

【综述】

海藻多糖在肿瘤放疗中的应用进展

姚 勇, 孟庆勇, 东野广智

中图分类号: R815 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2009)02-054-02

海藻多糖是由多个相同的或不相同的单糖通过糖苷键相连形成的高分子碳水化合物, 具有多种生物活性及药用功能, 如抗辐射、抗肿瘤、防衰老、抗病毒、抗氧化和增强免疫力等。在肿瘤的放射治疗方面, 海藻多糖通过提高机体免疫力、抗氧化和抗辐射等机制, 与放疗协同抑制肿瘤生长, 增强瘤细胞放射敏感性, 对肿瘤的放射治疗具有减毒增效作用^[1]。

1 海藻多糖的抗辐射作用

放疗在杀死肿瘤细胞的同时, 也损伤正常细胞。海藻多糖不仅能减轻射线对正常细胞的损害, 而且能够促进放射损伤的细胞恢复, 所以海藻多糖作为肿瘤放疗的辅助治疗方法将有很大的发展潜力。

1.1 抗辐射作用 辐射损伤主要是以骨髓抑制、造血组织功能障碍、外周血白细胞下降和免疫功能降低为主, 伴有其它系统损害的放射性损伤。文献报道海藻多糖有明显的辐射防护作用。吴显劲等^[2]研究发现琼枝麒麟菜多糖能使受 γ 射线照射小鼠 S 和 G₂ + M 期的脾细胞比例升高, 说明琼枝麒麟菜多糖对辐射损伤具有一定的保护作用。朱咏梅^[3]发现海生多糖肽对小鼠急性和亚急性辐射损伤也有良好的保护作用。

1.2 抗辐射作用机制

1.2.1 拮抗辐射免疫损伤 机体免疫系统是辐射损伤的敏感系统, 免疫细胞、组织及器官的损害也将引起其它系统功能紊乱, 导致机体感染、出血和诱发多种放射病。因此, 提高机体免疫功能是抗辐射的重要手段。研究表明海藻多糖可以通过对体液免疫、细胞免疫、单核巨噬细胞和细胞因子的调节, 增强机体的免疫功能。吴显劲等^[4]发现琼枝麒麟菜多糖对辐射损伤小鼠腹腔巨噬细胞具有一定的保护作用。

1.2.2 降低造血系统损害 辐射损伤将引起骨髓抑制、微循

环障碍和外周血白细胞减少, 由此引发机体出血感染等放射综合征。海藻多糖能促进造血细胞的增殖与分化, 对骨髓有核细胞 CFU-S 产生一定影响, 具有提高 GM-CFC 数量的作用, 从而使外周血白细胞数升高。刘志辉等^[5]研究结果显示: 在照射前给予海藻多糖, 对辐射引起的骨髓造血功能损伤有一定的保护作用。孟庆勇等^[6]发现半叶马尾藻多糖能显著提高辐射小鼠 CD₃₄⁺ 细胞的百分率, 提高 CD₃₄⁺ 和 SCF mRNA 基因的表达, 这可能是海藻多糖通过保护小鼠造血功能而发挥抗辐射作用。

1.2.3 清除自由基 辐射可激发体内产生自由基, 对机体产生广泛的损伤。当辐射作用于机体时, 机体内的大量水分子被分解为氢自由基(H[·])和羟自由基(OH[·])。这两种自由基作为引发剂, 使体内产生大量的脂质过氧化反应, 对机体生物膜和生物大分子造成损伤^[7]。研究发现, 海藻多糖能使辐射所引起的迟发型超敏反应低下和 SOD 活性下降明显恢复, 从而使过氧化水平降低。吴显劲等^[8]研究表明琼枝麒麟菜多糖具有清除衰老小鼠自由基和抑制脂质过氧化的作用。

2 海藻多糖的抗肿瘤效应

2.1 抗肿瘤作用 大量的体内外实验充分证明海藻多糖对肿瘤有明显的抑制作用, 已用于癌症的辅助治疗。Stevan 等^[9]发现硫酸化墨角藻多糖在子宫颈癌中能引起显著的细胞毒性效应从而达到治疗作用。白雪等^[10]发现硒化麒麟菜多糖具有抗人喉癌细胞株 Hep-2 增殖的活性, 其抑制作用明显优于亚硒酸钠的抗肿瘤活性。

