

文章编号:1000-582X(2004)03-0104-04

多糖的免疫调节功能研究进展*

王阳,王伯初,周菁,彭亮

(重庆大学生物工程学院 教育部生物力学及组织工程重点实验室,重庆 400030)

摘要:多糖广泛存在于植物、动物和微生物细胞和细胞壁中,是构成生命的4大基本物质之一,同时也是一类具有免疫调节活性的生物大分子物质,它对机体的特异性和非特异性免疫功能具有增强作用,其作用机制是通过刺激单核-巨噬细胞系统的吞噬功能、促进淋巴细胞增殖和转化、促进抗体生成、诱导细胞因子的分泌、激活补体系统等途径实现对机体免疫系统功能的调节。多糖的生物学活性及其药理作用是国内外科研工作者的研究的重要课题之一。文中主要综述了国内外多糖的免疫调节药理作用及其机制的研究概况。

关键词:多糖;免疫调节;作用机制

中图分类号:R967

文献标识码:A

多糖的药用研究始于1943年,60多年来,人们从动物、植物、微生物中提取分离了大量多糖和多糖类物质用作治疗或辅助治疗药物。作为生命活动中起核心作用的基本物质,多糖具有能控制细胞分裂和分化,调节细胞的生长与衰老等复杂的功能;同时,作为一种免疫调节剂,多糖能起到刺激机体的各种免疫活性细胞的成熟、分化和繁殖,增加巨噬细胞非特异性细胞毒,诱导白细胞介素-1、白细胞介素-2、肿瘤坏死因子、干扰素等细胞因子的产生和细胞因子受体的表达,促进抗体形成,活化补体系统的经典途径及变更途径等作用^[1-2]。而且多糖是通过宿主中介起作用,所以多糖药物没有细胞毒性,不影响正常细胞。目前,多糖药物的研究集中在它们的结构和免疫调节活性的关系、分子水平的作用机制和如何通过化学修饰增强其生物活性上^[3]。为此,笔者主要综述了国内外的多糖免疫药理研究进展和多糖的免疫调节作用机制。

1 多糖对巨噬细胞功能的影响

在机体的免疫系统中,巨噬细胞(M ϕ)由于其活跃的生物功能,尤其是在免疫应答和机体防御机制中的重要作用,而一直受到重视。M ϕ 能表达数十种受体,产生数十种酶,并能分泌近百种生物活性产物,是体内功能最为活跃的细胞之一。M ϕ 具有吞噬功

能,能主动吞噬和清除颗粒性外来抗原或直接杀伤病原微生物;还能通过其产生的肿瘤坏死因子(TNF- α)及NO等分子杀伤靶细胞,同时产生多种生物活性物质发挥其免疫调节作用;M ϕ 的抗原提呈作用也是M ϕ 作为一种免疫辅佐细胞的重要功能之一^[4]。

张庆等^[5]研究了大枣中性多糖(JDP-N)对小鼠腹腔M ϕ 分泌TNF及其mRNA表达水平的影响。结果显示,JDP-N能诱导M ϕ 分泌TNF,达峰时间为6h,与脂多糖(LPS)相比,时效关系相仿;JDP-N能促进M ϕ TNF- α mRNA的表达,提示JDP-N诱导M ϕ 分泌TNF的机制之一是提高mRNA的表达水平。李明春等^[6]报道,灵芝多糖(GLB₇)能剂量依赖性地引起小鼠腹腔M ϕ 中cAMP浓度的升高,从而引起蛋白激酶A的活化,激活M ϕ 。这可能是其影响M ϕ 活性,增强免疫功能的机制之一。为了进一步探讨GLB₇的免疫增强作用机制尤其是对免疫细胞的信号转导过程的影响,李明春等^[8]采用竞争性蛋白结合分析法测定培养的小鼠腹腔M ϕ 中cGMP含量,研究了灵芝多糖GLB₇对M ϕ 内cGMP含量的影响。结果显示,GLB₇能剂量依赖性引起小鼠腹腔M ϕ 中cGMP浓度快速升高,10min达峰值,之后缓慢下降,至30min时基本恢复至原来水平。一般认为cGMP可通过激活cGPK、活化ADP-核糖环化酶等途径发挥其调控细胞功能的

