

硫酸软骨素的抗肿瘤活性作用

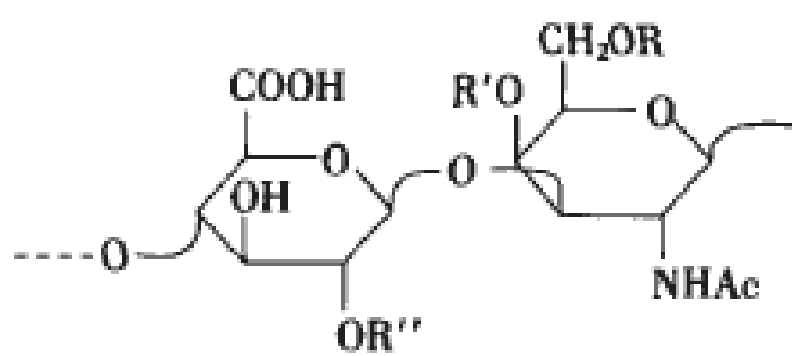
葛银林

青岛大学医学院
生物化学与分子生物学教研室

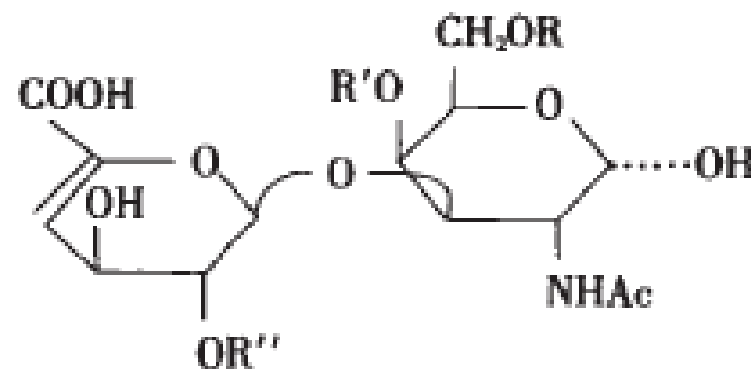


一、硫酸软骨素的分子结构

- 硫酸软骨素(Chondroitin sulfate, 简称ChS)。在自然界中, ChS主要存在于动物的软骨、喉骨、鼻骨和气管中, 骨健、韧带、皮肤、椎间盘等组织中也有; 同时, 也是哺乳动物血液、动脉血管组织内的主要成分。它是糖胺聚糖中的典型代表物质, 主要由**D-葡萄糖醛酸**和**N-乙酰-D-氨基半乳糖**以 **β -1,3糖苷键**连接形成二糖, 而二糖单位之间以 **β -1,4糖苷键**连接而形成生物大分子, 相对分子量5000~50000Da。



硫酸软骨素



不饱和二糖

由于硫酸基团在葡萄糖醛酸和半乳糖上的位置和多
少的不同而分为Ch4S (硫酸基在氨基半乳糖的第4位
C上)、Ch6S (硫酸基在氨基半乳糖的第6位C上) 等，
这样使得不同结构的ChS的生物活性有所不同。

二、硫酸软骨素的药物作用

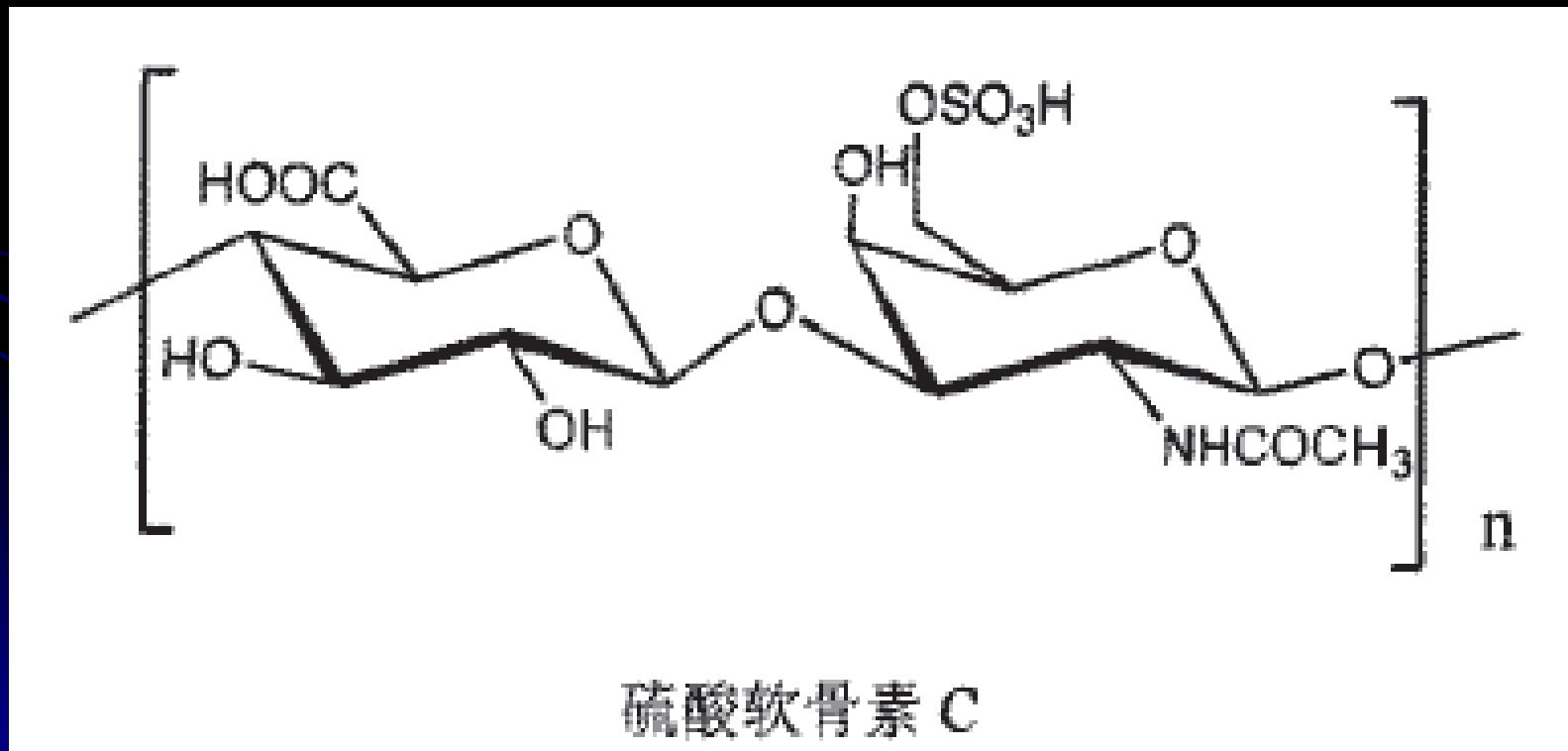
- 通常具有抗炎、降血脂和抗粥样斑块形成等药理作用
- 可用于动脉粥样硬化、冠心病、心绞痛等心血管病的治疗。
- 治疗骨关节炎、缓解关节炎疼痛、作为膳食补充剂用于保护关节。骨质疏松症有治疗作用，作为组织工程化关节软骨天然的生物支架材料
- 治疗眼科疾病（干眼病、角膜损伤等）
- 在口腔科的应用
- 抗肿瘤作用

三、恶性肿瘤的六个生物学特性

- 无限分裂能力和永生性
 - 诱导新生血管
 - 促浸润和转移
 - 持续性促增殖信号传导
 - 生长抑制因子逃逸
 - 凋亡受阻
- 产生这些特性的根本原因是基因组不稳定和炎症，导致——改变能量代谢方式和免疫逃逸。除了恶性肿瘤细胞本身，它们还包含一群招募来的、看起来正常的细胞，其所构成的“肿瘤微环境”促进恶性肿瘤细胞获取上述特性。