2.2 抗肿瘤作用机制

2.2.1 对肿瘤的直接抑制作用

2.2.1.1 对肿瘤细胞的直接抑制作用 海藻多糖主要通过以下几个方面对肿瘤细胞直接抑制: ①改变肿瘤细胞膜的生长特性、改变细胞膜流动性及细胞膜泵的活性; ②影响肿瘤细胞的信号转导; ③抑制肿瘤细胞的核酸和蛋白质合成; ④对肿瘤细胞超微结构的影响; ⑤影响肿瘤细胞的周期; ⑥抗突变和抗逸

262.

作者单位: 广东医学院检验医学研究所, 广东 湛江 524023
作者简介: 姚勇(1983~), 男, 汉族, 河南省平舆县, 硕士研究生, 核医学检验。

通讯作者: 孟庆勇, E-mail: mqy1586@sina.com

[9] Green LM, Murry DK, Bant AM, et al. Response of thyroid follicular cells to gamma irradiation compared to proton irradiation. I. Initial characterization of DNA damage, micronucleus formation, apoptosis, cell survival, and cell cycle phase redistribution [J]. Radiat Res. 2001, 155(1): 232-242.

[10] Cercek LEA, Ebert M, Gilbert CW, et al. Biological effectiveness of high-energy protons [J]. Int J Radiat Biol, 1986, 15(2): 137-156.

[11] Wu H, Durante M, George K, et al. Induction of chromosome aberrations in human cells by charged particles [J]. Radiat. Res, 1997, 148: 102-107.

[12] Tracy Chui-hsu Yang. Proton radiobiology and uncertainties [J]. Radiation Measurements. 1999, 30: 383-392.

[13] Durantem M, Ceia L, Furusawa Y, et al. The effect of track structure on the induction of chromosomal aberrations in murine cells [J]. int. j. radiat. biol, 1998, 73(3): 253-

[14] Edwards AA, Lloyd DC, Prosser JS. The induction of chromosome aberrations in human lymphocytes by accelerated charged particles [J]. Radiation Protection Dosimetry, 1985, 13: 205-209.

[15] Belli M, Cera F, Cherubini R, et al. RBE-LET relationships for cell inactivation and mutation induced by low energy protons in V79 cells [J]. Int. J. Radiat. Biol, 1998, 74: 501-509.

[16] Hei TK, Chen DJ, Brenner DJ, et al. Mutation induction by charged particles of defined linear energy transfer [J]. Carcinogenesis, 1988, 9: 1233-1236.

[17] Bertucci A, Durante M, Gialanella G, et al. Shielding of relativistic protons [J]. Radiat Environ Biophys, 2007, 46: 107-111.

(收稿日期: 2008-10-10)

传损伤作用;⑦诱导肿瘤细胞的分化与凋亡^[11]。在抑制肿瘤生长中,诱导肿瘤细胞凋亡起了重要作用。凋亡机制主要包括受体途径,线粒体途径,调控癌基因、端粒酶、DNA 拓补酶、钙离子浓度和改变膜流动性。嵇蓉等^[12]研究发现一定浓度的海藻硫酸多糖蛋白复合物有诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡的作用,其生化机制可能是通过 caspase-3 的活化来实现的。

2.2.1.2 抑制肿瘤血管的形成 海藻多糖是通过抑制 bFGF 及其依赖性细胞增殖、肝素样作用和抑制血管活性达到抑制肿瘤血管的形成。Dias 等^[13]通过在鸡卵黄囊中单独使用马尾藻多糖及其与皮质醇共同作用,结果显示两者减少卵黄血管数量分别为 23%~100% 和 54%~100%,证明了马尾藻多糖具有抗血管生成的作用。另外,海藻多糖可通过抑制致肿瘤物激活酶和激活解毒酶,而影响膜蛋白和肿瘤细胞附着,从而抑制肿瘤细胞的转移。Hirayasu 等^[14]发现海藻硫酸多糖可以通过增加淋巴细胞纤维蛋白溶酶原 A 的酯酶活性来增强免疫反应,而抑制肿瘤生长。