* 收稿日期:2003-10-31

作者简介:王阳(1973-),男,重庆人,重庆大学硕士研究生,主要从事天然药物化学及药理学研究。

作用。因此认为 GLB₇ 对 M ϕ 内 cGMP 含量的影响可能是其增强 M ϕ 功能、发挥免疫调节作用的机制之一。H. P. Ramesh 等^[9]研究了胡芦巴半乳糖配甘露聚糖对大鼠腹腔 M ϕ 的吞噬活性及人淋巴细胞 HB4C5 增殖和免疫球蛋白 M 分泌的活化作用。多糖碱提取部分 B 在 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下对大鼠腹腔 M ϕ 表现出 40% 的活化作用。对于 HB4C5 淋巴细胞, 碱提取的多糖 B 能提高其活化百分率, 对免疫球蛋白 M 分泌的影响在 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下表现为 24.0% 的抑制作用。有研究表明, 内毒素脂多糖和许多细胞因子如 IFN- γ 、IL-2、IL-4、GM-CSF 等物质均能活化 M ϕ , 并通过 L-Arg 途径产生 NO, 起到杀伤肿瘤和病原体的作用^[10]。这类因子影响 M ϕ iNOS 的基因表达或影响 iNOS 的活性。而细胞内 GSH 的氧化还原状态和浓度起到调节 M ϕ NO 合成和对抗 NO 介导的对宿主的细胞毒作用。实验结果显示, LTN 能增加小鼠腹腔 M ϕ iNOS 的活性, 并同时消耗细胞内的 GSH, 这可能是 LTN 的免疫调节作用机制之一。Smael D Biancoa 等^[11]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酸的活动激活 M ϕ 。

2 多糖对淋巴细胞功能的影响

淋巴细胞是构成免疫器官的基本单位, 在免疫应答过程中起核心作用。淋巴细胞分为 T、B、NK、K、LAK 细胞等, 其中, 接受抗原刺激后能发生特异性免疫应答的淋巴细胞称为抗原特异性淋巴细胞, 即 T 细胞和 B 细胞^[12]。T 细胞在机体的细胞免疫和体液免疫诱导中均有重要作用, 作为免疫效应细胞主要有两方面功能: 即作为 T_{DTH} 介导迟发型超敏反应和作为 T_C 细胞直接杀伤靶细胞。B 细胞通过其分泌的抗体行使其免疫功能, 另外, 活化 B 的细胞还具有加工和提呈抗原给 T 细胞的作用^[4]。NK 细胞即自然杀伤细胞, 它既不需经抗原刺激, 也不需要抗体参与, 即能杀伤某些靶细胞。同时 NK 细胞也是一类重要的免疫调节细胞, 它对 T 细胞、B 细胞、骨髓干细胞等均有调节作用并通过释放细胞因子对机体免疫功能进行调节。LAK 细胞称为细胞因子激活的杀伤细胞, 其最突出的特征是具有广谱的抗肿瘤作用^[12]。

齐春会等^[13]观察了枸杞多糖(LBP)体外对 LACA 小鼠脾细胞增殖反应和抗体形成细胞数目的影响, 发现 LBP 不仅明显增强 ConA 诱导的脾细胞增殖反应, 而且单独使用时对脾细胞有直接促增殖作用; 另外, 可以增加脾抗体形成细胞的数目, 增强脾细胞对抗原