四、硫酸软骨素的抗癌证据

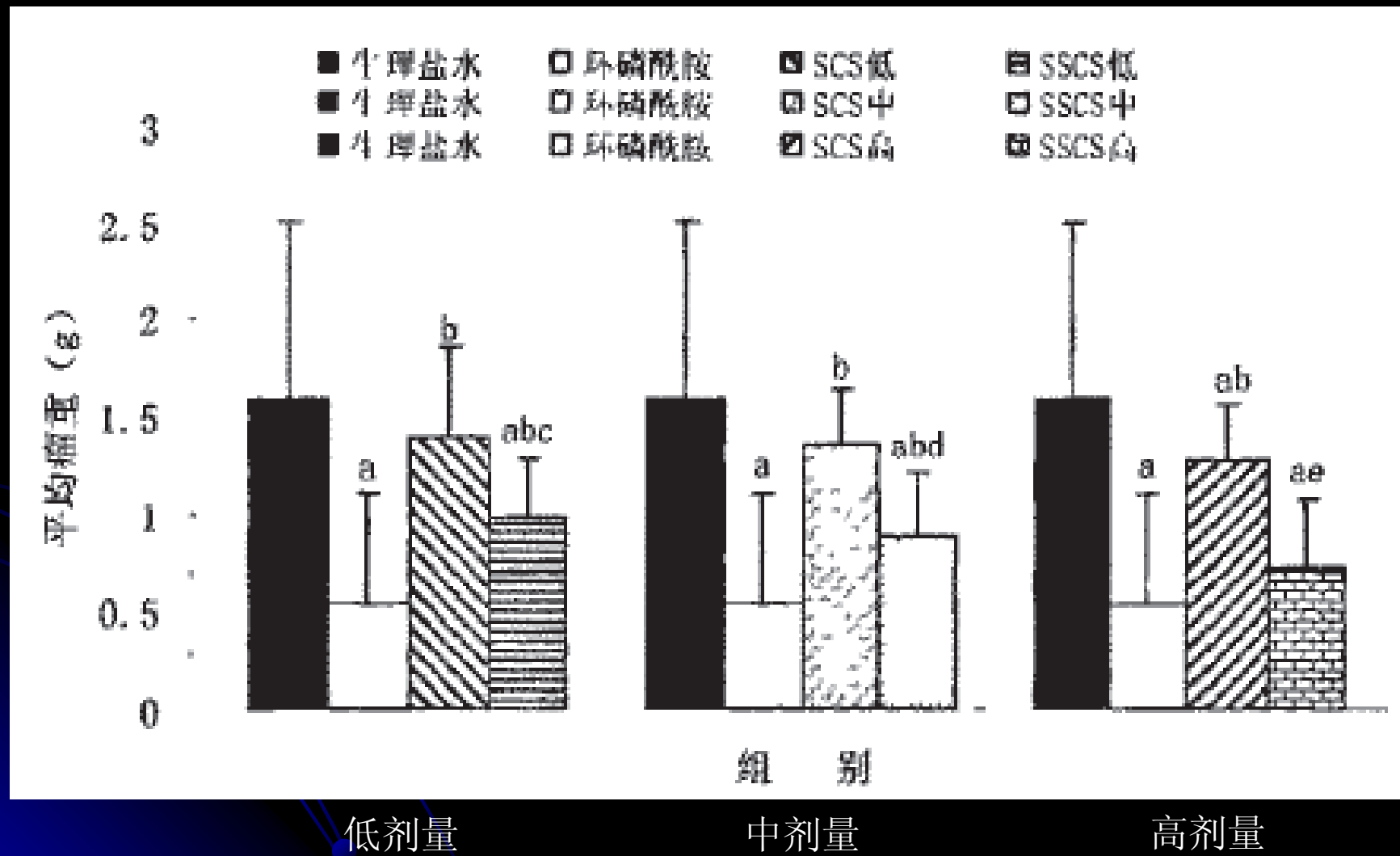
- 1、鲨鱼硫酸软骨素 (shark chondroitin sulfate, SCS)，主要为硫酸软骨素C(又称6-硫酸软骨素, Ch6S)



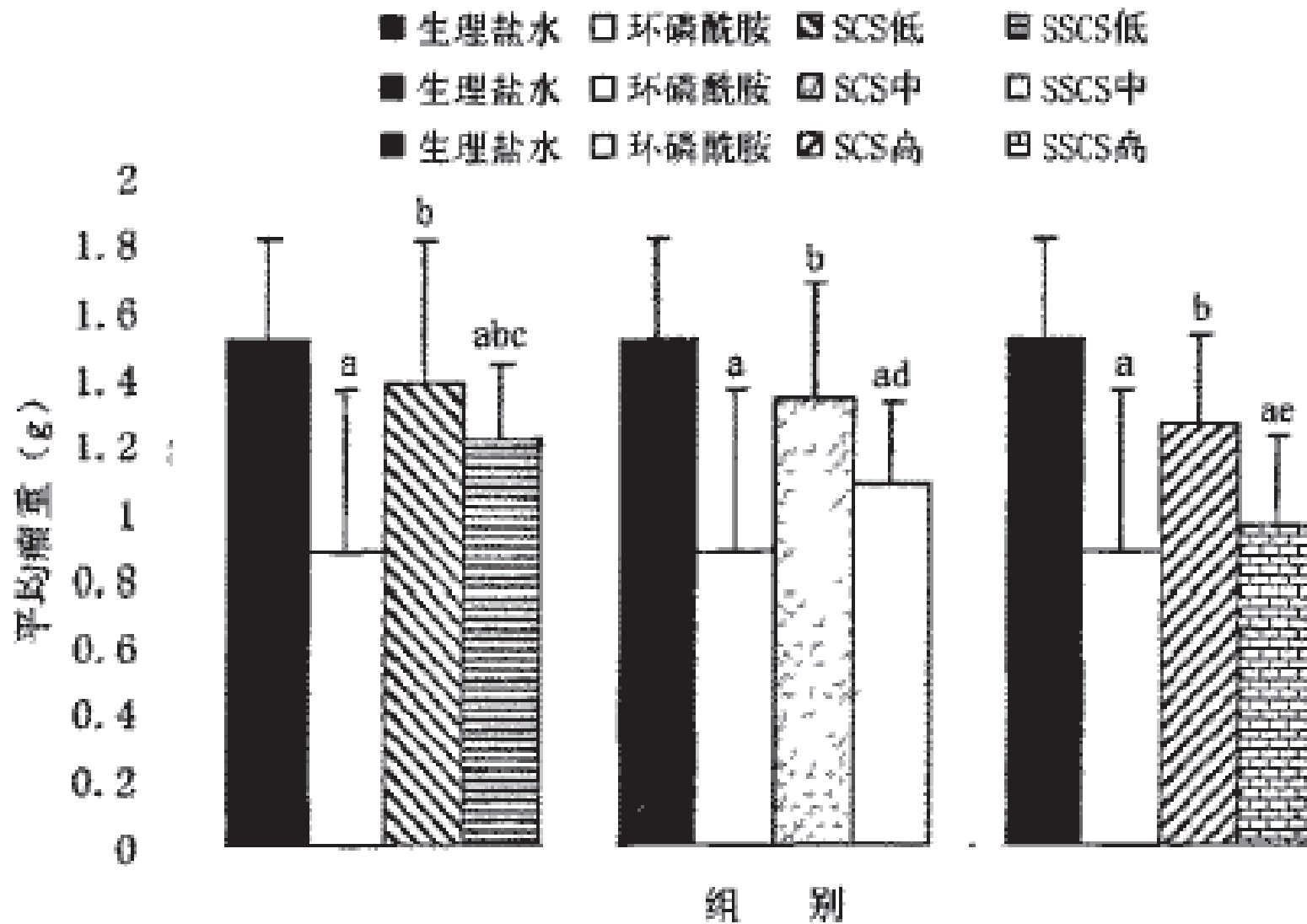
➤ 对SCS结构中的葡萄糖醛酸、N-乙酰氨基半乳糖上的羟基进行硫酸化后，生成鲨鱼多硫酸化硫酸软骨素(shark supersulfated chondroitin sulfate。SSCS)。