2.2.2 增强机体的免疫功能 肿瘤的发生、发展及预后与机体的免疫状态密切相关。海藻多糖可以通过全面调节免疫功能来提高机体的整体抗肿瘤作用。其主要通过以下三方面增强机体的免疫功能:①对骨髓造血细胞(CFU-S, CFU-GM)的影响;②对免疫细胞信号转导的影响;③对免疫器官和免疫细胞的影响。海藻多糖对胸腺指数和脾脏指数有明显提高,不仅激活巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、细胞毒 T 细胞(CTL)、淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)等免疫细胞,还能促进细胞因子(IL-1、IL-2、IL-6、干扰素、肿瘤坏死因子)分泌,活化补体,增强抗体生成的功能。Liu 等^[15]通过用不同剂量的马尾藻多糖对小鼠肉瘤抑制率的分析,发现马尾藻多糖是通过改善胸腺细胞和脾细胞功能来抑制小鼠肉瘤的生长;Leiro 等^[16]通过对海藻酸化硫酸多糖与巨噬细胞功能相关的炎症应答反应,发现这些多糖可以在巨噬细胞受损的疾病中能提高巨噬细胞的活性;一定浓度的紫菜多糖对环磷酰胺导致的小鼠 NK 细胞杀伤活性低下、小鼠脾细胞 IFN- γ 及 NO 分泌水平下降有明显的恢复作用,表明紫菜多糖对机体免疫功能低下具有调节和恢复效应^[17];Ramazanov 等^[18]发现褐藻硫酸多糖能调节生长因子和细胞因子的活性,如调节成纤维细胞生长因子、干扰素、多种酶及转化生长因子的活性;毕薇薇^[19]的实验说明一定浓度的紫菜多糖能促进小鼠 IL-2 的分泌增加,对机体的免疫功能有促进作用;Zvyagintseva 等^[20]发现墨角藻聚糖和海带多糖具有抑制补体的活性。

另外,海藻多糖还具有促进有丝分裂、增强网状内皮系统和红细胞免疫的作用。杨运高等^[21]观察发现海藻多糖使实验动物 E-C3bR 活性上升, E-ICR 下降, SOD、GSH-PX 活性上升, MDA 含量下降,说明海藻多糖对红细胞免疫有明显的调节作用。

2.2.3 增强机体的抗氧化能力和清除自由基的作用 肿瘤的发生和发展与机体的氧化状态有关,抗氧化药物常被用来作为肿瘤治疗或辅助治疗的药物。这是由于肿瘤启动因子使细胞产生过多的活性氧或者细胞缺乏清除活性氧的能力,而 DNA 分子的氧化性损伤是突变和致癌的始发原因。因此,提高机体的抗氧化能力可以拮抗由活性氧及其引发的脂质过氧化产生的疾病。研究发现海藻多糖在体内外具有抗氧化作用,它主要是提高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性,减轻 O²⁻对机体的损伤。Ruperez 等^[22]发现水疱墨角藻硫酸多糖具有潜在的抗氧化能力,可以用作天然抗氧化剂。孙杰等^[23]通过研究石花菜醇提物对羟自由基和超氧阴离子自由基的清除能力,说明石花菜醇提物有较强的抗氧化能力,同时进行了系统的化学成分检测,结果表明其活性可能与

其中含有的海藻多糖等活性成分有关。

3 结语与展望

肿瘤放射治疗缺乏特异性,在杀死肿瘤细胞的同时,也对正常细胞产生了巨大损伤,所以必须预防和减轻放射治疗引起的毒副作用。海藻多糖为天然生理活性物质,不仅有提高机体免疫功能、抗肿瘤、抗辐射、抗衰老及抗病毒等多种生物活性,而且具有毒性小、药源丰富的特点。随着现代分子生物学的进展,海藻多糖将成为一种非常有开发前景的高效低毒抗癌辅助药和免疫调节剂,为癌症病人战胜病魔带来福音。