SRBC 的抗体反应能力。淋巴细胞受抗原、有丝分裂原等刺激, 活化细胞膜表面的受体, 主要通过两条信息传导途径即 Ca²⁺ 和腺苷酸环化酶/cAMP 途径, 最终导致增殖、分化和功能改变^[14]。俞发等^[15]采用竞争性蛋白结合分析法研究了螺旋藻多糖(PSP)对小鼠脾细胞中第二信使 cAMP 浓度的影响。实验证明, PSP 可剂量依赖性引起小鼠脾细胞中 cAMP 浓度的升高, 这可能是 PSP 免疫调节作用的重要机制之一。曲显俊等^[16]以 MTT 法检测 PSP 对荷瘤小鼠淋巴细胞转化和对 NK 细胞活性的影响, 结果显示 PSP 具有提高淋巴细胞转化率和促进 NK 细胞杀伤靶细胞的作用, 对脾淋巴细胞 TNF- α 的诱生作用有较好的剂量-效应关系, 治疗后的荷瘤小鼠其脾淋巴细胞产生 IL-2 的功能增强。提示 PSP 可能主要通过作用于淋巴细胞和 NK 细胞来增强和恢复机体的免疫功能从而达到杀灭肿瘤细胞的目的。Jong-IL Park 等^[17]用热水和碱水从一种韩国药用植物黄柏的皮层中提取、分离纯化得到一种杂多糖。这种多糖由 8 种单糖组成, 主要有 D-N-乙酰氨基葡萄糖、D-半乳糖、D-甘露糖和 D-葡萄糖。在这些组分中, Fr. -2 以 2-10 mg 的剂量作用于 C57BL/6XC3H 小鼠的多克隆抗体组成细胞系统, 表现出有效的 B 淋巴细胞刺激活性。刘景田等^[18]将黄芪、灵芝、茯苓、当归、党参、天花粉等中药多糖分别作用于 30 例恶性肿瘤患者的淋巴细胞, 采用 10% CD₃₅ 单克隆抗体阻断试验, 比较阻断前后淋巴细胞与补体致敏酵母菌形成的花环率, 结果发现, 在 10% CD₃₅ 单克隆抗体阻断前, 淋巴细胞 CR 花环率有所升高(P<0.01); 在阻断后, 其花环率有所下降(P<0.01)。由此可见, 以上中药多糖对淋巴细胞膜相 CR 活性有增强作用, 其增强机制与淋巴细胞膜相 CD₃₅ 活性有关。

3 多糖对抗体生成的影响

B 细胞分泌的抗体可执行多种免疫功能。抗体与抗原特异结合, 可直接中和具有毒性的抗原分子; 抗体结合抗原后形成的复合物, 易被吞噬细胞吞噬清除; 抗体又可与抗原结合后, 再结合补体, 使补体活化, 杀伤病原体。

齐春会等^[19]以溶血空斑实验、[³H]-TdR 参入、酶联免疫吸附实验及酶联免疫斑点等方法研究了六味地黄多糖(CA4-3)的免疫药理学活性及其作用的靶细胞。结果发现, CA4-3 口服给药对环磷酰胺处理小鼠脾细胞抗体生成反应能力低下具有明显的改善作

用,体外应用可直接促进小鼠脾细胞增殖反应,升高脾细胞产生抗体 IgG 的水平,增加脾细胞产生抗体 IgG 的数目,对裸鼠脾细胞不仅可直接增强其增殖反应,而且对 B 细胞有丝分裂原 LPS 诱导的脾细胞增殖反应亦具有明显的协同促增殖作用。由此提示 CA4-3 具有促进 B 细胞分化进而增加抗体生成的作用。SB Han 等^[20]在细胞水平上研究了从 *Acanthopanax koreanum* (AK) 根中分离得到的多糖的免疫增强活性。AK 多糖直接增强 B 细胞增殖和抗体产生,但不影响 IL-2、干扰素- γ 、IL-4 的表达或体外 T 细胞增殖。研究结果还表明,AK 多糖直接激活 B 细胞,但不作用于 T 细胞。SB Han 等^[21]报道,从 *Platycodon grandiflorum* (PG) 根中分离的一种多糖能够显著地增加 IgM 的产生,促进 B 细胞增殖,刺激巨噬细胞内一氧化氮合酶 iNOS 的转录和产生。此外,PG 多糖对小鼠腹腔给药引起 B 细胞 IgM 抗体产生的增加(小鼠已被 T 细胞依赖的绵羊红细胞 SRBC 免疫)。然而,PG 多糖不影响 T 细胞的增殖、Th1 细胞的 IL-2 表达或 Th2 细胞的 IL-4 表达。研究结果还证明,PG 多糖是一种 B 细胞和 M ϕ 的特有的激活剂,但并不作用于 T 细胞,它们主要针对 M ϕ 和 T 细胞。

