

壳聚糖抗肿瘤作用的研究进展

曹俊, 周南进

(江西省医学科学研究所, 江西 南昌 330006)

摘要: 壳聚糖及其衍生物具有抗肿瘤的作用, 其抗肿瘤机制既可直接作用于肿瘤细胞, 干扰细胞代谢, 抑制细胞生长, 诱导细胞凋亡, 又可通过增强机体免疫功能, 发挥抗肿瘤作用。此文对壳聚糖及其衍生物的抗肿瘤作用进行了综述。

关键词: 壳聚糖; 抗肿瘤

中图分类号: R969 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-1678(2005)02-0126-02

Progress in antitumor studies of chitosan

CAO Jun, ZHOU Nanjin

(The Medical Institute of Jiangxi, Nanchang 330006, China)

壳聚糖化学名称为聚合-(1,4)-N-乙酰-D-葡萄糖胺, 进一步解聚可生成水溶性壳聚糖和低分子壳寡糖。壳聚糖性质不活泼, 不与体液和体内组织产生免疫反应, 可被溶菌酶降解为对人体无毒的氨基葡萄糖。壳聚糖无毒性, 不溶血, 无刺激性, 无热原性, 无致突变性, 具有很好的生物相容性和生物可降解性。近年研究表明壳聚糖及其衍生物有抗肿瘤和增强机体免疫功能作用, 本文就其抗肿瘤作用和其可能机制作一综述。

1 壳聚糖的抗肿瘤作用

近年来国内外学者对壳聚糖抗肿瘤作用进行了较多的研究。Maeda等^[1]报道低分子壳聚糖和壳寡糖可抑制荷S₁₈₀细胞小鼠的肿瘤生长; Torzsas等^[2]研究发现含壳聚糖饮食可显著降低偶氮甲烷类化合物(AOM)诱导的结肠癌前病变(异常隐窝灶)的形成; Dashwood^[3]报道叶绿酸-壳聚糖可抑制杂环胺诱导转基因和基因突变动物的致癌和致突变作用; Anzai等^[4]发现叶绿酸-壳聚糖复合物可抑制甲氨基邻苯二氮唑诱导的突变, 可作为芳香类致癌物引起的基因毒性的化学预防剂; Pae等^[5]发现水溶性低聚壳聚糖对急性粒细胞白血病细胞HL-60有剂量依赖性的生长抑制作用, 并促进细胞分化, 并且壳聚糖与维甲酸联合应用具有协同作用; 杜显光等^[6]发现壳寡糖在体外可抑制肝癌、宫颈癌、白血病和S₁₈₀腹水癌等多种癌细胞的生长, 并抑肿瘤细胞的DNA合成, 在体内壳寡糖可抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长, 并延长其生存期; 何学斌等^[7]以200 mg/(kg·d)水溶性壳聚糖灌胃可显

著抑制荷S₁₈₀和艾氏腹水癌小鼠肿瘤的生长; 刘莹等^[8]研究表明壳寡糖在体外可抑制人结肠癌Lovo细胞的生长; 还有研究发现壳聚糖在体外对宫颈癌Hela细胞具有生长抑制和杀伤作用, 而对正常二倍体人胚肺细胞无此作用^[9]。以上研究表明壳聚糖及其衍生物在体内外均有抗肿瘤作用, 可用于恶性肿瘤的治疗。

2 壳聚糖的抗肿瘤机制

2.1 壳聚糖直接作用于肿瘤细胞

有研究表明壳聚糖及其降解产物可削弱艾氏腹水瘤(EAT)细胞糖酵解作用、抑制糖的摄取和降低ATP水平, 从而抑制EAT细胞的生长, 而壳聚糖对正常肝细胞及肌肉细胞则无此作用。肿瘤细胞表面比正常细胞表面具有更多的负电荷, 而壳聚糖带阳离子电荷, 从而抑制肿瘤的生长和转移。Sirica报道壳聚糖对L1210白血病细胞有选择性聚集作用, 而对正常细胞则无此作用。刘莹等^[8]用壳寡糖处理人结肠癌Lovo细胞, 可使细胞核碎裂、固缩、染色质边集, 提示壳寡糖对肿瘤细胞有直接的抑制作用。