➤ 研究发现SCS除了具有传统的治疗冠心病、心绞痛、心肌梗塞、神经痛和偏头痛、抗类风湿性关节炎功能等活性外，还具有抗肿瘤活性。

SCS和SSCS对S₁₈₀和肝癌实体肿瘤的抑制作用



SCS和SSCS对小鼠S₁₈₀实体瘤的影响



低剂量

中剂量

高剂量

SCS和SSCS对小鼠肝癌实体瘤的影响

林洪, 2006, 论文

2、史氏鲟鱼硫酸软骨素的抗肿瘤活性

- 许永安等（2010）用自制鲟鱼硫酸软骨素精品和粗品对3种细胞乳腺癌细胞株(MCF-7 细胞)、胃癌细胞株(MGc803细胞)、肝癌细胞株(SMMC7721)作用72 h时,与鲨鱼硫酸软骨素精品和粗品有着相似的抗肿瘤活性。

抗乳腺癌活性

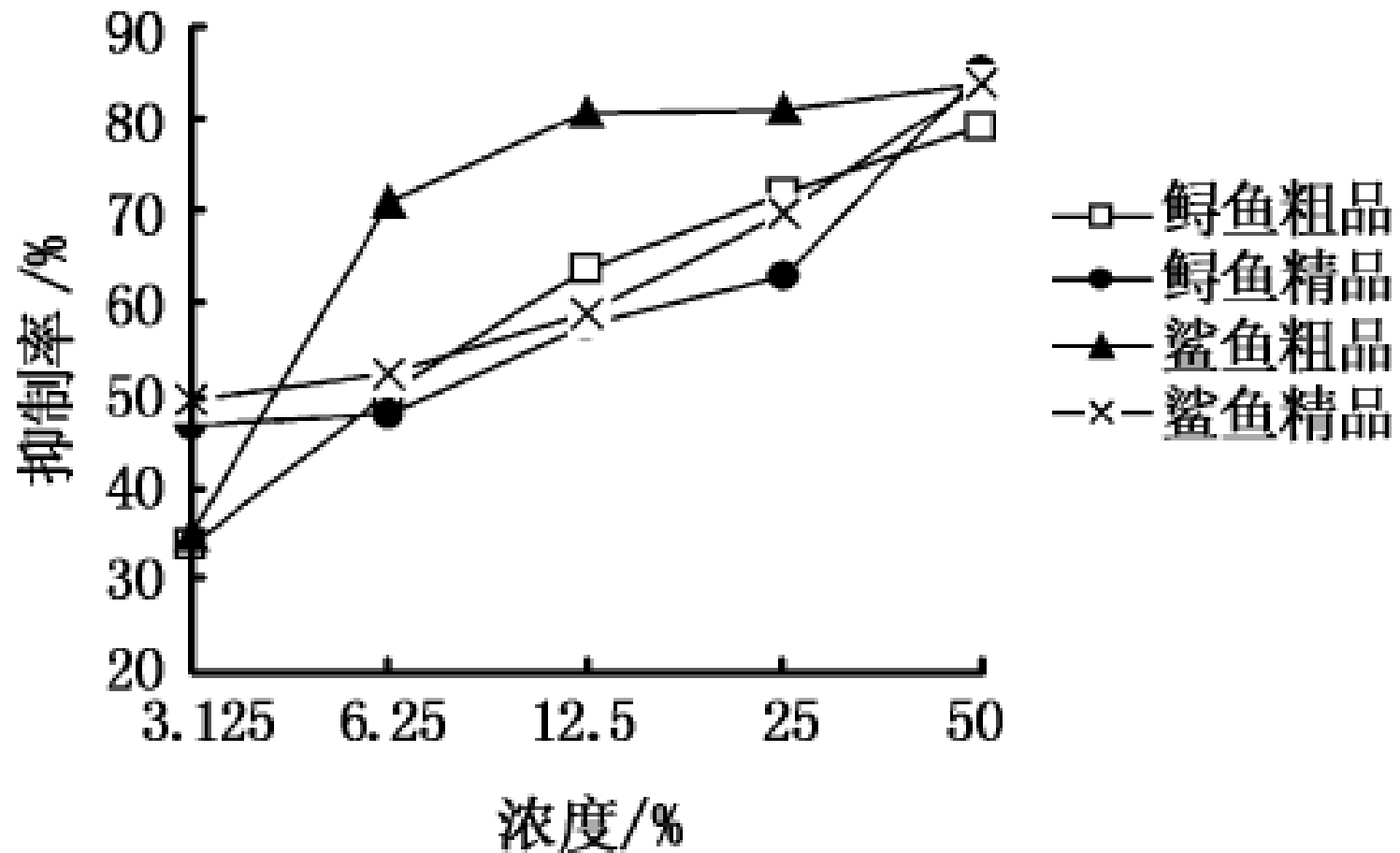


图 7 鲟鱼、鲨鱼硫酸软骨素粗、精制品不同浓度对 MCF-7 乳腺癌细胞生长抑制作用