4 多糖对细胞因子分泌的影响

细胞因子是由活化的免疫细胞和某些基质细胞分泌的,介导和调节免疫、炎症反应的一类小分子糖蛋白,包括由淋巴细胞产生的淋巴因子和由单核-巨噬细胞产生的单核因子等^[4]。细胞因子具有多样性的生物学作用,包括促进靶细胞增殖、分化,增强对感染抵抗力,参与调节机体的免疫应答和炎症反应,影响其反应强度和反应的持续时间,影响细胞代谢等^[12]。

在抗肿瘤免疫反应中,IL-2 和 TNF- α 是两类重要的细胞因子。Lu Gan 等^[22]运用逆转录聚合酶链反应和生物学鉴定技术研究了枸杞糖蛋白复合物(LBP3p) 对人外周血液单核细胞 IL-2 和 TNF- α 表达的影响。LBP3p 能够剂量依赖性地提高 mRNA 和蛋白水平 IL-2 和 TNF- α 的表达。这一结果提示 LBP3p 在癌症治疗过程中能引起免疫反应,具有潜在的治疗效果。S Anastase-Ravion 等^[23]在研究半合成葡聚糖衍生物和褐海藻中存在的天然硫酸化多糖的免疫调节特性时发现,葡聚糖衍生物和褐海藻能影响 LPS 刺激人 M ϕ 后引起的致炎细胞因子释放。

5 其它影响

补体是由肝细胞、巨噬细胞、肠粘膜上皮细胞等多

种细胞产生的一组具有酶活性的蛋白质。补体系统是人和某些动物种属在长期的种系进化过程中获得的非特异性免疫因素之一,其生物学活性大多是由补体系统激活时产生的各种活性物质发挥的。

庄茂辛等^[24]报道,黄芪多糖能纠正眼镜蛇毒素所引起的豚鼠补体总量减少,但对正常豚鼠没有作用。友田正司^[25]研究发现,从大枣中得到的中性大枣阿聚糖和从车前子中得到的主粘质多糖 A 及从圆锥绣球花树皮中得到的粘质多糖均显示高的抗补体活性。

近年来研究显示,红细胞膜表面有Ⅲ型补体受体、淋巴细胞功能相关抗原-3、降解加速因子、超氧化物歧化酶等,参与了机体的多种免疫应答和免疫调节。刘景田等^[26]研究发现,云芝多糖通过恢复或增强红细胞 SOD 活力,促进超氧化物阴离子清除,防止脂质过氧化损伤,从而对红细胞和红细胞免疫功能起保护作用。

淋巴细胞在血液和淋巴组织之间的再循环为机体提供了能不断监视抗原入侵的免疫细胞,同时也有利于淋巴细胞与其它免疫细胞的相互作用,这对于免疫应答的诱导和调节非常重要^[27]。郝钰等^[28]为了探讨黄芪多糖影响淋巴细胞-内皮细胞粘附的分子机制,检测了在淋巴细胞与内皮细胞稳定粘附中起重要作用的粘附分子 ICAM-1 和 CD18 的表达。实验结果表明,IL-1、TNF、黄芪多糖均能使 HUVEC 表面 ICAM-1 表达增多,且黄芪多糖与 IL-1、TNF 具有协同作用,显示黄芪多糖诱导 HUVEC 表面 ICAM-1 增多可能是其增强淋巴细胞与 HUVEC 粘附的主要分子机制。

6 结 论

活性多糖对免疫系统有重要的调节作用,主要表现为免疫增强或免疫刺激。它不仅能激活 M ϕ 、T 细胞、B 细胞、NK 细胞、细胞毒细胞、LAK,还能促进 IL、TNF- α 、CSF、IFN 等细胞因子的生成,此外,多糖还能起到加强抗体生成、活化补体的作用^[29]。更多研究显示,多糖还能作用于细胞粘附分子、一氧化氮、前列腺素 E₂ 等,并且对中性粒细胞免疫功能、红细胞免疫功能、神经内分泌免疫调节网络也有一定程度的影响^[30]。探寻多糖类药物的免疫调节作用机制及其构效关系已成为国内外多糖类药物研究的主要目标,一方面它有利于进一步寻找活性更高,特别是对肿瘤、艾滋病等顽症更有效的多糖作为治疗或辅助治疗药物,另一方面,它还有利于针对性地对多糖及其衍生物进行结构改造如硫酸化、乙酰化等以提高多糖的活性。可以预见,多糖将成为一类