2.2 壳聚糖诱导细胞凋亡的作用

近年来, 研究发现细胞凋亡的异常在恶性肿瘤的发生发展中起重要作用, 许多抗肿瘤药物都是通过诱导细胞凋亡而发挥其作用。新近研究表明壳聚糖也具有诱导细胞凋亡的作用。Hasegawa等^[10]研究发现壳聚糖可诱导膀胱癌细胞凋亡, 从而抑制其增殖。Pae等^[11]的研究也提示壳聚糖在抑制HL-60细胞生长的同时, 诱导细胞的调亡, 并伴随细胞周期变化, G₀/G₁细胞比值明显上升。因此, 诱导肿瘤细胞调亡可能是壳聚糖抑制肿瘤细胞生长的重要机制。肿瘤细胞的调亡受许多因素的影响, 其中癌基因、抑癌基因、细胞因子在其中起着重要作用。国内王大新等^[12]的研究发现壳聚糖可抑制平滑肌细胞C-myc的表达, C-myc是一原癌基因, 有抑制细胞调亡作用。国外学者的研究还发现: 壳聚糖可诱导多

收稿日期: 2004-04-26; 修回日期: 2004-08-16

基金项目: 江西省自然科学基金(No. 2004003)和江西省教育厅资助项目(No. 200408)

作者简介: 曹俊(1973-), 男, 江西湖口人, 硕士, 主要从事生物化学及分子生物学研究。

种细胞因子的表达,如干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL)-1、IL-2、IL-10等^[13,14],这些细胞因子均与细胞凋亡有密切关系。因此,壳聚糖可能是通过影响癌基因、抑癌基因、细胞因子等的表达来诱导肿瘤细胞凋亡。Caspase-3是新近发现的细胞凋亡的重要调控因子,现已普遍认为:Caspase级联式激活是凋亡发生的核心机制,Caspase-3被证实是处于该级联反应下游,是细胞凋亡中的关键蛋白酶,它的激活可诱导细胞的凋亡^[15]。日本学者的研究发现壳聚糖可通过活化Caspase-3来诱导肿瘤细胞的凋亡^[10]。但是,壳聚糖诱导肿瘤细胞凋亡的机制及其调控途径目前尚不清楚,有关这方面的研究国内外少有报道。

2.3 调节和增强机体免疫功能

壳聚糖能激活巨噬细胞、淋巴细胞、NK细胞、补体系统并诱导许多细胞因子产生,这在其抗肿瘤中起重要作用。壳聚糖能使机体微环境保持弱碱性,以利于活化免疫细胞,增强机体抗癌效应,此外壳聚糖含有N-乙酰-D-糖胺(GlcNAc)或D-糖胺(GlcN)基团,一些免疫细胞表面含有GlcNAc或GlcN残基受体,当这些受体与壳聚糖结合后活化免疫细胞,如与巨噬细胞表面受体结合后,激活巨噬细胞释放IL-1引起T细胞表面IL-2受体表达,加速T细胞成熟释放IL-2,IL-2与受体结合后,进一步加速T细胞分化成为细胞毒性T细胞,产生抗肿瘤作用^[16,17]。Lee等^[18]研究发现壳聚糖可上调猪脾细胞IL-2和IFN- γ mRNA的表达。Yu等^[19]研究也证实壳聚糖通过NF- κ B促进NO和TNF- α 产生。Maeda等^[1]研究表明壳聚糖和壳寡糖在抑制荷瘤小鼠肿瘤生长的同时,可激活肠上皮淋巴细胞和脾脏的自然杀伤细胞,并且可加强肠上皮淋巴细胞和脾淋巴细胞对S₁₈₀的细胞毒作用,认为它们抑制肿瘤主要是增强机体免疫功能而起作用。应自忠等^[20]和刘艳如等^[21]研究发现壳聚糖在抑制荷瘤小鼠肿瘤生长的同时,能明显提高正常小鼠巨噬细胞的吞噬功能和红细胞免疫黏附肿瘤细胞能力。王芳宇等^[22]研究发现水溶性壳聚糖有显著地促进荷瘤小鼠NO、TNF、INF- γ 的生成,提高NK细胞活性,从而发挥抗肿瘤作用。

此外,壳聚糖能抑制血管内皮细胞生成,减少肿瘤组织血管生成,限制肿瘤生长,还可封闭血管内皮细胞黏附分子的黏附,从而限制肿瘤的生长与转移。

综上所述,壳聚糖的抗肿瘤机制,既可直接作用于肿瘤细胞干扰细胞代谢,抑制细胞生长,诱导细胞凋亡;还可通过增强机体免疫功能,发挥抗肿瘤作用。

参考文献:

