
- [50] Mulloy B. J Biotech, 2000, 77:123.
- [51] 朱焱, 谭占鳌, 史亚君. 武汉理工大学学报(信息与管理工程版), 2005, 27(1):150.
- [52] 金伟, 王亚威. 中医药信息, 2000, 3:64.
- [53] Yang Y D, Yu J G, Zhou Y G, et al. Chin Chem Lett, 2005, 16(7):991.
- [54] Iton H, Noda H. Anticancer Res, 1993, 13:2045.
- [55] Hikno H, Ishiyama M, Suzuki Y, et al. Planta Medica, 1989, 55(2):423.

Research Progress of Natural Active Polysaccharides for Application in the Biomedical Field

ZHOU Yong-guo¹, YANG Yue-dong^{1*}, WANG Shu-yuan¹, WANG Ying²
(¹ Department of Chemistry, Hebei Normal University of Science & Technology, Changli 066600, China;
² Hebei Building Material Professional College, Qinhuangdao 066004, China)

Abstract: The separation, purification, structural characterization, chemical modification and applications of active natural polysaccharides in biomedical field were summarized in this article. The general view of the trends of natural active polysaccharides research was given, too.

Key words: Polysaccharides; Active; Biomedical field