参考文献:

- [1] 吴惠英. 海生多糖肽制剂对小鼠肿瘤放疗和化疗的影响作用研究[Z]. 青岛: 青岛大学营养与食品卫生学院, 2004.
- [2] 吴显劲, 孟庆勇. 琼枝麒麟菜多糖对 γ 射线照射小鼠脾细胞周期及细胞增殖的影响[J]. 中国职业医学, 2006, 33(2): 86-88.
- [3] 朱咏梅. 海生多糖肽对辐射损伤的防护作用研究[Z]. 青岛, 青岛大学营养与食品卫生学院, 2004.
- [4] 吴显劲, 孟庆勇, 袁汉尧. 琼枝麒麟菜多糖对辐射损伤小鼠腹腔巨噬细胞的影响[J]. 中国职业医学, 2007, 34(4): 287-291.
- [5] 刘志辉, 孟庆勇, 葛季君. 海藻多糖对辐射小鼠骨髓造血功能的影响[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(8): 995-996.
- [6] 孟庆勇, 刘志辉, 郑辉. 半叶马尾藻多糖对辐射损伤小鼠骨髓 CD+34 细胞和 SCF mRNA 表达的影响[J]. 中国海洋药物杂志, 2005, 24(6): 19-23.
- [7] 赵先英, 刘毅敏, 赵华文. 多糖抗辐射作用研究进展[J]. 西南国防医药, 2007, 17(2): 253-254.
- [8] 吴显劲, 孟庆勇. 琼枝麒麟菜多糖对衰老模型小鼠血浆和肝中 SOD、CAT、MDA 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(5): 652-654.
- [9] Stevan FR, Oliveira MB, Bucchi DF, et al. Cytotoxic effects against HeLa cells of polysaccharides from seaweeds[J]. J Submicrosc Cytol Pathol, 2001, 33(4): 477-84.
- [10] 白雪, 林晨, 江振友, 等. 硒化麒麟菜多糖抑制人喉癌细胞株 Hep22 增殖的作用[J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(4): 249-252.
- [11] 王晓宇, 邹明明, 王蓉, 等. 海藻多糖抗肿瘤机理研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2007, 29(3): 318-322.
- [12] 嵇蓉, 王长振, 丛建波, 等. 纯化后海藻硫酸多糖 2 蛋白复合物诱导人肝癌细胞 SMMC27721 凋亡作用的研究[J]. 解放军药理学学报, 2008, 24(4): 283-287.
- [13] Dias PF, Siqueira Jr JM, Maraschin M, et al. A polysaccharide isolated from the brown seaweed *Sargassum stenophyllum* exerts antivasculogenic effects evidenced by modified morphogenesis[J]. Microvasc Res, 2008, 75(1): 34-44.
- [14] Hirayasu H, Yoshikawa Y, Tsuzuki S, et al. Sulfated polysaccharides derived from dietary seaweeds increase the esterase activity of a lymphocyte tryptase, granzyme A[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2005, 51(6): 475-477.
- [15] Liu QY, Meng QY. Therapeutic effect of Seaweed Polysaccharide from *Sargassum confusum* on sarcoma s180 in mice and its mechanism[J]. Ai Zheng, 2005, 24(12): 1469-1478.
- [16] Leiro JM, Castro R, Arranz JA, et al. Immunomodulating activities of acidic sulphated polysaccharides obtained from the seaweed *Ulva rigida* C. Agardh[J]. Int Immunopharmacol,

2007, 7(7):879-888.

[17] 李胜军. 紫菜多糖对免疫低功能小鼠的免疫调节作用 [D]. 沈阳, 中国医科大学, 2005.

[18] Ramazanov Z, Jimenez del Rio M, Ziegenfuss T. Sulfated polysaccharides of brown seaweed *Cystoseira canariensis* bind to serum myostatin protein [J]. Acta Physiol Pharmacol Bulg, 2003, 27(2-3):101-106.