- Maeda Y, Kimura Y. Antitumor effects of various low-molecular-weight chitosans are due to increased natural killer activity of intestinal intraepithelial lymphocytes in sarcoma 180-bearing mice [J]. *J Nutr*, 2004, 134(4): 945-950.
- Torzsas TL, Kendall CW, Sugano M, et al. The influence of high and low molecular weight chitosan on colonic cell proliferation and aberrant crypt foci development in CF1 mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 1996, 34(1): 73-77.
- Dashwood RH. Use of transgenic and mutant animal models in the study of heterocyclic amine-induced mutagenesis and carcinogenesis [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2003, 36(1): 35-42.
- Anzai N, Taniyama T, Nakandakari N, et al. Inhibition of DNA adduct formation and mutagenic action of 3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b] indole by chlorophyllin-chitosan in rpsL transgenic mice [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92(8): 848-853.
- Pae HO, Seo WG, Kim NY, et al. Induction of granulocytic differentiation in acute promyelocytic leukemia cells (HL-60) by water-soluble chitosan oligomer [J]. *Leuk Res*, 2001, 25(4): 339-346.
- 杜昱光,白雪芳,金宗濂,等.壳寡糖抑制肿瘤作用的研究[J]. *中国海洋药物*, 2002, 21(2): 18-21.
- 何学斌,薛存宽,沈凯,等.喇咕来源水溶性壳聚糖抗肿瘤作用及其免疫调节活性研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2003, 24(5): 236-238.
- 刘莹,柳红.壳寡糖对人结肠癌LoVo细胞株生长的影响[J]. *徐州医学院学报*, 2002, 22(2): 148-151.
- 沈江波,林建立,张世馥.壳聚糖对子宫颈癌HeLa细胞生长作用的研究[J]. *解剖学报*, 1997, 28(4): 421-423.
- Hasegawa M, Yagi K, Iwakawa S, et al. Chitosan induces apoptosis via caspase-3 activation in bladder tumor cells [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92(4): 459-466.
- Pae HO, Seo WG, Kim NY, et al. Induction of granulocytic differentiation in acute promyelocytic leukemia cells (HL-60) by water-soluble chitosan oligomer [J]. *Leuk Res*, 2001, 25(4): 339-346.
- 王大新,吴宗贵,周斌,等.壳多糖抑制兔主动脉平滑肌细胞增殖机制的探讨[J]. *第二军医大学学报*, 2001, 22(2): 159-160.
- Jeong HJ, Koo HN, Oh EY, et al. Nitric oxide production by high molecular weight water-soluble chitosan via nuclear factor-kappa B activation [J]. *Int J Immunopharmacol*, 2000, 22(11): 923-933.
- Mori T, Irie Y, Nishimura SI, et al. Endothelial cell responses to chitin and its derivatives [J]. *J Biomed Mater Res*, 1998, 43(4): 469-472.
- Roy S, Bayly CI, Gareau Y, et al. Maintenance of caspase-3 proenzyme dormancy by an intrinsic "safety catch" regulatory tripeptide [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(11): 6132-6137.
- 竺国芳,赵鲁杭.几丁寡糖和壳寡糖的研究进展[J]. *中国海洋药物*, 2000, 19(1): 43-46.
- Seo WG, Pae HO, Kim NY, et al. Synergistic cooperation between water-soluble chitosan oligomers and interferon-gamma for induction of nitric oxide synthesis and tumoricidal activity in murine peritoneal macrophages [J]. *Cancer Letter*, 2000, 159(2): 189-195.
- Lee DY, Choi IS, Han JH, et al. Chitosan and D-glucosamine induce expression of Th1 cytokine genes in porcine spleen cells [J]. *J Vet Med Sci*, 2002, 64(7): 645-648.
- Yu Z, Zhao L, Ke H. Potential role of nuclear factor-kappa B in the induction of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha by oligochitosan in macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(2): 193-200.
- 应自忠,张慧,韩志红.壳聚糖对荷瘤小鼠红细胞免疫功能的影响[J]. *中国公共卫生*, 2000, 16(9): 831-833.
- 刘艳如,余萍.水溶性壳聚糖对小鼠免疫功能与移植性肿瘤的影响[J]. *福建师范大学学报(自然科学版)*, 1999, 15(4): 66-70.
- 王芳宇,何淑雅,李邦良,等.水溶性壳聚糖抗肿瘤作用的实验研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2001, 22(1): 21-22.