抗胃癌活性

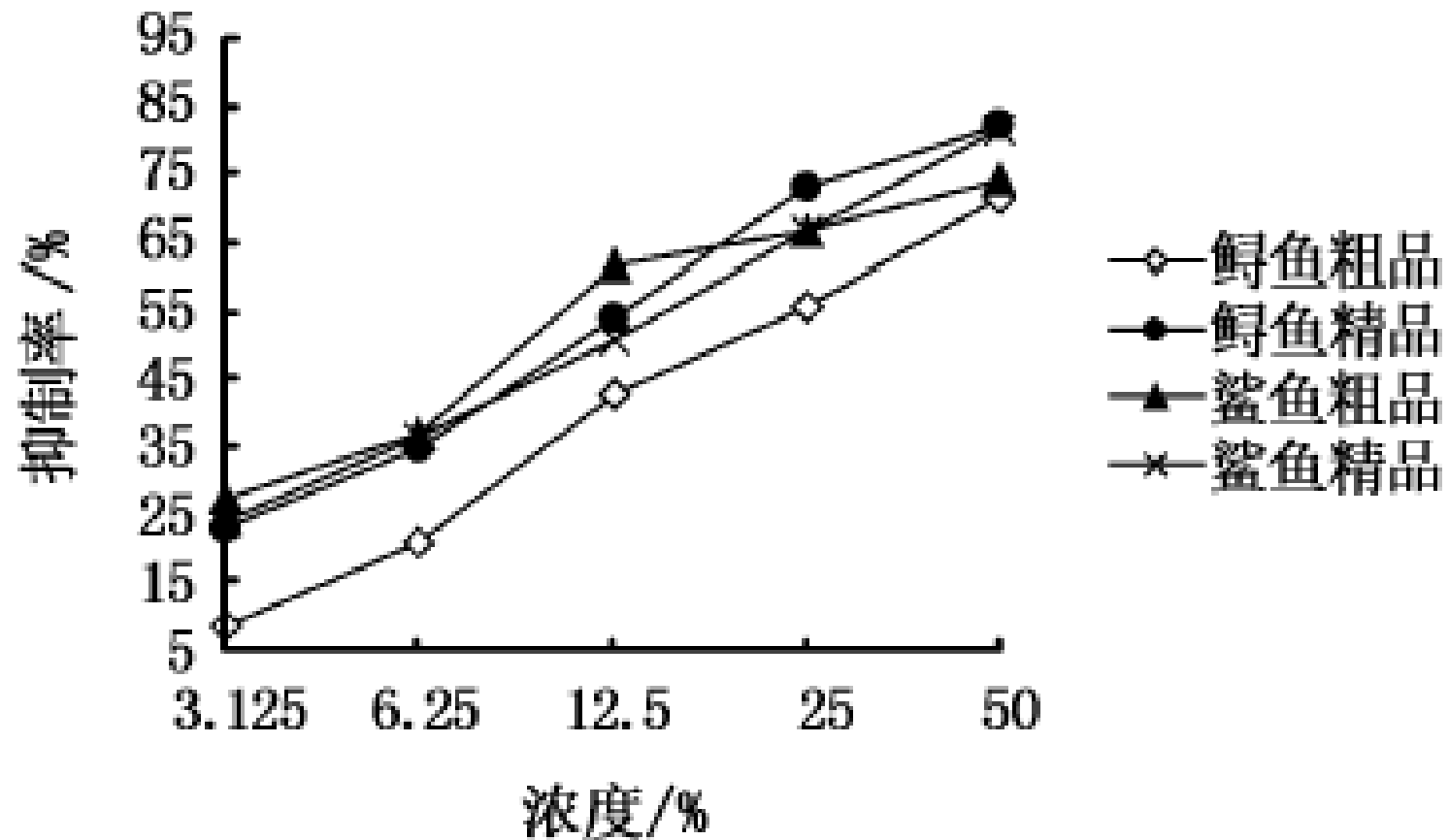


图 8 鲟鱼、鲨鱼硫酸软骨素粗、精制品不同浓度对 MGc-803 胃癌细胞生长抑制作用

抗肝癌活性

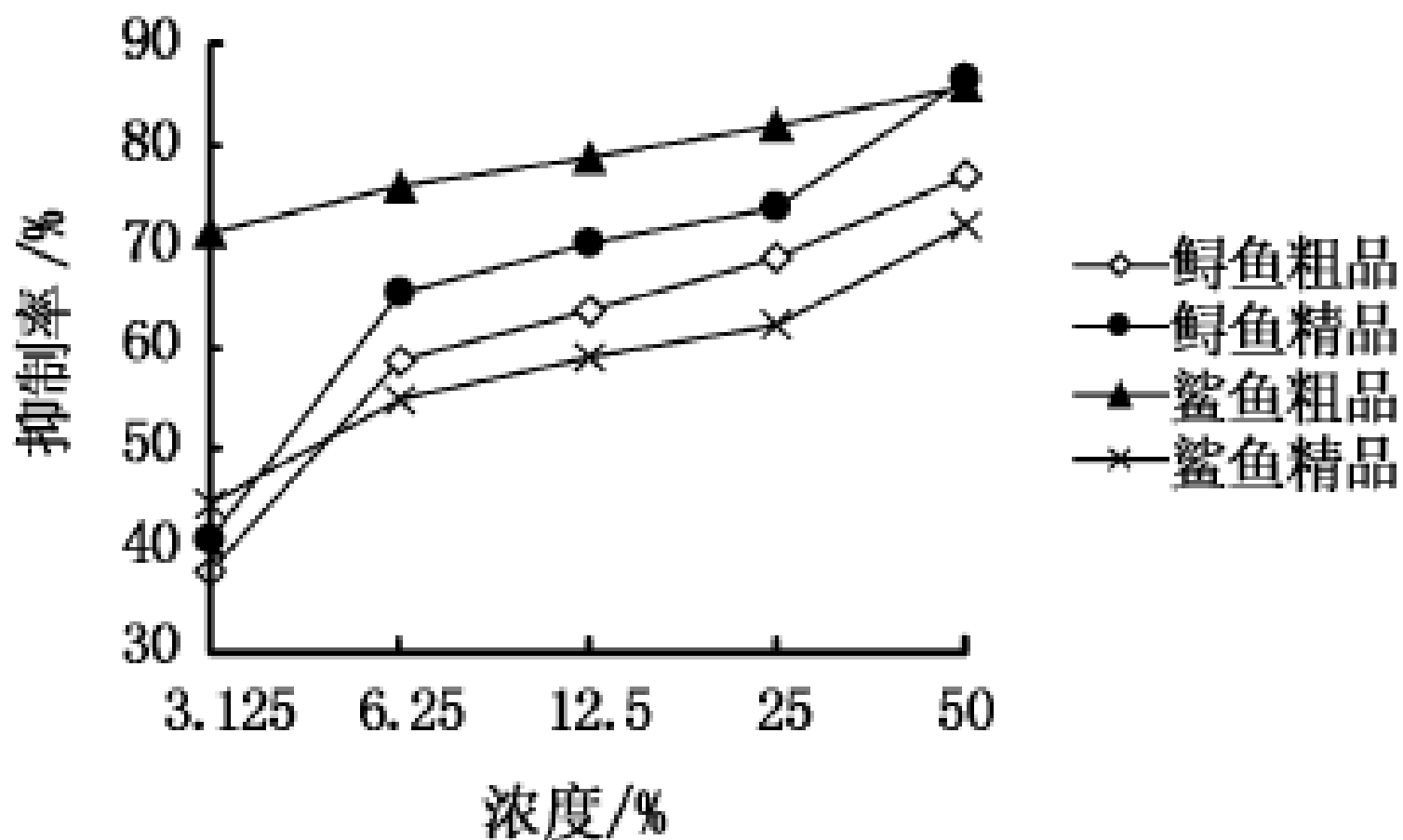


图 9 鲟鱼、鲨鱼硫酸软骨素粗、精制品不同浓度对 SMM C7721 肝癌细胞生长抑制作用

IC50浓度比较

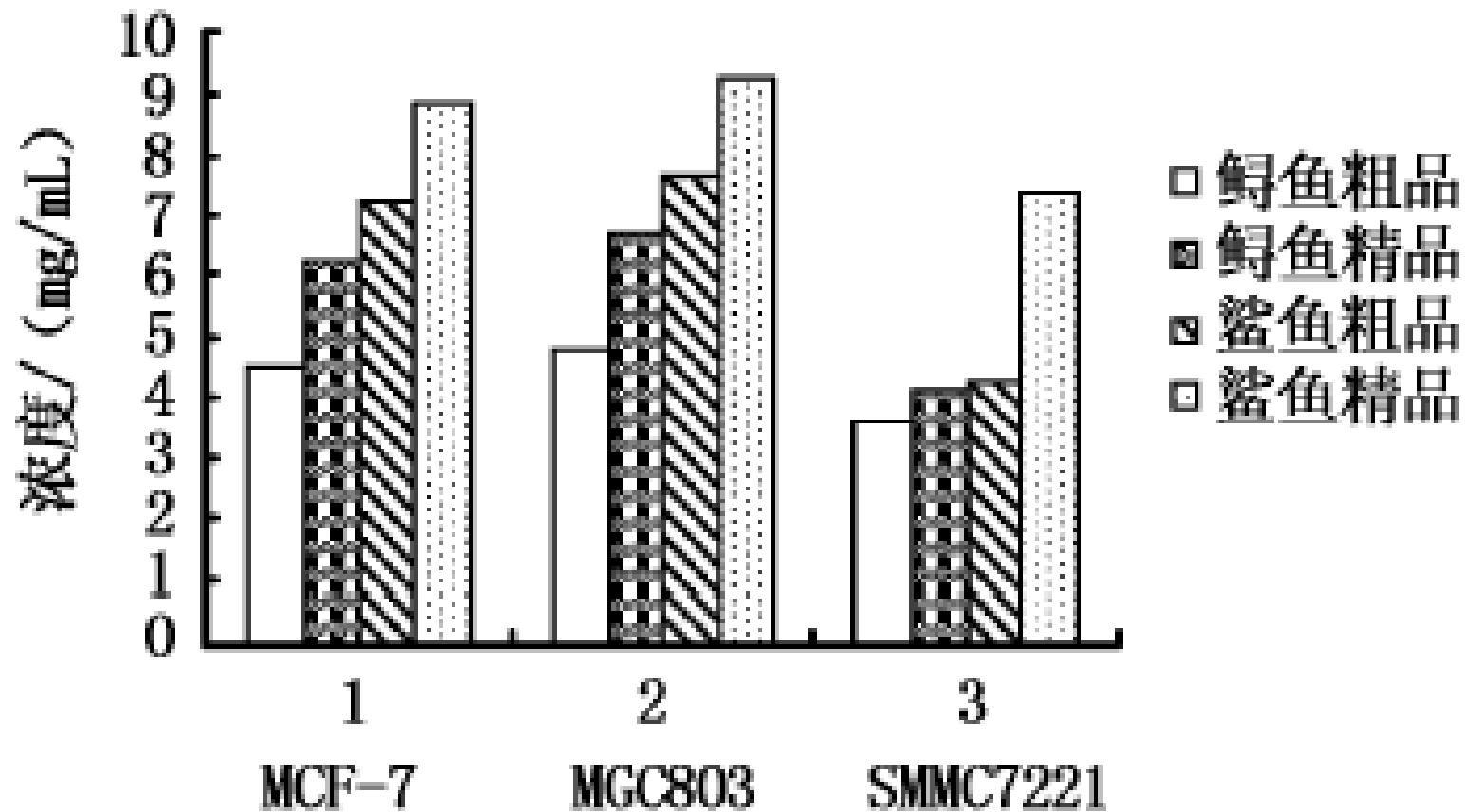
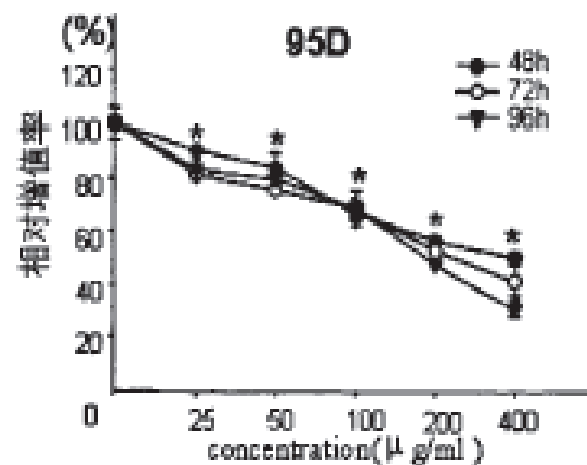
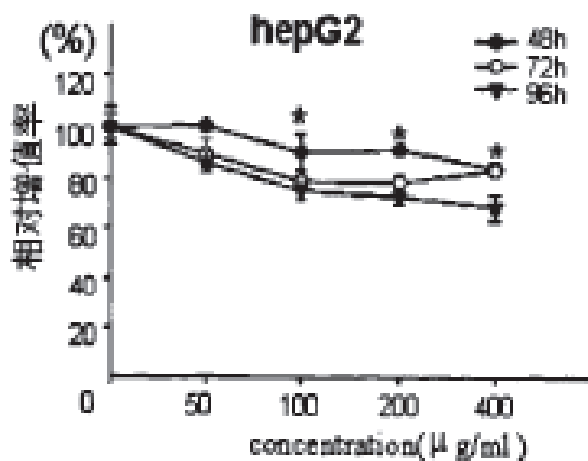
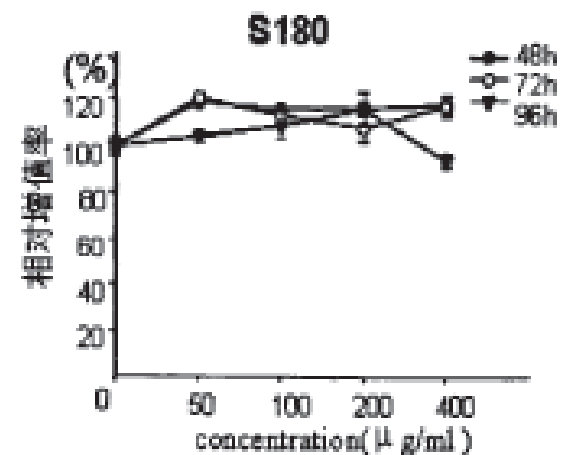