很有发展潜力的免疫调节药物。

参考文献:

- [1] 陈惠黎. 糖复合物的结构和功能 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1997.
- [2] 吴寿金, 赵泰, 秦永琪. 现代中草药成分化学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [3] OOI V, LIU F. Immunomodulation and anti - cancer activity of polysaccharide - protein complexes [J]. *Curr Med Chem*, 2000, 7(7): 715 - 729.
- [4] 陈慰峰. 医学免疫学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [5] 张庆, 雷林生, 杨淑琴, 等. 大枣中性多糖对小鼠腹腔巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子及其 mRNA 表达的影响 [J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(8): 592 - 594.
- [6] 李明春, 梁东升, 许自明, 等. 灵芝多糖对小鼠巨噬细胞 cAMP 含量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(1): 41 - 43.
- [8] 李明春, 雷林生, 梁东升, 等. 灵芝多糖对小鼠腹腔巨噬细胞 cGMP 含量的影响 [J]. 中国药房, 1999, 10(6): 254 - 255.
- [9] RAMESH H, YAMAKI K, TSUSHIDA T. Effect of fenugreek (*Trigonella foenum - graecum* L.) galactomannan fractions on phagocytosis in rat macrophages and on proliferation and IgM secretion in HB4C5 cells [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2002, 50(1): 79 - 83.
- [10] LI Y, ITO N, SUZUKI T et al. Dexamethasone inhibits nitric oxide - mediated cytotoxicity via effects on both macrophages and target cells [J]. *Immunopharmacology*, 1995, 30: 177 - 186.
- [11] ISMAEL D, BALSINDEB J, BELTRAMOA D, et al. Chitosan - induced phospholipase A2 activation and arachidonic acid mobilization in P388D1 macrophages [J]. *Ferbs Letters*, 2000, 466(2 - 3): 292 - 294.
- [12] 毕爱华. 医学免疫学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002.
- [13] 齐春会, 张永祥, 陈保文, 等. 枸杞多糖体外对正常及衰老小鼠免疫细胞功能的作用及作用机理的初步研究 [J]. 中国免疫学杂志, 1999, 15(9): 419 - 424.
- [14] 夏海滨. 淋巴细胞活化过程中信号转导的分子基础 [A]. 细胞和分子免疫学 [C]. 西安: 世界图书出版社, 1995: 287 - 298.
- [15] 俞发, 张斌, 叶正君, 等. 螺旋藻多糖对小鼠脾细胞中环腺苷酸浓度的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(8): 460 - 462.
- [16] 曲显俊, 崔淑香, 解砚英, 等. 螺旋藻多糖抗癌作用的实验研究 [J]. 中国海洋药物, 2000, 4: 10 - 14.
- [17] PARK J, SHIM J, DO J, et al. Immune - stimulating properties of polysaccharides from *Phellodendri cortex* (Hwangbek) [J]. *Glycoconjugate Journal*, 1999, 16(3): 247 - 252.
- [18] 刘景田, 党小军, 张洁. 中药多糖增强淋巴细胞免疫效应与机制研究 [J]. 中国药理学杂志, 1999, 34(12): 807 - 809.
- [19] 齐春会, 付艳荣, 张永祥, 等. 六味地黄多糖 CA4 - 3 对小鼠 B 细胞功能的作用 [J]. 中国药理学通报, 2001, 17(4): 469 - 472.
- [20] HAN SB, PARK S, AHN H, et al. Characterization of B cell membrane receptors of polysaccharide isolated from the root of *Acanthopanax koreanum* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3(5): 683 - 691.
- [21] HAN SB, PARK S, LEE K, et al. Polysaccharide isolated from the radix of *Platycodon grandiflorum* selectively activates B cells and macrophages but not T cells [J]. *International Immunopharmacology*, 2001, 1: 1969 - 1978.
- [22] LU G, ZHANG SH, LIU Q, et al. A polysaccharide - protein complex from *Lycium barbarum* upregulates cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2003, 471(3): 217 - 222.
- [23] ANASTASE S, CANENO MP, BLONDIN C, et al. Heparin - like polymers modulate proinflammatory cytokine production by lipopolysaccharide - stimulated human monocytes [J]. *J Biomed Mater Res*, June 5, 2002; 60(3): 375 - 383.
- [24] 庄茂辛. 黄芪、党参、人参多糖对豚鼠免疫功能的影响 [J]. 中国药理学杂志, 1992, (11): 653.
- [25] 友田正司. 生药中的生物活性多糖 [J]. 国外医学·中国中医分册, 1991, 13(3): 18.
- [26] 刘景田. 红细胞免疫学 [M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 1995: 108 - 114.
- [27] STEVEN TP, EEVLIENE H, RIK JS, et al. Mechanisms of human lymphocytemigration and their role in the pathogenesis of disease [J]. *Immunological Reviews*, 1989, 108: 111 - 116.
- [28] 郝钰, 邱全瑛, 吴珺. 黄芪多糖对淋巴细胞与血管内皮细胞粘附的影响及其分子机制 [J]. 免疫学杂志, 2000, 16(3): 206 - 209.
- [29] 刘成梅, 游海. 天然产物有效成分的分离与应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [30] 贺新怀, 席孝贤. 中医药免疫学 [M]. 北京: 人民军医出版社. 2002.