[19] 毕薇薇. 紫菜多糖对小鼠淋巴细胞 IL-2 分泌水平的影响 [D]. 沈阳, 中国医科大学, 2006.

[20] Zvyagintseva TN, Shevchenko NM, Nazarova IV, et al. Inhibition of complement activation by water-soluble polysaccharides of some far-eastern brown seaweeds [J]. Comp Bio-

chem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2000, 126(3):209-15.

[21] 杨运高, 华何与, 张红检. 海藻多糖对大鼠红细胞免疫及自由基损伤的实验研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2005, 15(1):21-23.

[22] Ruperez P, Ahrazem O, Leal JA. Potential antioxidant capacity of sulfated polysaccharides from the edible marine brown seaweed *Fucus vesiculosus* [J]. J Agric Food Chem, 2002, 50(4):840-5.

[23] 孙杰, 王艳杰, 朱路英. 石花菜醇提物抑菌活性和抗氧化活性研究 [J]. 食品科学, 2007, 28(10):53-56.

(收稿日期:2008-12-12)

【工作报告】

潍坊市部分医用 X 射线机应用质量检测

孙大永¹, 丁树刚¹, 陈明华²

中图分类号: 文献标识码:D

1 检测内容与评价标准

1.1 检测项目 本次质量控制检测技术参数共 20 页。其中用于透视 X 射线机(含影像增强)的技术参数 5 项^[5], 即输出量重复性、输出量线性、有用线束半值层、空间分辨率^[1], 即峰值电压、曝光时间、输出量重复性、输出量线性、有用线束半值层、空间分辨率、空气比释动能; 用于 CT 机技术参数 8 项^[2], 即剂量指数、层厚、CT 值线性、空间分辨力、密度分辨力、场均匀性、噪声、水的 CT 值。

1.2 测试仪器 MX-I CT kVp/时间计; SOLIDOSE400 数字式计量信; 07-510 型卡; 07-535 型线对卡。

1.3 检测方法 参照 GB/T17589-1998《X 射线计算机断层摄影装置影像质量保证检测规范》; WS/189-1999《医用 X 射线诊断设备影像质量控制监测规范》有关内容。

1.4 评价标准 S/T76-1996《用 X 射线诊断影像质量保证的一般要求》。

2 结果分析

2.1 透视 X 射线机检测结果 对 33 台透视 X 射线机进行了检测, 结果显示 33 台 X 射线机的输出量重复性、输出量线性、有用线束半值层、空间分辨率、空气比释动能全部合格, 合格率 100%。

2.2 摄片 X 射线机检测结果 对 60 台摄片 X 射线机进行了检测, 其峰值电压、曝光时间、输出量重复性、输出量线性、有用线束半值层、空间分辨率、空气比释动能七项参数全部合格, 合格率 100%。

2.3 CT 机应用质量检测结果 见表 1。

3 讨论

从检测数据看, 我市医用诊断 X 射线机质控运行状态普遍较好, 其主要原因: 一是有关部门加强了质控管理, 从而全面提升了我市的医用 X 射线诊断的应用质量水平。二是各使用单位完善了质量保证措施, 配备专业的检修人员, 定期进行质控检测, 发现问题及时解决。由此可见, 加强应用质量检测, 对于提高质控通行水平是十分必要的。

表 1 CT 机应用质量检测结果

检测项目	检测台数	合格数	合格率
剂量指数	20	20	100%
层厚	20	20	100%
CT 值线性	20	18	90%
空间分辨力	20	18	90%
密度分辨力	20	18	90%
场均匀性	20	20	100%
噪声	20	20	100%
水的 CT 值	20	20	100%

参考文献:

[1] WS/189-1999, 医用 X 射线诊断设备影像质量控制检测规范[S].

[2] GB/T17589-1998. X 射线计算机断层摄影装置影像质量保证检测规范[S].

(收稿日期:2008-11-17)

作者单位: 1 潍坊市第三人民医院, 山东 昌乐 262400; 2 潍坊市疾病预防控制中心

参加期刊编校无差错承诺活动