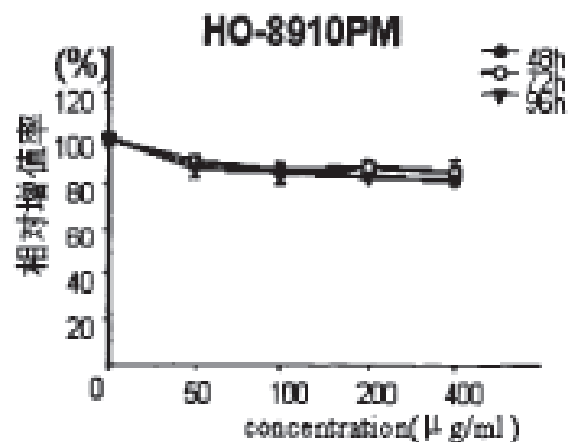
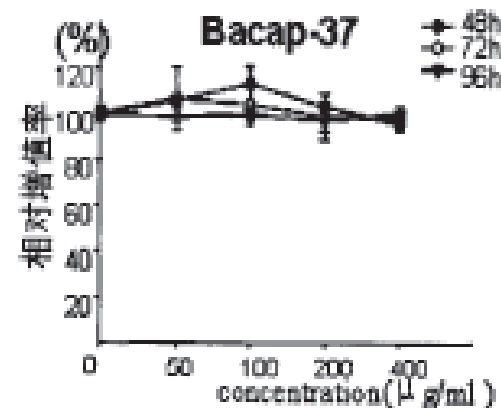
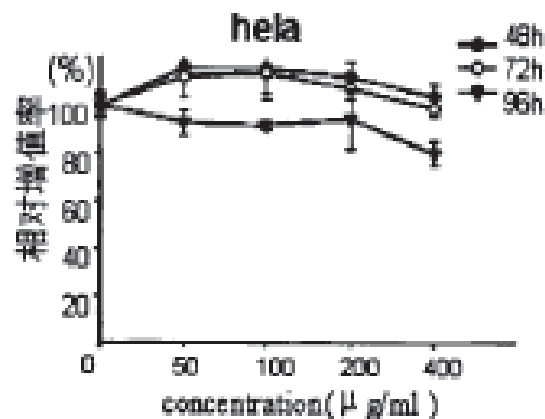


图 10 鲐鱼、鲨鱼硫酸软骨素粗、精制品对不同肿瘤细胞生长抑制作用 IC_{50} 浓度的比较

3、岩藻糖基化海参硫酸软骨素抑制肿瘤生长活性

- 岩藻糖基化的海参硫酸软骨素(sea cucumber fucolysated chondroitin sulfate, SC-CHS)和海参岩藻聚糖硫酸酯(Holothurian fucan), 糖链上有部分羟基发生硫酸酯化, 硫酸酯基类多糖含量在32%左右, 均为海参所特有。
- 结构为D-N-乙酰氨基半乳糖、D-葡萄糖醛酸和L-岩藻糖组成的分支杂多糖,