Advance in Research on Interfacial Reaction in SiC_p/Al Composites

WANG Wen-ming¹, PAN Fu-sheng¹, SUN Xu-Wei², ZENG Su-min², LU Yur³

(1. College of Materials Science and Engineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China;

2. College of Materials Science and Engineering, Southwest China Normal University, Chongqing 400715, China;

3. Faculty of Engineering, Chiba University, Chiba, Japan)

Abstract: Researchers around the world conducted experiments according to the aspects of interfacial reaction principle, contributing factors, control approaches, etc. In the aspect of interfacial reaction principle, possibly existing interfacial chemical reaction between Al alloy liquid and SiC particles, interfacial reaction process and model, phases in the interface, etc., have been researched. In the aspect of contributing factors to interfacial reaction, the relationship among interfacial reaction and process, parameters of fabrication such as effect of Mg, Si content, SiC pretreatment, temperature, cooling speed to interfacial reaction has been investigated. In the aspect of efficient control approaches to interfacial reaction, matrix alloying, surface treatment to SiC particles, process selection and process parameters control have been studied. Research direction of interfacial reaction for the future can be generalized as the following aspects: interfacial fine structure, chemical thermodynamics and kinetics of interfacial reaction, establishment and optimization of heat and mass transfer model to interfacial reaction and new efficient control approaches to interfacial reaction.

Key words: SiC_p; Aluminum matrix composites; Interfacial Reactions

(编辑 陈移峰)

(上接第 112 页)

Investigated Development on Immune Regulation of Polysaccharide

WANG Yang, WANG Bo-chu, ZHOU Jing, PENG Liang

(Key Laboratory for Biomechanics & Tissue Engineering under the State Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China).

Abstract: Polysaccharide exists widely in the cell or cell wall of plant, animal, microorganism and epiphyte. As a kind of biologic substance having the action of immune regulation, it can enhance the function of both the nonspecific immunity and the specific immunity. The polysaccharide implements the regulation on immunity system by the following methods: stimulating the function of mononuclear phagocyte system, accelerating the proliferation of lymphocyte, promoting the level of antibody, inducing the exudation of cytokine, activating the complement system, and so on. In the international and domestic research, investigating on the actions of polysaccharide and its pharmacological functions is a primary goal. The pharmacological functions and the mechanism of the polysaccharide immune regulation are summarized.

Key words: Polysaccharide; Immune regulation; Action mechanism

(编辑 陈移峰)