SC-CHS对 不同肿瘤细 胞增殖活性 的影响



在荷瘤小鼠体内的抑瘤效果

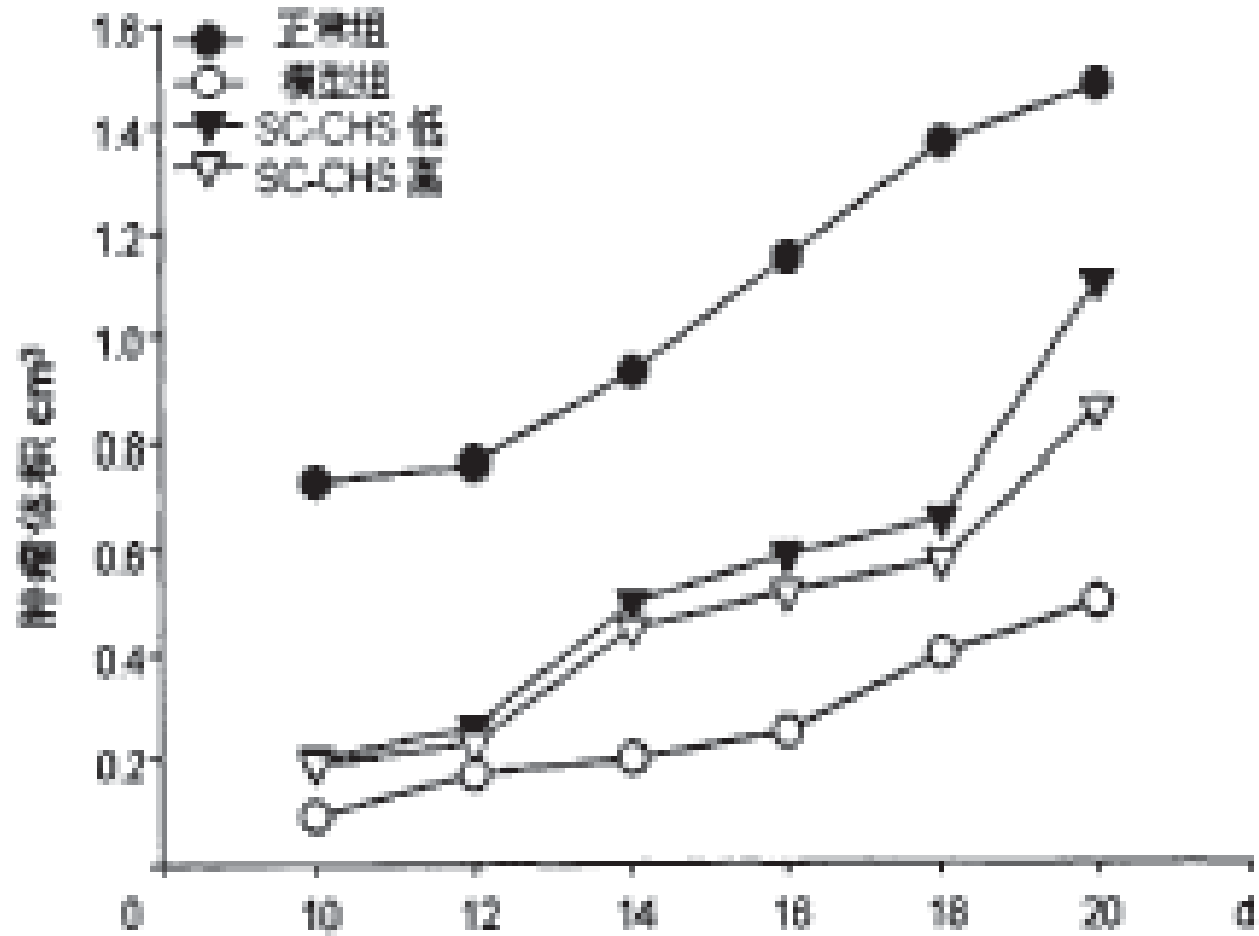


图.21 SC-CHS 对小鼠肿瘤生长的影响

五、硫酸软骨素的抗癌机理

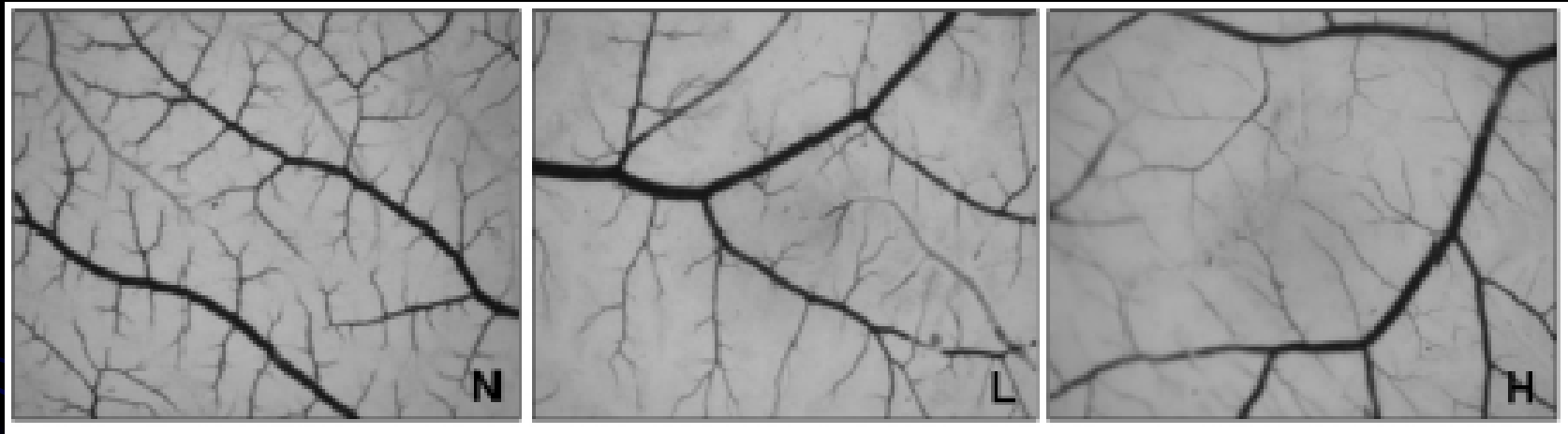
我们都吃过排骨或猪蹄，总会发现有一些白色的软骨，上面没有血管，比肉硬，觉得没什么营养。实际上它主要含有硫酸软骨素。与肿瘤的血管丰富形成鲜明对比。

我们常说“吃肠补肠，吃脑补脑”。因为高等动物的组织细胞分子组成与人是类似的！

那么我们吃软骨能有利于肿瘤吗？显然不能！它能有利于防癌！是个好东西！这也是他抗癌的机理之一，抗血管生成！

1、抑制肿瘤新生血管生成

- 徐蕾蕾 (2012) 报道, 用鸡胚尿囊膜, 岩藻糖基化海参硫酸软骨素抑制血管新生



N

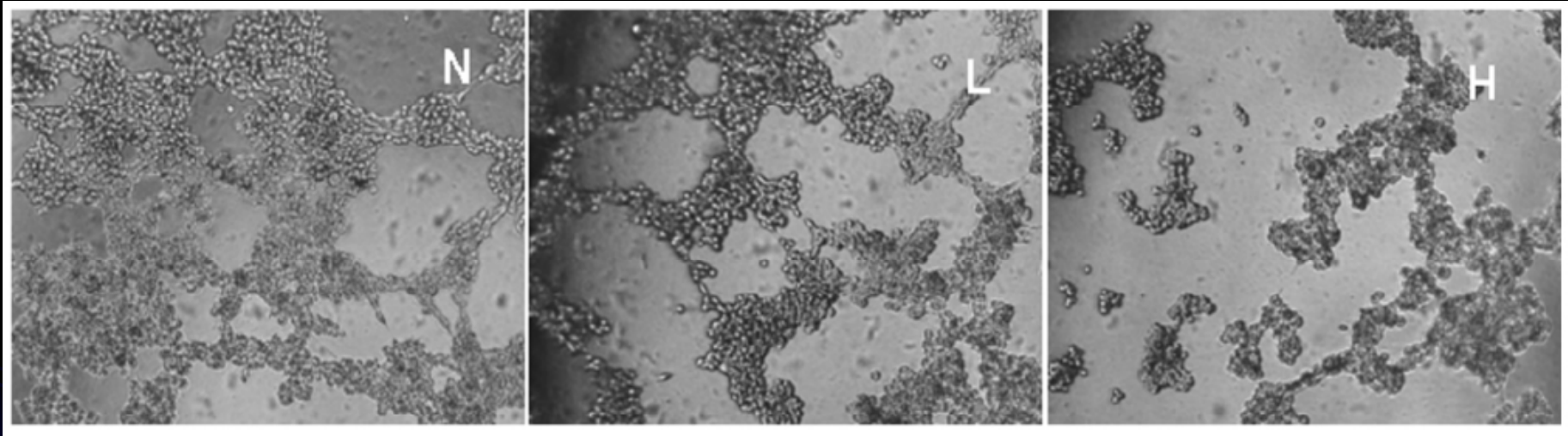
L

H

- SC-CHS 对 CAM 血管生长的影响
- 注: N 对照; L 低剂量 SC-CHS $20\mu\text{g} / \text{egg}$; H 高剂量 SC-CHS $40\mu\text{g} / \text{egg}$; $10\times$ 物镜

对H U V E C细胞体外小管形成能力的影响

◆岩藻糖基化海参硫酸软骨素抑制体外小管生成



N

L

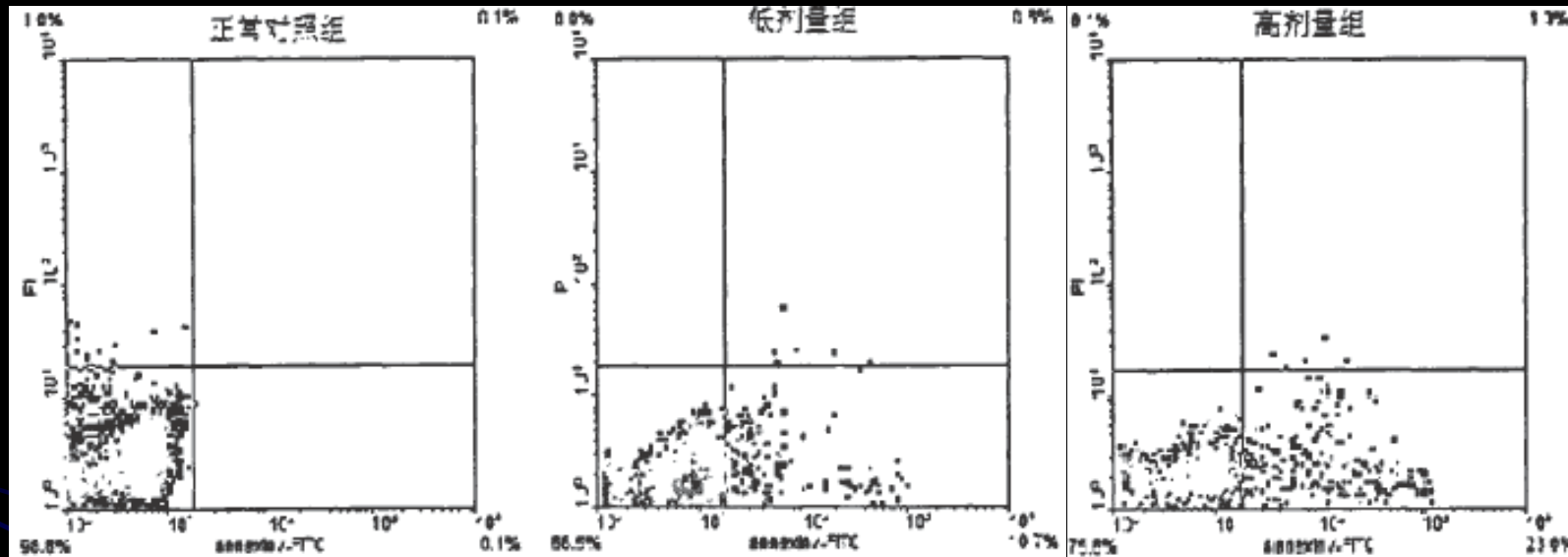
H

SC-CHS对HUVEC细胞体外形成小管的影响

注：N 对照；L 低剂量SC-CHS $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ；
H 高剂量SC-CHS $300 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ； $20\times$ 物镜

2、硫酸软骨素促进肿瘤细胞凋亡

SC-CHS对95D细胞凋亡的影响



N

L

H

N: control; L: 低剂量SC-CHS 100 μ g / ml; H: 高剂量SC-CHS 300 μ g / ml;

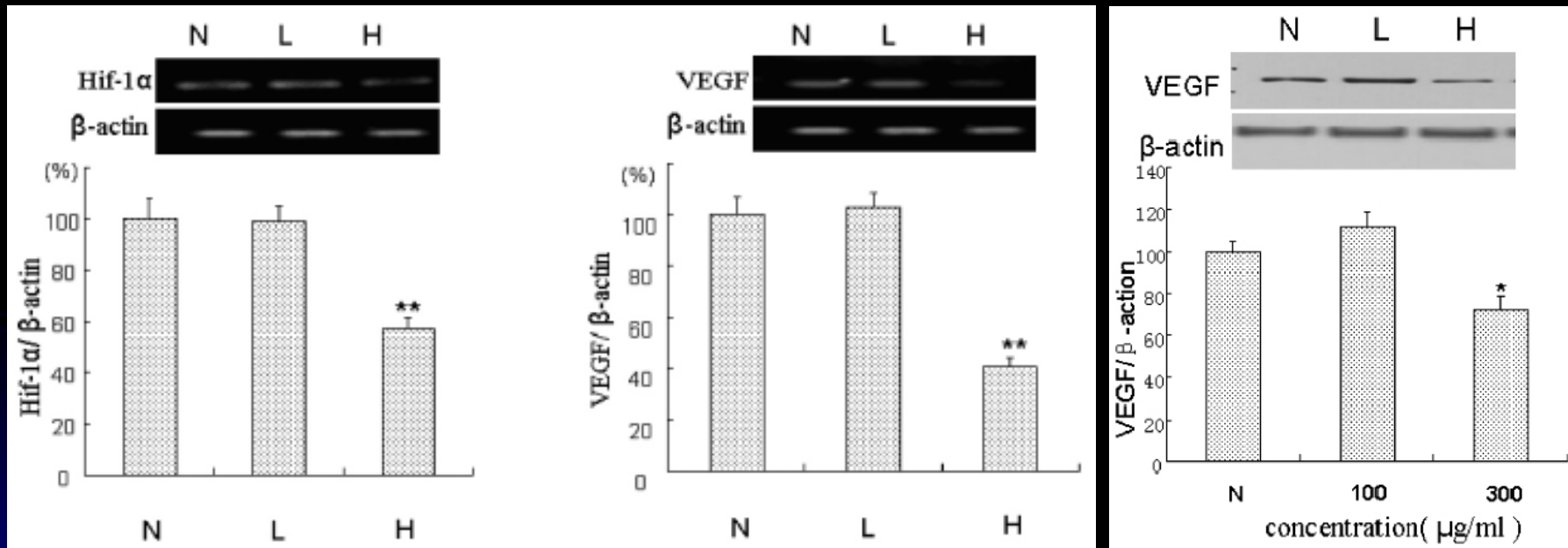
表3 95D 细胞早期凋亡和晚期凋亡细胞百分率
Tab. 3 The percentage of Early and Late apoptotic cells cells

| 组别 | 正常细胞(%) | 早期凋亡(%) | 晚期凋亡(%) |
|----------------|---------|---------|---------|
| Normal control | 98.8 | 0.1 | 0.1 |
| SC-CHS 低 | 88.5 | 10.7 | 0.8 |
| SC-CHS 高 | 75.8 | 23.0 | 1.0 |

人巨细胞肺癌高转移株(95D)

3、影响癌基因的表达

SC-CHS 可以降低肿瘤细胞中Hif-1 α mRNA和VEGF mRNA以及蛋白的表达，所以具有抑制肿瘤血管新生的作用。（徐蕾蕾，2012）



SC-CHS 对 9 5 D 细胞 Hif-1 α mRNA 的表达 (左图) 和 VEGF mRNA 的表达 (右图) 的影响

N 对照; L 低剂量 SC-CHS 100 μ g/ml; H 高剂量 SC-CHS 300 μ g/ml

SC-CHS 对 9 5 D 细胞 VEGF 蛋白表达的影响

N 对照; L 低剂量 SC-CHS 100 μ g/ml; H 高剂量 SC-CHS 300 μ g/ml

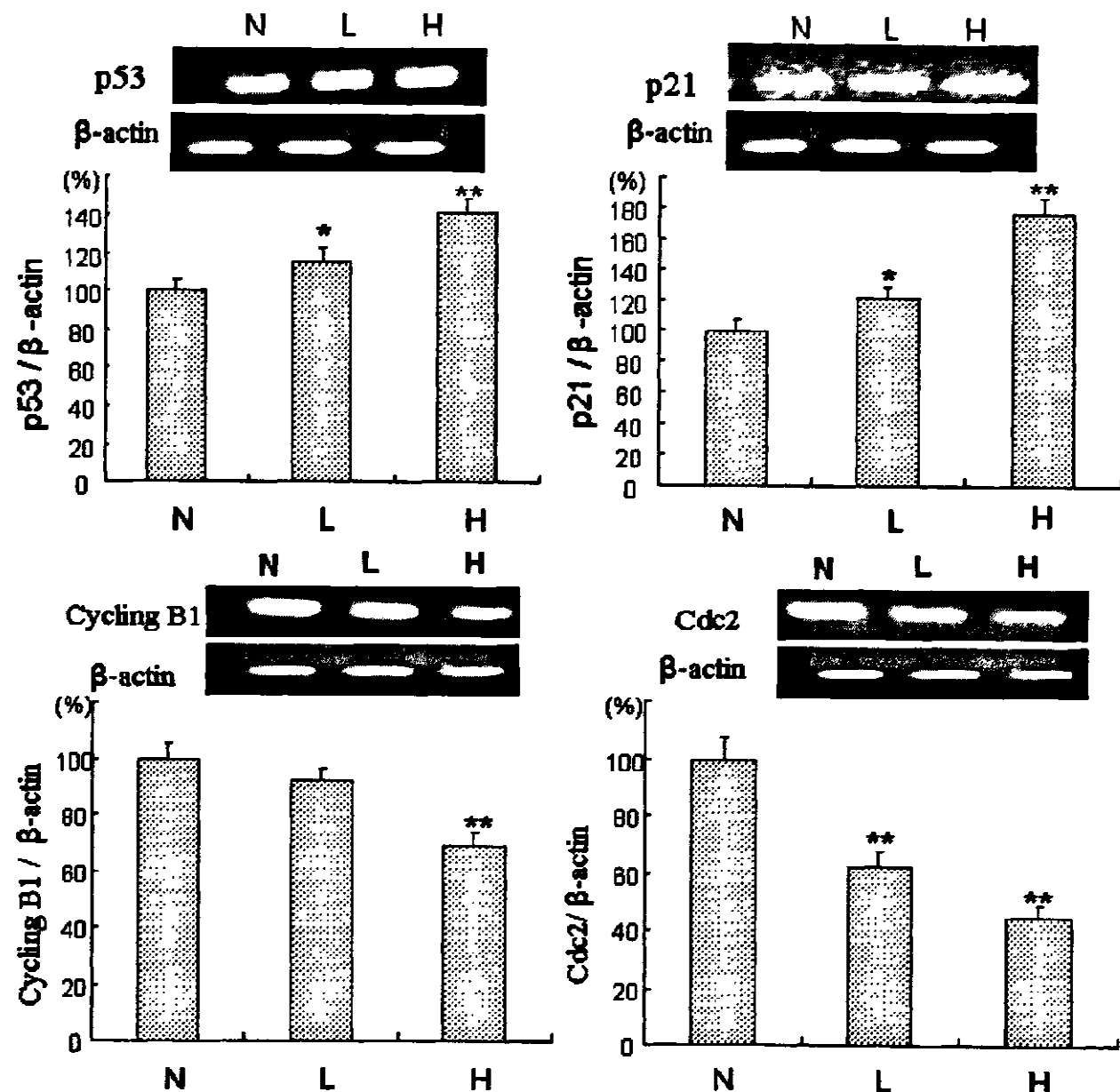
4、影响细胞周期相关基因的表达

SC-CHS对细胞
周期调控相关基因
mRNA表达的影响

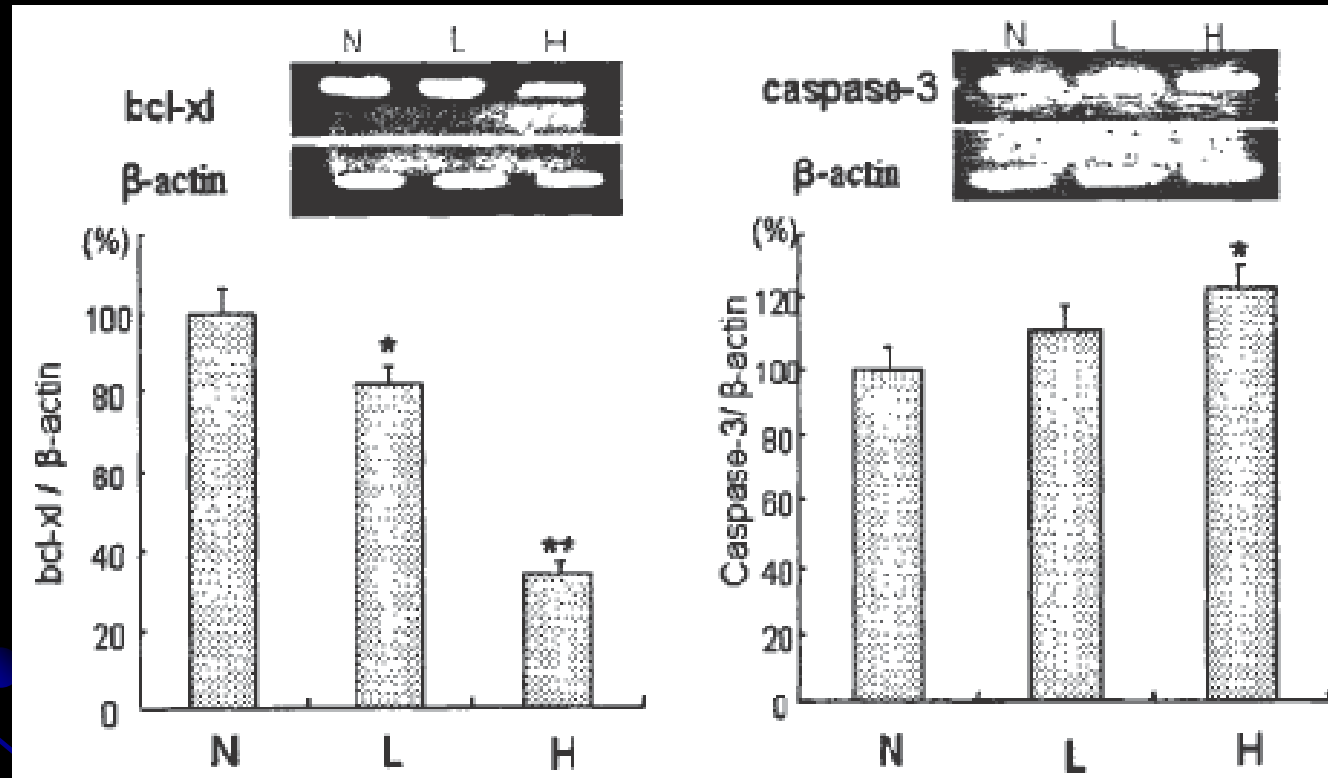
P53、R21: 抑制
细胞分裂;

Cyclin B1、CdC2:
促进细胞分裂。

(李辉, 2011)



5、影响凋亡相关基因的表达



SC-CHS 对凋亡相关基因mRNA表达的影响

Caspase: 促进凋亡; Bcl-2 家族: 抑制凋亡

(李辉, 2011)

6、抑制癌细胞转移

Tab 1 Effect of SC-CHS on the migration of the B16 *in vivo*

| Group | Lung weight/g | Number of nodules | Inhibitory rate/% |
|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Normal | 0.149 ± 0.019 ** | 0 | 0 |
| Model | 0.581 ± 0.137 | 46.2 ± 4.6 | 0 |
| SC-CHS low dosage | 0.311 ± 0.091 ** | 26.3 ± 3.4 ** | 43.07 |
| SC-CHS high dosage | 0.212 ± 0.087 ** | 8.2 ± 4.2 ** | 82.25 |

** $p < 0.01$ vs model



海参硫酸软骨素能明显抑制小鼠黑色素瘤（B16-F10 细胞）肺转移。
李辉，2011

小 结

- 硫酸软骨素在体内外均具有抑制多种肿瘤细胞的生长的活性。
- 硫酸软骨素能抑制肿瘤新生血管的生成。
- 促进肿瘤细胞凋亡。
- 发挥活性的机理是影响了与癌有关的多个基因的表达。



感谢您的光临!